

СОВРЕМЕННЫЕ СТРАТЕГИИ АСИТ БОЛЬНЫХ ПОЛЛИНОЗОМ С ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬЮ К ПЫЛЬЦЕ ЛУГОВЫХ ТРАВ

К.С. Павлова, О.М. Курбачева

ФГБУ «ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА России, г. Москва

Ключевые слова: поллиноз, аллерген-специфическая иммунотерапия, АСИТ, сублингвальная АСИТ, луговые травы, злаковые травы, Оралейр®

В статье обсуждаются принципы выбора оптимальной аллерговакцины для проведения аллерген-специфической иммунотерапии у больных поллинозом с гиперчувствительностью к луговым травам, представлен обзор исследований, посвященных изучению эффективности и безопасности стандартизованного микст-аллергенов пяти луговых трав. Относительно сенсibilизации к аллергенам пыльцы злаковых (луговых) трав предпочтительным является применение микст-аллергена с наиболее полным антигенным представительством, приближенным к естественным условиям экспозиции.

Высокая распространенность и рост заболеваемости поллинозом, с одной стороны, и уникальные возможности аллерген-специфической иммунотерапии (АСИТ) в плане модификации естественного развития заболевания – с другой, определяют необходимость раннего и более широкого применения АСИТ, а также актуальность создания новых аллерговакцин с высокой эффективностью и удобными способами применения.

Особенности клинического течения поллиноза

Чаще всего поллиноз дебютирует в первой половине жизни и, начинаясь с легких проявлений ринита и/или конъюнктивита, имеет тенденцию к утяжелению проявлений. Около 70% больных с течением времени отмечают усиление выраженности симптомов заболевания и повышение потребности в медикаментах [1]. Часть пациентов (25–30%) отмечают присоединение таких симптомов, как кашель или удушье, около 40% – увеличение продолжительности периода обострения заболевания, у 15% пациентов выявляется сенсibilизация к новым причинно-значимым аллергенам, что приводит к увеличению продолжительности сезона обострения или к круглогодичному характеру течения аллергического заболевания. У 50–90% больных аллергический ринит (АР) сочетается с аллергическим

конъюнктивитом, особенно это характерно для пациентов с сезонными проявлениями АР. У детей АР часто сопровождается гипертрофией и воспалением аденоидных вегетаций, что усугубляет течение основного заболевания [2]. Другим осложнением АР является гипертрофическое изменение слизистой оболочки носа и околоносовых пазух с формированием полипов, которые даже после радикальных хирургических вмешательств склонны к рецидивированию. Для пациентов с АР, особенно в сочетании с аденоидитом или полипозом носа, характерны частые респираторные вирусные и бактериальные инфекции с развитием бактериальных синуситов (в том числе пансинуситов). Нередко АР сочетается с серозным средним отитом и евстахиитом. По данным разных авторов, 30–50% больных АР страдают атопической бронхиальной астмой (БА), в то же время 55–85% больных БА отмечают симптомы АР [1–5]. Наличие АР существенно повышает риск развития БА, а также существует взаимосвязь между выраженностью симптомов АР и тяжестью проявлений БА [5].

АСИТ

В соответствии с Российскими национальными клиническими рекомендациями, согласительными документами Всемирной организации здравоохранения (WAO), Европейской Ассоциации Аллергологов и Клинических Иммунологов (ЕААСИ), Американской Академии астмы, аллергии и иммунологии (AAAAI) в терапии аллергического ринита (АР) рекомендуется сочетать элиминационную, медика-

Адрес для корреспонденции

К.С. Павлова

E-mail: ksenimedical@gmail.com

ментозную симптоматическую терапию и АСИТ в тех случаях, когда это возможно [5–8]. Многочисленные двойные слепые контролируемые исследования, систематические обзоры и мета-анализы подтверждают высокий уровень доказательности (Ia) эффективности АСИТ в терапии АР, которая выражается в снижении выраженности симптомов, уменьшении/отмене фармакологической нагрузки, предотвращении трансформации АР в БА, снижении риска расширения спектра причинно-значимых аллергенов [7–13]. Исследования, проведенные в последние годы по изучению механизмов действия АСИТ, показали, что после ее проведения происходит реконструкция иммунного ответа на аллерген:

- восстановление активности Тreg, секретирующих IL-10 и TGFβ;
- ограничение продукции аллерген-специфического IgE;
- увеличение синтеза IgG4 и IgA;
- перестройка представительства Т-лимфоцитов в зоне аллергической реакции;
- индукция Т-клеточной толерантности [9, 14–17].

Таким образом, АСИТ является методом терапии, изменяющим естественный характер течения аллергического заболевания. Проведение АСИТ на ранних стадиях заболевания позволяет предотвратить переход легких форм в более тяжелые, трансформацию АР в БА, что подтверждает необходимость раннего начала АСИТ. Кроме того, в многочисленных исследованиях подтверждено долгосрочное сохранение эффекта АСИТ после прекращения терапии [18].

Риск развития побочных реакций во время проведения инъекционной АСИТ, самой тяжелой из которых является анафилактический шок, необходимость частых визитов в клинику, боязнь инъекций и некоторые другие причины снижают комплаентность пациентов к этому виду лечения, а несвоевременное проведение АСИТ способствует прогрессированию аллергических заболеваний. Появление сублингвальных лечебных аллергенов открыло новую эру применения АСИТ, которая характеризуется высоким профилем безопасности, сопоставимой с инъекционной АСИТ эффективностью и большей приверженностью к лечению. Развитие фармацевтической промышленности и создание новых стандартизованных лечебных аллергенов рождает перед врачом дилемму выбора способа введения аллергена и аллерговакцины в каждом конкретном случае.

Аллергены злаковых трав

При выборе идеальной вакцины необходимо принимать во внимание механизмы сенсибилизации и условия естественной экспозиции аллергенов. По результатам аэропалеонтологических исследований,

проведенных в России, показано, что в этиологии «злаковых» поллинозов характерно одномоментное воздействие пыльцевых аллергенов большого количества причинно-значимых растений, преимущественно относящихся к подсемейству *Мятликовых* или *Овсяницевых (Pooideae)*: тимофеевка луговая, райграс пастбищный, мятлик луговой, ежа сборная, овсяница, костер, лисохвост, душистый колосок, щучка, полевица белая, плевел, пырей ползучий, овес посевной, рожь, ковыль и др. [4]. Семейство *Мятликовые (Poaceae)* или *Злаки (Gramineae)* – одно из самых больших по числу видов семейств покрытосеменных ветроопыляемых (анемофильных) растений, имеющих большое значение в сложении естественных и вторичных растительных сообществ, входит в спектр ведущих семейств флоры России и отдельных регионов. Многолетним злаковым травам отведено первое место в создании газонов, для создания культурных пастбищ и сенокосов в северо-западных, западных и центральных районах лесной зоны, лесостепи, степи. В последние годы селекционная работа по повышению долгодетности, зимостойкости и устойчивости к болезням способствовала более широкому распространению лугопастбищных злаков семейства *Мятликовых* от северо-западной части Европы до Среднего Урала и дальневосточного региона (рис. 1).

Для злаковых аллергенных растений характерно перекрытие (дублирование) в календаре пыления, а также высокая аналогия в морфологии пыльцевых зерен. При наличии положительных кожных тестов и аллерген-специфических IgE порой не представляется возможным с точностью определить растение, являющееся наиболее значимым в формировании сенсибилизации. Это не так важно при проведении элиминационных мероприятий или назначении фармакотерапии, но имеет существенное значение при выборе аллергенов (или аллерговакцины) для проведения специфической иммунотерапии.

Учитывая то, что пациенты сенсибилизированы не к пыльце растений в строгом смысле этого слова, а к определенным молекулам (то есть пыльцевым аллергенам) и выделенным эпитопам, разработка оптимальной вакцины должна проводиться на молекулярном уровне [20].

Большинство больных «злаковым» поллинозом имеют сенсибилизацию к 1- и 5-й группам основных (мажорных) аллергенов, в то время как некоторые пациенты также сенсибилизированы ко 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 10- и 13-й группам аллергенов [21–22]. Существует достаточно доказательств, что обе группы (1- и 5-я) хорошо представлены среди подсемейства *Мятликовые* [22].

Идентичность аминокислотных последовательностей основных (мажорных) аллергенов 1- и 5-й групп у *Мятликовых* составляет 90 и 55–80% соответственно [22–25]. Относительно других групп

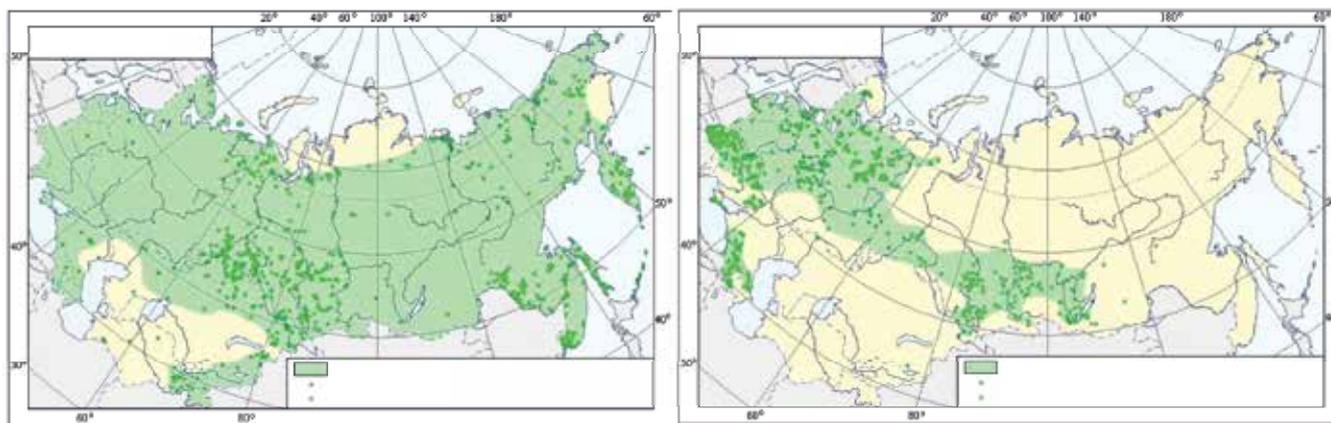


Рис. 1. Распространение мятлика лугового (*Poa pratensis*) и тимopheевки луговой (*Phleum pratense*) на территории Евразии [19]

аллергенов среди *Мятликовых* гомология аминокислотных последовательностей несколько ниже (от 40 до 60%). Однако имеются существенные различия в трехмерной структуре изоформ как основных, так и второстепенных аллергенов между представителями семейства *Мятликовые*, что обуславливает широкий репертуар Т- и В-клеточных эпитопов (рис. 2). При помощи использования масс-спектрометрии были проанализированы основные группы аллергенов среди различных представителей *Мятликовых* [22, 26–27].

Было показано, что аллергены 5-й группы имеют значительную внутри- и межвидовую изменчивость в аминокислотных последовательностях, от 30 до 50 изоформ для каждого вида. Различия в аминокислотной последовательности также способствуют вариативности 1-й группы аллергенов, получая от 5 до 10 основных изоформ, в зависимости от вида.

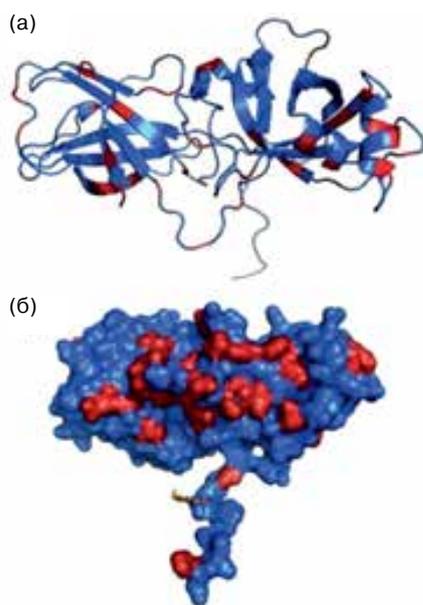


Рис. 2. Трехмерная модель различий в аминокислотных последовательностях 1-й группы аллергенов среди *Мятликовых* (внутри- и межвидовые отличия показаны красным) [22]

Эти различия принципиально важны для развития иммунного ответа, так как распознавание эпитопов Т-клетками и связывание с антителами изотипов IgE и IgG высокоспецифично. Из 14 распознающих Т-клеточных эпитопов, идентифицированных в 1-й группе, только один сохраняется среди пяти видов трав. Существенные различия в средстве связывания с молекулами главного комплекса гистосовместимости HLA-DR приводят к вариативности CD4⁺ Т-клеточного распознавания аллергенов 1- и 5-й групп, выделенных от различных видов трав (табл. 1). От 38 до 85% пациентов демонстрируют ответ на эпитопы, ассоциированные с 1- или 5-й группой аллергенов, ограниченные видом злаковых трав (рис. 3). Таким образом, использование в создании аллерговакцины основных и второстепенных аллергенов, полученных лишь от одного представителя подсемейства *Мятликовые*, например, только аллергенов тимopheевки, существенно ограничивает антигенный репертуар как качественно, так и количественно. В то же время применение смеси пыльцевых аллергенов от различных представителей подсемейства *Мятликовые* лучше отражает естественные условия экспозиции [20, 22, 28] (табл. 2).

Лечебные аллергены злаковых трав

В Европе и Северной Америке разные фармацевтические компании производят аллерговакцины, содержащие экстракты злаковых трав. На сегодняшний день на фармацевтическом рынке России представлены следующие лечебные аллергены:

- Водно-солевые микст- и моноэкстракты и алергоиды луговых (злаковых) трав (Филиал ФГУП «НПО «Микроген» Минздрава России в г. Ставрополь «Аллерген», Россия) для проведения подкожной АСИТ (пкАСИТ);
- Алюсталь «Аллерген пыльцы луговых трав» (АО Сталлержен, Франция) – адсорбированный на суспензии гидроксида алюминия ультрафильтрованный экстракт аллергена из смеси пыльцы злаковых трав (ежа сборная, колосок душистый

Таблица 1. Вариабельность Т-клеточных эпитопов основного аллергена 1-й группы среди различных представителей Мятликовых [22]

	Кандидаты Т-клеточных эпитопов (идентифицированы в Phl p 1.0101)	Вариабельность аминокислотных последовательностей	Соответствующий вид злаковых
1-15	IPKVPPGPNTIATYG	IAKVPPGPNTIAEYG	Lol p 1
		IAKVPPGPNTIAEYG	Poa p 1
23-37	STWYGKPTAAGPKDN	STWYGKPTGAGPKDN	Phl p 1 0102, Dac g 1, Lol p 1, Poa p 1, Ant o 1
43-57	YKDVDKPPFSGMTGC	YKDVDKAPFNGMTGC	Dac g 1, Ant o 1
		YKNVDKAPFNGMTGC	Lol p 1
		YKDVDKAPFSGMTGC	Poa p 1
59-73	NPIPKSGRGCGSCF	NPIPKDGRGCGSCF	Dac g 1, Lol p 1
70-84	GSCFEIKCTKPEACS	GSCFEIKCTKPESCS	Dac g 1, Lol p 1, Poa p 1
100-114	IAAYHFDLSGIAFGS	IAPYHFDLSGHAFGA	Phl p 1 0102
		IAPYHFDLSGHAFGS	Dac g 1, Lol p 1
		IAAYHFDLSGKAFGA	Poa p 1
104-118	HFDLSGIAFGSMAKK	HFDLSGHAFGAMAKK	Phl p 1 0102
		HFDLSGHAFGSMAKK	Dac g 1, Lol p 1
		HFDLSGKAFGAMAKK	Poa p 1
121-135	EQKLSAGEVEIQFR	EQKLSAGELELQFR	Phl p 1 0102, Dac g 1
		EQNRSAGELELQFR	Lol p 1
		EQKLSAGELELQFR	Poa p 1
131-145	EIQFRRVKCKYPEGT	ELQFRRVKCKYPEGT	Phl p 1 0102, Dac g 1
		ELQFRRVKCKYDDT	Lol p 1
		ELKFRVKCEYPEGT	Poa p 1
156-170	NPNYLALLVKFVAGD	NPNYLALLVKYVNGD	Phl p 1 0102
		NPNYLALLVKYVDGD	Dac g 1, Ant o 1
		NPNYLAILVKYVDGD	Lol p 1
		NPNYLALLVKYVTGD	Poa p 1
160-174	LALLVKFVAGDGDVV	LALLVKYVNGDGDVV	Phl p 1 0102
		LALLVKYVDGDGDVV	Dac g 1, Ant o 1
		LAILVKYVDGDGDVV	Lol p 1
		LALLVKYVTGDGDVV	Poa p 1
171-185	GDVVAVDIKEKGKDK	Common to the 5 species	
194-208	GAIWRIDTPEVLKGP	GAIWRIDTPDKLTGP	Phl p 1 0102
		GAIWRVDTPDKLTGP	Dac g 1, Ant o 1
		GAVWRIDTPDKLTGP	Lol p 1
		GSIWRVDTPDKLTGP	Poa p 1
210-224	TVRYTTEGGTKGEAK	TVRYTTEGGTKIEAE	Phl p 1 0102
		TVRYTTEGGTKSEVE	Dac g 1
		TVRYTTEGGTKSEFE	Lol p 1
		TVRYTTEGGTKVEAE	Ant o 1
		TVRYTTEGGTKGEAE	Poa p 1

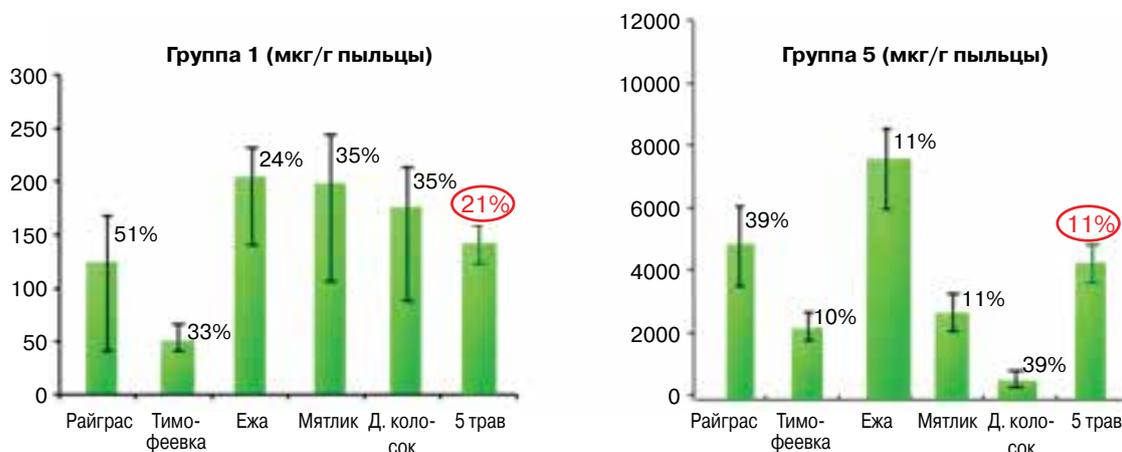


Рис. 3. Колебания количественного состава основных аллергенов 1- и 5-й групп у разных видов луговых трав [20]

Таблица 2. Внутри- и межвидовые различия аллергенного состава среди различных растений семейства *Мятликовые*

Злаки	Основные аллергены (группа 1, группа 5)		Другие аллергены, включая второстепенные (минорные)
Мятлик луговой <i>Poa pratensis</i>	+++	++	2, 4, 6, 7, 10, 12
Ежа сборная <i>Dactylis glomerata</i>	+++	+++	2, 3, 4 (высокий уровень), 7, 12, 13 (высокий уровень)
Душистый колосок <i>Anthoxanthum odoratum</i>	+++	+	2, 4, 6, 7, 12, 13
Райграс (плевел) <i>Lolium perenne</i>	+++	+++	2/3, 4, 10, 11, 12, 13
Тимофеевка луговая <i>Phleum pratense</i>	++	++	2/3, 4, 6 (высокий уровень), 7, 11, 12, 13
Смесь из пяти злаков	от ++ до +++	от ++ до +++	2/3, 4, 6, 7, 11, 12, 13

Примечание: + – низкий уровень; ++ – средний уровень; +++ – высокий уровень.

обыкновенный, плевел многолетний, мятлик луговой, тимофеевка луговая), предназначен для проведения пКАСИТ;

- Оралейр (АО Сталлержен, Франция) таблетки подъязычные – экстракт смеси 5 злаковых трав семейства *Мятликовые* (timoфеевка луговая, плевел многолетний (райграс), мятлик луговой, душистый колосок, ежа сборная), предназначен для проведения сублингвальной АСИТ (сЛАСИТ);

- Н-АЛ лечебный «Смесь трав I» (Sevafarma, Чехия) – водно-солевой экстракт с глицеролом из смеси пыльцевых луговых трав (райграс французский, ежа сборная, овсяница, плевел, рожь посевная, тимофеевка луговая), предназначенный для проведения сЛАСИТ;

- Лайс Грасс (Лофарма, Италия) – таблетированный алергоид из смеси злаковых трав в равных пропорциях (бухарник шерстистый, тимофеевка луговая, мятлик луговой), предназначенный для сЛАСИТ.

Также в процессе регистрации находится препарат Гразакс (ALK-Abello, Дания) – таблетированный экстракт аллергенов пыльцы тимофеевки для проведения сЛАСИТ.

По результатам многочисленных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований эти алерговакцины продемонстрировали высокую эффективность при лечении больных поллинозом с сенсибилизацией к злаковым травам [28–31]. Хотя прямых сравнительных исследований по изучению эффективности АСИТ смесью 5 злаковых трав и моноаллергеном тимофеевки не проводилось, учитывая молекулярные основы внутри- и межвидовых различий в аминокислотных последовательностях и конформационной структуре эпитопов 1- и 5-й групп основных аллергенов представителей семейства *Мятликовые*, а также вариабельность сенсибилизации пациентов к различным группам аллергенов, представляется более эффективным и предпочтительным применение алерговакцин, содержащих экстракты нескольких злаковых трав [20, 28]. В то

же время создание алерговакцин, содержащих экстракты более 5 видов трав, ограничено сложностью воспроизводимости стандартизованного лечебного аллергена и стабильностью конечного продукта от партии к партии.

Выбор метода и лечебного аллергена осуществляет лечащий врач, учитывая наличие показаний и противопоказаний к АСИТ, индивидуальной сенсибилизации пациента, характерологических особенностей и предпочтений пациента. сЛАСИТ имеет следующие преимущества перед пКАСИТ: более высокий уровень безопасности; не требуется частых визитов в клинику; подходит для пациентов, которые боятся инъекций. При отсутствии противопоказаний сЛАСИТ (в силу большей безопасности) является предпочтительным методом проведения АСИТ в педиатрической практике. Дискутабельным на сегодняшний день в мировой практике остается вопрос относительно равнозначной эффективности сЛАСИТ и пКАСИТ.

Хотя первое исследование по применению сЛАСИТ было опубликовано около 25 лет назад и за этот период было создано множество лечебных аллергенных продуктов для сЛАСИТ, отсутствие доказательной базы, обусловленное недостатком контролируемых прямых сравнительных исследований относительно эффективности сЛАСИТ и пКАСИТ, поддерживает дискуссию о том, какой способ введения аллергена является более эффективным. Возможно, что меньшая эффективность сЛАСИТ, характерная для более ранних исследований, обусловлена использованием препаратов и схем с низкими ежедневными и курсовыми дозами лечебных аллергенов. Определенную трудность в проведении систематических обзоров представляет то, что производители аллергенов характеризуют количество аллергенного продукта в своих единицах стандартизации (аллергенные единицы – АЕ, биологические единицы – ВЕ, индекс реактивности – ИР – ИР, единицы белкового азота – РНУ). Недавно предложено охарактеризовать лечебные аллергены

различных производителей по соответствию аллергенных единиц и содержанию основных аллергенов в микрограммах, что позволит сопоставлять результаты исследований по АСИТ, использующих различные лечебные аллергенные продукты [32–35]. Так, содержание основного белка тимофеевки (Phl p 5) в 1 таблетке Оралейра (300 IR) составляет 25 $\mu\text{г}$, в 1 таблетке Гразакса 75 000 SQ-T – 15 $\mu\text{г}$ [29, 36]. Однако необходимо также учитывать модификации аллергенов, направленные на снижение аллергенности и повышение иммуногенности лечебного препарата, присутствие минорных аллергенов и вклад иных компонентов, когда одно и то же содержание основного белка будет потенцировать различный терапевтический ответ. АО Сталлержен в процессе производства проводит стандартизацию лечебных аллергенов с использованием масс-спектрометрии, обеспечивая не только стабильное содержание основных и второстепенных аллергенов, но также учитывает конформационную вариабельность Т- и В-клеточных эпитопов. Перерасчет единиц стандартизации в биоэквивалентных аллергических единицах (BAU), в соответствии с требованиями Food and Drug Administration (FDA), 300 IR Оралейра соответствуют 9000 BAU [37], а 75 000 SQ-T Гразакс содержит 2800 BAU [38].

Обзор исследований с АСИТ с применением таблетированного стандартизованного микст-аллергена пяти луговых трав (Оралейр®)

Эффективность и безопасность с АСИТ стандартизованного микст-аллергена пяти луговых трав (Оралейр®) продемонстрирована в нескольких многоцентровых клинических исследованиях взрослого и детского населения Европы у пациентов с гиперчувствительностью к аллергенам луговых трав.

Как известно, на сегодняшний день не существует биологических маркеров для оценки эффективности АСИТ. Ни предшествующий, ни определяемый после АСИТ уровень аллерген-специфических IgE или IgG4 (равно как и выраженность изменений этих параметров) не могут быть использованы для оценки клинического эффекта у каждого конкретного пациента [1, 8, 39]. Согласно рекомендациям ЕААСI, для оценки эффективности АСИТ предложено использовать шкалу симптомов риноконъюнктивита (RTSS: Rinoconjunctivitis Total Symptom Score), которая включает оценку 6 основных симптомов поллиноза: чихание, зуд в полости носа, ринорею, заложенность носа, зуд глаз, слезотечение. Оценка активности симптомов проводится по шкале от 0 до 3 баллов, где 0 – полное отсутствие симптомов, 1 – легкие симптомы, 2 – симптомы средней тяжести, 3 – тяжелые симптомы. В расчете используется средний балл при наблюдении за пациентом в течение как минимум

двух недель в сезон пыления причинно-значимых аллергенов (ARTSS: Average Rinoconjunctivitis Total Symptom Score). Также учитывается потребность в медикаментах симптоматической терапии – индекс потребности в симптоматических препаратах (RMS: Rescue Medication Score), где 0 – нет потребности в препаратах, 1 – местные и/или системные антигистаминные препараты, 2 – назальные глюкокортикостероиды (ГКС), 3 – пероральные (системные) ГКС. В итоге рассчитывается скорректированный средний балл симптомов с учетом потребности в медикаментах (AAdSS: Average Adjusted Symptom Score). Анализ эффективности основывается на расчете скорректированного среднего значения балла симптомов RTSS до и после лечения между группой, получающей АСИТ, и контрольной группой (placebo) [39]. Также в клинических исследованиях проводят оценку качества жизни (КЖ), связанного с болезнью, с использованием опросника Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire (RQLQ), разработанного Juniper в 1992 г., специально предназначенного для оценки КЖ у больных с аллергическим риноконъюнктивитом [40], и Опросника Quality of life Questionnaire in Asthma patients (AQ20), предназначенного для оценки КЖ больных с БА [41]. Практически во всех клинических исследованиях терапии поллиноза критериями включения являются анамнез сезонного аллергического риноконъюнктивита в течение не менее 2 лет и наличие сенсibilизации к причинно-значимым аллергенам, подтверждаемой положительными результатами кожных прик-тестов (диаметр волдыря не менее 5 мм) и/или повышенным уровнем аллерген-специфических IgE ($\geq 0,35$ кЕд/л). Поскольку интенсивность пыления причинно-значимых растений зависит от климатических условий и подвержена колебаниям от сезона к сезону, оценку выраженности симптомов сопоставляют с концентрацией пыльцы в воздухе посредством пыльцевого мониторинга.

Эффективность и безопасность препарата Оралейр® у взрослых с сезонным аллергическим риноконъюнктивитом, обусловленным повышенной чувствительностью к пыльце луговых трав, неоспоримо доказана в ключевом мультицентровом (42 центра), международном (10 стран), рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, результаты которого были опубликованы в 2007 г. [29]. В исследование были включены 628 взрослых пациентов с историей аллергического риноконъюнктивита (VO34.04) с использованием различных ежедневных доз – 100, 300 и 500 IR. Терапия препаратом Оралейр® сопровождалась статистически значимым по сравнению с плацебо ($p=0,0001$) уменьшением среднего значения RTSS и выраженности каждого симптома по отдельности уже после первого года терапии. Эффективность в

группах, получавших 300 IR (–1,39 [–2,09; –0,69]; $p=0,0001$) и 500 IR (–1,22 [–1,91; –0,53]; $p=0,0006$), была статистически достоверно выше, чем в группе 100 IR, однако побочные реакции в группе 500 IR регистрировались чаще по сравнению с дозой 300 IR. Поскольку более высокая доза (500 IR) не имела преимуществ по эффективности и сопровождалась увеличением частоты нежелательных явлений, ежедневная доза 300 IR была определена как оптимальная [29].

Эффективность и безопасность препарата Оралейр® у детей и подростков с сезонным аллергическим риноконъюнктивитом, обусловленным повышенной чувствительностью к пыльце луговых трав, неоспоримо доказана в мультицентровом, мультинациональном, двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, результаты которого опубликованы в 2009 г. [42]. В исследование были включены 278 детей и подростков в возрасте от 5 до 17 лет с аллергическим риноконъюнктивитом в сочетании/или без атопической БА (VO52.06). Терапия препаратом Оралейр® сопровождалась статистически значимым по сравнению с плацебо ($p=0,0010$) уменьшением среднего значения RTSS и потребности в препаратах первой помощи ($p=0,006$). Результаты ковариационного анализа свидетельствуют об отсутствии влияния поливалентной сенсibilизации и наличия БА на эффективность лечения [42].

Поскольку естественная экспозиция пыльцевых аллергенов в различные сезоны зависит от погодных условий и подвержена значительным колебаниям, для стандартизации аллергенной экспозиции в Австрии (Вена) была создана специальная провокационная камера (АСС: Allergen Challenge Chamber). Камера представляет собой специально оборудованную комнату, в которой участников исследования подвергают воздействию аллергена в фиксированной заранее концентрации на протяжении установленного периода времени. Провокационная камера АСС позволяет воспроизводить идентичные условия экспозиции аллергена и, следовательно, является идеальной для оценки изменения чувствительности каждого отдельного пациента к аллергену во времени. В исследовании эффективности Оралейра® с использованием данной камеры были включены 89 пациентов, которые на протяжении 4 мес получали либо активную терапию в дозе 300 IR, либо плацебо (VO56.07A). Провокационные тесты (ПТ) проводили в условиях АСС до начала лечения, через 1 нед, 1, 2 и 4 мес после начала слАСИТ препаратом Оралейр® [43]. Для проведения ПТ использовали стандартизованную смесь пыльцы луговых трав с созданием строго определенной и тщательно контролируемой концентрации аллергена в комнатном воздухе (1400–1500 пыльцевых зерен/м³). Начало действия препарата определяли как время прове-

дения первого ПТ, при котором различие между основной и контрольной группами по среднему баллу симптомов RTSS впервые достигало статистической значимости, при условии сохранения статистически значимых различий во время последующих тестов. Результаты данного исследования показали, что статистически значимый эффект прослеживался уже после 1 мес от начала терапии Оралейром® ($p=0,0042$) и сохранялся через 2 ($p=0,0203$) и 4 мес ($p=0,0007$) после начала лечения (рис. 4). Даже в условиях приема препарата в дозе 300 IR, начиная с первого дня (в отсутствие фазы набора дозы) Оралейр® отличался хорошей переносимостью [43].

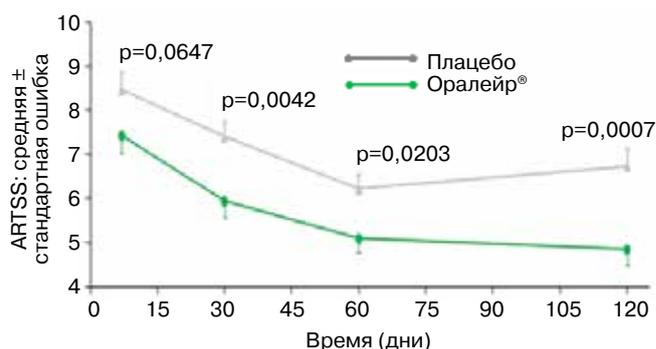


Рис. 4. Раннее наступление эффекта слАСИТ препаратом Оралейр®. Изменение скорректированного среднего балла симптомов риноконъюнктивита (ARTSS) на фоне терапии при проведении провокационного теста в камере Allergen Challenge Chamber [43]

В мультицентровом международном (11 стран, включая Россию) рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании по оценке долгосрочной эффективности слАСИТ препаратом Оралейр® приняли участие 633 пациента (VO53.06). Лечение проводилось по предсезонно-сезонной схеме (4 или 2 мес до начала сезона и в течение всего сезона пыления злаковых растений) на протяжении 3 лет, а также на протяжении еще 2 лет после прекращения слАСИТ продолжалось наблюдение за пациентами с оценкой выраженности симптомов в сезон и потребности в медикаментах первой помощи. Обе активные группы продемонстрировали статистически достоверное уменьшение выраженности симптомов в сравнении с группой плацебо при оценке с помощью шкал ARTSS, ARMS, AAdSS и RQLQ. Выраженность эффекта в группах активного лечения по сравнению с плацебо усиливалась от первого к третьему году терапии, а также данная тенденция (в повышении эффекта) сохранялась в четвертый сезон пыления злаков, то есть уже спустя 1 год после окончания слАСИТ (–1,14 [–2,03; –0,26]; $p=0,0114$) с трендом на дальнейшее уменьшение симптоматики в пятый сезон [44]. Результаты ковариационного анализа свидетельствовали об отсутствии влияния поливалентной

сенсibilизации и наличия легкой атопической БА на эффективность лечения.

Безопасность слАСИТ препаратом Оралейр® оценивалась во всех проводимых клинических исследованиях. Побочные реакции наиболее часто отмечались в фазе набора дозы, были представлены преимущественно местными явлениями легкой или умеренной интенсивности, не требовали лечения и быстро разрешались. Наиболее частые побочные реакции были представлены зудом в ротовой полости, першением в горле, зудом в ушах, отеком слизистой сублингвальной области, покалыванием/зудом языка или кашлем, которые проходили самостоятельно через несколько минут и не требовали отмены терапии. Не было зарегистрировано ни одной тяжелой системной реакции или анафилактического шока. Долгосрочное исследование VO53.06 показало, что интенсивность местных побочных реакций снижается от первого к третьему году терапии [44]. С момента регистрации препарата Оралейр® накоплен общемировой опыт, включающий прием более 20 млн доз Оралейра®, полученных более чем 110 000 пациентов в разных странах [28]. В постмаркетинговом наблюдательном исследовании, проведенном в Германии, продолжавшемся на протяжении 2 лет, среди 1482 пациентов, пролеченных препаратом Оралейр®, отмечено 406 побочных реакций, которые случились у 210 пациентов (14%), из которых было зарегистрировано 33 серьезные побочные реакции у 7 пациентов (0,5%). Большинство побочных реакций зарегистрировано в течение первого года слАСИТ. После окончания исследования 97,7% пациентов признали переносимость препарата Оралейр® как «хорошую» и «очень хорошую», и только 0,9% отметили «плохую» переносимость [45]. Также в Германии по требованию регуляторных органов было проведено два мультицентровых проспективных открытых наблюдательных постмаркетинговых исследования безопасности Оралейра® у детей и взрослых, в которые были включены в общей сложности 1728 человек, 920 из которых были дети и подростки (5–17 лет) [46]. Местные легкие и умеренные реакции регистрировались в среднем в 30% случаев. Серьезные нежелательные явления отмечены у 1 взрослого и 5 детей. Подробно описан один клинический случай: у 10-летнего пациента с историей сезонного аллергического риноконъюнктивита и хорошо контролируемой БА, а также нежелательной реакцией в виде ангиоотека губ в анамнезе на фоне проведения пкАСИТ (в связи с чем она была остановлена) на 26-й день терапии Оралейром® отмечено развитие ангиоотека губ, который сопровождался зудом ладоней и ушей. Данная реакция была купирована ректальным введением ГКС, введения эпинефрина не потребовалось [46].

В России Оралейр® зарегистрирован с 2011 г. Накоплен опыт клинического применения этого препа-

рата в различных регионах РФ. Благодаря высокой эффективности, безопасности и удобству применения препарат широко используется и обретает все большую популярность среди врачей и пациентов.

За весь более чем 25-летний период проведения слАСИТ ни в клинических, ни в постмаркетинговых исследованиях, ни при использовании в рутинной клинической практике не зарегистрировано ни одной фатальной побочной реакции, что подтверждает высокую безопасность слАСИТ [8, 10, 28].

В заключение следует подчеркнуть следующее. Учитывая молекулярные основы внутри- и межвидовых различий в аминокислотных последовательностях и конформационной структуре эпитопов 1- и 5-й групп основных аллергенов представителей семейства *Мятликовые*, а также вариабельность сенсibilизации пациентов к различным группам аллергенов, представляется более эффективным и предпочтительным применение алерговакцин, содержащих экстракты нескольких злаковых трав, с наиболее полным антигенным представительством, приближенным к естественным условиям экспозиции. Разработанный на основе научного подхода и стандартизованный с помощью масс-спектрометрии микст-аллерген пяти луговых трав (Оралейр®) продемонстрировал высокую эффективность и хорошую переносимость при лечении больных поллинозом с повышенной чувствительностью к аллергенам злаковых трав. Развитие фармацевтической промышленности и создание новых алерговакцин для проведения подкожной или сублингвальной АСИТ расширяет возможности этого высокоэффективного метода терапии аллергических заболеваний. Выбор метода и аллергенного препарата для проведения АСИТ должен основываться на индивидуальном подходе в каждом конкретном случае с учетом клинически значимой сенсibilизации и прежде всего на наличии показаний при отсутствии противопоказаний к данному виду терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Курбачева О.М. Клинические, патогенетические и экономические аспекты применения аллерген-специфической иммунотерапии. Диссертация д-ра мед. наук. М., 2007, 198 с.
2. Карпова Е.П. Лечение аллергического ринита у детей. М., Гэотар-Медиа. 2007, 112 с.
3. Ильина Н.И. Аллергология в различных регионах России по результатам клинико-эпидемиологических исследований. Диссертация д-ра мед. наук. М., 1996, 225 с.
4. Хайтов Р.М., Богова А.В., Ильина Н.И. Эпидемиология аллергических заболеваний России. Иммунология. 1998, № 3, с. 4-9.
5. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 Update. Allergy (Suppl. 86). 2008, v. 63, p. 1-160.
6. Аллергология. Фармакотерапия без ошибок. Руководство для врачей. Под ред. Р.М. Хайтова. М.: «Е-нотго». 2013, 496 с.
7. Bousquet J., Lockey R., Malling H.J. WHO Position Paper. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. Allergy. 1998, v. 53, suppl. No. 44, p. 1-42.
8. Canonica et al. Sublingual immunotherapy: World Allergy Organization position paper 2013 update. World Allergy Organization Journal. 2014, v. 7, p. 6, <http://www.waojournal.org/content/7/1/6>.