



Эпопея об АСИТ

Аллергенспецифическая иммунотерапия (АСИТ) – эффективный метод лечения аллергических заболеваний, характеризующийся обширной доказательной базой. В настоящее время АСИТ успешно применяется при контролируемой бронхиальной астме легкой и среднетяжелой степени, аллергическом рините, конъюнктивите. АСИТ позволяет предупредить переход заболевания в более тяжелую форму, способствует достижению длительной ремиссии и повышению качества жизни пациентов.



Профессор, д.м.н.
Н.Г. Астафьева

Как отметила д.м.н., заведующая кафедрой клинической иммунологии и аллергологии Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского, профессор Наталья Григорьевна АСТАФЬЕВА, аллергенспецифическая иммунотерапия (АСИТ) – метод с более чем столетней историей сегодня переживает вторую молодость в сфере развития новейших технологий. История АСИТ – это длинный путь от эмпирических знаний, индивидуального опыта к доказательной медицине и применению в реальной практике. Впервые АСИТ как метод была описана в 1911 г. британски-

Роман BREATH. Зачем нужны исследования в реальной практике

ми аллергологами Леонардом Нуном и Джоном Фрименом. В нашей стране научный и врачебный опыт использования АСИТ неразрывно связан с именем академика А.Д. Адо. Под его руководством проводились исследования аллергенов, изучалась проблема их стандартизации, впервые начали создаваться и внедряться в практическое здравоохранение методы аллергенспецифической диагностики и АСИТ при поллинозах и других аллергических состояниях. Многолетний российский опыт применения АСИТ при аллергии, в том числе бронхиальной астме (БА), подтвердил ее высокую эффективность.

Последние десятилетия на смену эмпирическим исследованиям, исследованиям типа «случай – контроль» пришла доказательная медицина.

По мнению Арчибалда Кокрана – основоположника идеи доказательной медицины, общество пребывает в неведении об истинной эффективности терапевтических вмешательств. По современным стандартам, адекватно оценить эффективность методов лечения и профилактики можно только в до-

казательных и объективных рандомизированных контролируемых испытаниях.

В основе оценки вмешательств в доказательной медицине лежит принцип трех E: efficacy (эффективность), effectiveness (действенность), efficiency (экономическая эффективность). Данные клинических исследований считаются золотым стандартом, хотя и не всегда отражают реальную клиническую картину¹.

Об эффективности лечения свидетельствуют результаты систематических обзоров рандомизированных клинических исследований (РКИ) или отдельных РКИ. В случае подтверждения эффективности АСИТ возникают сложности с использованием критериев доказательной медицины, планированием РКИ и оценкой их результатов из-за гетерогенности условий (различные аллергены и экстракты, популяции, дозировки, нозологии). Кроме того, оценку эффективности АСИТ затрудняет значительная вариабельность экспозиции аллергенов, обусловленная разными климатическими условиями. Тем не менее данные многочисленных РКИ и метаанализов свидетельству-

¹ Lupinek C., Wollmann E., Valenta R. Monitoring allergen immunotherapy effects by microarray // Curr. Treat. Options Allergy. 2016. Vol. 3. P. 189–203.



Сателлитный симпозиум компании «Сталлержен»

ют о высокой клинической значимости и валидности АСИТ²⁻⁴. Результаты большинства экономических исследований однозначно подтвердили, что в отличие от фармакотерапии как подкожная, так и сублингвальная АСИТ экономически более обоснованна.

Вместе с тем доказательная медицина имеет определенные ограничения. Ключевое из них – работа с однородными группами больных. Врач, следуя методологии доказательной медицины, по сути имеет дело со среднестатистической популяцией. Расчет делается на то, что особенности конкретного больного, получающего лечение, будут иметь меньшее значение, чем общее клиническое сходство симптоматики с течением заболевания у пациентов, участвующих в РКИ⁵.

Доказательная медицина подразумевает группу пациентов, реальная клиническая практика – конкретного больного. В ряде случаев стандарты не учитывают нештатные ситуации и особенности пациентов. Не случайно все большую актуальность приобретает новый вектор движения – персонализированный подход. Персонализированная медицина, основанная на принципах предсказательности, профилак-

тики, персонализированности и участия пациента (партисипативность)¹, не заменяет доказательную медицину в силу отказа от объединения пациентов в однородные группы. Она предполагает дальнейшее разделение этих групп в соответствии с основными индивидуальными особенностями – геномом, данными биохимических анализов или образом жизни (биомаркерами). При этом из множества потенциальных характеристик выбирают только те, которые непосредственно связаны с течением заболевания или применением основного лекарственного средства.

Ключевая задача персонализированной медицины – использовать новейшие достижения биологии и практической медицины для внедрения научных достижений в практику здравоохранения. Для успешного продвижения персонализированной медицины в аллергологии необходимо использовать новейшие методы диагностики, геномные и молекулярные технологии, методы мониторинга АСИТ с помощью микрочипов.

Роль АСИТ в клинической практике подтверждает анализ сильных и слабых сторон терапии, потенциальных угроз. По данным анализа сильных и слабых сторон, перспектив и ограничений

для АСИТ (Strengths, Weaknesses, Opportunities, and Threats – SWOT)⁶, уровень понимания пациентами с аллергией и регуляторными органами значимости АСИТ как вмешательства, уменьшающего затраты и улучшающего качество жизни, достаточно низкий. Для системы здравоохранения важна оценка метода АСИТ в более широкой группе пациентов, репрезентативной для повседневной клинической практики, а также солидная база данных по неизбирательной группе пациентов с разной сопутствующей патологией, образом жизни и т.д. Данные, полученные в РКИ, должны быть подтверждены результатами клинической практики. Только тогда можно говорить об убедительности полученной информации.

Как известно, аллергические заболевания дыхательных путей характеризуются прогрессирующим и постепенно усугубляющимся течением. При этом симптоматическая терапия не решает данную проблему^{7, 8}. У многих пациентов симптомы аллергии сохраняются даже на фоне адекватной фармакотерапии⁹. 20–30% пациентов с аллергическим ринитом не удовлетворены текущей терапией^{10, 11}. У каждого пятого пациента с сезонным аллергическим ринитом

² Calderón M.A., Casale T.B., Togias A. et al. Allergen-specific immunotherapy for respiratory allergies: from meta-analysis to registration and beyond // J. Allergy Clin. Immunol. 2011. Vol. 127. № 1. P. 30–38.

³ Bacharier L.B., Boner A., Carlsen K.H. et al. Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report // Allergy. 2008. Vol. 63. № 1. P. 5–34.

⁴ Muraro A., Lemanske R.F., Hellings P.W. et al. Precision medicine in patients with allergic diseases: Airway diseases and atopic dermatitis-PRACTALL document of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology // J. Allergy Clin. Immunol. 2016. Vol. 137. № 5. P. 1347–1358.

⁵ Петров В.И. Клиническая фармакотерапия и фармакотерапия в реальной врачебной практике: мастер-класс. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011.

⁶ Jutel M., Agache I., Bonini S. et al. International consensus on allergy immunotherapy // J. Allergy Clin. Immunol. 2015. Vol. 136. № 3. P. 556–568.

⁷ www.paracels.net/files/paracels/docs/therapeutic_forum/New_about_ASIT_researchre_BREATHE.pdf.

⁸ Bousquet J., Khaltaev N., Cruz A.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) // Allergy. 2008. Vol. 63. Suppl. 86. P. 8–160.

⁹ Cox L., Calderon M.A. Subcutaneous specific immunotherapy for seasonal allergic rhinitis: a review of treatment practices in the US and Europe // Curr. Med. Res. Opin. 2010. Vol. 26. № 12. P. 2723–2733.

¹⁰ Valovirta E., Myrseth S.E., Palkonen S. The voice of the patients: allergic rhinitis is not a trivial disease // Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol. 2008. Vol. 8. № 1. P. 1–9.

¹¹ Marple B.F., Fornadley J.A., Patel A.A. et al. Keys to successful management of patients with allergic rhinitis: focus on patient confidence, compliance, and satisfaction // Otolaryngol. Head. Neck. Surg. 2007. Vol. 136. Suppl. 6. P. S107–124.

аллергология и иммунология



контроль над заболеванием отсутствует или недостаточен¹²⁻¹⁴. Как показали результаты опроса, 32% пациентов с впервые выявленным аллергическим ринитом хотели бы полностью излечиться от заболевания, а не просто облегчить симптомы¹⁵.

Таким образом, данные наблюдений за пациентами влияют на принятие решений и служат единственным доказательством клинической эффективности терапии.

На основании данных, полученных в реальной клинической практике, были пересмотрены долгосрочные доказательные результаты в отношении сублингвальной иммунотерапии (СЛИТ). Показаны различия между АСИТ и фармакотерапией по долгосрочным преимуществам, эффективности и профилактике^{8,16}.

Что касается регистрации АСИТ, рекомендации Европейского агентства по лекарственным средствам базируются на доказательствах эффективности в течение двух лет по окончании лечения, а также безопасности использованных препаратов. Недостаточный объем доказательных данных клинических исследований об эффективности АСИТ через два года после лечения обуславливает необходимость изучения долгосрочной эффективности и профилактического эффекта в реальной клинической практике¹⁷. Данные реальной клинической практики направлены на подтверждение значимости АСИТ, поскольку только препараты АСИТ

способны модифицировать течение аллергического заболевания.

Программа клинической разработки и пострегистрационный опыт применения сублингвальных препаратов для АСИТ, в частности препарата, содержащего пыльцу пяти трав, включает проведение РКИ, пострегистрационных исследований и исследований в реальных клинических условиях.

Компания «СталлерженГрир» инициировала программу BREATN (Bringing Real-world Evidence to Allergy Treatment for Health) по АСИТ для проведения исследований в реальной клинической практике. В программу BREATN было включено три длительных исследования (до восьми лет наблюдения) по трем аллергенам (злаковые травы, береза и клещи домашней пыли). Одно из исследований представляло собой ретроспективный анализ рецептов, выписанных в Германии пациентам с аллергическим ринитом, аллергией к злаковым травам (с астмой и без астмы на момент начала лечения)¹⁸. Использовалась база данных системы мониторинга здоровья пациентов. Информация включала закодированный номер идентификационного страхового свидетельства, пол, год рождения пациентов. В данном исследовании участвовали две когорты больных аллергическим ринитом умеренной и тяжелой степени тяжести, провоцируемым пыльцой трав. Основную группу составил 2851 пациент, получавший СЛИТ в 2009–2012 гг. (таблетки, содержащие пыльцу пяти трав, принимали

1466 пациентов, СЛИТ в таблетках, содержащих пыльцу тимopheевки луговой, – 1385 пациентов), контрольную – 71 275 пациентов, которые получали только терапию аллергического ринита без АСИТ в анамнезе. Первичной целью исследования стала оценка влияния СЛИТ таблетками, содержащими пыльцу пяти или одного вида трав, продолжительностью как минимум два года на долгосрочный контроль аллергического ринита. Вторичные цели – оценка влияния СЛИТ на развитие и прогрессирование БА. Перед началом исследования отмечался сопоставимый статус БА в группах. Пациентов наблюдали во время лечения и по окончании СЛИТ. Данные показали, что после прекращения лечения частота использования препаратов против аллергического ринита в группе больных, принимавших СЛИТ-таблетки, была на 18,8% ниже, чем в группе пациентов, не получавших АСИТ. Подгрупповой анализ в группе пациентов, получавших таблетки, содержавшие пыльцу пяти трав, выявил более существенную разницу с контрольной группой – 20,2%. В группе пациентов, получавших СЛИТ, изменились сроки введения противоастматических лекарственных средств во время лечения и после его прекращения. Так, по окончании СЛИТ частота использования противоастматических препаратов в группе СЛИТ была на 16,7% ниже, чем в группе пациентов, не получавших АСИТ. Исследователи пришли к заключению, что конт-

¹² White P., Smith H., Baker N. et al. Symptom control in patients with hay fever in UK general practice: how well are we doing and is there a need for allergen immunotherapy? // Clin. Exp. Allergy. 1998. Vol. 28. № 3. P. 266–270.

¹³ Bousquet J., Bachert C., Canonica G.W. et al. Unmet needs in severe chronic upper airway disease (SCUAD) // J. Allergy Clin. Immunol. 2009. Vol. 124. № 3. P. 428–433.

¹⁴ Larsen J.N., Broge L., Jacobi H. Allergy immunotherapy: the future of allergy treatment // Drug. Discov. Today. 2016. Vol. 21. № 1. P. 26–37.

¹⁵ Hellings P.W., Dobbels F., Denhaerynck K. et al. Explorative study on patient's perceived knowledge level, expectations, preferences and fear of side effects for treatment for allergic rhinitis // Clin. Transl. Allergy. 2012. Vol. 2. № 1. P. 9.

¹⁶ Jutel M., Agache I., Bonini S. et al. International consensus on allergy immunotherapy // J. Allergy Clin. Immunol. 2015. Vol. 136. № 3. P. 556–568.

¹⁷ Kristiansen M., Dhami S., Netuveli G. et al. Allergen immunotherapy for the prevention of allergy: a systematic review and meta-analysis // Pediatr. Allergy Immunol. 2017. Vol. 28. № 1. P. 18–29.

¹⁸ Zielen S., Devillier P., Heinrich J. et al. Sublingual immunotherapy provides long-term relief in allergic rhinitis and reduces the risk of asthma: a retrospective, real-world database analysis // Allergy. 2018. Vol. 73. № 1. P. 165–177.



Сателлитный симпозиум компании «Сталлержен»

роль аллергического ринита под действием СЛИТ предотвращает начало терапии БА и снижает потребность в противоастматических препаратах.

Результаты исследования отражают реальную клиническую картину и эффективность СЛИТ у пациентов с аллергическими заболеваниями. К преимуществам исследования BREATН относятся обширная когорта, репрезентативная на национальном уровне, сравнение СЛИТ со стандартной терапией.

Кроме того, данные за продолжительный отрезок времени позволяют делать долговременные выводы по применению лечения. На основании данных, полученных в течение девяти лет наблюдения за пациентами, можно оценить эффективность в долгосрочной перспективе.

Подводя итог, профессор Н.Г. Астафьева отметила, что, согласно результатам исследования BREATН, при использовании таблеток, содержащих пыльцу пяти трав, достигается долгосрочный профилактический эффект. Применение СЛИТ в клинической практике гарантирует контроль аллергического ринита после прекращения лечения, снижает риск возникновения БА и улучшает ее контроль.

Подводя итог, профессор Н.Г. Астафьева отметила, что, согласно результатам исследования BREATН, при использовании таблеток, содержащих пыльцу пяти трав, достигается долгосрочный профилактический эффект. Применение СЛИТ в клинической практике гарантирует контроль аллергического ринита после прекращения лечения, снижает риск возникновения БА и улучшает ее контроль.

Драма в трех актах. «И это все о ней...»

Акт первый. Лирический. Возможности АСИТ в профилактике астмы

Симпозиум продолжили д.м.н., профессор, заведующая отделением бронхиальной астмы Института иммунологии ФМБА России Оксана Михайловна КУРБАЧЕВА и д.м.н., профессор кафедры клинической аллергологии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования Наталья Михайловна НЕНАШЕВА. Они обсудили роль АСИТ в профилактике и лечении аллергических заболеваний в формате дискуссии.

Профессор О.М. Курбачева подчеркнула, что аллерген-зависимые заболевания по-прежнему неизлечимы, но появилась возможность их модификации и предотвращения прогрессирования с помощью АСИТ. Мировой опыт клинического применения АСИТ нашел отражение в ряде международных и национальных рекомендаций, основанных на обширной доказательной базе. Речь, в частности, идет о клинических рекомендациях по АСИТ, подготовленных Российской ассоциацией аллергологов и клинических иммунологов (РААКИ) в 2013 г., и федеральных кли-

нических рекомендациях по диагностике и лечению БА. Согласно последним, доказательств, что нефармакологическими методами можно влиять на течение БА, недостаточно. Необходимы широкомасштабные клинические исследования. В данных рекомендациях изложены также перспективы первичной профилактики БА с использованием АСИТ у пациентов с аллергическим ринитом. Многие эксперты утверждают, что для повышения уровня доказательности необходимы дополнительные исследования по профилактике БА и проведению АСИТ. В последних рекомендациях по лечению аллергического ринита у детей, изданных совместно педиатрами и аллергологами-иммунологами, говорится, что АСИТ предотвращает прогрессирование заболеваний, снижает риск формирования БА у пациентов с аллергическим ринитом и конъюнктивитом¹⁹.

Решая вопрос о проведении АСИТ, следует учитывать вероятность расширения спектра сенситбилизации. АСИТ не относится к обязательным методам лечения, но, по мнению экс-



Профессор, д.м.н.
О.М. Курбачева



Профессор, д.м.н.
Н.М. Ненашева

пертов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), профилактический эффект иммунотерапии может быть выше, если она инициирована на раннем этапе аллергологического про-

¹⁹ www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr_ar.pdf.



Аллергенспецифическая иммунотерапия не относится к обязательным методам лечения, но, по мнению экспертов Всемирной организации здравоохранения, профилактический эффект иммунотерапии может быть выше, если она инициирована на раннем этапе аллергологического процесса, когда прогрессирование заболевания еще можно предотвратить

цесса, когда прогрессирование заболевания еще можно предотвратить.

Профессор Н.М. Ненашева акцентировала внимание аудитории на результатах систематического обзора и метаанализа, включавших 32 исследования эффективности иммунотерапии аллергенами для превенции аллергии²⁰.

Доказательная база РКИ подтверждает профилактический эффект АСИТ. Исследователи сделали неоднозначные выводы. Например, пока нельзя утверждать, что АСИТ профилактирует развитие первого аллергического заболевания. В то же время профилактическое действие АСИТ на развитие БА доказано, особенно у детей с аллергическим ринитом. При этом неясно, сохраняется ли это преимущество в течение длительного периода. Во всех исследованиях

доказана польза АСИТ в отношении профилактики развития БА у детей с аллергическим ринитом и конъюнктивитом.

В открытом контролируемом исследовании пациенты с аллергическим риноконъюнктивитом, обусловленным аллергией к пыльце трав или березы, были обследованы через десять лет от начала трехлетнего курса АСИТ²¹. Уже через три года после терапии зафиксирована достоверная разница по частоте возникновения астмы в группе пациентов, не получавших АСИТ, и в группе больных, получавших ее. Установлено, что АСИТ снижает риск развития БА у пациентов с аллергическим риноконъюнктивитом.

В трехлетнем открытом исследовании с участием 113 детей с аллергическим ринитом, обусловленным аллергией к пыльце злаковых трав, в группе пациентов, не получавших СЛИТ, БА развивалась в 3,8 раза чаще, чем в группе пациентов, получавших СЛИТ²².

На основании данных исследований можно сделать вывод, что АСИТ в 2,5 раза снижает риск развития БА у детей с аллергическим ринитом и риноконъюнктивитом.

Р.А. Eng и соавт. установили, что клинический и профилактический (в отношении новой сенсibilизации и риска развития БА) эффекты АСИТ сохраняются спустя 12 лет после ее окончания²³.

Данные крупномасштабного ретроспективного когортного

исследования в Германии продемонстрировали, что АСИТ при аллергическом рините эффективно предотвращает развитие БА у взрослых. Проанализирована когорта 118 754 больных аллергическим ринитом (средний возраст 37 лет) без БА, которые не получали АСИТ в 2005 г. Эти пациенты были разделены на две группы: в первой АСИТ назначали с 2006 г., во второй иммунотерапию не назначали. В обеих группах оценивали относительный риск развития БА с 2007 по 2012 г. Астма диагностирована у 1646 (1,4%) пациентов. Риск развития БА был значительно ниже у тех, кто получал АСИТ с 2006 г. Кроме того, при использовании АСИТ в течение трех лет и более отмечался более высокий превентивный эффект в отношении БА, чем при АСИТ продолжительностью менее трех лет²⁴.

Метаанализ в рамках подготовки гайдлайна по АСИТ в профилактике астмы продемонстрировал, что подкожная иммунотерапия (ПКИТ) и СЛИТ с очень высоким уровнем доказательности положительно влияют на профилактику развития БА²⁵. В отношении развития новой сенсibilизации уровень доказательности несколько ниже.

Можно ли предотвратить развитие аллергического ринита, а впоследствии и астмы у генетически предрасположенных пациентов? В данном контексте интерес представляют когортные исследования факторов риска развития БА и атопичес-

²⁰ Kristiansen M., Dhimi S., Netuveli G. et al. Allergen immunotherapy for the prevention of allergy: A systematic review and meta-analysis // *Pediatr. Allergy Immunol.* 2017. Vol. 28. № 1. P. 18–29.

²¹ Jacobsen L., Niggemann B., Dreborg S. et al. Specific immunotherapy has long-term preventive effect of seasonal and perennial asthma: 10-year follow-up on the PAT Study // *Allergy.* 2007. Vol. 62. № 8. P. 943–948.

²² Novembre E., Galli E., Landi F. et al. Coseasonal sublingual immunotherapy reduces the development of asthma in children with allergic rhinoconjunctivitis // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2004. Vol. 114. № 4. P. 851–857.

²³ Eng P.A., Borer-Reinhold M., Heijnen I.A., Gnehm H.P. Twelve-year follow-up after discontinuation of preseasonal grass pollen immunotherapy in childhood // *Allergy.* 2006. Vol. 61. № 2. P. 198–201.

²⁴ Schmitt J., Schwarz K., Stadler E., Wüstenberg E.G. Allergy immunotherapy for allergic rhinitis effectively prevents asthma: Results from a large retrospective cohort study // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2015. Vol. 136. № 6. P. 1511–1516.

²⁵ Cardona V., Luengo O., Labrador-Horrillo M. Immunotherapy in allergic rhinitis and lower airway outcomes // *Allergy.* 2017. Vol. 72. № 1. P. 35–42.



Сателлитный симпозиум компании «Сталлержен»

ких заболеваний. Так, в когортном многоцентровом исследовании MAS с участием 1314 детей (с рождения до 20 лет) изучали эволюцию атопических заболеваний и факторы риска развития БА²⁶. Результаты этого и других аналогичных исследований подтвердили, что воздействие ингаляционных аллергенов не является главной причиной детерминантной астмы. Но чувствительность к ингаляционным аллергенам и сохранение сенсибилизации в детском возрасте влияют на развитие бронхообструктивного синдрома (БОС) в школьном возрасте. У детей с неаллергическим БОС купирование симптомов и нормальное функционирование легких наблюдаются в период полового созревания. Аллергический ринит у детей дошкольного возраста служит предиктором последующего формирования БА.

Из сказанного следует, что во избежание развития БА важно предотвратить развитие аллергического ринита либо своевременно начать его лечение с использованием АСИТ. Совпадение экспозиции риновирусов и сенсибилизации значительно повышает риск развития детской БА. Наличие риновирусной инфекции у пациента с персистирующей IgE-сенсибилизацией свидетельствует о высоком риске развития БОС²⁷.

Знание молекулярных механизмов аллергии позволяет установить последовательность развития клинических симптомов атопических заболеваний. Наличие атопии определяет формирование такого феномена,

как аллергический марш. При этом вначале появляются IgE-антитела к одному аллергенному компоненту. Далее может развиваться олигосенсибилизация к двум-трем компонентам. Впоследствии она становится множественной. Чем больше сенсибилизаций, тем к большему компонентам аллергена вырабатываются IgE-антитела. Увеличивается риск возникновения клинических проявлений. Полисенсибилизация усугубляет течение заболевания, способствует возникновению тяжелых аллергических симптомов и вовлечению в процесс новых органов-мишеней^{28, 29}.

Исходя из сказанного, возможными стратегиями профилактики БА являются формирование устойчивости к инфекциям, влияние на локальное воспаление, активность и трафик миелоидных клеток, а также профилактика и регресс атопической сенсибилизации. Среди средств профилактики развития БА выделяют противовирусные вакцины, бактериальные экстракты и лизаты, интерфероны, моноклональные антитела к IgE, антагонисты интерлейкинов 4 и 13, активаторы T-регуляторных клеток. Эффективными и патогенетически обоснованными методами профилактики астмы являются ПКИТ и СЛИТ.

По словам профессора О.М. Курбачевой, профилактический эффект АСИТ подтвержден в ряде рандомизированных исследований. Доказано, что на фоне проведения ПКИТ и СЛИТ БА значительно реже развивается у пациентов, исходно стартовавших с изолированного

Клинический и профилактический (в отношении новой сенсибилизации и риска развития бронхиальной астмы) эффекты аллергенспецифической иммунотерапии сохраняются спустя 12 лет после ее окончания

аллергического ринита. Тем не менее в РКИ изучают специально сформированные когорты однородных пациентов, которые в реальной жизни встречаются достаточно редко. Кроме того, РКИ не отвечают на вопросы, касающиеся длительности эффективности. Доказательная медицина не может исключить опыт врачей и предпочтения пациентов.

Результаты исследования BREATH отражают реальную клиническую практику. Так, доказано, что АСИТ оказывает долгосрочный профилактический эффект, предотвращая возникновение и прогрессирование БА, а также обеспечивает контроль течения аллергического ринита. Подтверждена клиническая эффективность СЛИТ таблетками, содержащими пыльцу пяти трав, при аллергическом рините, а также в профилактике развития БА.

Основываясь на последних метаанализах, можно сделать вывод о необходимости проведения более крупных исследований, в том числе в нашей стране, подтверждающих профилактический эффект АСИТ в долгосрочной перспективе.

²⁶ Lau S., Illi S., Sommerfeld C. et al. Early exposure to house-dust mite and cat allergens and development of childhood asthma: a cohort study. Multicentre Allergy Study Group // Lancet. 2000. Vol. 356. № 9239. P. 1392–1397.

²⁷ Soto-Quiros M., Avila L., Platts-Mills T.A. et al. High titers of IgE antibody to dust mite allergen and risk for wheezing among asthmatic children infected with rhinovirus // J. Allergy Clin. Immunol. 2012. Vol. 129. № 6. P. 1499–1505.

²⁸ Rochat M.K., Illi S., Ege M.J., Lau S. Allergic rhinitis as a predictor for wheezing onset in school-aged children // J. Allergy Clin. Immunol. 2010. Vol. 126. № 6. P. 1170–1175.

²⁹ Posa D., Perna S., Resch Y. et al. Evolution and predictive value of IgE responses toward a comprehensive panel of house dust mite allergens during the first 2 decades of life // J. Allergy Clin. Immunol. 2017. Vol. 139. № 2. P. 541–549.

**Акт второй. Детективный. Клещи домашней пыли повсюду**

Основным компонентом домашней пыли являются клещи домашней пыли (КДП). По словам профессора О.М. Курбачевой, аллергены КДП в нашей стране только недавно стали рассматривать как значимый диагностический фактор в развитии аллергических заболеваний. В отличие от пыльцы растений клиническая симптоматика в ответ на провокацию аллергенами КДП обычно стерта. С возрастом уровень сенсибилизации к аллергенам КДП повышается. Аллергены КДП по сути являются ведущей причиной респираторной аллергии, часто не выявляемой. Будучи самыми распространенными бытовыми аллергенами, присутствующими круглый год, они негативно влияют на здоровье человека, постоянно вызывая симптомы аллергии³⁰. Симптомы аллергии на КДП усугубляются в условиях, способствующих росту клещей (температура воздуха около 25 °С, относительная влажность – 75%). Пиковый сезон – с конца лета до поздней осени³¹. Таким образом, вследствие широкого распространения КДП и связанных с ними клинических симптомов аллергия на КДП представляет собой значимую социально-экономическую и медицинскую проблему. В многоцентровом исследовании с участием 15 160 пациентов из 15 стран анализировали

сенсибилизацию к различным аллергенам на основании результатов кожных прик-тестов. Первое место по распространенности заняли аллергены КДП, второе – аллергены из пыльцы луговых трав³².

Результаты исследования спектра сенсибилизации у взрослых больных атопической БА показали, что поливалентная сенсибилизация к ингаляционным аллергенам нескольких групп имеет место в большинстве случаев – 84%. При этом доля КДП среди аллергенов весьма значительна³³.

Докладчик напомнила, что сенсибилизация к домашней пыли не означает сенсибилизацию к КДП. Домашняя пыль включает множество различных компонентов, как нейтральных, так и потенциальных аллергенов (почва, песок, кожа человека, шерсть животных, дым, выхлопы, строительная пыль, различные микроорганизмы, цветочная пыльца и др.). Поэтому АСИТ назначают, если доказана IgE-зависимая природа заболевания (результаты кожных тестов и/или уровень специфических IgE второго класса реакции и выше), определены аллергены, ответственные за развитие клинических симптомов заболевания. Элиминационные мероприятия проводят до начала АСИТ, особенно в отношении бытовых

круглогодичных аллергенов. Кроме того, необходима терапия потенциальных обострений интеркуррентных болезней.

Несмотря на разнообразие бытовых средств для борьбы с аллергенами домашней пыли (противоаллергенные чехлы на подушки, воздухоочистители, увлажнители воздуха, гипоаллергенная бытовая химия, противоаллергенные пылесосы и др.), а также лекарственных средств, препятствующих контакту аллергена со слизистой оболочкой дыхательных путей, у большинства пациентов с круглогодичной сенсибилизацией к бытовым аллергенам аллергия сохраняется. В борьбе с домашней пылью всегда побеждает домашняя пыль.

Профессор Н.М. Ненашева рассказала, почему аллергия на КДП относится к особым заболеваниям. Сенсибилизация к КДП повышает риск развития и утяжеляет имеющиеся аллергические заболевания. Воздействие аллергена приводит к персистенции воспаления в респираторном тракте. У детей, сенсибилизированных к КДП, риск развития аллергического ринита и БА в восемь раз выше по сравнению с детьми без сенсибилизации к КДП³⁴.

Аллергический ринит, обусловленный сенсибилизацией к КДП, связан с повышенным риском развития астмы, независимо от наличия других сенсибилизаций³⁵.

Ранняя сенсибилизация к КДП служит фактором риска раз-

³⁰ Frati F., Scurati S., Dell'Albani I. et al. Evaluation of house dust mite allergy in real life: patients' characteristics and satisfaction with treatment // Eur. Ann. Allergy Clin. Immunol. 2014. Vol. 46. № 1. P. 17–21.

³¹ Crisafulli D., Almqvist C., Marks G., Tovey E. Seasonal trends in house dust mite allergen in children's beds over a 7-year period // Allergy. 2007. Vol. 62. № 12. P. 1394–1400.

³² Bousquet P.J., Chinn S., Janson C. et al. Geographical variation in the prevalence of positive skin tests to environmental aeroallergens in the European Community Respiratory Health Survey I // Allergy. 2007. Vol. 62. № 3. P. 301–309.

³³ Ненашева Н.М., Тотикова М.Ч., Горячкина Л.А. Диагностическое значение малоинвазивных методов определения аллергического воспаления в нижних дыхательных путях при интермиттирующей бронхиальной астме // Российский аллергологический журнал. 2008. № 4. С. 29–36.

³⁴ Arshad S.H., Tariq S.M., Matthews S., Hakim E. Sensitization to common allergens and its association with allergic disorders at age 4 years: a whole population birth cohort study // Pediatrics. 2001. Vol. 108. № 2. P. E33.

³⁵ Shaaban R., Zureik M., Soussan D. et al. Rhinitis and onset of asthma: a longitudinal population-based study // Lancet. 2008. Vol. 372. № 9643. P. 1049–1057.



Сателлитный симпозиум компании «Сталлержен»

вития аллергического ринита и БА^{36, 37}.

Немецкие ученые анализировали эволюцию и прогностическую ценность IgE-ответа в отношении комплексной панели аллергенов КДП в течение первых двух десятилетий жизни³⁸. Показано, что раннее появление IgE-сенсibilизации, наличие поллиноза у родителей и более высокая концентрация КДП в домах связаны с более широкой полимолекулярной структурой сенсibilизации IgE. Лица с самым широким спектром сенсibilизации к КДП имеют более высокий риск развития аллергического ринита и БА. Появление специфических IgE к нескольким молекулам *Dermatophagoides pteronyssinus* в возрасте пяти лет или младше служит предиктором развития БА в школьном возрасте. Исследователи сделали вывод, что сенная лихорадка родителей и ранняя экспозиция с аллергенами *D. pteronyssinus* способствуют IgE-полисенсibilизации к нескольким молекулам *D. pteronyssinus*, что в свою очередь предсказывает связанные с КДП аллергический ринит и БА. Эти результаты могут стимулировать поиск алгоритмов и стратегий профилактики против прогрессирования IgE-сенсibilизации в клинические проявления аллергического ринита и БА.

Схема ведения маленьких пациентов с сенсibilизацией к аллергенам КДП должна включать раннюю профилактику аллергических симптомов, поскольку

качество жизни детей с респираторными заболеваниями, обусловленными сенсibilизацией к КДП, крайне низкое. Так, 80% детей с БА иногда просыпаются из-за хрипов, затрудненного дыхания, 28% детей просыпаются часто (по крайней мере один раз в неделю), 6,7% – каждую ночь³⁹. Чем выше концентрация аллергена КДП, тем выше риск развития клинически значимой сенсibilизации. Эксперты ВОЗ указывают на безопасный порог сенсibilизации *D. pteronyssinus* в пределах до 2 мкг/г пыли. Уровень содержания клещей *D. pteronyssinus* выше 2 мкг/г пыли клещевых аллергенов группы 1 (Der p 1) является фактором риска развития повышенной чувствительности у больных с генетической предрасположенностью к аллергии. Содержание клещей выше 10 мкг/г пыли – фактор, провоцирующий развитие БА. Сенсibilизация к клещам *Dermatophagoides* в разных популяциях больных атопической БА колеблется от 35 до 86%.

Согласно Глобальной инициативе по борьбе с БА (Global Initiative for Asthma, GINA) 2017 г., АСИТ внесена в схему ступенчатой терапии и рекомендована больным с контролируемой БА, особенно в сочетании с аллергическим ринитом. В GINA-2017 появилось важное дополнение, основанное на результатах исследований. Оно касается назначения СЛИТ взрослым пациентам, сенсibilизированным к КДП, с аллергическим ринитом, у которых имеют место обострения, несмотря на терапию ингаляционными глю-

Сублингвальная иммунотерапия аллергеном клеща домашней пыли способствует не только снижению потребности в ингаляционных глюкокортикостероидах, но и достижению более качественного и полного контроля бронхиальной астмы

кокортикостероидами (ИГКС), при условии, что объем форсированного выдоха за первую секунду превышает 70% должного значения. Результаты мета-анализов эффективности АСИТ (подкожной и сублингвальной) аллергеном КДП у взрослых и детей показали, что АСИТ снижает выраженность симптомов, потребность в симптоматических препаратах, улучшает качество жизни пациентов с аллергическим ринитом и БА⁴⁰.

В китайском двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании⁴¹ около 500 взрослых пациентов с легкой и среднетяжелой БА, обусловленной сенсibilизацией к аллергенам КДП, были рандомизированы на две группы. Больным первой группы назначали высокодозное лечение СЛИТ (Сталораль) аллергенами КДП в течение 12 месяцев. Пациенты второй группы получали плацебо. Критерием эффективности терапии служило достижение контроля БА. Анализ данных исследования продемонстрировал максимальную эффективность

³⁶ Celedón J.C., Milton D.K., Ramsey C.D. et al. Exposure to dust mite allergen and endotoxin in early life and asthma and atopy in childhood // J. Allergy Clin. Immunol. 2007. Vol. 120. № 1. P. 144–149.

³⁷ Custovic A., Sonntag H.J., Buchan I.E. et al. Evolution pathways of IgE responses to grass and mite allergens throughout childhood // J. Allergy Clin. Immunol. 2015. Vol. 136. № 6. P. 1645–1652.

³⁸ Posa D., Perna S., Resch Y. et al. Evolution and predictive value of IgE responses toward a comprehensive panel of house dust mite allergens during the first 2 decades of life // J. Allergy Clin. Immunol. 2017. Vol. 139. № 2. P. 541–549.

³⁹ Baiardi I., Braido F., Cauglia S., Canonica G.W. Sleep disturbances in allergic diseases // Allergy. 2006. Vol. 61. № 11. P. 1259–1267.

⁴⁰ Moingeon P. Progress in the development of specific immunotherapies for house dust mite allergies // Expert. Rev. Vaccines. 2014. Vol. 13. № 12. P. 1463–1473.

⁴¹ Wang L., Yin J., Fadel R. et al. House dust mite sublingual immunotherapy is safe and appears to be effective in moderate, persistent asthma // Allergy. 2014. Vol. 69. № 9. P. 1181–1188.



СЛИТ у пациентов со среднетяжелой БА. В группе больных со среднетяжелой БА, получавших СЛИТ препаратом Сталораль, снижалось потребление ИГКС по сравнению с исходным уровнем. У боль-

шинства пациентов, получавших СЛИТ, выявлены хорошо контролируемая астма и полностью контролируемая астма по критериям GINA, отсутствие симптомов и потребности в короткодей-

ствующих бета-агонистах. Таким образом, СЛИТ аллергеном КДП способствует не только уменьшению потребности в ИГКС, но и достижению более качественного и полного контроля БА.

**Акт третий. Драматический.
Полисенситизированные больные: лечить или не лечить**

По мнению профессора Н.М. Ненашевой, большинство пациентов с аллергией полисенситизированы и только часть из них имеют множественную аллергию. В Европе полисенситизация отмечается у 80% больных аллергическими заболеваниями⁴².

Очевидно, что полисенситизация и полиаллергия – не одно и то же. Пациент может иметь специфический IgE-ответ на многие аллергены без значимых клинических симптомов.

Выявление полисенситизированного пациента или пациента с полиаллергией подразумевает прежде всего определение статуса сенситизации (кожные пробы, уровень специфического IgE, сбор анамнеза, опрос и осмотр пациента). На основании результатов диагностических исследований выявляют сенситизацию к одному или нескольким аллергенам (моносенситизация или полисенситизация). При наличии полисенситизации определяют клинически значимые аллергены с учетом корреляции результатов аллергологического обследования, симптомов и данных палинации⁴³.

Результаты многочисленных клинических исследований свидетельствуют, что АСИТ смесями аллергенов у полисенситизированных больных так же эффективна, как и АСИТ моноаллергенами. Кроме того, ПКИТ в сочетании со СЛИТ у больных аллергическими заболеваниями демонстрирует высокий клинический эффект.

Подтверждена эффективность СЛИТ с использованием аллергена пяти злаковых трав 300 ИР (Оралейр). При этом эффективность Оралейра у моносенситизированных и полисенситизированных пациентов с риноконъюнктивитом аналогична⁴⁴.

На сегодняшний день единого подхода к лечению больных с полисенситизацией не существует. Тем не менее во многих руководствах мировых научных сообществ сказано, что в случае полисенситизации необходимо прежде всего выявить клинически значимый аллерген. Подходы к назначению АСИТ в группе полисенситизированных пациентов в разных странах и сообществах различны. В США предпочтение традиционно отдают лечению смесями аллерги-

нов, в Европе – отдельными аллергенами^{45, 46}.

Успешное применение АСИТ гомологичными аллергенами основано на сопоставимых физико-химических и биологических свойствах исходного материала, перекрестной реактивности и структурной гомологии аллергенов. При разработке методов АСИТ особое значение придается идентичному оформлению и стандартизированному процессу производства экстрактов аллергена и готовой продукции.

Европейское медицинское агентство выделяет несколько гомологичных групп аллергенов: береза, ольва, кипарисовые, злаковые и сорные травы. В отдельную группу входит КДП с учетом источника аллергена. При выявлении пыльцевых аллергенов из разных гомологичных групп лечение лучше проводить двумя аллергенами, в некоторых случаях – смесью аллергенов. Если речь идет не о пыльцевых аллергенах, используют два аллергена.

Профессор Н.М. Ненашева представила результаты масштабного исследования ALLERMIX с участием врачей из России, целью которого была оценка реальной практики врачей, проводящих АСИТ, в отношении источников аллергенов, использования смесей аллергенов и ведения пациентов с полиаллергией⁴⁷. Кроме того, в исследовании

⁴² Bousquet P.J., Castelli C., Daures J.P. et al. Assessment of allergen sensitization in a general population-based survey (European Community Respiratory Health Survey I) // Ann. Epidemiol. 2010. Vol. 20. № 11. P. 797–803.

⁴³ Demoly P., Passalacqua G., Pfaar O. et al. Management of the polyallergic patient with allergy immunotherapy: a practice-based approach // Allergy Asthma Clin. Immunol. 2016. Vol. 12. P. 2.

⁴⁴ Malling H.J., Montagut A., Melac M. et al. Efficacy and safety of 5-grass pollen sublingual immunotherapy tablets in patients with different clinical profiles of allergic rhinoconjunctivitis // Clin. Exp. Allergy. 2009. Vol. 39. № 3. P. 387–393.

⁴⁵ Zuberbier T., Bachert C., Bousquet P.J. et al. GA²LEN/EAACI pocket guide for allergen-specific immunotherapy for allergic rhinitis and asthma // Allergy. 2010. Vol. 65. № 12. P. 1525–1530.

⁴⁶ Cox L., Nelson H., Lockey R. et al. Allergen immunotherapy: a practice parameter third update // J. Allergy Clin. Immunol. 2011. Vol. 127. Suppl. 1. P. S1–S55.

⁴⁷ Wahn U., Calderon M.A., Demoly P. Real-life clinical practice and management of polysensitized patients with respiratory allergies: a large, global survey of clinicians prescribing allergen immunotherapy // Expert. Rev. Clin. Immunol. 2017. Vol. 13. № 3. P. 283–289.



STALLERGENES  GREER

Life beyond allergy



ЧТОБЫ ЛЮДИ С АЛЛЕРГИЕЙ ЖИЛИ НОРМАЛЬНОЙ ЖИЗНЬЮ



ООО СТАЛЛЕРЖЕН ВОСТОК: 125319, МОСКВА, УЛ. АКАДЕМИКА ИЛЬЮШИНА, 9. ТЕЛ. 8-(499)-151-17-05

Перед назначением препаратов, упомянутых в материале, внимательно ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению.

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Фосталь «Аллерген пыльцы деревьев»
2. Инструкция по медицинскому применению препарата Алюсталь «Аллерген пыльцы луговых трав», Алюсталь «Аллерген клещей домашней пыли»
3. Инструкция по медицинскому применению препарата Сталораль «Аллерген пыльцы берёзы», Сталораль «Аллерген клещей домашней пыли»
4. Инструкция по медицинскому применению препарата ОралеЙр «Аллерген пыльцы 5-ти трав»

Реклама

STG-0042; 11.2016



анализировали текущую практику специалистов по таким параметрам, как выбор экстрактов аллергенов, наиболее часто используемые аллергены, ведение пациентов с полиаллергией и согласованность между руководствами и реальной клинической практикой. 1029 врачей из разных стран наблюдали 260 000 пациентов с респираторной аллергией, из которых 100 000 получали АСИТ. В рамках исследования врачи-клиницисты заполняли онлайн-опросник, предназначенный для сбора данных по их специальности и ежедневной клинической практике. Данные опроса показали, что среди видов АСИТ в 56% случаев врачи отдают предпочтение ПКИТ (30% – аллергоиды, 26% – аллергены). СЛИТ выбирают 44% врачей. На первом месте в структуре сенсibilизации и проведения АСИТ – КДП, на втором – злаки, на третьем – береза и т.д. Таким образом, КДП, береза и злаки – наиболее часто назначаемые аллергены. Что касается назначения смесей аллергенов, врачи ограничивают количество аллергенов в смеси и в 70% случаев используют фиксированные смеси.

По мнению специалистов, главными критериями выбора вида АСИТ являются доказанная клиническая безопасность, эффективность, стандартизация экстракта аллергена и включение в рекомендации научных сообществ.

В продолжение темы применения АСИТ у полисенсibilизированных больных профессор О.М. Курбачева подчеркнула, что иммунотерапия не должна назначаться только пациентам с аллергией к одной группе аллергенов. Сегодня продемонстрирована сопоставимая эффективность АСИТ как при наличии, так и отсутствии сопутствующей сенсibilизации. Лечение больных с поливалентной аллергией – вопрос сложный с точки зрения правильного выбора аллергена. При выборе наиболее значимого аллергена необходимо учитывать:

- ✓ максимальную продолжительность симптомов в году;
- ✓ самые тяжелые симптомы;
- ✓ основное влияние на качество жизни.

При выборе наиболее значимого аллергена не следует руководствоваться максимальной реактивностью кожных аллергопроб или самым высоким уровнем специфического IgE.

Переносимость и эффективность АСИТ в течение двух лет у пациентов с аллергическим риноконъюнктивитом в реальной практике оценивали в неинтервенционном исследовании OPTIMAL⁴⁸. В исследовании участвовали 1408 пациентов. У 962 из них выявлена полисенсibilизация, у 446 – моносенсibilизация. Пациенты получали предсезонно-сезонное лечение таблетированным препа-

ратом смеси пяти трав (Оралейр) 300 ИР в течение двух лет подряд. Некоторым полисенсibilизированным пациентам проводили АСИТ двумя видами аллергенов – Оралейром и аллергеном, ответственным за сопутствующую сенсibilизацию. Результаты исследования показали, что АСИТ двумя видами аллергенов (ПКИТ и СЛИТ), возможно, не приводит к дополнительной потребности в фармакологических средствах для купирования осложнений. По уровню приверженности лечению пациенты с поли- и моносенсibilизацией были сопоставимы. Очень высокая и высокая безопасность оценивалась у абсолютного большинства пациентов с моно- и полисенсibilизацией. Исследователи пришли к заключению, что безопасность АСИТ и приверженность терапии не зависят от характера аллергии и сопутствующей терапии.

В заключение профессор О.М. Курбачева еще раз отметила, что не вся сенсibilизация у полисенсibilизированных пациентов клинически значима. АСИТ у полисенсibilизированных больных эффективна и безопасна. В большинстве случаев необходимости в использовании смеси аллергенов нет. Применение одной группы аллергенов в одном препарате предпочтительно как при СЛИТ, так и при ПКИТ.

Заключение

На сегодняшний день в реальной клинической практике успешно применяются методы АСИТ. При АСИТ используют стандартизированные препараты, блокирующие аллергическую реакцию. Препарат для проведения СЛИТ Оралейр предназначен для лечения аллергии к злаковым травам, про-

являющейся аллергическим ринитом и риноконъюнктивитом. Таблетки Оралейр содержат стандартный экстракт пяти трав (ежа сборная, тимофеевка луговая, мятлик луговой, плевел многолетний (райграс), душистый колосок) в равных пропорциях 100 и 300 ИР. Лечение состоит из двух этапов – начального и поддерживающего. По

данным многоцентровых клинических исследований среди взрослого и детского населения, АСИТ препаратом Оралейр приводит к снижению симптомов аллергических заболеваний, потребности в лекарственных противоаллергических препаратах и повышению качества жизни больных. Кроме того, подтверждена долгосрочная клиническая эффективность СЛИТ с использованием таблеток Оралейр, содержащих пыльцу пяти трав. 🌿

⁴⁸ Shah-Hosseini K., Mioc K., Hadler M. et al. Optimum treatment strategies of polyallergic patients – analysis of a large observational trial // Cur. Med. Res. Opin. 2015.