

При анализе полученных данных (на примере бытовых аллергенов) было выявлено, что

влияние аллергена домашней пыли на степень выраженности течения БА при наличии поливалентной сенсibilизации достигает 1%, а клеща домашней пыли (*Dermatophagoides pteronissinus*) – 3,8%, при этом их совокупное влияние увеличивает выраженность симптомов астмы на 15%.

Отмечено небольшое различие по степени влияния каждого причинного фактора на выраженность симптомов АР (домашняя пыль – 2,7%, клещ – 3,7%) при этом анализ совокупного влияния бытовых аллергенов на симптомы ринита составил 11,4%.

Более значимые показатели были получены в отношении атопического дерматита. Совокупное влияние факторов «пыль+клещ» на симптом «зуд» составило 25,5%, по сравнению с одиночным влиянием изучаемых признаков «пыль» (степень влияния 5,4%) и «клещ» (степень влияния 3,1%). То есть сочетание данных триггеров увеличивает интенсивность зуда при АД.

**Вывод:** сочетание нескольких аллергенов увеличивает степень выраженности симптомов аллергических заболеваний (БА, АР, АД), что играет прогностическое значение на клиническую эффективность проводимой терапии.

**Заключение:** результаты исследования подчеркивают роль оценки объективных аллергологических показателей (результатов кожных тестов с аллергенами), которые характеризуют выраженность воспалительного процесса как основного заболевания, так и коморбидной аллергической патологии. Полученные данные обращают внимание на необходимость индивидуального подхода к подбору терапии аллергической БА с включением АСИТ.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Емельянов, А. В. Причины, вызывающие воспаление. Аллергены / А. В. Емельянов // Механизмы воспаления бронхов и легких и противовоспалительная терапия / под ред. Г. Б. Федосеева. – Санкт-Петербург, 1998. – С. 94-103 с.
2. Multiple-allergen and single-allergen immunotherapy strategies in polysensitized patients: looking at the published evidence / M. A. Calderón [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2012. – Vol. 129, № 4. – P. 929-934.
3. Prevalences of positive skin test responses to 10 common allergens in the US population: results from the third National Health and Nutrition Examination Survey / S. J. Arbes Jr. [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2005. – Vol. 116, № 2. – P. 377-383.
4. Yang, L. Immunotherapy of house dust mite allergy / L. Yang, R. Zhu // *Hum Vaccin Immunother.* – 2017. – Vol. 13, № 10. – P. 2390-2396.
5. Allergenic pollen and pollen allergy in Europe / G. D'Amato [et al.] // *Allergy.* – 2007. – Vol. 62, № 9. – P. 976-990.
6. Božek, A. Twenty years' observation of subcutaneous pollen allergoid immunotherapy efficacy in adults / A. Božek, I. Krupa-Borek, J. Jarzab // *Postepy Dermatol. Alergol.* – 2017. – Vol. 34, № 6. – P. 561-565.
7. Guideline recommendations on the use of allergen immunotherapy in house dust mite allergy: time for a change? / M. A. Calderón [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2017. – Vol. 140, № 1. – P. 41-52.
8. Guideline on allergen-specific immunotherapy in IgE-mediated allergic diseases / O. Pfaar [et al.] // *Allergol. J. Int.* – 2014. – Vol. 23, №8. – P. 282-319.

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПОДКОЖНОЙ И СУБЛИНГВАЛЬНОЙ ИММУНОТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С АЛЛЕРГИЧЕСКИМ РИНИТОМ И БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Насунова А.Ю., Ненашева. Н.М.

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, г. Москва.

Адрес для корреспонденции:

г. Москва, ул. Демьяна Бедного 17к1, кв.237, тел. +79854558210, aysulia@mail.ru

Несмотря на достигнутый прогресс в фармакотерапии аллергического ринита и бронхиальной астмы, 70% больных с течением времени отмечают усиление выраженности клинических проявлений и увеличение

потребности в медикаментах симптоматической терапии, а 18-48% не достигают контроля над симптомами даже на фоне адекватной фармакотерапии [7]. Единственным модифицирующим болезнь лечением при

IgE-опосредованных заболеваниях, остается аллерген-специфическая иммунотерапия (АСИТ) [1]. К настоящему моменту накоплена огромная доказательная база эффективности и безопасности применения АСИТ. Данных для определения наиболее эффективного пути введения аллергена (подкожный или сублингвальный) в настоящее время недостаточно. Так, Европейская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов (ЕААСИ) рекомендует как сублингвальную иммунотерапию (СЛИТ), так и подкожную иммунотерапию (ПКИТ) для лечения сезонного и круглогодичного аллергического ринита [12]. Отсутствие существенной разницы между методами АСИТ не говорит об их одинаковой эффективности, а демонстрирует необходимость проведения дальнейших сравнительных исследований разных методов АСИТ. В настоящее время производятся попытки оценить эффективность АСИТ посредством измерения биомаркеров в сыворотке крови или в других биологических жидкостях [13]. Для оценки иммунологического ответа на ПКИТ и СЛИТ может быть использовано определение аллерген-специфических IgG<sub>4</sub> антител в сыворотке крови [13]. Именно с увеличением аллерген-специфических IgG<sub>4</sub> антител связывают успех АСИТ. Данные нескольких исследований подтверждают, что увеличение уровня аллерген-специфических IgG<sub>4</sub> антител в сыворотке крови на ранних и поздних этапах АСИТ сопровождается клиническим улучшением [3, 14]. Взаимосвязь между клинической эффективностью АСИТ и уровнем аллерген-специфических IgG<sub>4</sub> антител определяется не во всех исследованиях [6, 5, 9, 10], что требует проведения дополнительных сравнительных исследований в этой области.

**Цель.** Провести сравнительный анализ эффективности ПКИТ и СЛИТ. **Материалы и методы:** отобраны 60 пациентов, соответствующих критериям включения/невключения, в возрасте от 18 до 50 лет, средний возраст составил 29,31±1,41, из них 31 мужчина и 29 женщин, с установленным диагнозом сезонного аллергического риноконъюнктивита (с астмой и без) в течение не менее 2-х лет и наличием доказанной IgE – сенсibilизации к пыльцевым аллергенам. Все пациенты рандомизированы методом «конвертов» на три группы: группа 1 – СЛИТ аллергенами; группа 2 – ПКИТ аллергенами; группа 3 – ПКИТ алергоидами. ПКИТ проводили водно-солевыми экстрактами аллергенов, модифицированными аллергенами (аллергоиды) производства АО НПО «Микроген», СЛИТ проводили сублингвальными водно-солевыми экстрактами аллергенов производства «Sevapharma». Критерием эффективности являлась оценка влияния разных методов АСИТ на выраженность клинических проявлений аллергического риноконъюнктивита, которая проводилась по шкале TSS (Total Symptom

Score – балл дневных симптомов) и потребность в медикаментах симптоматической терапии, которая проводилась по шкале MS (Medication Score – балл потребности в медикаментах) в предыдущий и в текущий сезон цветения до и после АСИТ. Дополнительными параметрами оценки эффективности являлись оценка качества жизни больных аллергическим риноконъюнктивитом с помощью вопросника Rhinconjunctivitis Quality of Life Questionnaire (RQLQ) и изменения содержания аллерген-специфических IgG<sub>4</sub> антител в сыворотке крови до и после проведения АСИТ методом твердофазного иммуноферментного анализа на приборе SF-4300-Chromate (точность – ± 1%, Awareness, США) с использованием набора реагентов производства ООО НПО «Иммунотэкс» (чувствительность – 15 нг/мл, согласно инструкции производителя). Исследование было разделено на период скрининга (с апреля по сентябрь 2012г.), период лечения (в течение 4-6 мес.), период наблюдения (с апреля по сентябрь 2013г.). Общая продолжительность участия в исследовании 12 мес. Оценка эффективности терапии, контроль лабораторных показателей проводились до начала терапии (визит 0-1), в конце периода поддерживающей фазы АСИТ (визит 2), в текущий сезон цветения (визит 3). Статистическая обработка данных производилась с помощью пакета «Statistica» версии 6.0. компании «StatSoftInc». Достоверность различий между зависимыми выборками проведена с помощью однофакторного дисперсионного анализа (Analysis Of Variance, ANOVA). Для сравнения показателей в независимых группах использовался тест Манна-Уитни, для сравнения показателей между сезонами использовался тест Уилкоксона, а при нормальном распределении показателей – t-критерий Стьюдента. Для установления наличия взаимосвязи между двумя или более переменными использован корреляционный анализ. При проведении корреляционного анализа между количественными признаками в случае ненормального распределения признаков использовали ранговую корреляцию по Спирмену. За уровень статистической значимости различий показателей принималась величина достоверности  $p < 0,05$ .

**Результаты.** Уже после первого курса АСИТ в сезон палинации все пациенты отметили уменьшение выраженности назальных и конъюнктивальных симптомов (SMD -0,99±0,33 [95%CI: -0,84; -1,13]; SMD -1,03±0,31; [95% CI: -0,89; -1,17]; SMD -1,33±0,52 [95%CI: -1,1; -1,56] для групп 1, 2, 3 соответственно) и сокращение потребности в медикаментах для снятия симптомов (SMD -0,9±1,07 [95%CI: -0,43; -1,37]; SMD -1,55±1,15 [95% CI: -1,05; -2,05]; SMD -2,1±0,97 [95%CI: -1,68; -2,53] для групп 1, 2, 3 соответственно). Наиболее значимое снижение общего балла назальных и конъюнктивальных симптомов произошло в группе

3, получавших ПКИТ аллергоидами, и составило 51% по шкале TSS ( $p < 0,01$ ), сократилась потребность в медикаментах симптоматической терапии на 72% по шкале MS ( $p < 0,01$ ). Потребность в антигистаминных препаратах сократилась на 25%, потребность в интраназальных глюкокортикостероидах на 32% в этой группе лечения. При анализе опросника RQLQ уменьшение выраженности клинических проявлений аллергического риноконъюнктивита сопровождалось улучшением качества жизни пациентов всех трех групп. Индекс качества жизни повысился на 49% ( $p < 0,01$ ) по всем 7 доменам (основные виды деятельности, сон, общие симптомы, практические проблемы, носовые симптомы, глазные симптомы, эмоциональное состояние) и сопровождался восстановлением трудоспособности, нормализацией сна и повышением настроения по сравнению с результатами до лечения. При этом статистической разницы между группами не выявлено ( $p > 0,05$ ), что свидетельствует о сравнимой эффективности по этому параметру. В качестве иммунологического критерия эффективности проведенной терапии проанализирован уровень аллерген-специфических IgG<sub>4</sub> антител в сыворотке крови больных поллинозом. Уровень аллерген-специфических IgG<sub>4</sub> определяли в сыворотке крови до проведения и после проведения АСИТ. В результате проведенного лечения у пациентов всех трех групп произошло достоверное ( $p < 0,01$ ) увеличение содержания аллерген-специфических IgG<sub>4</sub> антител в сыворотке крови в 1,6-2 раза и составили  $2,77 \pm 1,59$  мкг/мл;  $3,06 \pm 2,09$  мкг/мл;  $2,8 \pm 2,26$  мкг/мл для групп 1, 2, 3 соответственно. Достоверных различий между группами лечения получено не было ( $p > 0,05$ ). Корреляционный анализ подтверждает наличие обратной связи между степенью выраженности симптомов аллергического риноконъюнктивита и уровнем аллерген-специфических IgG<sub>4</sub> антител в сыворотке крови ( $r = -0,33$ ;  $p = 0,009$ ).

**Выводы.** Результаты проведенного нами исследования свидетельствуют о том, что ПКИТ и СЛИТ водно-солевыми экстрактами аллергенов и аллергоидами обладают высокой клинической эффективностью и хорошей переносимостью у пациентов с аллергическим риноконъюнктивитом в сочетании с бронхиальной астмой и без. Более половины всех пациентов с поллинозом расценили результат лечения как «отличный» и «хороший» независимо от метода АСИТ и спектра сенсibilизации. Неудовлетворительных результатов получено не было. Положительное влияние первого курса АСИТ на выраженность клинических проявлений аллергического риноконъюнктивита, потребность в медикаментах симптоматической терапии чаще наблюдалось после ПКИТ аллергоидами. Вместе с тем качество жизни пациентов повышается независимо от использованного метода АСИТ. Содержание аллерген-специфических

IgG<sub>4</sub> антител в сыворотке крови больных поллинозом увеличивается во всех группах лечения, что коррелирует с уменьшением степени выраженности клинических симптомов. Решение о выборе метода АСИТ для пациента должно быть индивидуальным. Безусловно, необходимо учитывать эффективность, безопасность, стоимость и доступность препаратов для АСИТ. Как известно, часть пациентов не отвечают на АСИТ, поэтому определение содержания аллерген-специфических IgG<sub>4</sub> антител в качестве критерия эффективности является достаточно перспективным и может быть полезным в прогнозировании и мониторинге эффективности АСИТ. Данное исследование может быть выполнено в большинстве лабораторий.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Bousquet J., Pfaar O., Togias A. et al. 2019 ARIA Care pathways for allergen immunotherapy. *Allergy*. 2019
2. Devey M.E., Wilson D.V., Wheeler A.W. The IgG subclasses of antibodies to grass pollen allergens produced in hay fever patients during hyposensitization. *Clin. Allergy*. 1976; 6: 227–36.
3. Flicker, S., Valenta R. Renaissance of the blocking antibody concept in type I allergy. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2003; 132: 13–24.
4. García B.E., Sanz M.L., Diéguez I., de las Marinas M.D., Oehling A. Modifications in IgG subclasses in the course of immunotherapy with grass pollen. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* 1993; 3: 19–25.
5. Gehlhar K., Schlaak M., Becker W.M., Bufe A. Monitoring allergen immunotherapy of pollen-allergic patients: the ratio of allergen-specific IgG<sub>4</sub> to IgG<sub>1</sub> correlates with clinical outcome. *Clin. Exp. Allergy*. 1999; 29: 497–506.
6. Gomez E., Fernandez T.D., Dona I., Rondon C., Campo P., Gomez F. et al. Initial immunological changes as predictors for House Dust Mite immunotherapy response. *Clin. Exp. Allergy*. 2015; 45: 1542–1553.
7. Linneberg A., Dam Petersen K., Hahn-Pedersen J., Hammerby E., Serup-Hansen N., Boxall N. Burden of allergic respiratory disease: a systematic review. *Clin. Mol. Allergy*. 2016; 14: 12.
8. Moingeon P., Batard T., Fadel R., Frati F., Sieber J., Van Overtvelt L. Immune mechanisms of allergen-specific sublingual immunotherapy. *Allergy*. 2006; 61: 151–165.
9. Moverare R., Elfman L., Vesterinen E., Metso T., Haahtela T. Development of new IgE specificities to allergenic components in birch pollen extract during specific immunotherapy studied with immunoblotting and Pharmacia CAP System. *Allergy*. 2002; 57: 423–430.
10. Nelson H.S., Nolte H., Creticos P., Maloney J., Wu J.M., Bernstein D.I. Efficacy and safety of timothy grass allergy immunotherapy tablet treatment in North American adults. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011; 127: 72–80.

11. Radulovic S., Wilson D., Calderon M., Durham S. Systematic reviews of sublingual immunotherapy (SLIT). *Allergy*. 2011; 66: 740–752.
12. Roberts G., Pfaar O., Akdis C.A., et al. EAACI Guidelines on allergen immunotherapy: allergic rhinoconjunctivitis. *Allergy*. 2018; 73: 765–798.
13. Shamji M.H., Kappen J.H., Akdis M. et al. Biomarkers for monitoring clinical efficacy of allergen immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis and allergic asthma: an EAACI Position Paper. *Allergy*. 2017.
14. Wachholz, P.A., Durham S.R. Mechanisms of immunotherapy: IgG revisited. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2004; 4: 313–318.

## УРОВЕНЬ МАТРИКСНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ И ИХ ТКАНЕВЫХ ИНГИБИТОРОВ У ЖЕНЩИН С ПАПИЛЛОМАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ И БЕСПЛОДИЕМ

Невежкина Т. А.<sup>1\*</sup>, Матюшкина Л.С.<sup>1</sup>, Тулупова М.С.<sup>2</sup>, Махалина Я.А.<sup>1</sup>, Собянина П.К.<sup>1</sup>, Чагина Е.А.<sup>1</sup>

E-mail: [www.tanya.ru9292@mail.ru](mailto:www.tanya.ru9292@mail.ru)

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России, 690002, Россия, Приморский край г.

г. Владивосток

<sup>2</sup> ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» Министерства образования Российской Федерации

## THE LEVEL OF MATRIX METALLOPROTEINASES AND THEIR TISSUE INHIBITORS IN WOMEN WITH HUMAN PAPILLOMAVIRUS INFECTION AND INFERTILITY.

Nevezhkina T. A.<sup>1\*</sup>, Matyushkina L.S.<sup>1</sup>, Tulupova M.S.<sup>2</sup>, Makhalina Y.A.<sup>1</sup>, Sobyagina P.K.<sup>1</sup>, Chagina E.A.<sup>1</sup>

E-mail: [www.tanya.ru9292@mail.ru](mailto:www.tanya.ru9292@mail.ru)

<sup>1</sup>-Pacific State Medical University, Ministry of Health of Russia, 690002, Russia, Primorsky Krai, Vladivostok

<sup>2</sup>- FSAEI of HE “Russian University of Peoples’ Friendship” of the Ministry of Education of the Russian Federation

**Актуальность** проблемы бесплодия с каждым годом увеличивается. Бесплодие- это проблема затрагивающая как женскую так и мужскую половину населения. В настоящее время существует множество причин возникновения бесплодного брака. Одной из самых распространенных причин является инфекция передаваемая половым путем (ИППП). ИППП группа заболеваний бактериального, вирусного и грибкового происхождения, однако пристальное внимание уделяется инфекции вирусной этиологии. Л.И. Мальцева с соавт. (2017) в своем исследовании показала, что в биоптате эндометрия у женщин с хроническим эндометритом, наблюдается персистенция вируса герпеса и вируса папилломы человека (ВПЧ) больше, чем бактериального агента, таким образом воспалительный процесс может привести к морфологическим изменениям ворсин эндометрия и соответственно к не закреплению плодного яйца в полости матки [2].

Иммунная система определяет тяжесть и продолжительность инфекционного процесса. Одними из основных медиаторов, которые непосредственно участвуют в воспалительном процессе, ассоциированном с ПВИ,

являются матриксные металлопротеиназы (ММП) и их тканевые ингибиторы [1,3].

Тканевые ингибиторы матриксных металлопротеиназ (ТИМП), образуя высокоаффинные необратимые комплексы с ММП, снижает патологическое влияние ММП на ткани и органы. ТИМП ингибирует апоптоз в В-клетках, что также свидетельствует об их независимом функционировании в различных путях поддержки выживания и роста клеток в противоположность его функции ингибирования ММП [4].

S. Sharifi с соавт. (2019) показали, что повышенный уровень ММП-2 в сперме, у пар с внутриматочной инсеминацией, служит благоприятным признаком для наступления беременности [8], однако ранее О.Н. Потеряева (2010) опубликовала материал, свидетельствующий о том, что уровень ММП-2 достоверно повышался у группы женщин, которые не смогли забеременеть, в отличие от группы контроля без нарушения репродуктивной функции [5].

В настоящее время остается малоизученным вопрос о влиянии матриксных металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов у женщин с ПВИ и с нарушением репродуктивной функции.