

DOI: 10.36691/RAJ.2020.17.1.009

Аллергия к пыльце злаковых трав: модифицирующая болезнь сублингвальная аллерген-специфическая иммунотерапия препаратом на основе SQ экстракта аллергенов пыльцы тимофеевки

А.О. Литовкина, Е.В. Смольников, О.Г. Елисютина, Е.С. Феденко

ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России; Российская Федерация, 115522, г. Москва, Каширское ш., д. 24

РЕЗЮМЕ. Введение. Пыльцевая аллергия (поллиноз) является одним из самых распространенных аллергических заболеваний. В связи с повсеместным произрастанием и длительным сезоном пыления злаковых трав аллергия к их пыльце является важной социально-экономической проблемой.

Основная часть. В обзоре обсуждаются эффективность и безопасность сублингвальной аллерген-специфической иммунотерапии (СЛИТ) препаратом на основе SQ экстракта пыльцевых аллергенов в таблетированной форме для лечения аллергических заболеваний, вызванных пыльцой злаковых трав. Приводятся данные различных исследований, которые показали длительно сохраняющийся клинически значимый эффект уже после 1 курса СЛИТ этим аллергеном.

Заключение. На основании проведенных исследований препарат для СЛИТ на основе SQ экстракта пыльцевых аллергенов в таблетированной форме рассматривается как лекарство, модифицирующее течение болезни.

Ключевые слова: сезонный аллергический риноконъюнктивит, бронхиальная астма, аллергия к пыльце злаковых трав, тимофеевка, Phl p 1, SQ экстракт аллергенов пыльцы тимофеевки, АСИТ, СЛИТ

Для цитирования: А.О. Литовкина, Е.В. Смольников, О.Г. Елисютина, Е.С. Феденко. Аллергия к пыльце злаковых трав: модифицирующая болезнь сублингвальная аллерген-специфическая иммунотерапия препаратом на основе SQ экстракта аллергенов пыльцы тимофеевки. Российский Аллергологический Журнал. 2020;17(1):85-92. DOI: 10.36691/RAJ.2020.17.1.009.

Grass pollen allergy: a disease-modifying sublingual allergen-specific immunotherapy with the SQ timothy grass extract tablet

A.O. Litovkina, E.V. Smolnikov, O.G. Elisyutina, E.S. Fedenko

NRC Institute of Immunology FMBA of Russia; 24, Kashirskoe shosse, Moscow, 115522, Russian Federation

ABSTRACT. Introduction. Nowadays pollen allergy (hay fever) is one of the most common allergic diseases. Due to the ubiquity of grass species and the long pollination season, grass pollen allergy is an important social and economic problem.

Summary. In this review we discuss the clinical data on the use of the SQ timothy grass sublingual immunotherapy (SLIT) tablet for the treatment of allergic diseases caused by grass pollen. The data of various studies demonstrate a significant long-term clinical effect after 1 course of SLIT with this allergen.

Conclusions. Based on the studies, the SQ grass SLIT-tablet is established to be a disease-modifying therapy.

Keywords: seasonal allergic rhinoconjunctivitis, asthma, grass pollen allergy, timothy grass, Phl p 1, SQ timothy grass tablet, AIT, SLIT

For citation: A.O. Litovkina, E.V. Smolnikov, O.G. Elisyutina, E.S. Fedenko. Grass pollen allergy: a disease-modifying sublingual allergen-specific immunotherapy with the SQ timothy grass extract tablet. Russian Journal of Allergy. 2020;17(1): 85-92. DOI: 10.36691/RAJ.2020.17.1.009.

Для корреспонденции

Литовкина Алла Олеговна,
аспирант отделения аллергологии
и иммунопатологии кожи, ФГБУ «ГНЦ Институт
иммунологии» ФМБА России, Москва
E-mail: dr.litovkina@gmail.com
ORCID ID: 0000000250219276

For correspondence

Litovkina Alla Olegovna,
graduate student in Department of Skin Allergy and
Immunopathology, NRC Institute of Immunology FMBA
of Russia, Moscow.
E-mail: dr.litovkina@gmail.com
ORCID ID: 0000000250219276

Статья поступила 10.12.2019 г.

Принята к печати 11.02.2020 г.

Рекомендована к публикации
Т.Г. Федосковой

Злаковые травы представляют собой обширное семейство, включающее в себя около восьми тысяч видов, распространенное повсеместно и покрывающее, по некоторым данным, до 20% поверхности земного шара. Злаковые травы известны с древнейших времен: они стали первыми культивируемыми растениями, тем самым способствовали переходу человека от охоты и собирательства к оседлому образу жизни и развитию агрокультуры. Самые ранние следы пищевых злаков, возрастом более 10 тысяч лет, были обнаружены археологами на Ближнем Востоке, в так называемом «Плодородном полумесяце», который считается колыбелью цивилизации. Антропологи отмечают, что именно культивация пищевых злаков способствовала развитию торговли, технологий и других сфер жизни человека [1].

Неуклонный рост населения планеты при относительном дефиците ресурсов привел к проблеме голода, особенно значимой для развивающихся стран, таких как Африка, Латинская Америка, некоторые страны Юго-Восточной Азии. Глобальной инициативой по ликвидации голода на планете стала «Зеленая революция», произошедшая в 50–60-х годах XX века. Применение передовых технологий того времени, таких как использование высокоурожайных сортов пищевых злаков, химических удобрений, пестицидов, поливных установок и расширение территорий, пригодных для сельского хозяйства, путем вырубki лесов, совершило переворот в агропромышленности. «Зеленая революция» позволила рационализировать сельское хозяйство и получать более высокие урожаи пищевых злаков, при этом задействуя меньшие территории [2].

Это привело к значительному повышению концентрации пыльцы злаковых трав в воздухе, что является значимым не только для сельскохозяйственных регионов, так как пыльца может распространяться на большие расстояния в зависимости от метеорологических условий и характеристик пыльцевых зерен. Повсеместному повышению концентрации пыльцы злаковых трав в воздухе способствует также широкое применение злаков в качестве декоративных растений для озеленения в городах [3].

Основные причинно-значимые аллергены среди трав семейства *Poaceae* (злаковые) варьируют в зависимости от географического положения и особенностей климата. Тимофеевка (*Phleum*), райграс (*Lolium perenne*), мятлик (*Poa pratensis*), ежа (*Dactylis glomerata*), входящие в подсемейство *Pooideae* (Мятликовые), являются наиболее распространенными источниками пыльцы в странах с прохладным и умеренным климатом, а также в странах Средиземноморского бассейна. Пыльца трав подсемейства *Pooideae* демонстрирует обширную перекрестную IgE-реактивность.

Молекулярные основы внутривидовой и межвидовой перекрестной реактивности злаковых трав

Наиболее хорошо изучены и подробно описаны в литературе аллергены тимоевекки. В настоящее время в номенклатуру аллергенов IUIS официально внесены 9 аллергенных молекул тимоевекки. Главные аллергенные молекулы тимоевекки, Phl p 1 и Phl p 5, являются ортологами (гомологичные белки из разных источников, распределившиеся в процессе видообразования и выполняющие одну и ту же функцию). Структура и свойства мажорных аллергенов тимоевекки подробно изучены; подобные им молекулы были также обнаружены в других видах злаковых трав. Молекулы аллергенов злаковых трав, имеющие сходную структуру и функцию с Phl p 1 и Phl p 5, образуют семейства белков под названием «Группа 1» и «Группа 5» соответственно [4].

Мажорный аллерген тимоевекки Phl p 1 является ортологом Группы 1 аллергенов трав и присутствует во всех представителях семейства злаковых трав *Poacea*. Phl p 1 более чем на 80% гомологичен аллергенам Группы 1 других представителей подсемейства *Pooideae*. Phl p 1 имеет общие эпитопы с аллергенами других трав из Группы 1, что обуславливает высокую перекрестную IgE-реактивность с большинством аллергенов трав, однодольных растений и кукурузы из Группы 1. Phl p 1 представляет собой бета-экспансин, связанный с клеточной стенкой и играющий важную роль в пенетрации пыльцевой трубки.

Сенсибилизация к Phl p 1 обычно предшествует сенсибилизации к другим аллергенам злаковых трав, что делает эту молекулу полезным диагностическим маркером.

Другим мажорным аллергеном, также специфичным для всех трав подсемейства *Pooideae*, является белок Phl p 5, относящийся к Группе 5. Phl p 5 является цитоплазматической рибонуклеазой и служит для ферментативной деградации РНК. Для него характерна меньшая распространенность сенсибилизации, чем для Phl p 1, но более высокие уровни аллерген-специфического IgE.

Аллергены Phl p 2 и Phl p 3 представляют собой белки с гомологичными С-концевыми доменами семейства бетаэкспансинов. Они имеют существенное сходство и характерны для подсемейства *Pooideae*. Их биохимическая функция еще неизвестна.

Phl p 6 является еще одним мажорным аллергеном пыльцы трав, специфическим для подсемейства *Pooideae*. Его функции еще не описаны.

Phl p 13 представляет собой полигалактуроназу, которая является гидролитическим ферментом, разрушающим части пектиновой сети в растительной клеточной стенке. Это мажорный аллерген, специфичный для подсемейства *Pooideae*.

Phl p 4 – устойчивый к триптазе гликопротеин, берберин бридж-энзим, участвующий в синтезе

алкалоидов. Может быть классифицирован как мажорный аллерген. Обладает перекрестной IgE-реактивностью с пыльцевыми аллергенами Группы 4, в том числе с аллергеном свиного Сун 4.

Phl p 11 относится к Ole e 1-подобным белкам (гомологи мажорного аллергена пыльцы оливы) и, следовательно, проявляет широкий спектр перекрестной реактивности с пыльцой различных растений, таких как олива, ясень, шафран, чертополох, подорожник и кукуруза.

Phl p 7 и Phl p 12 являются минорными аллергенами, представляющими растительные паналлергены. Phl p 7, полкальцин, кальций-связывающий белок, присутствует во многих видах пыльцы, следовательно, представляет собой перекрестно реагирующий аллерген широкого спектра. Phl p 7 перекрестно реагирует с пыльцевыми аллергенами березы, ольхи, можжевельника, амброзии, полыни, оливы и др. Можно рассматривать сенсibilизацию Phl p 7 как общий маркер пыльцевой сенсibilизации.

Phl p 12 является членом семейства актин-связывающих белков-профилинов, который также является паналлергеном. Поскольку профилины распространены в растительных клетках, наблюдается перекрестная реактивность с березой, соей, кукурузой, латексом и другими растениями [5].

Таким образом, подробная характеристика молекул аллергенов тимофеевки наглядно демонстрирует высокую степень как внутривидовой (за счет мажорных аллергенов), так и межвидовой (за счет паналлергенов) перекрестной реактивности, благодаря чему становится возможным использование единичных молекул, таких как Phl p 1, Phl p 5, для высокочувствительной и специфичной диагностики аллергии к пыльце злаковых трав, а также обосновывает создание препаратов для проведения аллерген-специфической иммунотерапии (АСИТ) большим, сенсibilизированным к пыльце злаковых трав, на основе аллергенов пыльцы только одного вида трав — тимофеевки.

Эпидемиология аллергии к пыльце злаковых трав

Сезон пыления трав варьирует в зависимости от географических и климатических особенностей: в Центральной Европе он продолжается с мая по август, пик — в июне. В Северной Европе сезон пыления трав начинается позже, однако длится дольше.

В большинстве стран Европы сезон пыления злаковых трав может накладываться на сезон пыления сорных трав (полынь, амброзия) и пересекаться с сезоном пыления деревьев (оливы) в Южной Европе.

В исследовании, проведенном в городе Саламанка (запад Испании), в котором не произрастают береза и амброзия, у 97,9% пациентов, сенсibilизированных к пыльцевым аллергенам, определялись аллерген-специфические IgE к тимофеевке [6].

При исследовании молекулярного профиля сенсibilизации у детей, проживающих в Москве

(Россия), аллерген-специфические IgE к Phl p обнаружены у 27% обследуемых из группы детей, страдающих различными аллергическими заболеваниями, и у 10% из группы практически здоровых детей [7].

В субтропических и тропических регионах мира сезон пыления злаковых трав может быть круглогодичным. В субтропических регионах основными источниками аллергенов являются травы подсемейства *Panicoideae*, гречиха заметная (*Paspalum notatum*) и сорго алеппское (*Sorghum halepense*), а также подсемейства *Chloridoideae* — свиной (Cynodon Dactylon).

Сенсibilизация к свиному является частой причиной аллергического риноконъюнктивита (АРК) и бронхиальной астмы (БА) во всем мире. Интересно, что пыльца свиной является наиболее значимым аллергеном злаковых трав в регионах с сухим и жарким климатом. Например, в Кувейте, пустынной стране с низким уровнем распространенности аллергических заболеваний, свиной, завезенный в страну с целью озеленения пустыни, оказался основным причинно-значимым аллергеном наряду с клещами домашней пыли и лебедой [8]. При исследовании 505 сывороток взрослых доноров крови, страдающих различными аллергическими заболеваниями, аллерген-специфические IgE (Pharmacia CAP-RAST test) к свиному определялись у 53,6%, к клещам домашней пыли — у 52,7%, к лебеде — у 50,9% соответственно [9]. В другом исследовании получены схожие результаты: у 706 пациентов от 6 до 64 лет, страдающих БА и АРК, аллерген-специфические IgE к свиному определялись в 55% случаев [10].

В Австралии пыльца свиной была обнаружена в пыли песчаных бурь, которые являются триггером обострения БА и АРК [11]. Свиной является наиболее распространенным причинно-значимым аллергеном у больных АРК и БА в Африке (Нигерия, Зимбабве, ЮАР), причем как в сельских, так и в городских популяциях [12]. Таким образом, аллергические заболевания (АРК и БА), вызванные сенсibilизацией к аллергенам злаковых трав, широко распространены. В связи с длительным сезоном палинации, вплоть до круглогодичного, и соответственно высокой потребностью в использовании симптоматической терапии для купирования симптомов аллергических заболеваний (антигистаминные препараты, интраназальные глюкокортикостероиды, противоастматические препараты) аллергия к пыльце злаковых трав становится социально и экономически значимой проблемой. Например, ежегодные затраты на лечение БА составляют в Канаде 654 миллиона (млн), в Германии — 2740–4430 млн, в Сингапуре — 49,36 млн, в Швейцарии — 1413 млн, в США — 2300–8256 млн долларов [13].

Аллерген-специфическая иммунотерапия – основной патогенетический метод лечения пыльцевой аллергии

АСИТ в настоящее время является основным методом лечения аллергических заболеваний, способным влиять на патогенез развития аллергических заболеваний. Основной целью АСИТ является достижение устойчивого статистически и клинически значимого модифицирующего болезнь эффекта на протяжении нескольких лет после завершения лечения.

Препараты для АСИТ обычно вводятся подкожно [подкожная иммунотерапия (ПКИТ)] или сублингвально [сублингвальная иммунотерапия (СЛИТ)] в виде жидких капель или растворимых таблеток.

Выбор метода проведения АСИТ (ПКИТ или СЛИТ) основывается на:

- наличии/отсутствии противопоказаний;
- индивидуальных психологических особенностях пациента, с учетом приверженности к терапии;
- возможности соблюдения протокола терапии;
- наличии/отсутствии и степени выраженности побочных реакций в ходе проведения АСИТ.

Такие факторы, как удаленность пациента от клиники, большая занятость пациента, связанная со сложным графиком работы/учебы, боязнь инъекций, приводят к редким визитам в клинику, что не подходит для проведения ПКИТ. Анамнестические данные, указывающие на развитие тяжелых системных реакций при проведении ПКИТ, также могут стать решающим фактором в пользу выбора СЛИТ.

Однако проведение СЛИТ также имеет ряд недостатков: для успешной терапии необходима высокая приверженность пациента лечению, дисциплинированность, строгое следование протоколу процедуры, возможность коррекции дозы аллергена при наличии выраженных оральных симптомов и временных противопоказаний для терапии. При проведении СЛИТ аллергенами в форме жидких капель у ряда пациентов, особенно у детей, могут возникнуть затруднения, связанные с тем, что аллергены для разных этапов лечения (набор дозы и поддерживающая терапия) находятся в разных флаконах; пациенту необходимо самостоятельно дозировать препарат согласно инструкции; также необходимо удерживать препарат в течение 2 мин в подъязычной области [14].

С 2006 г. компания АЛК «Аллергологическая Лаборатория Копенгагена» (АЛК) выпускает первый в мире препарат в виде СЛИТ-таблеток на основе аллергенов из пыльцы злаковых трав – Гразакс®.

Препарат Гразакс® на основе экстракта пыльцевых аллергенов тимофеевки луговой стандартизированного качества (standardized quality – SQ) (*Phleum pratense*; 75000 SQ-T/2800 биоэквивалентных аллер-

генных единиц; ALK, Hørsholm, Denmark/Merck and Co., Inc., Kenilworth, NJ) зарегистрирован в Европе, Северной Америке и в России как средство для лечения АРК, вызванного пыльцой злаковых трав, у взрослых и детей старше 5 лет.

Препарат Гразакс® предназначен для проведения АСИТ у пациентов с аллергией на пыльцу злаковых трав и принимается один раз в день сублингвально. Препарат изготавливается методом сублимационной сушки по технологии ZYDIS (Catalent Pharma Solutions, Somerset, NJ) и выпускается в виде лиофилизата, который растворяется в течение 2–10 с после контакта с влажной поверхностью, например, слизистой рта, что позволяет максимально упростить процедуру СЛИТ для пациента и свести к минимуму риск преждевременной аспирации препарата, особенно у детей [15].

Препарат содержит экстракт тимофеевки луговой (*P. pratense*) биологического происхождения, в связи с чем в целях получения продукта высокого качества все ступени производственного процесса, от сбора пыльцы до получения экстракта, стандартизованы для исключения колебаний активности препарата в разных партиях. В Европе принято оценивать активность препарата для СЛИТ в единицах стандартизированного качества SQ относительно внутрифирменного стандарта. SQ – это метод стандартизации биологической активности, содержания основного аллергена и варибельности экстракта аллергенов. SQ-T – единица дозы для таблеток на основе SQ экстракта пыльцевых аллергенов. В США за единицу активности принимают 2800 биоэквивалентных аллергенных единиц на основании данных определения активности, проведенного Центром оценки биологических препаратов и исследований Управления США по надзору за качеством медикаментов и продуктов питания (FDA) [15].

Препарат Гразакс® на основе SQ экстракта пыльцевых аллергенов в таблетированной форме содержит экстракт аллергенов одного из видов злаковых трав – тимофеевки луговой (*P. pratense*).

Как было сказано выше, имеется много данных, свидетельствующих о перекрестной реактивности между аллергенами разных видов трав подсемейства *Pooideae*, обусловленной сходством аминокислотных последовательностей белков мажорных аллергенов данного подсемейства, относящихся к Группам 1 и 5.

В исследовании Johansen и соавт. у 49 пациентов, сенсibilизированных к 8 различным пыльцевым аллергенам подсемейства *Pooideae*, при добавлении к сывороткам крови экстракта пыльцы тимофеевки было показано высокое конкурентное связывание (в 98–100% образцов) аллерген-специфических IgE ко всем восьми тестируемым видам *Pooideae* с добавленным экстрактом пыльцы тимофеевки, что указывало на наличие широкой перекрестной реактивности антител класса IgE [16].

В исследовании Neil и соавт. определяли титры аллерген-специфических IgG4 к смесям экстрактов пыльцевых аллергенов от 5 до 10 видов трав подсемейства *Pooideae* после проведения СЛИТ препаратом на основе SQ экстракта пыльцевых аллергенов в таблетированной форме и сравнивали их с титром аллерген-специфических IgG4 к экстракту тимофеевки. В ходе данного исследования была доказана высокая степень перекрестной реактивности между антителами изотипа IgG4, индуцированными лечением. Кроме того, продемонстрировано, что экстракты четырех из пяти испытанных видов трав подсемейства *Pooideae*, отличных от тимофеевки, вызывают активную пролиферацию Т-клеток, специфических для аллергенов тимофеевки Группы 1 и Группы 5 [17].

В нескольких исследованиях, выполненных на пациентах, сенсibilизированных к аллергенам *Pooideae*, показан широкий спектр Т-клеточных эпитопов, однако не все эти эпитопы проявляют кросс-реактивность. В то же время показано, что АСИТ с использованием только иммунодоминантных эпитопов способна индуцировать генерализованную толерантность, опосредованную Т-клетками, а это означает, что АСИТ на основе экстракта одного аллергена может вызвать достаточную иммунологическую реакцию по отношению к родственными видам.

Эти данные указывают на возможность применения препарата Гразакс® для индукции толерантности, опосредованной Т-клетками, у пациентов с клинически значимой аллергией на пыльцу злаковых трав подсемейства *Pooideae* [15].

Гразакс® – препарат с мощной доказательной базой

В рамках клинической разработки препарата в рандомизированных контролируемых исследованиях фазы 1–3b, в том числе в восьми завершённых или продолжающихся двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях (ДСПК) фазы III, участвовали 5830 пациентов. Свыше 8700 пациентов приняли участие в пострегистрационных испытаниях препарата.

Согласно рекомендациям, содержащимся в руководствах регулирующих и клинических организаций, первичная конечная точка эффективности в исследовании АСИТ должна отражать выраженность симптомов АРК и потребность в применении препаратов неотложной помощи (например, суммарная комбинированная оценка выраженности симптомов и применения препаратов неотложной помощи – СКО).

В исследованиях эффективности СЛИТ препаратом Гразакс® в качестве первичной конечной точки эффективности использовали показатель СКО, который рассчитывали как сумму ежедневной оценки выраженности симптомов (ЕОВС) и ежедневной оценки потребности в лекарственных препаратах

неотложной помощи (ЕОПЛП) [взвешенная оценка, учитывающая продолжительность применения и клинический эффект препарата неотложной помощи], усредненных за весь сезон цветения трав.

Для ежедневной оценки выраженности симптомов АРК, включая четыре назальных и два глазных симптома, применяли шкалу балльной оценки от 0 (симптом отсутствует) до 3 (тяжелый симптом) в соответствии с руководством FDA и Европейского агентства по экспертизе лекарственных средств (ЕМА), а также клиническим руководством Всемирной аллергологической организации.

Для оценки эффективности СЛИТ препаратом Гразакс® проведено три исследования III фазы исключительно на взрослых пациентах. В одном из исследований в качестве первичной конечной точки использовался показатель СКО, и разница с плацебо составила 20% ($p=0,005$). В другом исследовании показатель СКО определялся ретроспективно, и разница с плацебо составила в одном случае 34% ($p<0,001$). Эффективность препарата у детей была подтверждена в двух исследованиях III фазы. В исследовании, в котором показатель СКО использовали в качестве первичной конечной точки, разница с плацебо составила 26% ($p=0,001$), в другом исследовании, в котором СКО определяли ретроспективно, эта разница составила 24% («р» не рассчитывали).

Прямые сравнительные исследования между СЛИТ препаратом Гразакс® в таблетированной форме ПКИТ или СЛИТ в капельной форме и фармакотерапией не проводились по причине сложностей, связанных с разработкой дизайна исследования [15].

В 2015 г. опубликованы результаты мета-анализа рандомизированных ДСПК исследований АСИТ с применением препаратов на основе экстрактов пыльцевых аллергенов, в которых сравнивались лечебные эффекты имеющихся в продаже препаратов для ПКИТ с препаратами для СЛИТ в капельной и таблетированной форме у больных АРК, вызванным пылью злаковых трав. В 7 из 14 исследований для сублингвальной иммунотерапии использовали препарат Гразакс® таблетки.

В ходе исследования показано, что СЛИТ препаратом Гразакс® у взрослых пациентов так же эффективна, как и ПКИТ, и превосходит по эффективности СЛИТ препаратами в форме капель. Можно предположить, что это связано с различиями в составе препаратов, более низкой активностью аллергенов, а также использованием в каплях экстракта аллергенов нестандартизированного качества [18].

Долгосрочный и болезнь-модифицирующий эффекты СЛИТ препаратом Гразакс®

Для оценки долгосрочных и модифицирующих болезнь эффектов СЛИТ препаратом Гразакс® про-

ведено два ДСПК исследования. В исследовании GT-08 испытуемые получали СЛИТ препаратом Гразакс® в таблетированной форме либо плацебо непрерывно на протяжении 3 лет и затем оставались под наблюдением еще в течение 1 года (4-й год) и 2 (5-й год) лет после завершения терапии. В качестве первичных конечных точек использовали показатели ЕОВС и ЕОПЛП. Через 4 и 5 лет после начала терапии наблюдалась статистически значимая разница с группой плацебо по среднему показателю ЕОВС, составившая соответственно 25 и 26%. По среднему показателю ЕОПЛП статистически значимая разница с группой плацебо наблюдалась через 4 года (29% улучшения); после 5 лет разница с группой плацебо хотя и отмечалась (у 20% больных), но потеряла статистическую значимость. У больных, получавших СЛИТ препаратом Гразакс®, выявлено устойчивое статистически значимое повышение уровня IgE-блокирующего фактора и нарастание титров аллерген-специфических IgG4 к тимофеевке через 4 и 5 лет от начала лечения [15]. Результаты представлены на рисунке.

Гразакс® — препарат с высоким профилем безопасности

Профиль безопасности СЛИТ препаратом Гразакс® был изучен в ходе испытаний, проводившихся в рамках программы клинической разработки препарата, и подтвержден более чем 9-летним опытом его пострегистрационного использования в Европе, а также в ходе 24 неинтервенционных исследований применения препарата в реальной жизни с участием свыше 8700 пациентов. Данные международного фармаконадзора за период 2006–2013 гг. указывают на хорошую переносимость препарата.

Безопасность СЛИТ препаратом Гразакс® оценивали в совокупном анализе данных восьми клинических исследований фазы II и III с участием в общей сложности 4195 взрослых и детей, из которых терапию данным препаратом получили 2116 испытуемых.

В исследованиях не было зарегистрировано ни одного случая смерти или серьезных нежелательных явлений (НЯ), обусловленных лечением. В совокупной базе данных имелись сведения о девяти

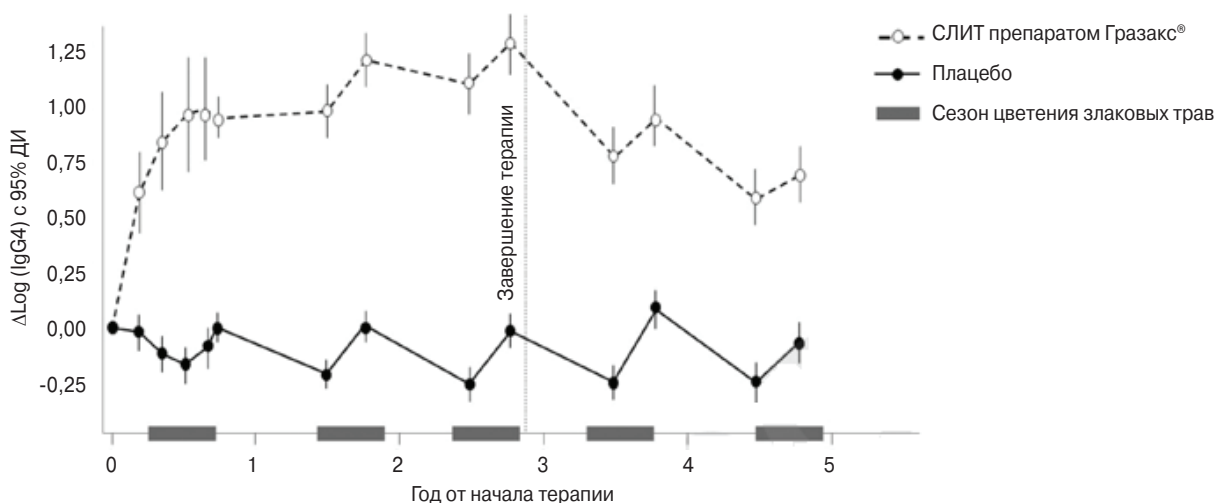


Рисунок. Динамика титра IgG4 на фоне СЛИТ препаратом Гразакс®. Терапия проводилась круглогодично на протяжении 3 лет. Последующее наблюдение велось в течение 4-го и 5-го года от начала терапии. Различия были статистически значимыми во все контрольные моменты времени

На основании данных исследования GT-08 можно утверждать, что препарат Гразакс® для СЛИТ соответствует определению препарата, оказывающего долгосрочное и модифицирующее болезнь действие, предложенному ЕМА. Этот вывод подтверждается достоверными различиями в показателе ЕОВС между группами активного лечения и плацебо, наблюдаемыми спустя 4 и 5 лет от начала терапии. Препарат Гразакс® является единственным препаратом для СЛИТ в таблетированной форме, в инструкции к которому указано, что лекарство «модифицирует течение болезни» [15, 19].

системных аллергических реакциях у восьми разных испытуемых, получавших СЛИТ препаратом Гразакс® (частота 0,42%; 9 реакций на 2116 пролеченных субъектов). Ни одна из этих реакций не была отнесена к категории серьезных или тяжелых, и не было ни одного случая обструкции дыхательных путей (острая тяжелая астма) или анафилактического шока. В большинстве случаев системные реакции (n=6) возникали в первый день лечения, что указывает на безопасность проведения терапии в домашних условиях после приема первой таблетки в кабинете врача под медицинским наблюдением.

По данным совокупной базы данных, наиболее частыми НЯ, связанными с лечением, были местные реакции, являющиеся типичными для препаратов СЛИТ: зуд слизистой оболочки полости рта, першение в горле и зуд в ушах. Местные отеки отмечались у 20% испытуемых. У небольшого процента испытуемых (0,8%) местные отеки были отнесены к категории тяжелых; в то же время более половины испытуемых с отеками, появившимися на фоне терапии, продолжили свое участие в исследованиях [15].

Maloney и соавт. провели анализ безопасности СЛИТ препаратом Гразакс® у больных с контролируемой БА легкой степени тяжести по данным совокупной базы данных по применению СЛИТ на основе SQ экстракта пыльцевых аллергенов в таблетированной форме. Из 1669 взрослых и 446 детей, получавших указанную терапию, БА страдали соответственно 415 (25%) и 140 (31%) испытуемых. Анализ совокупной базы данных по применению СЛИТ не выявил какого-либо увеличения частоты системных аллергических реакций или тяжелых местных отеков у испытуемых с БА по сравнению с испытуемыми без БА. Кроме того, не было получено никаких свидетельств ухудшения течения или обострения БА [20].

Безопасность терапии, начатой в сезон цветения трав

Несмотря на то что инструкция по медицинскому применению препарата Гразакс® не рекомендует начинать лечение в период палинации, было показано, что СЛИТ, начатая в сезон цветения, формирует толерантность и оказывает лечебный эффект.

Так, безопасность СЛИТ препаратом Гразакс®, начатой в сезон цветения трав, изучали в одном ДСПК исследовании с участием 276 испытуемых и в одном проспективном открытом наблюдательном исследовании с участием 620 пациентов, начавших лечение в сезон цветения, и 42 пациентов, начавших лечение после окончания палинации. В ДСПК исследовании не было зарегистрировано ни одного случая серьезных НЯ, связанных с терапией. Анафилактические реакции средней и легкой степени тяжести возникли у четырех пациентов (2%).

В открытом наблюдательном исследовании НЯ были зарегистрированы у 7,7% испытуемых из числа тех, кто начал лечение в процессе палинации, и у 11,9% испытуемых из числа тех, кто начал лечение после окончания сезона цветения. В подгруппе испытуемых, начавших лечение в период цветения, было зарегистрировано два случая серьезных НЯ: в первом случае — одышка и ангиоотеки в области губ и языка; во втором случае — гипотензия, брадикардия и желудочно-кишечные симптомы в виде тошноты, рвоты, диареи и боли в желудке. В обоих случаях лечение препаратом было прекра-

щено. В подгруппе больных, начавших лечение по окончании сезона цветения злаковых трав, случаев серьезных НЯ, вызванных приемом исследуемого препарата, выявлено не было.

На основании полученных данных исследователи сделали вывод о сходстве профилей переносимости терапии, начатой в сезон цветения злаковых трав, и до или после его окончания [15].

По сравнению с подкожной аллерген-специфической иммунотерапией СЛИТ может быть предпочтительным вариантом для многих пациентов, поскольку проводится в домашних условиях, не требует частых визитов к врачу и отличается хорошим профилем безопасности. В отличие от лекарственных форм в виде капель для СЛИТ применение препарата Гразакс® в таблетированной форме является альтернативой ПКИТ, что подтверждается документальными свидетельствами. Высокая эффективность и хорошая переносимость препарата Гразакс® научно доказаны. На основании данных, полученных в долгосрочных клинических исследованиях, международные регулирующие органы признали, что препарат имеет пролонгированное действие и модифицирует течение болезни.

Продемонстрированная эффективность и переносимость таблеток, удобство их использования, связанное с быстрым растворением, дают основание полагать, что СЛИТ на основе SQ экстракта пыльцевых аллергенов в таблетированной форме может стать предпочтительным вариантом лечения для детей с 5 лет и взрослых.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Costanza R, Diamond J. Human History as a Natural Science. *BioScience*. 1999;49(10):828. DOI: 10.2307/1313576.
2. Badgley C, Perfecto I. Can organic agriculture feed the world? *Renewable Agriculture and Food Systems*. Cambridge University Press. 2007;22(2):80-86. DOI: 10.1017/s1742170507001986.
3. Kilby P. *The Green Revolution Narratives of Politics, Technology and Gender*. — 1. Abingdon: Routledge. 2019:78. DOI: 10.4324/9780429200823-2.
4. Puc M. Characterization of pollen allergens. *Ann Agric Environ Med*. 2003;10:143-149.
5. Matricardi PM, Kleine-Tebbe J, Hoffmann HJ, Valenta R, Hilger C, Hofmaier S et al. EAACI Molecular Allergy User's Guide. *Pediatr Allergy Immunol*. 2016;23:1-250. DOI: 10.1111/pai.12563.
6. Cuesta-Herranz J, Lázaro M, Figueredo E, Igea JM, Umpiérrez A, De-Las-Heras M. Allergy to plant-derived fresh foods in a birch- and ragweed-free area. *Clin Exp Allergy*. 2000;30(10):1411-1416. DOI: 10.1046/j.1365-2222.2000.00868.x.
7. Elisyutina O, Erina O, Fedenko E, Litovkina A, Valenta R, Lupinek C, Khaitov M. Molecular profiling of allergic sensitizations in a Moscow pediatric casecontrol population. *Allergy*. 2018;73(105):193.
8. Ezeamuzie CI, Thomson MS, Al-Ali S, Dowaisan A, Khan M, Hijazi Z. Asthma in the desert: spectrum of the sensitizing aeroallergens. *Allergy*. 2000;55(2):157-162. DOI: 10.1034/j.1398-9995.2000.00375.x.
9. Ezeamuzie CI, Al-Mousawi M, Dashti H, Al-Bashir A, Al-Hage M, Al-Ali S. Prevalence of allergic sensitization to

- inhalant allergens among blood donors in Kuwait – a desert country. *Allergy*. 1997;52(12):1194-1200. DOI: 10.1111/j.1398-9995.1997.tb02523.x.
10. Dowaisan A, Al-Ali S, Khan M, Hijazi Z, Thomson MS, Ezeamuzie IC. Sensitization to aeroallergens among patients with allergic rhinitis in a desert environment. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2000;84(4):433-438. DOI: 10.1016/s1081-1206(10)62277-6.
 11. Kwaasi AA, Parhar VRS, Al-Mohanna FAA, Harfi HA, Collison KS, Al-Sedairy ST. Aeroallergens and viable microbes in sandstorm dust. *Allergy*. 1998;53(3):255-265. DOI: 10.1111/j.1398-9995.1998.tb03885.x.
 12. Onyemelukwe GC, Shakib F, Saeed TK, Salloum ZA, Lawande RV, Obineche E. RAST-specific IgE in Nigerian asthmatic patients. *Ann Allergy*. 1986;56(2):167-170.
 13. Neira M, Prüss-Ustün A. Preventing disease through healthy environments: A global assessment of the environmental burden of disease. *Toxicology Letters*. 2016;259:1. DOI: 10.1016/j.toxlet.2016.07.028.
 14. Savi E, Peveri S, Senna G, Passalacqua G. Causes of SLIT discontinuation and strategies to improve the adherence: a pragmatic approach. *Allergy*. 2013;68(9):1193-1195. DOI: 10.1111/all.12198.
 15. Dahl R, Roberts G, de Blic J, Canonica GW, Kleine-Tebbe J, Nolte H, Nelson HS. SQ grass sublingual allergy immunotherapy tablet for disease-modifying treatment of grass pollen allergic rhinoconjunctivitis. *Allergy and Asthma Proceedings*. 2016;37(2):92-104. DOI: 10.2500/aap.2016.37.3937.
 16. Johansen N, Weber RW, Ipsen H, Barber D, Broge L, Hejl C. Extensive IgE Cross-Reactivity towards the Pooideae Grasses Substantiated for a Large Number of Grass-Pollen-Sensitized Subjects. *International Archives of Allergy and Immunology*. 2009;150(4):325-334. DOI: 10.1159/000226233.
 17. Hejl C, Ipsen H, Larsen J, Johansen N. Phleum pratense alone is sufficient for allergen specific immunotherapy against allergy to Pooideae grass pollens. *Clin Exp Allergy*. 2009;39(5):752-759. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2008.03195.x.
 18. Nelson H, Blaiss M, Nolte H, Würtz SØ, Andersen JS, Durham SR. Efficacy and safety of the SQ-standardized grass allergy immunotherapy tablet in mono- and polysensitized subjects. *Allergy*. 2013;68(2):252-255. DOI: 10.1111/all.12074.
 19. Durham SR, Emminger W, Kapp A, de Monchy JG, Rak S, Scadding GK, Wurtzen PA, Andersen JS, Tholstrup B, Riis B, Dahl R. SQ-standardized sublingual grass immunotherapy: confirmation of disease modification 2 years after 3 years of treatment in a randomized trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(3):717-725.e5. DOI: 10.1016/j.jaci.2011.12.973.
 20. Maloney J, Durham S, Skoner D, Dahl R, Bufe A, Bernstein D, Nolte H. Safety of sublingual immunotherapy Timothy grass tablet in subjects with allergic rhinitis with or without conjunctivitis and history of asthma. *Allergy*. 2015;70(3):302-309. DOI: 10.1111/all.12560.

Информация об авторах / Information about the authors

Литовкина Алла Олеговна, аспирант отделения аллергологии и иммунопатологии кожи, ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России. Российская Федерация, 115522, г. Москва, Каширское ш., д. 24.

ORCID ID: 0000000250219276

Смольников Евгений Валентинович, аспирант отделения аллергологии и иммунопатологии кожи, ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России. Российская Федерация, 115522, Москва, Каширское ш., д. 24.

ORCID ID: 0000000313024178.

Елисютина Ольга Гурьевна, доктор медицинских наук, ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии», ФГБУ ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА России. Российская Федерация, 115522, г. Москва, Каширское ш., д. 24.

ORCID ID: 0000000246092591.

Феденко Елена Сергеевна, доктор медицинских наук, ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии», ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России. Российская Федерация, 115522, г. Москва, Каширское ш., д. 24.

ORCID ID: 0000000333585087.

Litovkina Alla Olegovna, PhD student in the Department of Skin allergy and immunopathology, NRC Institute of Immunology FMBA of Russia. 24, Kashirskoe shosse, Moscow, 115522, Russian Federation.

ORCID ID: 0000000250219276.

Smolnikov Eugenii Valentinovich, Moscow, PhD student in the Department of Skin allergy and immunopathology, NRC Institute of Immunology FMBA of Russia. 24, Kashirskoe shosse, Moscow, 115522, Russian Federation.

ORCID ID: 0000000313024178.

Elisyutina Olga Guriyevna, MD, PhD, DSc, leading researcher of the Department of Skin allergy and immunopathology, NRC Institute of Immunology FMBA of Russia. 24, Kashirskoe shosse, Moscow, 115522, Russian Federation.

ORCID ID: 0000000246092591.

Fedenko Elena Sergeevna, MD, PhD, DSc, professor, head of the Department of Skin allergy and immunopathology, NRC Institute of Immunology FMBA of Russia, Moscow.

ORCID ID: 0000000333585087.

Участие авторов

- Сбор и обработка материала – А.О. Литовкина, Е.В. Смольников.
- Написание текста – А.О. Литовкина А.О.
- Редактирование – Е.С. Феденко, О.Г. Елисютина О.Г.

Дополнительные утверждения

Авторы согласны на публикацию представленной работы.

Авторы подтверждают, что данная рукопись в настоящее время не представлена для публикации в другие издания и не была принята для публикации в других изданиях.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.