

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA3911>

Использование раствора таблетки-лиофилизата смеси клещей домашней пыли с целью проведения кожных прик-тестов для подтверждения сенсibilизации пациентов к клещам домашней пыли

Е.В. Назарова, А.С. Примак

Государственный научный центр «Институт иммунологии», Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Обоснование. С 2021 года производство водно-солевых аллергенов для проведения кожных аллергологических проб с бытовыми аллергенами приостановлено, что привело к отсутствию объективной возможности проводить кожные аллергологические пробы в условиях лечебно-профилактических учреждений во всех регионах Российской Федерации. Количественное определение специфического к аллергену иммуноглобулина класса E в сыворотке крови (sIgE) методом ImmunoCAP в настоящее время затруднено из-за отсутствия поставок в лаборатории расходных материалов.

Цель — оценка возможности использования раствора лекарственного препарата, содержащего аллергены клещей домашней пыли *Dermatophagoides pteronyssinus* и *Dermatophagoides farinae* в равных количествах — 12 SQ-HDM, с целью проведения кожных прик-тестов для подтверждения сенсibilизации пациентов к клещам домашней пыли.

Материалы и методы. Кожные прик-тесты исследуемого препарата в разведениях 1 таблетка на 2,5 и 5 мл разводящей жидкости с положительным и отрицательным контролем. Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета программ Statistica 13.3 или IBM SPSS 17.0. Для анализа данных об эффективности и безопасности использовали стандартные параметрические критерии: t-критерий Стьюдента для зависимых/независимых выборок, дисперсионный анализ (ANOVA) для повторных измерений, U-критерий Манна-Уитни, критерий Шапиро-Уилка. Анализ нежелательных явлений планировалось проводить на основании оценки частоты нежелательных/серьезных нежелательных явлений.

Результаты. Проведена оценка корреляции между суммарным уровнем специфического IgE к клещевым аллергенам *D. pteronyssinus* и *D. farinae*, измеренным на скрининге, и размером папулы через 20 мин после нанесения препарата в разведении 1 таблетка на 2,5 мл и 5 мл разводящей жидкости. Коэффициент корреляции (r) в обеих группах (общий) составил 0,735 (высокая корреляция) и 0,762 (высокая корреляция) соответственно. Результат является статистически значимым ($p < 0,05$) в обеих группах. Клиническая апробация показала, что смесь клещей домашней пыли, содержащая аллергены клещей *D. pteronyssinus* и *D. farinae* в равных количествах — 12 SQ-HDM, для проведения кожных прик-тестов с целью подтверждения сенсibilизации пациентов к клещам домашней пыли является безопасным и информативным методом.

Заключение. Раствор экстрактов аллергенов клещей домашней пыли *D. pteronyssinus* и *D. farinae*, используемый с целью проведения кожных прик-тестов, является информативным, безопасным методом и хорошо переносится пациентами. С целью подтверждения сенсibilизации пациентов к клещам домашней пыли исследуемый препарат для проведения кожных прик-тестов может использоваться в большем разведении — 1 таблетка на 5 мл разводящей жидкости.

Ключевые слова: кожные прик-тесты; клещи домашней пыли; *Dermatophagoides pteronyssinus*; *Dermatophagoides farinae*; круглогодичный аллергический ринит.

Как цитировать

Назарова Е.В., Примак А.С. Использование раствора таблетки-лиофилизата смеси клещей домашней пыли с целью проведения кожных прик-тестов для подтверждения сенсibilизации пациентов к клещам домашней пыли // *Российский аллергологический журнал*. 2023. Т. 20, № 1. С. 9–18. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA3911>

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA3911>

Tablet-lyophilizate containing a mixture of house dust mites usage for skin prick testing to confirm house dust mites sensitization

Evgeniya V. Nazarova, Anastasia S. Primak

National Research Center — Institute of Immunology, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

BACKGROUND: Since 2021, the production of water-salt allergens for skin allergy tests with household allergens has been suspended, which has led to the lack of an objective opportunity for skin prick tests in medical and preventive institutions in the Russian Federation. Quantitative determination of allergen-specific immunoglobulin class E in the blood serum by the ImmunoCAP method is currently difficult because of the lack of supplies in the laboratory.

AIMS: To assess the possibility of using a drug solution of a lyophilizate mixture of house dust mites (Acarisax®) containing house dust allergens *Dermatophagoides pteronyssinus* and *Dermatophagoides farinae* in equal amounts — 12 SQ-HDM — for the skin hood tests to confirm the sensitization of patients with mites of home dusts.

MATERIALS AND METHODS: Skin prick tests were conducted with dilutions of one tablet per 2.5 and 5 mL of diluting liquid of the study drug with positive and negative controls. Statistical analysis was conducted using Statistica 13.3 or IBM SPSS 17.0. To analyze efficacy and safety, standard parametric tests were used: Student's t-test for dependent/independent samples, analysis of variance for repeated measurements, Mann–Whitney U-test, and Shapiro–Wilk test. The analysis of AEs was based on an estimate of the frequency of undesirable phenomena/serious undesirable phenomena.

RESULTS: The correlation was estimated between the total level of specific IgE to tick-borne allergens *D. pteronyssinus* and *D. farinae* measured during screening and the papule size 20 min after applying the drug in breeding with one tablet per 2.5 mL and 5 mL of a diluting liquid. The correlation coefficients (R) in both groups (total) were 0.735 (high correlation) and 0.762 (high correlation). The result was statistically significant ($p < 0.05$) in both groups. The clinical test showed that the lyophilizate drug, a mixture of domestic dust mites containing dermal dust allergens *D. pteronyssinus* and *D. farinae* in equal quantities — 12 SQ-HDM — is a safe and informative method when used in skin hood tests to confirm the sensitization of patients to domestic dust ticks.

CONCLUSIONS: For skin hood tests, to confirm the sensitization of patients to domestic dust ticks, the studied drug can be used in greater dilution — one tablet per 5 mL of the diluting fluid. The lyophilizate mixture of dust mites containing *D. pteronyssinus* and *D. farinae* homemade allergens — 12 SQ-HDM — is safe and well tolerated by patients when used in skin test tests.

Keywords: house dust mites; perennial allergic rhinitis; dust mite allergy; sensitization; skin tests.

To cite this article

Nazarova EV, Primak AS. Tablet-lyophilizate containing a mixture of house dust mites usage for skin prick testing to confirm house dust mites sensitization. *Russian Journal of Allergy*. 2023;20(1):9–18. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA3911>

ОБОСНОВАНИЕ

Распространённость аллергических заболеваний в последние 30 лет растёт повсеместно. В структуре аллергических заболеваний ведущее место занимает респираторная аллергия, которая представляет собой глобальную медико-социальную проблему.

Одним из основных аллергенных триггеров, способствующих развитию респираторных видов аллергических реакций, в том числе бронхиальной астмы, являются клещи домашней пыли семейства *Pyroglyphidae* — *Dermatophagoides pteronyssinus* (Der. p.) и *Dermatophagoides farinae* (Der. f.) [1, 2].

В исследовании, проводимом в Москве и Московской области в период с 2009 по 2017 год, за 9 лет не выявлено уменьшения частоты сенсибилизации к клещам домашней пыли, несмотря на снижение численности клещей в помещениях. В том же исследовании показано, что 20% пациентов с атопией в Московском регионе имеют сенсибилизацию к Der. p. и/или Der. f. [3]. Воздействие аллергенов клещей домашней пыли на клетки эпителия респираторного тракта происходит круглогодично, поэтому сенсибилизация к дерматофагоидам, протекающая в виде аллергического ринита, чаще, чем другие аллергены, приводит к бронхиальной астме [4–7].

Из известных методов лечения только аллергенспецифическая иммунотерапия влияет на иммуногенез аллергического заболевания, имеет длительный эффект и предотвращает переход аллергического ринита в бронхиальную астму [8].

Основными диагностическими тестами для определения сенсибилизации являются кожные аллергологические пробы и количественное определение специфических к аллергену иммуноглобулинов класса E в сыворотке крови (sIgE). Современные руководства по диагностике аллергии рекомендуют в качестве первого этапа проводить сбор анамнеза, затем кожные аллергологические пробы (методом прик-тестов) и/или количественное определение sIgE. Сравнительные исследования кожных аллергологических проб и определения sIgE методом ImmunoCAP показывают, что чувствительность кожных аллергологических проб выше [9].

Кожные аллергологические пробы имеют также ряд дополнительных преимуществ в сравнении с определением sIgE в сыворотке крови:

- 1) проведение кожных аллергологических проб включено в стандарты оказания медицинской помощи населению из Федерального фонда обязательного медицинского страхования (ФОМС);
- 2) возможность проведения тестирований в лечебно-профилактических учреждениях, входящих в список ФОМС;
- 3) результат исследования готов в течение 20–30 мин, что экономит время пациента и врача на приёме;
- 4) наглядность метода облегчает коммуникацию с пациентом.

На территории Российской Федерации зарегистрированы следующие препараты для проведения кожных аллергологических проб: Аллерген из домашней пыли для диагностики и лечения, раствор для кожных проб и подкожного введения (АО «Биомед» им. И.И. Мечникова); Аллергоид из домашней пыли для лечения (ФГУП «НПО «Микроген»). С 2021 года производство водно-солевых аллергенов для проведения кожных аллергологических проб с бытовыми аллергенами приостановлено, что привело к отсутствию объективной возможности проводить кожные аллергологические пробы в условиях лечебно-профилактических учреждений во всех регионах Российской Федерации.

Количественное определение sIgE в сыворотке крови методом ImmunoCAP является золотым стандартом для подтверждения сенсибилизации к аллергенам, но в настоящее время затруднено из-за отсутствия поставок расходных материалов в лаборатории Российской Федерации. В России зарегистрирована также тест-система ALEX, однако она имеет ряд существенных ограничений: низкая представленность в сетевых лабораториях регионов страны; невозможность определения отдельных аллергенов, а только всего чипа из 300 аллергенов, и, как следствие, высокая стоимость для пациента.

В связи с вышеперечисленным существует объективное ограничение для диагностики сенсибилизации к клещам домашней пыли в Российской Федерации, а значит, и необходимость в поиске альтернативных методов.

В зарубежной литературе имеются данные информативного и безопасного использования разведённых твёрдых форм сублингвальных лечебных аллергенов в качестве диагностики. Нашими зарубежными коллегами были опубликованы результаты использования разведённых твёрдых лекарственных форм экстрактов аллергенов для определения биологической активности аллергенов разных производителей методом постановки кожных прик-тестов [10].

В Германии в рамках исследования использовали разведения лиофилизированных сублингвальных таблеток аллергенов клещей домашней пыли для провокационных назальных тестов у пациентов с аллергическим ринитом и сенсибилизацией к аллергенам клещей домашней пыли [11].

На территории Российской Федерации зарегистрирован лекарственный препарат Акаризакс, который представляет собой стандартизованный экстракт аллергенов клещей домашней пыли видов *D. pteronyssinus* и *D. farinae* в равных количествах — 12 SQ-HDM, произведённый в форме лиофилизированных сублингвальных таблеток. Препарат стандартизован по четырём основным аллергенам: Der f 1, Der f 2, Der p 1 и Der p 2. Благодаря производственной технологии в каждой из таблеток достигнут уровень точной воспроизводимости состава для терапии (вариативность менее 12%). Соотношение количества аллергенов группы 1 и группы 2 в таблетке — 1:1 [12]. Несмотря на стандартизованность препарата по четырём

мажорным аллергенам, важно отметить, что он содержит все компоненты *D. pteronyssinus* и *D. farinae*, включая Der 10 и Der 23 [12].

Всё вышеизложенное послужило поводом к проведению данной апробации.

Цели клинической апробации. 1. Оценить возможность использования раствора лекарственного препарата, содержащего смесь аллергенов клещей домашней пыли *D. pteronyssinus* и *D. farinae* в равных количествах — 12 SQ-HDM, для проведения кожных прик-тестов с целью подтверждения сенсибилизации пациентов к клещам домашней пыли. 2. Оценить частоту развития и тяжесть нежелательных явлений в течение 2 суток после проведения кожного прик-теста с использованием раствора лекарственного препарата, содержащего смесь аллергенов клещей домашней пыли *D. pteronyssinus* и *D. farinae* в равных количествах — 12 SQ-HDM.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Данная клиническая апробация проводилась как одноцентровое проспективное рандомизированное открытое исследование по оценке возможности использования раствора экстракта аллергенов клещей домашней пыли *D. pteronyssinus* и *D. farinae* в равных количествах — 12 SQ-HDM для проведения кожных прик-тестов с целью подтверждения сенсибилизации пациентов к клещам домашней пыли.

В ходе клинической апробации проведено два визита (Визит 2 проводился в форме телефонного контакта). На рис. 1 представлена графическая схема клинической апробации.

Критерии соответствия

Критерии включения: пациенты обоего пола в возрасте от 18 до 65 лет включительно; наличие сенсибилизации к антигенам клеща домашней пыли по результатам анализа крови на sIgE к клещевым аллергенам *D. pteronyssinus* и *D. farinae* ($\geq 0,35$) для пациентов основной группы; отсутствие сенсибилизации к антигенам клеща

домашней пыли по результатам анализа крови на sIgE к клещевым аллергенам *D. pteronyssinus* и *D. farinae* ($< 0,35$) для пациентов группы сравнения; пациенты с документально подтверждённой историей аллергического ринита в сочетании с аллергическим конъюнктивитом и/или атопической бронхиальной астмой лёгкого или среднетяжёлого контролируемого течения и/или атопическим дерматитом, сенсибилизированные к аллергенам клеща домашней пыли (для пациентов основной группы — Группы 1); подписанное (и датированное) информированное согласие на участие в клинической апробации; отрицательный тест на беременность для женщин, обладающих репродуктивным потенциалом; способность пациента к адекватному сотрудничеству (способность понять предоставленную информацию о клинической апробации, готовность к соблюдению требований Протокола клинической апробации).

Критерии невключения: индивидуальная непереносимость или известная гиперчувствительность к вспомогательным компонентам исследуемого препарата по данным анамнеза; невозможность или нежелание пациента следовать правилам проведения и участия в клинической апробации; наличие у пациентов заболеваний, сопровождающихся нарушением кожных покровов; наличие у пациентов значимых состояний или заболеваний, которые могут повлиять на безопасность пациента или на достоверность полученных данных (по усмотрению врача-исследователя); клиническая необходимость приёма препаратов, входящих в список запрещённой терапии.

Критерии исключения: индивидуальная непереносимость исследуемого препарата; несоответствие критериям включения/невключения; отказ пациента от участия в клинической апробации / отзыв пациентом информированного согласия; развитие нежелательных/серьёзных нежелательных явлений, препятствующих дальнейшему проведению терапии; возникновение у пациента серьёзного нежелательного явления, связь которого с применением исследуемого препарата классифицирована как определённая, вероятная или возможная; возникновение сопутствующих соматических заболеваний/симптомов или обострение хронических заболеваний,

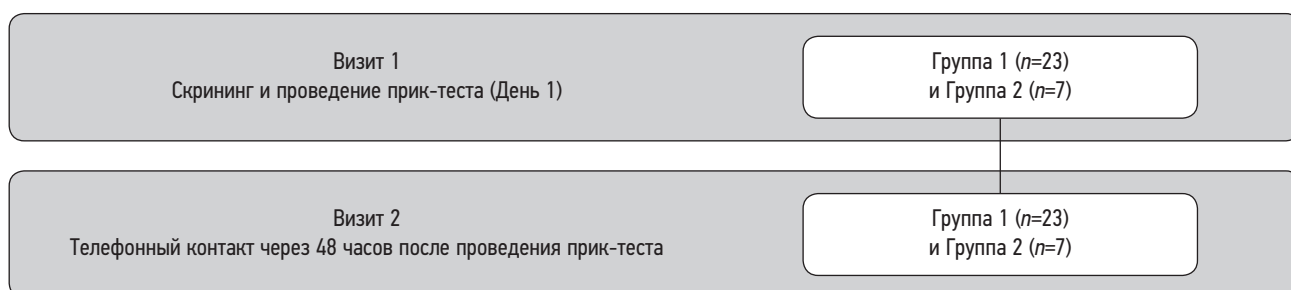


Рис. 1. Графическая схема клинической апробации.

Fig. 1. Graphic diagram of clinical approbation.

не связанных с применением препарата (по усмотрению врача-исследователя); кожная реакция на разводящую жидкость, при которой размер папулы превышает 5 мм² (диаметр >2,5 мм); возникновение критериев не включения в ходе клинической апробации; необходимость в применении терапии, запрещённой протоколом; любое состояние пациента, требующее, по обоснованному мнению врача-исследователя, вывода пациента из клинической апробации; прекращение клинической апробации исследовательским центром, исследователем или регуляторными органами.

Условия проведения

Клиническая апробация проводилась амбулаторно на базе федерального государственного бюджетного учреждения ГНЦ «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства России.

Продолжительность клинической апробации

Клиническая апробация проводилась в период с 27.09.2022 по 30.10.2022 и включала следующие этапы:

- Визит 1: скрининг и проведение прик-теста (День 1).
- Визит 2: период последующего наблюдения (телефонный контакт через 48 ч после проведения прик-теста).

В табл. 1 представлено описание визитов клинической апробации.

Длительность клинической апробации для каждого пациента составила не более 3 дней.

Описание медицинского вмешательства

Прежде чем были проведены любые процедуры клинической апробации, пациент давал согласие на участие в настоящей клинической апробации в письменном виде, подписав и датировав в двух экземплярах форму информированного согласия на участие в клинической

Таблица 1. График проведения клинической апробации

Table 1. Schedule of clinical testing

Процедуры	Скрининг и прик-тест	Последующий визит*
	Визит 1	Визит 2
День клинической апробации	День 1	День 3**
Информированное согласие пациента	+	-
Сбор анамнеза жизни	+	-
Рост, масса тела	+	-
Сбор данных о предшествующей терапии	+	-
Оценка критериев включения/невключения	+	-
Физикальное обследование	+	-
Тест мочи на беременность для женщин, обладающих репродуктивным потенциалом	+	-
Проведение тестовой кожной пробы с разбавителем (0,9% NaCl) до применения препарата	+	-
Оценка жизненно важных показателей (артериальное давление, частота сердечных сокращений, частота дыхания, температура тела) до применения препарата и через 20±5 мин после применения препарата и измерения папулы	+	-
Определение уровня sIgE к клещевым аллергенам <i>D. pteronyssinus</i> и <i>D. farinae</i> в крови до применения исследуемого препарата	+	-
Проведение прик-теста	+	-
Оценка критериев исключения	+	-
Сопутствующая терапия	+	+
Заполнение индивидуальных регистрационных карт	+	-
Регистрация нежелательных явлений	+	+
Регистрация жалоб	+	-

Примечание. * В форме телефонного звонка; ** через 48 ч после проведения прик-теста.

Note: * In the form of a phone call; ** 48 hours after the prick test.

апробации. Пациенту предоставлялась полная, объективная, достоверная, адаптированная информация о клинической апробации. В рамках клинической апробации не проводились дополнительные исследования или лабораторные анализы вне стандартно используемых в рутинной практике.

В обеих группах осуществляли сбор информации о пациенте (анамнез, антропометрические данные, информация о предшествующей и сопутствующей терапии); оценку жизненно важных показателей (артериальное давление, частота сердечных сокращений, частота дыхания, температура тела); физикальное обследование (оценка сознания, осмотр кожных покровов, видимых слизистых; аускультация лёгких, сердца; пальпация щитовидной железы, лимфатических узлов, органов брюшной полости; перкуссия сердца); тест мочи на беременность для женщин, обладающих репродуктивным потенциалом; определение уровня IgE к клещевым аллергенам *D. pteronyssinus* и *D. farinae* в крови (взятие венозной крови); проведение прик-тестов (с разбавителем NaCl 0,9%, гистамином, исследуемым препаратом); регистрацию нежелательных явлений/серьёзных нежелательных явлений и жалоб.

Описание способа применения, дозирования препарата

Препарат для прик-теста применяли по приведённой ниже инструкции.

1. Для перевода в жидкую форму таблетку растворяли в разводящей жидкости АО «Биомед» им. И.И. Мечникова (при соблюдении стандартов надлежащей производственной практики).
2. Исследование методом титрованных кожных прик-тестов проводили путём постановки двух параллельных кожных проб с разведениями (1 таблетка на 2,5 мл и 5 мл разводящей жидкости) исследуемого препарата с положительным/отрицательным контролем (гистамин 1 мг/мл разводящей жидкости).
3. После нанесения растворов на предплечье через капли растворов производили укол кожи специальным прик-ланцетом.
4. Через 20 мин с помощью линейки измеряли диаметр папулы: положительным ответом в прик-тесте считали наличие папулы ≥ 3 мм.

Срок использования препарата — 1 неделя с момента разведения. Хранится раствор в холодильнике при температуре 2–8°C. (Условия прекращения проведения клинической апробации для пациента см. в разделе критерии исключения из клинической апробации).

Исходы клинической апробации

Основной исход. В качестве основного параметра эффективности исследуемого препарата использовали корреляцию между уровнем IgE к клещевым

аллергенам *D. pteronyssinus* и *D. farinae*, измеренным на скрининге, и размером папулы через 20 мин после нанесения препарата.

Основным критерием безопасности являлась частота возникновения и развития нежелательных явлений. Возникновение папулы не относилось к нежелательным явлениям; в месте введения препарата также допустимы были местное повышение температуры и болевые ощущения.

Дополнительные исходы отсутствуют.

Анализ в подгруппах

Выборка количества пациентов была произведена произвольно и составила 30 пациентов (пациенты обоего пола от 18 до 65 лет включительно): 23 пациента в Группе 1 и 7 пациентов в Группе 2.

Характеристики пациентов Группы 1: наличие сенсибилизации к антигенам клеща домашней пыли по результатам анализа крови на IgE к клещевым аллергенам *D. pteronyssinus* и *D. farinae* ($\geq 0,35$); пациенты с документально подтверждённой историей аллергического ринита в сочетании с аллергическим конъюнктивитом и/или атопической бронхиальной астмой лёгкого или среднетяжёлого контролируемого течения и/или атопическим дерматитом, сенсибилизированные к аллергенам клеща домашней пыли.

Характеристики пациентов Группы 2: отсутствие сенсибилизации к антигенам клеща домашней пыли по результатам анализа крови на IgE к клещевым аллергенам *D. pteronyssinus* и *D. farinae* ($< 0,35$).

Методы регистрации исходов

1. Уровень IgE к клещевым аллергенам *D. pteronyssinus* и *D. farinae*.
2. Размер папул через 20 мин после нанесения исследуемого препарата.
3. Частота возникновения и развития нежелательных/серьёзных нежелательных явлений.

Этическая экспертиза

Протокол, информированное согласие и вся сопутствующая документация были единогласно одобрены локальным этическим комитетом ФГБУ «Государственный научный центр «Институт иммунологии»» Федерального медико-биологического агентства России (Протокол № 14 от 22 сентября 2022 года).

Статистический анализ

Статистическая обработка данных, полученных в ходе проведения клинической апробации, проводилась с использованием пакета статистических программ Statistica (StatSoft Inc., США) или IBM SPSS (IBM, США).

Интервальные (количественные) данные были описаны с помощью среднего арифметического, стандартного отклонения, медианы, нижнего (25%) и верхнего (75%) квартилей, минимума, максимума и коэффициента

вариации. Категориальные (качественные) данные описаны с помощью частот, процентов или долей.

Для проведения анализа использованы следующие популяционные группы: популяция пациентов, завершившая клиническую апробацию согласно протоколу (Per-Protocol, PP): пациенты, завершившие клиническую апробацию в соответствии с протоколом клинической апробации; популяция безопасности (safety): пациенты, которым был проведён прик-тест хотя бы с одним из разведений исследуемого препарата.

Анализ данных эффективности. Основной популяцией для оценки критериев эффективности была популяция по протоколу (PP).

Для сравнения количественных данных, распределённых по нормальному закону распределения, использовали стандартные параметрические критерии: t-критерий Стьюдента для зависимых/независимых выборок, дисперсионный анализ (ANOVA) для повторных измерений. Для сравнения количественных данных, распределённых по закону, отличному от нормального, использовали стандартные непараметрические критерии: U-критерий Манна-Уитни, T-критерий Вилкоксона, критерий Фридмана. Проверка на соответствие нормальному закону распределения проведена с использованием критерия Шапиро-Уилка или Колмогорова-Смирнова.

Анализ данных безопасности. Независимо от причины завершения клинической апробации, данные всех пациентов, которым был проведён прик-тест хотя бы с одним из разведений исследуемого препарата, были учтены при анализе безопасности изучаемой терапии. Данные по безопасности проанализированы с использованием методов, обозначенных для применения оценки данных по эффективности. Анализ нежелательных явлений проводили на основании оценки частоты нежелательных/серьёзных нежелательных явлений. Нежелательные явления, зарегистрированные в ходе проведения клинической апробации, стратифицированы по частоте (число пациентов с нежелательными явлениями и число таких нежелательных явлений в группе) и по тяжести. Нежелательные явления представлены также с разделением по связи с приёмом исследуемого препарата.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) клинической апробации

Группа 1 исследованной выборки представляет 23 пациента обоего пола в возрасте от 18 до 65 лет включительно с сенсibilизацией к антигенам клещей домашней пыли по результатам анализа крови на sIgE к клещевым аллергенам *D. pteronyssinus* и *D. farinae*, документально подтверждённой историей аллергического ринита в сочетании с аллергическим конъюнктивитом и/или атопической бронхиальной астмой лёгкого или среднетяжёлого контролируемого течения и/или атопическим дерматитом,

сенсibilизированных к аллергенам клещей домашней пыли, а также положительными кожными прик-тестами с исследуемым препаратом в разведении 1 таблетка на 2,5 мл и на 5 мл разводящей жидкости (положительным ответом в прик-тесте считалось наличие папулы ≥ 3 мм).

Группа 2 исследованной выборки представляет 7 пациентов обоего пола в возрасте от 18 до 65 лет включительно с отсутствием сенсibilизации к антигенам клещей домашней пыли по результатам анализа крови на sIgE к клещевым аллергенам *D. pteronyssinus* и *D. farinae*, а также отрицательными кожными прик-тестами с исследуемым препаратом в разведении 1 таблетка на 2,5 мл и 5 мл разводящей жидкости.

Основные результаты клинической апробации

Проведена оценка корреляции между суммарным уровнем sIgE к клещевым аллергенам *D. pteronyssinus* и *D. farinae*, измеренным на скрининге, и размером папулы через 20 мин после нанесения препарата в разведении 1 таблетка на 2,5 мл разводящей жидкости. Коэффициент корреляции (r) в обеих группах (общий) составил 0,735 (высокая корреляция), результат является статистически значимым ($p < 0,05$).

Проведена оценка корреляции между суммарным уровнем sIgE к клещевым аллергенам *D. pteronyssinus* и *D. farinae*, измеренным на скрининге, и размером папулы через 20 мин после нанесения препарата в разведении 1 таблетка на 5 мл разводящей жидкости. Коэффициент корреляции (r) в обеих группах (общий) составил 0,762 (высокая корреляция), результат является статистически значимым ($p < 0,05$).

Результаты представлены в табл. 2 (А — описательные статистики, Б — оценка корреляции).

Дополнительные результаты клинической апробации отсутствуют.

Нежелательные явления

В настоящей клинической апробации в течение всего периода наблюдения не зафиксировано нежелательных/серьёзных нежелательных явлений.

Исследуемый препарат показал высокую безопасность и хорошо переносился пациентами.

При физикальном обследовании и измерении жизненно важных показателей, в ходе всей клинической апробации не выявлено клинически значимых отклонений ни у одного из пациентов.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата клинической апробации

Проведена оценка корреляции между суммарным уровнем sIgE к клещевым аллергенам *D. pteronyssinus* и *D. farinae*, измеренным на скрининге, и размером папулы

Таблица 2. Корреляция между суммарным уровнем sIgE к клещевым аллергенам *D. pteronyssinus* и *D. farinae*, измеренным на скрининге, и размером папулы через 20 мин после нанесения препарата

Table 2. Correlation between the total level of specific ige to the tick allergens *D. pteronyssinus* and *D. farinae*, measured at screening, and the size of the papule 20 minutes after application of the drug

А. Описательные статистики

Статистические параметры	Общий суммарный уровень sIgE к клещевым аллергенам <i>D. pteronyssinus</i> и <i>D. farinae</i>	Прик-тест (размер папулы, мм)	
		1 таблетка на 2,5 мл разводящей жидкости (общее)	1 таблетка на 5 мл разводящей жидкости (общее)
<i>n</i>	30	30	30
Среднее значение	16,85	6,53	4,50
Стандартное отклонение	36,94	4,22	2,92
Медиана	2,03	7,00	5,00
Квартиль 25%	1,00	6,00	3,25
Квартиль 75%	4,40	8,75	7,00
Минимум	0,00	0,00	0,00
Максимум	145,90	17,00	9,00
Коэффициент вариации (CV%)	219,27	64,53	64,92

Б1. Оценка корреляции (критерий Шапиро–Уилка)

Оценка нормальности распределений	Общий суммарный уровень специфического IgE к клещевым аллергенам <i>D. pteronyssinus</i> и <i>D. farinae</i>	Прик-тест (размер папулы, мм)	
		1 таблетка на 2,5 мл разводящей жидкости (общее)	1 таблетка на 5 мл разводящей жидкости (общее)
Критерий Шапиро–Уилка	<0,05	<0,05	<0,05

Б2. Оценка корреляции (критерий Спирмена)

Общий суммарный уровень специфического IgE к клещевым аллергенам <i>D. pteronyssinus</i> и <i>D. farinae</i>	<i>r</i> (коэффициент корреляции)	<i>p</i>	Результат
1 таблетка на 2,5 мл разводящей жидкости	0,735	<0,05	Подтверждён
1 таблетка на 5 мл разводящей жидкости	0,762	<0,05	Подтверждён

через 20 мин после нанесения препарата в разведении 1 таблетка на 2,5 мл и 5 мл разводящей жидкости. В обоих случаях корреляция была высокой и значительных отличий между её величинами не наблюдалось: это означает, что раствор лекарственного препарата, содержащий аллергены клещей домашней пыли *D. pteronyssinus* и *D. farinae* в равных количествах — 12 SQ-HDM, для проведения кожных прик-тестов с целью подтверждения сенсибилизации пациентов к клещам домашней пыли может быть использован в большем разведении — 1 таблетка на 5 мл разводящей жидкости.

Обсуждение основного результата клинической апробации

Кожные аллергологические пробы методом прик-тестов являются основным средством диагностики для

определения сенсибилизации и имеют ряд дополнительных преимуществ в сравнении с определением sIgE в сыворотке крови.

В зарубежной литературе имеются данные информативного и безопасного использования разведённых твёрдых форм сублингвальных лечебных аллергенов в качестве диагностики. Например, в Германии в рамках исследования использовали разведения лиофилизированных сублингвальных таблеток аллергенов клещей домашней пыли для проведения провокационных назальных тестов. Группой зарубежных коллег были опубликованы результаты использования разведённых твёрдых лекарственных форм экстрактов аллергенов для определения биологической активности аллергенов разных производителей методом постановки кожных прик-тестов.

Таким образом, вследствие объективного ограничения проведения диагностики сенсибилизации к клещам домашней пыли в Российской Федерации, а также учитывая положительные результаты данной клинической апробации, возможно использование представленного альтернативного метода для подтверждения сенсибилизации пациентов к клещам домашней пыли.

Ограничения клинической апробации

Доказательства данной клинической апробации тем не менее могут быть ограничены из-за размера выборки. Для получения дополнительных доказательств необходим больший размер выборки.

Доказательства данной клинической апробации относятся к конкретному препарату, использованному в настоящей апробации, и не могут быть экстраполированы на другие лекарственные формы аллергенов клещей домашней пыли.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Учитывая результаты исследований зарубежных коллег и данные представленной клинической апробации, можно сделать вывод, что экстракт аллергенов клещей домашней пыли *D. pteronyssinus* и *D. farinae* в равных количествах — 12 SQ-HDM является безопасным и информативным препаратом для подтверждения сенсибилизации пациентов к клещам домашней пыли методом кожных прик-тестов, а также хорошо переносится пациентами.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Custovic A., Simpson A. The role of inhalant allergens in allergic airways disease // *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2012. Vol. 22, N 6. P. 393–401; qiuz follow 401.
2. Коровкина Е.С., Мокроносова М.А. Аллергия к клещам домашней пыли с позиций молекулярной аллергологии // *Медицинская иммунология*. 2012. Т. 14, № 4-5. С. 280–282. doi: 10.15789/1563-0625-2012-4-5-279-288
3. Петрова С.Ю., Хлгатын С.В., Бережец В.М. Значение клещей домашней пыли в развитии атопии // *Российский аллергологический журнал*. 2018. Т. 15, N 3. С. 30–34.
4. Дробик О.С., Насунова А.Ю. Клещи домашней пыли — невидимые факторы видимых проблем. Современные подходы к терапии клещевой аллергии // *Медицинский совет*. 2013. № 7. С. 59–65.
5. Matsumura Y. Role of allergen source-derived proteases in sensitization via airway epithelial cells // *J Allergy (Cairo)*. 2012. N 2012. P. 903659. doi: 10.1155/2012/903659
6. Грищенко Е.А. Дендритные клетки дыхательных путей и аллергические заболевания // *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2015. № 3. С. 19–28.
7. Петрова С.Ю., Бержец В.М., Петрова Н.С., и др. Перспективы развития лечебных форм аллергенов. От абстрактных проблем

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Исследование проведено при финансовом обеспечении ФГБУ «ГНЦ “Институт иммунологии”» ФМБА России.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. Авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределён следующим образом: Е.В. Назарова — концепция и дизайн исследования; Е.В. Назарова, А.С. Примак — анализ литературы, сбор и статистическая обработка материалов, написание и редактирование текста.

ADDITIONAL INFORMATION

Funding source. The study was carried out with the financial support of the Federal State Budgetary Institution “SSC Institute of Immunology” of the Federal Medical and Biological Agency of Russia.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Authors' contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work. E.V. Nazarova — the concept and design of the study; E.V. Nazarova, A.S. Primak — literature analysis, collection and statistical processing of materials, writing and editing of the text.

к конкретным решениям // *Имунопатология, аллергология, инфектология*. 2018. № 1. С. 40–47. doi: 10.14427/jirai.2018.1.40

8. Гуштин И.С., Курбачева О. М. Аллергия и аллергенспецифическая иммунотерапия. Москва: Фармарус Принт Медиа, 2010. 228 с.

9. Трусова О.В., Камаев А.В., Ляшенко Н.Л., и др. Сравнительная характеристика методов аллергологического обследования при аллергии на клещей домашней пыли у детей с бронхиальной астмой и аллергическим ринитом // *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2022. № 2. С. 19–26.

10. Linnemann D.E., Singh J., Rosario N., et al. Similar biological activity in skin prick test for Oralair (8.200BAU) and Grazax (6.200BAU) reinforces effective SLIT dosing level // *Allergy*. 2016. Vol. 71, N 12. P. 1782–1786. doi: 10.1111/all.12998

11. Haxel B.R. Relevance of nasal provocation testing in house dust mite allergy // *HNO*. 2017. Vol. 65, N 10. P. 811–817. (In German). doi: 10.1007/s00106-017-0342-z

12. Henmar H., Frisette S.M., Grosch K., et al. Fractionation of source materials leads to a high reproducibility of the SQ house dust mite SLIT-Tablets // *Int Arch Allergy Immunol*. 2016. Vol. 169, N 1. P. 23–32. doi: 10.1159/000444016

REFERENCES

1. Custovic A, Simpson A. The role of inhalant allergens in allergic airways disease. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2012;22(6):393–401; quiz follow 401.
2. Korovkina ES, Mokronosova MA. Allergy to house dust mites from the standpoint of molecular allergology. *Med Immunol.* 2012;14(4-5):280–282. (In Russ). doi: 10.15789/1563-0625-2012-4-5-279-288
3. Petrova SY, Khlgatyan SV, Berzhets VM. The house dust mites significance in the development of atopy. *Russian Journal of Allergy.* 2018;15(3):30–34. (In Russ).
4. Drobik OS, Nasunova AY. House dust mites--invisible factors of visible problems. Modern approaches to tick allergy therapy. *Med Adv.* 2013;(7):59–65. (In Russ).
5. Matsumura Y. Role of allergen source-derived proteases in sensitization via airway epithelial cells. *J Allergy (Cairo).* 2012;(2012):903659. doi: 10.1155/2012/903659
6. Grishchenko EA. Dendritic cells of the respiratory tract and allergic diseases. *Allergol Immunol Pediatr.* 2015;(3):19–28. (In Russ).
7. Petrova SY, Berzhets VM, Petrova NS, et al. Prospects for the development of therapeutic forms of allergens. From abstract problems to concrete solutions. *Immunopathol Allergol Infectol.* 2018;(1):40–47. (In Russ). doi: 10.14427/jipai.2018.1.40
8. Gushchin IS, Kurbacheva OM. Allergy and allergen-specific immunotherapy. Moscow: Farmarus Print Media; 2010. 228 p. (In Russ).
9. Trusova OV, Kamaev AV, Lyashenko NL, et al. Comparative characteristics of methods of allergological examination in case of allergy to house dust mites in children with bronchial asthma and allergic rhinitis. *Allergol Immunol Pediatr.* 2022;(2):19–26. (In Russ).
10. Linnemann DE, Singh J, Rosario N, et al. Similar biological activity in skin prick test for Oralair (8.200BAU) and Grazax (6.200BAU) reinforces effective SLIT dosing level. *Allergy.* 2016;71(12):1782–1786. doi: 10.1111/all.12998
11. Haxel BR. Relevance of nasal provocation testing in house dust mite allergy. *HNO.* 2017;65(10):811–817. (In German). doi: 10.1007/s00106-017-0342-z
12. Henmar H, Frisenette SM, Grosch K, et al. Fractionation of source materials leads to a high reproducibility of the SQ house dust mite SLIT-Tablets. *Int Arch Allergy Immunol.* 2016;169(1):23–32. doi: 10.1159/000444016

ОБ АВТОРАХ

* **Назарова Евгения Валерьевна**, к.м.н.;
адрес: Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, д. 24;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0380-6205>;
eLibrary SPIN: 4788-7407; e-mail: evallergo@yandex.ru

Примак Анастасия Станиславовна;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1309-5101>;
eLibrary SPIN: 6171-7091; e-mail: soulcreek.94@mail.ru

AUTHORS' INFO

* **Evgeniya V. Nazarova**, MD, Cand. Sci. (Med.);
address: 24 Kashirskoe shosse, 115522 Moscow, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0380-6205>;
eLibrary SPIN: 4788-7407; e-mail: evallergo@yandex.ru

Anastasia S. Primak;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1309-5101>;
eLibrary SPIN: 6171-7091; e-mail: soulcreek.94@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author