

Научная статья
УДК 632.938+615.065
DOI: 10.18101/2306-1995-2024-1-53-60

ОЦЕНКА БЕЗОПАСНОСТИ ПОДКОЖНОЙ АЛЛЕРГЕН-СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ИММУНОТЕРАПИИ У ДЕТЕЙ С АЛЛЕРГИЧЕСКИМ РИНИТОМ

© **Янгутова Маргарита Михайловна**
кандидат медицинских наук, старший преподаватель,
Бурятский государственный университет имени Доржи Банзарова
Россия, 670002, г. Улан-Удэ, ул. Октябрьская, 36а
yangutovam@ya.ru

© **Ердомаева Яна Артуровна**
врач-гематолог, детский онколог,
Детская республиканская клиническая больница
Россия, 670042, г. Улан-Удэ, пр. Строителей, 2а
yana.erdomaeva@ya.ru

© **Янгутов Тумэн Артурович**
студент
tyangutov@mail.ru

© **Ларина Анастасия Игоревна**
студентка
analarina@cloud.com

Иркутский государственный медицинский университет
Россия, 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 2

Аннотация. Неуклонный рост заболеваемости аллергическими заболеваниями среди населения говорит о недостаточном контроле за ними. Метод подкожной аллерген-специфической иммунотерапии (ПКИТ) детей не теряет актуальности за счет доказанной высокой эффективности и долгосрочного клинического эффекта. Ключевая роль в эффективности ПКИТ принадлежит высокой приверженности к завершению протокола и полноценной осведомленности родителей пациентов о возможных побочных реакциях. Целью работы явилась оценка безопасности ПКИТ у детей с аллергическим ринитом. В исследование включены дети от 7 до 17 лет с Ig-E опосредованным аллергическим ринитом, которым показано проведение ПКИТ. Оценивалась частота местных и системных побочных реакций. За период с октября 2020 г. по декабрь 2023 г. в медицинском центре «ВИТА-Мед» (г. Улан-Удэ) ПКИТ была выполнена 130 пациентам. Средний возраст $12 \pm 3,2$ года. Распределение по полу: 62 (47,69%) мальчика и 68 (52,30%) девочек. Системных побочных реакций не было. Местные побочные реакции со стороны кожи легкой степени в виде локальной гиперемии и отека развились у 54 (41,54%) детей. Было отмечено, что наиболее реактогенными являются концентрации аллергена в разведение 10^{-3} , 10^{-2} . Только в 5 случаях использовалась симптоматическая терапия. Данное исследование подтвердило хорошую переносимость и высокий

профиль безопасности ПКИТ в реальной клинической практике у детей с аллергическим ринитом.

Ключевые слова: аллерген-специфическая иммунотерапия, аллергены, аллергические заболевания, безопасность, аллергический ринит, поллиноз.

Для цитирования

Оценка безопасности подкожной аллерген-специфической иммунотерапии у детей с аллергическим ринитом / М. М. Янгутова, Я. А. Ердомаева, Т. А. Янгутов, А. И. Ларина // Вестник Бурятского государственного университета. Медицина и фармация. 2024. № 1. С. 53–60.

Актуальность

В течение последних десятилетий отмечается рост аллергических заболеваний, оказывающий негативное воздействие за счет ухудшения качества жизни, снижения обучаемости и производительности труда, роста финансовых затрат. Согласно последним данным, до 20% населения земного шара страдают астмой, аллергическим ринитом, атопическим дерматитом и пищевой аллергией [1].

Исключение контакта с аллергенами представляет собой оптимальное лечение аллергических заболеваний, но зачастую не осуществимо, симптоматическое лечение противоаллергическими препаратами может быть эффективным лишь частично [2].

В настоящее время аллерген-специфическая иммунотерапия (АСИТ) — это главный метод патогенетического лечения установленной IgE-опосредованной гиперчувствительности к распространенным источникам аллергенов, чаще всего пыльце, клещам домашней пыли [3]. Метод АСИТ был открыт более 100 лет назад в 1911 г. и включает повторные подкожные инъекции увеличивающегося количества аллергена с последующими поддерживающими инъекциями в течение трех лет, достигая аллерген-специфической толерантности, которая обеспечивает клиническую пользу в течение многих лет после ее прекращения [4].

АСИТ является единственным специфическим и модифицирующим заболевание методом лечения аллергических состояний. Это единственная терапия, которая продемонстрировала способность не только улучшать симптомы, снижать потребность в лекарствах, но и вызывать специфическую толерантность после окончания лечения и предотвращать развитие новых аллергических состояний [5]. АСИТ у детей может быть показана при аллергическом рините, бронхиальной астме, атопическом дерматите при доказанной высокой сенсibilизации. В настоящее время врачу-аллергологу доступен широкий спектр методов АСИТ, позволяющий применять оптимальные тактику и стратегию терапии на основании клинических, функциональных, лабораторных критериев с учетом финансовых затрат на лечение и в зависимости от индивидуальных особенностей пациента [6]. Этот подход эффективно используется в клинической практике на протяжении десятилетий для лечения пациентов с аллергическим ринитом, бронхиальной астмой и анафилаксией от укусов насекомых. Наибольший профилактический эффект достигается при применении АСИТ в наиболее ранние сроки после дебюта аллергии

у детей. В первую очередь АСИТ широко и успешно применяется при лечении поллинозов, аллергических ринитов [7].

Двумя основными методами АСИТ, используемыми в клинической практике, являются подкожная иммунотерапия аллергенами (ПКИТ) и сублингвальная иммунотерапия аллергенами (СЛИТ). Было установлено, что оба подхода эффективны как в снижении симптомов, так и потребности в экстренных лекарствах, риск редких системных реакций после введения является серьезной проблемой безопасности пациента.

ПКИТ предполагает постепенное нарастание дозы вводимого аллергена до уровня оптимальной «поддерживающей дозы» в диапазоне концентраций, ранее доказавших свою клиническую эффективность для конкретного аллергена [8]. Побочные аллергические реакции ПКИТ классифицируются как местные или системные реакции. Частота системных реакций различной степени тяжести, связанных с ПКИТ, относительно невелика и составляет 0,1–0,2% при использовании стандартизованных протоколов достижения максимальной терапевтической дозы [9]. Недавний отчет национального исследования по безопасности ПКИТ в США показал, что на каждые 100 000 посещений для инъекций сообщалось об одной жизнеугрожающей системной реакции 4-й степени [10]. В период с 1990 по 2001 г. в США отмечалась одна смертельная реакция на каждые 2,5 миллиона инъекций, что в среднем составляло 3,4 смертельных реакции в год [11]. Доказанными факторами риска развития фатальных реакций являются неконтролируемая астма во время введения инъекций, ошибка в дозировании, задержка или неадекватное введение адреналина во время анафилаксии, системные реакции, связанные с инъекциями, в анамнезе и введение инъекций в пиковые сезоны обострения аллергии.

По данным литературы, у 15–80% пациентов, получавших ПКИТ аллергенами и алергоидами, наблюдались местные побочные реакции, проявляющиеся как зуд, покраснение, отек в области инъекции [12, 13]. Одной из ключевых проблем ПКИТ является преждевременное прекращение протокола по требованию пациентов на фоне развития местной реакции. Основными причинами для неудовлетворительного отношения к ПКИТ являются неверные представления и ожидания пациентов, негативное отношение к местным реакциям, временный дискомфорт и страхи перед развитием жизнеугрожающих реакций.

Выгоды ПКИТ должны быть сопоставлены не только с рисками редких, системных реакций, но и с рисками развития местных побочных реакций [14].

Цель исследования: оценка безопасности ПКИТ отечественными водно-солевыми экстрактами аллергенов у детей с аллергическим ринитом на основании клинических критериев в реальной клинической практике.

Материалы и методы: проведено моноцентровое проспективное исследование для оценки безопасности ПКИТ у детей с аллергическим ринитом. Среди детей, обратившихся в медицинский центр «ВИТА-Мед» (г. Улан-Удэ, Бурятия) на консультативный прием к врачу-аллергологу, были отобраны пациенты в соответствии с критериями включения: возраст больных от 7 до 17 лет, установленный диагноз интермиттирующего или персистирующего аллергического ринита, не менее двух лет, доказанная IgE-сенсibilизация к группе пыльцевых и бытовых

аллергенов. Критериями исключения были тяжелые декомпенсированные заболевания, лечение β -блокаторами, включая топические формы, высокий риск несоблюдения пациентом схемы назначенного лечения, наличие в анамнезе анафилактического шока при проведении ПКИТ; дети младше 7 лет.

Для каждого участника исследования оценивались следующие клинические характеристики:

- возраст
- пол
- показания к проведению ПКИТ
- клиническая картина побочных реакций
- применение симптоматической терапии для купирования побочных реакций.

Оценка безопасности проводилась на фоне всего лечебного периода ПКИТ на основании данных врачебных осмотров и дневников самоконтроля. После каждой инъекции в течение 30 минут проводился врачебный контроль развития побочных эффектов.

Методика проведения ПКИТ

ПКИТ проводилась по классической схеме методом подкожного введения аллергенов в соответствии с клиническими рекомендациями по проведению АСИТ и в соответствии с инструкцией к лечебному препарату. В качестве лечебных аллергенов использовались отечественные водно-солевые экстракты аллергенов (ВСЭ аллергенов): аллерген из пыльцы полыни горькой, аллерген из пыльцы березы висячей, микст-аллерген из пыльцы луговых трав, микст-аллерген из пыльцы деревьев, микст-аллерген из сорных трав, аллергоид пыльцевой полыни горькой, аллергоид домашней пыли.

При проведении ПКИТ использовались разведения 10^{-6} (PNU 0,01); 10^{-5} (PNU 0,1); 10^{-4} (PNU 1,0); 10^{-3} (PNU 10); 10^{-2} (PNU 100); 10^{-1} (PNU1000).

Во время проведения АСИТ осуществлялся динамический контроль состояния пациентов, переносимости и присоединения интеркуррентных заболеваний. В случае необходимости проводилась коррекция протокола ПКИТ в сторону облегчения аллергенной нагрузки.

Результаты: в период с октября 2020 г. по декабрь 2023 г. в исследовании приняли участие 130 детей с аллергическим ринитом, средний возраст составил $12 \pm 3,2$ года. Из них 62 (47,69%) мальчика и 68 (52,30%) девочек; средний возраст мальчиков $11,14 \pm 3$ года, средний возраст девочек $12,7 \pm 3,3$ года.

Все пациенты полностью завершили 1-й курс протокола ПКИТ. Пациентов, преждевременно завершивших протокол по любым причинам, не было. Не было зарегистрировано ни одной системной побочной реакции. Местные побочные реакции со стороны кожи легкой степени в виде локальной гиперемии и отека развились у 54 (41,54%) детей (табл. 1).

Таблица 1

Частота местных аллергических реакций при проведении ПКИТ у детей с аллергическим ринитом

Группы	Девочки (количество)	Мальчики (количество)	Всего детей
Всего детей, получавших ПКИТ	68	62	130
Всего детей без побочной реакции на ПКИТ	37 (54,41%)	39 (62,90%)	76 (58,46%)
Всего детей с побочными реакциями на ПКИТ	31 (45,58%)	23 (37,09%)	54 (41,54%)

При анализе частоты и степени выраженности местных реакций на подкожное введение аллергена было отмечено, что наиболее реактогенными являются концентрации аллергена в разведении 10^{-3} , 10^{-2} (табл. 2). При таком уровне разведения местные кожные реакции суммарно были зарегистрированы у 40 (74%) детей. У девочек чаще отмечалось развитие местной кожной реакции на менее высокие разведения аллергена. Так, на концентрацию аллергена 10^{-4} (PNU 1,0) у 6 (19,35%) девочек зафиксирована местная аллергическая реакция, а в группе мальчиков — 1 (4,34%) случай. Данные реакции в основном не требовали назначения лекарственных препаратов. Только в 5 случаях для купирования местной аллергической реакции потребовалось пероральное назначение антигистаминных препаратов, что составило 9,26% общего количества детей с местными побочными реакциями и 3,84% общего количества детей, получавших ПКИТ.

Таблица 2

Частота местных побочных реакций на фоне проведения ПКИТ в зависимости от концентрации аллергена

Используемая концентрация аллергена	Местные реакции среди девочек (абсолютное количество/%)	Местные реакции среди мальчиков (абсолютное количество/%)	Всего местных реакций (абсолютное количество/%)
Разведение 10^{-6} (PNU 0,01)	Не было	Не было	Не было
Разведение 10^{-5} (PNU 0,1)	Не было	Не было	Не было
Разведение 10^{-4} (PNU 1,0)	6/19,35%	1/4,34%	7/12,96%
Разведение 10^{-3} (PNU 10)	11/35,48%	10/43,48%	21/38,89%

Разведение 10 ⁻² (PNU 100)	9/29,03%	10/43,48%	19/35,18%
Разведение 10 ⁻¹ (PNU 1000)	5/16,13%	2/8,69%	7/12,96%
Всего реакций	31/100%	23/100%	54/100%

Обсуждение: данное исследование подтверждает, что лечение аллергического ринита у детей методом ПКИТ отечественными водно-солевыми экстрактами аллергенов является безопасным методом. Метод ПКИТ подтвердил высокий профиль безопасности при использовании в реальной клинической практике. Частота местных кожных побочных реакций легкой степени соответствует литературным данным. Несмотря на развитие местных реакций, все пациенты полностью завершили протокол ПКИТ. Для высокой приверженности к ПКИТ важно, чтобы пациент был полноценно информирован о возможных побочных эффектах и способах их контроля.

Как правило, местные реакции проходят самостоятельно в течение суток, однако в некоторых случаях могут сохраняться до трех суток. При необходимости антигистаминные препараты показали высокую эффективность в купировании симптомов.

Выводы: Метод ПКИТ требует более широкого внедрения в педиатрическую практику с профилактической целью, в минимальные сроки от дебюта аллергического заболевания. Перед началом ПКИТ каждый пациент должен быть информирован о возможности развития серьезных побочных реакций, о характере местных побочных реакций и способах их купирования.

Литература

1. Dierick BJH, van der Molen T, Flokstra-de Blok BMJ et al. Burden and socioeconomic of asthma, allergic rhinitis, atopic dermatitis and food allergy. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2020;20(5):437-453. doi:10.1080/14737167.2020.1819793
2. Современные методы аллерген-специфической иммунотерапии в лечении аллергического ринита / Н. М. Рахматуллина, Ю. В. Пастушенко, О. Р. Трофимова [и др.] // Казанский медицинский журнал. 2016. 97(2). С. 288–294. Текст: непосредственный.
3. Durham S. R., Shamji M. H. Allergen immunotherapy: past, present and future. *Nat Rev Immunol.* 2023;23(5):317–328. doi: 10.1038/s41577-022-00786-1
4. Суровенко Т. Н., Глушкова Е. Ф. Новый взгляд на аллерген-специфическую иммунотерапию у детей // Медицинский совет. 2016. Вып. 16. С. 134–140. Текст: непосредственный.
5. Bousquet J. et al. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. World Health Organization. *American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. Ann. Allergy Asthma Immunol.* 1998; 81:401–405. doi: 10.1016/S1081-1206(10)63136-5.
6. Скороходкина О. В., Лунцов А. В., Архипова С. А. Оценка эффективности аллерген-специфической иммунотерапии у пациентов с атопической бронхиальной астмой и аллергическим ринитом // Практическая медицина. 2019. Т. 17, № 6 (часть 1). С. 44–48. Текст: непосредственный.

7. Царев С.В. Асит — решение в лечении аллергии // Медицинский совет. 2017. № 9. С. 116–119. Текст: непосредственный.
8. James C., Bernstein D. I. Allergen immunotherapy: an updated review of safety. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2017;17(1):55–59. doi: 10.1097/ACI.0000000000000335.
9. Epstein T. G., Liss G. M. Murphy-Berendts K., Bernstein D. I. Risk factors for fatal and nonfatal reactions to subcutaneous immunotherapy: National surveillance study on allergen immunotherapy (2008–2013). *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2016. 116(4):354–359.e2. doi:10.1016/j.anai.2016.02.001
10. Bernstein D. I., Wanner M., Borish L., Liss G. M. Immunotherapy Committee, American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. *Twelve-year survey of fatal reactions to allergen injections and skin testing: 1990–2001. J Allergy Clin Immunol.* 2004; 113(6):1129–1136. doi:10.1016/j.jaci.2004.02.006.
11. Bernstein D. I., Wanner M., Borish L., Liss G. M. Immunotherapy Committee, American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. *Twelve-year survey of fatal reactions to allergen injections and skin testing: 1990–2001. J Allergy Clin Immunol.* 2004.113(6):1129–1136. doi:10.1016/j.jaci.2004.02.006
12. Coop C. A., Tankersley M. S. Patient perceptions regarding local reactions from allergen immunotherapy injections. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2008. 101(1):96–100. doi:10.1016/S1081-1206(10)60841-1
13. Cox L., Larenas-Linnemann D., Lockey R. F., Passalacqua G. Speaking the same language: The World Allergy Organization Subcutaneous Immunotherapy Systemic Reaction Grading System. *J Allergy Clin Immunol.* 2010. 125(3):569–574.e7. doi:10.1016/j.jaci.2009.10.060
14. Coop C. A. Local reactions from subcutaneous allergen immunotherapy. *Immunotherapy.* 2013. 5(12):1339–1345. doi:10.2217/imt.13.143

Статья поступила в редакцию 23.01.2024; одобрена после рецензирования 30.01.2024; принята к публикации 20.02.2024.

STUDY OF ADVERSE REACTIONS FOLLOWING SUBCUTANEOUS
ALLERGEN-SPECIFIC IMMUNOTHERAPY IN CHILDREN
WITH ALLERGIC RHINITIS

Margarita M. Yangutova

Cand. Sci. (Medicine), Senior Lecturer,
Dorzhi Banzarov Buryat State University
36a Oktyabrskaya St., Ulan-Ude 670002, Russia
yangutovam@ya.ru

Yana A. Erdomayeva

Hematologist, Pediatric Oncologist,
Children's Republican Clinical Hospital
2a Stroiteley Prospect, Ulan-Ude 670042, Russia
yana.erdomayeva@ya.ru

Tumen A. Yangutov

Student,
Irkutsk State Medical University

2 Krasnogo Vosstaniya St., Irkutsk 664003, Russia
tyangutov@mail.ru

Anastasiya I. Larina
Student,
Irkutsk State Medical University
2 Krasnogo Vosstaniya St., Irkutsk 664003, Russia
analarina@cloud.com

Abstract. The steady increase in the incidence of allergic diseases among the population testifies to insufficient control of allergic diseases. The method of subcutaneous allergen-specific immunotherapy (SCIT) remains frequently used among children due to its proven high efficacy and long-term clinical effect. High commitment to the completion of the protocol and high awareness of the parents about possible adverse reactions determines the effectiveness of SCIT. The article is aimed at evaluation of the safety of SCIT in children with allergic rhinitis. The study included children from 7 to 17 years old with Ig-E mediated allergic rhinitis. We have assessed the frequency of local and systemic adverse reactions. During the period from October 2020 to December 2023, 130 patients underwent SCIT at VITA-Med Medical Center (Ulan-Ude). Their average age is 12 ± 3.2 years, 62 (47.69%) are boys and 68 (52.30%) are girls. There were no systemic adverse reactions. Local skin adverse reactions in the form of local hyperemia and edema developed in 54 (41.54%) children. It has been noted that allergen concentrations in dilution 10^{-3} , 10^{-2} are the most reactogenic. Symptomatic therapy was needed only in 5 cases. The study confirmed the good tolerability and high safety profile of SCIT in real clinical practice in children with allergic rhinitis.

Keywords: allergen-specific immunotherapy, allergens, allergic diseases, safety, allergic rhinitis, grass pollen allergy.

For citation

Study of Adverse Reactions Following Subcutaneous Allergen-Specific Immunotherapy in Children with Allergic Rhinitis / M. M. Yangutova, Ya. A. Erdomayeva, T. A. Yangutov, A. I. Larina. *Bulletin of Buryat State University. Medicine and Pharmacy*. 2024; 1: 53–60 (In Russ.).

The article was submitted 23.01.2024; approved after reviewing 30.01.2024; accepted for publication 20.02.2024.