

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО  
ОБРАЗОВАНИЯ «РОССИЙСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ  
НЕПРЕРЫВНОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

*На правах рукописи*

Насунова Айса Юрьевна

**Эффективность различных методов аллерген-специфической  
иммунотерапии при бронхиальной астме и аллергическом рините**

14.03.09 – Клиническая иммунология, аллергология

Диссертация  
на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
кандидат медицинских наук  
Горячкина Л.А.

Москва - 2020

|                                                                                                                                                             |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Введение .....                                                                                                                                              | 4  |
| Глава 1. Обзор литературы .....                                                                                                                             | 11 |
| 1.1.Медико-социальное значение аллергического ринита и<br>бронхиальной астмы .....                                                                          | 11 |
| 1.2. Механизм иммунного ответа при аллергических заболеваниях                                                                                               | 13 |
| 1.3. Механизм аллерген-специфической иммунотерапии.....                                                                                                     | 15 |
| 1.4.Клиническая эффективность различных методов АСИТ .....                                                                                                  | 21 |
| 1.5.Критерии клинической эффективности АСИТ .....                                                                                                           | 28 |
| 1.6.Безопасность АСИТ.....                                                                                                                                  | 33 |
| 1.7. Лечебные формы аллергенов .....                                                                                                                        | 37 |
| 1.8.Экономическая целесообразность АСИТ.....                                                                                                                | 39 |
| Глава 2.Материалы и методы исследования .....                                                                                                               | 42 |
| 2.1.Материалы исследования .....                                                                                                                            | 42 |
| 2.1.1.Дизайн исследования и общая характеристика групп больных                                                                                              | 42 |
| 2.2.Методы исследования .....                                                                                                                               | 45 |
| 2.2.1.Общеклиническое обследование .....                                                                                                                    | 45 |
| 2.2.2.Инструментальные методы исследования .....                                                                                                            | 45 |
| 2.2.3.Специфическое аллергологическое обследование .....                                                                                                    | 45 |
| 2.3.Методика проведения АСИТ .....                                                                                                                          | 46 |
| 2.4.Оценка эффективности АСИТ .....                                                                                                                         | 47 |
| 2.5.Биомаркеры эффективности АСИТ.....                                                                                                                      | 48 |
| 2.6.Оценка безопасности АСИТ .....                                                                                                                          | 50 |
| 2.7.Фармакоэкономический анализ .....                                                                                                                       | 52 |
| 2.8.Статистическая обработка данных исследования .....                                                                                                      | 53 |
| Глава 3. Результаты исследований .....                                                                                                                      | 53 |
| 3.1.Сравнительная эффективность разных методов АСИТ у пациентов<br>с аллергическим ринитом и бронхиальной астмой на основании<br>клинических критериев..... | 53 |

|                                                                                                                                                 |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 3.2.Сравнительная оценка разных методов АСИТ у пациентов с аллергическим ринитом на основании показателей передней активной риноманометрии..... | 57  |
| 3.3.Сравнительная оценка разных методов АСИТ у пациентов с астмой на основании респираторной функции легких .....                               | 59  |
| 3.4.Влияние разных методов АСИТ на уровень ЕСР в назальном лаваже у пациентов с аллергическим ринитом и бронхиальной астмой ..                  | 60  |
| 3.5.Влияние разных методов АСИТ на динамику sIgA в назальном лаваже у пациентов с аллергическим ринитом и бронхиальной астмой ..                | 61  |
| 3.6.Влияние разных методом АСИТ на динамику ИЛ-10 в сыворотке крови у пациентов с аллергическим ринитом и бронхиальной астмой ....              | 62  |
| 3.7.Влияние АСИТ на динамику аллерген-специфического IgG4 в сыворотке крови у пациентов с аллергическим ринитом и бронхиальной астмой .....     | 64  |
| 3.8.Оценка безопасности разных методов АСИТ .....                                                                                               | 65  |
| 3.9.Сравнительный анализ экономической эффективности разных методов АСИТ у пациентов с аллергическим ринитом и бронхиальной астмой .....        | 67  |
| Глава 4. Обсуждение полученных результатов .....                                                                                                | 71  |
| Выводы.....                                                                                                                                     | 83  |
| Список сокращений.....                                                                                                                          | 85  |
| Список литературы.....                                                                                                                          | 86  |
| Приложение 1 .....                                                                                                                              | 111 |

## Введение

### Актуальность

В течение последних десятилетий распространенность аллергических заболеваний значительно возросла, особенно среди молодой части населения, что приводит к негативным социально-экономическим последствиям [117, 128, 177]: ухудшению качества жизни, снижению производительности труда, проблемам с посещаемостью в учебных заведениях, снижению успеваемости, трудностям при выполнении заданий на внимательность, снижению скорости процессов принятия решений.

Распространенность заболевания аллергическим риноконъюнктивитом составляет 30-40% у взрослых и детей [55, 58, 63]. Учитывая тяжесть последствий, казалось бы, безобидного аллергического ринита (АР), необходимо быстро и четко определить методы и стратегии профилактики и лечения заболевания с целью предотвращения развития осложнений. Самым распространенным осложнением аллергического риноконъюнктивита является бронхиальная астма (БА), ей страдают 10-20% детского и взрослого населения [66, 67].

Наилучшая стратегия лечения аллергических заболеваний – это комбинированный подход, а именно избегание контакта с аллергеном, обучение пациентов, адекватная фармакотерапия и аллерген-специфическая иммунотерапия (АСИТ) [34, 55, 58, 63, 66, 67].

Не вызывает сомнения, что элиминационный метод является самым эффективным. Даже небольшое снижение концентрации аллергенов в повседневной жизни, позволяет значительно сократить выраженность клинических проявлений и уменьшить объем потребляемых лекарств. Однако, полностью избежать контакта с аллергеном зачастую невозможно [56].

Стандартная фармакотерапия, состоящая в ежедневном приеме лекарственных средств (пероральные или интраназальные антигистаминные;

интраназальные глюкокортикостероиды; антилейкотриеновые препараты в качестве монотерапии или в комбинации), направленная на достижение контроля над симптомами заболевания, способствует лишь временному облегчению, а также может сопровождаться побочными эффектами [1,56]. Кроме того, несмотря на прием лекарств 70 % больных со временем отмечают усиление выраженности клинических проявлений, повышение потребности в лекарственных препаратах и снижение качества жизни [16, 141]. У 18-48% пациентов симптомы не контролируются на фоне адекватной фармакотерапии [141].

Единственным терапевтическим подходом, кардинально влияющим на основные механизмы аллергического заболевания и способным изменить естественное течение аллергического процесса, является АСИТ [128]. АСИТ способствует не только уменьшению выраженности клинических проявлений, улучшению качества жизни, но и демонстрирует долгосрочную эффективность, которая может сохраняться в течение многих лет после прекращения лечения [128].

Существуют инъекционные и неинъекционные методы АСИТ. К инъекционным методам относится подкожный (ПКИТ). Многочисленные исследования, систематические обзоры и мета-анализы подтвердили высокую эффективность ПКИТ в терапии аллергических заболеваний [38, 36, 37].

Альтернативой ПКИТ является СЛИТ, одобренная ВОЗ в 1998 году [55]. Частота использования СЛИТ последние два десятилетия во всем мире значительно возросла. СЛИТ в сравнении с ПКИТ позволяет избежать частых повторных визитов к врачу, болезненных инъекций и возможных системных побочных явлений.

Имеющиеся доказательства эффективности ПКИТ и СЛИТ в лечении аллергических заболеваний не позволяют сделать однозначный выбор в пользу того или иного метода в конкретном клиническом случае. При этом результаты опубликованных исследований противоречивы. В части исследований указанные методы практически сопоставимы по эффективности [131, 134, 148], в свою очередь

в другой части исследования делается вывод об однозначном преимуществе подкожного метода АСИТ [31, 229]. Для преодоления этого противоречия необходимо провести дальнейшие исследования с достаточной выборкой пациентов.

Для АСИТ чаще применяются нативные экстракты аллергенов. Для того, чтобы минимизировать риск серьезных побочных эффектов АСИТ разработаны аллергоиды. Посредством полимеризации с глутаральдегидом или формальдегидом, снижается аллергенность и повышается иммуногенность препарата [4, 89]. Многие проведенные исследования, посвященные изучению эффективности аллергоидов, свидетельствуют о их высокой эффективности [93, 116, 218, 133]. Тем не менее, остаются вопросы относительно безопасности. Поэтому следует тщательно рассмотреть вопрос о том, обладают ли аллергоиды преимуществом по отношению к ПКИТ и СЛИТ аллергенами.

Каковы же критерии выбора того или иного метода АСИТ? Вполне очевидно, критерии выбора можно разделить на клинические, функциональные, лабораторные и экономические.

Клинические критерии эффективности ПКИТ и СЛИТ могут включать индивидуальную оценку выраженности симптомов аллергического риноконъюнктивита (TSS) и астмы (ASS), учет потребности в лекарственных средствах (MS) или их комбинированную оценку (CSMS), оценку качества жизни (опросники RQLQ, AQLQ), выраженность симптомов по визуальной аналоговой шкале (VAS), подсчет дней с контролем симптомов, оценка удовлетворенности лечением (опросники ESPIA), оценка степени контроля ринита и астмы (тест CARAT10 и др.).

Поскольку концентрация аллергенов в атмосфере зависит от трудноконтролируемых факторов (климат, образ жизни, реальная аллергенная нагрузка) то, вполне очевидно, что оценка эффективности АСИТ, основанная исключительно на клинических критериях, крайне затруднена, особенно в сезон цветения.

Для исключения субъективности предъявляемых жалоб, объективизации клинической картины и принятия решения о выборе тактики терапии используют функциональные критерии, полученные путем проведения ФВД, провокационных тестов с аллергеном (кожные, назальные, конъюнктивальные, бронхиальные), применения камер экспозиции, передней активной риноманометрии, акустической риноманометрии или измерения пикового назального инспираторного потока.

АСИТ является трудоемким процессом, эффективность которой зависит от многих факторов. В настоящее время идет поиск лабораторных критериев, которые могут быть полезными при выборе нужного аллергена в соответствии с индивидуальным спектром сенсibilизации, помогут в прогнозировании эффективности АСИТ, дадут информацию относительно прекращения, возобновления, своевременного изменения схемы или режима терапии.

Учитывая большую продолжительность лечения, немаловажным является оценка финансовых затрат на лечение.

Исходя из изложенного, представляется актуальным провести сравнительную оценку эффективности и безопасности подкожного и сублингвального методов АСИТ аллергенами и аллергоидами у пациентов с БА и АР на основании клинических, функциональных, лабораторных и экономических критериев.

**Цель исследования:** провести сравнительную оценку эффективности и безопасности подкожного и сублингвального методов АСИТ экстрактами аллергенов и аллергоидами у пациентов с БА и АР на основании клинических, функциональных, лабораторных критериев и с учетом финансовых затрат на лечение.

### **Задачи исследования:**

1. Провести сравнительный анализ эффективности разных методов АСИТ с помощью клинических (общая оценка симптомов, оценка потребности в фармакотерапии, оценка качества жизни), функциональных критериев (передняя активная риноманометрия, спирометрия) у больных аллергическим ринитом и бронхиальной астмой.
2. Провести сравнительный анализ безопасности разных методов АСИТ у больных аллергическим ринитом и бронхиальной астмой.
3. Провести сравнительную оценку разных методов АСИТ посредством измерения локальных (sIgA, ЕСР – в назальном лаваже) и системных биомаркеров (ИЛ-10, аллерген-специфический IgG4 – в сыворотке крови) до лечения, после лечения и непосредственно в сезон естественной экспозиции причинного аллергена и изучить корреляционную взаимосвязь иммунологических изменений и клинических проявлений у больных аллергическим ринитом и бронхиальной астмой.
4. Провести сравнительную фармакоэкономическую оценку разных методов АСИТ с позиции стоимость/эффективность/польза у больных аллергическим ринитом и бронхиальной астмой.

### **Научная новизна.**

Впервые проведена сравнительная комплексная оценка изменений клинических (общая оценка симптомов, оценка потребности в фармакотерапии, оценка качества жизни), функциональных (передняя активная риноманометрия, спирометрия), лабораторных (ЕСР, sIgA - в назальном лаваже; аллерген-специфический IgG4, ИЛ-10 - в сыворотке крови) при применении разных методов АСИТ аллергенами и аллергоидами с единым стандартом PNU у больных с аллергическим ринитом в сочетании с бронхиальной астмой и без до лечения, после лечения и в сезон пыления причинного аллергена.

Впервые проведен сравнительный фармакоэкономический анализ применения разных методов АСИТ экстрактами аллергенов и аллергоидами с



единым стандартом PNU с позиции стоимость, эффективность, польза у больных аллергическим ринитом в сочетании с бронхиальной астмой и без.

Анализ результатов исследования и полученные выводы расширяют имеющиеся представления о механизмах АСИТ и позволяют разработать схему комплексной оценки эффективности данной терапии с учетом не только клинических и функциональных критериев, но и на основании мониторинга локальных и системных биологических маркеров.

Отличительной особенностью работы является определение локальных и системных биологических маркеров в период естественной экспозиции аллергена, что позволяет оценить и сравнить величину клинического эффекта АСИТ непосредственно в сезон цветения. Полученные данные дают возможность осуществлять мониторинг эффективности проводимой терапии, обоснованно подходить к выбору и решать вопрос о ее продолжительности.

### **Практическая значимость.**

Полученные данные позволяют разработать схему комплексной оценки эффективности АСИТ экстрактами аллергенов и алергоидами, включающие в себя клинические (общая оценка симптомов, оценка потребности в фармакотерапии, оценка качества жизни), функциональные (передняя активная риноманометрия, спирометрия) и лабораторные критерии (sIgA, ECP - в назальном лаваже; определение уровней ИЛ-10, аллерген-специфического IgG4 антител – в сыворотке крови).

Данные, полученные в ходе экспериментальной части работы и схема комплексной оценки эффективности, позволяют разработать критерии рационального выбора конкретного метода АСИТ с целью повышения эффективности лечения и снижения затрат.

**Внедрение в практику.** Полученные в ходе исследования данные о сравнительной эффективности различных методов аллерген-специфической иммунотерапии у больных бронхиальной астмой и аллергическим ринитом,

внедрены в практику работы отделения аллергологии и иммунологии ГБУЗ «ГКБ 52 ДЗМ» для обоснованного выбора метода аллерген-специфической иммунотерапии и решения вопроса о ее продолжительности в каждом конкретном случае (акт внедрения от 01.02.2018г.)

Материалы исследования используются на циклах повышения квалификации врачей аллергологов кафедры клинической аллергологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

**Публикации.** По теме диссертации опубликовано 13 печатных работ, из них 5 в научных рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК при Министерстве науки и высшего образования РФ.

**Объем и структура диссертации.** Диссертация изложена на 129 страницах машинописного текста, содержит 17 таблиц и 6 рисунков. Диссертация включает в себя следующие разделы: введение, обзор литературы, материалы и методы, результаты собственных исследований, обсуждение результатов, выводы, список сокращений, список литературы, приложение. Библиография включает 230 источников, в том числе 34 отечественных и 196 зарубежных.

## **Глава 1. Обзор литературы**

### **1.1.Медико-социальное значение аллергического ринита и бронхиальной астмы**

В настоящее время около 340 млн. человек в мире страдают БА и более 500 млн. человек страдают АР [117]. В Западной Европе АР страдают 23-30% населения [46, 49], в Соединенных штатах Америки 12-30% населения [154], в России 17-35% взрослого населения [12].

Согласно результатам проведенного Международного исследования астмы и аллергии у детей (International Study of Asthma and Allergies in Childhood – ISAAC), средняя распространенность симптомов АР в мире у детей 6-7 лет составляет 8,5%, у подростков 13-14 лет – 14,6% [24, 45, 112]. В России распространенность АР у детей составляет 11,7% [24].

Аллергический ринит часто сопровождается аллергической астмой, распространенность которой увеличивается от менее чем 2% у лиц без предшествующего АР до 10-40% у лиц с предшествующим АР. Так, согласно результатам «ISAAC» распространенность бронхиальной астмы в России в среднем, у подростков 13-14 лет - 5,3%, у детей 7-8 лет – 4,7% [25], что отличается от данных официальной статистики [88]. Причиной этого несоответствия является отсутствие статистических данных легких форм аллергических заболеваний, наряду с незначительным количеством больных, состоящих на диспансерном учете. Так, только 45% пациентов с симптомами аллергического ринита в итоге обращаются за медицинской помощью [141], при этом у большинства пациентов (93%) уже наблюдаются среднетяжелые и тяжелые симптомы заболевания [141].

Симптомы аллергического ринита и аллергической астмы влияют на все аспекты жизни (социальные, физические, профессиональные). В периоды обострения 90% пациентов отмечают снижение качества жизни, более 50% жалуются на сонливость и головные боли, что приводит к снижению продуктивности трудовой деятельности, 8% отпросились с работы из-за

симптомов аллергического ринита [141]. Выраженные симптомы аллергического риноконъюнктивита, у 63,8%, пациентов, водивших машину, увеличивают риск возникновения аварийных ситуаций на дороге [89]. 40% детей имеют проблемы с посещаемостью в школе, 11 – 25% детей отмечают снижение школьной успеваемости [33]. У данной категории пациентов снижается скорость принятия решения, уменьшается объем кратковременной памяти, наблюдается затруднение при выполнении заданий на внимательность.

Таким образом, своевременная диагностика и лечение АР может привести к уменьшению экономических затрат и повышению производительности труда. В США ежегодные расходы на лечение АР оцениваются более чем в 25 млрд. \$ [141]. В России стоимость месячного лечения одного пациента, страдающего АР, составляет 800–2000р. [16].

При оценке социально-экономических последствий болезни необходимо учитывать связь АР с другими сопутствующими состояниями (АК, БА, полипоз носа, хронические синуситы, евстахииты, серозный средний отит и другие инфекции дыхательных путей). У 50-90% больных АР сочетается с АК, особенно у пациентов с сезонными проявлениями АР. Наличие в анамнезе АР у ребенка увеличивает риск развития БА в 7 раз в возрасте 7-12 лет, в 4 раза в возрасте 12-20 лет и в 3 раза в возрасте 20-44 лет [57]. Таким образом, 30-50% больных АР страдают атопической БА, а 55-85% больных БА отмечают симптомы АР [16]. Тяжесть течения АР коррелирует с тяжестью симптомов астмы [179]. Согласно исследованию, проведенному среди детей, неконтролируемое течение БА отмечалось у 9,2% пациентов без сопутствующего АР, у 15,3% со среднетяжелым АР, 29,2% пациентов с тяжелым АР [199]. Согласно данным исследований, пациенты с неконтролируемой астмой имели в 4,6 раз большую частоту госпитализаций, в 1,8 раз чаще посещали отделение неотложной помощи [211]. При этом частота госпитализаций пациентов с БА контролируемого течения не отличалась от здоровых субъектов [211]. Аналогичные результаты получены и в других исследованиях [39].

Несмотря на то, что последние десятилетия произошло снижение связанной с БА смертности, хронические респираторные заболевания на фоне глобального старения населения становятся наиболее частой причиной инвалидности, что приводит к увеличению расходов на лечение [59]. Так, затраты на лечение БА в США в 1994г. - 12 млрд. \$, а в 2011г. - 56 млрд. \$ [162], в России, затраты на лечение БА - 237-593 \$ в год из расчета на 1 пациента [9].

Таким образом, ранее и широкое применение специфического иммунологического лечения аллергических заболеваний повысит качество жизни пациентов с АР, АК, БА и уменьшит финансовое бремя на систему здравоохранения.

## **1.2. Механизм иммунного ответа при аллергических заболеваниях**

Существует две фазы иммунного ответа при аллергических заболеваниях: фаза сенсibilизации и эффекторная фаза [209]. Во время фазы сенсibilизации дендритные клетки (DC) слизистой оболочки дыхательных путей, желудочно-кишечного тракта, эпидермального барьера захватывают аллерген и транспортируют его в соседние лимфатические узлы. Внутри лимфатических узлов антигены обрабатываются и презентуются наивным CD4<sup>+</sup>Т-клетками молекулами комплекса гистосовместимости МНС II типа, что приводит к их дифференцировке в аллерген-специфичные CD4<sup>+</sup>Th2-клетки, которые в свою очередь продуцируют высокие уровни ИЛ-4 и ИЛ-13. Активация клеток CD4<sup>+</sup>Th2 происходит посредством фосфорилирования Т-клеточного фактора транскрипции GATA3, стимулирующего продукцию IgE В-клетками. NK-клетки и базофилы способствуют процессу сенсibilизации, продуцируя ИЛ-4 на ранних стадиях аллергического процесса. По мере созревания В-клеток памяти IgE они дифференцируются в плазматические клетки и начинают продуцировать большое количество аллерген-специфического IgE (sIgE). Аллерген-специфический IgE связывается через высокоафинные рецепторы Fc<sub>ε</sub>RI с тучными клетками и базофилами. После фазы сенсibilизации последующее связывание аллергена с

IgE-антителами, присоединенными через  $Fc\epsilon RI$  к тучным клеткам является стартом для активации тучных клеток и базофилов, что приводит к клиническим симптомам.

Резидентные клетки в тканях также способствуют сенсibilизации. Эпителиальные клетки обычно образуют барьер, обеспечивая первую линию защиты от аллергенов окружающей среды. У пациентов, страдающих atopическими заболеваниями, барьерная функция нарушена, что приводит к повышению проницаемости гистогематических барьеров к алллергенам [7, 114]. На проницаемость гистогематических барьеров влияют протеолитическая активность самих аллергенов, состояние межклеточных контактов слизистой оболочки респираторного тракта (tight junctions, TJ), а также средовые воздействия (табачный дым, вирусные инфекции и др.). Все это приводит к возникновению хронического воспаления и создает условия для возникновения atopического иммунного ответа у ранее сенсibilизированных лиц [11, 202, 213, 230]. Эпителиальные клетки также способны стимулировать сенсibilизацию посредством продукции ИЛ-25, ИЛ-31, тимического стромального лимфопоэтина (TSLP) и ИЛ-33. Эти провоспалительные цитокины действуют на дендритные клетки (DC) и врожденные лимфоидные клетки 2 (ILC2), что способствует смещению иммунного ответа в Th2-профилью.

После фазы сенсibilизации наступает эффекторная фаза иммунного ответа [209]. В этот период происходит перекрестное связывание аллергена с sIgE - антителами, присоединенными к  $Fc\epsilon RI$  к тучным клеткам и базофилам. Связывание с  $Fc\epsilon RI$  приводит к последующему высвобождению предварительно образованных и синтезированных провоспалительных медиаторов, таких как гистамин, гепарин и протеазы, а также простагландинов, лейкотриенов и цитокинов, которые ответственны за реакцию ранней фазы и острое воспаление [19, 23]. Ранняя фаза аллергического воспаления продолжительностью 2-3 часа, развивается через несколько минут, а в особых случаях – через несколько секунд после воздействия аллергена. Затем наступает поздняя или отсроченная по

времени (на 4-6 часов) фаза аллергического воспаления, развитие которой не связано с дополнительным воздействием аллергена [19]. Поздней фазе способствуют накопление медиаторов воспаления, продуцируемых эффекторными клетками и активация аллерген-специфических Th2-клеток памяти. Th2-клетки продуцируют ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-9, ИЛ-13, которые способствуют эозинофилии, помогают поддерживать аллерген-специфические уровни IgE и привлекают дополнительные воспалительные клетки к тканям, усиливая воспаление и повреждение тканей [19, 170]. Эозинофилы секретируют белки, повреждающие респираторный эпителий [208], в частности катионный белок эозинофилов (ECP) [8].

Несколько дополнительных эффекторных клеток участвуют в управлении продолжающегося аллергического воспаления. ILC2 клетки, которые присутствуют в мокроте, полипах носа, в пищеводе и периферической крови контролируют среду слизистой оболочки. Кроме того, ILC взаимодействуют с клетками окружающей ткани, такими как эпителиальные клетки (EC) и посредством индукции и продукции цитокинов способствуют поддержанию аллергического воспаления. Th1-клетки и NK-клетки продуцируют интерферон-гамма (ИФН- $\gamma$ ), который может либо ухудшать эффекторную фазу, вызывая повреждение эпителиальных клеток, либо противодействовать аллергическому воспалению, угнетая Th2-реакции. NK-клетки в сочетании, с продуцирующими ИЛ-17, Th17 клетками также усиливают опосредованное через ИЛ-8 миграцию и вовлечение в зону аллергической реакции нейтрофилов, тем самым усиливая воспаление при аллергическом заболевании [222]. Кроме того, благодаря продукции ИЛ-9 и ИЛ-10 клетки Th-9 дополнительно способствуют воспалению и повреждению тканей.

### **1.3. Механизм аллерген-специфической иммунотерапии**

Единственным методом, способным влиять на все патогенетически значимые звенья аллергического процесса, на раннюю и позднюю фазы IgE–

опосредованной аллергической реакции и, тем самым, видоизменять характер иммунного ответа организма на аллерген является аллерген-специфическая иммунотерапия [20, 28].

Иммунологические изменения, которые происходят в течение всего курса проведения АСИТ, можно разделить на ранние и поздние.

**Ранняя десенситизация.** В течение первых 6 часов после инъекции аллергена наблюдается селективное подавление гистаминовых рецепторов (H2R), что приводит к снижению восприимчивости тучных клеток, эозинофилов и базофилов к дегрануляции, высвобождению гистамина, лейкотриенов и других цитокинов в меньшем количестве, чем требуется для развития системной анафилаксии [40, 161]. Затем следует увеличение аллерген-специфических T-reg и B-reg клеток и подавление специфичных к аллергену Th-1 и Th-2 клеток. Происходит раннее увеличение аллерген-специфического IgE в сыворотке крови и относительно позднее его снижение. Параллельно происходит увеличение аллерген-специфического IgG4. В результате происходит индукция аллерген-специфической толерантности и развитие десенсибилизирующего действия АСИТ [161].

**Влияние на T-reg и B-reg.** Аллерген-специфические CD4<sup>+</sup>T-клетки, которые преимущественно продуцируют ИЛ-4, ИЛ-10, IFN  $\gamma$ , представляют собой Th-1, Th-2, T-reg клетки. У лиц, страдающих аллергическими заболеваниями, как и у здоровых, в разных пропорциях представлены все 3 типа клеток. У практически здоровых лиц преобладают T-reg клетки, продуцирующие ИЛ-10, TGF- $\beta$  (Tr1), тогда как у лиц, страдающих аллергическими заболеваниями, преобладают Th-2 клетки, продуцирующие ИЛ-4. Преобладание тех или иных субпопуляций T-клеток определяет будет ли старт аллергического процесса.

B-клетки также можно разделить на субпопуляции в зависимости от секретируемых цитокинов. B-reg способствуют поддержанию равновесия, необходимого для развития иммунологической толерантности и контролируют чрезмерные воспалительные реакции через ИЛ-10, который в свою очередь



ингибирует провоспалительные цитокины и поддерживает дифференцировку T-reg.

Таким образом, во время проведения АСИТ увеличивается количество T-reg и B-reg, способных продуцировать ИЛ-10 (Tr1 и Br1, соответственно) [41].

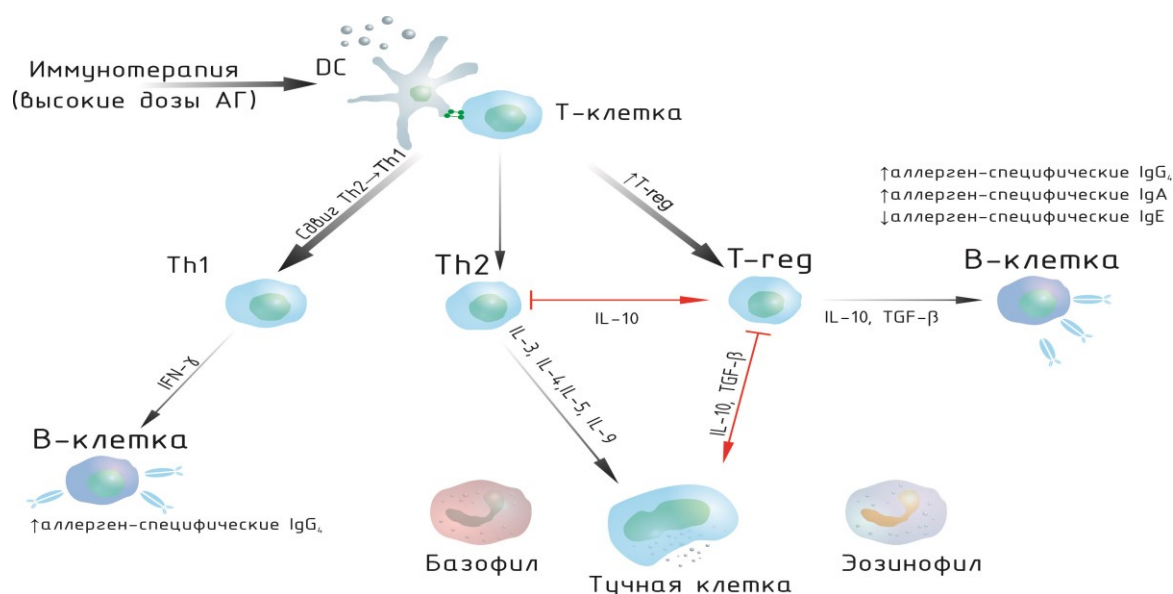


Рис.1 Механизм АСИТ

Влияние на продукцию IgE и IgG4. На фоне АСИТ сначала происходит временное увеличение аллерген-специфического IgE, затем в течение месяцев или лет лечения его постепенное снижение в сыворотке крови [55]. Являясь запоздалым, относительно небольшим и слабо коррелируемым с клиническим улучшением после АСИТ, изменение уровня IgE не может объяснить снижение чувствительности к специфическому аллергену на фоне АСИТ [40].

Согласно проведенным исследованиям, аллерген может быть связан до взаимодействия с IgE, что предотвращает активацию тучных клеток и базофилов, а также IgE-зависимую презентацию аллергена Т-клеткам [108, 160, 221]. В другом исследовании с использованием рекомбинантной смеси пяти аллергенов тимopheевки в эквимоллярных концентрациях у пациентов с АР, вызванным сенсibilизацией к пыльце тимopheевки, с сопутствующей БА и без, все пациенты, получавшие АСИТ, имели высокие уровни аллерген-специфических IgG1, IgG4 к Phlp1, Phlp5a/b. Концентрация IgG1 достигала максимума перед первым сезоном

цветения, тогда как концентрация IgG4 перед вторым сезоном цветения [130]. Данные нескольких исследований подтверждают, что увеличение уровня аллерген-специфического IgG4 в сыворотке крови на ранних и поздних этапах АСИТ сопровождается клиническим улучшением [108, 221].

**Поздняя десенситизация.** Снижение в тканях количества тучных клеток и эозинофилов, сокращение длительности персистенции, повышение порога активации эозинофилов и Т-клеток приводит к снижению назальной, бронхиальной и кожной реактивности в ответ на провокацию аллергеном, что и определяет лечебный эффект АСИТ. Успешно проведенная АСИТ повышает порог концентрации аллергенов, необходимой для индукции немедленных реакций или развития поздней фазы аллергического воспаления в органе-мишени, и снижает бронхиальную, назальную, конъюнктивальную гиперреактивность к неспецифическим стимулам [40, 78].

В исследовании с участием детей с КАР, под влиянием АСИТ уменьшается количество тучных клеток, базофилов, медиаторов воспаления, что коррелирует с выраженностью провокационных проб [78]. В другом исследовании, после иммунотерапии пылью березы, у пациентов с пылевой БА, уменьшается количество эозинофилов, не увеличивается содержания ЕСР в бронхоальвеолярной лаважной жидкости, снижается гиперреактивность бронхов в сезон цветения [184]. После АСИТ пылью трав снижается инфильтрация слизистой оболочки носа и бронхов эозинофилами и тучными клетками, что коррелирует с клиническим улучшением.

АСИТ вызывает иммунологическую толерантность периферических Т-клеток и регулирует порог активации тучных клеток и базофилов. На фоне терапии увеличивается производство ИЛ-10, которое уменьшает секрецию провоспалительных цитокинов тучными клетками, снижает функцию и деятельность эозинофилов и ингибирует производство ИЛ-5 Th-0 и Th-2 клетками, ингибирует продукцию GM-CSF и экспрессию CD 40 активированными эозинофилами и усиливает гибель эозинофилов [164].

**Индукция иммунологической толерантности.** Особенности механизма СЛИТ менее изучены. Захват аллергена происходит через  $Fc_\epsilon RI$  и/или другие структуры, экспрессируемые дендритными клетками слизистой ротовой полости – клетками Лангерганса в течение 15-30 минут. Дендритные клетки ротовой полости индуцируют протолерогенные механизмы в слизистой оболочке ротовой полости с помощью экспрессии молекул коингибиторов (B7H1 и B7H3) или высвобождения ИЛ-10. Захват аллергена дендритными клетками замедляет их созревание и снижает экспрессию рецепторов хемокина 7 (CCR7), тем самым способствуя миграции и увеличению дендритных клеток в периферических лимфоидных органах (шейные, подчелюстные лимфатические узлы) в течение 12-24 часов. Ослабление созревания и снижение экспрессии CCR7, после захвата аллергена во время миграции в лимфоидные ткани является доказательством локального контакта дендритных клеток с Т-клетками в слизистой ротовой полости. Дендритные клетки слизистой ротовой полости индуцируют Т-reg клетки, а именно  $CD^{4+}CD^{25+}Foxp^{3+}$  Т-reg клетки.

Кроме того, на фоне СЛИТ концентрация IgG4 повышается, но концентрация IgE остается без изменений [183, 225], индуцируется аллерген-специфический IgA [47]. В другом исследовании, СЛИТ приводит уровня ИЛ-10 [200].

Через 6 месяцев СЛИТ происходит снижение ЕСР и ИЛ-13 в сыворотке крови [72]. Концентрация триптазы в назальном секрете также уменьшается в ответ на назальную провокацию аллергеном [147].

Таблица 1. Различия и сходства в механизмах ПКИТ и СЛИТ

| Механизм               | ПКИТ | СЛИТ       |
|------------------------|------|------------|
| Ранняя десенситизация  | +    | неизвестно |
| Толерантность Т-клеток | +    | +          |

|                                                                 |      |            |
|-----------------------------------------------------------------|------|------------|
| Индукция T-reg                                                  | +    | +          |
| Индукция B-reg                                                  | +    | неизвестно |
| Роль ИЛ-10                                                      | +    | +          |
| Роль TGF- $\beta$                                               | +    | +          |
| Уменьшение количества<br>тучных клеток,<br>эозинофилов в тканях | +    | +          |
| Снижение IgE                                                    | ++   | +/-        |
| Увеличение аллерген-<br>специфического IgG4                     | ++++ | +/-        |

#### 1.4. Клиническая эффективность различных методов АСИТ

Заключение о клинической эффективности АСИТ при сезонном и круглогодичном АР основывается на данных мета-анализов (включая Кокрановские обзоры), обобщивших результаты двойных слепых плацебо-контролируемых исследований [42, 55, 62, 75, 91, 165, 171, 224] (см. табл. 2).

В соответствии с результатами последнего крупного мета-анализа (2017г.) [91], с участием 6379 пациентов, получавших ПКИТ, 13636 пациентов, получавших СЛИТ, сделан вывод, что данная терапия привела к снижению выраженности клинических проявлений (SMD -0,53; 95% CI -0,63; 0,42). Анализ подгрупп по шкале оценки симптомов подтверждает эффективность как ПКИТ (SMD -0,65; 95% CI -0,86; -0,43) так и СЛИТ (SMD 0,52; 95% CI -0,61; -0,36). ПКИТ и СЛИТ эффективны для всех категорий пациентов (взрослые - SMD - 0,56; 95% CI -0,70; 0, 42; дети - SMD -0,25; 95% CI -0,46; -0,005). При этом эффективность АСИТ подтверждена как круглогодичными (SMD -0,91; 95% CI -1,47; -0,36) так и сезонными аллергенами (SMD -0,37; 95% CI -0,45; -0,28). Анализ ПКИТ экстрактами аллергенов (SMD -0,65; 95% CI -0,93; -0,36) и аллергоидами (SMD -0,60; 95% CI -0,89; -0,31) демонстрирует доказательство эффективности подобной терапии.

В 89 исследованиях сообщалось об эффективности ПКИТ (n= 46), СЛИТ (n=42) по шкале потребности в лекарственной терапии. Анализ данных подтвердил, что в результате АСИТ происходит сокращение потребности в лекарственных средствах (SMD -0,38; 95% CI -0,49; -0,26). Сравнительный анализ подгрупп подтверждает эффективность как ПКИТ (SMD -0,65; 95% CI -0,86; -0,43) так и СЛИТ (SMD -0,48; 95% CI -0,61; -0,36). ПКИТ и СЛИТ эффективна у взрослых (SMD -0,43; 95% CI -0,56; -0,30), а у детей (SMD -0,21; 95% CI -0,42; 0,01) требует дальнейшего изучения. Подтверждена эффективность АСИТ круглогодичными (SMD -0,63; 95% CI -1,12; -0,15) и сезонными аллергенами (SMD -0,30; 95% CI -0,43; -0,16). Анализ ПКИТ экстрактами аллергенов (SMD -0,44; 95% CI -0,64; -0,24) и аллергоидами (SMD -0,94; 95% CI -1,73; -0,16) по

шкале потребности в медикаментозной терапии подтверждает большую эффективность ПКИТ аллергоидами.

В 30 исследованиях проводилась оценка качества жизни. В большинстве испытаний (n=29) использовался опросник качества жизни больных аллергическим риноконъюнктивитом (RQLQ). Анализ результатов 6 исследований показывает улучшение индекса качества при использовании АСИТ (SMD -0,35; 95% CI -0,74; -0,04).

Таблица 2. Мета-анализы ПКИТ и СЛИТ при аллергическом рините

| Авторы (ссылка)                  | Число исследований (число участников) | SMD оценки симптомов (95% CI)                              | SMD потребности лекарств (95% CI)                          |
|----------------------------------|---------------------------------------|------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|
| <b>ПКИТ</b>                      |                                       |                                                            |                                                            |
| Calderon MA. et al., 2007 [62].  | 51 (2871)<br>Взрослые                 | -0,73 (-0,97;-0,50)<br>15 исследований                     | -0,57 (-0,82; -0,33)<br>13 исследований                    |
| Dhami S. et al., 2017 [91]       | 61(6379)<br>Взрослые и дети           | -0,65 (-0,86;-0,43)<br>58 исследований                     | -0,52(-0,75;-0,29)<br>45 исследований                      |
| <b>СЛИТ</b>                      |                                       |                                                            |                                                            |
| Wilson DR. et al., 2005 [224]    | 22 (979)<br>Взрослые и дети           | -0,42 (-0,69; -0,15)<br>21 исследований                    | -0,43 (-0,63; -0,23)<br>17 исследований                    |
| Olaguibel JM. et al., 2005 [165] | 6 (232)<br>Дети                       | -0,44 (-1,22; 0,35)<br>6 исследований                      | Нет данных                                                 |
| Penagos M. et al., 2006 [171]    | 10 (484)<br>Дети                      | 0,56 (-1,01; -0,10)<br>10 исследований                     | -0,76 (-1,46; -0,06)<br>7 исследований                     |
| Compalati E. et al., 2009 [75]   | 8<br>Взрослые и дети                  | -0,95 (-1,77; -0,14)<br>8 исследований<br>(382 участников) | -1,88 (-3,65; -0,12)<br>4 исследований<br>(175 участников) |
| Dhami S. et al., 2017 [91]       | 71(13636)<br>Взрослые и дети          | -0,48 (-0,61;-0,36)<br>58 исследований                     | -0,31 (-0,44;-0,18)<br>45 исследований                     |

Примечание: SMD, standardized mean difference (стандартизированное среднее отличие); CI – credible interval (доверительный интервал).

Эффективность ПКИТ при БА подтверждена 3 мета-анализами [38, 36, 91], СЛИТ при БА проверялась результатами 5 мета-анализов [61, 75, 91, 140, 171] (табл. 3).

Таблица 3. Мета-анализы ПКИТ и СЛИТ при бронхиальной астме

| Авторы(ссылка)                 | Число исследований (число участников) | SMD оценки симптомов (95% CI)                           | SMD потребности лекарств (95% CI)                      |
|--------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|
| ПКИТ                           |                                       |                                                         |                                                        |
| Abramson et al., 2003 [36]     | 75 (3506)<br>Взрослые и дети          | -0,72 (-0,99; -0,44)<br>28 исследований                 | -0,80 (-1,13; -0,48)<br>15 исследований                |
| Abramson et al., 2010 [38]     | 88 (3752)<br>Взрослые и дети          | -0,59 (-0,83; -0,35)                                    | -0,53 (-0,80; -0,27)                                   |
| Dhami S. et al., 2017 [91]     | 54 (2305)<br>Взрослые и дети          | -1,64 (-2,51; -0,78)<br>36 исследований                 | -1,65 (-2,52; -0,79)<br>28 исследований                |
| СЛИТ                           |                                       |                                                         |                                                        |
| Calamita Z. et al., 2006 [61]  | 25 (1706)<br>Взрослые и дети          | 0,38 (-0,79; 0,03)*, p>0,05<br>9 исследований           | -0,91 (-1,94; 0,12)*, p>0,05<br>6 исследований         |
| Penagos M. et al., 2008 [171]  | 9 (441) Дети                          | -1,14 (-2,10; -0,18)<br>9 исследований                  | -1,63 (-2,83; -0,44)<br>7 исследований                 |
| Compalati E. et al., 2009 [75] | 9 Взрослые и дети                     | -0,95 (-1,74; -0,15)<br>9 исследований (476 участников) | 1,48 (-2,70; -0,26)<br>7 исследований (397 участников) |
| Lianqin Tao, 2013 [140]        | 16 (794)<br>Взрослые и дети           | -0,74 (-1,36; -0,25)                                    | -0,78 (-1,62; -0,14)                                   |
| Dhami S. et al., 2017 [91]     | 34 (5108)<br>Взрослые и дети          | -0,35 (-0,75; 0,05)<br>22 исследования                  | -0,29 (-0,82; -0,24)<br>14 исследований                |

Примечание: SMD, standardized mean difference (стандартизированное среднее отличие); CI – credible interval (доверительный интервал); p>0,05- величина не достоверна.

В последнем крупном мета-анализе (2017г.) [91] с участием 7413 пациентов, оценивалась эффективность ПКИТ (n=54), СЛИТ (n=34), а также предпочтительный метод АСИТ (ПКИТ или СЛИТ) у пациентов с легкой или среднетяжелой бронхиальной астмой (n=1). В большинстве исследований сообщалось о снижении выраженности симптомов по шкале оценки симптомов к концу лечебного периода АСИТ (SMD -1,11; 95% CI, -1,66; -0,56). При этом АСИТ эффективна как у взрослых (SMD -1,95; 95% CI, -3,28; -0,62) так и у детей (SMD -0,58; 95% CI, -1,17; -0,01). Сравнительный анализ ПКИТ и СЛИТ продемонстрировал большую эффективность ПКИТ (SMD -1,64; 95% CI, -2,51; -

0,78) в сравнении с СЛИТ (SMD -0,35; 95% CI, -0,75; -0,05). Доказана эффективность АСИТ у пациентов с легкой и среднетяжелой астмой (SMD -1,00; 95% CI, -1,81; -0,19), при этом требует изучения АСИТ у пациентов с среднетяжелой и тяжелой астмой (SMD -0,23; 95% CI, -0,89; 0,43). Подтверждена эффективность АСИТ у моносенсибилизированных пациентов с бронхиальной астмой (SMD -4,23; 95% CI, -5,53; -2,94), применение АСИТ у полисенсибилизированных пациентов с астмой требует дальнейшего изучения (SMD -0,31; 95% CI, -0,65; -0,04).

АСИТ снижает потребность в лекарственных средствах по шкале потребности лекарств (SMD -1,21; 95% CI, -1,87; -0,54). Анализ подгрупп продемонстрировал эффективность АСИТ у детей (SMD -0,49; 95% CI, -0,98; -0,00), применение у взрослых требует больших доказательств (SMD -4,45; 95% CI, -11,23; -2,32). Сравнительный анализ различных методов АСИТ подтверждает эффективность ПКИТ (SMD -1,65; 95% CI, -2,52; -0,79) и предполагает наличие благоприятного влияния у пациентов, получающих СЛИТ (SMD -0,29; 95% CI, -0,82; 0,24). Подтверждена эффективность АСИТ у пациентов с легкой и среднетяжелой астмой (SMD -1,59; 95% CI, -2,48; -0,70), предполагается наличие преимуществ у пациентов с среднетяжелой и тяжелой астмой (SMD -0,36; 95% CI, -1,03; -0,31). Предположительно АСИТ одинаково эффективна как у пациентов с моно- (SMD -1,18; 95% CI, -1,16; 0,13) так и полисенсибилизацией (SMD -0,36; 95% CI, -2,11; 0,25).

В 3-х исследованиях ПКИТ и 7 исследованиях СЛИТ сообщалось об изучении качества жизни. Объединенные данные 2-х исследований подтверждают значительный лечебный эффект в отношении ПКИТ (SMD -0,83; 95% CI, -1,19; -0,47). Одно исследование СЛИТ не показало значительного улучшения индекса качества жизни.

В 6 исследованиях проводилась оценка эффективности посредством изучения количества обострений БА. В одном из исследований ПКИТ, где обострения БА определялись по количеству курсов пероральных



глюкокортикостероидов, необходимых для достижения оптимального контроля, не обнаружено существенных различий между группами ПКИТ и плацебо. Данные других 5 исследований, посвященных СЛИТ, невозможно объединить из-за различий в способах предоставления результатов испытаний. Таким образом, ПКИТ не продемонстрировала снижение количества обострений у пациентов в сравнении с плацебо. СЛИТ снижало количество обострений в 2-х исследованиях, при этом в одном исследовании путем снижения дозы ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС).

В тех исследованиях, где удалось провести оценку функции внешнего дыхания, не показано достоверного влияния ПКИТ и СЛИТ на показатели ОФВ<sub>1</sub> (SMD -0,41; 95% CI, -0,46; -1,27) и ПСВ (SMD -0,48; 95% CI, -0,21; -1,18). Анализируя данные 3-х исследований, выявлено положительное влияние ПКИТ на бронхиальную проводимость МОС<sub>25-75</sub> (SMD 0,83; 95% CI, 0,31; 1,35). В 21 (20 ПКИТ и 1 СЛИТ) исследовании проводилась оценка бронхиальной гиперреактивности с помощью проведения бронхопровокационных тестов. В результате анализа этих исследований выявлено положительное влияние ПКИТ (SMD 0,93; 95% CI, 0,08; 1,79) на бронхиальную гиперреактивность. Кроме того, в 8 исследованиях получены доказательства того, что ПКИТ снижает аллерген-специфическую гиперреактивность у пациентов с бронхиальной астмой. В 18 исследованиях проводилась оценка бронхиальной гиперреактивности с помощью проведения бронхопровокационного теста с метахолином. По данным 3-х исследований не выявлено четких доказательств снижения бронхиальной гиперреактивности к метахолину (SMD 0,74; 95% CI, 0,17; 1,66), при этом в 2-х исследованиях произошло снижение бронхиальной гиперреактивности к гистамину (SMD 0,33; 95% CI, 0,03; 0,64) [91].

Таким образом, применение АСИТ (ПКИТ и СЛИТ) у пациентов с аллергической астмой может привести к снижению выраженности симптомов, а также потребности в фармакотерапии. Дальнейший анализ подгрупп подтвердил положительный эффект в отношении ПКИТ, тогда как в отношении СЛИТ был

сомнителен. Существует доказательство того, что ПКИТ улучшает качество жизни больных бронхиальной астмой и снижает аллерген-специфическую гиперреактивность дыхательных путей. С точки зрения показателей спирометрии, не продемонстрировано значимого положительного влияния на ПСВ и ОФВ<sub>1</sub>, однако ПКИТ оказывает благотворное влияние на МОС<sub>25-75</sub>. Отсутствовали данные о влиянии АСИТ на контроль астмы. ПКИТ не продемонстрировала снижение количества обострений, кроме того, недостаточно данных в пользу СЛИТ. Необходимо большее количество исследований, где целью изучения была бы клиническая эффективность АСИТ у пациентов с БА, а конечными точками показатели спирометрии и количество обострений астмы [88, 38, 36, 37, 53].

GINA, 2019 рассматривает ПКИТ и СЛИТ как альтернативный вариант лечения пациентов с БА и АР [117].

Несмотря на накопленный опыт применения ПКИТ и СЛИТ, проведено недостаточное количество прямых сравнительных исследований различных методов АСИТ, позволяющие сделать однозначный выбор в пользу того или иного метода АСИТ (табл.4).

Таблица 4. Сравнительный анализ эффективности ПКИТ и СЛИТ.

|                               | Число участников                                                            | Результат                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Quirino et al., 1996г. [181]. | ПКИТ (n=10)<br>СЛИТ (n=10)                                                  | ↓симптомов АР и БА, ↓потребности в препаратах в обеих группах;<br>↑общего IgG, аллерген-специфических IgG4, ↓кожной реактивности в группе ПКИТ                                                                                                                                                      |
| Mungan et al., 1999г. [152]   | ПКИТ (n=10)<br>СЛИТ (n=15)<br>Плацебо (n=10)                                | ↓симптомов АР и БА, ↓кожной реактивности, ↑аллерген-специфических IgG4 в группе ПКИТ;<br>↓симптомов ринита в группе СЛИТ;                                                                                                                                                                           |
| Khinchi et al., 2004г. [134]. | ПКИТ (n=21)<br>СЛИТ (n=18)<br>Плацебо (n=19)                                | ↓симптомов АР и БА, ↓потребности в препаратах в обеих группах (ПКИТ, СЛИТ) по сравнению с плацебо; между ПКИТ и СЛИТ достоверных различий нет.                                                                                                                                                      |
| Mauro et al., 2007г. [148]    | ПКИТ (n=19)<br>СЛИТ (n=15)                                                  | Между ПКИТ и СЛИТ достоверных различий нет (оценка симптомов, потребность в лекарствах); ↑аллерген-специфических IgG4 в группе ПКИТ.                                                                                                                                                                |
| Eifan et al., 2010г. [99]     | ПКИТ (n=16)<br>СЛИТ (n=16)<br>Фармакотерапия (n=16)                         | ↓симптомов АР и БА, ↓ потребности в препаратах, ↓кожной реактивности в группах ПКИТ и СЛИТ;<br>↓аллерген-специфических IgE в группах ПКИТ и СЛИТ.                                                                                                                                                   |
| Keleset al., 2011г. [131]     | ПКИТ (n=15)<br>СЛИТ (n=15)<br>ПКИТ+СЛИТ (n=15)<br>Контрольная группа (n=15) | ↓частоты приступов БА, ↓потребности в иГКС через 4,12,18 мес. в группе ПКИТ и ПКИТ +СЛИТ, ↓ потребности в иГКС через 12 мес. в группе СЛИТ;<br>Между ПКИТ и СЛИТ достоверных различий нет в визуальной аналоговой оценке симптомов астмы;<br>↑аллерген-специфических IgG4 в группе ПКИТ, ПКИТ+СЛИТ. |
| Yukselen et al., 2012г. [229] | ПКИТ (n=10)<br>СЛИТ (n=10)<br>Плацебо (n=10)                                | ↓симптомов АР и БА, ↓потребности в препаратах в обеих группах (ПКИТ и СЛИТ) по сравнению с плацебо;<br>Клиническая эффективность ПКИТ при АР и БА выше по сравнению СЛИТ;<br>↑аллерген-специфических IgG4 в группе ПКИТ.                                                                            |

Таким образом, проведенные многочисленные мета-анализы подтверждают эффективность ПКИТ и СЛИТ при АР и БА у взрослых, в меньшей степени у

детей, однако отсутствие существенной разницы между ПКИТ и СЛИТ не указывают на одинаковую эффективность, а свидетельствуют о необходимости дальнейших исследований с достаточным числом пациентов, чтобы оценить величину клинического эффекта.

### **1.5.Критерии клинической эффективности АСИТ**

В качестве критерия клинической эффективности АСИТ наиболее часто проводится оценка тяжести симптомов за определенный период (RCSS), связанный с воздействием пыльцы (например весь сезон цветения, который должен быть точно определен для пыльцевых аллергенов). Средний балл симптомов аллергического риноконъюнктивита основан на ежедневной оценке симптомов ринита (зуд в носу, чихание, выделения из носа, заложенность носа) и конъюнктивита (зуд глаз/покраснение и слезотечение) по четырехбальной шкале. АСИТ уменьшает выраженность симптомов, а также сокращает потребность в лекарственных средствах. Оценка потребности в лекарствах (MS) является обязательным критерием клинической эффективности АСИТ. Важность изучения качества жизни пациентов с аллергическими заболеваниями хорошо известна. Кроме клинических критериев (оценка выраженности симптомов и потребности в лекарственных препаратах, оценка качества жизни) для оценки эффективности АСИТ используют объективные данные, полученных путем проведения спирометрии, провокационных тестов с аллергеном, использования камер экспозиции, передней активной риноманометрии, акустической риноманометрии или измерения пикового назального инспираторного потока. Для более точной и полной оценки эффективности АСИТ производятся попытки поиска простых лабораторных биомаркеров, которые облегчат выбор правильного аллергена в соответствии с индивидуальным профилем сенсibilизации пациента, оценят эффективность и помогут в решении вопроса о продолжении, своевременном изменении или прекращении терапии. Кроме того, производятся попытки провести сравнительный анализ эффективности различных методов АСИТ

посредством измерения биомаркеров в сыворотке крови или в других биологических жидкостях (таблица 5).

В качестве локальных биомаркеров могут быть рассмотрены эозинофильный катионный протеин (ЕСР), секреторный IgA (sIgA), аллерген-специфический IgA. В качестве системных биомаркеров уровень ИЛ-10, TGF- $\beta$ , аллерген-специфические IgA, аллерген-специфический IgG4, соотношение аллерген-специфических IgE/IgG4, соотношение аллерген-специфического IgE к общему IgE (аллерген-специфический IgE/tIgE), IgE-BF (IgE-blocking factor), IgE-FAB (IgE-Facilitated Allergen Binding), маркеры активации базовилов, регуляторные Т-клетки (T-reg), регуляторные В-клетки (B-reg), дендритные клетки (DC) [15, 204].

**Локальные биомаркеры.** Среди 4-х основных белковых компонентов эозинофилов наиболее часто для мониторинга эффективности АСИТ используют показатель ЕСР непосредственно в шоковом органе [22,146, 158], что позволяет объективно оценить интенсивность и характер воспаления в различные фазы заболевания, в процессе терапии и в период естественной экспозиции аллергенов.

Исследования подтверждают, что у больных АР в период палинации, показатели локального уровня ЕСР в назальном лаваже [22] в 3,1 раз выше, чем локальный уровень ЕСР в назальном лаваже больных хроническим инфекционным ринитом [22, 146, 158].

В качестве биомаркера эффективности АСИТ может быть использован sIgA в назальном секрете, аллерген-специфические IgA в слюне. Накопленный опыт свидетельствует об изменениях в мукозальном иммунитете, направленных на усиление адаптивных свойств организма в результате успешно проведенной АСИТ [70].

**Системные биомаркеры.** Производятся попытки оценить эффективность АСИТ посредством анализа соотношения аллерген-специфического IgE/tIgE. Отдельное измерение уровней специфического и общего IgE не продемонстрировало прогностической значимости [204].

Согласно литературным данным у пациентов с «хорошим» и «отличным» эффектом АСИТ (ПКИТ и СЛИТ) исходное соотношение аллерген-специфического IgE/tIgE выше в сравнении с пациентами с неудовлетворительным результатом лечения [92, 227, 139, 101, 214]. Необходимы дальнейшие исследования для выявления взаимосвязи между уровнем аллерген-специфического IgE/tIgE в сыворотке крови и клиническим ответом на АСИТ. Определение локального аллерген-специфического IgE/tIgE позволит получить дополнительную информацию для мониторинга эффективности АСИТ.

Для оценки иммунологического ответа на ПКИТ и СЛИТ может быть использовано определение аллерген-специфического IgG4 в сыворотке крови. Взаимосвязь между клинической эффективностью АСИТ и уровнем аллерген-специфического IgG4 определяется не во всех исследованиях [120, 113, 151, 157], что требует дополнительных исследований в этой области. Имеются попытки определения аллерген-специфического IgG4 в других биологических жидкостях [178]. Так, АСИТ генетически модифицированными аллергенами приводит к увеличению аллерген-специфических IgG4 и IgG1 в назальном лаваже и уменьшению назальной гиперреактивности [185]. Необходимы дальнейшие исследования определения локального уровня аллерген-специфического IgG4.

В качестве биомаркеров возможно использование показателей IgE-BF (IgE-blocking factor) и IgE-FAB (IgE-Facilitated Allergen Binding) в сыворотке крови [97, 173, 228].

IgE-BF представляет собой важные регуляторные факторы, препятствующей связыванию IgE антител с антигеном, в результате происходит торможение развития аллергического воспаления и клинических проявлений аллергии. Только одно исследование изучало взаимосвязь между уровнем IgE-BF и клиническим ответом на АСИТ [206], в остальных исследованиях таких данных нет [51, 85, 96].

С помощью IgE-FAB оценивают связывание комплекса антиген-IgE с B-клетками. Согласно проведенным исследованиям, IgE-FAB уменьшается после

АСИТ аллергенами пыльцы березы и злаковых трав [228, 97]. И только в одном исследовании ингибирующая активность сыворотки крови для IgE-FAB сохраняется в течение 2 лет и коррелирует с клиническим улучшением [206]. На сегодняшний день недостаточно данных о взаимосвязи между уровнем ингибирующей активности сыворотки для IgE-FAB и клиническим ответом на АСИТ [204].

В качестве маркеров эффективности АСИТ определяют активацию базофилов. Для этого чаще всего используют - CD-63, CD-203с. Согласно литературным данным, показатели дегрануляции базофилов во время проведения АСИТ противоречивы [204]. Согласно одним исследованиям, в результате АСИТ наблюдается снижение маркеров активации базофилов [203, 166, 35, 69], что коррелирует с клиническим ответом на АСИТ [205]. Другие исследования не демонстрируют подавления базофилов в случае успешной АСИТ [215, 121]. Такие противоположные результаты могут быть объяснены путем введения аллерговакцины. Предположительно, СЛИТ менее выражено подавляет дегрануляцию базофилов в отличие от ПКИТ.

В качестве маркеров клинической эффективности АСИТ могут быть использованы следующие цитокины и хемокины: ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-9, ИЛ-10, ИЛ-12, ИЛ-13, ИЛ-17, IFN  $\gamma$ , эотаксин, ECP, TGF- $\beta$ , TARC, TRAIL, транстиретин, триптаза. Согласно данным проведенных исследований, действительно, на фоне АСИТ происходит увеличение продукции ИЛ-12, INF- $\gamma$ , ИЛ-10, TGF- $\beta$  в сыворотке крови [129, 105, 98, 106, 54, 80]. Согласно результатам других исследований изменений цитокинового профиля в сыворотке крови получено не было [220, 109]. Существует предположение о том, что измерение уровня цитокинов непосредственно в органе-мишене будет более показательным для оценки клинического ответа АСИТ, но таких исследований выполнено мало [204, 135, 201].

В качестве клеточных биомаркеров могут быть использованы регуляторные Т-клетки (T-reg), регуляторные В-клетки (B-reg) и дендритные клетки (DC).

Увеличение количества Т-reg в слизистой оболочке носа после АСИТ коррелирует с клинической эффективностью и подавлением аллергического воспаления. Необходимы исследования для подтверждения или опровержения их связи с развитием клинического ответа на АСИТ [119].

Таблица 5. Основные объективные маркеры эффективности АСИТ

| Методология                   | Параметр                                      | Изменения в результате АСИТ                                                                                                                                                                |
|-------------------------------|-----------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Ex vivo                       | Иммуноглобулины: sIgE, sIgG1, sIgG4, sIgA     | Раннее увеличение и прогрессирующее снижение sIgE; увеличение sIgG1 и sIgG4 в сыворотке крови, увеличение sIgA в секрете слизистых оболочек, а также увеличение их блокирующей активности; |
|                               | sIgE/tIgE                                     | Чем выше соотношение sIgE/tIgE, тем лучше ответ на АСИТ;                                                                                                                                   |
|                               | Аллерген-специфическая ареактивность Т-клеток | Увеличение Т-reg (Tr1), продуцирующих ИЛ-10 и TGF- $\beta$ и индукция Th-1; Снижение Th-2 цитокинов в сыворотке и увеличение ИЛ-10;                                                        |
|                               | Аллерген-специфическая ареактивность В-клеток | Увеличение количества продуцирующих ИЛ-10 В-reg (Br1) и продукция ими sIgG4 антител;                                                                                                       |
|                               | Дендритные клетки (DC)                        | Увеличение экспрессии маркеров, связанных с регуляторными фенотипами DC; Уменьшение маркеров, связанных с Th2-индуцирующими DC2;                                                           |
| Функциональные тесты in vitro | Активация базофилов (БАТ)                     | Снижение активации базофилов за счет индукции sIgG с блокирующей активностью в сыворотке;                                                                                                  |



|  |                                               |                                                                                                                                  |
|--|-----------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  | IgE-FAB (IgE-Facilitated Allergen Binding)    | Снижение количества комплексов антиген-IgE-антитело с В-клеткой через CD23 за счет увеличения блокирующих IgG в сыворотке крови; |
|  | Аллерген-индуцированная пролиферация Т-клеток | Снижение пролиферации CD4+Т-клеток за счет увеличения блокирующей активности IgG в сыворотке крови.                              |

## 1.6.Безопасность АСИТ

Согласно литературным данным, на фоне проведения ПКИТ возможны локальные и системные реакции. Частота системных реакций варьирует от 0,05 до 3,2% инъекций, из них в США с 1990г. по 2001г., по данным национального опроса аллергологов Американской академии аллергии, астмы и иммунологии (AAAAI), частота тяжелых, угрожающих жизни, побочных эффектов составляет 1 на 2-2,5 млн. инъекций (3,4 случая в год) [50, 81, 128].

К причинам развития угрожающих жизни пациента реакций относятся наличие неконтролируемой бронхиальной астмы во время проведения инъекций, ошибки в дозировке, предшествующая история системных реакций, введение аллергена в пик сезона палинации, а также неправильное использование адреналина для купирования анафилаксии [50].

Наряду с системными побочными реакциями у 26-86% пациентов наблюдаются локальные реакции [76, 77, 156, 180, 212]. Выраженные локальные реакции проявляются в виде зуда и/или эритемы в диаметре больше 2,5см [13, 16, 18, 27]. Однако, в ретроспективном исследовании Roy et al. [196] у пациентов с системными реакциями в анамнезе риск развития тяжелых реакций в 4 раза выше, чем у пациентов без предшествующих реакций, при этом в одной трети случаев системным реакциям предшествовали выраженные локальные побочные эффекты. Несмотря на наличие риска системных реакций в случае возникновения тяжелых локальных побочных эффектов, коррекция дозы аллергена при проведении ПКИТ

не всегда демонстрирует существенное снижение риска развития последующих системных побочных реакций [82, 180, 132]. Тем не менее, целесообразно корректировать дозу вводимого аллергена после каждой инъекции, особенно для отдельных пациентов, которые подвержены большему риску развития системной реакции [124].

Частота развития системных реакций различной степени тяжести при проведении ПКИТ относительно низка – 0,1-0,2% при соблюдении стандартного протокола лечения [102]. Риск развития системных реакций возрастает при увеличении скорости наращивания дозы аллергена [226]. Согласно статистике системных реакций за 2008-2013г. произошло очевидное снижение числа реакций, угрожающих жизни, в сравнении с ретроспективным анализом за 1990-2001г. подобная тенденция может быть связана с более тщательным подбором кандидатов для ПКИТ, осмотром перед инъекцией, а также отказу проведения инъекции в случае отсутствия контроля астмы [50, 82, 104]. Одним из важных выводов проведенных исследований явилось то, что 14% системных реакций развились через 30 мин. после введения аллергена. Большая часть системных реакций с таким поздним началом развития расценены как легкие или средней степени тяжести, ни одна из них не была смертельной, пациенты редко самостоятельно использовали шприц-ручки с адреналином [103, 124].

С целью выработки единого подхода для оценки степени тяжести системных реакций на фоне ПКИТ используется 5-уровневая система оценок, разработанная Всемирной организацией по аллергии (WAO), согласно которой 1 класс соответствует легким реакциям, 5 класс – смертельной реакции [81]. Анализ накопленных за 4-5 лет данных выявил, что на каждые 100000 инъекций сообщалось об одной реакции 4 класса, угрожающей жизни пациента [81].

Rodriguez et al. [188] провели проспективное европейское исследование с участием более 1500 пациентов, посвященное безопасности применения АСИТ в педиатрической практике. Как ПКИТ так и СЛИТ использовались для лечения пациентов с аллергическим ринитом, при этом 90% пациентов лечились одним

аллергеном, тем не менее в 1,53% случаев отмечались системные реакции (кожные или респираторные), в трех случаях реакции были расценены как угрожающие жизни, две из которых купированы адреналином.

Согласно статистике системных реакций в России, частота анафилактического шока 0,0007%, что составляет 1 анафилактический шок на 146010 инъекций, при этом общее количество проведенных инъекций 438030 [16]. Согласно проведенной ретроспективной оценки безопасности проведения АСИТ водно-солевыми экстрактами аллергенов серьезных системных реакций на фоне проведения АСИТ отмечено не было. Большая часть реакций расценена как легкой степени выраженности (4,7%) и средней степени выраженности (3,7%). Риск побочных реакций снижался при повторных курсах АСИТ и повышался при увеличении количества вводимых аллергенов [16].

Таким образом, вероятность развития системных побочных реакций при ПКИТ низка при неукоснительном соблюдении рекомендаций (приложение 1), а также при тщательном отборе пациентов с учетом всех показаний и противопоказаний для каждого конкретного пациента.

Учитывая имеющиеся недостатки в качестве неинвазивной альтернативы ПКИТ у больных АР и БА, как у взрослых так и у детей используется СЛИТ [64, 73].

СЛИТ имеет более благоприятный профиль безопасности, чем ПКИТ, а также обладает рядом преимуществ, такими как удобство применения, неинвазивность, меньшая частота развития тяжелых побочных эффектов [76, 86, 198]. Тем не менее, 40-85% пациентов испытывают местные побочные эффекты (умеренный зуд и отек в области слизистой оболочки губ и щек) [68, 125, 128, 168]. Обычно эти симптомы возникают в течение нескольких минут после приема препарата и купируются самостоятельно [115, 142, 168, 189]. Случаи, в которых требуется срочное прекращение указанной терапии, редки – крапивница, ангионевротический отек, астма [226].

Согласно критериям WAO, с 2000г. зафиксировано 11 случаев системных реакций на 1 млрд. СЛИТ доз [65]. Согласно одному из обзоров, на 1000 СЛИТ доз происходит 2,7 реакции и только 0,056% из них классифицированы как тяжелые (боль в животе, рвота, крапивница, ангиоотек) [84]. Наиболее часто сообщаемыми реакциями на СЛИТ являются местные побочные реакции, затрагивающие область рта и слизистую желудочно-кишечного тракта. Они, как правило, носят легкий характер и чаще всего встречаются на этапе наращивания дозы [124]. Гастроинтестинальные симптомы такие как диарея, тошнота, боль в животе, могут быть проявлениями легкой системной реакции, WAO рекомендует классифицировать их как местные реакции, если они не сопровождаются другими системными проявлениями [67]. Несмотря на низкую вероятность возникновения системных реакций, 3% пациентов прекращают терапию из-за местных реакций, хотя в одном из исследований сообщалось о 6% пациентов прекративших терапию [84, 145].

Последние проведенные крупные плацебо-контролируемые исследования подтверждают безопасность СЛИТ у пациентов с сезонным и круглогодичным аллергическим ринитом. Так, в исследовании, с участием 1500 детей и взрослых с сезонным аллергическим ринитом, на фоне СЛИТ у 79% пациентов отмечались реакции в виде першения, зуда в полости рта, отека слизистой оболочки полости рта, зуда в ушах [145]. Подобные реакции купировались самостоятельно. В этом исследовании не зафиксировано случаев тяжелой анафилаксии, связанной с лечением, однако 6% пациентов прекратили лечение из-за местных побочных эффектов.

СЛИТ безопасна у пациентов с контролируемой бронхиальной астмой. На основании сравнительного анализа 8 исследований, посвященных СЛИТ у пациентов с аллергическим ринитом в сочетании с аллергическим конъюнктивитом или без и сенсibilизацией к луговым травам, проведена оценка частоты побочных реакций у взрослых и детей с астмой и без нее [145]. Из обследованных пациентов 24% взрослых и 31% детей имели хорошо

контролируемую легкую астму, у этих пациентов не было повышения частоты побочных эффектов в сравнении с пациентами без сопутствующей бронхиальной астмы.

В другом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, пациенты с неконтролируемой астмой получали СЛИТ в комбинации с фармакотерапией иГКС и короткодействующими  $\beta$ 2-агонистами [216]. На фоне СЛИТ в течение 6 мес. удалось сначала снизить дозу ингаляционных глюкокортикостероидов, а затем и отменить иГКС. Наиболее частыми нежелательными явлениями были зуд в полости рта от легкой до умеренной степени выраженности, отек слизистой ротовой полости и першение в горле. Серьезных системных реакций, угрожающих жизни, требующих применения адреналина или тяжелых местных аллергических реакций в области дыхательных путей отмечено не было.

Проведенные исследования показали, что СЛИТ в целом хорошо переносится, включая пациентов с бронхиальной астмой в анамнезе [159]. Частота местных побочных эффектов, связанных с лечением, составила 84%. В другом исследовании проводилось СЛИТ двумя пыльцевыми аллергенами, частота локальных реакций составила 71%, при этом серьезных системных реакций, требующих применения адреналина, не было [144].

По данным отечественных исследователей, при лечении СЛИТ пыльцевыми аллергенами у более 80% пациентов эффективность оценена как «отличная» и «хорошая» [3, 21, 29]. Не зафиксировано ни одного случая жизнеугрожающих системных реакций [3, 17].

### **1.7. Лечебные формы аллергенов**

Самое широкое распространение для лечения и диагностики аллергических заболеваний получили водно-солевые экстракты аллергенов (ВСЭ). Тем не менее, риск возникновения тяжелых системных реакций требовал модификации лечебных форм аллергенов. Основной целью модификации нативных аллергенов является повышение их профиля безопасности для уменьшения местных и

системных реакций. В связи с этим произведены попытки модификации водно-солевых экстрактов аллергенов путем полимеризации (глутаральдегидом или формальдегидом), получения сорбированных форм (на L-тирозине, гидроокиси алюминия), пролонгированных форм, использования различных природных или синтетических носителей.

Так, например аллергоиды представляют собой химически модифицированные аллергенные молекулы. Посредством полимеризации с глутаральдегидом или формальдегидом, создается более крупная молекула с повышенной иммуногенностью и сниженной аллергенностью препарата, что подтверждено данными исследований [107, 136]. По данным одного из исследований, аллергоиды обладают почти на 100% меньшей IgE –связывающей активностью в сравнении с нативными аллергенами, при сопоставимой иммуногенности [123].

Полимеризованные аллергоиды в настоящее время используются для ПКИТ. Благодаря своим большим молекулам аллергоиды растворяются медленнее, тем самым сохраняя свою иммуногенность с течением времени [192]. Многие исследования, посвященные изучению клинической эффективности аллергоидов, доказывают их высокую эффективность [93, 116, 218]. После годового курса лечения наблюдалось значительное снижение общего балла клинических проявлений [110]. Результаты одного из последних исследований свидетельствуют о снижении назальной гиперреактивности и уменьшение клинических проявлений [190]. В двух других исследованиях продемонстрирована эффективность применения аллергоидов не только у взрослых, но и у детей [94, 133]. Аллергоиды очень перспективны с точки зрения повышения клинической эффективности, тем не менее остаются вопросы относительно безопасности.

В целом реакции, связанные с использованием аллергоидов, не редки. У достаточного числа пациентов возникают местные и системные реакции, что подтверждено исследованиями [186, 175]. В одном из исследований Rieker-

Schwienbacher et al. у 23 из 48 пролеченных пациентов отмечалась как минимум одна местная реакция, а у 16 пациентов была как минимум одна системная реакция [187]. Большинство побочных реакций легкой степени выраженности они могут быть надоедливыми.

В другом исследовании Patel et al., из 135 пациентов, получавших лечение аллергоидами, больше 90% пациентов испытывали, по крайней мере, одну побочную реакцию, у 2% пациентов отмечались системные реакции, у 7% - выраженные местные побочные реакции [169]. Таким образом вопрос безопасности применения аллергоидов требует дальнейшего изучения. В большинстве случаев побочные эффекты при ПКИТ аллергоидами не являются серьезными, однако, в нескольких исследованиях сообщалось о серьезных системных реакциях. Серьезные побочные реакции, угрожающие жизни, такие как анафилаксия, задокументированы в трех исследованиях, одна из которых требовала применения адреналина, другая – преднизолона [133, 94, 193].

Помимо местных и системных реакций при применении ПКИТ аллергоидами, особенно следует учитывать влияние на функцию легких. Побочные реакции, проявляющиеся в виде свистящего дыхания и крапивницы зарегистрированы в нескольких исследованиях, в которых изучался аспект безопасности [136, 79, 60, 122, 223, 118]. Это привело к прекращению лечения пациента в связи с возникновением приступа астмы после подкожной инъекции аллергоидом [155]. Поэтому следует тщательно рассмотреть вопрос о том, дают ли аллергоиды явное преимущество в сравнении с ПКИТ аллергенами или СЛИТ [207].

## **1.8.Экономическая целесообразность АСИТ**

В России стоимость лечения одного пациента, страдающего АР, составляет примерно от 800р. до 2000р. в месяц. [16]. Общие расходы на лечение пациентов с БА в 2007 году составили более 11 млрд. рублей [9]. При этом большая часть расходов на лечение АР и БА не покрывается бюджетным финансированием и приходится на личные сбережения пациентов.

В последнем крупном мета-анализе (2017г.) обобщены результаты экономической эффективности АСИТ у пациентов с аллергическими заболеваниями. Для этого проанализированы данные 21 исследования, в которых оценивалась экономическая эффективность АСИТ у пациентов с аллергическим ринитом (n=19), бронхиальной астмой (n=2). Для оценки экономической эффективности АСИТ при аллергическом рините проанализированы 19 исследований с участием взрослых и детей. Исследования показали, что АСИТ (ПКИТ и СЛИТ) при АР является более эффективным, чем фармакотерапия, однако при этом более дорогостоящим методом лечения. Сравнительный анализ различных методов АСИТ продемонстрировал неоднозначный результат, не позволяющий сделать однозначный вывод о преимуществе того или иного метода (ПКИТ или СЛИТ) с точки зрения эффективности затрат [91].

Для оценки эффективности затрат у пациентов с БА проанализированы данные исследований, посвященных ПКИТ (n=1) и СЛИТ (n=2). Из 3 исследований только одно проводилось с участием пациентов с аллергической бронхиальной астмой без аллергического ринита. Это исследование проводило сравнительную оценку эффективности ПКИТ в сравнении со стандартной фармакотерапией. При этом в качестве конечной точки анализировался ПСВ без попыток преобразовать его в общий показатель качества жизни, такой как сохраненные годы качественной жизни (QALY), что делает невозможной оценку экономической эффективности лечения. Тем не менее, исследование показало, что ПКИТ в течение 3-х лет является более дорогим методом лечения, чем стандартная фармакотерапия. Остальные исследования проведены с участием пациентов с бронхиальной астмой и сопутствующим аллергическим ринитом. При этом оценка симптомов не преобразована в общую шкалу качества жизни, что делает невозможным оценку экономической эффективности СЛИТ [91].

Согласно данным отечественных исследователей большая часть затрат приходится на лекарственную терапию (75,6%), а полная стоимость лечения с учетом консультаций врача, затрат на медицинские манипуляции в сезон



цветения составляет в среднем  $1359,4 \pm 42,3$ р. из расчета на 1 человека. Проведение АСИТ в течение 5 лет у пациентов с АР и БА приводит к снижению стоимости медикаментозного лечения в сезон цветения в 2 раза [9]. Затраты на проведение АСИТ в комбинации с симптоматической терапией ниже в сравнении с использованием только симптоматической терапией, даже при ожидаемом прогнозе эффективности АСИТ не более 50% [16].

По результатам другого исследования сравнительный анализ экономической эффективности ПКИТ (препаратом Фосталь) и СЛИТ (Сталораль аллерген пыльцы березы) с точки зрения стоимости, эффективности, пользы показал сопоставимую экономическую целесообразность ПКИТ и СЛИТ [14].

Таким образом, только адекватное лечение аллергических заболеваний позволит уменьшить общие затраты на лечение, повысить качество жизни пациентов и производительность труда.

## **Глава 2. Материалы и методы исследования**

### **2.1. Материалы исследования**

На кафедре клинической аллергологии ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, на базе Центра аллергологии и иммунологии ГБУЗ «ГКБ №52 ДЗМ» с марта 2012 года по октябрь 2013 года обследованы 150 больных аллергическим ринитом и бронхиальной астмой.

#### **2.1.1. Дизайн исследования и общая характеристика групп больных**

Отбор пациентов проводился согласно Федеральным клиническим рекомендациям по проведению аллерген-специфической иммунотерапии (2013г.) [34].

Критерии включения:

1. Возраст больных от 18 до 50 лет.
2. Установленный диагноз интермиттирующего или персистирующего аллергического ринита, не менее 2-х лет [56].
3. Установленный диагноз атопической бронхиальной астмы легкой и средней степени тяжести, не менее 2-х лет [117].
4. Доказанная IgE-сенсibilизация к группе неинфекционных аллергенов (пыльцевые, бытовые и т.д.).
5. Показатели ФВД: ОФВ1  $\geq 70\%$  от должных величин на фоне адекватной фармакотерапии [34].

Критерии невключения:

1. Пациенты в возрасте до 18 и старше 50 лет.
2. Хронические воспалительные заболевания дыхательных путей с частыми обострениями.
3. Хронические заболевания полости рта (для СЛИТ).

4. Показатели ФВД: ОФВ1<70% от должного значения, несмотря на адекватную фармакотерапию [117].
5. Анатомические аномалии носа.
6. Лечение  $\beta$ -блокаторами, включая местное применение, и ингибиторами АПФ.
7. Тяжелые декомпенсированные заболевания (сердечно-сосудистые заболевания, заболевания почек, онкологические заболевания и т.д.).
8. Беременность и период лактации.
9. Низкий уровень комплайенса между врачом и пациентом.

Таким образом, отобраны 60 пациентов, соответствующие критериям включения/невключения, средний возраст составил  $29,31 \pm 1,41$  года, 31 мужчина и 29 женщин с аллергическим ринитом в сочетании с бронхиальной астмой и без астмы, с положительными кожными пробами на пыльцевые аллергены. Пациенты в дальнейшем случайным образом методом «конвертов» рандомизированы на 3 группы по 20 человек в зависимости от метода АСИТ: группа 1 - пациенты, получавшие СЛИТ аллергенами; группа 2 - пациенты, получавшие ПКИТ аллергенами; группа 3 - пациенты, получавшие ПКИТ аллергоидами.

Таблица 6. Общая характеристика больных, включенных в исследование

| Показатель                     |   | Группа 1<br>(СЛИТ<br>аллергенами) | Группа 2<br>(ПКИТ<br>аллергенами) | Группа 3<br>(ПКИТ<br>аллергоидами) |
|--------------------------------|---|-----------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------|
| Общее количество пациентов (n) |   | n=20                              | n=20                              | n=20                               |
| Возраст (M $\pm$ SD)           |   | 28,6 $\pm$ 9                      | 30,2 $\pm$ 7,96                   | 28,6 $\pm$ 9,1                     |
| Пол                            | М | 40% (n=8)                         | 40% (n=8)                         | 75% (n=15)                         |
|                                | Ж | 60% (n=12)                        | 60% (n=12)                        | 25% (n=5)                          |
| Аллергический ринит (n)        |   | 75% (n=15)                        | 60% (n=12)                        | 65% (n=13)                         |
| Бронхиальная астма (n)         |   | 25% (n=5)                         | 40% (n=8)                         | 35% (n=7)                          |
| Длительность заболевания АР,   |   | 6,5 [4;                           | 9,5 [4; 15,75]                    | 13 [7,5; 16,5]                     |

|                                             |          |          |           |
|---------------------------------------------|----------|----------|-----------|
| Me [Q1; Q3]                                 | 14,25]   |          |           |
| Длительность заболевания<br>БА, Me [Q1; Q3] | 5 [3; 6] | 5 [5; 7] | 5 [4; 10] |

Примечание: (M±SD) - среднее арифметическое и стандартное отклонение, Me [Q1; Q3]- медиана и квантили, n-количество наблюдений в выборке.

Дизайн исследования (рис.2): исследование было разделено на период скрининга (в течение 6 мес.), период лечения (в течение 4-6 мес.), период наблюдения в сезон пыления причинно-значимого аллергена (в течение 6 мес.). Общая продолжительность участия в исследовании 12 мес. Все пациенты завершили исследование.

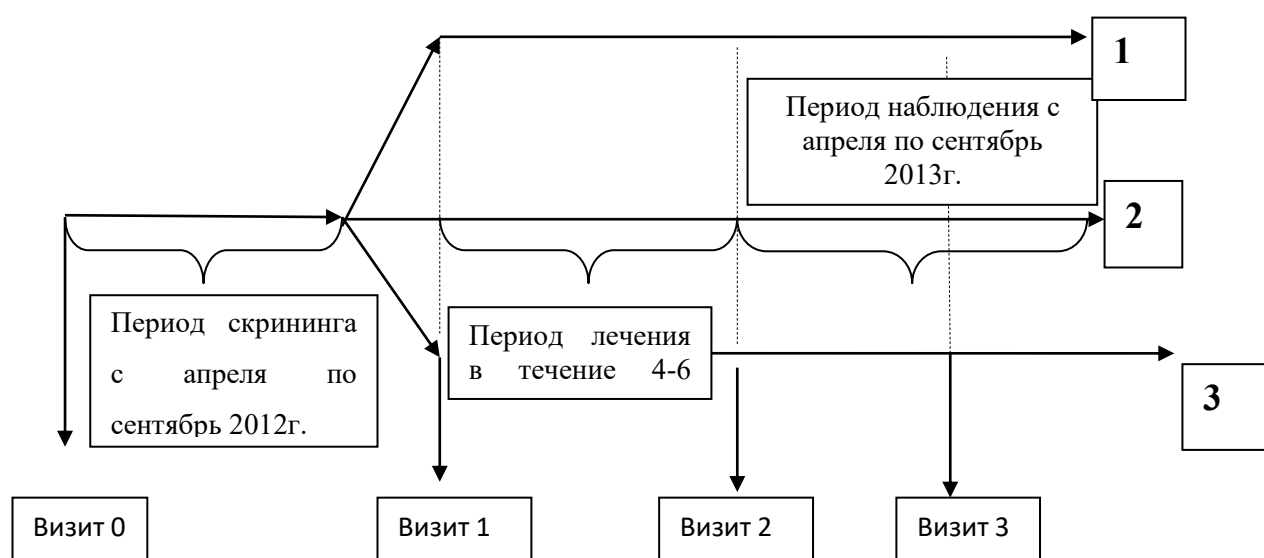


Рис. 2 Дизайн исследования.

Группа 1: пациенты, получавшие СЛИТ экстрактами аллергенов производства «Sevapharma», (n=20).

Группа 2: пациенты, получавшие ПКИТ экстрактами аллергенов производства АО НПО «Микроген», (n=20).

Группа 3: пациенты, получавшие ПКИТ модифицированными аллергенами (аллергоидами) производства АО НПО «Микроген», (n=20).

Во время проведения АСИТ осуществлялся динамический контроль состояния пациентов. При необходимости терапия корректировалась. Контроль клинических, функциональных, лабораторных показателей проводилась до начала

терапии (визит 0-1), в конце периода поддерживающей фазы АСИТ (визит 2), в текущий сезон цветения (визит 3) (рис.2).

## **2.2.Методы исследования**

### **2.2.1.Общеклиническое обследование**

1. Сбор анамнеза,
2. Объективный осмотр.

### **2.2.2.Инструментальные методы исследования**

Для оценки степени выраженности назальной обструкции проводили переднюю активную риноманометрию (MasterScreenRhino, Jaeger, GmbH, Германия). Процедуру проводили до начала АСИТ, в конце поддерживающей фазы АСИТ и в текущий сезон цветения. Изучали суммарный назальный поток; асимметрию воздушных потоков, проходящих через правую и левую половины носа; сопротивление воздушному потоку в полости носа со стороны его структур. Все измерения проводились с использованием давления 150 Па, как рекомендованного Европейским комитетом по стандартизации риноманометрии [74].

Известны диапазоны риноманометрии для различных степеней симптомов назальной обструкции (при давлении 150 Па) [217, 167]. Степень назальной обструкции оценивалась с точки зрения суммарного назального потока: отсутствие назальной обструкции ( $> 800 \text{ см}^3/\text{сек}$ ), легкая обструкция ( $500\text{-}800 \text{ см}^3/\text{сек}$ ), умеренная обструкция ( $300\text{-}500 \text{ см}^3/\text{сек}$ ), тяжелая обструкция ( $100\text{-}300 \text{ см}^3/\text{сек}$ ) и полная обструкция ( $<100 \text{ см}^3/\text{сек}$ ) [167].

Всем пациентам также было проведено исследование функции внешнего дыхания (MasterScreenBody, Jaeger, GmbH, Германия, точность –  $0,2\text{--}12 \text{ л/сек}$ ,  $\pm 2\%$ ) с тестом на бронхиальную обратимость.

### **2.2.3.Специфическое аллергологическое обследование**

Сбор аллергологического анамнеза проводили по общепринятой в нашей стране схеме [5]. Кожное тестирование (скарификационный/прик-тесты) с

неинфекционными коммерческими аллергенами (АО НПО «Микроген», АО «Биомед» им. И.И.Мечникова) в соответствии с общепринятой методикой. Оценка скарификационных тестов проводилась согласно рекомендациям инструкции производителя. При необходимости проводили провокационные назальные тесты двухкратными разведениями причинно-значимого аллергена.

### **2.3.Методика проведения АСИТ**

ПКИТ экстрактами аллергенов проводили пациентам, используя классическую схему (приложение 7). Начинали лечение с 0,1 мл в разведении  $10^{-6}$ . На этапе достижения максимальной терапевтической дозы первые инъекции делали через день, последующие – с интервалами 5 дней. Максимально достигнутую дозу (0,5 мл в разведении  $10^{-1}$ ) повторяли с интервалами в 7 дней до начала сезона цветения растений.

Пациентам, обратившимся за 4 месяца до начала сезона цветения, ПКИТ экстрактами аллергенов проводили используя ускоренную схему (приложение 8). В этом случае этап наращивания дозы осуществлялся в условиях стационара. Пациенты получали инъекции аллергена 2 раза в день с интервалом в 4 часа. Начинали лечение с 0,2 мл в разведении  $10^{-6}$ . После выписки из стационара 0,2 мл в разведении  $10^{-2}$  вводили 1 раз в 5 дней, затем максимально достигнутую дозу (0,5 мл в разведении  $10^{-1}$ ) повторяли с интервалами 7 дней до начала сезона цветения растений.

Пациенты, получавшие ПКИТ аллергоидами, на этапе набора дозы первые инъекции получали ежедневно или через день, а инъекции в разведении  $10^{-2}$  и  $10^{-1}$  получали с интервалом 1 раз в три дня. При хорошей переносимости лечение продолжали неразведенными аллергоидами с интервалом 1 раз в 7 дней и заканчивали за 2 недели до предполагаемого сезона цветения растений, к пыльце которых имелась повышенная чувствительность (приложение 9).

СЛИТ проводили сублингвальными экстрактами аллергенов компании «Sevapharma» по схеме, прилагающейся к инструкции производителя (приложение 10). С целью безопасности пациентам, получавшим лечение

сублингвально, первую дозу каждой концентрации аллергена вводили в присутствии врача аллерголога. Набор дозы происходил в течение 5 месяцев.

Пациентам, обратившимся за 3-4 месяца до начала сезона цветения, период набора дозы происходил в течение 50 дней.

В независимости от пути введения аллергена, лечение заканчивали за 2 недели до предполагаемого сезона цветения растений, к пыльце которых имелась повышенная чувствительность.

## **2.4. Оценка эффективности АСИТ**

Обязательным условием включения пациентов в исследование являлось наличие установленного диагноза аллергического ринита интермиттирующего или персистирующего течения [56], атопической бронхиальной астмы легкой или средней степени тяжести в течение не менее 2-х лет [117].

Критериями эффективности являлась оценка влияния разных методов АСИТ на выраженность клинических проявлений аллергического риноконъюнктивита и потребность в препаратах симптоматической терапии. Для этих целей использовали шкалу TSS (Total Symptom Score – балл дневных симптомов) и MS (Medication Score - балл потребности в медикаментах) в предыдущий и в текущий сезоны цветения до и после АСИТ (приложение 2) [176]. У пациентов с астмой проводилась оценка выраженности бронхиальных симптомов по шкале ASS (Asthma Symptom Score – балл симптомов астмы). В ходе исследования пациентам при необходимости могли применять  $\beta$ -2 агонисты короткого действия (сальбутамол 100мкг) с обязательным учетом потребности в дневниках самоконтроля (приложение 2).

Дополнительным клиническим критерием при оценки эффективности являлся индекс качества жизни больных аллергическим риноконъюнктивитом, определяемый с помощью вопросника Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire (RQLQ) [126]. Опросник состоит из 28 вопросов, объединенных в 7

доменов, оценивающих выраженность симптомов АР, их влияние на основные виды деятельности, сон, эмоциональную сферу (см. приложение 5).

Качество жизни больных БА оценивалось с помощью опросника AQLQ («Asthma Quality of Life Questionnaire») [127]. Опросник состоит из 32 вопросов, оценивающих выраженность симптомов БА и их влияние на основные виды деятельности, эмоциональную сферу, а также зависимость от факторов окружающей среды (см. приложение 6). Также для получения более полных данных по оценке эффективности АСИТ использовали общепринятую 4-балльной систему оценки, разработанную А.Д. Адо, дополненную Л. А. Горячкиной:

1. неудовлетворительный результат (0 баллов) – на фоне традиционной фармакотерапии симптомы заболеваний остались без изменений в сравнении с предыдущими годами;
2. удовлетворительный результат (1 балл) – на фоне традиционной фармакотерапии симптомы заболевания были менее выражены, чем в предыдущие годы;
3. хороший результат (2 балла) - хорошее самочувствие достигалось эпизодическим (не чаще 1 раз в неделю) приемом симптоматических препаратов;
4. отличный результат (3 балла) – симптомы заболевания и потребность в симптоматической терапии отсутствовала.

## **2.5.Биомаркеры эффективности АСИТ**

В качестве биомаркеров эффективности оценивали изменения содержания эозинофильного катионного белка (ЕСР) и секреторного иммуноглобулина А (sIgA) - в назальном лаваже, определение интерлейкина - 10 (ИЛ-10) и аллерген-специфического иммуноглобулина G4 (IgG4) - в сыворотке крови. В качестве нормальных показателей были использованы нормы, полученные при обследовании здоровых добровольцев (приложение 7).



Определение уровня ЕСР в назальном лаваже у пациентов проводили иммунохемилюминесцентным методом на приборе «UniCAP 100» (точность -  $\pm 1\%$ , Phadia, Швеция) с применением реагентов для определения ЕСР в сыворотке кровипроизводства компании AdipoBioscience, США (чувствительность – 5пг/мл, согласно инструкции производителя).

Измерение уровня sIgA в назальном лаваже проводили иммуноферментным анализом на приборе SF-4300-Chromate (точность -  $\pm 1\%$ , Awareness, США) с использованием набора реагентов для количественного определения sIgA в биологических жидкостях человека производства компании Вектор-Бест, Новосибирск (чувствительность - 0,35мг/мл, согласно инструкции производителя).

Заборы назального лаважа осуществляли с использованием стандартизованной методики Rossen R.D. et al. [195] до проведения АСИТ, после проведения АСИТ и в сезон цветения. 0,9%-ным физиологическим раствором, используя назальные канюли, больным промывали поочередно каждую носовую полость в течение 5 минут. Интервалом между лаважами составлял несколько секунд. Полученный лаваж переливали в пробирку объемом 10мл и замораживали в морозильной камере.

Измерение уровня ИЛ-10 в крови проводили иммуноферментным анализом приборе SF-4300-Chromate (точность -  $\pm 1\%$ , Awareness, США) с использованием набора реагентов компании Вектор-Бест, Новосибирск (чувствительность - 1 пг/мл, согласно инструкции производителя).

Определение содержания аллерген-специфического IgG4 в сыворотке крови человека проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа приборе SF-4300-Chromate (точность -  $\pm 1\%$ , Awareness, США) с использованием набора реагентов производства ООО НПО «Иммунотэкс» (чувствительность - 15 нг/мл, согласно инструкции производителя).

## 2.6. Оценка безопасности АСИТ

Пациенты фиксировали побочные явления и потребность в дополнительной симптоматической терапии на фоне проведения АСИТ в дневниках самоконтроля (приложение 2). При проведении ПКИТ и СЛИТ обязательно оценивались местные и системные побочные эффекты (приложение 3, приложение 4). Для купирования возможных побочных реакций пациенты могли использовать неседативные антигистаминные препараты (цетиризин 10мг в сутки), деконгестанты (ксилометазолина гидрохлорид 0,5мг) и  $\beta_2$ -агонисты короткого действия (сальбутамол, 100мкг). Анализируя полученные данные делался вывод о безопасности проводимой терапии.

Таким образом, протокол обследования больных представлен в табл.7.

Таблица 7. Протокол обследования пациентов.

| Протокол обследования пациентов              | Визит 0 (скрининг овый) | Визит 1 (рандомизационный) | Визит 2 в конце лечебного периода АСИТ (через 4-6 мес. от начала лечения) | Визит 3 в текущий сезон цветения |
|----------------------------------------------|-------------------------|----------------------------|---------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|
| Информированное согласие                     | *                       |                            |                                                                           |                                  |
| Общеклиническое исследование                 | *                       |                            |                                                                           |                                  |
| Специфическое аллергологическое обследование | *                       |                            |                                                                           |                                  |
| Соответствие критериям включения/невключения | *                       | *                          |                                                                           |                                  |
| Оценка выраженности симптомов                | *                       |                            |                                                                           | *                                |
| Заполнение опросников качества жизни         | *                       |                            |                                                                           | *                                |
| Спирометрия                                  | *                       |                            | *                                                                         | *                                |
| Передняя активная риноманометрия             | *                       |                            | *                                                                         | *                                |
| Измерение уровня ЕСР в назальном лаваже      |                         | *                          | *                                                                         | *                                |
| Определение уровня sIgA в назальном лаваже   |                         | *                          | *                                                                         |                                  |
| Измерение уровня sIgG4 в сыворотке крови     |                         | *                          | *                                                                         |                                  |
| Определение уровня ИЛ-10 в сыворотке крови   |                         | *                          | *                                                                         | *                                |
| Выдача/контроль дневников самоконтроля       | *                       | *                          | *                                                                         | *                                |
| Оценка безопасности терапии                  |                         |                            | *                                                                         |                                  |

## 2.7. Фармакоэкономический анализ

Фармакоэкономический анализ проводился в соответствии с прямыми затратами пациента. Учитывалась стоимость препаратов для АСИТ (аллергенов, аллергоидов, сублингвальных аллергенов по данным «Торговый дом Аллерген» на 2012-2013г.), затраты на лекарства, для купирования аллергических симптомов (средняя розничная цена в аптеках на 2012-2013гг. пероральных, интраназальных антигистаминных средств, топических глюкокортикостероидов, деконгестантов,  $\beta$ 2-агонистов короткого действия), затраты на консультации врачей и медицинские манипуляции (по тарифам Московского ФОМС на 2012-2013гг.). Проведен сравнительный фармакоэкономический анализ разных методов АСИТ аллергенами и аллергоидами с точки зрения «эффективности» и «полезности» затрат на основании «затраты/эффективность» (cost-effectiveness analysis/CEA), «затраты/полезность» (cost-utilityanalysis/CUA).

Анализ эффективности затрат рассчитан по формуле:  $CEA = (DC + IC) / Ef$ , где CEA - соотношение «затраты/эффективность» (выявляет затраты, необходимые на единицу эффективности, например, на одного вылеченного больного); DC - прямые затраты; IC- не прямые затраты; Ef - эффективность лечения (относительное количество вылеченных больных).

Анализ «затраты/полезность» рассчитан по формуле:  $CUA = (DC + IC) / \Delta QALY$ , где CUA - показатель количества затрат на рассчитанное улучшение качества жизни пациентов; DC - прямые затраты; IC- не прямые затраты;  $\Delta QALY$  (сохраненные годы качественной жизни) - изменение показателя качества жизни в связи с назначением различных методов АСИТ. Для расчета показателя QALY использовались стандартные опросники оценки качества жизни больных АР и БА (RQLQ, AQLQ), в которых каждому вопросу присваивается ранговая величина и просчитывается совокупность рангов ответов. Качество жизни оценивали величиной от 0 до 1, где 0 соответствует смерти, а 1 - состоянию полного физического и психического благополучия. В конечной оценке учитывался инкрементный коэффициент затраты/полезность, где показатели

сравнивались с исходной терапией: КСЕ инкр. =  $\Delta C / \Delta E$ , где  $\Delta C$  - дополнительные затраты на лечение,  $\Delta E$  - выигрыш в QALY.

## **2.8. Статистическая обработка данных исследования**

Статистическая обработка данных производилась с помощью пакета «Statistica for Windows v. 6.0, StatSoft Inc. (США)».

Полученные в ходе исследования данные прошли проверку на нормальное распределение с помощью критерия согласия Колмогорова-Смирнова. В случае нормального распределения данных использовали параметрические статистические методы, основанные на таких значениях как средние арифметические значения и стандартное отклонение ( $M+SD$ ), в случае ненормального распределения использовали стандартные методы непараметрической статистики в виде медиана и квартилей ( $Me$ ) [ $Q1$ ;  $Q3$ ].

Сравнения трех независимых групп по количественным и балльным шкалам проводилась на основе непараметрического критерия Краскела-Уоллиса. Для сравнения показателей в независимых группах использовался тест Манна-Уитни, для сравнения показателей между визитами (динамики) использовался тест Уилкоксона. Для установления наличия взаимосвязи между двумя или более переменными использован непараметрический корреляционный анализ по Спирмену. За пороговый уровень статистической значимости принималась величина  $p=0,05$ .

## **Глава 3. Результаты исследований**

### **3.1. Сравнительная эффективность разных методов АСИТ у пациентов с аллергическим ринитом и бронхиальной астмой на основании клинических критериев**

Сравнительный анализ с использованием критерия Краскела-Уоллиса показал, что по общим показателям группы пациентов, у которых в лечебный

период применялись разные методы АСИТ исходно сопоставимы ( $p>0,05$ ): пациенты всех 3 групп не различались по клиническим параметрам (таблица 8).

Таблица 8. Клиническая характеристика больных аллергическим ринитом и бронхиальной астмой, для групп 1-3 перед началом лечения (n=60).

| Показатель                                | Группа 1 (СЛИТ аллергенами, n=20) | Группа 2 (ПКИТ аллергенами), n=20 | Группа 3 (ПКИТ аллергоидами), n=20 |
|-------------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------|
| Аллергический ринит (число пациентов)     | 15 (75%)                          | 12 (60%)                          | 13 (65%)                           |
| Длительность заболевания АР, Ме [Q1; Q3]  | 6,5 [4; 14,25]                    | 9,5 [4; 15,75]                    | 13 [7,5; 16,5]                     |
| Бронхиальная астма (число пациентов)      | 8 (40%)                           | 8 (40%)                           | 7 (35%)                            |
| Длительность заболеваниям БА, Ме [Q1; Q3] | 5 [3; 6]                          | 5 [5; 7]                          | 5 [4; 10]                          |
| TSS, Ме [Q1; Q3]                          | 2,5 [2,17; 2,83]                  | 2,5 [2,33; 2,84]                  | 2,67 [2,33; 2,87]                  |
| ASS (Ме [Q1; Q3])                         | 3 [2; 4,25]                       | 3,5 [2; 4,25]                     | 4 [3,5; 5]                         |
| MS, Ме [Q1; Q3]                           | 3 [3; 3]                          | 1 [1; 2,25]                       | 3 [3; 3]                           |
| RQLQ, Ме [Q1; Q3]                         | 78,5 [73,5; 87]                   | 83 [73,75; 87,5]                  | 74,5 [64,75; 87]                   |
| AQLQ, Ме [Q1; Q3]                         | 190 [180;192]                     | 184,5 [175; 189,5]                | 172 [167,5; 181,5]                 |

Примечание: TSS – средний балл выраженности назальных и конъюнктивальных симптомов; ASS – средний балл выраженности симптомов астмы; MS – средний балл потребности в медикаментах симптоматической терапии; Ме [Q1; Q3] - медиана и квартили, n-количество наблюдений в выборке.

Все пациенты завершили 1 курс предсезонной АСИТ (ПКИТ и СЛИТ экстрактами аллергенов и аллергоидами) и были удовлетворены результатами лечения.

Таблица 9. Динамика назальных, конъюнктивальных и бронхиальных симптомов, индекса качества жизни от 1 к 3 визиту после проведения разных методов АСИТ у пациентов с аллергическим ринитом и бронхиальной астмой

| Показатели           | Группа 1 (СЛИТ аллергенами), n=20 |                    |        | Группа 2 (ПКИТ аллергенами), n=20 |                      |        | Группа 3 (ПКИТ аллергоидами), n=20 |                  |        |
|----------------------|-----------------------------------|--------------------|--------|-----------------------------------|----------------------|--------|------------------------------------|------------------|--------|
|                      | Визит 1                           | Визит 3            | P*     | Визит 1                           | Визит 3              | P*     | Визит 1                            | Визит 3          | P*     |
| TSS, (Me [Q1; Q3])   | 2,5 [2,17; 2,83]                  | 1,415 [1,29; 1,67] | <0,001 | 2,5 [2,33; 2,84]                  | 1,67 [1,33; 1,67]    | <0,001 | 2,67 [2,33; 2,87]                  | 1,33 [1,17; 1,5] | <0,001 |
| MS, (Me [Q1; Q3])    | 3 [3; 3]                          | 1,5 [0,75; 3]      | 0,004  | 3 [3; 3]                          | 1 [1; 2,25]          | 0,001  | 3 [3; 3]                           | 0,5 [0; 1]       | <0,001 |
| ASS (Me [Q1; Q3])    | 3 [2; 4,25]                       | 1,5 [1; 2,5]       | 0,01   | 3,5 [2; 4,25]                     | 1 [0; 1,25]          | 0,011  | 4 [3,5; 5]                         | 2 [1,5; 3]       | 0,023  |
| RQL Q, (Me [Q1; Q3]) | 78,5 [73,5; 87]                   | 40 [34,75; 53,25]  | <0,001 | 83 [73,75; 87,5]                  | 41 [34,75; 46,25]    | <0,001 | 74,5 [64,75; 87]                   | 37,5 [25; 41,5]  | <0,001 |
| AQL Q (Me [Q1; Q3])  | 190 [180; 192]                    | 201 [197; 216]     | 0,042  | 184,5 [175; 189,5]                | 212 [206,75; 216,75] | 0,012  | 172 [167,5; 181,5]                 | 214 [203; 218]   | 0,018  |

Примечания: TSS – средний балл выраженности назальных и конъюнктивальных симптомов; ASS – средний балл выраженности симптомов астмы; MS – средний балл потребности в медикаментах симптоматической терапии; Me [Q1; Q3] – медиана и квартили; \*p вычислены с использованием критерия Уилкоксона.

Результаты поперечного сравнения групп показывают, что есть статистически значимые различия по данным шкал TSS ( $p < 0,001$ , кр. Краскела-Уоллиса), MSS ( $p = 0,028$ , кр. Краскела-Уоллиса) на визите 3, в сезон цветения. Результаты попарных сравнений данных шкал TSS, выполненных с помощью критерия Манна-Уитни, показали, что достигнутый уровень статистической значимости ( $p$ ) составил между группами 1 и 2 - 0,534; между группами 2 и 3 - 0,102; между группами 1 и 3 - 0,023. Результаты попарных сравнений данных шкал MS на основании критерия Манна-Уитни, показали, что достигнутый уровень статистической значимости ( $p$ ) составил между группами 1 и 2 - 0,096; между группами 2 и 3 - 0,142; между группами 1 и 3 - 0,002.

Таким образом, клиническая эффективность по данным шкал TSS и MS различается только между группами 3, получавшими ПКИТ аллергоидами, и 1, получавшими СЛИТ экстрактами аллергенов.

Одним из критериев клинической эффективности были данные, полученные в ходе заполнения опросников по качеству жизни больных аллергическим риноконъюнктивитом и бронхиальной астмы. В результате проведения АСИТ у всех больных аллергическим риноконъюнктивитом из групп 1, 2, 3, получавших СЛИТ и ПКИТ аллергенами и аллергоидами, индекс качества жизни повысился по всем 7 доменам (основные виды деятельности, сон, общие симптомы, практические проблемы, носовые симптомы, глазные симптомы, эмоциональное состояние) и сопровождался восстановлением трудоспособности, нормализацией сна и повышением настроения, что отразилось в статистически значимом уменьшении величин индекса RQLQ (табл.9). При этом статистической разницы ( $p = 0,174$ , кр. Краскела-Уоллиса) между группами на визите 3 не выявлено.

Индекс качества жизни больных с бронхиальной астмы статистически значимо повысился на 17% в сравнении с результатами до лечения ( $p < 0,001$ ,



кр.Уилкоксона). При этом статистической разницы ( $p=0,476$ , кр.Краскела-Уоллиса) между группами на визите 3 также не выявлено.

Полученные показатели демонстрируют улучшение качества жизни у пациентов с аллергическим риноконъюнктивитом и бронхиальной астмы всех трех групп и свидетельствует о сравнимой эффективности по данному показателю.

Клиническую эффективность АСИТ расценена как «отличная» у 35% пациентов, получавших подкожно алергоиды, 20% пациентов, получавших подкожно водно-солевые экстракты аллергенов и 15% пациентов, получавших сублингвальные аллергены. Проведение предсезонной АСИТ экстрактами аллергенов и алергоидами с единым стандартом PNU независимо от метода позволило достичь отличных и хороших результатов лечения у 80% больных.

### **3.2. Сравнительная оценка разных методов АСИТ у пациентов с аллергическим ринитом на основании показателей передней активной риноманометрии**

Для доказательства эффективности проводимой терапии проведена объективная оценка носового дыхания с помощью передней активной риноманометрии. Оценивались суммарный объемный поток ( $\text{см}^3/\text{сек}$ ) и суммарное назальное сопротивление ( $\text{Па}/\text{см}^3/\text{сек}$ ). По результатам оценки у 3 пациентов выявлена полная обструкция, у 15 пациентов отмечалась тяжелая степень назальной обструкции, средняя степень обструкции у 17, легкая степень обструкции у 8 пациентов. При этом суммарное носовое сопротивление выше нормы у большей части пациентов.

Таблица 10. Динамика показателей передней активной риноманометрии после проведения разных методов АСИТ у пациентов с аллергическим ринитом и бронхиальной астмой

| Показатели | Группа 1 (СЛИТ | Группа 2 (ПКИТ | Группа 3 (ПКИТ |
|------------|----------------|----------------|----------------|
|------------|----------------|----------------|----------------|

|                                                  | аллергенами), n=20 |                  |       | аллергенами), n=20 |                   |       | аллергоидами), n=20 |                  |       |
|--------------------------------------------------|--------------------|------------------|-------|--------------------|-------------------|-------|---------------------|------------------|-------|
|                                                  | Визит 1            | Визит 2          | P*    | Визит 1            | Визит 2           | P*    | Визит 1             | Визит 2          | P*    |
| Суммарный объемный поток, (Ме [Q1; Q3])          | 552 [316; 657]     | 478 [358; 689]   | 0,654 | 448 [284; 662]     | 524 [352; 669]    | 0,765 | 386 [212; 516]      | 568 [490; 714]   | 0,001 |
| Суммарное назальное сопротивление, (Ме [Q1; Q3]) | 0,78 [0,54;0,84]   | 0,82[0,56; 0,94] | 0,145 | 0,65 [0,43;1,09]   | 0,56 [0,34; 0,89] | 0,108 | 0,69 [0,6; 1,5]     | 0,48 [0,34;0,56] | 0,001 |

Примечание: Ме [Q1; Q3] - медиана и квантили; \*р вычислены с использованием критерия Уилкоксона.

В результате проведения поперечного сравнения групп в сезон цветения (табл. 11) продемонстрированы статистически значимые изменения по данным суммарного назального сопротивления ( $p=0,001$ , кр. Краскела-Уоллиса). По данным суммарного объемного потока статистической разницы между группами в сезон цветения не обнаружено ( $p=0,258$ , кр. Краскела-Уоллиса). Результаты попарных сравнений с помощью критерия Манна-Уитни показали, что уровень статистической значимости ( $p$ ) между группами 1 и 2 – 0,009, между группами 1 и 3 – 0,001, между группами 2 и 3 – 0,561. Таким образом суммарное назальное сопротивление различается в группах 2 и 3, получавших АСИТ подкожно аллергенами и аллергоидами, в сравнении с группой 1, получавшей СЛИТ аллергенами.

Таблица 11. Показатели передней активной риноманометрии у пациентов с аллергическим ринитом и бронхиальной астмой в текущий сезон цветения

| Показатели | Группа 1 (СЛИТ) | Группа 2 (ПКИТ аллергенами), | Группа 3 (ПКИТ аллергоидами), | P* |
|------------|-----------------|------------------------------|-------------------------------|----|
|------------|-----------------|------------------------------|-------------------------------|----|

|                                                         | аллергенами),<br>n=20 | n=20              | n=20              |       |
|---------------------------------------------------------|-----------------------|-------------------|-------------------|-------|
| Суммарный<br>объемный<br>поток, (Ме<br>[Q1; Q3])        | 463 [315; 637]        | 611 [360; 718]    | 620 [435; 731]    | 0,258 |
| Суммарное<br>носовое<br>сопротивление,<br>(Ме [Q1; Q3]) | 0,92 [0,56; 1,19]     | 0,38 [0,29; 0,73] | 0,35 [0,31; 0,44] | 0,001 |

Примечание: Ме [Q1; Q3] - медиана и квантили; \*р вычислены с использованием критерия Краскела-Уоллиса.

ПКИТ аллергоидами снижает выраженность назальной обструкции у пациентов с аллергическим ринитом в сочетании с бронхиальной астмой и без и тем самым улучшает респираторную функцию носа по данным передней активной риноманометрии. В сезон цветения лучшие показатели продемонстрированы в группах 2 и 3, получавших лечение ПКИТ аллергенами и аллергоидами, в сравнении с 1 группой, получавшей СЛИТ аллергенами.

### **3.3. Сравнительная оценка разных методов АСИТ у пациентов с астмой на основании респираторной функции легких**

Исходно все группы сопоставимы по данным спирометрии ( $p=0,2$ , кр.Краскела-Уоллиса). Полученные результаты, демонстрируют статистически значимый прирост ( $p<0,05$ ) показателей ФВД (ОФВ<sub>1</sub>, ПСВ) после проведения АСИТ во всех группах лечения (табл.12). И подтверждают улучшение бронхиальной проводимости, что позволяет обеспечить полноту контроля текущего состояния. В результате поперечного сравнения между группами данных ОФВ<sub>1</sub> ( $p=0,331$ , кр.Краскела – Уоллиса) и ПСВ ( $p=0,943$ , кр. Краскела–Уоллиса) статистической разницы на визите 3 в сезон цветения не обнаружено.

Таблица 12. Динамика показателей спирометрии от 1 к 3 визиту у пациентов с бронхиальной астмой

| Показатели                     | Группа 1 (СЛИТ аллергенами), n=20 |                |       | Группа 2 (ПКИТ аллергенами), n=20 |                |       | Группа 3 (ПКИТ аллергенами), n=20 |               |       |
|--------------------------------|-----------------------------------|----------------|-------|-----------------------------------|----------------|-------|-----------------------------------|---------------|-------|
|                                | Визит1                            | Визит 3        | P*    | Визит1                            | Визит 3        | P*    | Визит1                            | Визит 2       | P*    |
| ОФВ <sub>1</sub> (Ме [Q1; Q3]) | 99 [91; 111]                      | 108 [101; 121] | 0,012 | 97 [88;103]                       | 103 [97;114]   | 0,012 | 88 [85; 92]                       | 97 [92; 103 ] | 0,018 |
| ПСВ (Ме [Q1; Q3])              | 93 [81; 102]                      | 109 [102; 120] | 0,012 | 93 [83; 102]                      | 110 [100; 123] | 0,012 | 94 [83;103]                       | 110 [102;120] | 0,018 |

Примечание: Ме [Q1; Q3] - медиана и квантили; \*р вычислены с использованием критерия Уилкоксона.

### 3.4. Влияние разных методов АСИТ на уровень ЕСР в назальном лаваже у пациентов с аллергическим ринитом и бронхиальной астмой

В качестве биомаркера, характеризующего тяжесть аллергического воспаления, выбран ЕСР. В нашем исследовании анализ содержания ЕСР у пациентов с аллергическим ринитом в сочетании с бронхиальной астмой и без продемонстрировал статистически значимое ( $p=0,012$ , критерий Уилкоксона) снижение показателя к концу поддерживающей фазы АСИТ только в группе 3, получавших ПКИТ аллергоидами. В этой группе лечения ЕСР на фоне проведения ПКИТ аллергоидами снизился на 22% от исходных значений и составил 137 [90; 172] мкг/л.

Кроме того, мы провели сравнительный межгрупповой анализ в сезон цветения после АСИТ (рис. 3). В текущий сезон цветения (визит 3) показатели ЕСР в назальном лаваже имеют статистически значимые различия в трех группах лечения ( $p=0,010$  по кр. Краскела-Уоллиса) (рис.1). Для того, чтобы узнать какие группы различаются между собой проведены попарные сравнения с помощью критерия Манна-Уитни. Результаты показали, что в текущий сезон цветения (визит 3) показатели ЕСР в назальном лаваже 133 мкг/л [1,25; 185,25] в группе 3 (ПКИТ аллергоидами) были статистически значимо ниже ( $p=0,007$ , кр. Манна-Уитни) по сравнению с группой 1 - 218,5 мкг/л [170,25; 341,25], что косвенно свидетельствует о большей эффективности ПКИТ аллергоидами.

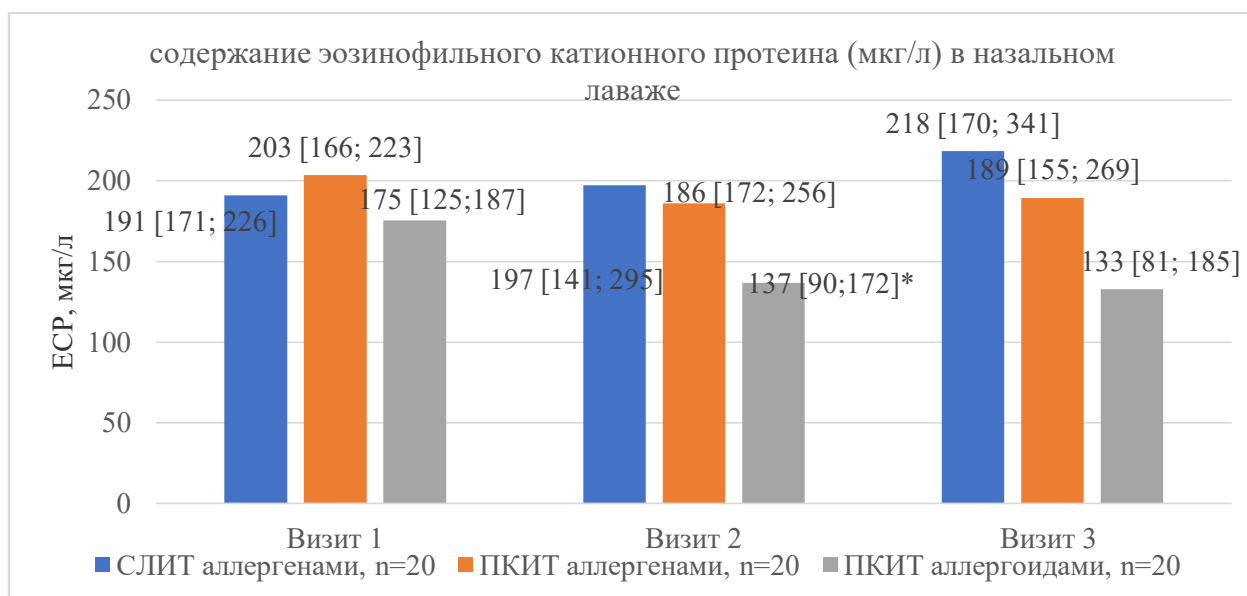


Рис. 3 Анализ содержания ЕСР в назальном лаваже после проведения разных методов АСИТ у пациентов с аллергическим ринитом в сочетании с бронхиальной астмой и без в динамике (медианы).

\* $p=0,012$  по критерию Уилкоксона по сравнению с результатами до лечения,  $p=0,010$  по критерию Краскела-Уоллиса между группами на визите 3.

Проведение корреляционного анализа в 3 группе лечения на визите 3 подтверждает наличие слабой взаимосвязи между уровнем ЕСР в назальном лаваже и тяжестью клинических проявлений по шкале TSS (коэффициент корреляции Спирмена - 0,296;  $p=0,016$ ,  $n=20$ ).

### 3.5. Влияние разных методов АСИТ на динамику sIgA в назальном лаваже у пациентов с аллергическим ринитом и бронхиальной астмой

Известно, что sIgA в назальном лаваже ассоциируется с функциональной состоятельностью иммунной системы слизистых оболочек.

В результате проведенного лечения в группе 3 sIgA повысился на 70% от исходных значений ( $p=0,001$ , кр. Уилкоксона), в группе 1 повысился на 50% от исходных значений ( $p=0,001$ , кр. Уилкоксона), а в группе 2 на 49% от исходных значений ( $p=0,001$ , кр. Уилкоксона). При проведении сравнительного межгруппового анализа статистически значимых различий на визите 2 получено не было ( $p=0,842$ , кр. Краскела-Уоллиса).

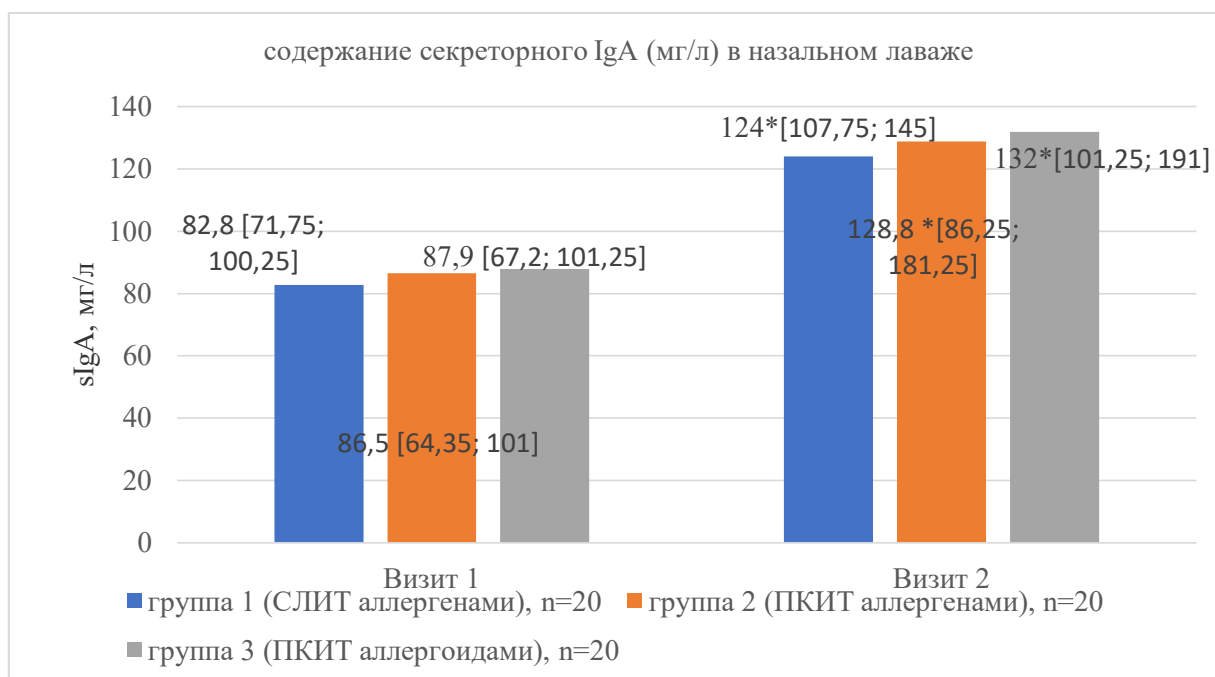


Рис.4 Анализ содержания sIgA в назальном лаваже после проведения разных методов АСИТ у пациентов с аллергическим ринитом в сочетании с бронхиальной астмой и без в динамике (медианы).

\*статистически значимые различия ( $p=0,001$ , кр. Уилкоксона) в сравнении с результатами до лечения.

Корреляционный анализ подтвердил наличие связи средней силы между выраженностью симптомов аллергического риноконъюнктивита по шкале TSS и уровнем sIgA в назальном лаваже в общей группе лечения на визите 2 (коэффициент корреляции Спирмена –  $-0,432$ ;  $p=0,001$ ,  $n=60$ ).

Таким образом, АСИТ приводит к выраженной стимуляции местного иммунного ответа у пациентов с аллергическим ринитом в сочетании с бронхиальной астмой и без вне зависимости от выбранного метода лечения.

### 3.6. Влияние разных методов АСИТ на динамику ИЛ-10 в сыворотке крови у пациентов с аллергическим ринитом и бронхиальной астмой

В качестве маркера, ответственного за формирование клеточной анергии под влиянием АСИТ, проанализирован уровень противовоспалительного цитокина ИЛ-10 в сыворотке крови.

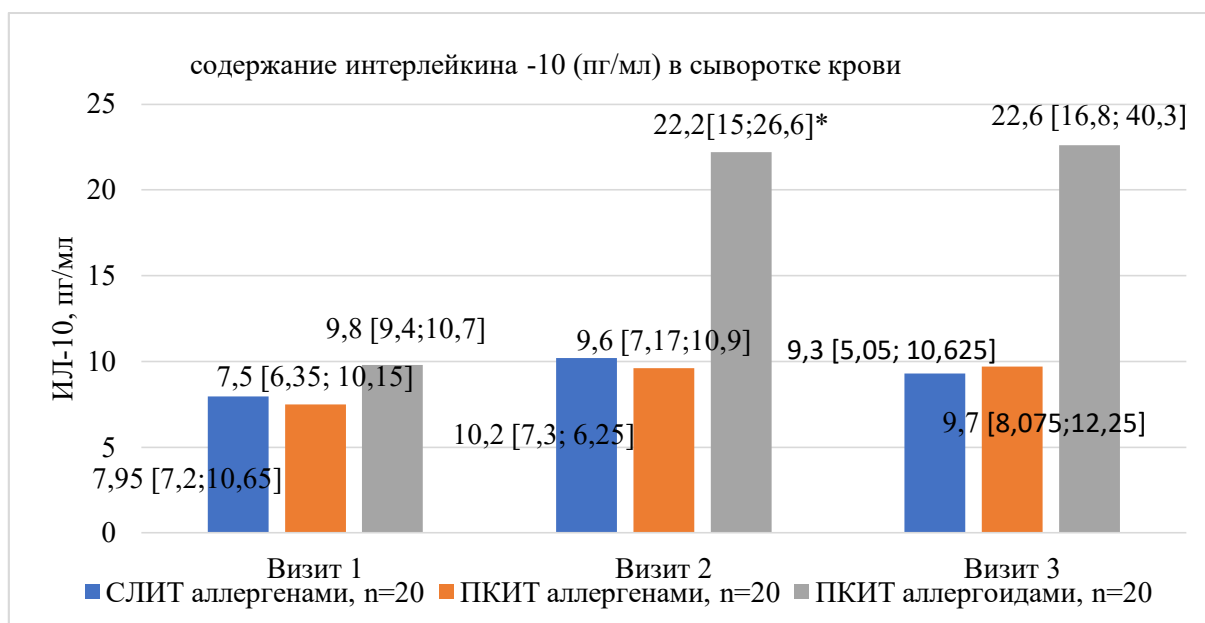


Рис.5 Анализ содержания ИЛ-10 в сыворотке крови после проведения разных методов АСИТ у пациентов с аллергическим ринитом в сочетании с бронхиальной астмой и без в динамике (медианы).

\* $p=0,006$  по критерию Уилкоксона по сравнению с результатами до лечения,  $p=0,004$  по критерию Краскела-Уоллиса между группами на визите 3.

В нашем исследовании только в группе пациентов, получавших ПКИТ аллергоидами, к концу поддерживающей фазы АСИТ уровень ИЛ-10 в сыворотке крови (визит 2 – 22,2 пг/мл [15; 26,6]) статистически значимо увеличился ( $p=0,006$ , кр. Уилкоксона) - в 2 раза в сравнении с исходными значениями (визит 1 – 9,8 пг/мл [9,4; 10,7]).

При проведении межгруппового анализа в сезон цветения (визит 3) выявлены статистически значимые различия между группами лечения ( $p=0,004$ , кр. Краскела-Уоллиса). При проведении попарного сравнения только в группе 3, получавших ПКИТ аллергоидами, отмечено статистически значимо более высокое значение ИЛ-10 в сыворотке крови (22,6 пг/мл [16,8; 40,3]) в сравнении с группами 1 (9,3 пг/мл [5,05; 10,625], ( $p=0,013$ , кр. Манна-Уитни) и 2 (9,7 пг/мл [8,075; 12,25],  $p=0,001$ , кр. Манна-Уитни), получавших СЛИТ и ПКИТ аллергенами, соответственно. Корреляционный анализ подтверждает наличие обратной связи между степенью выраженностью симптомов аллергического

риноконъюнктивита по данным шкалы TSS и уровнем ИЛ-10 в сыворотке крови в общей группе лечения на визите 3 (коэффициент корреляции Спирмена -  $-0,291$ ,  $p=0,024$ ,  $n=60$ ).

Все эти наблюдения свидетельствуют о том, что достигаемая вследствие ПКИТ аллергоидами повышенная продукция ИЛ-10 в сыворотке крови больных аллергическим ринитом в сочетании с бронхиальной астмой приводит к более эффективному уменьшению аллергического воспаления и формированию иммунологической толерантности.

### **3.7. Влияние АСИТ на динамику аллерген-специфического IgG4 в сыворотке крови у пациентов с аллергическим ринитом и бронхиальной астмой**

В качестве иммунологического критерия эффективности проведенной терапии проанализирован уровень аллерген-специфического IgG4 в сыворотке крови больных аллергическим ринитом в сочетании с бронхиальной астмой и без.

В проведенном нами исследовании уровень аллерген-специфического IgG<sub>4</sub> в сыворотке крови увеличился ( $p=0,01$ , кр. Уилкоксона) в 1,6-2 раза, независимо от метода АСИТ (рис.6), что средне коррелирует с уменьшением степени выраженности клинических симптомов аллергического риноконъюнктивита по данным шкал TSS в общей группе лечения на визите 2 (коэффициент корреляции Спирмена -  $-0,261$ ,  $p=0,044$ ,  $n=60$ ). Статистически значимых различий между группами лечения на визите 2 получено не было ( $p=0,510$ , кр. Краскела-Уоллиса).



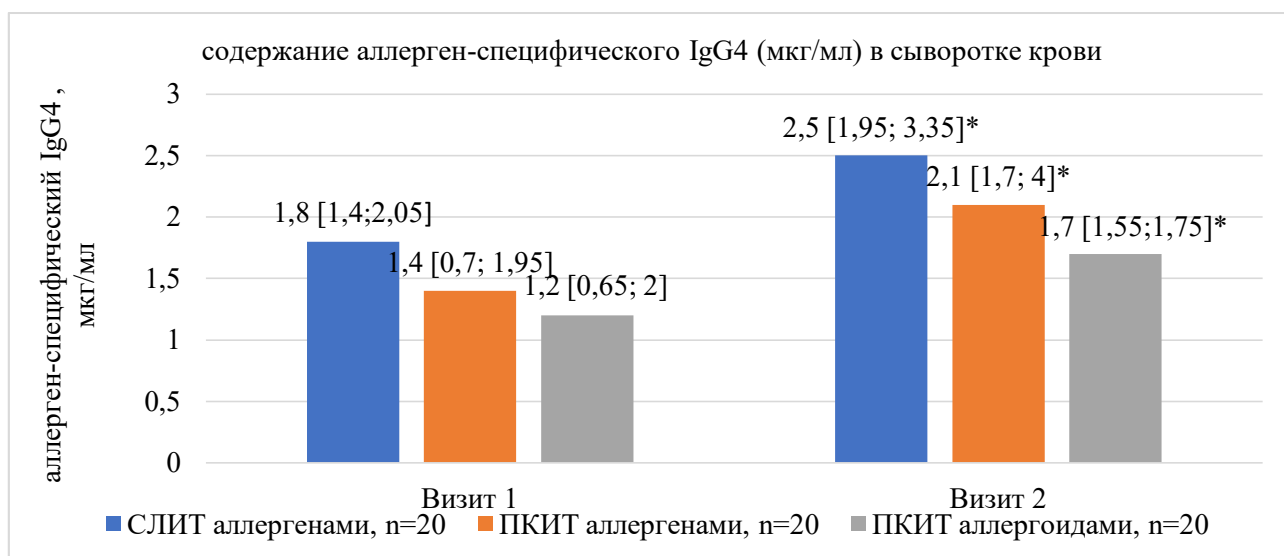


Рис. 6 Анализ содержания аллерген-специфического IgG4 в сыворотке крови после проведения разных методов АСИТ у пациентов с аллергическим ринитом в сочетании с бронхиальной астмой и без в динамике (медианы).

\* $p=0,01$  по критерию Уилкоксона по сравнению с результатами до лечения.

Таким образом, после АСИТ независимо от выбранного метода, показатели аллерген-специфических IgG4 в сыворотке крови больных аллергическим ринитом в сочетании с бронхиальной астмой и без увеличиваются, что коррелирует с уменьшением степени выраженности клинических симптомов.

### 3.8. Оценка безопасности разных методов АСИТ

Одной из задач проведенного исследования являлось изучение безопасности различных методов АСИТ. Пациенты, включенные в исследование, обязательно фиксировали в дневниках самоконтроля любые побочные реакции, возникающие на фоне АСИТ. Побочных эффектов, носящих системный характер, на фоне СЛИТ и ПКИТ аллергенами и аллергоидами отмечено не было.

На фоне СЛИТ аллергенами были отмечены следующие местные побочные эффекты, связанные с приемом аллергена: боль в животе в 2 случаях (10%), зуд/отеки в ротовой полости в 2 случаях (10%), слабость и головная боль в 1 случае (5%). Однако только в 3 случаях (15%) побочные эффекты доставляли беспокойство и требовали приема антигистаминных препаратов. При применении

ПКИТ аллергенами чаще отмечались более тяжелые местные реакции в виде гиперемии в месте введения аллергена более 25 мм в диаметре и отека более 10мм (45%) по сравнению с ПКИТ аллергоидами (15%) (табл.13).

Таблица 13. Частота местных нежелательных явлений при проведении АСИТ

| Местные побочные эффекты                                                                                                                          | Частота % (n)                     |                                |                                    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------|------------------------------------|
|                                                                                                                                                   | Группа 1<br>(СЛИТ<br>аллергенами) | Группа 2 (ПКИТ<br>аллергенами) | Группа 3<br>(ПКИТ<br>аллергоидами) |
| Отсутствовали                                                                                                                                     | 75% (n=15)                        | 0                              | 0                                  |
| Побочный эффект легкой степени выраженности, самостоятельно купируемый в течение 30 мин после приёма сублингвальных капель аллергена              | 10% (n=2)                         | -                              | -                                  |
| Побочный эффект средней степени выраженности, чётко ощущаемый в течение более чем 30 минут, симптомы купировались приемом антигистаминных средств | <b>15% (n=3)</b>                  | -                              | -                                  |
| Гиперемия в месте введения аллергена до 25 мм в диаметре, без отека                                                                               | -                                 | 15% (n=3)                      | 20% (n=4)                          |
| Гиперемия в месте введения аллергена до 25 мм в диаметре, отек до 10 мм                                                                           | -                                 | 40% (n=8)                      | 65% (n=13)                         |
| Гиперемия в месте введения аллергена более 25 мм в диаметре, отек более 10мм; симптомы купировались приемом антигистаминных средств               | -                                 | <b>45% (n=9)</b>               | 15% (n=3)                          |

Кроме того, анализ потребности в дополнительной симптоматической терапии на фоне АСИТ продемонстрировал, что препараты симптоматической терапии (антигистаминные, деконгестанты,  $\beta_2$ -агонисты короткого действия) не использовали 85% пациентов, получавших СЛИТ аллергенами, 15% пациентов, получавших ПКИТ аллергенами, 65% получавших ПКИТ аллергоидами (табл. 14).

Таблица 14. Оценка потребности в дополнительной симптоматической терапии на фоне проведения разных методов АСИТ

| Потребность в дополнительной терапии на фоне АСИТ | Исследуемые группы          |                             |                              |
|---------------------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|------------------------------|
|                                                   | Группа 1 (СЛИТ аллергенами) | Группа 2 (ПКИТ аллергенами) | Группа 3 (ПКИТ аллергоидами) |
| препараты не использовались;                      | 85%(n=17)                   | 15% (n=3)                   | 65% (n=13)                   |
| антигистаминные препараты;                        | 15% (n=3)                   | 65% (n=13)                  | 35% (n=7)                    |
| деконгестанты;                                    | 0                           | 20% (n=4)                   | 0                            |
| β-2 агонисты короткого действия;                  | 0                           | 0                           | 0                            |

Кроме того, отсутствовала потребность в β-2 агонистах короткого действия, что свидетельствует об отсутствии ухудшения у пациентов с БА.

### 3.9. Сравнительный анализ экономической эффективности разных методов АСИТ у пациентов с аллергическим ринитом и бронхиальной астмой

Проведен анализ прямых затрат на лечение больных аллергическим ринитом и бронхиальной астмой. Затраты на лечение 1 человека в сезон цветения составили 2927 руб. Большая часть затрат приходится на лекарственные препараты (81%). После успешно проведенной АСИТ затраты на лечение сокращаются в 2 раза.

#### Анализ «затраты/эффективность»

Для оценки эффективности затрат проведен анализ «затраты/эффективность» (cost-effectiveness analysis/CEA). В качестве критерия эффективности использовался коэффициент качества жизни, определяемый с помощью опросников RQLQ, AQLQ. Сравнивали затраты на медикаментозную терапию до АСИТ и комплексные затраты на лекарства и проведение АСИТ в текущий сезон цветения.

Таблица 15. Анализ «затраты/эффективность» при лечении больных аллергическим ринитом в сочетании с бронхиальной астмой и без таковой

|                              | Медикаментозная терапия в предыдущий сезон цветения | АСИТ+медикаментозная терапия в текущий сезон цветения |
|------------------------------|-----------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| Затраты, руб                 | 2927±1190                                           | 5116± 2928                                            |
| Эффективность, QoI, %        | 0,59± 0,08                                          | 0,79±0,06                                             |
| Затраты/эффективность<br>СЕА | 4978±1990                                           | 6709±698                                              |

Затраты на лечение при первом режиме терапии составляли 2927±1190 руб., тогда как при втором режиме составили 5116±2928 руб. Учитывая, что проведение курса АСИТ снижает выраженность клинических проявлений аллергического ринита в сочетании с бронхиальной астмой и без, сокращает потребность в фармакотерапии, улучшает качество жизни.

При анализе «затраты/эффективность» с точки зрения эффективности затрат АСИТ имеет высокую эффективность и требует больше затрат по сравнению с только медикаментозной терапией, но с учетом снижения выраженности клинических проявлений, сокращения потребности в медикаментозной терапии и улучшения качества жизни является выгоднее. При расчете затрат на АСИТ учитывалась коммерческая стоимость аллергенов, затраты на проведение 1 курса АСИТ (по данным Московского ФОМС 2012-2013гг.), а также затраты на медикаментозную терапию в сезон цветения.

При проведении анализа «затраты/эффективность» в зависимости от метода АСИТ, что с точки зрения эффективности затрат, проведение ПКИТ аллергоидами выгоднее в 1,9 раз ПКИТ аллергенами и в 1,4 раза СЛИТ аллергенами.

Таблица 16. Анализ «затраты/эффективность» при проведении разных методов АСИТ у пациентов с аллергическим ринитом с бронхиальной астмой и без

|                                                     | Группа 1<br>(СЛИТ<br>аллергенами),<br>n=20 | Группа 2<br>(ПКИТ<br>аллергенами),<br>n=20 | Группа 3<br>(ПКИТ<br>аллергоидами),<br>n=20 |
|-----------------------------------------------------|--------------------------------------------|--------------------------------------------|---------------------------------------------|
| Затраты, руб.                                       | 4542±3213                                  | 6965±2941                                  | 3841±1416                                   |
| Эффективность, QoI                                  | 0,78±0,06                                  | 0,78±0,05                                  | 0,81±0,07                                   |
| Затраты/эффективность<br>СЕА,<br>руб./эффективность | 5823±4029                                  | 8929±3746                                  | 4741±771                                    |

### Анализ «затраты/полезность»

Оптимальным показателем «полезности», характеризующим качество жизни пациента, использовался QALY (quality-adjusted life-years) - количество приобретенных в результате медицинского вмешательства лет качественной жизни. В конечной оценке учитывался инкрементный коэффициент затраты/полезность, где показатели сравнивались с исходной терапией: КСЕ инкр. =  $\Delta C / \Delta E$ , где  $\Delta C$  - дополнительные затраты на лечение,  $\Delta E$  - выигрыш в QALY.

Таблица 17. Анализ «затраты/полезность» при проведении различных методов АСИТ

| Исследуемые группы                 | Инкрементные затраты ( $\Delta C$ ) | Выигрыш в QALY ( $\Delta E$ ) | КСЕинкр = $\Delta C / \Delta E$ , |
|------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------|-----------------------------------|
| Группа 1 (СЛИТ аллергенами), n=20  | 2302                                | 0,19                          | 10339                             |
| Группа 2 (ПКИТ аллергенами), n=20  | 3470                                | 0,2                           | 18006                             |
| Группа 3 (ПКИТ аллергоидами), n=20 | 795                                 | 0,21                          | 4931*                             |

При проведении анализа «затраты/полезность» с точки зрения «полезности» проведение ПКИТ аллергоидами выгоднее в 2 раза по сравнению с СЛИТ аллергенами и в 4 раза ПКИТ аллергенами.

Таким образом, в результате сравнительного фармакоэкономического анализа с помощью методов «затраты/эффективность», «затраты/полезность» проведение одного курса предсезонной ПКИТ аллергоидами оказывается более выгодным в сравнении с другими методами терапии

## Глава 4. Обсуждение полученных результатов

Аллергические заболевания, такие как АР и БА, являются одной из серьезных проблем здравоохранения в развитых странах, в связи с повсеместным распространением, значительными затратами на лечение и негативным влиянием на качество жизни. Это заставляет оптимизировать меры профилактики, в частности применение АСИТ. Тем не менее, относительно большая продолжительность лечения, высокая стоимость и частые реакции гиперреактивности, включая анафилаксию, могут стать препятствием для АСИТ.

В настоящее время в клинической практике активно применяются 2 метода АСИТ: ПКИТ и СЛИТ. Эффективность ПКИТ и СЛИТ была подтверждена результатами крупных систематических мета-анализов [42, 55, 62, 75, 91, 165, 171, 224]. Действительно, международные согласительные документы рекомендуют СЛИТ и ПКИТ в составе комплексной терапии сезонного и круглогодичного аллергического ринита [63]. АСИТ эффективна и в лечении бронхиальной астмы, [38, 36]. Кокрановский обзор 88 рандомизированных контролируемых испытаний, в которых изучалось применение АСИТ в лечении астмы, подтвердил эффективность АСИТ в уменьшении симптомов астмы, сокращении потребности в противоастматических препаратах, а также в снижении гиперреактивности и повышении бронхиальной проводимости. Аналогичные преимущества отмечены при СЛИТ. Несмотря на доказанную многолетним опытом применения эффективность ПКИТ и СЛИТ сохраняются сложности при выборе тактики лечения (ПКИТ или СЛИТ) в каждом конкретном случае, идет поиск прогностических маркеров (клинических, функциональных, лабораторных) для облегчения выбора аллергена для лечения и мониторинга эффективности терапии. Правильно выбранная тактика лечения может позволить снизить процент пациентов, не отвечающих на терапию.

Согласно данным современных эпидемиологических исследований 20-50% пациентов с аллергическим ринитом страдают бронхиальной астмой и около 80% пациентов с бронхиальной астмой имеют сопутствующие симптомы

аллергического ринита [71]. У 64% больных бронхиальной астмой предшествовал аллергический ринит [172] в среднем в течение 6,25 лет.

В нашем исследовании анализ выборки пациентов по критерию тяжести заболевания показал, что 70% пациентов, включенных в исследование, имеют тяжелый или среднетяжелый аллергический ринит, а у 40% пациентов в течение 5 лет развилась бронхиальная астма, что согласуется с данными других исследований [71, 172].

Пациенты затягивают обращение к врачу и это приводит к переходу заболевания в тяжелую форму. К факторам, способствующим позднему обращению, относятся плохая информированность пациентов о последствиях заболевания и способах профилактики осложнений.

Кроме того, существует недостаточное понимание необходимости АСИТ среди врачей [88] и завышенные ожидания пациентов [88], при этом значительная часть пациентов имеют неправильные представления о ходе и результатах терапии [197]: 30% ожидают полного избавления от симптомов заболевания, 40% пациентов - снижения выраженности клинических проявлений более чем на 50% [153]. В ходе нашего исследования были получены следующие результаты 20% ожидали полного излечения, 40% - ожидали значительного улучшения (до 50%), остальные 40%, в виду достаточной информированности, ожидали приемлемого уровня качества жизни.

При выборе метода, АСИТ помимо ожиданий необходимо учитывать удобство и предпочтения пациента. Большинство пациентов, получавших ПКИТ, прекращают или в последствии предпочитают сменить метод и режим терапии [48]. Основными причинами прекращения ПКИТ являются неудобство применения и побочные реакции [48].

В нашем исследовании все пациенты были удовлетворены результатами лечения. Из них более 80% пациентов с аллергическим ринитом в сочетании с бронхиальной астмой и без расценили результат лечения как «отличный» и «хороший» независимо от метода АСИТ и спектра сенсibilизации. Боязнь



инъекций отмечалась у одного пациента (12,5 %), получавшего ПКИТ, однако, это не помешало ему завершить лечение. В последующем он предпочел изменить метод терапии на СЛИТ. 6 пациентов (15%), получавших ПКИТ, после окончания первого курса также предпочли изменить метод терапии на СЛИТ из-за невозможности регулярного контакта с врачом. 2 пациента (10%), получавших СЛИТ, не соблюдали режим терапии, что не помешало достичь хороших результатов лечения, однако, привело к развитию побочных эффектов средней степени выраженности. Тем не менее, 100% пациентов были удовлетворены результатами лечения.

Таким образом, учет и устранение факторов, способствующих снижению комплайенса к лечению, правильный выбор метода терапии в зависимости от характера и пожеланий самого пациента могут повысить эффективность АСИТ. ПКИТ может быть рекомендована пациентам с низким комплайнсом, требующим постоянного врачебного контроля, СЛИТ –пациентам с высоким комплайнсом, ограниченным в свободном времени, боязнью инъекций, способным самостоятельно соблюдать режим терапии. Для поддержания высокого уровня комплайенса к терапии пациенты, получающие СЛИТ, не должны надолго оставаться без внимания лечащего врача.

Проведенное исследование подтверждает, АСИТ (ПКИТ и СЛИТ) облегчают симптомы аллергического ринита на 43% и симптомы астмы на 50%, а также уменьшает частоту использования лекарственных средств на 67%. Достигнутое снижение симптомов астмы превышало 20%, что расценено как выраженный эффект АСИТ. Потребность в антигистаминных препаратах сократилась на 25%, потребность в интраназальных глюкокортикостероидах на 32%. Потребность в  $\beta$ -2 агонистах короткого действия у пациентов с БА имела тенденцию к выраженной положительной динамике и в текущий сезон цветения отсутствовала.

При проведении сравнительного анализа эффективности разных методов АСИТ на основании клинических критериев продемонстрировано положительное

влияние первого курса АСИТ на течение аллергического заболевания статистически значимо ( $p=0,02$ ) чаще наблюдалось на фоне ПКИТ аллергоидами в сравнении с группами, получавшими ПКИТ и СЛИТ аллергенами. Выраженность клинических проявлений аллергического риноконъюнктивита снизилась на 50% в сравнении с первоначальными значениями в предыдущий сезон цветения. Потребность в лекарственных средствах сократилась на 83%.

Уменьшение выраженности клинических проявлений аллергического риноконъюнктивита и бронхиальной астмы сопровождалось улучшением качества жизни больных. Согласно литературным данным, у 79% пациентов снижается трудоспособность по причине обострения аллергического риноконъюнктивита и в 2 раза чаще встречаются нарушения сна в сравнении со здоровыми людьми [138]. Согласно полученным данным ПКИТ и СЛИТ аллергенами и аллергоидами в значительной степени способствует повышению качества жизни. Общий балл качества жизни больных АР, на основании опросника RQLQ, улучшился на 50%. Общий балл качества жизни больных астмой, на основании опросника AQLQ, улучшился на 17% по сравнению с результатами до лечения ( $p<0,05$ ). При сравнительном межгрупповом исследовании показателей статистической разницы между группами лечения получено не было ( $p>0,05$ ).

Помимо клинических критериев эффективности использовались функциональные критерии на основании данных полученных с помощью передней активной риноманометрии и спирометрии. Передняя активная риноманометрия рекомендуется международным комитетом по оценке носового дыхания [143]. В нашем исследовании у всех больных АР несмотря на субъективно удовлетворительное состояние носового дыхания объективно отмечаются значительные изменения, что подтверждают необходимость применения передней активной риноманометрии в качестве объективного критерия субъективных жалоб и использования в качестве одного из критериев эффективности проводимой терапии, что подтверждено данными других

исследований [6]. Полученные данные демонстрируют статистически значимом ( $p=0,001$ ) увеличении суммарного назального сопротивления на 47%, снижении выраженности назальной обструкции на 17% у пациентов с аллергическим ринитом в сочетании с бронхиальной астмой и без в результате проведения ПКИТ аллергоидами. В сезон цветения статистически значимые изменения показателей передней активной риноманометрии произошли в группе, получавших ПКИТ аллергоидами, в сравнении с ПКИТ и СЛИТ аллергенами.

Согласно отечественным данным, на фоне ПКИТ происходит уменьшение количества детей с гиперреактивностью бронхов в 1,73 раза, тогда как на фоне СЛИТ в 1,53 раза [31]. Согласно данным другого исследования, на фоне СЛИТ удается добиться контроля БА, путем снижения дозы ИГКС, при этом достоверного влияние на показатели ФВД не отмечено [91]. В нашем исследовании, при проведении ПКИТ и СЛИТ аллергенами и аллергоидами произошло улучшение показателей спирометрии во всех группах лечения, что особенно важно для пациентов с БА. Потребность в  $\beta_2$ -агонистах короткого действия у пациентов с БА отсутствовала, что свидетельствует о меньшей активности воспаления в сезон цветения. При сравнительном межгрупповом анализе статистической разницы между группами лечения на основании данных спирометрии (ОФВ<sub>1</sub>, ПСВ) получено не было ( $p>0,05$ ).

Для оценки эффективности АСИТ применяются различные провокационные тесты (конъюнктивальные, назальные, бронхиальные) с применением камер контролируемого воздействия аллергена, которые позволяют оценить эффективность до и после лечения [174]. Применение камер контролируемого воздействия аллергена в отличие от естественной экспозиции аллергена не учитывает погодные условия, воздушные поллютанты, широкий спектр различных источников аллергена [194], а также не создаются условия для сезонного праймирующего эффекта, короткий период экспозиции, гиподинамия испытуемых [194]. Количество доступных камер контролируемого воздействия аллергена во всему мире ограничено, а проведение подобных тестов является

трудоемким, требует соответствующего оборудования и опыта. Они целесообразны для клинических исследований, а не для повседневной практики врача-аллерголога. Поэтому существует потребность в простых лабораторных маркерах, которые позволят на ранних стадиях выработать единственно верную стратегию лечения. Согласно, литературным данным в качестве потенциальных биомаркеров могут рассматриваться локальный и системный уровни IgE, IgG4, IgA, ИЛ-10, Т-клетки (ИЛ-10<sup>+</sup>Т-клетки, Th1, Th2), В-клетки (ИЛ-10<sup>+</sup>В-клетки, CD24<sup>hi</sup>, CD38<sup>hi</sup>, CD73<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>CD71<sup>+</sup>, базофилы (CD63, CD203c, DAO), молекулярные маркеры (DC2: GATA-3, CD141, RIPK4, DCreg: C1qA, FcεRI) [204, 137].

В настоящем исследовании нами изучена динамика таких биомаркеров, как ЕСР, sIgA в назальном лаваже и сывороточные уровни ИЛ-10 и аллерген-специфического IgG4 до лечения, после лечения и в сезон естественной экспозиции аллергена.

В качестве биомаркера тяжести аллергического воспаления изучена динамика ЕСР. Согласно медицинским научным изданиям, наиболее диагностически показательным является определение уровня ЕСР непосредственно в шоковом органе [146, 204], поэтому ЕСР мы определяли в назальном лаваже до лечения, после лечения и в сезон цветения. Согласно данным отечественных исследователей, ПКИТ не приводит к изменению уровня ЕСР в назальном лаваже [10]. В нашем исследовании анализ динамики ЕСР у пациентов с аллергическим ринитом в сочетании с бронхиальной астмой и без выявил статистически значимое ( $p=0,012$ ) снижение показателя к концу поддерживающей фазы ПКИТ аллергоидами. Естественная экспозиция аллергена приводит к возникновению эозинофильного воспаления и к значительному повышению концентрации ЕСР в органах-мишенях, что подтверждено данными других исследований [163]. На фоне АСИТ происходит снижение сывороточного уровня ЕСР в сезон цветения у пациентов с сезонным АР [163]. Отсутствие сезонного подъема ЕСР в биологических жидкостях является одним из эффектов АСИТ. При проведении сравнительного межгруппового анализа в сезон цветения

уровень ЕСР в назальном лаваже пациентов, получавших ПКИТ аллергоидами, статистически значимо ниже ( $p=0,007$ ) в сравнении с группой лечения, получавшей СЛИТ аллергенами, что свидетельствует об уменьшении аллергического воспаления под воздействием ПКИТ аллергоидами. Корреляционный анализ подтверждает наличие взаимосвязи между уровнем ЕСР в назальном лаваже и тяжестью клинических проявлений в группе лечения, получавших ПКИТ аллергоидами, в сезон цветения причинного аллергена (коэффициент корреляции Спирмена - 0,296;  $p=0,016$ ,  $n=20$ ).

Наряду с уменьшением аллергического воспаления АСИТ стимулирует местный иммунитет в слизистой оболочки шокового органа вне зависимости от выбранного метода. Исследование содержания sIgA в назальном лаваже у больных АР и БА позволило выявить, что в период ремиссии у всех больных аллергическим ринитом в сочетании с бронхиальной астмой содержание sIgA в назальном лаваже снижено в 1,6 раз, что согласуется с данными других авторов [2, 31]. Согласно отечественным данным, на фоне ПКИТ изменений sIgA в назальном лаваже выявлено не было [31]. Анализ динамики sIgA в назальном лаваже больных аллергическим ринитом в сочетании с бронхиальной астмой и без в процессе АСИТ показал, что к концу лечебного периода АСИТ уровень sIgA достоверно ( $p=0,001$ ) повысился в среднем в 1,5 раза в сравнении с первоначальными значениями вне зависимости от выбранного метода лечения.

При проведении сравнительного межгруппового анализа статистически значимых различий на визите 2 (конец лечебного периода АСИТ) получено не было ( $p=0,842$ ). Корреляционный анализ подтвердил наличие взаимосвязи между выраженностью симптомов аллергического риноконъюнктивита и уровнем sIgA в назальном лаваже в общей группе лечения на визите 2 (коэффициент корреляции Спирмена – -0,432;  $p=0,001$ ,  $n=60$ ).

Также в качестве биомаркера клинической эффективности АСИТ использован сывороточный уровень ИЛ-10, как продукта деятельности Т-reg лимфоцитов. В настоящее время требуется дальнейшее изучения использования

ИЛ-10 в качестве возможного биомаркера эффективности АСИТ [191, 219]. Согласно литературным данным, на фоне АСИТ происходит увеличение продукции регуляторных цитокинов, таких как ИЛ-10, TGB- $\beta$  [204]. В нашем исследовании только в группе пациентов, получавших ПКИТ аллергоидами, к концу лечебного периода АСИТ уровень ИЛ-10 в сыворотке крови статистически значимо увеличился ( $p=0,006$ ) в 2 раза в сравнении с исходными значениями. При сравнительном межгрупповом анализе сывороточный уровень ИЛ-10 в сезон цветения статистически значимо ( $p<0,05$ ) выше в группе, получавшей ПКИТ аллергоидами. Корреляционный анализ подтверждает наличие обратной связи между выраженностью симптомов аллергического риноконъюнктивита и уровнем ИЛ-10 в общей группе лечения на визите 3 (коэффициент корреляции Спирмена -  $-0,291$ ,  $p=0,024$ ,  $n=60$ ).

Эффективная АСИТ предполагает увеличение уровня аллерген-специфического IgG4 в сыворотке крови в 10-100 раз [90, 111, 149, 150, 182, 204]. Увеличение содержания аллерген-специфического IgG4 коррелируют с клиническим улучшением не во всех исследованиях [90, 111, 149, 150, 182, 224, 204]. В другом исследовании при проведении сравнительного анализа разных методов АСИТ, продемонстрировало достоверное увеличение аллерген-специфического IgG4 в сыворотке крови после проведения ПКИТ, тогда как после СЛИТ аллерген-специфический IgG4 остался без изменений [148, 229]. В проведенном нами исследовании уровень аллерген-специфический IgG4 в сыворотке крови статистически значимо ( $p=0,001$ ) увеличился в 1,6-2 раза независимо от метода АСИТ, что коррелирует с уменьшением степени выраженности клинических симптомов (коэффициент корреляции Спирмена -  $-0,261$ ,  $p=0,044$ ,  $n=60$ ). Статистически значимых различий между группами лечения на визите 2 (конец лечебного периода АСИТ) получено не было ( $p=0,510$ ).

Все эти наблюдения свидетельствуют о том, что ПКИТ и СЛИТ аллергенами и аллергоидами у пациентов с АР и БА, оказывают иммуномодулирующее воздействие, приводят локальные биомаркеры (ЕСР,

sIgA), системные биомаркеры (ИЛ-10, аллерген-специфический IgG4) к нормам здорового человека и являются эффективным способом лечения пациентов с аллергическим ринитом в сочетании с бронхиальной астмой и без. Определение локальных и системных биомаркеров в качестве критериев эффективности АСИТ представляется достаточно перспективным.

Как известно, часть пациентов не отвечают на АСИТ, поэтому использование комплексной оценки эффективности (клинические, функциональные, лабораторные критерии) может быть полезным в прогнозировании и мониторинге эффективности АСИТ.

При выборе метода АСИТ одним из важных аспектов является безопасность. Анализ безопасности проводился на основе частоты побочных эффектов, а также учета потребности в препаратах «скорой помощи» во время лечебного периода АСИТ [44, 52, 87, 95, 100]. Как известно, СЛИТ обладает лучшим в сравнении с ПКИТ профилем безопасности. Клинические исследования по безопасности СЛИТ демонстрируют очень низкую частоту возникновения системных побочных реакций [44, 52, 87, 95, 100]. Более 80% пациентов отмечают локальные побочные эффекты как правило легкой степени выраженности. В нашем исследовании на фоне проведения СЛИТ отмечены следующие побочные явления, связанные с приемом аллергена: боль в животе в 10%, зуд/отек ротовой полости в 10%. Только в 15% случаев побочные явления доставляли беспокойство и требовали приема антигистаминных препаратов. Все нежелательные явления на фоне СЛИТ наблюдались в фазу набора дозы и не отмечались в фазу поддерживающей терапии, возникали чаще всего при несоблюдении схемы и режима терапии, а также у пациентов с выраженной перекрестной пищевой аллергией, что не противоречит данным других исследований [115, 142, 168, 189, 198].

При анализе профиля безопасности на фоне применения ПКИТ аллергенами и аллергоидами системных побочных эффектов не отмечалось. При применении ПКИТ аллергенами чаще отмечались ( $p < 0,05$ ) более тяжелые местные реакции в

виде гиперемии в месте введения аллергена более 2,5 см в диаметре и отека более 1 см (45%) в сравнении с ПКИТ аллергоидами (15%). По данным международных исследований, частота тяжелых побочных эффектов на фоне проведения ПКИТ варьирует от 0,05 до 3,2% инъекций (0,84-46,7% пациентов), при этом серьезные побочные эффекты, угрожающие жизни пациента на фоне проведения ПКИТ по сравнению с огромным количеством инъекций аллергенов, проводимых ежегодно во всем мире редки [43, 50, 83, 210]. Наряду с этим, у более чем 80% пациентов, получавших ПКИТ аллергенами и аллергоидами, наблюдались локальные побочные эффекты, проявляющиеся как зуд, покраснение, отек в области инъекции, что не противоречит данным других исследований [76, 77, 156, 180, 212]. При неукоснительном соблюдении режима терапии большая часть побочных явлений на фоне ПКИТ и СЛИТ приходится на местные реакции.

Еще одним критерием безопасности проводимой терапии являлась потребность в дополнительной симптоматической терапии во время проведения АСИТ в зависимости от используемого метода. В группе, получавших лечение СЛИТ аллергенами, не использовали препараты дополнительной симптоматической терапии 85% пациентов, в группе, получавших лечение ПКИТ аллергенами - 15%, в группе, получавших ПКИТ аллергоидами - 65%. Таким образом, потребность в дополнительной терапии при проведении ПКИТ аллергенами выше в сравнении с ПКИТ аллергоидами и СЛИТ аллергенами. Данный вывод согласуется с другим утверждением о том, что СЛИТ обладают хорошим профилем безопасности. ПКИТ аллергоидами также обладает хорошим профилем безопасности в сравнении с ПКИТ аллергенами. В большинстве случаев побочные эффекты, возникающие в процессе СЛИТ, не требуют прерывания терапии, коррекции дозы, купируются либо самостоятельно, либо при применении антигистаминных препаратов, что не противоречит данным других исследований, посвященным безопасности СЛИТ [115, 142, 168, 189, 224].

Таким образом, сравнительный межгрупповой анализ эффективности СЛИТ и ПКИТ аллергенами и аллергоидами на основании клинических (общая



оценку симптомов, оценка потребности в фармакотерапии), функциональных критериях (передняя активная риноманометрия, спирометрия) продемонстрировал, что статистически значимые изменения произошли в группе пациентов, получавших ПКИТ аллергоидами. Высокая эффективность ПКИТ аллергоидами может быть связана со сниженными аллергенными свойствами, и повышенной иммуногенностью лечебных препаратов, что подтверждено данными исследований [4]. При этом качество жизни пациентов с аллергическим ринитом и бронхиальной астмой улучшается вне зависимости от выбранного метода АСИТ. Сравнительный межгрупповой анализ безопасности показал, что СЛИТ обладает лучшим профилем безопасности. Для получения «отличного» или «хорошего» эффекта АСИТ важно, чтобы пациент понимал необходимость лечения, был информирован о ходе и процессе терапии, длительности, побочных эффектах и способах их предотвращения.

Помимо необходимости учитывать клинические, функциональные, лабораторные критерии необходимо учесть экономические критерии, а именно стоимость лечения и доступность препаратов для АСИТ. В связи с чем проведен анализ стоимости лечения пациентов с аллергическим ринитом и бронхиальной астмы с учетом стоимости лечебных аллергенов, предназначенных для лечения, затрат на противоаллергические препараты, предназначенных для купирования симптомов АР и БА, затрат медицинские услуги (консультации врача и медицинские манипуляции). Затраты на медицинские услуги рассчитаны на основании тарифов Московского фонда обязательного медицинского страхования (ФОМС) на 2012-2013гг.

Согласно отечественным данным, после АСИТ пылевыми аллергенами у пациентов произошло сокращение затрат на лекарственную терапию и медицинские услуги [26]. В нашем исследовании затраты на покупку лекарств для купирования симптомов аллергического риноконъюнктивита и астмы в сезон цветения составляли  $2927 \pm 1190$  руб. из расчета на 1 человека. Затраты на лекарственные средства – составили 81% от суммы общих затрат. Уже после

проведения первого курса АСИТ произошло сокращение затрат в 2 раза, что не противоречит данным других исследований [16].

Сравнительный межгрупповой анализ «затраты/эффективность» показал, что проведение ПКИТ аллергоидами в сравнении с ПКИТ аллергенами - в 1,9 раз, СЛИТ аллергенами - в 1,4 раза выгоднее с экономической точки зрения, что противоречит данным другого исследования. Согласно отечественным данным, проведение сравнительного фармакоэкономического анализа ПКИТ и СЛИТ с помощью методов «затраты/эффективность», «затраты/полезность» показало одинаковую экономическую целесообразность ПКИТ и СЛИТ с точки зрения «эффективности» затрат [14].

Кроме того, проведен анализ «затраты/полезность». В результате проведенной АСИТ было продемонстрировано достоверное увеличение показателя QALY, что свидетельствует о том, что АСИТ увеличивает продолжительность качественной жизни. Уровень приращения показателя сохраненных лет качественной жизни после лечения АСИТ составил 0,21 QALY. При проведении сравнительного анализа «затраты/полезность» полезность с точки зрения «полезности» проведение ПКИТ аллергоидами выгоднее в 2 раза по сравнению с СЛИТ аллергенами и в 4 раза ПКИТ аллергенами.

Таким образом, в результате сравнительного фармакоэкономического анализа с помощью методов «затраты/эффективность», «затраты/полезность» проведение одного курса предсезонной ПКИТ аллергоидами с позиции эффективности и польза оказывается более выгодным.

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.

## Выводы

1. Клиническая эффективность подкожной иммунотерапии аллергоидами на основании общей оценки симптомов (1,33 [1,17; 1,5]), оценки потребности в фармакотерапии (0,5 [0; 1]), данных передней активной риноманометрии (суммарный объемный поток - 620 [435; 731]) статистически значимо выше ( $p<0,05$ ) в сравнении с сублингвальной иммунотерапией аллергенами (1,415 [1,29; 1,67]; 1,5 [0,75; 3]; 386 [212; 516]) у пациентов с аллергическим ринитом. Вместе с тем подкожная и сублингвальная иммунотерапия аллергенами и аллергоидами одинаково эффективно улучшают качество жизни пациентов с аллергическим ринитом на 39 баллов ( $p<0,05$ ), бронхиальной астмой на 31 балл ( $p<0,05$ ).
2. Сублингвальная иммунотерапия обладает лучшим профилем безопасности в сравнении с подкожной иммунотерапией аллергенами и аллергоидами ( $p<0,05$ ). Во время проведения подкожной иммунотерапией в 100% случаев отмечались местные реакции различной степени выраженности, при сублингвальной иммунотерапии аллергенами побочные эффекты отмечались только в 25%, большинство из которых носило легкий характер и не требовало приема антигистаминных препаратов.
3. Подкожная иммунотерапия аллергоидами продемонстрировала выраженный иммуномодулирующий эффект. Уровень ЕСР в назальном лаваже снизился на 25% ( $p<0,05$ ), sIgA в назальном лаваже увеличился на 58% ( $p<0,05$ ), ИЛ-10 в сыворотке крови увеличился на 135% ( $p<0,05$ ) %, аллерген-специфический IgG4 увеличился на 85% ( $p<0,05$ ) от первоначальных значений, что коррелирует с редукцией симптомов заболевания.
4. В результате сравнительного фармакоэкономического анализа с точки зрения эффективности затрат, проведение подкожной иммунотерапии аллергоидами выгоднее в 1,9 раз подкожной иммунотерапии

аллергенами и в 1,4 раза сублингвальной иммунотерапией аллергенами ( $p < 0,05$ ). При проведении анализа «затраты/полезность» с точки зрения «полезности» проведение ПКИТ аллергоидами выгоднее в 2 раза в сравнении с сублингвальной иммунотерапией аллергенами и в 4 раза в сравнении с подкожной иммунотерапией аллергенами ( $p < 0,05$ ).

## Список сокращений

АК – аллергический конъюнктивит

АР – аллергический ринит

АСИТ – аллерген-специфическая иммунотерапия

БА - бронхиальная астма

ОФВ<sub>1</sub> - объем форсированного выдоха за первую секунду

ПАРМ – передняя активная риноманометрия

ПКИТ – подкожная аллерген-специфическая иммунотерапия

ПСВ – пиковая скорость выдоха

СЛИТ – сублингвальная аллерген-специфическая иммунотерапия

ФВД – функция внешнего дыхания

AQLQ – вопросник по качеству жизни пациентов с бронхиальной астмой

ЕСР – эозинофильный катионный протеин

tIgE - иммуноглобулин Е общий

ИЛ-10 – интерлейкин 10

RQLQ - вопросник по качеству жизни пациентов с аллергическим ринитом

sIgA - секреторный иммуноглобулин А

аллерген-специфический IgE – аллерген-специфический иммуноглобулин Е

аллерген-специфический IgG4 – аллерген-специфический иммуноглобулин G4

## Список литературы

1. Астафьева Н.Г., Гамова И.В., Удовиченко Е.Н. Место аллергенспецифической иммунотерапии в лечении атопии. Эффективная фармакотерапия.//Аллергология и иммунология.//2012, №1.с.6-16.
2. Безрукова Е.В. Клинико-иммунологическая эффективность аллерген-специфической иммунотерапии при сочетанных формах сенсibilизации у больных поллинозом. Автореф. Дисс. Канд. мед.наук: 14.03.09/Москва, 201. - 24 с.
3. Бжедугова Е.Р. Аллергенспецифическая иммунотерапия атопических заболеваний сублингвальными формами аллергенов. Автореф. дисс.канд. мед.наук:14.00.36/Москва, 2009. - 25с.
4. Горячкина Л.А., Никонорова М.В. Клинико-иммунологическая эффективность иммунотерапии аллергоидами.//Актуальные вопросы аллергологии и иммунологии в аридной зоне. – Ашхабад -1991.- с.18-19.
5. Горячкина Л.А., Терехова Е.П. Принципы диагностики аллергических заболеваний. // Учебное пособие для врачей. – М.- 2012.- 50с.
6. Горячкина Л.А.Современные антигистаминные препараты в лечении аллергических заболеваний. Российский медицинский журнал.2001.- №21.- С. 945
7. Гущин И.С. IgE-опосредованная гиперчувствительность как ответ на нарушение барьерной функции тканей. Иммунология. – 2015 - №1 – с. 45-52.
8. Гущин И.С., Курбачева О.М. Аллергия и аллерген-специфическая иммунотерапия//М:Фармарус Принт-2010- 227с.
9. Гущин И.С., Павлова К.С, Курбачева О.М. Экономическая целесообразность аллерген-специфической иммунотерапии. Пульмонология2005.-N 5.-С.46-52.
10. Дробик О.С. Интраназальная специфическая иммунотерапия сезонного и круглогодичного аллергического ринита и её влияние на течение бронхиальной астмы. Автореф. Дисс. Канд. мед.наук: 14.00.36/Москва, 2006.- 30 с.

11. Емельянов А.В. Современные представления о диагностике и лечении аллергического ринита.// Лечащий врач. - 2003. - №3. – с. 4-11.
12. Ильина Н.И. Актуальное интервью. Эффективная фармакотерапия // Аллергология и иммунология. 2012. №2.
13. Ильина Н.И., Курбачева О.М., Павлова К.С. Эффективность аллерген-специфической иммунотерапии на фоне приема препарата омализумаб у пациентов с atopическими заболеваниями. Вопросы современной педиатрии. Выпуск №3, том 7, 2008, с.44-51.
14. Козулина И.Е., Клиническая эффективность, безопасность и экономическая целесообразность сублингвального и подкожного методов аллерген-специфической иммунотерапии. Дисс.канд.мед.наук: 14.03.09/Москва, 2017.- 102с.
15. Коровкина Е.С., Воронцова И.М. Возможности оценки эффективности аллерген-специфической иммунотерапии. Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2015, №4:10-15.
16. Курбачева О.М. Клинические, патогенетические и экономические аспекты применения аллерген-специфической иммунотерапии. Автореф. дисс. д-рамед.наук. М., 2007.47с.
17. Курбачева О.М., Павлова К.С. Аллергенспецифическая иммунотерапия: современные возможности. Астма и аллергия. 2015 №3. с.13-16.
18. Курбачева О.М., Павлова К.С., Шульженко А.Е. Безопасность аллерген-специфической иммунотерапии.//Пульмонология. 2006. №2. с.38-43.
19. Лопатин А.С. Аллергический риноконъюнктивит. Клинические рекомендации. Москва, Изд. Практическая медицина, 2015-80с.
20. Лусс Л.В. Аллерген-специфическая иммунотерапия - основной эффективный метод лечения atopических заболеваний.//Аллергология и иммунология в педиатрии. - 2004. - №1. - с.70-78.

21. Манжос М.В., Феденко Е.С., Мягкова М.А. Клиническая эффективность различных схем сублингвальной аллерген-специфической иммунотерапии при поллинозе. Российский аллергологический журнал. 2008, №3, с.27-31.
22. Мокроносова М.А., Кочетова Ю.И. Методологические подходы к оценке локального воспаления полости носа. Российский аллергологический журнал, 2009, №1, с. 24-29.
23. Насунова А.Ю., Дробик О.С., Аллергический ринит-возможности превентивной терапии. Фарматека 2013; спец. выпуск; с75-79.
24. Научно-практическая программа РАДАР, Аллергический ринит у детей, Рекомендации и алгоритм при детском аллергическом рините, - Москва: Оригинал-макет, 2015. - 80с.
25. Ненашева Н.М. Атопическая бронхиальная астма: роль аллерген-специфической иммунотерапии. Российский аллергологический журнал. 2015. №6. с.54-67.
26. Павлова К.С. Клинико-экономический анализ лечения поллинозов. Автореф. Дисс.Канд.мед.наук: 14.03.09/Москва, 2005.- 24с.
27. Павлова К.С., Курбачева О.М. Патогенетическая терапия аллергических заболеваний: возможности АСИТ в России. Эффективная фармакотерапия.//Аллергология и иммунология, 2012, №2.
28. Передкова Е.В. Новые возможности сублингвальной аллергенспецифической иммунотерапии в лечении пыльцевой аллергии. Эффективная фармакотерапия.//Пульмонология и оториноларингология. 2013.№2. с.8-14.
29. Ревякина В.А., Арсентьева Н.А., Филатова Т.А., Эффективность аллерген-специфической иммунотерапии пероральными аллергенами «Весенняя смесь ранняя» у детей с поллинозом. РоссийскийАллергологическийжурнал 2007, №2, с.63-67.
30. Стандартизированные эпидемиологические исследования аллергических заболеваний у детей. Адаптация программы «Международное исследование



астмы и аллергии у детей («ISAAC»)) в России: Пособие для врачей / Под ред. А.Г. Чучалина. – М., 1998. – 30 с.

31. Студеникина Е.В. Сравнительная эффективность сублингвальной и парентеральной аллерген-специфической иммунотерапии. Автореф. дисс. канд. мед.наук: 14.00.09/Воронеж, 2005.- 24с.
32. Терехова Е.П. Влияние специфической иммунотерапии аллергоидами и неспецифического лечения на течение воспаления при атопической бронхиальной астме: Дисс.канд.мед.наук: 14.00.36 /М., 1999.135 с.
33. Томилова А.Ю., Торшхоева Р.М., Намазова Л.С., Кузенкова Л.С. Аллергический ринит у детей влияет ли терапия на когнитивные функции и качество жизни пациентов?//Педиатрическая фармакология. – 2008 - том 5 - № 1. - с. 46-52.
34. Федеральные клинические рекомендации по проведению аллергенспецифической иммунотерапии. РААКИ. 2013. 14 с.
35. Aasbjerg K, Backer V, Lund G, Holm J, Nielsen NC, Holse M et al. Immunological comparison of allergen immunotherapy tablet treatment and subcutaneous immunotherapy against grass allergy. Clin Exp Allergy 2014;44:417-428.
36. Abramson M.J., Puy R.M., Weiner J.M. Allergen immunotherapy for asthma // Cockrane Database Syst. Rev. 2003.
37. Abramson M.J., Puy R.M., Weiner J.M. Is allergen immunotherapy effective in asthma? A meta-analysis of randomized controlled trials. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1995, v. 151, p. 969-974.
38. Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Injection allergen immunotherapy for asthma.Cochrane Database Syst Rev8: 2010.
39. Accordini S, Corsico AG, Braggion M, Gerbase MW, Gislason D, Gulsvik A. The cost of persistent asthma in Europe: an international population-based study in adults. Int Arch Allergy Immunol. 2013;160:93–101.

40. Akdis M, Akdis CA. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy: Multiple suppressor factors at work in immune tolerance to allergens. *J Allergy Clin Immunol.* 133(3):621-631.
41. Akdis, M., Verhagen, J., Taylor, A., Karamloo, F., Karagiannidis, C., Cramer, R. et al. Immune responses in healthy and allergic individuals are characterized by a fine balance between allergen-specific T regulatory 1 and T helper 2 cells. *J Exp Med.* 2004; 199: 1567–1575.
42. Alvarez-Cuesta E, Bousquet J. et al. Standards for practical allergen-specific immunotherapy. *Allergy* 2006; 61, Suppl.82.
43. Amin H, Liss G, Bernstein D. Evaluation of near-fatal reactions to allergen immunotherapy injections. *J Allergy Clin Immunol* 117:169–175, 2006.
44. Antico A, Pagani M, Crema A. Anaphylaxis by latex sublingual immunotherapy. *Allergy* 61:1236–1237, 2006.
45. Asher M. I., Montefort S., Björkstén B. et al. ISAAC Phase Three Study Group. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet*: 2006. 368. 733–43.
46. Bachert C, van Cauwenberge P. et al. Prevalence, classification and perception of allergic and nonallergic rhinitis in Belgium. *Allergy*. 2006; 61: 693–698.
47. Bahceciler NN, Arikan C, Taylor A, Akdis M, Blaser K, Barlan IB et al. Impact of sublingual immunotherapy on specific antibody levels in asthmatic children allergic to house dust mites. *Int Arch Allergy Immunol* 2005; 136: 287-94.
48. Baiardini I, Puggioni F, Menoni S, Boot JD, Diamant Z, Braido F, Canonica GW. Patient knowledge, perceptions, expectations and satisfaction on allergen-specific immunotherapy: A survey. *Respiratory Medicine*, 2013; 107: 361-367.
49. Bauchau V, Durham SR. Prevalence and rate of diagnosis of allergic rhinitis in Europe. *Eur Respir J*. 2004; 24: 758–764.

50. Bernstein D, Wanner M. et al. Twelve-year survey of fatal reactions to allergen injections and skin testing: 1990–2001. *J Allergy Clin Immunol*. 113:1129–1136, 2004.
51. Blaiss M, Maloney J, Nolte H, Gawchik S, Yao R, Skoner DP. Efficacy and safety of timothy grass allergy immunotherapy tablets in North American children and adolescents. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:64-71.
52. Blazowski L. Anaphylactic shock because of sublingual immunotherapy overdose during third year of maintenance dose. *Allergy*. 63:374, 2008.
53. Blumberg G, Groes L. et al. Steroid-sparing effect of subcutaneous SQ-standardised specific immunotherapy in moderate and severe house dust mite allergic asthmatics. *Allergy*. 2006;61:843–848.
54. Bohle B, Kinaciyan T, Gerstmayr M, Radakovics A, Jahn-Schmid B, Ebner C. Sublingual immunotherapy induces IL-10-producing T regulatory cells, allergen-specific T-cell tolerance, and immune deviation. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120:707-713.
55. Bousquet J, Lockey RF, Mailling HJ. WHO Position Paper. Allergen Immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. *Allergy* 1998;53(Suppl.44):1-42.
56. Brożek JL, Bousquet J, Agache I, Agarwal A, Bachert C, Bosnic-Anticevich S. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines - 2016 revision. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(4): 950-958.
57. Burgess JA, Walters EH, Byrnes GB, Matheson MC, Jenkins MA, Wharton CL, et al. Childhood allergic rhinitis predicts asthma incidence and persistence to middle age: a longitudinal study. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120(4):863–9.
58. Burks AW, Calderon MA. et al. Update on allergy immunotherapy: American Academy of Allergy, Asthma & Immunology/European Academy of Allergy and Clinical Immunology/PRACTALL consensus report. *J Allergy Clin Immunol*. 2013; 131(5):1288–96 e1283. Comprehensive report of the AAAAI and EAACI consensus on AIT.

59. Burney P, Jarvis D, Perez-Padilla R. The global burden of chronic respiratory disease in adults. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2015;19:10–20.
60. Bussmann C, Maintz L, Hart J et al. Clinical improvement and immunological changes in atopic dermatitis patients undergoing subcutaneous immunotherapy with a house dust mite allergoid: a pilot study. *Clin. Exp. Allergy.* 2007;37(9), 1277–1285.
61. Calamita Z, Saconato H, Pela AB. et al. Efficacy of sublingual immunotherapy in asthma: a systemic review of randomized-clinical trials using the Cockrane Collaboration method // *Allergy.* – 2006. – Vol. 61. – P. 1162–1172.
62. Calderon M, Alves B, Jacobson M, et al. Allergen injection immunotherapy for seasonal allergic rhinitis. *Cochrane Database of Syst Rev* 1: 2007.
63. Calderon MA, Demoly P, Gerth van Wijk R, Bousquet J et al. EAACI: A European Declaration on Immunotherapy. Designing the future of allergen specific immunotherapy. *Clin Transl Allergy.* 2012 Oct 30;2(1):20.
64. Calderon MA, Gerth van Wijk R, Eichler I, et al. Perspectives on allergen-specific immunotherapy in childhood: an EAACI position statement. *Pediatr Allergy Immunol.* 2012;23:300–306.
65. Calderon MA, Simons FE, Malling HJ, et al. Sublingual allergen immunotherapy: mode of action and its relationship with the safety profile. *Allergy.* 2012;67:302–311.
66. Canonica G, Bosquet J, Casale T, et al. Sublingual Immunotherapy: World Allergy Organization Position Paper 2009. *Allergy.* 64(suppl 91):1–59, 2009.
67. Canonica GW, Cox L, Pawankar R, Baena-Cagnani CE, Blaiss M et al. Sublingual immunotherapy: World Allergy Organization position paper 2013 update. *World Allergy Organization Journal* 2014.
68. Capella A, Durham SR. Allergen immunotherapy for allergic respiratory diseases. *Hum Vaccin Immunother.* 2012; 8(10): 1499–1512.

69. Ceuppens JL, Bullens D, Kleinjans H, van der Werf J, Group PBES. Immunotherapy with a modified birch pollen extract in allergic rhinoconjunctivitis: clinical and immunological effects. *Clin Exp Allergy*.2009;39:1903-1909.
70. Cevit O, Kendirli SG, Yilmaz M, Altintas DU, Karakoc GB. Specific allergen immunotherapy: effect on immunologic markers and clinical parameters in asthmatic children. *J Investig Allergol Clin Immunol*.2007;17(5):286-91.
71. Chen J, Kong W. et al. Age features of the allergens in allergic rhinitis patients of different age in Hubei area. *Lin Chung Er Bi Yan HouTou Jing WaiKeZaZhi*.2008;22:683–685.
72. Ciprandi G, Fenoglio D, Cirillo I, Vizzaccaro A, Ferrera A, Tosca MA, et al. Induction of interleukin 10 by sublingual immunotherapy for house dust mites: a preliminary report. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005;95:38-44.
73. Ciprandi G, Marseglia GL. Safety of sublingual immunotherapy. *Journal of Biological Regulators and Homeostatic Agents*.2011;25(1):1–6.
74. Clement PA, Gordts F. Standardisation Committee on Objective Assessment of the Nasal Airway, IRS, and ERS. Consensus report on acoustic rhinometry and rhinomanometry. *Rhinology*. 2005; 45:169–179.
75. Compalati E, Passalacqua G, Bonini M, Canonica GW. The efficacy of sublingual immunotherapy for house dust mites respiratory allergy: result of a GA2LEN meta-analysis // *Allergy*. – 2009. – Vol. 64. – P. 1570– 1579.
76. Cook PR, Bryant JL, Davis WE, Benke TT, Rapoport AS. Systemic reactions to immunotherapy: the American Academy of Otolaryngic Allergy morbidity and mortality survey. *Otolaryngology—Head and Neck Surgery*.1994;110(6):487–493.
77. Coop CA, Tankersley MS. Patient perceptions regarding local reactions from allergen immunotherapy injections. *Ann Allergy Asthma Immunol*.2008;101:96–100.
78. Corren J, Harris A, Aaronson D. et al. Efficacy and safety of loratadine plus pseudoephedrine in patients with seasonal allergic rhinitis and mild asthma. *J Allergy Clin Immunol*.1997; VOl.IOO.-N.6 (Pt I)-P.781-778.

79. Corrigan CJ, Kettner J, Doemer C, Cromwell O, Narkus A. Efficacy and Safety of preseasonal-specific immunotherapy with an aluminium-adsorbed six-grass pollen allergoid. *Allergy*.2005;60(6), 801–807.
80. Cosmi L, Santarlaschi V, Angeli R, Liotta F, Maggi L, Frosali F. et al. Sublingual immunotherapy with Dermatophagoides monomeric allergoid down-regulates allergen-specific immunoglobulin E and increases both interferon-gamma- and interleukin-10-production. *Clin Exp Allergy*. 2006;36:261-272.
81. Cox L, Larenas-Linneman D, Lockey R, Passalacqua G. Speaking the same language: The World Allergy Organization Subcutaneous Immunotherapy Systemic Reaction Grading System. *J Allergy Clin Immunol*.125:569–574, 2010.
82. Cox L, Nelson H, Lockey R, et al. Allergen immunotherapy: a practice parameter third update. *J Allergy Clin Immunol*.2011;127(1 Suppl):S1–S55.
83. Cox L. Sublingual immunotherapy and allergic rhinitis. *Curr Allergy Asthma Rep*.2008;8(2):102-10.
84. Cox LS, Larenas Linneman D, Nolte H, et al. Sublingual immunotherapy: a comprehensive review. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117:1021–1035.
85. Dahl R, Kapp A, Colombo G, de Monchy JG, Rak S, Emminger W. et al. Sublingual grass allergen tablet immunotherapy provides sustained clinical benefit with progressive immunologic changes over 2 years. *J Allergy Clin Immunol*.2008;121:512-518.
86. Davis WE, Cook PR, McKinsey JP, Templer JW. Anaphylaxis in immunotherapy. *Otolaryngology—Head and Neck Surgery*.1992;107(1):78–83.
87. De Groot H, Bijl A. Anaphylactic reaction after the first dose of sublingual immunotherapy with grass pollen tablet. *Allergy*.64:963–964, 2009.
88. Demoly P, Didier A, Mathelier-Fusade P, Drouet M, David M, Bonnelye G. et al. Physician and patient survey of allergic rhinitis in France: perceptions on prevalence, severity of symptoms, care management and specific immunotherapy. *Allergy*. 2008;63:1008–1014.

89. Demoly P. et al. Allergic Rhinitis Increases the Risk of Driving Accidents. *J All Clin Immunol*. 2017; 8. [Epub ahead of print]
90. Devey ME, Wilson DV, Wheeler AW. The IgG subclasses of antibodies to grass pollen allergens produced in hay fever patients during hyposensitization. *Clin Allergy*. 1976;6:227–36.
91. Dhimi S, Nurmalatov U, Arasi S, Khan T, Asaria M, Zaman H, Aqarwal A, Netuveli G. et al. Allergen immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis: a systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2017.
92. Di Lorenzo G, Mansueto P, Pacor ML, Rizzo M, Castello F, Martinelli N. et al. Evaluation of serum s-IgE/total IgE ratio in predicting clinical response to allergen-specific immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;123:1103-1110.
93. Dokic D, Schnitker J, Narkus A, Cromwell O, Frank E. Clinical effects of specific immunotherapy: a two-year double-blind, placebo-controlled study with a one year follow-up. *Prilozi*. 26(2), 113–129 (2005).
94. Drachenberg KJ, Wheeler AW, Stuebner P, Horak F. A well-tolerated grass pollen-specific allergy vaccine containing a novel adjuvant, monophosphoryl lipid A, reduces allergic symptoms after only four preseasonal injections. *Allergy*. 56(6), 498–505 (2001).
95. Dunskey E, Goldstein M, Dvorin D, Belecanech G. Anaphylaxis to sublingual immunotherapy. *Allergy*. 61:1235, 2006.
96. Durham SR, Emminger W, Kapp A, Colombo G, de Monchy JG, Rak S. et al. Long-term clinical efficacy in grass pollen-induced rhinoconjunctivitis after treatment with SQ-standardized grass allergy immunotherapy tablet. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125:131-138.
97. Durham SR, Emminger W, Kapp A, de Monchy JG, Rak S, Scadding GK. et al. 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;129:717-725.

98. Ebner C, Siemann U, Bohle B, Willheim M, Wiedermann U, Schenk S. et al. Immunological changes during specific immunotherapy of grass pollen allergy: reduced lymphoproliferative responses to allergen and shift from TH2 to TH1 in T-cell clones specific for Phl p 1, a major grass pollen allergen. *Clin Exp Allergy*.1997;27:1007-1015.
99. Eifan A, Akkoc T, Yildiz A, et al. Clinical efficacy and immunological mechanisms of sublingual and subcutaneous immunotherapy in asthmatic/rhinitis children sensitized to house dust mite: An open randomized controlled trial. *Clin Exp Allergy*.40:922–932, 2010.
100. Eifan A, Keles S, Bahceciler N, Barlan I. Anaphylaxis to multiple pollen allergen sublingual immunotherapy. *Allergy*.62:567–568, 2007.
101. Eifan AO, Akkoc T, Yildiz A, Keles S, Ozdemir C, Bahceciler NN. et al. Clinical efficacy and immunological mechanisms of sublingual and subcutaneous immunotherapy in asthmatic/rhinitis children sensitized to house dust mite: an open randomized controlled trial. *Clin Exp Allergy*.2010;40:922-932.
102. Epstein TG, Liss GM, Murphy-Berendts K, Bernstein DI. AAAI and ACAAI surveillance study of subcutaneous immunotherapy, year 3: what practices modify the risk of systemic reactions? *Ann Allergy Asthma Immunol*.2013;110:247–278.
103. Epstein TG, Liss GM, Murphy-Berendts K, Bernstein DI. Immediate and delayed-onset systemic reactions after subcutaneous immunotherapy injections: ACAAI/AAAAI surveillance study of subcutaneous immunotherapy year 2. *Ann Allergy Asthma Immunol*.2011;107:426.e1–431.e1
104. Epstein TG, Liss GM, Murphy-Berendts K, Bernstein DI. Risk factors for fatal and nonfatal reactions to subcutaneous immunotherapy: national surveillance study on allergen immunotherapy (2008–2013) *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2016;116:354–359.
105. Faith A, Richards DF, Verhoef A, Lamb JR, Lee TH, Hawrylowicz CM. Impaired secretion of interleukin-4 and interleukin-13 by allergen-specific T cells correlates



- with defective nuclear expression of NF-AT2 and jun B: relevance to immunotherapy. *Clin Exp Allergy*. 2003;33:1209-1215.
- 106.Fanta C, Bohle B, Hirt W, Siemann U, Horak F, Kraft D. et al. Systemic immunological changes induced by administration of grass pollen allergens via the oral mucosa during sublingual immunotherapy. *Int Arch Allergy Immunol*. 1999;120:218-224.
  - 107.Fernandez-Caldaz E, Zakzuk J, Lockey RF. Disease summaries. Allergen standardization and characterization (2009).
  - 108.Flicker S. and Valenta R. Renaissance of the blocking antibody concept in type I allergy. *Int Arch Allergy Immunol*. 2003; 132: 13–24.
  - 109.Francis JN, Till SJ, Durham SR. Induction of IL-10+CD4+CD25+ T cells by grass pollen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*.2003;111:1255-1261.
  - 110.Gallego MT, Iraola V, Himly M et al. Depigmented and polymerized house dust mite allergoid: allergen content, induction of IgG4 and clinical response. *Int. Arch. Allergy Immunol*. 153(1), 61–69 (2010).
  - 111.Garcia BE, Sanz ML, Dieguez I, de las Marinas MD, Oehling A. Modifications in IgG subclasses in the course of immunotherapy with grass pollen. *J Investig Allergol Clin Immunol*.1993;3:19–25.
  - 112.Garcia-Marcos L., Robertson C. F., Ross Anderson H., Ellwood P., Williams H. C., Wong G. W. ISAAC Phase Three Study Group. Does migration affect asthma, rhinoconjunctivitis and eczema prevalence? Global findings from the international study of asthma and allergies in childhood. *Int J Epidemiol*. 2014 Dec. 43(6). 1846–54.
  - 113.Gehlhar K, Schlaak M, Becker WM, Bufe A. Monitoring allergen immunotherapy of pollen-allergic patients: the ratio of allergen-specific IgG4 to IgG1 correlates with clinical outcome. *Clin Exp Allergy*. 1999;29:497-506.
  - 114.Georas SN, Rezaee F. Epithelial barrier function: at the frontline of asthma immunology and allergic airway inflammation. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134(3):509-520.

- 115.Gidaro GB, Marcucci F, Sensi L, Incorvaia C, Frati F, Ciprandi G. The safety of sublingual-swallow immunotherapy: an analysis of published studies.Clin Exp Allergy.2005;35:565–71.
- 116.Gietkiewicz K, Fal AM, Malolepszy J.[Evaluation of effectiveness and safety of three year immunotherapy with mixed grass pollen allergens]. Article in Polish.Pol. Arch. Med. Wewn.106(6), 1163–1168 (2001).
- 117.GINA, 2019. <https://www.ginasthma.org>.
- 118.Gokmen NM, Ersoy R, Gulbahar O et al. Desensitization Effect of preseasonal seven-injection allergoid immunotherapy with olive pollen on basophil activation: the efficacy of olive pollen-specific preseasonal allergoid immunotherapy on basophils. Int. Arch. Allergy Immunol. 2012;159(1), 75–82.
- 119.Golebski K, Röschmann K, Toppila-Salmi S, Hammad H, Lambrecht BN, Renkonen R. et al. The multi-faceted role of allergen exposure to the local airway mucosa.Allergy.2013.68(2):152-60.
- 120.Gomez E, Fernandez TD, Dona I, Rondon C, Campo P, Gomez F. et al. Initial immunological changes as predictors for House Dust Mite immunotherapy response.Clin Exp Allergy. 2015; 45: 1542-1553.
- 121.Gomez E, Fernandez TD, Dona I, Rondon C, Campo P, Gomez F. et al. Initial immunological changes as predictors for House Dust Mite immunotherapy response. Clin Exp Allergy 2015;45:1542-1553.
- 122.Hansen I, Hörmann K, Stuck BA, Schneider-Gene S, Mösges R, Klimek L. Cluster-immunotherapy in seasonal allergic rhinitis: safety aspects of induction therapy with depot allergoids (Purethal).Laryngorhinootologie.2003;82(8), 558–563.
- 123.Ibarrola I, Sanz ML, Gamboa M et al. Biological characterization of glutaraldehyde-modified parietaria judaica pollen extracts. Clin. Exp. Allergy 34(2), 303–309 (2004).
- 124.James C, Bernstein D. Allergen immunotherapy: an updated review of safety. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2017; 17(1): 55–59.

125. Joint Task Force on Practice Parameters; American Academy of Allergy, Asthma and Immunology; American College of Allergy, Asthma and Immunology; Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology. Allergen immunotherapy: a practice parameter second update. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120:S25-S85.
126. Juniper E. F., Thompson A. K., Roberts J. N. Can the standard gamble and rating scale be used to measure quality of life in rhinoconjunctivitis? Comparison with the RQLQ and SF-36. *Allergy*; vol.57(3),p. 201-206.
127. Juniper E.F., O'Byrne P.M., Ferrie P.J. et al. Measuring asthma control. Clinic questionnaire or daily diary. *Amer. J. Respir. Crit. Care Med*. 2000;Vol. 162 (4 Pt 1). -P. 1330-1334.
128. Jutel M, Agache I, Bonini S, Burks AW, Calderon M, Canonica W. et al. International consensus on allergy immunotherapy. *Allergy Clin Immunol*. 2015;136(3):556-68.
129. Jutel M, Akdis M, Budak F, Aebischer-Casaulta C, Wrzyszczyk M, Blaser K. et al. IL-10 and TGF-beta cooperate in the regulatory T cell response to mucosal allergens in normal immunity and specific immunotherapy. *Eur J Immunol*. 2003;33:1205-1214.
130. Jutel M, Jaeger L, Suck R, Meyer H, Fiebig H, and Cromwell O. Allergen-specific immunotherapy with recombinant grass pollen allergens. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;116: 608–613.
131. Keles S, Karakoc-Aydiner E, Ozen A, Izgi AG, Tevetoglu A, Akkoc T, Bahceciler NN, Barlan I. A novel approach in allergen-specific immunotherapy: combination of sublingual and subcutaneous routes. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;7:808–815.
132. Kelso JM. The rate of systemic reactions to immunotherapy injections is the same whether or not the dose is reduced after a local reaction. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2004;92:225–227.
133. Keskin O, Tuncer A, Adalioglu G, Sekerel BE, Sackesen C, Kalayci O. The effects of grass pollen allergoid immunotherapy on clinical and immunological parameters in children with allergic rhinitis. *Pediatr. Allergy Immunol*. 2006;17(6), p.396–407.

- 134.Khinchin M.S., Poulsen L.K., Carat F. et al. Clinical efficacy of sublingual and subcutaneous birch pollen allergen-specific immunotherapy: a randomized, placebo-controlled, double-blind, double-dummy study. *Allergy*. 2004; v.59 (1), p. 45-53.
- 135.Kirmaz C, Ozenturk Kirgiz O, Bayrak P, Yilmaz O, Vatansever S, Ozbilgin K. et al. Effects of allergen-specific immunotherapy on functions of helper and regulatory T cells in patients with seasonal allergic rhinitis. *Eur Cytokine Netw*.2011;22:15-23.
- 136.Klimek L, Dormann D, Jarman ER, Cromwell O, Riechelmann H, Reske-Kunz AB. Short-term preseasonal birch pollen allergoid immunotherapy influences symptoms, specific nasal provocation and cytokine levels in nasal secretions, but not peripheral T-cell responses, in patients with allergic rhinitis. *Clin. Exp. Allergy*.1999;29(10), 1326–1335.
- 137.Kouser L, Kappen J, Walton RP, Shamji MH. Update on biomarkers to monitor clinical efficacy response during and post treatment in allergen immunotherapy.*Curr Treat Options Allergy*, 2017;4:43-57.
- 138.Larsen JN, Broge L, Jacobi H. Allergy immunotherapy: the future of allergy treatment. *Drug Discovery Today*. 2016, -vol.21. - P.26-36.
- 139.Li Q, Li M, Yue W, Zhou J, Li R, Lin J. et al. Predictive factors for clinical response to allergy immunotherapy in children with asthma and rhinitis.*Int Arch Allergy Immunol*.2014;164:210-217.
- 140.Lianqin Tao, Baoyu Shi, Guochao Shi, Huanying Wan. Efficacy of sublingual immunotherapy for allergic asthma: retrospective meta-analysis of randomized, double-blind and placebo-controlled trials. *The Clinical Respiratory Journal*. 2014, v. 8, p. 192-205
- 141.Linneberg A, Dam Petersen K, Hahn-Pedersen J, Hammerby E, Serup-Hansen N and Boxall N. Burden of allergic respiratory disease: a systematic review. *Clin Mol Allergy*. 2016; 14:12.
- 142.Lombardi C, Gargioni S, Cottini M, Canonica GW, Passalacqua G. The safety of sublingual immunotherapy with one or more allergens in adults.*Allergy*.2008;63:375–6.

- 143.Malm L, Gerth van Wijk R, Bachert C Guidelines for nasal provocations with aspects on nasal patency aierflow, and airflow resistance. International Committee on Objective Assesment of Nasal Airways, International Rhinologic Society. J. Rhinology, 2000, 38 (1), p. 1-6.
- 144.Maloney J, Berman G, Gagnon R, et al. Sequential treatment initiation with Timothy Grass and Ragweed sublingual immunotherapy tablets followed by simultaneous treatment is well tolerated. J Allergy Clin Immunol Pract. 2016;4:301–309.
- 145.Maloney J, Bernstein DI, Nelson H, et al. Efficacy and safety of grass sublingual immunotherapy tablet, MK-7243: a large randomized controlled trial. Ann Allergy Asthma Immunol. 2014;112:146–155.
- 146.Marccuci F, Sensi LG. et al. Eosiniphil cationic protein and specific IgE in serum and nasal mucosa of patients with grass-pollen allergic rhinitis and asthma. Allergy. 2001, v.56(3), p.231-236.
- 147.Marcucci F, Sensi L, Frati F, Bernardini R, Novembre E, Barbato A et al. Effects on inflammation parameters of a double-blind, placebo controlled one-year course of SLIT in children monosensitized to mites. Allergy.2003;58:657-62.
- 148.Mauro M, Russelo M, Incorvaia C. et al. Comparison of efficacy, safety and immunologic effects of subcutaneous and sublingual immunotherapy in birch pollinosis: A randomized study.Eur Ann Allergy Clin Immunol.39:119–122, 2007.
- 149.Moingeon P, Batard T, Fadel R, Frati F, Sieber J, Van Overtvelt L. Immune mechanisms of allergen-specific sublingual immunotherapy. Allergy.2006;61:151–165.
- 150.Mothes N, Heinzkill M, Drachenberg KJ, Sperr WR, Krauth MT, Majlesi Y, et al. Allergen-specific immunotherapy with a monophosphoryl lipid A-adjuvanted vaccine: reduced seasonally boosted immunoglobulin E production and inhibition of basophil histamine release by therapy-induced blocking antibodies.Clin Exp Allergy.2003;33: 1198–208.

- 151.Moverare R, Elfman L, Vesterinen E, Metso T, Haahtela T. Development of new IgE specificities to allergenic components in birch pollen extract during specific immunotherapy studied with immunoblotting and Pharmacia CAP System. *Allergy*. 2002;57:423-430.
- 152.Mungan D, Misirligil Z, Gurbuz L. Comparison of the efficacy of subcutaneous and sublingual immunotherapy in mite sensitive patients with rhinitis and asthma: a placebo-controlled study. *Ann. Allergy Asthma Immunol*. 1999, v.82, p.485-490.
- 153.Nam YH, Lee SK. Physician's recommendation and explanation is important in the initiation and maintenance of allergen immunotherapy. *Patient Preference and Adherence*. 2017; II:381-387.
- 154.Nathan RA, Meltzer EO, Derebery J, Campbell UB, Stang PE, Corrao MA. The prevalence of nasal symptoms attributed to allergies in the United States: findings from the burden of rhinitis in an America survey. *Allergy Asthma Proc*.2008;29:600–608.
- 155.Negro JM, Wheeler AW, Hernandez J et al. Comparison of the efficacy and safety of two preseasonal regimens of glutaraldehyde modified, tyrosine-adsorbed parietaria pollen extract over a period of three years in monosensitive patients. *Allergol. Immunopathol*. 1999;27(3), 153–164.
- 156.Nelson BL, Dupont LA, Reid MJ. Prospective survey of local and systemic reactions to immunotherapy with pollen extracts. *Ann Allergy*.1986;56:331–334.
- 157.Nelson HS, Nolte H, Creticos P, Maloney J, Wu JM, Bernstein DI. Efficacy and safety of timothy grass allergy immunotherapy tablet treatment in North American adults. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127:72-80.
- 158.Nielsen LP, Bjerke T, Christensen MB, Skamling M, Peterson CG, Mygind N. Eosinophil markers in seasonal allergic rhinitis. Intranasal fluticasone propionate inhibits local and systemic increases during the pollen season. *Allergy*.1998;53(8):778-85.

- 159.Nolte H, Bernstein DI, Nelson HS, et al. Efficacy of house dust mite SLIT-tablet in North American adolescents and adults in a randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2016.
- 160.Nouri-Aria KT, Wachholz PA, Francis JN, Jacobson MR, Walker SM. et al. Grass pollen immunotherapy induces mucosal and peripheral IL-10 responses and blocking IgG activity. *J Immunol*. 2004; 172: 3252–3259.
- 161.Novak N, Mete N, Bussmann C, Maintz L, Bieber T, Akdis M, et al. Early suppression of basophil activation during allergen-specific immunotherapy by histamine receptor 2. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:1153-8.
- 162.Nunes C, Pereira AM, Morais-Almeida M. Asthma costs and social impact *Asthma Res Pract*.2017;3:1.
- 163.Ohashi Y, Nakai Y, Kakinoki Y, Ohno Y, Okamoto H, Sakamoto H et al. The effect of immunotherapy on the serum levels of eosinophil cationic protein in seasonal allergic rhinitis. *Clin Otolaryngol Allied Sci*. 1997;22:100-105.
- 164.Ohkawara Y, Lim KG, Glibetic M, Nakano K, Dolovich J, Croitoru K. et al. CD40 expression by human peripheral blood eosinophils. *J Clin Invest*. 1996; 97: 1761–1766.
- 165.Olaguibel JM, Alvarez Puebla MJ. Efficacy of sublingual allergen vaccination for respiratory allergy in children: conclusion from one metaanalysis // *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol*. 2005.Vol. 15. – P. 9– 16.
- 166.Ozdemir SK, Sin BA, Guloglu D, Ikinogullari A, Gencturk Z, Misirligil Z. Short-term preseasonal immunotherapy: is early clinical efficacy related to the basophil response? *Int Arch Allergy Immunol* 2014;164:237-245.
- 167.Pallanch JF. Objective measures of nasal function. In: Kennedy DW, Hwang PH, editors. *Rhinology: disease of the nose, sinuses, and skull base*. New York: Thieme Publishers; 2012.
- 168.Passalacqua G, Pawankar R, Baena-Cagnani CE, Canonica GW. Sublingual immunotherapy: where do we stand? Present and future.*Curr Opin Allergy Clin Immunol*.2009;9:1–3.

169. Patel P, Holdich T, Drachenberg KJ, Huber B. Efficacy of a short course of specific immunotherapy in patients with allergic rhinoconjunctivitis to ragweed pollen. *J. Allergy Clin. Immunol.* 133(1), 121–129 (2014).
170. Pawankar R, Mori S, Ozu C, Kimura S. Overview on the pathomechanisms of allergic rhinitis. *Asia Pac Allergy.* 2011; 1(3): 157–167.
171. Penagos M, Compalati E, Tarantini F, et al. Efficacy of sublingual immunotherapy in the treatment of allergic rhinitis in pediatric patients 3 to 18 years of age: A meta-analysis of randomized, placebo-controlled, double-blind trials. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2006;97:141–148.
172. Peroni DG, Piacentini GL, Alfonsi L, Zerman L, Di Blasi P, Visona' G, Nottegar F, Boner AL. Rhinitis in pre-school children: prevalence, association with allergic diseases and risk factors. *Clin Exp Allergy.* 2003;33:1349–1354.
173. Petersen AB, Gudmann P, Milvang-Gronager P, Morkeberg R, Bogestrand S, Linneberg A. et al. Performance evaluation of a specific IgE assay developed for the ADVIA centaur immunoassay system. *Clin Biochem* 2004;37:882-892.
174. Pfaar O, Calderon MA, Andrews CP, Angjeli E, Bergmann KC. et al. Allergen exposure chambers: harmonizing current concepts and projecting the needs for the future – an EAACI Position Paper. *Allergy.* 2017;72(7):1035-1042.
175. Pfaar O, van Twuijver E, Hecker H, Boot JD, van Ree R, Klimek L. Accelerated up-dosing of subcutaneous immunotherapy with a registered allergoid grass pollen preparation. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 160(4), 420–424 (2013).
176. Pfaar O., Demoly P., Gerth van Wijk R. EAACI. Recommendations for the standardization of clinical outcomes used in allergen immunotherapy trials for allergic rhinoconjunctivitis: an EAACI Position Paper // *Allergy.* – 2014. - V. 69. - № 7. - P. 854-867.
177. Pitsios C, Demoly P, Bilo MB, Gerth van Wijk R, Pfaar O, Sturm GJ. Clinical contraindications to allergen immunotherapy: an EAACI position paper. *Allergy.* 2015;70(8):897-909.



- 178.Platts-Mills TA, von Maur RK, Ishizaka K, Norman PS, Lichtenstein LM. IgA and IgG anti-ragweed antibodies in nasal secretions. Quantitative measurements of antibodies and correlation with inhibition of histamine release. *J Clin Invest.* 1976; 57: 1041-1050.
- 179.Ponte EV, Franco R, Nascimento HF, Souza-Machado A, Cunha S, Barreto ML, et al. Lack of control of severe asthma is associated with co-existence of moderate-to-severe rhinitis.*Allergy.*2008;63(5):564–9.
- 180.Prigal SJ. A ten-year study of repository injections of allergens: local reactions and their management.*Ann Allergy.*1972;30:529–535.
- 181.Quirino T, Iemoli E, Siciliani E. et al. Sublingual versus injective immunotherapy in grass pollen allergic patients: a double-blind double-dummy study. *Clin. Exp. Allergy.* 1996, v.26, p.1253-1261.
182. Radulovic S, Wilson D, Calderon M, Durham S. Systematic reviews of sublingual immunotherapy (SLIT).*Allergy.*201;66:740–752.
- 183.Radulovic S, Wilson D, Calderon M, Durham S. Systematic reviews of sublingual immunotherapy (SLIT). *Allergy* 2011;66:740-52.
- 184.Rak S. Effect of immunotherapy on the inflammation in pollen asthma. *Allergy*;1993.-Vol. 48.-P.125-128.
- 185.Reisinger J, Horak F, Pauli G, van Hage M, Cromwell O, Konig F. et al. Allergen-specific nasal IgG antibodies induced by vaccination with genetically modified allergens are associated with reduced nasal allergen sensitivity. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;116:347-354.
- 186.Riechelmann H, Schmutzhard J, van der Werf JF, Distler A, Kleinjans HA. Efficacy and safety of a glutaraldehyde-modified house dust mite extract in allergic rhinitis. *Am. J. Rhinol. Allergy.*2010; 24(5), 104–109.
- 187.Rieker-Schwienbacher J, Nell MJ, Diamant Z et al. Open-label parallel dose tolerability study of three subcutaneous immunotherapy regimens in house dust mite allergic patients. *Clin. Transl. Allergy.*2013;3(1), 16.

- 188.Rodriguez Del Rio P, Vidal C, Just J, et al. The European survey on adverse systemic reactions in allergen immunotherapy (EASSI): a pediatric assessment. *Pediatr Allergy Immunol.* 2016.
- 189.Rodríguez-Pérez N, Ambriz-Moreno MdeJ, Canonica GW, Penagos M. Frequency of acute systemic reactions in patients with allergic rhinitis and asthma treated with sublingual immunotherapy. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2008;101:304–10.
- 190.Roger A, Depreux N, Jurgens Y, Heath MD, Garcia G, Skinner MA. A novel and well tolerated mite allergoid subcutaneous immunotherapy: evidence of clinical and immunologic efficacy. *Immun. Inflamm. Dis.* 2014;2(2), 92–98.
- 191.Rolinck-Werninghaus C, Kopp M, Liebke C, Lange J, Wahn U, Niggemann B. Lack of detectable alterations in immune responses during sublingual immunotherapy in children with seasonal allergic rhinoconjunctivitis to grass pollen. *Int Arch Allergy Immunol.* 2005;136:134–141.
- 192.Rosewich M, Lee D, Zielen S. Pollinex Quattro: an innovative four injections immunotherapy in allergic rhinitis. *Hum. Vaccin. Immunother.* 2013;9(7), 1523–1531.
- 193.Rosewich M, Schulze J, Eickmeier O et al. Tolerance induction after specific immunotherapy with pollen allergoids adjuvanted by monophosphoryl lipid A in children. *Clin. Exp. Immunol.* 2010;160(3), 403–410.
- 194.Rosner-Friese K, Kaul S, Vieths S, Pfaar O. Environmental exposure chambers in allergen immunotherapy trials: Current status and clinical validation needs. *J Allergy Clin Immunol*, 2015;vol.135. - №3. p. 636-643.
- 195.Rossen R.D., Butler W.T., Gate T.R., Szwed C.F., Couch R.B. Protein composition of nasal secretion during respiratory virus infection. *Proc. Soc. exp. Biol. (T.Y.).* 1965;Vol.119:1169-1172.
- 196.Roy SR, Sigmon JR, Olivier J, et al. Increased frequency of large local reactions among systemic reactors during subcutaneous allergen immunotherapy. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2007;99:82–86.

- 197.Sade K, Berkun Y, Dolev Z, Shalit M, Kivity S. Knowledge and expectations of patients receiving aeroallergen immunotherapy. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2003;91:444e8.
- 198.Saporta D. Sublingual immunotherapy: a novel, albeit not so new, immunotherapy treatment modality. *American Journal of Rhinology.*2008;22(3):253–257.
- 199.Sasaki M, Yoshida K, Adachi Y, Furukawa M, Itazawa T, Odajima H, et al. Factors associated with asthma control in children: findings from a national Web-based survey. *Pediatr Allergy Immunol.*2014;25 (8):804-9.
- 200.Savolainen J, Jacobsen L, Valovirta E. Sublingual immunotherapy in children modulates allergen-induced in vitro expression of cytokine mRNA in PBMC. *Allergy.* 2006;6:1184-90.
- 201.Scadding GW, Eifan AO, Lao-Araya M, Penagos M, Poon SY, Steveling E. et al. Effect of grass pollen immunotherapy on clinical and local immune response to nasal allergen challenge. *Allergy.*2015;70:689-696.
- 202.Schatz M. A survey of the burden of allergic rhinitis in the USA.*Allergy.*2007;62(Suppl 85):9–16.
- 203.Schmid JM,Wurtzen PA, Dahl R, Hoffmann HJ. Early improvement in basophil sensitivity predicts symptom relief with grass pollen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134:741-744.
- 204.Shamji MH, Kappen JH, Akdis M. et al. Biomarkers for monitoring clinical efficacy of allergen immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis and allergic asthma: an EAACI Position Paper.*Allergy.*2017
- 205.Shamji MH, Layhadi JA, Scadding GW, Cheung DK, Calderon MA, Turka LA. et al. Basophil expression of diamine oxidase: a novel biomarker of allergen immunotherapy response.*J Allergy Clin Immunol.* 2015;135:913-921.
- 206.Shamji MH, Ljorring C, Francis JN, Calderon MA, Larche M, Kimber I. et al. Functional rather than immunoreactive levels of IgG4 correlate closely with clinical response to grass pollen immunotherapy.*Allergy.*2012;67:217-226.

- 207.Sieber J, De Geest S, Shah-Hosseini K, Mösges R. Medication persistence with long-term, specific grass pollen immunotherapy measured by prescription renewal rates. *Curr. Med. Res. Opin.* 27(4), 855–861 (2011).
- 208.Silberstein DS. Eosinophil function in health and disease. *Crit Rev Oncol Hematol.*1995;19:47–77.
- 209.Sindher SB, Long A, Acharya S, Sampath V, Nadeau KC. The use of biomarkers to predict aero-allergen and food immunotherapy responses. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2018; 55(2): 190–204.
- 210.Stewart G, Lockey R. Systemic reactions from allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol.*1992;90:567–578, 1992.
- 211.Sullivan PW, Slejko JF, Ghushchyan VH, Sucher B, Globe DR, Lin SL. The relationship between asthma, asthma control and economic outcomes in the United States. *J Asthma.* 2014;51:769–78.
- 212.Tankersley MS, Butler KK, Butler WK, Goetz DW. Local reactions during allergen immunotherapy do not require dose adjustment. *J Allergy Clin Immunol.* 2000;106:840–843.
- 213.Valovirta E, Pawankar R. Survey on the impact of comorbid allergic rhinitis in patients with asthma. *BMC Pulm Med.* 2006;6(Suppl 1):S3.1–10.
- 214.Van Overtvelt L, Baron-Bodo V, Horiot S, Moussu H, Ricarte C, Horak F. et al. Changes in basophil activation during grass-pollen sublingual immunotherapy do not correlate with clinical efficacy.*Allergy.* 2011;66:1530-1537.
- 215.Van Overtvelt L, Baron-Bodo V, Horiot S, Moussu H, Ricarte C, Horak F. et al. Changes in basophil activation during grass-pollen sublingual immunotherapy do not correlate with clinical efficacy. *Allergy.*2011;66:1530-1537.
- 216.Virchow J, Backer V, Kuna P, et al. Efficacy of a house dust mite sublingual allergen immunotherapy tablet in adults with allergic asthma: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2016;315:1715–1725.
- 217.Vogt K, Jallowayski AA, Althaus W, Cao C, Han D, Hasse W, et al. 4-Phase-Rhinomanometry (4PR)—basics and practice 2010. *Rhinol Suppl* 2010;21:1–50.

- 218.von Baehr V, Hermes A, von Baehr R. et al. Allergoid-specific T-cell reaction as a measure of immunological response to specific immunotherapy (SIT) with a Th1-adjuvanted allergy vaccine.J. Invest. Allergol. Clin. Immunol.2005;15(4), 234–241.
- 219.Vourdas D, Syrigou E, Potamianou P, Carat F, Batard T, Andre C, Papageorgiou PS. Double-blind, placebo-controlled evaluation of sublingual immunotherapy with standardized olive pollen extract in pediatric patients with allergic rhinoconjunctivitis and mild asthma due to olive pollen sensitization.Allergy.1998;53:662–672.
- 220.Wachholz PA, Nouri-Aria KT, Wilson DR, Walker SM, Verhoef A, Till SJ. et al. Grass pollen immunotherapy for hayfever is associated with increases in local nasal but not peripheral Th1:Th2 cytokine ratios. Immunology.2002;105:56-62.
- 221.Wachholz, PA, Durham, SR. Mechanisms of immunotherapy: IgG revisited. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2004; 4: 313–318.
- 222.Wallace DV, et al. Joint Task Force on Practice; American Academy of Allergy; Asthma & immunology; American College of Allergy; Asthma and Immunology; Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology. The diagnosis and management of rhinitis: an updated practice parameter. J Allergy Clin Immunol 2008; 122(Suppl.2):1-84.
- 223.Williams A, Henzgen M, Rajakulasingam K. Additional benefit of a third year of specific grass pollen allergoid immunotherapy in patients with seasonal allergic rhinitis. Eur. Ann. Allergy Clin. Immunol. 2007;39(4), 123–126.
- 224.Wilson DR, Lima MT, Durham SR. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis: systematic review and meta-analysis.Allergy.2005;60:4–12.
- 225.Wilson DR, Lima MT, Durham SR. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis: systematic review and meta-analysis. Allergy 2005;60:4-12.
- 226.Windom HH, Lockey RF. An update on the safety of specific immunotherapy.Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology.2008;8(6):571–576.

- 227.Wurtzen PA, Lund G, Lund K, Arvidsson M, Rak S, Ipsen H. A double-blind placebo-controlled birch allergy vaccination study II: correlation between inhibition of IgE binding, histamine release and facilitated allergen presentation. *Clin Exp Allergy*.2008;38:1290-1301.
- 228.Wurtzen PA, Lund G, Lund K, Arvidsson M, Rak S, Ipsen H. A double-blind placebo-controlled birch allergy vaccination study II: correlation between inhibition of IgE binding, histamine release and facilitated allergen presentation.*Clin Exp Allergy*.2008;38:1290-1301.
- 229.Yukselen A, Kendirli SG, Yilmaz M, Altintas DU, Karakoc GB. Effect of one-year subcutaneous and sublingual immunotherapy on clinical and laboratory parameters in children with rhinitis and asthma: a randomized, placebo-controlled, double-blind, double-dummy study. *Int Arch Allergy Immunol*.2012;7:288–298.
- 230.Zhang Y, Zhang L. Prevalence of Allergic Rhinitis in China. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2014;6(2):105-113.

### **РЕКОМЕНДАЦИИ ПАЦИЕНТУ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ АСИТ**

1. Во время курса АСИТ Вы должны регулярно посещать врача аллерголога и подробно информировать его о состоянии вашего здоровья.
2. При обострении аллергического заболевания - бронхиальной астмы, аллергического ринита, конъюнктивита, крапивницы и др., проводить АСИТ нельзя.
3. При инфекционных и вирусных заболеваниях (ангина, грипп, ОРВИ и др.) обострении язвенной болезни, ишемической болезни сердца, при высоком артериальном давлении применять аллергены нельзя.
4. За час до введения аллергена и в течение 2-3 часов после него следует избегать больших физических нагрузок. Соблюдать режим труда и отдыха.
5. В день проведения АСИТ употребление алкогольных напитков запрещается.
6. Перед каждым применением аллергена следует сообщать врачу или медицинской сестре, как Вы перенесли предыдущее введение аллергена. Не следует самовольно ускорять лечение и делать большие перерывы в лечении.
7. В период АСИТ можно применять только медикаменты, которые разрешены врачом аллергологом.
8. В период АСИТ проведение любых профилактических прививок против инфекционных заболеваний возможно только с разрешения врача аллерголога.
9. После каждого применения аллергена необходимо наблюдение врача аллерголога в течение 45 минут.
10. Натощак введение аллергена не проводят.

## Дневник самоконтроля

| 1. Шкала симптомов        |                                                                              |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
|---------------------------|------------------------------------------------------------------------------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
|                           |                                                                              | у | в | у | в | у | в | у | в | у | в | у | в | у | в | у | в | у | в |
| Назальные симптомы        | Заложенность в полости носа                                                  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
|                           | Чихание                                                                      |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
|                           | Ринорея                                                                      |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
|                           | Зуд в полости носа                                                           |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| Конъюнктивальные симптомы | Зуд/покраснение глаз                                                         |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
|                           | Слезотечение                                                                 |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| Бронхиальные симптомы     | Кашель                                                                       |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
|                           | Чувство дискомфорта в груди                                                  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
|                           | Эпизоды свистящих хрипов в груди                                             |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
|                           | Приступы удушья/ затрудненного дыхания                                       |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| 2. Шкала медикаментов     | Пероральные и/или топические неседативные H1-антигистаминные препараты (H1A) |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
|                           | Интраназальные кортикостероиды (INS) с/без H1A                               |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
|                           | Системные кортикостероиды с/без INS, с/без H1A                               |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
|                           | β2-агонисты короткого действия                                               |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |

**Условные обозначения:**

Для оценки симптомов используется ниже представленная шкала: 0 – отсутствует (нет симптомов болезни); 1 - легкая степень (симптом присутствует, но минимально беспокоит, легко переносится); 2 - среднетяжелая степень (симптом четко ощущается, но беспокоит мало, легко переносится); 3 - тяжелая степень (симптом тяжело переносится, нарушает повседневную активность и/или сон).

Для оценки потребности в препаратах неотложной помощи используется ниже представленная шкала: 0 – препараты неотложной помощи не использовались; 1 – пациент принимал пероральные и/или топические неседативные H1-антигистаминные препараты (H1A); 2 – пациент принимал интраназальные кортикостероиды (INS) с/без H1A; 3 – пациент принимал системные кортикостероиды с/без INS, с/без H1A; 4- пациент принимал β2-агонисты короткого действия.



### Дневник аллерген-специфической иммунопрофилактики

ФИО \_\_\_\_\_

Диагноз \_\_\_\_\_

Аллерген(аллергоид) \_\_\_\_\_

| Дата | Разведение<br>аллергена | Доза (мл) | Доза (PNU) | Подпись<br>м/с | Местная<br>реакция | Общая<br>реакция | Подпись<br>врача |
|------|-------------------------|-----------|------------|----------------|--------------------|------------------|------------------|
|      |                         |           |            |                |                    |                  |                  |
|      |                         |           |            |                |                    |                  |                  |
|      |                         |           |            |                |                    |                  |                  |
|      |                         |           |            |                |                    |                  |                  |
|      |                         |           |            |                |                    |                  |                  |
|      |                         |           |            |                |                    |                  |                  |
|      |                         |           |            |                |                    |                  |                  |

**Условные обозначения:**

Местные побочные эффекты на фоне ПКИТ оценивались по следующей шкале:

0 – отсутствие; 1 - гиперемия на месте введения аллергена до 25 мм в диаметре, без отека; 2 - гиперемия на месте введения аллергена до 25 мм в диаметре, отек до 10мм; 3 - гиперемия на месте введения аллергена более 25 мм в диаметре, отек более 10мм, симптомы купировались на фоне приема H1-антигистаминных препаратов (H1A);

### Дневник по нежелательным явлениям на фоне СЛИТ

|                              |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|------------------------------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
| Дата                         |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Концентрация                 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Доза                         |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Зуд в ротовой полости        |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Жжение в ротовой полости     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Отечность в ротовой полости  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Першение в горле             |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Тошнота                      |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Рвота                        |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Изжога                       |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Диарея                       |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Боли в животе                |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Другие нежелательные явления |  |  |  |  |  |  |  |  |  |

**Условные обозначения:**

Степень выраженности локальных реакций оценивается по следующей шкале: 0 – отсутствие; 1 - побочный эффект легкой степени выраженности, самостоятельно купируемый в течение 30 минут после приема сублингвальных капель аллергена; 2 - побочный эффект средней степени выраженности, четко ощущаемый в течение более чем 30 минут, порой требующий приема симптоматической терапии (Н1А, деконгестанты); 3 - побочный эффект тяжелой степени выраженности, тяжело переносится, возникает ежедневно, требует регулярного приёма симптоматических препаратов (Н1А, деконгестанты), иногда необходимо временное прекращение лечения

**Опросник по качеству жизни больных риноконъюнктивитом (RQLQ)**

ФИО \_\_\_\_\_ Дата опроса \_\_\_\_\_

**Деятельность**

Подумайте, пожалуйста, о том, каким образом симптомы ринита/конъюнктивита мешают Вам в повседневной жизни. В частности, подумайте о тех видах деятельности, которыми Вы обычно занимаетесь, но в которых Вы ограничены из-за симптомов ринита/конъюнктивита, может быть Вы вынуждены чем-то заниматься реже, или делаете что-то хуже, или что-то вызывает у Вас меньше удовольствие. Нас интересуют такие виды деятельности, которыми Вы занимаетесь часто, и которые важны для Вас в повседневной жизни. Кроме того, это должна быть такая деятельность, которой Вы планируете заниматься в ходе исследования.

Ниже приведен список занятий, в которых ограничены некоторые люди с симптомами ринита/конъюнктивита. Мы надеемся, что этот список поможет Вам определить 3 важнейших вида деятельности, в которых Вы были ограничены из-за симптомов ринита/конъюнктивита за последнюю неделю.

|                                       |                                        |
|---------------------------------------|----------------------------------------|
| 1. Езда на велосипеде                 | 16. Пение                              |
| 2. Чтение                             | 17. Повседневное общение с людьми      |
| 3. Покупки                            | 18. Половая жизнь                      |
| 4. Работа на дому                     | 19. Учеба                              |
| 5. Поездки за город                   | 20. Разговоры                          |
| 6. Садоводство                        | 21. Еда                                |
| 7. Просмотр телепрограмм              | 22. Уборка пылесосом                   |
| 8. Физические упражнения              | 23. Визиты к друзьям или родственникам |
| 9. Поездки на общественном транспорте | 24. Прогулки пешком                    |
| 10. Работа за компьютером             | 25. Прогулки с собакой                 |
| 11. Походы в театр/кино               | 26. Деятельность на открытом воздухе   |
| 12. Игра с домашними животными        | 27. Работа                             |
| 13. Игра с детьми или внуками         | 28. Пребывание на открытом воздухе     |
| 14. Спортивные игры                   | 29. Прогулки в парке с детьми          |
| 15. Вождение автомобиля               |                                        |

### **Виды деятельности**

Пожалуйста, впишите 3 самых важных вида деятельности в строки (ниже) и затем укажите, насколько беспокоило то, что симптомы ринита/конъюнктивита мешали Вам заниматься каждым из этих видов деятельности поледнюю неделю. Для этого поставьте [X] в квадратике под соответствующей цифрой.

На сколько Вас беспокоило то, что симптомы ринита/конъюнктивита мешали Вам заниматься каждым из этих видов деятельности за последнюю неделю?

|   | Не беспокоило | Почти не беспокоило | Слегка беспокоило | Умеренно беспокоило | Сильно беспокоило | Очень сильно беспокоило | Чрезвычайно сильно беспокоило | Вы не занимались этой деятельностью |
|---|---------------|---------------------|-------------------|---------------------|-------------------|-------------------------|-------------------------------|-------------------------------------|
|   | 0             | 1                   | 2                 | 3                   | 4                 | 5                       | 6                             | 7                                   |
| 1 |               |                     |                   |                     |                   |                         |                               |                                     |
| 2 |               |                     |                   |                     |                   |                         |                               |                                     |

### **Сон**

Насколько Вас беспокоили следующие проблемы со сном, возникшие из-за симптомов ринита/конъюнктивита за последнюю неделю?

|                            | Не беспокоило | Почти не беспокоило | Слегка беспокоило | Умеренно беспокоило | Сильно беспокоило | Очень сильно беспокоило | Чрезвычайно сильно беспокоило |
|----------------------------|---------------|---------------------|-------------------|---------------------|-------------------|-------------------------|-------------------------------|
|                            | 0             | 1                   | 2                 | 3                   | 4                 | 5                       | 6                             |
| 4. Вам было трудно заснуть |               |                     |                   |                     |                   |                         |                               |
| 5. Вы просыпались по ночам |               |                     |                   |                     |                   |                         |                               |
| 6. Вы не высыпались        |               |                     |                   |                     |                   |                         |                               |

### **Общие симптомы**

Насколько Вас беспокоили следующие проблемы, возникшие из-за симптомов ринита/конъюнктивита за последнюю неделю?

|                                  | Не беспокоило | Почти не беспокоило | Слегка беспокоило | Умеренно беспокоило | Сильно беспокоило | Очень сильно беспокоило | Чрезвычайно сильно беспокоило |
|----------------------------------|---------------|---------------------|-------------------|---------------------|-------------------|-------------------------|-------------------------------|
|                                  | 0             | 1                   | 2                 | 3                   | 4                 | 5                       | 6                             |
| 7. Усталость                     |               |                     |                   |                     |                   |                         |                               |
| 8. Жажда/сухость во рту          |               |                     |                   |                     |                   |                         |                               |
| 9. Сниженная работоспособность   |               |                     |                   |                     |                   |                         |                               |
| 10. Вялость                      |               |                     |                   |                     |                   |                         |                               |
| 11. Плохая концентрация внимания |               |                     |                   |                     |                   |                         |                               |
| 12. Головная боль                |               |                     |                   |                     |                   |                         |                               |
| 13. Полный упадок сил            |               |                     |                   |                     |                   |                         |                               |

### **Практические проблемы**

Насколько Вас беспокоили следующие симптомы за последнюю неделю?

|                                                                            | Не беспокоило | Почти не беспокоило | Слегка беспокоило | Умеренно беспокоило | Сильно беспокоило | Очень сильно беспокоило | Чрезвычайно сильно беспокоило |
|----------------------------------------------------------------------------|---------------|---------------------|-------------------|---------------------|-------------------|-------------------------|-------------------------------|
|                                                                            | 0             | 1                   | 2                 | 3                   | 4                 | 5                       | 6                             |
| 14. Необходимость носить с собой гигиенические салфетки или носовой платок |               |                     |                   |                     |                   |                         |                               |
| 15. Вы вынуждены были тереть нос/глаза                                     |               |                     |                   |                     |                   |                         |                               |
| 16. Вам приходилось постоянно сморкаться                                   |               |                     |                   |                     |                   |                         |                               |

### **Носовые проблемы**

Насколько Вас беспокоили следующие симптомы за последнюю неделю?

|                                | Не беспокоило | Почти не беспокоило | Слегка беспокоило | Умеренно беспокоило | Сильно беспокоило | Очень сильно беспокоило | Чрезвычайно сильно беспокоило |
|--------------------------------|---------------|---------------------|-------------------|---------------------|-------------------|-------------------------|-------------------------------|
|                                | 0             | 1                   | 2                 | 3                   | 4                 | 5                       | 6                             |
| 17.У вас был заложен/забит нос |               |                     |                   |                     |                   |                         |                               |
| 18.Текло из носа               |               |                     |                   |                     |                   |                         |                               |
| 19.Вы чихали                   |               |                     |                   |                     |                   |                         |                               |
| 20.Затекало в носоглотку       |               |                     |                   |                     |                   |                         |                               |

### **Глазные симптомы**

Как часто за последнюю неделю Вас беспокоили эти эмоциональные состояния, из-за симптомов ринита/конъюнктивита?

|                    | Не беспокоило | Почти не беспокоило | Слегка беспокоило | Умеренно беспокоило | Сильно беспокоило | Очень сильно беспокоило | Чрезвычайно сильно беспокоило |
|--------------------|---------------|---------------------|-------------------|---------------------|-------------------|-------------------------|-------------------------------|
|                    | 0             | 1                   | 2                 | 3                   | 4                 | 5                       | 6                             |
| 21.Глаза чесались  |               |                     |                   |                     |                   |                         |                               |
| 22.Глаза слезились |               |                     |                   |                     |                   |                         |                               |
| 23.Глаза болели    |               |                     |                   |                     |                   |                         |                               |
| 24.Опухшие глаза   |               |                     |                   |                     |                   |                         |                               |

### **Эмоциональное состояние**

Как часто за последнюю неделю Вас беспокоили эти эмоциональные состояния, возникшие из-за симптомов ринита/конъюнктивита?

|                                                                          | Не беспокоило | Почти не беспокоило | Слегка беспокоило | Умеренно беспокоило | Сильно беспокоило | Очень сильно беспокоило | Чрезвычайно сильно беспокоило |
|--------------------------------------------------------------------------|---------------|---------------------|-------------------|---------------------|-------------------|-------------------------|-------------------------------|
|                                                                          | 0             | 1                   | 2                 | 3                   | 4                 | 5                       | 6                             |
| 25. Вы были огорчены и рассержены из-за того, что вы не могли заниматься |               |                     |                   |                     |                   |                         |                               |

|                                                  |  |  |  |  |  |  |  |
|--------------------------------------------------|--|--|--|--|--|--|--|
| тем, чем<br>хотели                               |  |  |  |  |  |  |  |
| 26.Вы были<br>нетерпеливы<br>или<br>взбудоражены |  |  |  |  |  |  |  |
| 27.Вы легко<br>раздражались                      |  |  |  |  |  |  |  |
| 28.Вы<br>стеснялись<br>своих<br>симптомов        |  |  |  |  |  |  |  |

**Опросник по качеству жизни больных бронхиальной астмой (AQLQ)****ФИО** \_\_\_\_\_ **Дата опроса** \_\_\_\_\_

Пожалуйста, ответьте на все вопросы, обведя кружком цифру, которая наилучшим образом отражает, как Вы себя чувствовали в связи с Вашей астмой в течение последних 2х недель. В какой степени из-за астмы Вы были ограничены в перечисленных ниже видах деятельности в течение последних 2 недель?

|                                                                                                                       | Полностью<br>ограничен(а) | Чрезвычайно<br>ограничен(а) | Очень<br>огранич<br>ен(а) | Умеренно<br>ограниче<br>н(а) | Немного<br>ограничен<br>(а) | Чуть-чуть<br>ограниче<br>н(а) | Совсем<br>не<br>ограни<br>чен(а) |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|-----------------------------|---------------------------|------------------------------|-----------------------------|-------------------------------|----------------------------------|
|                                                                                                                       | 1                         | 2                           | 3                         | 4                            | 5                           | 6                             | 7                                |
| 1. Напряженная деятельность (например, быстрая ходьба, выполнение упражнений, взбегание по лестнице, занятие спортом) |                           |                             |                           |                              |                             |                               |                                  |
| 2. Спокойная деятельность (например, прогулки, домашняя работа, работа в саду, покупки, подъем по лестнице)           |                           |                             |                           |                              |                             |                               |                                  |
| 3. Общение (например, разговоры, игры с домашними животными и детьми, посещение друзей и родственников)               |                           |                             |                           |                              |                             |                               |                                  |
| 4. Деятельность, связанная с работой* (выполнение служебных заданий)                                                  |                           |                             |                           |                              |                             |                               |                                  |
| 5. Сон                                                                                                                |                           |                             |                           |                              |                             |                               |                                  |

\*Если Вы не работаете, то выполнение Ваших повседневных обязанностей.



## Приложение 6 (продолжение)

Насколько сильные дискомфорт или огорчение Вы испытывали за последние 2 недели?

|                                                                                                         | Чрезвычайно<br>сильные | Очень<br>сильные | Сильны<br>е | Умеренн<br>ые | Слабые | Очень<br>слабые | Не<br>испыты<br>вал(а) |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|------------------|-------------|---------------|--------|-----------------|------------------------|
|                                                                                                         | 1                      | 2                | 3           | 4             | 5      | 6               | 7                      |
| 6.Насколько<br>сильные<br>дискомфорт или<br>огорчение Вы<br>испытывали из-за<br>скованности в<br>груди? |                        |                  |             |               |        |                 |                        |

В целом, как часто за последние 2 недели Вы:

|                                                                                                  | Все время | Почти все<br>время | Часто | Иногда | Редко | Почти<br>никогда | Никогда |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|--------------------|-------|--------|-------|------------------|---------|
|                                                                                                  | 1         | 2                  | 3     | 4      | 5     | 6                | 7       |
| 7.Чувствовали<br>озабоченность по<br>поводу того, что у<br>Вас астма?                            |           |                    |       |        |       |                  |         |
| 8.Чувствовали<br>одышку из-за<br>астмы?                                                          |           |                    |       |        |       |                  |         |
| 9.Испытывали<br>симптомы астмы<br>из-за воздействия<br>табачного дыма?                           |           |                    |       |        |       |                  |         |
| 10.Чувствовали<br>хрипы в груди?                                                                 |           |                    |       |        |       |                  |         |
| 11.Чувствовали<br>необходимость<br>избегать ситуаций<br>или обстановки из-<br>за табачного дыма? |           |                    |       |        |       |                  |         |

На сколько сильные дискомфорт или огорчение вы испытывали за последние 2 недели?

|                                                                                                                 | Чрезвычайно<br>сильные | Очень<br>сильные | Сильны<br>е | Умеренн<br>ые | Слабые | Очень<br>слабые | Не<br>испыты<br>вал(а) |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|------------------|-------------|---------------|--------|-----------------|------------------------|
|                                                                                                                 | 1                      | 2                | 3           | 4             | 5      | 6               | 7                      |
| 12.Насколько<br>сильные<br>дискомфорт или<br>огорчение Вы<br>испытывали за<br>последние 2 недели<br>из-закашля? |                        |                  |             |               |        |                 |                        |

## Приложение 6 (продолжение)

В целом, как часто за последние 2 недели Вы:

|                                                                                         | Все время | Почти все время | Часто | Иногда | Редко | Почти никогда | Никогда |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|-----------|-----------------|-------|--------|-------|---------------|---------|
|                                                                                         | 1         | 2               | 3     | 4      | 5     | 6             | 7       |
| 13. Чувствовали себя расстроенным(ой) или огорченным(ой) из-за астмы?                   |           |                 |       |        |       |               |         |
| 14. Испытывали чувство тяжести в груди?                                                 |           |                 |       |        |       |               |         |
| 15. Чувствовали озабоченность в связи с необходимостью использовать лекарства от астмы? |           |                 |       |        |       |               |         |
| 16. Испытывали потребность откашляться?                                                 |           |                 |       |        |       |               |         |
| 17. Испытывали симптомы астмы из-за воздействия пыли?                                   |           |                 |       |        |       |               |         |
| 18. Испытывали затрудненный выдох из-за астмы?                                          |           |                 |       |        |       |               |         |
| 19. Чувствовали необходимость избегать ситуаций или обстановки из-за пыли?              |           |                 |       |        |       |               |         |
| 20. Просыпались утром с симптомами астмы?                                               |           |                 |       |        |       |               |         |
| 21. Испытывали страх, что у вас нет под рукой лекарств для лечения астмы?               |           |                 |       |        |       |               |         |
| 22. Испытывали затрудненное дыхание?                                                    |           |                 |       |        |       |               |         |

## Приложение 6 (продолжение)

В целом, как часто за последние 2 недели Вы:

|                                                                                                 | Все время | Почти все время | Часто | Иногда | Редко | Почти никогда | Никогда |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|-----------------|-------|--------|-------|---------------|---------|
|                                                                                                 | 1         | 2               | 3     | 4      | 5     | 6             | 7       |
| 23. Испытывали симптомы астмы из-за влияния погоды/загрязнения воздуха?                         |           |                 |       |        |       |               |         |
| 24. Просыпались ночью из-за астмы?                                                              |           |                 |       |        |       |               |         |
| 25. Избегали или ограничивали выход на улицу из-за погоды/загрязненного воздуха?                |           |                 |       |        |       |               |         |
| 26. Испытывали симптомы астмы из-за воздействия резкого запаха/парфюмерии?                      |           |                 |       |        |       |               |         |
| 27. Боялись удушья?                                                                             |           |                 |       |        |       |               |         |
| 28. Чувствовали необходимость избегать ситуаций/обстановки из-за резкого запаха или парфюмерии? |           |                 |       |        |       |               |         |
| 29. Чувствовали, что астма мешает Вам хорошо спать ночью?                                       |           |                 |       |        |       |               |         |
| 30. Чувствовали, что дыхание требует больших усилий?                                            |           |                 |       |        |       |               |         |

Насколько Вы были ограничены в течение последних 2 недель?

|                                                                                                                                                                                         | Большинство не<br>сделано |   | Много не сделано |   | Несколько не<br>сделано |   | Ограничений не<br>было |  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|---|------------------|---|-------------------------|---|------------------------|--|
|                                                                                                                                                                                         | 1                         | 2 | 3                | 4 | 5                       | 6 | 7                      |  |
| 31.Вспомните обо<br>всех делах,<br>которыми Вам<br>хотелось бы<br>заниматься в<br>течение 2<br>последних недель.<br>Какое количество<br>из них Вы не<br>смогли сделать из-<br>за астмы? |                           |   |                  |   |                         |   |                        |  |

## Приложение 6 (продолжение)

Насколько Вы были ограничены в течение последних 2 недель?

|                                                                                                                                            | Полностью<br>ограничен<br>(а) | Чрезвычайно<br>ограничен<br>(а) | Очень<br>ограничен<br>(а) | Умеренно<br>ограничен<br>(а) | Немного<br>ограничен<br>(а) | Чуть-чуть<br>ограничен<br>(а) | Совсем не<br>ограничен<br>(а) |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|---------------------------------|---------------------------|------------------------------|-----------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
|                                                                                                                                            | 1                             | 2                               | 3                         | 4                            | 5                           | 6                             | 7                             |
| 32.В целом,<br>из всего, что<br>Вы делали на<br>протяжении<br>последних 2<br>недель,<br>насколько Вы<br>были<br>ограничены<br>из-за астмы? |                               |                                 |                           |                              |                             |                               |                               |

**Примерная схема классической подкожной АСИТ водно-солевыми  
экстрактами аллергенов**

| Разведение аллергена | PNU в 1 мл | Доза в мл                                                   |
|----------------------|------------|-------------------------------------------------------------|
| 1:1000 000           | 0,01       | 0,1<br>0,2<br>0,4<br>0,8                                    |
| 1:100 000            | 0,1        | 0,1<br>0,2<br>0,4<br>0,8                                    |
| 1:10 000             | 1,0        | 0,1<br>0,2<br>0,4<br>0,8                                    |
| 1:1000               | 10,0       | 0,1<br>0,2<br>0,4<br>0,8                                    |
| 1:100                | 100,0      | 0,1<br>0,2<br>0,3<br>0,4<br>0,5<br>0,6<br>0,7<br>0,8<br>0,9 |
| 1:10                 | 1000,0     | 0,1<br>0,2<br>0,3<br>0,4<br>0,5<br>0,6<br>0,7<br>0,8<br>0,9 |

**Примерная схема ускоренной ПКИТ водно-солевыми экстрактами  
аллергенов**

| Разведение аллергена | PNU в 1 мл | Доза в мл                                                   |
|----------------------|------------|-------------------------------------------------------------|
| 1:1000 000           | 0,01       | 0,2<br>0,4<br>0,8                                           |
| 1:100 000            | 0,1        | 0,2<br>0,4<br>0,8                                           |
| 1:10 000             | 1,0        | 0,2<br>0,4<br>0,8                                           |
| 1:1000               | 10,0       | 0,2<br>0,4<br>0,8                                           |
| 1:100                | 100,0      | 0,2<br>0,3<br>0,4<br>0,5<br>0,6<br>0,7<br>0,8<br>0,9        |
| 1:10                 | 1000,0     | 0,1<br>0,2<br>0,3<br>0,4<br>0,5<br>0,6<br>0,7<br>0,8<br>1,0 |

**Примерная схема проведения ПКИТ аллергоидами**

| Разведение аллергена | PNU в 1 мл | Доза в мл                                                   |
|----------------------|------------|-------------------------------------------------------------|
| 1:10 000             | 1,0        | 0,1<br>0,3<br>0,7                                           |
| 1:1000               | 10,0       | 0,1<br>0,3<br>0,7                                           |
| 1:100                | 100,0      | 0,1<br>0,3<br>0,5<br>0,6<br>0,7                             |
| 1:10                 | 1000,0     | 0,1<br>0,3<br>0,5<br>0,7<br>0,9                             |
| Цельный              | 10 000     | 0,1<br>0,2<br>0,3<br>0,4<br>0,5<br>0,7<br>0,8<br>0,9<br>1,0 |

**Примерная схема СЛИТ аллергенами «Sevapharma» в течение 5 месяцев.**

|       |               |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|-------|---------------|---|---|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| 1     | День          | 1 | 3 | 5  | 8  | 10 |    |    |    |    |    |    |    |
|       | Кол-во капель | 2 | 4 | 7  | 12 | 18 |    |    |    |    |    |    |    |
| 10    | День          | 1 | 3 | 5  | 8  | 10 |    |    |    |    |    |    |    |
|       | Кол-во капель | 2 | 4 | 7  | 12 | 18 |    |    |    |    |    |    |    |
| 100   | День          | 1 | 4 | 8  | 12 | 16 | 20 | 24 | 28 |    |    |    |    |
|       | Кол-во капель | 2 | 3 | 4  | 5  | 7  | 10 | 14 | 19 |    |    |    |    |
| 1000  | День          | 1 | 4 | 8  | 12 | 16 | 20 | 24 | 28 | 32 | 36 | 40 | 44 |
|       | Кол-во капель | 2 | 3 | 4  | 5  | 6  | 7  | 8  | 10 | 12 | 14 | 17 | 20 |
| 10000 | День          | 1 | 8 | 16 | 24 | 32 | 40 | 47 | 54 |    |    |    |    |
|       | Кол-во капель | 2 | 3 | 4  | 5  | 6  | 7  | 8  | 10 |    |    |    |    |

**Примерная схема СЛИТ аллергенами «Sevapharma» в течение 50 дней**  
(единая схема для всех концентраций: 1, 10, 100, 1000, 10000 PNU/мл).

| Концентрация | День | Кол-во капель |
|--------------|------|---------------|
| 1 PNU/мл     | 1    | 1 капля       |
| 10 PNU/мл    | 2    | 2 капли       |
| 100 PNU/мл   | 3    | 3 капли       |
| 1000 PNU/мл  | 4    | 4 капли       |
| 10000 PNU/мл | 5    | 5 капель      |
|              | 6    | 6 капель      |
|              | 7    | 7 капель      |
|              | 8    | 8 капель      |
|              | 9    | 9 капель      |
|              | 10   | 10 капель     |



