

**НАСУНОВА**  
**Айса Юрьевна**

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДОВ АЛЛЕРГЕН-СПЕЦИФИЧЕСКОЙ  
ИММУНОТЕРАПИИ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ И АЛЛЕРГИЧЕСКОМ РИНИТЕ**

**14.03.09 - клиническая иммунология, аллергология**

**Автореферат**  
**диссертации на соискание ученой степени**  
**кандидата медицинских наук**

**Москва-2020**

Работа выполнена в ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Научный руководитель:**

Кандидат медицинских наук,  
профессор

**Горячкина Людмила Александровна**

**Официальные оппоненты:**

**Курбачева Оксана Михайловна**, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства; отдел бронхиальной астмы, заведующая отделением

**Осипова Галина Леонидовна**, доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; отдел клинических исследований, заведующая отделом

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится « 20 » октября 2020г. в 14.00 на заседании Диссертационного Совета ДСУ 208.001.08 ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119992, г. Москва, ул. Трубецкая, д.8, строение 2.

С диссертацией можно ознакомиться в ЦНМБ ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119034, г. Москва, Zubovskiy bulvar, d.37/1 и на сайте организации: [www.sechenov.ru](http://www.sechenov.ru).

Автореферат разослан « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 20\_\_ г.

**Ученый секретарь диссертационного совета**

доктор медицинских наук, профессор



**Калужин Олег Витальевич**

## **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

### **Актуальность темы исследования**

Аллергические заболевания, такие как аллергический ринит и бронхиальная астма, являются одной из серьезных проблем здравоохранения в развитых странах, в связи с повсеместным распространением, значительными затратами на лечение и негативным влиянием на качество жизни [Jutel M., Agache I. et al., 2015, Pitsios C., Demoly P. et al., 2015]. Это заставляет оптимизировать меры профилактики, в частности применение аллерген-специфической иммунотерапии (АСИТ) [Федеральные клинические рекомендации по проведению аллергенспецифической иммунотерапии, 2013]. В настоящее время в клинической практике активно применяются два метода АСИТ: подкожный (ПКИТ) и сублингвальный (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.

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

Исходя из изложенного, представляется актуальным провести сравнительную оценку эффективности и безопасности ПКИТ и СЛИТ аллергенами и аллергоидами у пациентов с бронхиальной астмой и аллергическим ринитом на основании клинических, функциональных, лабораторных и экономических критериев.

### **Цель исследования:**

Провести сравнительную оценку эффективности и безопасности ПКИТ и СЛИТ 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, ECP – 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 исследования**

Впервые проведена сравнительная комплексная оценка изменений клинических (общая оценка симптомов, оценка потребности в фармакотерапии, оценка качества жизни), функциональных (передняя активная риноманометрия, спирометрия), лабораторных (ECP, sIgA - в назальном лаваже; аллерген-специфический IgG4, ИЛ-10 - в сыворотке крови) при применении разных методов АСИТ аллергенами и алергоидами с единым стандартом PNU у больных 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 алергоидами 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.

## **Теоретическая и практическая значимость результатов работы**

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, алерген-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.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Оценка клинической эффективности и безопасности АСИТ экстрактами аллергенов и алергоидами у больных АР в сочетании с БА и без должна быть комплексной и включать клинические (общая оценка симптомов, оценка потребности в фармакотерапии, опросники качества жизни RQLQ, AQLQ), функциональные (передняя активная риноманометрия, спирометрия), лабораторные критерии (ECP, sIgA - в назальном лаваже; ИЛ-10, алерген-специфические IgG4– в сыворотке крови).
2. Проведение ПКИТ алергоидами обладает большей клинической эффективностью в сравнении с ПКИТ и СЛИТ алергенами: эффективнее снижает выраженность клинических проявлений ( $p<0,05$ ), потребность в препаратах неотложной помощи( $p<0,05$ ), улучшает респираторную функцию носа ( $p<0,05$ ) и легких( $p<0,05$ ) по данным передней активной риноманометрии и спирометрии, интенсивнее влияет на иммунологические параметры в назальном лаваже - ECP ( $p<0,05$ ), sIgA ( $p<0,05$ ) и в сыворотке крови - ИЛ-10 ( $p<0,05$ ), алерген-специфические IgG4 ( $p<0,05$ ).
3. Сублингвальная иммунотерапия алергенами обладает хорошим профилем безопасности. У 15% пациентов побочные эффекты наблюдались в виде местных отеков в подъязычной области и требовали приема антигистаминных препаратов.
4. Проведение подкожной иммунотерапии алергоидами с позиции стоимость/эффективность/польза оказывается более выгодным по сравнению с подкожной и сублингвальной методами АСИТ экстрактами алергенов.

## **Внедрение результатов диссертации в практику**

Полученные в ходе исследования данные о сравнительной эффективности различных методов АСИТ у больных БА и АР, внедрены в практику работы отделения аллергологии и иммунологии ГБУЗ «ГКБ 52 ДЗМ» для обоснованного выбора метода АСИТ 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.

## **Личный вклад автора диссертации**

Автором лично проведено изучение и анализ современной литературы, выявлены дискуссионные вопросы. Автором сформулирована проблема, требующая изучения и обоснована степень ее разработанности, в соответствии с чем поставлены цель и задачи исследования.

Соискатель принимала непосредственное участие в разработке протокола исследования, в отборе больных, в проведении аллерген-специфической иммунотерапии. Автором лично проведены все инструментальные исследования, включая исследование функции внешнего дыхания с тестом на обратимость бронхиальной обструкции, передняя активная риноманометрия, набраны и подготовлены образцы назального лаважа, сыворотки крови для исследования на определение следующих биомаркеров: эозинофильный катионный протеин (ECP), секреторный иммуноглобулин А (sIgA), интерлейкин-10 (ИЛ-10), аллерген-специфический иммуноглобулин G4 (sIgG4). На основании полученных данных лично проведена статистическая обработка результатов материалов исследования, сформулированы выводы диссертации.

## **Степень достоверности результатов диссертации**

Достоверность результатов выполненной соискателем ученой степени работы обеспечивается научной постановкой цели и задач исследования, корректным числом наблюдений, обоснованным выбором методов исследования, применяемых у пациентов с бронхиальной астмой и аллергическим ринитом, с использованием сертифицированного оборудования (исследование функции внешнего дыхания проведено методом компьютерной спирометрии на приборе «MASTER SCREEN BODY» фирмы «JAEGER» (Германия) с определением дыхательных объемов и расчетом скоростных показателей по кривой «поток-объем», с ежедневным проведением калибровки прибора с учетом показателей температуры, влажности, давления; передняя активная риноманометрия выполнена на приборе «MASTER

SCREEN RHINO» фирмы «JAEGER» (Германия) с определением суммарного объемного потока, суммарного назального сопротивления).

Выбранные препараты для проведения аллерген-специфической иммунотерапии стандартизованы в одних и тех же единицах (PNU), что позволило получить корректные данные исследования. Результаты диссертации базируются на данных современных теоретических и практических материалах отечественной и зарубежной литературы. Для обработки полученных данных использована статистическая программа «Statistica for Windows v. 6.0, StatSoftInc.(США)». Достоверность подтверждена также актом проверки первичного материала (от 01.02.2018г.)

### **Апробация результатов диссертации**

Апробация результатов диссертации проведена на совместной научной конференции кафедры клинической аллергологии ФГБОУ ДПО РМАНПО и сотрудников ГБУЗ «ГКБ№52 ДЗМ» на заседании кафедры клинической аллергологии РМАНПО (08.02.2018г.)

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 14.03.09 – «Клиническая иммунология, аллергология» (медицинские науки) и области исследования: «Разработка и усовершенствование методов диагностики, лечения и профилактики аллергических и иммунопатологических процессов».

### **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.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследовано 150 больных аллергическим ринитом в сочетании с бронхиальной астмой и без. Отбор пациентов проводился согласно Федеральным клиническим рекомендациям по проведению аллерген-специфической иммунотерапии (2013г.)

Критерии включения:

1. Возраст больных от 18 до 50 лет.
2. Установленный диагноз интермиттирующего или персистирующего аллергического ринита, не менее 2-х лет.
3. Установленный диагноз атопической бронхиальной астмы легкой и средней степени тяжести, не менее 2-х лет.
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.

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.
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. Невозможность или нежелание пациента соблюдать схему и режим лечения.

Таким образом, критериям включения/невключения соответствовали 60 пациентов, средний возраст составил  $29,31 \pm 1,41$  года, из них 31 мужчина и 29 женщин с аллергическим ринитом в сочетании с бронхиальной астмой и без, 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. Группы больных, включенных в исследование, были сопоставимы по основным характеристикам (таблица 1). 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.

Группа 1: пациенты, получавшие СЛИТ сублингвальными 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).

**Таблица 1. Общая характеристика больных, включенных в исследование**

Показатель		Группа 1	Группа 2	Группа 3
Количество пациентов (n)		n=20	n=20	n=20
Возраст (M±SD)		28,6±9	30,2±7,96	28,6±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, Ме [Q1; Q3]		6,5 [4; 14,25]	9,5 [4; 15,75]	13 [7,5;16,5]
Длительность заболеваниям БА, Ме [Q1; Q3]		5 [3; 6]	5 [5; 7]	5 [4; 10]

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

Протокол обследования больных был составлен согласно стандартам диагностики аллергических заболеваний (физикальный осмотр, сбор аллергологического анамнеза, постановка прик/скарификационных тестов с бытовыми, эпидермальными, пыльцевыми аллергенами).

Критериями клинической 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. У пациентов с астмой проводилась оценка выраженности бронхиальных симптомов по шкале ASS (Asthma Symptom Score – балл симптомов астмы). В ходе исследования пациенты при необходимости

могли применять  $\beta$ -2 агонисты короткого действия (сальбутамол 100мкг) с обязательным учетом потребности в дневниках самоконтроля.

Дополнительными параметрами оценки клинической эффективности являлись оценка качества жизни больных аллергическим риноконъюнктивитом и бронхиальной астмой с помощью вопросников Rhinconjunctivitis Quality of Life Questionnaire (RQLQ) и Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ).

Для оценки степени выраженности назальной обструкции проводили переднюю активную риноманометрию (MasterScreenRhino, Jaeger, GmbH, Германия). В качестве основных показателей передней активной риноманометрии при динамическом наблюдении выбраны: суммарный объемный поток, суммарное назальное сопротивление.

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

В качестве биомаркеров эффективности оценивали изменения содержания эозинофильного катионного белка (ECP) и секреторного иммуноглобулина А (sIgA) - в назальном лаваже, определение интерлейкина - 10 (ИЛ-10) и аллерген-специфического иммуноглобулина G4 (IgG4) - в сыворотке крови.

С целью оценки безопасности пациенты вели дневник самоконтроля, в котором фиксировали побочные явления (по 3-х балльной шкале) и потребность в дополнительной симптоматической терапии на фоне проведения АСИТ (неседативные антигистаминные препараты, деконгестанты,  $\beta$ -2 агонисты короткого действия).

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-utility analysis/CUA).

Статистическая обработка полученных результатов производилась с помощью пакета «Statistica» версии 6.0. компании «StatSoft, Inc.». Сравнения трех независимых групп по количественным и бальным шкалам проводилась на основе непараметрического критерия

Краскела-Уоллиса. Для сравнения показателей в двух независимых группах использовался тест Манна-Уитни, для сравнения показателей между сезонами использовался тест Уилкоксона, а при нормальном распределении показателей – t-критерий Стьюдента. Для установления наличия взаимосвязи между двумя или более переменными использован корреляционный анализ. При проведении корреляционного анализа между количественными признаками в случае ненормального распределения признаков использовали ранговую корреляцию по Спирмену. За пороговый уровень статистической значимости принималась величина  $p < 0,05$

### **Методика проведения АСИТ**

ПКИТ экстрактами аллергенов проводили пациентам, используя классическую схему. 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, использовали ускоренную схему. В этом случае, наращивание дозы осуществлялось 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 1:100 и 1:10 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.

СЛИТ проводили сублингвальными экстрактами аллергенов компании «Sevapharma» по схеме, прилагающейся к инструкции производителя. 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 набор 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.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное исследование подтверждает, АСИТ (ПКИТ и СЛИТ) облегчает симптомы АР на 43% и симптомы астмы на 50%, а также уменьшает частоту использования лекарственных средств на 67% (таблица 2). 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.

**Таблица 2. 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 (медианы)**

Показатели	Группа 1, n=20			Группа 2, n=20			Группа 3, n=20		
	В1	В3	P*	В1	В3	P*	В1	В3	P*
<b>TSS</b>	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
<b>MS</b>	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
<b>ASS</b>	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
<b>RQLQ</b>	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
<b>AQLQ</b>	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; RQLQ – опросник качества жизни больных аллергическим риноконъюнктивитом; AQLQ – опросник качества жизни больных бронхиальной астмой; Me [Q1; Q3] - медиана и квантили; \*p вычислены с использованием критерия Уилкоксона.

При проведении сравнительного анализа эффективности разных методов АСИТ на основании клинических критериев продемонстрировано выраженное положительное влияние первого курса АСИТ на течение аллергического заболевания ( $p=0,002$ , кр.Манна-Уитни) на фоне ПКИТ аллергоидами в сравнении с группами, получавшими СЛИТ аллергенами (таблица 2). 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 АР и БА сопровождалось улучшением качества жизни больных (см. таблица 2). Общий балл качества жизни больных АР улучшился на 54% ( $p<0,001$ , кр.Уилкоксона), больных БА улучшился на 17% ( $p<0,001$ , кр.Уилкоксона) в сравнении с результатами до лечения. При этом статистической разницы по данным RQLQ ( $p=0,174$ , кр. Краскела-Уоллиса), AQLQ ( $p=0,476$ , кр.Краскела-Уоллиса) между группами на визите 3 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.

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

Помимо клинических критериев эффективности использовались функциональные критерии на основании данных полученных с помощью передней активной риноманометрии (таблица 3) и спирометрии. 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. По результатам оценки у 3 пациентов выявлена полная обструкция, у 15 пациентов отмечалась тяжелая степень бронхиальной обструкции, средняя степень обструкции у 17, легкая степень обструкции у 8 пациентов. При этом суммарное носовое сопротивление выше нормы у большей части пациентов.

При анализе влияния разных методов АСИТ на показатели риноманометрии статистически значимые изменения достигнуты только в группе 3 (таблица 3).

**Таблица 3. Динамика показателей передней активной риноманометрии после проведения разных методов АСИТ у пациентов с аллергическим ринитом и бронхиальной астмой**

Показатели	Группа 1, n=20			Группа 2, n=20			Группа 3, n=20		
	Визит 1	Визит 2	P*	Визит 1	Визит 2	P*	Визит 1	Визит 2	P*
<b>Суммарный объемный поток, (Me [Q1; Q3])</b>	552 [316; 657]	478 [358; 689]	0,654	448 [284; 662]	524 [352; 669]	0,76 5	386 [212; 516]	568 [490; 714]	<b>0,00</b> <b>1</b>
<b>Суммарное носовое сопротивление, (Me [Q1; Q3])</b>	0,78 [0,54;0, 84]	0,82[0, 56; 0,94]	0,145	0,65 [0,43;1,0 9]	0,56 [0,34; 0,89]	0,10 8	0,69 [0,6; 1,5]	0,48 [0,34;0, 566]	<b>0,00</b> <b>1</b>

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

К концу поддерживающей фазы ПКИТ (визит 2) суммарный объемный поток ( $p=0,001$ , кр. Уилкоксона) увеличился на 47% - 568 [490; 714], см<sup>3</sup>/сек от исходных значений - 386 [212; 516], см<sup>3</sup>/сек ( $p=0,001$ , кр. Уилкоксона). Суммарное носовое сопротивление к концу поддерживающей фазы ПКИТ – 0,48 [0,34;0,566] Па/см<sup>3</sup>/сек статистически значимо уменьшилось на 30% от исходных значений - 0,69 [0,6; 1,5] Па/см<sup>3</sup>/сек ( $p=0,001$ , кр. Уилкоксона). В результате проведения сравнительного межгруппового анализа в сезон цветения (таблица 3) продемонстрированы статистически значимые изменения по данным суммарного носового сопротивления ( $p=0,001$ , кр. Краскела-Уоллиса). Результаты попарных сравнений по данным суммарного носового сопротивления различаются в группах 2 и 3, получавших ПКИТ аллергенами и алергоидами в сравнении с группой 1, получавших СЛИТ аллергенами.

ПКИТ алергоидами 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 алергоидами в сравнении с 1 группой, получавшей СЛИТ аллергенами.

Полученные результаты подтверждают необходимость применения передней активной риноманометрии в качестве объективного критерия субъективных жалоб и мониторинга эффективности проводимой терапии.

Улучшение симптомов АР сопровождалось улучшением симптомов БА по данным спирометрии (таблица 4). 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.

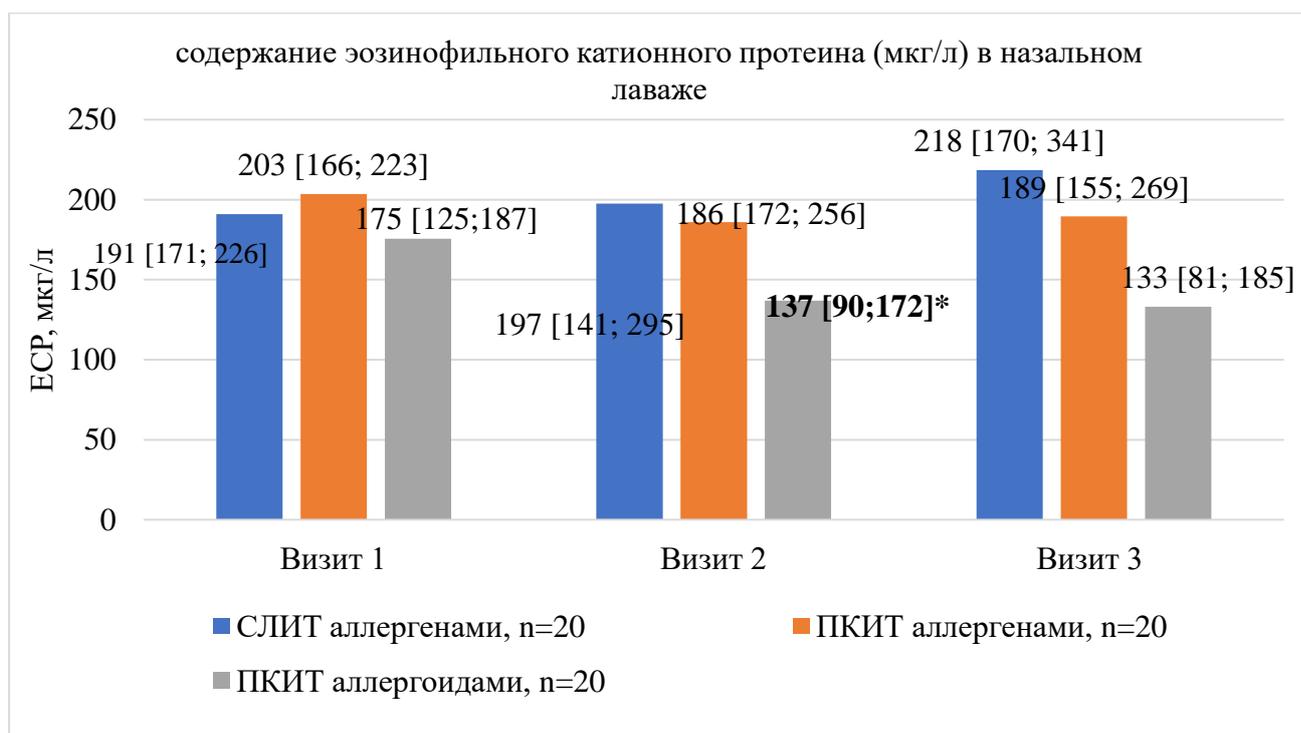
**Таблица 4. Динамика показателей спирометрии от 1 к 3 визиту у пациентов с бронхиальной астмой**

Показатели	Группа 1, n=20			Группа 2, n=20			Группа 3, n=20		
	В1	В 3	P*	В1	В3	P*	В1	В3	P*
<b>ОФВ<sub>1</sub> (Ме [Q1; Q3])</b>	99 [91; 111]	108 [101; 121]	0,012	97 [88;103]	103 [97;114]	0,012	88 [85; 92]	97 [92; 103 ]	0,018
<b>ПСВ (Ме [Q1; Q3])</b>	93 [81; 102]	109 [102; 120]	0,012	93 [83; 102]	110 [100; 123]	0,012	94 [83;103]	110 [102;120]	0,018

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

В основе эффективности АСИТ лежат механизмы формирования иммунологической толерантности к причинно-значимым аллергенам, среди которых невозможно выделить ведущий механизм для прогнозирования и мониторинга эффективности лечения. Тем не менее, в клинической практике идет постоянный поиск маркеров эффективности АСИТ, позволяющих на ранних этапах скорректировать лечение. В настоящем исследовании нами изучена динамика локальных (ЕСР, sIgA - в назальном лаваже) и системных биомаркеров (ИЛ-10 и аллерген-специфический IgG4 – в сыворотке крови).

В качестве маркера тяжести аллергического воспаления выбран ЕСР. Согласно литературным данным, диагностически более показательно определение уровня ЕСР непосредственно в органе-мишени, поэтому ЕСР мы определяли в назальном лаваже до лечения, после лечения и в сезон цветения. 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 алергоидами.



**Рисунок 1. Анализ содержания ЕСР в назальном лаваже после проведения разных методов АСИТ у пациентов с аллергическим ринитом в сочетании с бронхиальной астмой в динамике (медианы).**

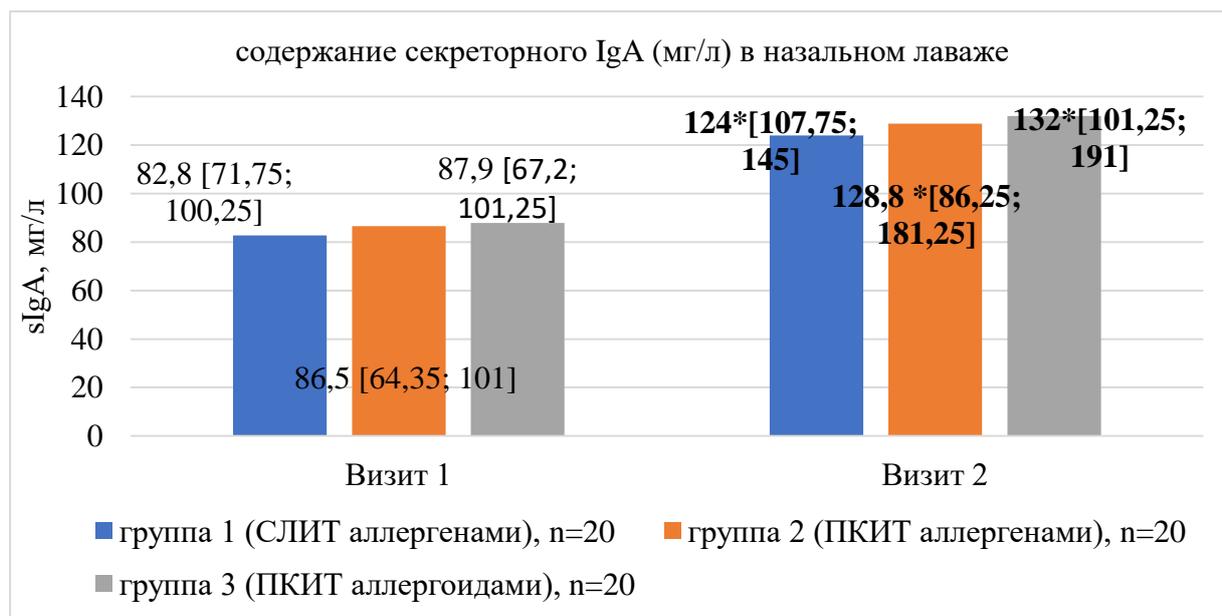
\* $p=0,012$  по критерию Уилкоксона по сравнению с результатами до лечения,  $p=0,010$  по критерию Краскела-Уоллиса между группами на визите 3.

В этой группе лечения ЕСР на фоне ПКИТ аллергоидами снизился на 22% от исходных значений и составил 137 [90; 172] мкг/л.

Естественная экспозиция аллергена в течение сезона цветения приводит к заметному повышению концентрации ЕСР. При проведении сравнительного межгруппового анализа в текущий сезон цветения (визит 3) выявлено, что показатели ЕСР в назальном лаваже имеют статистически значимые различия в трех группах лечения ( $p=0,010$  по кр. Краскела-Уоллиса) (рисунок 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.

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;  $p=0,016$ ,  $n=20$ ).

Наряду с уменьшением аллергического воспаления АСИТ стимулирует местный иммунитет в слизистой оболочке шокового органа. Анализ динамики sIgA в назальном лаваже больных АР и БА в процессе АСИТ показал, что к концу лечения уровень sIgA достоверно ( $p=0,001$ , кр. Уилкоксона) повысился в 1,6-1,7 раз в сравнении с исходными показателями до лечения (рисунок 2). При проведении сравнительного межгруппового анализа статистически значимых различий между группами на визите 2 получено не было ( $p=0,842$ , кр. Краскела-Уоллиса). Полученные результаты свидетельствует о сравнимой эффективности по данному показателю.



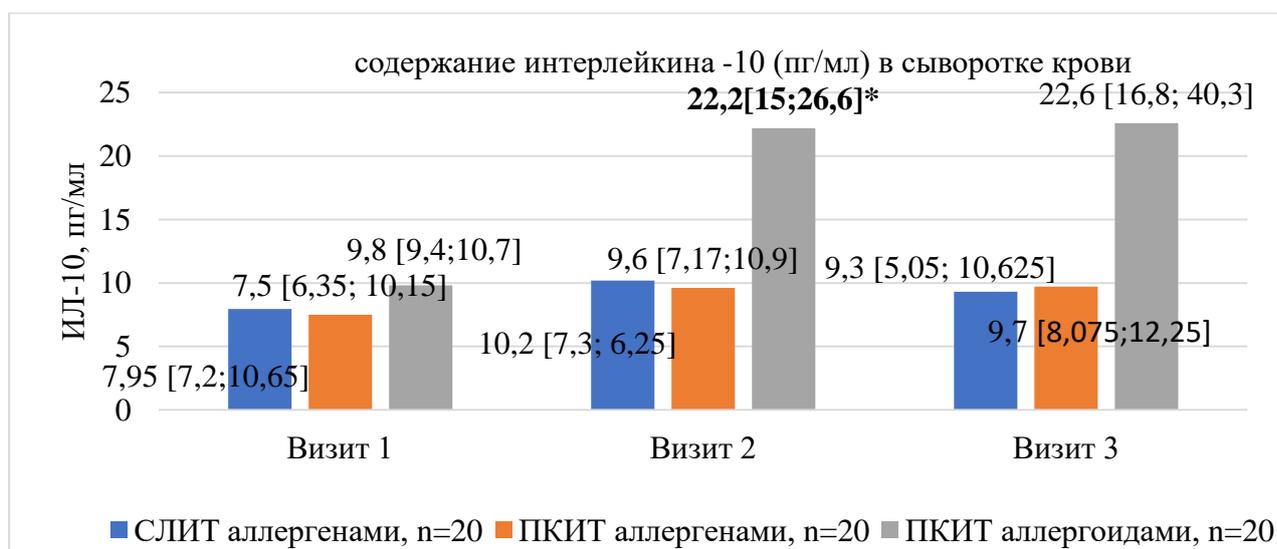
**Рисунок 2. Анализ содержания sIgA в назальном лаваже после проведения разных методов АСИТ у пациентов с аллергическим ринитом в сочетании с бронхиальной астмы в динамике (медианы).**

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

Корреляционный анализ подтвердил наличие связи средней силы между выраженностью аллергический 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.

Также в качестве биомаркера клинической эффективности АСИТ использован сывороточный уровень ИЛ-10, как продукта деятельности Т-рег лимфоцитов (рисунок 3).



**Рисунок 3. Анализ содержания ИЛ-10 в сыворотке крови после проведения разных методов АСИТ у пациентов с аллергическим ринитом 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.

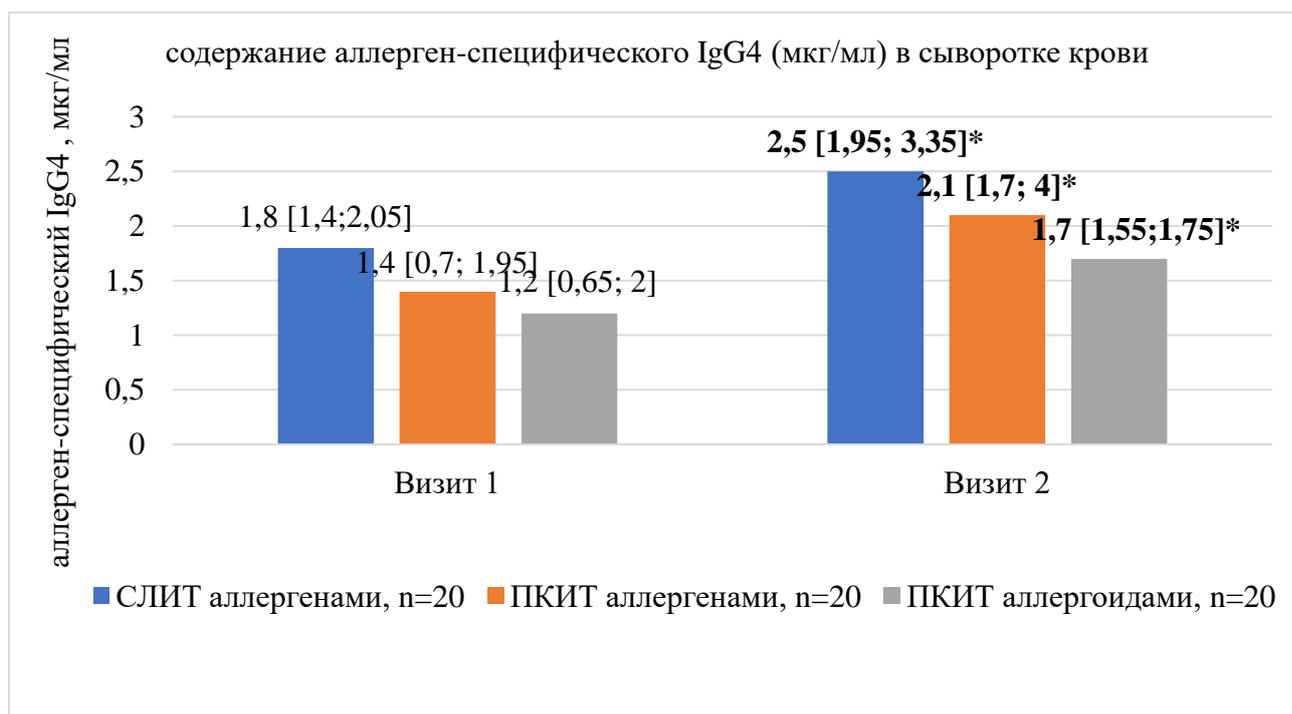
В нашем исследовании только в группе пациентов, получавших ПКИТ алергоидами, к концу поддерживающей фазы АСИТ уровень ИЛ-10 в сыворотке крови (визит 2 – 22,2 пг/мл [15; 26,6]) статистически значимо увеличился ( $p=0,006$ , кр. Уилкоксона) - в 2 раза по сравнению с исходными значениями (визит 1 – 9,8 пг/мл [9,4; 10,7]). При проведении сравнительного 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 алергоидами, отмечено статистически значимо более высокое значение ИЛ-10 в сыворотке крови (22,6 пг/мл [16,8; 40,3]) по сравнению 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 алергоидами повышенная продукция ИЛ-10 в сыворотке крови больных аллергическим ринитом в сочетании с бронхиальной астмой и без приводит к более эффективному уменьшению аллергического воспаления и формированию иммунологической толерантности.

Эффективная АСИТ связана с увеличением блокирующей активности сыворотки крови. Увеличение содержания аллерген-специфического IgG4 антител коррелируют с клиническим

улучшением. В проведенном нами исследовании уровень аллерген-специфического IgG4 в сыворотке крови увеличился ( $p=0,01$ , кр. Уилкоксона) в 1,6-2 раза, независимо от метода АСИТ (рисунок 4), 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).



**Рисунок 4. 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.

Все эти наблюдения свидетельствуют о том, что ПКИТ и СЛИТ экстрактами аллергенов и аллергоидами с единым стандартом PNU у пациентов с аллергическим ринитом в сочетании с бронхиальной астмой и без, оказывают иммуномодулирующее воздействие, приводят иммунологические параметры (ИЛ-10, аллерген-специфический IgG4), маркеры местного аллергического воспаления (ЕСР) и состояния мукозального иммунитета (sIgA) к среднепопуляционным значениям здорового человека и являются эффективным способом лечения поллинозов. Однако, необходимо учитывать, что статистически значимые изменения чаще происходили в группе, получавшей ПКИТ аллергоидами. Оценивая величину клинического эффекта в сезон цветения более выраженные изменения содержания локальных и системных биомаркеров отмечались также в группе, получавшей ПКИТ аллергоидами.

Одной из задач проведенного исследования являлось изучение безопасности различных методов АСИТ. На фоне СЛИТ отмечены побочные эффекты, связанные с приемом аллергена: боль в животе в 2 случаях (10%), зуд/отек ротовой полости в 2 (10%), слабость и головная боль в 1 случае (5%). Однако только в 3 случаях (15%) побочные эффекты 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.

На фоне подкожной АСИТ отечественными аллергенами чаще отмечались ( $p < 0,05$ ) более тяжелые местные реакции в виде гиперемии в месте введения аллергена более 2,5 см в диаметре и инфильтрата более 1 см (45%) по сравнению с алергоидами (15%).

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 алергоидами - 65%. Таким образом, потребность в дополнительной терапии при проведении ПКИТ аллергенами выше в сравнении с ПКИТ алергоидами и СЛИТ аллергенами.

Таким образом, СЛИТ обладают хорошим профилем безопасности. ПКИТ алергоидами 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. Тем не менее, необходимо тщательно взвешивать показания и противопоказания для СЛИТ и ПКИТ в каждом конкретном случае. 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.Для сравнения эффективности различных методов АСИТ применены анализы «затраты/эффективность», «затраты/полезность». Учитывая затраты на один курс различных методов предсезонной АСИТ был проведен анализ «затраты/эффективность» (СЕА). В качестве критерия эффективности использовали индекс КЖ, который был пересчитан в интервале от 0 до 1. 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 5)

**Таблица 5. Анализ затраты/эффективность при проведении разных методов АСИТ у пациентов с аллергическим ринитом в сочетании с бронхиальной астмой**

	Группа 1, n=20	Группа 2, n=20	Группа 3, n=20
<b>Затраты, руб.</b>	4542±3213	6965±2941	3841±1416
<b>Эффективность, QoI</b>	0,78±0,06	0,78±0,05	0,81±0,07
<b>Затраты/эффективность СЕА, руб./эффективность</b>	6486±4029	8887±3746	4754±771

При оценке эффективности терапии важен не только количественный результат, но и его качественная сторона (улучшение качества жизни), что нельзя определить при проведении анализа «затраты/эффективность». С этой целью использовался метод «затраты/полезность» (таблица 6). Оптимальным показателем «полезности», характеризующим качество жизни пациента, использовался QALY (quality-adjustedlife-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 6. Анализ затраты/полезность при проведении различных методов АСИТ у пациентов с аллергическим ринитом в сочетании с бронхиальной астмы**

Исследуемые группы	Инкрементные затраты ( $\Delta C$ )	Выигрыш в QALY ( $\Delta E$ )	КСЕ инкр = $\Delta C/\Delta E$ ,
<b>Группа 1, n=20</b>	2302	0,19	10339
<b>Группа 2, n=20</b>	3470	0,2	18006
<b>Группа 3, n=20</b>	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 клинико-экономического анализа с помощью методов «затраты/эффективность», «затраты/полезность» проведение одного курса предсезонной ПКИТ аллергоидами с позиции стоимость/эффективность/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 иммунотерапии 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 ( $p < 0,05$ ).

### **Практические рекомендации**

1. Подтверждена клиническая эффективность и безопасность подкожной и сублингвальной аллерген-специфической иммунотерапии экстрактами аллергенов и аллергоидами с единым стандартом PNU у пациентов с аллергическим ринитом в сочетании с бронхиальной астмой и без.
2. В качестве контроля проводимой терапии наряду с клиническими параметрами могут использоваться функциональные параметры, такие как показатели передней активной риноманометрии, респираторной функции легких.
3. В качестве мониторинга лабораторной эффективности могут использоваться ECP, sIgA - в назальном лаваже; ИЛ-10, аллерген-специфический IgG4 – в сыворотке крови.
4. При выборе метода терапии необходимо учитывать такие показатели как эффективность/безопасность/стоимость в каждом конкретном случае.

### **Список работ, опубликованных по теме диссертации**

1. Дробик О.С., Фомина Д.С., Горячкина Л.А, **Насунова А.Ю.** / Круглогодичный аллергический ринит - «простой насморк»? // Эффективная фармакотерапия. 2012. №1. С.38-44.
2. Горячкина Л.А., Дробик О.С., **Насунова А.Ю.** Поллинозы: современный взгляд на проблему. Вестник семейной медицины. 2012. №1. С.10-16.
3. Тезисы XX российский национальный конгресс «Человек и лекарство», Москва, 15-19 апреля 2013г. **Насунова А.Ю.** Эффективность аллерген-специфической иммунотерапии в лечении атопической бронхиальной астмы легкого течения.
4. **Насунова А.Ю.**, Дробик О.С., Битеева Д.В. Бронхиальная астма и вирусная инфекция: как и чем лечить. Астма и аллергия, 2013, 3, с. 30-34.
5. Дробик О.С., **Насунова А.Ю.**/ Клещи домашней пыли - невидимые факторы видимых проблем. Современные подходы к терапии клещевой аллергии. // **Медицинский совет.** 2013. №3. С.59-61.

6. **Насунова А.Ю., Дробик О.С.** Аллергический ринит. Возможности превентивной терапии. **Фарматека.** 2013. №s1.
7. Дробик О.С., **Насунова А.Ю.** Аллергический ринит: взгляд аллерголога. **Вестник оториноларингологии,** 2, 2014 с.83-85.
8. Горячкина Л.А, **Насунова А.Ю.** Роль антилейкотриеновых препаратов в терапии бронхиальной астмы. *Consilium medicum,* 2014, 16, №3, с.9-13.
9. Горячкина Л.А., **Насунова А.Ю.** Поллиноз: симптомы, диагностика и новые подходы к лечению. Справочник поликлинического врача. 2014. №4.с.54-58.
10. **Насунова А.Ю.,** Ненашева Н.М. Эффективность подкожной и сублингвальной иммунотерапии у пациентов с аллергическим ринитом и бронхиальной астмой. **Российский Аллергологический Журнал.** 2019. Том16. №1. с.103-106.
11. Себекина О.В., Ненашева Н.М., **Насунова А.Ю.** Барьерные методы защиты слизистой оболочки носа у пациентос с аллергическим ринитом. Эффективная фармакотерапия. 2019. т.15. №15. с.8-16.
12. **Насунова А.Ю.,** Ненашева Н.М. Сравнительная эффективность разных методов аллерген-специфической иммунотерапии у пациентов с поллинозом: открытое рандомизированное испытание. **Российский Аллергологический Журнал.** 2019. Т.16. №3. с35-46.

### **Список сокращений**

АР - аллергический ринит

АСИТ - аллерген-специфическая иммунотерапия

БА - бронхиальная астма

ИЛ – интерлейкин

ОФВ1 - объем форсированного выдоха за 1 секунду

ПКИТ – подкожная аллерген-специфическая иммунотерапия

ПСВ – пиковая скорость выдоха

СЛИТ - сублингвальная аллерген-специфическая иммунотерапия

ФВД - функция внешнего дыхания

ЕСР- эозинофильный катионный протеин

IgE - иммуноглобулин E

sIgA - секреторный иммуноглобулин А

IgG4 – иммуноглобулин G4