

**Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Государственный научный центр «Институт иммунологи»
Федерального медико-биологического агентства**

На правах рукописи

**КОЗУЛИНА
ИРИНА ЕВГЕНЬЕВНА**

**КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ, БЕЗОПАСНОСТЬ И
ЭКОНОМИЧЕСКАЯ ЦЕЛЕСООБРАЗНОСТЬ СУБЛИНГВАЛЬНОГО И
ПОДКОЖНОГО МЕТОДОВ АЛЛЕРГЕН-СПЕЦИФИЧЕСКОЙ
ИММУНОТЕРАПИИ**

14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

**Научный руководитель:
Курбачева Оксана Михайловна,
доктор медицинских наук, профессор**

Москва - 2017

Оглавление

Введение.....	4
1. Обзор литературы.....	11
1.1. Распространенность и особенности течения аллергических заболеваний... 11	
1.2. Эффективность различных методов аллерген-специфической иммунотерапии.....	18
1.2.1. Патологические аспекты аллерген-специфической иммунотерапии.....	18
1.2.2. Определение показаний к проведению аллерген-специфической иммунотерапии.....	20
1.2.3. Клиническая эффективность подкожной и сублингвальной аллерген- специфической иммунотерапии.....	22
1.2.4. Влияние комплаенса на эффективность терапии.....	26
1.3. Побочные действия аллерген-специфической иммунотерапии и их профилактика.....	29
1.4. Влияние подкожной и сублингвальной аллерген-специфической иммунотерапии на качество жизни пациентов.....	36
1.5. Экономическая эффективность аллерген-специфической иммунотерапии.....	40
2. Материалы и методы.....	47
2.1. Контингент исследуемых пациентов.....	47
2.2. Методы обследования.....	48
2.3. Методы лечения.....	49
2.4. Оценка эффективности АСИТ.....	52
2.5. Методы фармакоэкономического анализа.....	53
2.6. Статистический анализ.....	55
3. Результаты исследований.....	56
3.1. Изучение структуры и распространенности аллергических заболеваний среди молодого населения.....	56

3.2. Оценка распространенности сенсибилизации к мажорным и минорным аллергенам пыльцы березы среди пациентов, страдающих поллинозом с повышенной чувствительностью к аллергенам пыльцы деревьев.....	61
3.3. Сравнительная оценка клинической эффективности ПКИТ препаратом «Фосталь – аллерген пыльцы деревьев» и СЛИТ препаратом «Сталораль – аллерген пыльцы березы» у пациентов с поллинозом с повышенной чувствительностью к аллергенам пыльцы деревьев.....	63
3.4. Оценка влияния наличия сенсибилизации к мажорным и минорным аллергенам пыльцы березы на эффективность АСИТ натуральными экстрактами аллергенов пыльцы деревьев у пациентов с поллинозом с повышенной чувствительностью к пыльце деревьев.....	65
3.5. Сравнительная оценка безопасности ПКИТ препаратом «Фосталь – аллерген пыльцы деревьев» и СЛИТ препаратом «Сталораль – аллерген пыльцы березы» у пациентов с поллинозом с повышенной чувствительностью к аллергенам пыльцы деревьев.....	66
3.6. Сравнительный анализ экономической эффективности ПКИТ препаратом «Фосталь – аллерген пыльцы деревьев» и СЛИТ препаратом «Сталораль – аллерген пыльцы березы» у пациентов с поллинозом с повышенной чувствительностью к аллергенам пыльцы деревьев.....	68
4. Обсуждение результатов.....	72
Выводы.....	82
Список сокращений.....	84
Список литературы.....	85
Приложение.....	103

Введение

Актуальность темы исследования

Аллергия стала одной из самых распространенных патологий во всем мире. В настоящее время до 30% взрослого населения и до 50% детского населения земного шара страдают от этого заболевания. Причинами неуклонного роста и интенсивности заболеваний, прежде всего, являются расширение спектра потенциально опасных аллергенов, ухудшение экологии и качества продуктов питания. Ухудшение самочувствия человека неуклонно ведет к снижению работоспособности и успеваемости в учебных учреждениях, увеличению числа пропусков рабочих дней, связанных с обострением болезни, росту уровня личных затрат пациента и расходов государства на лечение и профилактику аллергических заболеваний [20].

Одним из наиболее часто встречаемых заболеваний, связанных с аллергией, является аллергический ринит (АР) - гетерогенное IgE-опосредованное воспаление слизистой оболочки носа, вызванное причинно-значимым аллергеном и характеризующееся наличием выделений из носа, затруднением носового дыхания, зудом в полости носа, пароксизмами чихания. Клинические проявления АР отличаются преходящим характером и могут претерпевать обратное развитие после прекращения контакта с аллергеном и/или на фоне адекватного лечения [24, 40, 70, 72, 106]. На долю сезонного АР приходится от 1 до 40% случаев, круглогодичного - от 1 до 18%. Наличие АР значительно увеличивает риск развития атопической бронхиальной астмы (БА).

По данным эпидемиологических исследований, от 74% до 81% больных БА, в зависимости от чувствительности к конкретным аллергенам, отмечают у себя наличие симптомов АР [124]. Являясь независимым фактором риска возникновения БА, АР оказывает существенное влияние на тяжесть ее течения [75]. Это подтверждается низкой эффективностью лечения БА у пациентов с сочетанием этих заболеваний [137], более высокой частотой обращаемости за медицинской помощью и госпитализации больных БА с сопутствующим АР и более высокими расходами на лечение [69, 147]. В этом плане лечение АР

рассматривается в качестве важного условия контроля течения БА [141]. В связи с этим, существует необходимость в совершенствовании способов и методов лечения АР и разработке соответствующих рекомендаций с учетом региональных особенностей распространенности и клинического течения этих заболеваний.

В настоящее время единственным этиологически и патогенетически обоснованным методом лечения IgE-зависимых аллергических реакций, который способствует развитию иммунологической толерантности к причинно-значимому аллергену, является аллерген-специфическая иммунотерапия (АСИТ). АСИТ является болезнь-модифицирующим лечением с высоким уровнем научной доказательной базы [15, 71, 79, 116, 149]. В процессе АСИТ происходят существенные сдвиги в иммунном ответе пациента при контакте с аллергеном, обусловленные не только изменениями антителообразования, но и снижением пролиферации Т-лимфоцитов, ингибированием миграции эозинофилов, базофилов, тучных клеток в ткани и угнетением экспрессии провоспалительных медиаторов, участвующих в реализации поздней фазы аллергической реакции, формировании аллерген-специфической тканевой гиперреактивности [15, 25, 50, 51, 117]. Клинически это выражается в снижении выраженности симптомов АР и аллергического конъюнктивита (АК), улучшении качества жизни (КЖ) пациента, уменьшении потребности в препаратах симптоматической терапии и возможности предупредить развитие БА у больных с АР [15, 71, 116].

Риск развития побочных реакций во время проведения подкожной АСИТ (ПКИТ), самой тяжелой из которых является анафилактический шок, необходимость частых визитов в клинику, боязнь инъекций и некоторые другие причины снижают комплаентность пациентов к этому виду лечения, а несвоевременное проведение АСИТ способствует прогрессированию аллергических заболеваний. Появление сублингвальных лечебных аллергенов открыли новую эру применения АСИТ, которая характеризуется высоким профилем безопасности, сопоставимой с ПКИТ эффективностью и большей приверженностью к лечению.

Хотя первое исследование по применению сублингвальной АСИТ (СЛИТ) было опубликовано около 25 лет назад, и за этот период было создано множество лечебных аллергенных продуктов для СЛИТ, недостаток прямых сравнительных контролируемых исследований относительно эффективности СЛИТ и ПКИТ поддерживает дискуссию о том, какой способ введения аллергена является более эффективным [58, 87, 103, 177]. Возможно, что меньшая эффективность СЛИТ, характерная для более ранних исследований, обусловлена использованием препаратов и схем с низкими ежедневными и курсовыми дозами лечебных аллергенов. В недавнем обзоре Европейской Академии аллергологии и клинической иммунологии показан дозо-зависимый терапевтический эффект АСИТ, при этом было отмечено, что повышение поддерживающей дозы для ПКИТ увеличивает риск развития побочных реакций, в то время как использование высоких доз при СЛИТ демонстрирует хороший профиль безопасности с существенным повышением эффективности [80]. Сравнительные исследования с использованием новых высокодозных лечебных аллергенов для СЛИТ продемонстрировали сопоставимую эффективность с ПКИТ [122, 134].

Кроме того, необходимо учитывать, что в мета-анализах сравнение эффективности СЛИТ и ПКИТ проводят относительно эффективности плацебо. При этом эффект сублингвального плацебо ниже эффекта инъекционного плацебо. Оптимальным в данной ситуации было бы проведение двойных слепых перекрестных плацебо-контролируемых исследований. В 2004 г были опубликованы результаты такого исследования, где сравнивали эффективность СЛИТ и ПКИТ у пациентов с сенсibilизацией к пыльце деревьев [122]. В одной группе пациенты получали активное лечение ПКИТ и сублингвальное плацебо, в другой – активное лечение СЛИТ и инъекционное плацебо, в третьей – сублингвальное плацебо и инъекционное плацебо. В данном исследовании была продемонстрирована сопоставимая эффективность СЛИТ и ПКИТ, существенно превышающая эффект плацебо [122].

Вместе с тем результаты мета-анализа рандомизированных плацебо-контролируемых европейских исследований свидетельствуют о неоднородности

статистических показателей. Обращает на себя внимание сравнительно небольшой опыт применения стандартизированных экстрактов аллергенов в нашей стране, недостаточное количество данных о результатах такого лечения, полученных на ограниченном количестве наблюдений, существует определенная сдержанность в назначении такого лечения в рутинной практике, что свидетельствует об актуальности дальнейших исследований этого направления.

Стоимость лечения является немаловажным фактором в выборе терапии. На сегодняшний день отсутствуют данные сравнительных фармакоэкономических исследований ПКИТ и СЛИТ в нашей стране.

Таким образом, актуальность темы определяется недостатком сравнительных исследований ПКИТ и СЛИТ, которые учитывали бы преимущества в эффективности, безопасности и экономической целесообразности выбора сублингвального или подкожного метода АСИТ с использованием современных лечебных аллергенов.

Цель исследования: проведение сравнительного клинико-экономического анализа подкожной и сублингвальной аллерген-специфической иммунотерапии с использованием современных стандартизованных лечебных аллергенов.

Задачи исследования:

1. Изучить структуру и распространенность аллергических заболеваний (АЗ) среди молодого населения, удельный вес сезонного АР и АК в сочетании или без БА у лиц с повышенной чувствительностью к аллергенам пыльцы деревьев и особенности их течения в условиях современного мегаполиса.

2. Оценить распространенность сенсибилизации к мажорным и минорным аллергенам пыльцы березы среди пациентов, страдающих сезонным АР и АК в сочетании или без БА, с повышенной чувствительностью к аллергенам пыльцы деревьев. Определить влияние наличия сенсибилизации к мажорным и минорным аллергенам пыльцы березы на эффективность АСИТ натуральными экстрактами аллергенов пыльцы деревьев у пациентов с поллинозом с повышенной чувствительностью к пыльце деревьев.

3. Провести сравнительный анализ экономической эффективности ПКИТ (препаратом «Фосталь – аллерген пыльцы деревьев») и СЛИТ (препаратом «Сталораль – аллерген пыльцы березы») у пациентов с поллинозом с повышенной чувствительностью к аллергенам пыльцы деревьев.

Научная новизна результатов исследования

Впервые проведен сравнительный анализ безопасности и клинической эффективности ПКИТ и СЛИТ с использованием современных стандартизованных лечебных аллергенов у пациентов с поллинозом с повышенной чувствительностью к аллергенам пыльцы деревьев, который продемонстрировал сопоставимую эффективность обоих методов при большей безопасности СЛИТ.

Впервые показано, что среди пациентов, страдающих сезонным АР и АК в сочетании или без БА у лиц с повышенной чувствительностью к аллергенам пыльцы деревьев, сенсibilизация к мажорному аллергену пыльцы березы Bet v 1 выявляется в 100 % случаев. Было показано, что наличие сенсibilизации к минорным аллергенам пыльцы березы Bet v 2 и Bet v 4 не коррелирует с наличием у этих пациентов орального аллергического синдрома (ОАС) и не влияет на эффективность АСИТ натуральными экстрактами аллергенов пыльцы деревьев.

Впервые проведен сравнительный анализ экономической эффективности ПКИТ (препаратом «Фосталь – аллерген пыльцы деревьев») и СЛИТ (препаратом «Сталораль – аллерген пыльцы березы») у пациентов с поллинозом с повышенной чувствительностью к аллергенам пыльцы деревьев с позиции «затраты/эффективность» и «затраты/полезность», который показал сопоставимую экономическую эффективность.

Проведено изучение распространенности АЗ среди молодого населения и особенности их течения в условиях современного мегаполиса, полученные данные были сопоставлены с показателям на 1992 г. За последние 20 лет отмечен прирост распространенности АЗ в данной возрастной группе, преимущественно за счет кожных процессов – АгД (с 4,5% до 9%) и крапивницы (с 13% до 18%), что с

одной стороны является отражением общемировой тенденции, а с другой стороны объясняется лучшим уровнем диагностики этих заболеваний на современном уровне.

Практическая значимость работы

Высокий уровень распространенности аллергических заболеваний у лиц молодого возраста и большой процент впервые выявленных случаев в результате эпидемиологического исследования свидетельствуют о необходимости включения консультации аллерголога в обязательный метод обследования в рамках диспансеризации молодого населения с целью своевременной диагностики и проведения профилактической терапии.

Показано, что при наличии четкого анамнеза сезонного аллергического риноконъюнктивита, обусловленного пылением деревьев (ежегодные обострения в апреле-мае, продолжительность анамнеза не менее 2 лет, сезонная потребность в симптоматической терапии, тенденция к утяжелению клинических проявлений из года в год), и подтвержденной сенсibilизации (положительные результаты кожных проб или уровень специфических IgE ≥ 2 класса; $\geq 0,7$ кМЕ/л) к аллергенам пыльцы деревьев/березы нет необходимости в определении сенсibilизации к Bet v 1 для решения вопроса о назначении курса АСИТ.

Показано, что СЛИТ с использованием новых высокодозных лечебных аллергенов может быть столь же эффективной, что и ПКИТ при сопоставимой экономической эффективности и большем профиле безопасности СЛИТ, что позволяет шире использовать АСИТ у большего контингента пациентов, которым она показана.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 103 страницах машинописного текста, содержит 10 таблиц, 7 рисунков. Диссертация включает в себя следующие разделы: введение, обзор литературы, материалы и методы, результаты собственных исследований, обсуждение результатов, заключение, выводы, список литературы, приложение. Библиография включает 179 источников, в том числе 46 отечественных и 133 зарубежных.

1. Обзор литературы

1.1. Распространенность и особенности течения аллергических заболеваний

Согласно современным представлениям, аллергия рассматривается как патологическая реакция (реакция гиперчувствительности) организма на воздействие веществ чужеродной природы, опосредованная иммунологическими механизмами [25, 36]. В большинстве случаев речь идет об IgE-опосредованных аллергических реакциях, которые включают в себя ряд заболеваний, патогенез которых связан с атопическими механизмами.

В течение исторически короткого периода аллергические болезни заняли ведущее место в структуре современной патологии человека, а темпы роста их распространенности позволяют рассматривать сложившийся уровень заболеваемости как своеобразную “пандемию”.

Одним из наиболее распространенных заболеваний этого класса является аллергический ринит (АР), представляющий собой гетерогенное IgE-опосредованное воспаление слизистой оболочки носа, вызванное причинно-значимым аллергеном и характеризующееся наличием выделений из носа, затруднением носового дыхания, зудом в полости носа, пароксизмами чихания. Клинические проявления АР отличаются преходящим характером и могут регрессировать после прекращения контакта с аллергеном или на фоне адекватного лечения [24, 40, 70, 106].

В зависимости от сроков манифестации заболевания, дифференцируют сезонную, обусловленную периодом палинации причинно-значимых растений, и круглогодичную, связанную с влиянием эпидермальных, бытовых или грибковых аллергенов, формы АР [106]. Согласно более поздней классификации Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA), различают интермиттирующую (симптомы ринита возникают в течение менее 4 дней в неделю, или менее 4 недель в году) и персистирующую (наличие симптомов ринита более 4 дней в неделю, или более 4 недель в течение года) формы АР [70, 72, 76].

Несмотря на существенный разброс статистических данных, АР является наиболее распространенной формой неинфекционного ринита [106] и

характеризуется высокой частотой встречаемости среди населения земного шара. В целом, по оценкам экспертов, АР страдают от 400 до 600 миллионов человек во всем мире [132, 142].

В различных регионах России распространенность АР достигает 12,7 - 24% [23]. В последние годы отмечается увеличение частоты встречаемости АР в 4-6 раз [19, 21]. Выявлены определенные различия показателей распространенности АР в различных регионах РФ (рисунок 1).

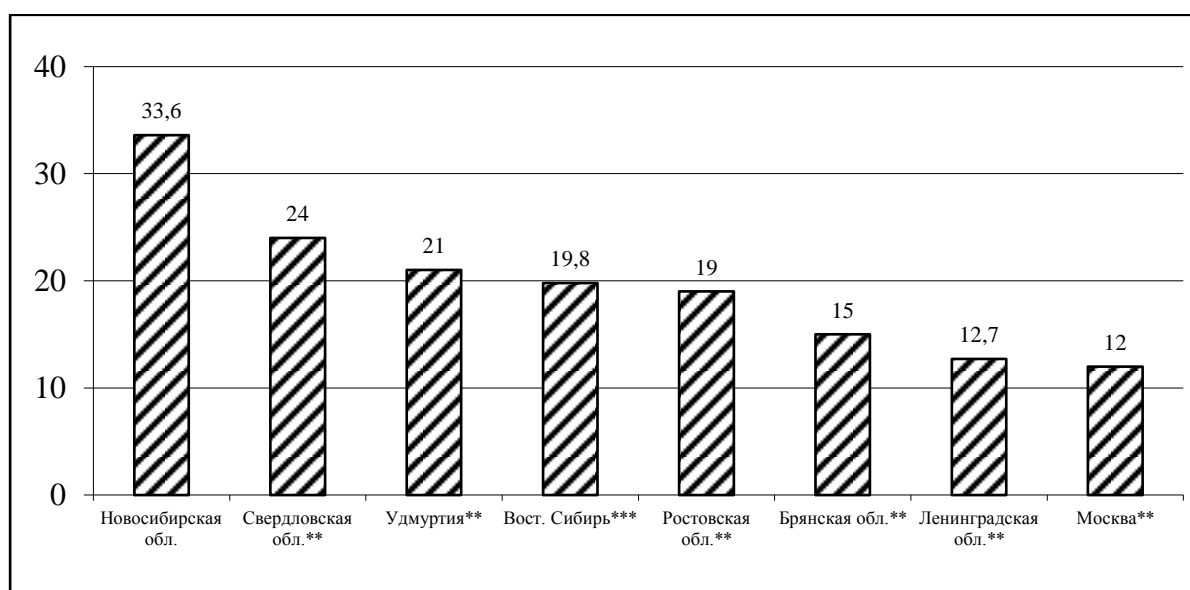


Рисунок 1 - Распространенность аллергического ринита (%) в различных регионах России (по данным: * - Елкина Т.Н. [17], ** - Ильина Н.И. [19], *** - Черняк Б.А. [43]).

Согласно официальным данным Минздрава РФ [37], на фоне высоких показателей заболеваемости АР в целом, отмечается их превалирование в Северо-Кавказском и Южном ФО (рисунок 2).

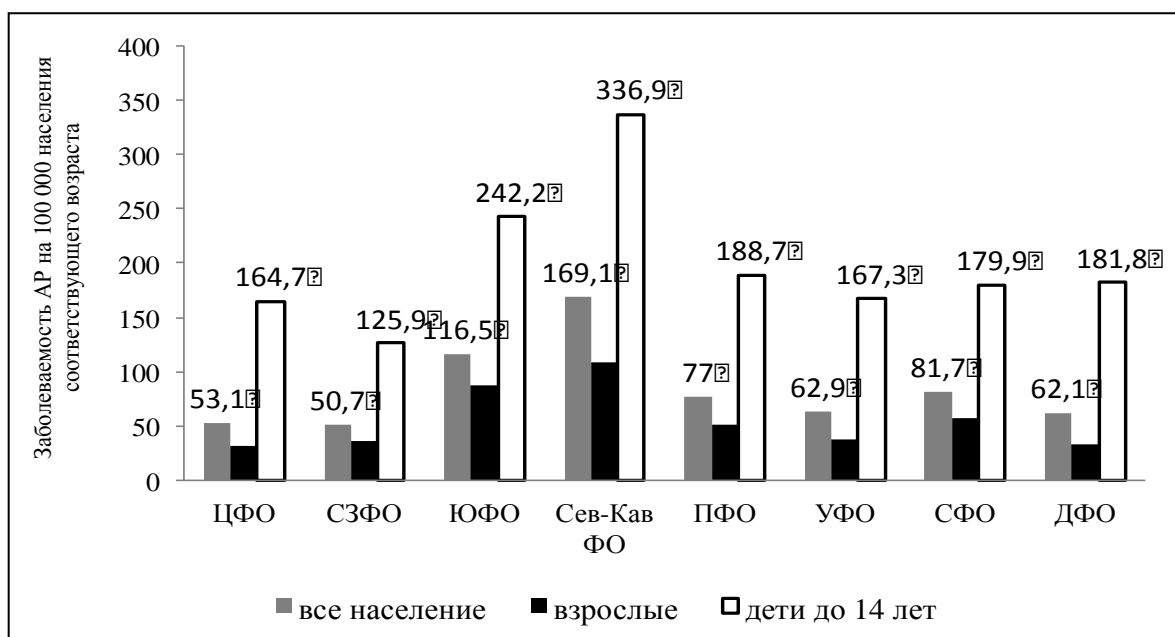


Рисунок 2 - Заболеваемость аллергическим ринитом в России по федеральным округам (на 100 000 населения, 2009 год) [37].

По меньшей мере, у 40-50% популяции Европы, США, Австралии, Новой Зеландии выявляется сенсibilизация к аэроаллергенам [56, 78, 157, 169].

На этом фоне распространенность АР среди взрослого населения европейских стран варьирует от 17 до 28,5% и, в среднем, составляет 25% [60, 61].

В США распространенность АР составляет 5-22%, достигая пиковых значений в детском и подростковом возрасте с тенденцией к уменьшению у пожилых людей [63]. В абсолютных значениях это составляет 20-40 млн. человек, из которых у 20% диагностируется сезонный АР, у 40% - круглогодичный и у 40% - смешанная форма АР [164].

Подчеркивается тот факт, что данные о распространенности АР не соответствуют реальному уровню заболеваемости, что связано, в частности, с гиподиагностикой этой патологии и незначительным количеством (0,3%) больных АР, находящихся на диспансерном наблюдении [21].

Это подтверждается и результатами целенаправленных исследований по программе «ISAAC», свидетельствующими о более высокой реальной

распространенности АР, показатели которой в 2 раза превышают соответствующие данные официальной статистики [13].

Перечисленные различия авторы связывают с недостаточно эффективным распознаванием легких проявлений аллергических заболеваний и значительным интервалом времени между первым появлением симптомов АР и диагностикой заболевания, который, например, у детей 2-4 лет составляет 6-7 лет, а у подростков - 4-5 лет.

Нередко своевременная диагностика АР обусловлена вполне обоснованными трудностями. В частности, это касается обследования детей раннего возраста, у которых назальная обструкция в большей части случаев может быть связана с причинами неаллергического характера, а тщательный анализ данных анамнеза и полноценное физикальное обследование, позволяющие заподозрить АР, затруднено [155, 166].

Следует подчеркнуть, что с возрастом спонтанная ремиссия симптомов АР и IgE - зависимого воспаления слизистой оболочки носа наблюдается сравнительно редко [135].

Несвоевременная диагностика АР отрицательно сказывается на эффективности лечения этого заболевания. Например, в США АР является причиной 3,5 млн. дней нетрудоспособности и 2 млн. дней пропусков школьных занятий в течение года.

По данным ежегодного кросс-секционного исследования (National Health Interview Survey) потери производительности, связанные с АР (по оценкам за 1995 г.) в денежном выражении составляют 601 млн. долларов [88].

Кроме этого, АР является причиной почти 2-х кратного увеличения частоты посещений врача и расходов на лекарства [133].

В значительной степени это обусловлено недостаточным контролем симптомов АР в процессе лечения [156].

Как известно, самым распространенным симптомом АР является умеренная или тяжелая заложенность носа, которая обнаруживается у 55%, а у 44% сопровождается умеренными или тяжелыми симптомами АК [129]. Вместе с тем,

по результатам опроса врачей, хороший контроль носовых и глазных симптомов в процессе лечения больных АР и АК наблюдается только у 45,4% и 51,3% пациентов. При этом в целом, 43,3% опрошенных вынуждены были использовать для лечения АР два или более лекарственных средств [83].

Наличие АР оказывает отрицательное влияние на качество жизни таких пациентов. Результаты исследований, проведенных в ряде Европейских стран и в США, свидетельствуют о том, что пациенты с АР достоверно чаще, по сравнению с врачами, оценивают течение своего заболевания, как более тяжелое [83, 160].

Установлено, что существенное отрицательное влияние АР на бытовую и общественную активность наблюдается у 33% пациентов [129]. Более выраженные отрицательные изменения качества жизни отмечали лица с персистирующим течением заболевания, однако нарушения, связанные с выполнением профессиональных обязанностей и/или повседневной активностью наблюдаются примерно у 2/3 пациентов с интермиттирующим АР [160]. Вместе с тем, примерно 30% врачей, по данным исследования, проведенного в США, недооценивают серьезность АР и его влияние на профессиональную деятельность или школьную успеваемость пациентов [129].

Отрицательное влияние АР на качество жизни больных, ограничения их физической и социальной активности, а также значительные финансовые издержки, обусловленные расходами на лечение, связаны с необходимостью лечения сопутствующей патологии, в патогенезе которой АР играет значительную роль. В первую очередь это касается БА, хронического синусита, среднего отита, инфекций верхних дыхательных путей, полипоза носа [133].

Высокая частота ассоциированного течения АР и БА связана с общностью морфо-функциональных механизмов дыхательных путей и сходными иммунопатологическими сдвигами, играющими важную роль в патогенезе этих заболеваний [12, 24, 33, 70, 72, 73, 76, 163].

Считается, что, по крайней мере, у четырех из пяти больных БА обнаруживается АР и у одного из четырех пациентов с АР – БА [89]. По данным эпидемиологических исследований, от 74% до 81% больных БА, в зависимости от

чувствительности к конкретным аллергенам, отмечают у себя наличие симптомов ринита [124]. Близкие к этим показатели были получены в исследовании Shah A. и Pawankar R., наблюдавшими АР у 80% больных БА [157]. Terreehorst I. с соавторами констатировали наличие симптомов АР практически у 100% пациентов БА [171]. В других исследованиях была выявлена меньшая частота встречаемости АР у больных БА. Сообщается о наличии БА у 49% пациентов с АР [143]. В материалах исследований, выполненных в рамках программы Global Strategy for Asthma Management and Prevention (GINA), отмечается, что наличие БА имеет место у 37% пациентов с АР, а у 65% встречается АК [100].

Установлено, что частота встречаемости АР у больных БА увеличивается с возрастом. В частности, у детей в возрасте до 1 года симптомы АР или атопического дерматита (АтД) имели место в 38% наблюдений, а у обследованных 12 лет этот показатель возрос в 1,5 раза и составил 67% [57, 165].

Среди детей школьного возраста встречаемость клинических признаков БА у восьмиклассников достигает - 13,4% и - 15,8% среди первоклассников, симптомов АР - 33,4% среди восьмиклассников и 20,5% среди детей 6-7 лет, симптомов АтД - 5,5% у первоклассников и 4,1% - у восьмиклассников [45].

По данным Morais-Almeida M. среди 5018 детей в возрасте 3-5 лет, симптомы интермиттирующего АР (наличие более чем 1 признака ринита - чихание, зуд носа, заложенность носа или ринорея) в течение 1 года имели место у 43,4%, а в качестве сопутствующих заболеваний отмечалась БА, пищевая аллергия, а также наличие семейной предрасположенности к развитию аллергии [131]. Считается, что у 59-85% пациентов всех возрастных групп АР предшествует проявлению БА или развивается одновременно с ней [2].

Патогенетическая связь между этими заболеваниями подтверждается наличием повышенной реактивности бронхов у больных АР, как специфической, возникающей в ответ на провокационные ингаляционные тесты с аллергеном, так и неспецифической при ингаляционных воздействиях холинолитиками или холодным воздухом [32, 113].

О рефлекторном механизме развития этих эффектов свидетельствует

возникновение бронхоспазма в ответ на холодовую стимуляцию слизистой оболочки носа у больных с удаленной гортанью, у которых отсутствует сообщение между верхними и нижними отделами дыхательных путей [64].

Являясь независимым фактором риска возникновения БА, АР оказывает существенное влияние на тяжесть ее течения [75]. Это подтверждается низкой эффективностью лечения БА у пациентов с сочетанием этих заболеваний [137], более высокой частотой обращаемости за медицинской помощью и госпитализации больных БА с сопутствующим АР и более высокими расходами на лечение [69, 134]. В этом плане лечение АР рассматривается в качестве важного условия контроля симптомов БА [141].

Таким образом, результаты клинических, эпидемиологических и экспериментальных исследований убедительно свидетельствуют о повсеместной высокой распространенности АР и существовании отчетливых зависимостей между наличием АР и другими заболеваниями, в частности БА. В этом плане АР рассматривается как один из компонентов системного патологического процесса, диагностика и лечение которого требуют скоординированного подхода различных специалистов, в первую очередь аллергологов-иммунологов и оториноларингологов.

Своевременное и оптимальное лечение АР может помочь предотвратить развитие/ухудшение течения БА. В связи с этим, существует необходимость в совершенствовании способов и методов лечения АР и БА и разработке соответствующих рекомендаций с учетом региональных особенностей распространенности и клинического течения этих заболеваний.

1.2. Эффективность различных методов аллерген-специфической иммунотерапии

1.2.1. Патофизиологические аспекты аллерген-специфической иммунотерапии

АСИТ, или иммунологическая десенситизация, является единственным этиологически и патогенетически обоснованным методом лечения IgE-зависимых аллергических реакций, который способствует развитию иммунологической толерантности к причинно-значимому аллергену. В основе метода лежит систематическое введение в организм пациента возрастающих доз аллергена, ответственного за клинические проявления заболевания. В результате снижается чувствительность организма к естественной экспозиции данного аллергена, т.е. формируется специфическая гипосенсибилизация.

Несмотря на длительную историю, вопросы повышения эффективности лечения аллергии остаются одним из приоритетных направлений современной клинической медицины. Согласно официальной версии, первое сообщение о снижении выраженности симптомов сезонного АР и БА после инъекций водных экстрактов аллергенов трав было опубликовано Curtis в 1900 г., то есть спустя почти сто лет после описания симптомов сенной лихорадки G.Bostock (1819 г.), и практически через полвека после того, как M. Wyman доказал, что причиной сезонного ринита является повышенная чувствительность к пыльце растений.

В 1902 г. P. Portier и C. Richet описали анафилактическую реакцию у собак, сенсibilизированных токсинами морской свинки, благодаря чему была установлена связь между внезапной смертью людей с эпидермальной аллергией в ответ на введение им лошадиной сыворотки. А спустя шесть лет, А.М. Безредка (1908) установил, что повторные инъекции антигена в возрастающих дозах предупреждают развитие анафилаксии у экспериментальных животных [6].

Фактически, АСИТ берет свое начало с 1911 г. после публикации Freeman J. и Noon L. результатов собственных исследований о значении предсезонных подкожных инъекций пыльцевых экстрактов в возрастающих дозах в лечении сенной лихорадки [98, 136].

В настоящее время АСИТ представляет собой единственный метод патогенетического лечения аллергии, является одним из наиболее эффективных вариантов терапии, позволяющий осуществлять контроль течения аллергической реакции.

Важным этапом в углублении представлений о механизмах АСИТ было открытие IgE [108-110], что позволило патогенетически обосновать применение АСИТ при IgE-опосредованных аллергических состояниях.

Вместе с тем, несмотря на некоторое уменьшение уровня IgE, по сравнению с исходным, прямая связь между степенью торможения продукции IgE и выраженностью положительного клинического эффекта на фоне АСИТ отсутствует [26].

Показано, что в процессе АСИТ происходят существенные изменения в иммунном профиле организма пациента, обусловленные не только изменениями антителообразования, но и снижением пролиферации Т-лимфоцитов, ингибированием миграции эозинофилов, базофилов, тучных клеток в ткани и угнетением экспрессии провоспалительных медиаторов, участвующих в реализации поздней фазы аллергической реакции, формировании аллергенспецифической тканевой гиперреактивности [15, 25, 50-51].

В процессе эффективной АСИТ наблюдается увеличение содержания Т-регуляторных лимфоцитов (Т-reg), ответственных за переключение Th2-иммунного ответа, для которого характерны продукция ИЛ-4, ИЛ-13, стимуляция синтеза IgE и усиление аллергической реакции, на Th1-иммунный ответ. Эти изменения сопровождаются повышением уровня ИЛ-10 и трансформирующего фактора роста бета-1 (TGF- β 1), ингибированием синтеза IgE с одновременным увеличением продукции невоспалительных изотипов IgG4 и IgA [117]. Считается, что уменьшение сезонных пиковых концентраций IgE в процессе АСИТ связано с блокирующим действием изотипов IgG4, препятствующих связыванию IgE с аллергеном [99, 159].

Вместе с тем, существуют определенные различия в оценке значения изменений факторов клеточного и гуморального иммунитета и их связи с

динамикой клинических проявлений заболевания при применении разных методов АСИТ.

1.2.2. Определение показаний к проведению аллерген-специфической иммунотерапии

Согласно Международному консенсусу [116] и Федеральным клиническим рекомендациям по проведению АСИТ [27], показаниями к назначению АСИТ при ингаляционной аллергии является:

- анамнез АР (риноконъюнктивита) средней или тяжелой степени проявлений в сочетании с / или без легкой и среднетяжелой формой атопической БА не менее 2 лет для пыльцевой сенсibilизации и не менее 12 месяцев для круглогодичной сенсibilизации;

- четкая связь обострения заболевания с контактом с причинно-значимым аллергеном (сезонные обострения, соответствующие региональному календарю пыления причинно-значимых аллергенов для пыльцевой сенсibilизации);

- потребность в симптоматической терапии,

- подтвержденная сенсibilизация (положительные результаты кожных проб и/или уровень специфических IgE ≥ 2 класса реакции; $\geq 0,7$ кМЕ/л).

Что касается пациентов, имеющих обострения в весенний период (апрель-май), у части пациентов отмечается моносенсibilизация к какому-либо одному аллергену (например, только к пыльце березы), но в большинстве случаев выявляется сенсibilизация к нескольким аллергенам внутри одной группы (не только к пыльце березы, но и к пыльце других деревьев: ольхи, орешника и др.).

Общеизвестным является факт наличия общих мажорных (основных) белков аллергенов среди родственных причинно-значимых растений. Так, наибольшей значимостью у лиц с повышенной чувствительностью к аллергенам из пыльцы деревьев обладает основной белок аллергена березы Bet v 1 (более 95 % из них сенсibilизированы к Bet v 1, и около 60 % сенсibilизированы исключительно к Bet v1). В экспериментах было показано, что у лиц с повышенной чувствительностью к пыльце лецины и орешника, связывание IgE с

Bet v 1 предотвращает дальнейшее связывание IgE с основными белками лещины *Aln g 1* и орешника *Cog a 1*. Эти результаты дали основание предположить, что связывание IgE с основными аллергенами всех трех родственных деревьев сводится к общим эпитопам [107]. Идентичность аминокислотной последовательности между изоформами *Cog a 1* и изоформами Bet v 1 составляет 71-73% [74]. Наличие структурной гомологии обуславливает перекрестные аллергенные реакции. Так, лица, имеющие повышенную чувствительность к аллергену березы, одновременно реагируют на пыльцу орешника, ольхи.

В Европе при проведении АСИТ используют как препараты смеси родственных аллергенов семейства *Березовые* (березы, ольхи, лещины и граба), так и препараты аллергена пыльцы березы. При проведении нескольких двойных-слепых плацебо-контролируемых исследований не было выявлено статистически значимого различия между группами пациентов, получавших лечение АСИТ смесью аллергенов пыльцы трех деревьев (березы, ольхи, лещины), по сравнению с проведением АСИТ смесью основных аллергенов пыльцы березы [144, 175]. Хотя молекулярный анализ продемонстрировал, что аллергены всех трех деревьев высоко идентичны, вероятно, сложность аллергенной структуры объясняет склонность клиницистов к предпочтительному назначению смеси родственных аллергенов, по сравнению с проведением АСИТ одним аллергеном. Действительно, нельзя исключить, что некоторые пациенты, страдающие поллинозом, могут демонстрировать атипичный аллергенный профиль. В этом случае, назначение смеси родственных аллергенов может обойти эту проблему.

Существует мнение, что эффективность АСИТ можно прогнозировать с помощью тестов с рекомбинантными аллергенами (компонентная аллергодиагностика) [174]. Если аллергические реакции у пациента обусловлены сенсibilизацией к основному компоненту аллергена (например, Bet v 1 пыльцы березы), с высокой степенью вероятности можно прогнозировать высокий терапевтический эффект от АСИТ с экстрактом пыльцы березы, который будет содержать высокую концентрацию этого компонента [174]. С другой стороны, если пациент чувствителен к другому, не к главному компоненту аллергена

(например, к Bet v 2 или Bet v 4 пыльцы березы), иммунотерапия с экстрактом, возможно, содержащим Bet v 1 будет недостаточно эффективной [174]. Некоторые исследователи высказывают опасения, что АСИТ с аллергенными компонентами, к которым пациент нечувствителен, может вызвать развитие новой сенсibilизации, что скорее ухудшит симптомы, чем устранил их.

По результатам других исследований феномен перекрестной реактивности между родственными аллергенами обуславливает не только эффективность АСИТ при использовании лишь основных (мажорных) аллергенов, но и снижение перекрестной пищевой непереносимости [29, 120].

Ввиду отсутствия эпидемиологических данных по России, актуальным представляется оценить распространенность сенсibilизации к мажорным и минорным аллергенам пыльцы березы среди пациентов, страдающих поллинозом с повышенной чувствительностью к аллергенам пыльцы деревьев.

1.2.3. Клиническая эффективность подкожной и сублингвальной аллерген-специфической иммунотерапии.

Несмотря на сходство иммунологических изменений при проведении АСИТ разными методами (ПКИТ или СЛИТ), результаты клинических исследований не позволяют сделать однозначное заключение о большей клинической эффективности и безопасности того или иного метода [58, 87, 177].

Сообщается о возникающей в процессе лечения необходимости изменения методики АСИТ. По данным Рајно G. с соавт., почти каждый десятый пациент (7,9%) в возрасте 4-18 лет, получавший СЛИТ был переведен на ПКИТ из-за недостаточной эффективности лечения и, примерно, у такого же количества (8,3%) ПКИТ была заменена на СЛИТ по причине местных или системных осложнений [140].

Показана более высокая, по сравнению со СЛИТ, иммунологическая эффективность ПКИТ в отношении аллергенов таракана, заключающаяся в увеличении продукции IgG4 и уменьшении – специфического IgE [178].

Клиническая оценка результатов АСИТ по данным обзора

рандомизированных контролируемых исследований свидетельствует о доказанной краткосрочной и среднесрочной эффективности ПКИТ и СЛИТ при лечении аллергии к пыльце трав, однако отмечается определенная сдержанность в определении результативности СЛИТ в отношении других сезонных аллергенов, в частности пыльцы деревьев [103].

По другим данным, полученным в ходе двойных слепых плацебо-контролируемых рандомизированных исследований, оценивавших эффективность и безопасность применения СЛИТ с помощью препаратов Oralair® и Grazax®, по сравнению с ПКИТ, у пациентов с сезонным АР не выявлено реальных преимуществ ПКИТ перед СЛИТ [90, 134]. Кроме этого, авторы подчеркивают более низкую годовую стоимость применения СЛИТ с использованием препарата Oralair® [90].

Влияние СЛИТ на выраженность симптомов АР и потребность в дополнительных лекарственных средствах, по сравнению с плацебо, были изучены Wilson D.R. [176]. С этой целью авторы проанализировали результаты 22 рандомизированных контролируемых исследований с участием 979 больных АР с подтвержденной чувствительностью к аллергену, получавших СЛИТ или плацебо. Отмечена безопасность метода, применение которого позволяет значительно уменьшить симптомы и необходимость в дополнительном лечении АР.

Вместе с тем, подчеркивается, что эффективность СЛИТ, по сравнению с другими используемыми методами лечения, в частности ПКИТ, изучена в относительно немногих исследованиях и нуждается в уточнении. Отмечается необходимость дальнейших исследований по определению оптимальных доз аллергена и уточнение показаний к тому или иному методу АСИТ у каждого конкретного пациента.

Мета-анализ 42 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, в которых оценивалась эффективность СЛИТ у 2011 пациентов с симптомами АР и АК, по сравнению с плацебо (1947 пациентов), показал, что в целом, СЛИТ умеренно эффективна в снижении как общей, так и индивидуальной

суммы баллов глазных симптомов у пациентов с АР и АК [81]. Вместе с тем, авторы отмечают, что, несмотря на использование корректных критериев отбора работ, включенных в исследование, существуют определенные недостатки качества доказательной базы, связанные, в ряде случаев, с неадекватным описанием результатов, статистической неоднородностью данных. Подчеркивается потребность в дальнейших крупных, хорошо спланированных исследованиях по изучению долгосрочной клинической и экономической эффективности СЛИТ.

Обобщение результатов лечения ограниченного числа пациентов (58 человек) показало, что, с одной стороны, клиническая эффективность СЛИТ статистически не отличалась от результатов ПКИТ, и обе стратегии демонстрировали хорошую результативность, по сравнению с плацебо, при лечении АР и АК, вызванного пылью березы [122]. По мнению авторов, благодаря более высокому профилю безопасности СЛИТ может быть более предпочтительной [122].

Считается, что ПКИТ остается методом выбора при лечении АР и АК, БА, а также отдельных случаев АтД, в особенности у больных с повышенной чувствительностью к домашней пыли и ее компонентам, а СЛИТ, отличаясь высоким профилем безопасности, эффективна при аллергии к пыльце трав и амброзии [173].

На основании результатов систематического обзора 8 рандомизированных контролируемых исследований по сравнительной оценке эффективности ПКИТ и СЛИТ при наличии АР и АК с/без БА, входящих в базы данных MEDLINE, Embase и Cochrane Central Register of Controlled Trials сделан вывод о большей эффективности ПКИТ, по сравнению со СЛИТ, в отношении контроля симптомов БА и снижения потребности в дополнительной медикаментозной терапии при рините (низкий уровень доказательств), а также – уменьшения выраженности назальных и глазных симптомов (умеренный класс доказательств) [85]. Авторы обзора отмечают недостаточный уровень доказательств преимуществ ПКИТ по сравнению со СЛИТ и подчеркивают необходимость дополнительных

исследований для обоснованного принятия клинических решений.

Анализ 61 клинического рандомизированного контролируемого исследования позволил констатировать, что ПКИТ в отношении одного аллергена уменьшает симптомы астмы, ринита, конъюнктивита, снижает потребность пациентов в дополнительном лечении, улучшает качество их жизни по сравнению с плацебо [93].

В дальнейшем, обновленные мета-анализы, в целом, подтвердили статистически значимые преимущества для ПКИТ и СЛИТ по сравнению с плацебо у взрослых и, в меньшей степени, у детей, и отсутствие превосходства одного метода над другим [91]. Вместе с тем, в этих исследованиях подчеркивается необходимость дальнейших исследований для определения сравнительной эффективности ПКИТ и СЛИТ.

Таким образом, в настоящее время АСИТ рассматривается, как один из важнейших методов патогенетического лечения аллергии, оказывающий воздействие на механизмы развития аллергического воспаления [14-15]. В значительной степени это связано с такими известными эффектами АСИТ, как переключение Th2-типа иммунного ответа на Th1-тип, ингибирование ранней и поздней фаз IgE-зависимой аллергической реакции, снижение клеточной миграции и уменьшение как аллерген-специфической, так и неспецифической тканевой гиперреактивности.

Вместе с тем, несмотря на более чем 100-летний опыт применения АСИТ, существует определенная неоднозначность в оценке эффективности различных методов АСИТ. В связи с этим, в современных исследованиях, выполненных на основе принципов доказательной медицины, подчеркивается, в частности, необходимость дальнейших работ по сравнительной оценке ПКИТ и СЛИТ с целью определения их эффективности и безопасности.

1.2.4. Влияние комплаенса на эффективность терапии

При оценке эффективности любой терапии нельзя не принимать во внимание такую важную составляющую лечебного процесса, как комплаенс. Ранее в медицине предполагалось, что каждый пациент неукоснительно исполняет предписания врача. Действительно, большинство пациентов соблюдали рекомендации врачей, авторитет которых был велик. Однако постепенно ситуация изменилась и внимание медицинского сообщества все чаще стали привлекать случаи несоблюдения больными полученных рекомендаций. В связи с этим в 1976–1979 гг. D. Sackett и R. Haynes [105, 153] дали определение понятию «комплаенс», после чего оно стало неотъемлемой частью оценки эффективности лечебного процесса в повседневной клинической практике и при проведении научных исследований.

Значение англицизма «комплаенс» и сходных с ним понятий нуждается в пояснении из-за отсутствия единого понимания терминологии. Термин «комплаенс» (от англ. compliance – уступчивость, податливость) – это мера, характеризующая правильность выполнения больным рекомендаций врача: лекарственного лечения, нелекарственных процедур, изменения образа жизни и т. д. Также используется термин «приверженность лечению» (от англ. adherence to medication). Иногда в зарубежной литературе используется понятие «согласие с лечением» (concordance with medication). Перечисленные термины (комплаенс, приверженность лечению, согласие с лечением) неравнозначны. Понятие «комплаенс» наделено ярким оттенком патернализма (в данном случае – влиятельного отношения врача на пациента), поскольку оценивает правильность соблюдения больным медицинских рекомендаций без учета его собственного отношения к лечению [16]. Принцип партнерства, на основании которого рекомендуется выстраивать взаимоотношения врача и больного в настоящее время [46], определяет предпочтительность использования термина «согласие с лечением». Это понятие учитывает точку зрения пациента по отношению к проводимой терапии. Иногда используют понятия, трактовка которых еще более широка: «терапевтическое сотрудничество» и «терапевтический альянс» [16]. Эти

термины описывают не только правильность соблюдения больными назначений врача и их согласие придерживаться медицинских рекомендаций, но и качество взаимоотношения пациентов с системой медицинской помощи (например, желание посещать медицинское учреждение, степень доверия к врачу и т. д.).

Отсутствие терапевтического сотрудничества является одной из причин несоответствия данных об эффективности лекарственных средств, полученных в строго спланированных исследованиях, и результатов лечения, наблюдающихся в условиях повседневной клинической практики [16].

По оценке ВОЗ, примерно половина всех больных не соблюдают рекомендаций врача [49]. Модели некомплаентного поведения различны. Больной может полностью отказаться от лечения, принимать его нерегулярно, менять или перераспределять дозу лекарственного средства. Некоторые пациенты принимают те лекарства, от которых, по их мнению, можно получить больше пользы или меньше вреда, чем от препаратов, назначенных врачом (один из вариантов самолечения).

Качество терапевтического сотрудничества зависит от комплекса различных факторов. Среди них можно выделить следующие группы: психологические особенности больного, клинические особенности заболевания, особенности терапевтической программы, социальные факторы и факторы, связанные с организацией медицинской помощи. В каждой из этих групп есть факторы, способствующие формированию комплаенса и разрушающие его [16].

Обращаясь за помощью к врачу, больной рассчитывает на быстрое улучшение состояния. Однако возможности современной медицины ограничены. В ряде случаев субъективно тягостные симптомы заболевания сохраняются долгое время, и для их ослабления необходимо продолжительное лечение. Несоответствие результатов лечения ожиданиям больного правомерно может привести к возникновению разочарования и появлению сомнения в квалификации врача и правильности проводимой терапии. Больные перестают соблюдать медицинские рекомендации («зачем принимать эти лекарства, если они не помогают»), отказываются от помощи, консультируются у новых специалистов.

Таким образом, качество терапевтического сотрудничества зависит от продолжительности лечения. При длительной терапии оно значительно хуже, чем при краткосрочном приеме лекарств [16].

Как раз АСИТ относится к долгосрочному профилактическому лечению, ранний эффект от которого пациент сможет увидеть лишь через 6-12 мес. В данном случае нельзя не учитывать общее правило, что чем длительнее терапия, тем хуже качество комплаенса.

Одним из основных препятствий на пути к формированию терапевтического сотрудничества является развитие побочных эффектов лекарственной терапии. В первую очередь это относится к неожиданным, субъективно тягостным и длительным нежелательным явлениям [16]. Учитывая то, что при проведении АСИТ, возможно развитие системных реакций, самой тяжелой из которых является анафилактический шок, отсутствие/недостаточное информирование пациента о возможности таких побочных реакций, частоте их встречаемости и мерах предотвращения может привести к нежелательным последствиям и повлиять на приверженность данному лечению.

Оптимизация терапии подразумевает подбор удобного режима приема лекарств и его включение в жизненный стиль больного. Можно исходно предположить, что на комплаенс как СЛИТ, так и ПКИТ будут влиять индивидуальные характерологические особенности пациента, что необходимо учитывать при выборе метода АСИТ. Важно активное участие пациента в данном вопросе, учет его мнения при выборе метода АСИТ. При соблюдении этого условия у больного появляется чувство ответственности за успех терапии, и он будет лучше следовать тактике лечения, выработанной совместно с врачом. При недостаточной эффективности АСИТ в каждом конкретном случае необходимо в первую очередь рассматривать вероятность низкого комплаенса.

1.3. Побочные действия аллерген-специфической иммунотерапии и их профилактика

Как и любое другое лечебное воздействие, АСИТ может сопровождаться возникновением нежелательных явлений и осложнений местного и/или системного характера [15]. Вероятность таких событий и, в особенности, потенциально угрожающих жизни побочных системных реакций является серьезной проблемой практического применения АСИТ. Поэтому выяснение возможных факторов риска местных и системных реакций и их анализ при различных методах АСИТ играют важную роль в совершенствовании лечения аллергических заболеваний и повышении безопасности АСИТ [94]. Актуальность этих вопросов подтверждается многочисленными исследованиями, посвященными данной проблеме.

В ретроспективном исследовании, включавшим 386 пациентов с круглогодичным ринитом, проходившими курс АСИТ с применением стандартизованного экстракта *Dermatophagoides farinae*, было показано, что частота системных побочных реакций в перерасчете на одного пациента составила 6,22 %, в перерасчете на инъекцию 0,12 % [138]. По данным авторов, время начала реакций колебалась от 3 до 30 мин (в среднем - 11,3 мин) после введения раствора аллергена. При этом отмечается, что частота системных реакций у пациентов с высоким уровнем IgE (> 1000 ед/мл), БА и/или АТД достигала 66,67% (12/18), а у лиц, не имевших перечисленных факторов этот показатель составил 1,64 %. Авторы полагают, что указанные состояния повышают вероятность возникновения системных реакций при АСИТ на 75 % [138].

В известной степени это подтверждается данными Voquete M. с соавт., которые не наблюдали каких-либо серьезных побочных реакций у детей 5-13 лет без астматических симптомов, получавших АСИТ с экстрактом пыльцы березы и (или) тимофеевки, по сравнению с контрольной группой, в которой применялась только фармакотерапия [67]. Наряду с безопасностью, авторы подчеркивают эффективность АСИТ, которая в перспективе (в течение 2 лет после лечения)

достоверно снижает риск возникновения БА.

В другом клиническом наблюдении системные побочные реакции на фоне СЛИТ у пациентов с АР в возрасте 8-20 лет, который у 63% обследованных сочетался с БА, были отмечены в 11% случаев и в большинстве своем характеризовались ухудшением назальных симптомов, возникновением хрипов, а у 1 пациента – развитием ангионевротического отека и крапивницы [151].

Отмечается, что, несмотря на положительное влияние АСИТ на клинические проявления БА, при этом заболевании сохраняется риск тяжелых осложнений на фоне АСИТ [48].

В 1987 г. в США были опубликованы данные о 46 летальных случаях, произошедших при проведении АСИТ или кожного тестирования, начиная с 1945 г. [126]. Было установлено, что у 4 из 24 погибших, получавших АСИТ, в анамнезе имели место побочные реакции, у 11 была высокая степень чувствительности к аллергенам, четырем были введены недавно приготовленные экстракты пыльцы растений. Из шести погибших, которым проводилось кожное тестирование, у пяти не было предварительного тестирования. Вместе с тем, перечисленные признаки и симптомы не были постоянными, что, по мнению авторов, затрудняет их использование для точного прогнозирования летального исхода в таких случаях.

Анализ результатов анкетирования врачей – членов Американской академии аллергии, астмы и иммунологии - позволил установить, что частота фатальных реакций при АСИТ за 11-летний период (1990-2001гг.) составила 1 случай на 2,5 млн. инъекций (в среднем 3,4 летальных случаев в год). При этом у 15 из 17 умерших пациентов была БА с плохо контролируемым течением [65].

Обращает на себя внимание и вероятность возникновения при АСИТ так называемых околофатальных системных реакций (near fatal systemic reactions), встречаемость которых, по данным анкетирования врачей-аллергологов, была выше и достигала 4,7 за год (или 1 случай на 1 млн. инъекций). Примерно у половины (46%) больных с такими осложнениями имела место БА, тогда как в случаях с летальным исходом БА встречалась чаще - в 88% случаев. Клинические

проявления возникающих при АСИТ потенциально летальных системных реакций характеризовались развивающейся гипотонией (80% наблюдений) и дыхательной недостаточностью, которая наблюдалась исключительно у больных БА [53].

Схожие данные были получены и в более раннем исследовании Reid M.J. с соавт., которые отметили достаточно низкую частоту летальных исходов при АСИТ – 1 случай на 2 млн. доз [150]. Авторы также обращали внимание на преобладание среди умерших больных БА (76 %).

Подчеркивается, что неблагоприятное течение побочных реакций при АСИТ нередко связаны с отсутствием оптимального лечения анафилаксии, строгое соблюдение принципов терапии которой, по мнению авторов, позволяет предотвратить или свести к минимуму летальные исходы. Отмечается необходимость специальных мер предосторожности в лечении больных высокого риска, в частности с БА, а также дополнительных образовательных усилий, направленных на дальнейшее сокращение летальности.

Среди значимых причин тяжелой анафилаксии и смерти больных при АСИТ выделяют такие, как ошибки в дозировании, непреднамеренное внутривенное введение экстракта аллергена; выполнение АСИТ на фоне инфекции или обострения БА, активного периода сезонной аллергии; несоблюдение существующих рекомендаций, в частности одновременное с АСИТ использование неселективных бета-адреноблокаторов [68].

Местные осложнения АСИТ обычно проявляются наличием локальной гиперемии, отека в области инъекции. Как правило, такие изменения возникают через 30 мин в месте инъекции раствора аллергена.

К более редким нежелательным реакциям относят распространенную эритему, которая может возникнуть после введения первой дозы аллергена и сопровождаться наличием пузырей на лице, шее, груди и конечностях [118].

Важным условием профилактики осложнений АСИТ является выполнение этой процедуры подготовленным персоналом (специалистом - аллергологом) в соответствующим образом оборудованном кабинете (учреждении),

располагающим необходимым оснащением для оказания неотложных (в том числе реанимационных) мероприятий [15].

Наряду с этим, совершенствование АСИТ и предупреждение нежелательных реакций в процессе лечения тесно связаны с внедрением в клиническую практику новых эффективных и обладающих высоким профилем безопасности аллергенных препаратов, модификацией способов их введения и протоколов АСИТ.

Как известно, в последнее время в России используются новые препараты для АСИТ, в частности «Фосталь - аллерген пыльцы деревьев», «Алюсталь - аллерген клещей», «Алюсталь – аллерген луговых трав», «Сталораль - аллерген пыльцы березы» и «Сталораль - аллерген клещей» производства компании Stallergenes (Франция).

Результаты единичных исследований, проведенных в нашей стране, свидетельствуют об относительно небольшой (3,4 %) частоте системных реакций, которые отличались легкими проявлениями, при применении препарата «Фосталь - аллерген пыльцы деревьев» у 37 детей в возрасте от 5 до 18 лет [18]. По данным авторов, местные реакции отмечались чаще – в 62 %, однако они редко требовали изменений схемы лечения. На фоне лечения препаратом «Сталораль - аллерген пыльцы березы», «Сталораль - аллерген клещей» - побочные эффекты регистрировались у 3,1 % пациентов, все они относились к категории легких и не препятствовали проведению дальнейшего лечения. Локальные реакции в виде зуда, жжения слизистой полости рта, болей в животе, избыточной саливации отмечались у 7,9 % детей. Как правило, они быстро исчезали и не требовали фармакотерапии, или изменения схемы лечения.

В другом наблюдении оценивалась эффективность препарата «Фосталь - аллерген пыльцы деревьев», у 20 больных в возрасте 7-45 лет [42]. Показано, что у 16 из 20 пациентов с гиперчувствительностью к пыльце деревьев наблюдалось уменьшение выраженности симптомов (зуда век, нарушения носового дыхания, ринореи), отмечалась меньшая потребность в применении противоаллергических лекарственных средств, отсутствовала необходимость в неотложных лечебных

мероприятиях. У 6 больных были выявлены местные изменения в виде гиперемии, инфильтрата и болезненности в месте инъекции, которые возникали через 6 и исчезали через 12 часов после введения препарата и не требовали специальной терапии.

Полученные данные в основном сопоставимы с результатами зарубежных исследований, проведенных несколько раньше. Так, двухлетнее наблюдение за 35 пациентами с сезонным АР, получавшими в течение года лечение препаратом «Фосталь - аллерген пыльцы деревьев» в университетской клинике г. Оломоуц (Чешская Республика), продемонстрировало значительное положительное влияние этого препарата на выраженность объективных симптомов заболевания, начиная уже с первого года лечения. Это подтверждалось, в частности, положительной динамикой показателей спирометрии и ряда лабораторных тестов в основной группе по сравнению с контрольной [59].

В открытом сравнительном исследовании, проведенном в отделении пульмонологии и аллергологии госпиталя г. Луго (Италия), была сопоставлена клиническая эффективность АСИТ с препаратом «Фосталь - аллерген пыльцы деревьев» (основная группа 15 человек) и медикаментозного лечения (контрольная группа 15 человек) пациентов с умеренной и тяжелой формой сезонного АР и АК, вызванного сенсibilизацией к пыльце деревьев [101]. Медикаментозное лечение заключалось в применении цетиризина, мометазона фуората интраназально и глазных капель левокабастина. Спустя 1 год после лечения у 12 из 15 пациентов группы АСИТ наблюдалось снижение выраженности симптомов заболевания и потребности в дополнительной медикаментозной коррекции, по сравнению с группой контроля ($p = 0,021$), а после трех лет улучшение зарегистрировано у всех 15 из 15 пациентов основной группы, и лишь у 1 из 15 - в контрольной группе ($p = 0,008$). Авторы подчеркивают более высокую эффективность АСИТ препаратом «Фосталь - аллерген пыльцы деревьев», у пациентов с сезонным АР и АК не только в долгосрочной перспективе, но и уже в первый год лечения.

Как отмечалось выше, одним из направлений совершенствования

эффективности и повышения безопасности АСИТ, является использование СЛИТ, с внедрением которой связывают решение проблемы системных реакций, возникающих при ПКИТ. В этом плане заслуживают внимания работы по изучению результатов практического использования сублингвального аллергена «Сталораль - аллерген пыльцы березы», в частности, его эффективности, безопасности и уточнения механизма действия.

В двойных слепых, плацебо-контролируемых исследованиях с использованием «Оралэйр – экстракт пыльцы пяти трав», у пациентов с повышенной чувствительностью к пыльце трав показано, что это экстракт аллергена отличается оптимальными характеристиками и эффективностью для лечения пациентов с сезонной аллергии на пыльцу трав [97].

В клинических исследованиях получены данные, свидетельствующие о хорошей переносимости высоких доз препарата «Сталораль - аллерген пыльцы березы». В частности, при лечении 200 детей в возрасте от 3 до 14 лет препаратом «Сталораль - аллерген пыльцы березы» в концентрации 300 IR/мл реакции не наблюдались. Однако, 45 (22,5%) пациентов имели побочные эффекты, проявившиеся ощущением зуда или жжения в полости рта (у 20 человек), наличием желудочно-кишечных расстройств (у 15) и возникновением симптомов ринита (у 10 больных). У всех пациентов, за исключением одного, перечисленные побочные эффекты были успешно купированы [96].

Таким образом, согласно данным литературы, клиническая эффективность СЛИТ при лечении АР, АК, БА варьирует от умеренной до высокой и сопровождается уменьшением выраженности симптоматики снижением потребности в использовании медикаментозной противоаллергической терапии.

Определенные перспективы в совершенствовании СЛИТ связаны с использованием стандартизированных экстрактов аллергенов («Сталораль - аллерген пыльцы березы») [127]. Наряду с хорошей эффективностью этого препарата, отмечается высокий профиль безопасности, отсутствие системных осложнений на фоне его применения.

Хотя первое исследование по применению сублингвальной АСИТ (СЛИТ)

было опубликовано около 25 лет назад, и за этот период было создано множество лечебных аллергенных продуктов для СЛИТ, недостаток прямых сравнительных контролируемых исследований относительно эффективности СЛИТ и ПКИТ поддерживает дискуссию о том, какой способ введения аллергена является более эффективным. Возможно, что меньшая эффективность СЛИТ, характерная для более ранних исследований, обусловлена использованием препаратов и схем с низкими ежедневными и курсовыми дозами лечебных аллергенов. В недавнем обзоре Европейской Академии аллергологии и клинической иммунологии показан дозо-зависимый терапевтический эффект АСИТ, при этом было отмечено, что повышение поддерживающей дозы для ПКИТ увеличивает риск развития побочных реакций, в то время как использование высоких доз при СЛИТ демонстрирует хороший профиль безопасности с существенным повышением эффективности [80]. Сравнительные исследования с использованием новых высокодозных лечебных аллергенов для СЛИТ продемонстрировали сопоставимую эффективность с ПКИТ [134, 140].

Кроме того, необходимо учитывать, что в мета-анализах сравнение эффективности СЛИТ и ПКИТ проводят относительно эффективности плацебо. При этом эффект сублингвального плацебо ниже эффекта инъекционного плацебо. Оптимальным в данной ситуации было бы проведение двойных слепых перекрестных плацебо-контролируемых исследований. В 2004 г были опубликованы результаты такого исследования, где сравнивали эффективность СЛИТ и ПКИТ у пациентов с сенсibilизацией к пыльце деревьев [122]. В одной группе пациенты получали активное лечение ПКИТ и сублингвальное плацебо, в другой – активное лечение СЛИТ и инъекционное плацебо, в третьей – сублингвальное плацебо и инъекционное плацебо. В данном исследовании была продемонстрирована сопоставимая эффективность СЛИТ и ПКИТ, существенно превышающая эффект плацебо [122].

Тем не менее, результаты мета-анализа рандомизированных плацебо-контролируемых исследований свидетельствуют о неоднородности статистических показателей. Обращает на себя внимание сравнительно

небольшой опыт применения стандартизированных экстрактов аллергенов в нашей стране, недостаточное количество данных о результатах такого лечения, полученных на ограниченном количестве наблюдений, определенная сдержанность в назначении такого лечения в рутинной практике, что свидетельствует об актуальности дальнейших исследований этого направления.

1.4. Влияние подкожной и сублингвальной аллерген-специфической иммунотерапии на качество жизни пациентов

Одним из приоритетных направлений медицинской помощи пациентам с неинфекционными заболеваниями в настоящее время является улучшение качества их жизни. Согласно определению ВОЗ, понятие качества жизни (КЖ) включает в себя физические, социальные и эмоциональные факторы жизни человека, имеющие для него важное значение и на него влияющими. Качество жизни — это степень комфортности человека как внутри себя, так и в рамках своего общества [172].

Критериями и компонентами КЖ по данным экспертов ВОЗ [172] являются:

- физические (сила, энергия, усталость, боль, дискомфорт, сон, отдых);
- психологические (положительные эмоции, мышление, запоминание, концентрация, самооценка, внешний вид, негативные переживания);
- уровень независимости (повседневная активность, работоспособность, зависимость от лечения и лекарств);
- общественная жизнь (личные взаимоотношения, общественная ценность субъекта, сексуальная активность);
- окружающая среда (благополучие, безопасность, быт, обеспеченность, доступность и качество медицинского и социального обеспечения, доступность информации, возможность обучения и повышения квалификации, досуг, экология).

Подчеркивается, что КЖ является многокомпонентным понятием и включает в себя психологическое, физическое, социальное, духовное благополучие, а исследования КЖ являются по своей сути междисциплинарными,

затрагивающими клинические и психологические аспекты медицинской помощи [47, 121, 123].

В настоящее время для оценки КЖ используются различные виды опросников (анкет) и методик, которые могут применяться независимо от характера заболевания (неспецифические опросники) и ориентированные на конкретную болезнь (специфические). Кроме этого, существуют опросники (методики), адаптированные к педиатрической практике. В работах по изучению КЖ при аллергических заболеваниях достаточно часто используются такие опросники (методики), как Childhood Asthma Questionnaire (CAQ – опросник для детей по астме), Pediatric Asthma Quality of Life Questionnaire (опросник по качеству жизни при астме), Health-related quality of life (HRQL- определение влияния пищевой аллергии на здоровье и качество жизни), Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire (RQLQ) и целый ряд других [114-115, 130, 145, 154].

Выраженное негативное влияние на КЖ оказывает алергопатология. Это подтверждается высокой частотой нарушений эмоционального, социального функционирования при аллергии, снижением школьной успеваемости детей, что существенно отражается на социальной адаптации таких больных [45].

КЖ является важным фактором оценки степени контроля течения БА. Одним из наиболее широко используемых методов для изучения показателей КЖ детей с БА является стандартизованный педиатрический опросник PAQLQ (Pediatric Asthma Quality of Life Questionnaire), позволяющий адекватно оценивать активность ребенка, его эмоциональную сферу и выраженность симптомов заболевания [145].

Отмечается зависимость степени нарушения КЖ от тяжести течения аллергического заболевания. Так, при легком течении БА выявляются минимальные нарушения КЖ детей, обусловленные не столько влиянием болезни на функциональное состояние организма ребенка, сколько самим фактом наличия заболевания; при среднетяжелой БА определяются реальные ограничения физической активности таких детей, снижение их самооценки; при тяжелом течении заболевания - отсутствие контроля за БА, имеют место существенные

нарушения КЖ, в частности такие ее аспекты, как физический статус ребенка и семейная активность [30, 35, 44].

Подчеркивается, что БА, в отличие от АР, оказывает более выраженное негативное влияние на КЖ, в частности эмоциональную сферу больных [168].

В многочисленных исследованиях показано отрицательное влияние пищевой аллергии на КЖ детей - в значительной степени это касается наличия негативных эмоциональных реакций, тревожности [55, 84].

Существенную роль в ухудшении КЖ играет АР и АК. На основании данных, полученных при обследовании таких пациентов с помощью опросника RQLQ выявлено выраженное снижение КЖ респондентов, по сравнению со здоровыми, отмечен более значительный вклад в ухудшение их КЖ глазных симптомов [154].

Серьезные изменения КЖ, заключавшиеся в нарушении сна, вялости, наличии социальной изоляции, изменении эмоциональной реактивности, возникновении повседневных затруднений работе и дома, выявлены при обследовании больных хронической крапивницей. При этом обнаруженные изменения КЖ у больных крапивницей были сопоставимы с соответствующими показателями при ишемической болезни сердца [170].

Внедрение в клиническую практику современных технологий АСИТ способствовало формированию интереса клиницистов к влиянию этого метода на показатели КЖ пациентов с аллергопатологией.

Отмечается улучшение индексов КЖ при пищевой аллергии на фоне СЛИТ: регресс индексов социальных нарушений, обусловленных заболеванием, был во всех возрастных группах, однако более отчетливые положительные результаты лечения (уменьшение беспокойства, эмоциональной напряженности) регистрировались у детей старше 4 лет [84]. Аналогичные данные были получены при исследовании КЖ при СЛИТ у пациентов с аллергией к арахису [95].

Подтверждена долгосрочная (от 2 до 12 лет после прекращения лечения) эффективность АСИТ при АтД, ассоциированном с аллергией на клещей домашней пыли или пыльцу трав. Результаты проведенного

исследования показали, что на фоне АСИТ отмечается статистически значимое улучшение КЖ больных АТД, что свидетельствует об эффективности АСИТ, в том числе и в отношении отдаленных результатов [179].

Анализ результатов комплексного обследования больных АР после СЛИТ с использованием опросников для оценки обонятельной функции (Questionnaire of Olfactory Deficits), психологического статуса (Beck Depression Inventory, Zung Depression Scale, State & Trait Anxiety Inventory) и шкалы общего состояния здоровья (general Short Form-36 health survey) и объективного определения обоняния (Sniffin-тест) показал, что статистически значимое улучшение обонятельной функции было выявлено у 11,1% больных, а повышение КЖ, по данным анкетирования, наблюдалось на этапе заключительного обследования у всех пациентов [119]. По мнению авторов, перечисленные показатели могут быть использованы для прогноза изменения КЖ при СЛИТ больных АР.

В рандомизированных контролируемых исследованиях, сравнивающих эффективность ПКИТ и СЛИТ при АР и АК, выявлена низкая сила доказательств, подтверждающих преимущество ПКИТ в снижении симптомов конъюнктивита и улучшения КЖ, по сравнению с обычным лечением. Наряду с этим, отмечена высокая сила доказательств того, что СЛИТ уменьшает симптомы АР и АК, БА, ассоциированной с АР и АК, симптомы конъюнктивита, а также снижает потребность в использовании лекарственных средств [125].

Результаты анкетирования, проведенного в ФГБУ «ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА России с помощью опросника RQLQ, у пациентов с поллинозом, до проведения АСИТ, общий индекс КЖ на фоне фармакотерапии составлял в среднем $1,52 \pm 0,11$, причем при наличии у пациента пыльцевой БА показатели КЖ были хуже ($1,73 \pm 0,10$), чем у пациентов с изолированным АР и АК ($1,42 \pm 0,11$, $p=0,025$) [31]. На фоне проведения АСИТ отмечалось значительное улучшение КЖ пациентов с поллинозом. Так, у 117 больных поллинозом после проведения АСИТ водно-солевыми растворами общий индекс КЖ составил $0,86 \pm 0,11$ ($p<0,001$), а у пациентов с пыльцевой БА отмечалось значимое улучшение КЖ ($0,83 \pm 0,10$, $\Delta=0,90$), у пациентов с изолированным АР и

Ак индекс КЖ был несколько хуже ($0,89 \pm 0,11$, $\Delta=0,53$). При этом отмечалась тенденция к улучшению КЖ после нескольких последовательно проведенных курсов АСИТ [31].

Таким образом, результаты современных клинических исследований свидетельствуют о значении КЖ, как важного интегрального показателя, позволяющего, с одной стороны, оценивать тяжесть аллергопатологии, степень ее влияния на важнейшие компоненты жизнедеятельности, а с другой – более тонко определять эффективность АСИТ, динамику восстановления повседневной активности пациента. Вместе с тем, обращает на себя внимание неоднородность полученных данных, не позволяющая с высокой степенью достоверности судить о преимуществах различных методов АСИТ, что свидетельствует об актуальности сравнительного анализа характеристик КЖ на фоне ПКИТ и СЛИТ.

1.5. Экономическая эффективность аллерген-специфической иммунотерапии

Важным аспектом повышения эффективности лечения аллергических заболеваний и в частности – внедрения современных стандартизированных экстрактов аллергенов в повседневную практику является экономическая оценка доступности новых медицинских технологий. Эти вопросы решаются в рамках фармакоэкономических исследований, в ходе которых определяется необходимость назначения конкретных лекарственных препаратов с учетом их эффективности и безопасности [11].

С современных позиций фармакоэкономика определяется как направление научных экономических исследований в здравоохранении, позволяющих решить проблему рационального распределения ресурсов отрасли путем применения наиболее эффективных и экономически целесообразных технологий лечения [1].

Различают следующие методы фармакоэкономических исследований и методы их вычисления [1, 10, 39]:

Анализ «стоимость лечения болезни» (COI - cost of illness) – оценка прямых и косвенных затрат на лечение какого-либо заболевания. Метод COI применяется для изучения общей стоимости конкретного заболевания для определенной

популяции (в макроэкономическом смысле). При этом учитываются затраты, связанные с тем или иным заболеванием без соотнесения с результатами его лечения. В связи с этим, данный метод не рассматривается в качестве полноценного клинико-экономического анализа.

Для расчетов стоимости лечения болезни используется формула:

$$COI = DC + IC$$

где: COI - показатель стоимости болезни, DC - прямые затраты, IC - косвенные затраты.

При анализе «стоимости лечения болезни» используется два варианта расчета затрат:

- incidence-подход - учет всех затрат, связанных со случаем заболевания от момента его возникновения до окончательного разрешения (выздоровления или смерти), что позволяет получить более точные результаты и используется преимущественно для оценки стоимости острых заболеваний;

- prevalence-подход - учет затрат, связанных с заболеванием на конкретный момент времени, независимо от того, на какой стадии находится болезнь у пациента; этот подход более приемлем для экономической оценки хронических заболеваний.

Анализ «стоимость - эффективность» - (CEA - cost - effectiveness analysis) - определение стоимости лечения в деньгах, а результата лечения - как выполнение определенных задач. Применяется в тех случаях, когда расходы легко подсчитывать в деньгах, а результаты лучше оценивать в терминах улучшения состояния здоровья. При этом рассчитываются затраты, приходящиеся на единицу клинической эффективности, которая может измеряться в виде непосредственных клинических параметров. Обычно в этих случаях вычисления проводят по формуле:

$$CEA = DC + IC / Ef$$

где: CEA - соотношение затраты - эффективность (затраты, приходящиеся на единицу эффективности); DC - прямые затраты; IC - непрямые затраты; Ef - эффективность лечения (в выбранных единицах).

При интерпретации полученных результатов более предпочтительной является схема, которая характеризуется меньшими затратами на единицу эффективности.

Анализ «стоимость - минимизация» - (CMA - cost - minimization analysis) - сравнение стоимости нескольких видов лечения, которые имеют равную терапевтическую эффективность для одного и того же вида нозологии. При этом лекарственные препараты одного действия могут быть одинаковы по терапевтической эффективности, но отличаться по стоимости их применения. Для расчета применяют формулу:

$$CMA = (DC1 + IC1) - (DC2 + IC2)$$

Где CMA - показатель разницы затрат; DC1 и IC1 - прямые и косвенные затраты, соответственно, при применении 1-го метода; DC2 и IC2 - прямые и косвенные затраты, соответственно, при применении 2-го метода.

Анализ «стоимость - польза» - (CUA - cost-utility analysis) - оценка результативности лечения с точки зрения предпочтения пациентом лечения или качества жизни. При этом вводят новый параметр - субъективную оценку исхода лечения больным. Обычно результаты CUA отражают изменение качества жизни больного в расчете на стоимость метода лечения. Расчет затраты - полезность производится по формуле:

$$CUA = [(DC1+IC1) - (DC2+IC2)]/Ut1 - Ut2,$$

где CUA - соотношение затраты - полезность (т.е. стоимость единицы полезности, например, одного года качественной жизни); DC1 и IC1 - прямые и косвенные затраты при 1-м методе лечения; DC2 и IC2 - прямые и косвенные затраты при 2-м методе лечения; Ut1 и Ut2 - утилитарность при 1-м и 2-м методах лечения.

В качестве оптимального показателя «полезности», характеризующего качество жизни пациента, используется QALY (quality-adjusted life-years) - количество приобретенных в результате медицинского вмешательства лет качественной жизни. Подчеркивается, что этот метод отличается достаточной

универсальностью, что позволяет использовать его при оценке любой популяции и любой медицинской технологии.

Анализ «стоимость - выгода» - (CBA - cost – benefit analysis) - оценка стоимости и результатов лечения в денежном выражении. Выигрывает и предлагается для реализации та программа, которая обеспечивает большую положительную разницу между выгодой и затратами. В качестве источника соответствующих данных при этой методике используются результаты опроса пациентов с выяснением того, как много они могут заплатить (гипотетически) для того, чтобы избежать определенного риска смерти. Отмечается, что анализ «затраты - выгода» в фармакоэкономических исследованиях применяется достаточно редко.

Фармакоэкономические исследования при наличии у пациента АР и БА осуществляются, в основном, в трех направлениях: определение стоимости болезни, простое сравнение стоимости доступных терапевтических методов и непосредственное сравнение альтернативных методик лечения с использованием полных экономических оценок (экономичность, полезность затрат и др.) [66].

Следует отметить, что лечение аллергических заболеваний отличается высокой стоимостью – только на приобретение рецептурных препаратов при АР в США ежегодно расходуется более 6 млрд. долларов [167].

Снижение расходов на лечение АР, в известной степени, связано с внедрением в клиническую практику новых, более эффективных лекарственных средств. Например, несмотря более высокую (в среднем на 47 долларов) стоимость антигистаминных (АГ) препаратов 2 поколения, по сравнению с АГ 1 поколения, применение АГ 2 поколения характеризовалось значительно более низкими (на 347 - 448 долларов на пациента) общими прямыми затратами [104].

Результаты отдельных исследований и данные систематических обзоров содержат материалы, свидетельствующие о большей экономической эффективности АСИТ (как ПКИТ, так и СЛИТ), по сравнению с симптоматической медикаментозной терапией аллергических заболеваний [77,

139, 161]. При этом по данным отдельных наблюдений, экономия средств при АСИТ достигала 80 %, по сравнению с медикаментозной терапией [87].

Систематический обзор ранее проведенных исследований показал, что ПКИТ и СЛИТ экономически более эффективны, чем симптоматическая терапия, однако необходимы дальнейшие исследования для надежной оценки их сравнительной экономической эффективности [128].

В открытом рандомизированном клиническом исследовании пациентов с АР и АК, получавшим СЛИТ (19 человек) и ПКИТ (23 человека) было установлено, что СЛИТ представляет собой менее дорогую альтернативу, по отношению к ПКИТ, что подтверждается результатами анализа прямых и косвенных затрат на лечение одного пациента в течение 3-летнего периода, они составили 684 евро в группе пациентов, получавших СЛИТ, и 1004 евро среди пациентов, получавших ПКИТ [146].

В результате исследования, проведенного в ФГБУ «ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА России, было показано, что на фоне проведения АСИТ водно-солевыми растворами отмечалось значительное снижение затрат как на лекарственную терапию, так и на медицинские услуги. После проведения курса терапии у пациентов с пыльцевой БА отмечалось сокращение затрат в 5,1 раз, у пациентов с изолированным АР и АК в 6,0 раз, а с АтД в 13,1 раз [31].

На сегодняшний день большое внимание со стороны врачей-аллергологов уделяется вопросам молекулярной диагностики. Белки аллергенов содержат мажорные и минорные компоненты. Существует мнение, что без определения чувствительности к мажорным и минорным компонентам, вероятность эффективности АСИТ предсказать невозможно. Однако вопрос о возможности приоритета молекулярной диагностики перед классическими кожными прик-тестами и оценкой специфических IgE в сыворотке крови остается дискуссионным, убедительных данных о том, что молекулярная диагностика необходима в регулярном обследовании всех пациентов с АР и АК, нет. При этом немаловажным фактом является то, что обязательное выполнение молекулярной

диагностики перед проведением АСИТ существенно повышает стоимость самой АСИТ и может сделать ее экономически нецелесообразной.

Вместе с тем, несмотря на растущие масштабы применения СЛИТ как альтернативного метода по отношению к ПКИТ, пути введения аллергенов, экономическая эффективность СЛИТ изучена недостаточно. Поэтому анализ имеющихся публикаций по этой теме представляется важным в плане определения наиболее значимых с экономической точки зрения способов АСИТ, в частности ПКИТ и СЛИТ.

Резюме

Результаты многочисленных клинических исследований свидетельствуют о том, что на фоне беспрецедентной по своим масштабам распространенности аллергии (только в странах Европы, по некоторым оценкам, она выявляется более чем у 150 млн. человек), возрастает актуальность исследований, направленных на поиск новых и совершенствование уже имеющихся способов лечения этого заболевания.

В настоящее время единственным патогенетически обоснованным методом лечения аллергии является АСИТ. На протяжении длительного периода применения АСИТ, тщательного анализа результатов многочисленных клинических исследований показано, что АСИТ позволяет получить продолжительный эффект, предупредить прогрессирование заболевания. Во многом это связано с изменением патофизиологии иммунного ответа на воздействие аллергена, обусловленного переключением иммунного ответа с Th2-типа на Th1-тип, влиянием на эффекторные (тучные) клетки ранней фазы аллергического процесса; синтезом IgG, блокирующих взаимодействие аллергена с IgE; образованием анти-IgE-антител и ингибированием продукции IgE; угнетением экспрессии провоспалительных медиаторов на фоне стимуляции клеток-мишеней и снижением уровня клеток воспаления, участвующих в реализации поздней фазы аллергического воспаления, что снижает специфическую и неспецифическую тканевую гиперреактивность.

Риск развития побочных реакций во время проведения ПКИТ, самой тяжелой из которых является анафилактический шок, необходимость частых визитов в клинику, боязнь инъекций и некоторые другие причины снижают комплаентность пациентов к этому виду лечения, а несвоевременное проведение АСИТ способствует прогрессированию аллергических заболеваний. Появление сублингвальных лечебных аллергенов открыли новую эру применения АСИТ, которая характеризуется высоким профилем безопасности, сопоставимой с ПКИТ эффективностью и большей приверженностью к лечению.

Вместе с тем результаты мета-анализа рандомизированных плацебо-контролируемых европейских исследований свидетельствуют о неоднородности статистических показателей. Обращает на себя внимание сравнительно небольшой опыт применения стандартизированных экстрактов аллергенов в нашей стране, недостаточное количество данных о результатах такого лечения, полученных на ограниченном количестве наблюдений, существует определенная сдержанность в назначении такого лечения в рутинной практике, что свидетельствует об актуальности дальнейших исследований этого направления.

Ввиду отсутствия эпидемиологических данных по России, актуальной является оценка распространенности сенсibilизации к мажорным и минорным аллергенам пыльцы березы среди пациентов, страдающих поллинозом с повышенной чувствительностью к аллергенам пыльцы деревьев.

Стоимость лечения является немаловажным фактором в выборе терапии. На сегодняшний день отсутствуют данные сравнительных фармакоэкономических исследований ПКИТ и СЛИТ в нашей стране.

Таким образом, актуальность темы определяется недостатком сравнительных исследований ПКИТ и СЛИТ, которые учитывали бы преимущества в эффективности, безопасности и экономической целесообразности выбора сублингвального или подкожного метода АСИТ с использованием современных лечебных аллергенов.

2. Материалы и методы

2.1. Контингент исследуемых пациентов

Для изучения структуры и распространенности аллергических заболеваний среди молодого населения г. Москвы был проведен опрос среди 750 студентов московских ВУЗов в возрасте от 18 до 24 лет (1990-1995 г.р.), из них 412 мужчин и 338 женщин. Исследование проводили на базе ФГБУ «ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА России во время амбулаторного приема или в процессе целенаправленных медицинских осмотров организованных коллективов при непосредственном участии исполнителя работы.

В качестве инструмента первичного скрининга была использована анкета-опросник для доклинической (долабораторной) диагностики аллерго- и иммунопатологии, разработанная в ФГБУ «ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА России, включающая 21 вопрос, в которой систематизированы субъективные ощущения обследуемых и анамнестические сведения, касающиеся симптоматики аллергических заболеваний [приложение 1].

Из 750 респондентов, ответивших на вопросы анкеты, у 490 человек имелось или можно было предположить наличие какого-либо аллергического заболевания. Для исключения вероятности неадекватной оценки собственного состояния в отношении наличия аллергопатологии эти респонденты были приглашены для дополнительного аллергообследования.

Для оценки распространенности сенсибилизации к мажорным (Bet v 1) и минорным (Bet v 2 и Bet v 4) аллергенам пыльцы березы, а также для проведения сравнительного анализа эффективности и безопасности АСИТ было включено 60 пациентов в возрасте от 19 до 55 лет (средний возраст $33 \pm 5,6$ лет). Все пациенты имели анамнез сезонного аллергического риноконъюнктивита, в сочетании с / без БА, обусловленного пылением деревьев (ежегодные обострения в апреле-мае, продолжительность анамнеза не менее 2 лет, сезонная потребность в симптоматической терапии, тенденция к утяжелению клинических проявлений из года в год).

2.2. Методы обследования

2.2.1. Клинические методы

1. Сбор анамнеза (anamnesis morbi, anamnesis vitae).
2. Объективное обследование.
3. Аускультация, измерение АД.

2.2.2. Лабораторные методы

1. Клинический анализ крови (с лейкоцитарной формулой);
2. Определение уровня общего IgE в сыворотке крови.

2.2.3. Инструментальные методы

Исследование функции внешнего дыхания (ФВД), тест на обратимость бронхиальной обструкции с вентолином 400 мкг.

2.2.4 Аллергологические методы

1. Аллергологический анамнез собирали по общепринятой методике, разработанной в НИАЛ АМН СССР под руководством академика АМН СССР А.Д.Адо.

2. Прик-тестирование со стандартными коммерческими водно-солевыми экстрактами бытовых, эпидермальных аллергенов (ГУП Микроген, Москва), пыльцевых аллергенов (ФГУП «Аллерген», Ставрополь), содержащие 10000 единиц белкового азота (PNU) в 1 мл по общепринятой методике (по В.А. Фрадкину, 1983). В настоящем исследовании использованы следующие стандартные серийные аллергены:

пыльцевые аллергены, в том числе:

аллергены из пыльцы деревьев (ольха, береза, лещина, дуб и другие по показаниям),

аллергены из пыльцы злаковых и луговых трав (тимофеевка, ежа сборная, овсяница луговая, костер, мятлик, лисохвост, рожь посевная, плевел (райграс), кукуруза и другие по показаниям),

аллергены из пыльцы сложноцветных, маревых, сорных трав (полынь, обыкновенная, амброзия, одуванчик, мать-и-мачеха, подорожник, подсолнечник и другие по показаниям).

бытовые и эпидермальные аллергены, в том числе:

бытовые аллергены (домашняя пыль /2 серии/ и другие по показаниям),

эпидермальные аллергены (шерсть кошки, шерсть собаки).

3. Определение уровня специфических IgE к Bet v 1, Bet v 2, Bet v 4 проводили с использованием тест-системы ImmunoCAP[®] (Phadia) по стандартной методике (только для группы пациентов 60 человек с установленным диагнозом поллиноза с повышенной чувствительностью к аллергенам пыльцы деревьев).

2.3. Методы лечения

В сравнительный анализ эффективности и безопасности АСИТ было включено 60 пациентов в возрасте от 19 до 55 лет (средний возраст $33 \pm 5,6$ лет). Все пациенты имели анамнез сезонного аллергического риноконъюнктивита, в сочетании с / без БА, обусловленного пылением деревьев (ежегодные обострения в апреле-мае, продолжительность анамнеза не менее 2 лет, сезонная потребность в симптоматической терапии, тенденция к утяжелению клинических проявлений из года в год). Случайным образом пациенты были рандомизированы в две группы по 30 человек, исходно сопоставимые по уровню выраженности симптомов поллиноза.

Всем пациентам была проведена АСИТ: в первой группе (n=30 чел.) пациенты получали АСИТ подкожным способом препаратом «Фосталь - аллерген пыльцы деревьев», а во второй (n=30 чел.) - сублингвальным методом препаратом «Сталораль - аллерген пыльцы березы».

2.3.1. Протокол проведения ПКИТ препаратом «Фосталь - аллерген пыльцы деревьев»

- Препарат «Фосталь - аллерген пыльцы деревьев» в качестве активного действующего вещества содержит ультрафильтрованный экстракт смеси пыльцы деревьев (ольха, береза, граб, орешник обыкновенный), адсорбированный на суспензии фосфата кальция. Содержание активного вещества выражено в ИР/мл (ИР/мл – индекс реактивности, является единицей стандартизации Stallergenes;

определяется с использованием экстракта аллергена 100 ИР/мл при кожном тестировании у 30 человек, чувствительных к данному аллергену, что приводит к образованию волдыря размером 7 мм в диаметре, при этом реакционная способность кожи подтверждается положительной реакцией с 0,1% р-ром гистамина).

На этапе достижения максимальной терапевтической дозы происходит постоянное увеличение дозы аллергена с минимальной концентрации 0,01 ИР/мл до максимальной 10 ИР/мл. Длительность этапа составляет 4 месяца и 1 неделю (17 недель). Инъекция делается глубоко подкожно в среднюю треть плеча по латеральной линии 1 раз в неделю в соответствии со схемой (Таблица 1). Для отдельных больных в соответствии с их индивидуальной чувствительностью и переносимостью препарата схема лечения может быть изменена.

Таблица 1 - Схема проведения АСИТ препаратами Фосталь на этапе достижения максимальной терапевтической дозы

номер флакона и цвет крышечки	концентрация аллергена во флаконе (ИР/мл)	объем вводимого аллергена (мл)	неделя
№0 серый	0,01	0,1	1
		0,2	2
		0,4	3
		0,8	4
№1 Желтый	0,1	0,1	5
		0,2	6
		0,4	7
		0,8	8
№2 Зеленый	1	0,1	9
		0,2	10
		0,4	11
		0,8	12
№3 Голубой	10	0,1	13
		0,2	14
		0,4	15
		0,6	16
		0,8	17

На этапе поддерживающей иммунотерапии препарат концентрации 10,0 ИР/мл вводился в объеме 0,5 мл 1 раз с интервалом между инъекциями 4 - 6 недель. В

данном исследовании обязательным условием являлось проведение этапа наращивания дозы до начала сезона пыления деревьев.

2.3.2. Протокол проведения СЛИТ у больных поллинозом лечебными аллергенами «Сталораль – аллерген пыльцы березы»

Препарат «Сталораль - аллерген пыльцы березы» представляет собой лечебный аллерген из натурального экстракта пыльцы березы, предназначенный для сублингвального применения. Лечение начинается за 2-4 месяца до начала сезона палинации, продолжается в течение всего периода палинации вплоть до его окончания.

Фаза наращивания дозы проводится по схеме при ежедневном наращивании дозы от 1 нажатия (дозы) из флакона с концентрацией 10 ИР/мл до 8 нажатий (доз) из флакона с концентрацией 300 ИР/мл - и занимает 11 дней (Таблица 2).

Таблица 2 - Примерная схема проведения АСИТ препаратом Сталораль на этапе достижения максимальной терапевтической дозы

цвет крышки флакона	концентрация аллергена во флаконе (ИР/мл)	Дозирование	День
Синий	10	1 доза	1
		2 дозы	2
		4 дозы	3
		6 доз	4
		8 доз	5
		10 доз	6
Фиолетовый	300	1 доза	7
		2 дозы	8
		4 дозы	9
		6 доз	10
		8 доз	11

Фаза основного лечения (поддерживающая терапия): после достижения максимальной дозы подбиралась индивидуальная доза для поддерживающей терапии от 4 до 8 нажатий (доз) из флакона с концентрацией 300 ИР/мл при ежедневном приеме до окончания сезона палинации деревьев.

2.4. Оценка эффективности АСИТ

Оценка эффективности АСИТ была проведена согласно рекомендациям Европейской Ассоциации Аллергологов и Клинических Иммунологов по определению среднего балла выраженности назальных и конъюнктивальных симптомов (по 3х балльной шкале) и потребности в медикаментозной терапии для снятия симптомов (также по 3х балльной шкале) [148] (Таблица 3).

Таблица 3 - Рекомендации Европейской Ассоциации Аллергологов и Клинических Иммунологов по определению среднего балла выраженности назальных и конъюнктивальных симптомов и потребности в медикаментозной терапии для снятия симптомов [148].

А) Шкала симптомов		
Назальные симптомы	Зуд в полости носа	0 - 3
	Чихание	0 - 3
	Ринорея	0 - 3
	Заложенность носа	0 - 3
Конъюнктивальные симптомы	Зуд / покраснение глаз	0 - 3
	Слезотечение	0 - 3
Средний балл дневных симптомов (TSS)		0 - 3
В) Шкала медикаментов		
	Пероральные и/или топические (неседативные H1 антигистаминные (H1A)	1
	Интраназальные кортикостероиды (INS) с/или без H1A	2
	Системные кортикостероиды с/или без INS, с/или без H1A	3
Средний балл дневной потребности в медикаментах (MS)		0 - 3
С) Комбинированная шкала симптомов и медикаментов		
CSMS	TSS (0-3) + MS (0-3)	0 - 6

Кроме этого в сезон палинации причинно-значимых растений до и после проведения АСИТ, все пациенты отвечали на вопросы специального опросника

Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire (RQLQ), разработанного для больных аллергическим риноконъюнктивитом [114-115]. Всего в опросник включено 28 вопросов, они разделены на 7 основных групп. Вопросы ориентированы на оценку повседневной активности, активности проявлений симптомов риноконъюнктивита, сна, эмоциональных и практических трудностей в сезон палинации причинно-значимых растений. Оценка производится по балльной шкале от 0 до 6, где 0 - полное отсутствие симптомов и неудобств, 6 - резко выраженные нарушения физического и психоэмоционального состояния. Для оценки производится расчет общего индекса КЖ и индекс по каждой из выделенных групп.

Также с целью получения полноценных данных по эффективности была использована авторская анкета для оценки клинической эффективности АСИТ у больных поллинозом, разработанная в «ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА России [28]. Помимо оценки активности симптомов риноконъюнктивита, в этой анкете учитывают потребность в медикаментозной терапии: симптоматической (бронхолитики, деконгестанты), базисной (топические глюкокортикостероиды, антилейкотриеновые препараты, кромогликаты), антигистаминных препаратах. Анкета заполняется пациентом после проведенного курса АСИТ. Она состоит из 20 вопросов, оценка производится по балльной шкале от 0 до 5, где 0 - максимальные проявления, 5 - полное отсутствие симптомов и потребности в медикаментозной терапии.

2.5. Методы фармакоэкономического анализа

Для оценки произведенных затрат, был произведен анализ 60 амбулаторных карт обследованных нами пациентов с поллинозом. Анализ затрат проводился с точки зрения плательщика, как независимой организации. Оценивались только прямые затраты, в частности:

- затраты на амбулаторные визиты к врачу аллергологу, все медицинские манипуляции согласно тарифам Московского Фонда обязательного медицинского страхования (ФОМС) на 1.04.2014 г.;

- затраты на консультации смежных специалистов (по тарифам ФОМС на 1.04.2014 г.);

- затраты, связанные с покупкой необходимых противоаллергических препаратов (по данным сети аптек «Самсон-фарма» на 5.07.2014 г.);

При оценке затрат на лекарственные препараты учитывались следующие группы: антигистаминные препараты (пероральные, топические, инъекционные формы), препараты для симптоматической терапии (деконгестанты, бронхолитические препараты - топические, пероральные, инъекционные), средства для базисной терапии (глюкокортикостероиды топические и инъекционные, кромогликаты, антилейкотриеновые препараты).

В данной работе были использованы следующие виды клинико-экономического анализа: 1. Анализ «затраты / эффективность» - сравнительная оценка результатов и затрат при двух и более вмешательствах, измеренные в одинаковых единицах, но эффективность которых различна.

Расчет производится по формуле:

$CEA = (DC + IC) / EF$, где

CEA- соотношение «затраты / эффективность», показывает затраты на единицу эффективности на одного вылеченного больного,

DC- прямые затраты,

IC - не прямые затраты,

EF - эффективность лечения.

При проведении анализа «затраты/эффективность» в качестве критерия эффективности использовали индекс качества жизни (RQLQ), который был пересчитан в процентном выражении.

2. Анализ «затраты/полезность» - результаты вмешательства оцениваются в единицах полезности с независимой стороны (потребителя).

Расчет производится по формулам:

$CUA = (DC + IC) / UT$ или $CUA = ((DC1 + IC1) - (DC2 + IC2)) / (UT1 - UT2)$, где

CUA- показатель разницы затрат,

DC1 и IC1- прямые и не прямые затраты при применении первого метода,

DC2 и IC2- прямые и косвенные затраты при применении второго метода, UT1 и UT2 - полезность (утилитарность) при применении первого и второго метода.

При проведении анализа «затраты/полезность» в качестве критерия полезности использовали коэффициент эффективности, полученный при анкетировании пациентов.

2.6. Статистический анализ

Математическую обработку результатов исследования осуществляли с помощью пакета статистических программ Microsoft Excel ver. 15.0.4535.1003, Statistica ver. 10. При этом определяли средние величины (M), ошибку средней величины (m), значение среднего квадратического отклонения (σ), 95% доверительный интервал.

Учитывая нормальный характер распределения исследуемых показателей и равенство дисперсий сравниваемых групп, значимость различий между парными независимыми выборками определяли с помощью t-критерия Стюдента. Различия между признаками считали статистически значимыми при $t \geq 2$.

3. Результаты исследований

3.1. Изучение структуры и распространенности аллергических заболеваний среди молодого населения

Для изучения структуры и распространенности аллергических заболеваний (АЗ) среди молодого населения г. Москвы был проведен опрос среди студентов московских ВУЗов в возрасте от 18 до 24 лет (1990-1995 г.р.), из них 412 мужчин и 338 женщин. Из 750 респондентов, ответивших на вопросы анкеты, у 490 человек имелось или можно было предположить наличие какого-либо аллергического заболевания (таблица 4). Для исключения вероятности неадекватной оценки собственного состояния в отношении наличия аллергопатологии эти респонденты были приглашены для дополнительного аллергообследования.

Установленный диагноз БА имели 43 человека, а по результатам анкетирования еще у 39 чел можно предположить наличие БА. Симптомы АР в сочетании с (или без) симптомами конъюнктивита отметили 240 респондентов. Кожные проявления аллергии (атопический дерматит, экзема, крапивница) имели 202 респондента, реакции лекарственной непереносимости отмечали 112 человек, а реакции пищевой непереносимости – 144 человека.

При специфическом аллергологическом обследовании положительные кожные тесты с атопическими аллергенами были выявлены нами у 215 человек. Из 215 человек, имевших положительные кожные тесты, клинические симптомы аллергического заболевания отсутствовали (латентная сенсibilизация) - у 23 человек. Из 168 пациентов с клиническими признаками АЗ и положительными результатами кожных тестов у 42 пациентов диагностирован изолированный круглогодичный аллергический ринит (бытовая и эпидермальная сенсibilизация), у 85 – аллергический риноконъюнктивит с пыльцевой сенсibilизацией. У 77 человек (10,3%) был подтвержден диагноз БА (из них 43 человека имели установленный диагноз БА ранее, а у 34 чел – выставлен впервые в рамках данного эпидемиологического исследования по результатам

дополнительного обследования). Таким образом, всего АЗ были выявлены у 165 человек (22%).

Таблица 4 - Частота и структура положительных ответов респондентов на вопросы скрининговой анкеты для выявления аллергических заболеваний (n=750)

№	Вопросы анкеты	Количество положительных ответов	
		n	P ± m%
1	Страдает ли кто-либо из Ваших кровных родственников аллергическими заболеваниями? Если ДА, то какими	198	26,4±1,2
2	Испытывали ли Вы затрудненное или свистящее дыхание, не связанное с простудой в любое время за последние 12 месяцев?	157	20,9±1,6
3	Испытывали ли Вы удушье (задыхались ли Вы) за последние 12 месяцев?	78	10,4±1,1
4	Просыпались ли Вы среди ночи от ощущения стеснения в груди и недостатка воздуха за последние 12 месяцев?	58	7,7±1,3
5	Просыпались ли Вы среди ночи от приступов кашля за последние 12 месяцев?	128	17,1±1,1
6	Откашливали ли Вы мокроту за последние 12 месяцев?	360	48,0±1,5
7	Вам ставили когда-либо диагноз бронхиальная астма? Если ДА, то: а. В каком возрасте бы первый приступ? б. Госпитализировались ли Вы по поводу бронхиальной астмы?	75	10,0±1,1
8	Связываете ли Вы симптомы болезни с какими-либо провоцирующими факторами? (периоды цветения растений, во время уборки в доме, при общении с животными, при употреблении каких либо продуктов). Если ДА, то с какими?	143	19,1±1,3
9	Испытывали ли Вы заложенность носа, не связанную с простудой, в течение последних 12 месяцев?	280	37,3±1,7
10	Испытывали ли Вы насморк, зуд, чихание, не связанные с простудой, в течение последних 12 месяцев?	275	36,7±1,8
11	Отмечали ли Вы отсутствие обоняния за последние 12 месяцев?	143	19,1±1,6
12	Сопровождались ли аллергические проявления со стороны носа покраснением глаз и слезотечением?	203	27,1±1,9
13	Связываете ли Вы аллергические реакции со стороны носа с какими-либо провоцирующими факторами? (периоды цветения растений, во время уборки в доме, при общении с животными). Если ДА то с какими?	137	18,3±1,6
14	Беспокоили ли Вас какие-либо высыпания на коже? Если ДА, то укажите расположение сыпи и время ее возникновения (в детстве, сейчас, периодически, ежегодно)	215	28,6±1,5
15	Сопровождались ли Ваши высыпания зудом?	136	18,1±2,0
16	Отмечали ли Вы возникновение на коже красных волдырей, по типу тех, что образуются после прикосновения крапивы?	85	11,3±0,9
17	Курили ли Вы когда-либо на протяжении, по крайней мере одного года? (ДА означает минимум по 1 сигарете в день) С какого возраста Вы начали курить? В каком возрасте бросили курить?	122	16,3±0,9
18	Вызывали ли у Вас какие-либо продукты аллергическую реакцию? Если ДА, то какие?	191	25,4±1,8
19	Вызывали ли у Вас какие-либо лекарства аллергическую реакцию? Если ДА, то какие?	118	15,7±1,3
20	Вызывали ли у Вас когда-либо аллергию укусы насекомых?	92	12,3±1,1
21	Страдаете ли Вы частыми простудными заболеваниями (ОРЗ, бронхит и т.п.)	83	11,1±1,1

У 25 % опрошенных были выявлены признаки пищевой аллергии, которая носила перекрестный характер - в основном к морепродуктам, куриному яйцу, меду, молоку, яблоку, моркови, косточковым фруктам. Характерными ее проявлениями были ощущение зуда в области неба, в горле; отек губ, а также возникновение назальной обструкции, симптомов конъюнктивита, уртикарной сыпи, кашля.

У 112 респондентов (15%) в анамнезе имели место реакции непереносимости лекарственных средств, как правило, антибиотиков пенициллинового ряда, реже - нестероидных противовоспалительных препаратов и анестетиков - лидокаина и новокаина. Надо сказать, что не все упомянутые реакции носили характер истинной лекарственной аллергии. Нередко респонденты отмечали упоминание в анамнезе однократных кожных высыпаний на фоне приема каких-либо медикаментов, как реакции лекарственной непереносимости, при этом повторный прием этого же препарата не сопровождался сходными реакциями.

Признаки АтД по данным анкетирования были выявлены у 50 ($6,7 \pm 0,9\%$) респондентов. Практически у всех (42 человека) АтД впервые обнаруживался в раннем детском возрасте. У 44 (88%) обследованных клинические проявления АтД соответствовали легким проявлениям заболевания и сочетались с симптомами АР и АК.

В 25% случаев АЗ выявлено впервые при проведении данного скринингового обследования. Из 43 пациентов с установленным ранее диагнозом БА у 7 (16,3%) отмечено отсутствие или плохой контроль над симптомами заболевания (БА), плохая осведомленность пациентов о методах терапии и профилактики обострений своего заболевания. Всем пациентам с выявленными АЗ были даны рекомендации по лечению и методам профилактики обострений этих заболеваний.

Аллерготестирование с водно-солевыми экстрактами аллергенов (10000 PNU/мл) было проведено 490 опрошенным респондентам. После проведения

прик-тестирования стандартным набором водно-солевых экстрактов аллергенов, были получены следующие результаты:

- 44,4% случаев сенсибилизации к аллергенам домашней пыли

- 33,3% случаев сенсибилизации к аллергенам клещей домашней пыли рода

Derm. pteronissinus

- 27,7% случаев сенсибилизации к аллергенам клещей домашней пыли рода

Derm. farinae

- 27,7% случаев сенсибилизации к аллергенам шерсти кошки

- 22,2% случаев сенсибилизации к аллергенам шерсти собаки

- 22,2% случаев сенсибилизации к аллергенам библиотечной пыли

- 38,8% случаев сенсибилизации к аллергенам пыльцы деревьев

- 22,2% случаев сенсибилизации к аллергенам пыльцы луговых трав

- 22,2% случаев сенсибилизации к аллергенам пыльцы сорных трав.

Полученные нами данные мы сравнили с показателями уровня распространенности аллергопатологии в г. Москва на 1992 год [7] (рисунок 3 и 4).

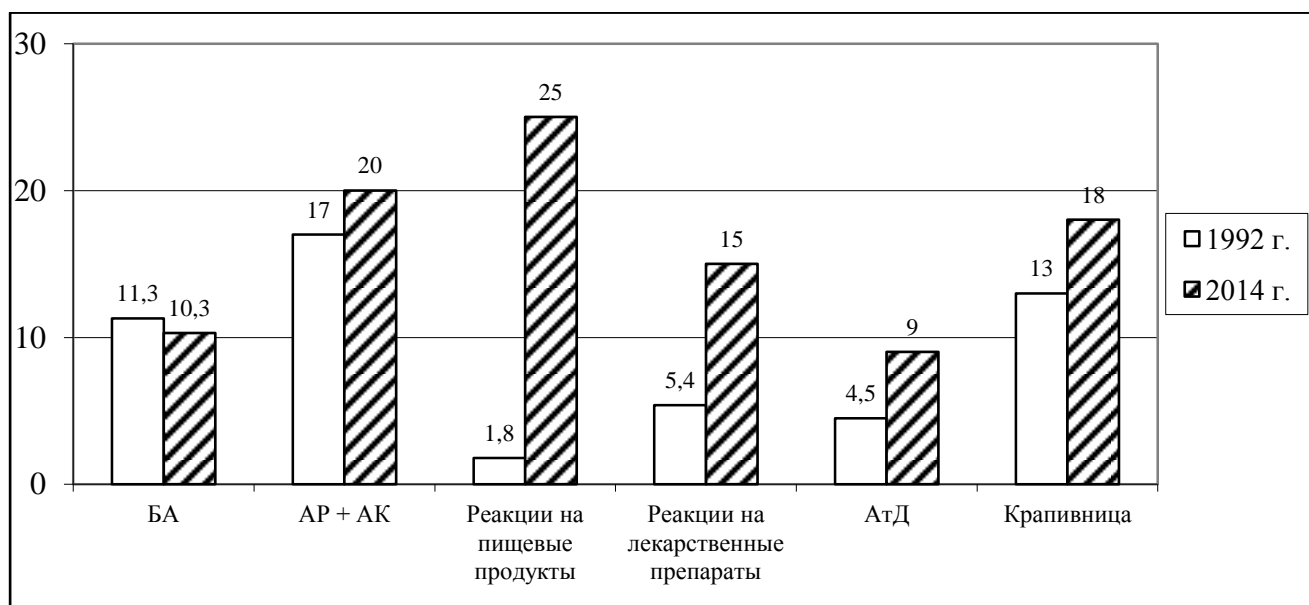


Рисунок 3 - Сравнительный анализ распространенности аллергопатологии (%) среди молодых лиц, проживающих в г. Москва в 1992 г. по данным Биличенко Т.Н. [7] и собственным данным на 2014 г.

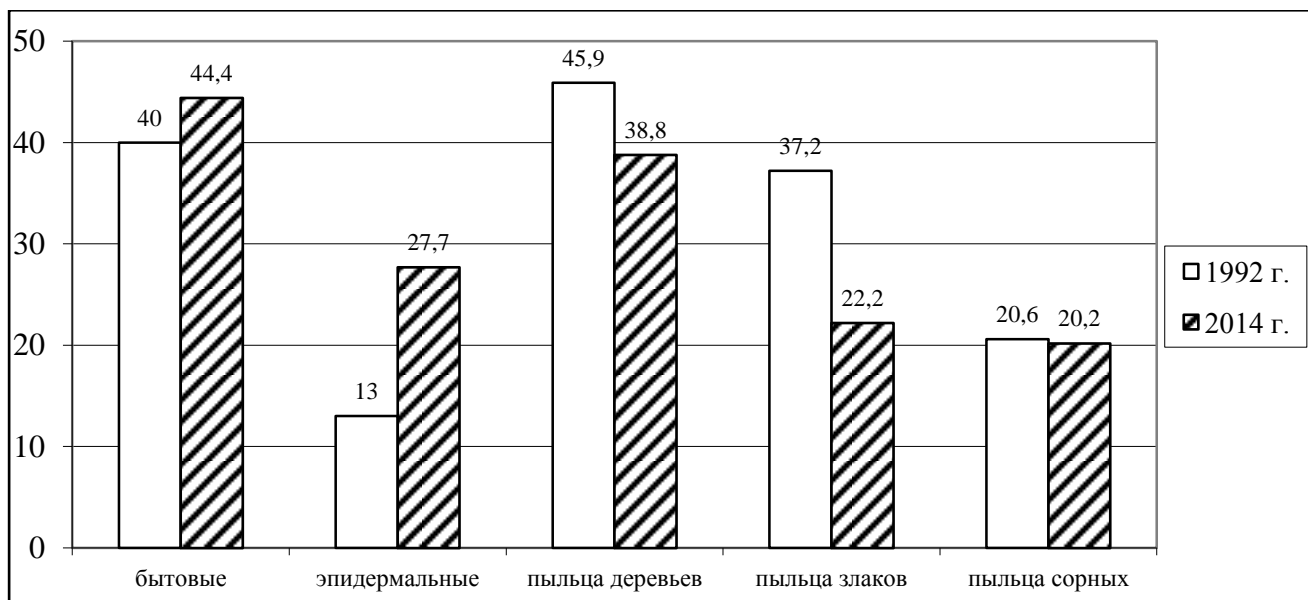


Рисунок 4 - Сравнительный анализ спектра сенсibilизации (%) среди молодых лиц, проживающих в г. Москва в 1992 г. по данным Биличенко Т.Н. [7] и собственным данным на 2014 г.

Очевидно, что уровень распространенности АЗ в данной возрастной группе значительно вырос за последние 20 лет, преимущественно за счет кожных процессов – АтД (с 4,5% до 9%) и крапивницы (с 13% до 18%) (рисунок 3), показатели же распространенности БА оказались сопоставимы.

При проведении сравнительной оценки динамических показателей сенсibilизации к отдельным видам аллергенов в период 1992-2014 г.г., отмечен рост показателей в отношении эпидермальной аллергии и снижение распространенности сенсibilизации к пыльце луговых трав.

Таким образом, результаты проведенного углубленного аллергологического обследования позволяют сделать следующие выводы:

- Распространенность аллергических заболеваний в группе лиц молодого возраста, проживающих в г. Москва на современном этапе достаточно высока (22%).
- В 25% случаев АЗ выявлено впервые при проведении данного скринингового обследования, также у части пациентов с установленным диагнозом отмечено отсутствие или плохой контроль над симптомами заболевания (БА), плохая

осведомленность пациентов о методах терапии и профилактики обострений своего заболевания.

- За последние 20 лет отмечен прирост распространенности АЗ в данной возрастной группе, преимущественно за счет кожных процессов – АтД (с 4,5% до 9%) и крапивницы (с 13% до 18%) в данной возрастной группе, что с одной стороны является отражением общемировой тенденции, а с другой стороны – лучшим уровнем выявляемости этих заболеваний на современном уровне. При этом данные официальной статистики не отражают реальной ситуации в связи с низкой обращаемостью пациентов к специалистам, а также в связи с тем, что при визите пациента ко врачу на прием кодирование производится только по одному АЗ, несмотря на то, что имеет место сочетание двух и более АЗ у одного пациента. Диспансеризация молодого населения и своевременная диагностика БА позволяет не только предотвратить развитие более тяжелых форм заболевания, но и снизить бремя затрат на терапию этой категории больных.

3.2. Оценка распространенности сенсибилизации к мажорным и минорным аллергенам пыльцы березы среди пациентов, страдающих поллинозом с повышенной чувствительностью к аллергенам пыльцы деревьев

Для ограниченной группы пациентов (n=60 чел.), страдающих поллинозом с повышенной чувствительностью к аллергенам пыльцы деревьев проведена оценка распространенности сенсибилизации к мажорным (Bet v 1) и минорным (Bet v 2 и Bet v 4) аллергенам пыльцы березы.

У всех пациентов, имеющих анамнез сезонного аллергического риноконъюнктивита, обусловленного пылением деревьев (ежегодные обострения в апреле-мае, продолжительность анамнеза не менее 2 лет, сезонная потребность в симптоматической терапии, тенденция к утяжелению клинических проявлений из года в год), в 100% случаев были получены положительные кожные пробы с аллергенами пыльцы деревьев семейства березовых. Сенсибилизация к Bet v 1

была выявлена у 100% больных, к Bet v 2 – у 8 больных (13,3%), к Bet v 4 – ни у одного пациента. Была проведена оценка влияния наличия сенсibilизации к минорным аллергенам на развитие орального аллергического синдрома (ОАС) и в последующем на эффективность АСИТ натуральными экстрактами пыльцы деревьев у данной категории больных.

Наличие ОАС подтверждено у 36 (60%) из 60 больных. Не было выявлено ассоциации между наличием сенсibilизации к минорным аллергенам (Bet v 2) и наличием ОАС (RR=0,581; 95% CI [0,232; 1,4555]; $\phi^*=1,438$, Таблица 5).

Таблица 5 – Анализ взаимосвязей между наличием сенсibilизации к минорным аллергенам (Bet v 2) и наличием орального аллергического синдрома (ОАС) у больных поллинозом с повышенной чувствительностью к аллергенам пыльцы деревьев

	ОАС +	ОАС -
Bet v 2 +	4 (6,7%)	5 (8,3%)
Bet v 2 -	32 (53,3%)	17 (28,3%)

Таким образом, было показано, что при наличии четкого анамнеза сезонного аллергического риноконъюнктивита, обусловленного пылением деревьев (ежегодные обострения в апреле-мае, продолжительность анамнеза не менее 2 лет, сезонная потребность в симптоматической терапии, тенденция к утяжелению клинических проявлений из года в год) и подтвержденной сенсibilизации (положительные результаты кожных проб или уровень специфических IgE ≥ 2 класса ($\geq 0,7$ кМЕ/л для ИФА Phadia) к аллергенам пыльцы деревьев/березы) нет необходимости в определении сенсibilизации к Bet v 1 для решения вопроса о наличии показаний к проведению АСИТ.

3.3. Сравнительная оценка клинической эффективности ПКИТ препаратом «Фосталь – аллерген пыльцы деревьев» и СЛИТ препаратом «Сталораль – аллерген пыльцы березы» у пациентов с поллинозом с повышенной чувствительностью к аллергенам пыльцы деревьев

Для оценки эффективности АСИТ и влияния разных методов её проведения на качество жизни пациентов с поллинозом с повышенной чувствительностью к аллергенам пыльцы деревьев, в исследование было включено 60 пациентов в возрасте от 19 до 55 лет (средний возраст $33 \pm 5,6$ лет), с симптомами поллиноза в апреле-мае и подтвержденной сенсibilизацией к аллергенам пыльцы деревьев. Все пациенты случайным образом были разделены на две группы по 30 человек, исходно сопоставимых по степени выраженности симптомов поллиноза и потребности в лекарственных средствах. В 1 группе (30 чел) пациенты получали ПКИТ препаратом «Фосталь - аллерген пыльцы деревьев», во 2 группе (30 чел) пациенты получали СЛИТ препаратом «Сталораль - аллерген пыльцы березы».

Уже в первый сезон палинации после проведения ПКИТ и СЛИТ все пациенты отметили уменьшение выраженности назальных и конъюнктивальных симптомов (SMD -1.93 [95% CI $-2.39; -1.47$] и -1.55 [95% CI $-2.39; -0.75$] для 1 и 2 групп, соответственно) и уменьшение потребности в медикаментах для снятия симптомов (SMD -1.93 [95% CI $-2.57; -1.39$] и -1.84 [95% CI $-2.61; -1.11$] для 1 и 2 групп, соответственно). При этом статистически достоверной разницы между эффективностью ПКИТ и СЛИТ получено не было (Таблица 6).

После проведения АСИТ в обеих группах отмечено улучшение показателей качества жизни по всем 7 доменам, отражающим основные аспекты нормальной жизнедеятельности человека: ограничение активности, сон, назальные и конъюнктивальные симптомы, общие симптомы, практические проблемы, эмоциональный фон. Индекс качества жизни (КЖ) пациентов до проведения АСИТ в среднем составил $1,6 \pm 0,5$, после проведения АСИТ в 1 группе пациентов, получавших ПКИТ, он составил $0,4 \pm 0,3$, во 2 группе, получавших СЛИТ, $0,6 \pm 0,35$ (Таблица 7).

Таблица 6 - Оценка эффективности АСИТ согласно рекомендациям Европейской Ассоциации Аллергологов и Клинических Иммунологов по определению среднего балла выраженности назальных и конъюнктивальных симптомов и потребности в медикаментозной терапии для снятия симптомов.

Критерии оценки	ПКИТ			СЛИТ		
	До АСИТ	После АСИТ	Δ	До АСИТ	После АСИТ	Δ
TSS	2,7±0,7	0,7±0,3	1,9±0,3	2,6±0,7	0,8±0,4	1,9±0,4
MS	2,2±0,4	0,7±0,4	1,5±0,4	2,4±0,5	0,6±0,3	1,8±0,4
TSS+MS	4,9±1,7	1,4±0,8	5,5±1,2	4,9±1,5	1,4±0,9	5,5±1,5

TSS - средний балл выраженности назальных и конъюнктивальных симптомов

MS - средний балл потребности в медикаментах симптоматической терапии

TSS+MS – скорректированный балл назальных и конъюнктивальных симптомов с учетом потребности в медикаментах симптоматической терапии

Таблица 7 - Оценка качества жизни до и после проведения АСИТ

Критерии оценки	ПКИТ			СЛИТ		
	До АСИТ	После АСИТ	Δ	До АСИТ	После АСИТ	Δ
Суммарный индекс КЖ	1,5±0,6	0,4±0,1	1,1±0,3	1,6±0,5	0,6±0,4	1,2±0,2
Индекс КЖ, отражающий назальные симптомы	2,9±0,3	0,8±0,4	2,1±0,4	2,8±0,4	0,8±0,5	2,0±0,4
Индекс КЖ, отражающий глазные симптомы	2,3±0,5	0,5±0,3	1,8±0,3	2,4±0,5	0,6±0,3	1,8±0,3

Также с целью получения полноценных данных по эффективности была использована анкета для оценки клинической эффективности АСИТ у больных поллинозом. Полученные данные продемонстрировали высокий уровень эффективности АСИТ в обеих группах. Так в 1 группе пациентов, получавших ПКИТ, коэффициент эффективности составил 71,6%, а в группе пациентов, получавших СЛИТ - 71,2%. Не было получено статистически достоверной

разницы в эффективности терапии между двумя группами.

Полученные данные продемонстрировали, что ПКИТ препаратом «Фосталь - аллерген пыльцы деревьев» и СЛИТ препаратом «Сталораль - аллерген пыльцы березы» имеют сходную эффективность и достоверно улучшают качество жизни пациентов с поллинозом с повышенной чувствительностью к аллергенам пыльцы деревьев.

3.4. Оценка влияния наличия сенсибилизации к мажорным и минорным аллергенам пыльцы березы на эффективность АСИТ натуральными экстрактами аллергенов пыльцы деревьев у пациентов с поллинозом с повышенной чувствительностью к пыльце деревьев

Для оценки влияния наличия сенсибилизации к мажорным и минорным аллергенам на эффективность АСИТ натуральными экстрактами аллергенов пыльцы березы у пациентов с поллинозом и повышенной чувствительностью к пыльце деревьев было включено 60 пациентов в возрасте от 19 до 55 лет (средний возраст $33 \pm 5,6$ лет). Все пациенты имели анамнез сезонного аллергического риноконъюнктивита, в сочетании с / без БА, обусловленного пылением деревьев (ежегодные обострения в апреле-мае, продолжительность анамнеза не менее 2 лет, сезонная потребность в симптоматической терапии, тенденция к утяжелению клинических проявлений из года в год). Всем пациентам до проведения АСИТ было проведено определение уровня специфических IgE к Bet v1, Bet v2 и Bet v4. Затем все пациенты случайным образом были разделены на две группы по 30 человек, исходно сопоставимых по степени выраженности симптомов поллиноза и потребности в лекарственных средствах. В 1 группе (30 чел) пациенты получали ПКИТ препаратом «Фосталь - аллерген пыльцы деревьев», во 2 группе (30 чел) пациенты получали СЛИТ препаратом «Сталораль - аллерген пыльцы березы».

Было проведено изучение наличия/отсутствия корреляции между эффективностью АСИТ лечебными аллергенами на основе натуральных экстрактов и наличием сенсибилизации к мажорным и минорным аллергенам (Bet

v1, Bet v2 и Bet v4).

Поскольку все пациенты исходно имели сенсibilизацию к Bet v1 и ни один из пациентов не подтвердил сенсibilизации к Bet v4 данные корреляции не изучались. Не было выявлено ассоциации между наличием сенсibilизации к минорным аллергенам (Bet v 2) и эффективностью АСИТ натуральными экстрактами пыльцы деревьев (OR=0,706; 95% CI [0,2057; 8,7]; c=0,054).

При изучении влияния наличия ОАС на эффективность АСИТ не было получено существенной разницы между эффективностью АСИТ у больных с наличием или без ОАС (Таблица 8).

Таблица 8 – Эффективность АСИТ у больных с наличием или отсутствием орального аллергического синдрома (ОАС) у больных поллинозом с повышенной чувствительностью к аллергенам пыльцы деревьев

Шкала симптомов	До проведения АСИТ	После АСИТ все пациенты (n=60)	После АСИТ ОАС + (n=36)	После АСИТ ОАС – (n=24)
Назальные симптомы	7,75 ± 0,52	2,0 ± 0,45	1,67 ± 0,32	2,13 ± 0,36
Конъюнктивальные симптомы	6,23 ± 0,34	1,0 ± 0,25	0,99 ± 0,35	1,05 ± 0,46
Общая шкала симптомов	7,98 ± 0,28	3,12 ± 0,34	3,06 ± 0,21	3,19 ± 0,42

ОАС + - пациенты с наличием орального аллергического синдрома

ОАС – - пациенты с отсутствием орального аллергического синдрома

3.5. Сравнительная оценка безопасности ПКИТ препаратом «Фосталь – аллерген пыльцы деревьев» и СЛИТ препаратом «Сталораль – аллерген пыльцы березы» у пациентов с поллинозом с повышенной чувствительностью к аллергенам пыльцы деревьев

В группе пациентов, получавших ПКИТ препаратом «Фосталь аллерген пыльцы деревьев», местные реакции в виде гиперемии, зуда, отека были отмечены у 10 человек из 30 (33%), у 1 пациента (3%) отмечено развитие

системной реакции в виде крапивницы при введении дозы 10 ИР 0,8 мл (максимально допустимая доза). Данная реакция была купирована введением системных глюкокортикостероидов и антигистаминных препаратов (таблица 9).

В группе, получавшей СЛИТ препаратом «Сталораль аллерген пыльцы березы», развитие легких местных реакций отмечали 7 человек из 30 (23,3%). Наиболее часто отмечали: зуд подъязычной области (23,3%), отек подъязычной области (до 6,6%), реже - першение в горле (3,3%). Подавляющее большинство реакций носили легкий характер и не требовали введения дополнительных препаратов. Системных реакций во время проведения СЛИТ отмечено не было (Таблица 9).

Таблица 9 – Частота развития побочных реакций во время проведения ПКИТ и СЛИТ

	ПКИТ (Фосталь), n=30	СЛИТ (Сталораль), n=30
Местные реакции	10 (33,3%)	7 (23,3%)
Системные реакции	1 (3%)	0

Не было отмечено статистически достоверной разницы в частоте развития местных реакций во время проведения СЛИТ у пациентов с наличием или без ОАС (рисунок 5).

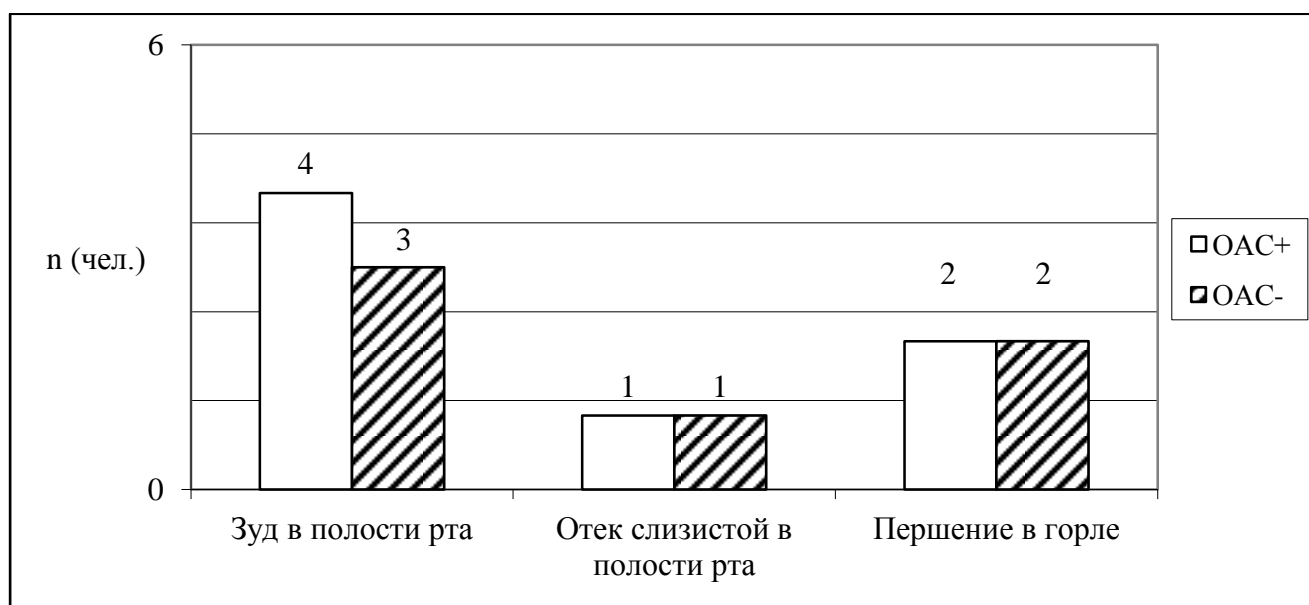


Рисунок 5 – Местные реакции в ходе проведения СЛИТ у больных с наличием и без ОАС.

Таким образом, было показано, что вероятность развития побочных реакций при СЛИТ препаратом «Сталораль аллерген пыльцы березы» гораздо ниже, чем при ПКИТ препаратом «Фосталь аллерген пыльцы деревьев». Не было отмечено влияния наличия ОАС на безопасность СЛИТ.

Высокая безопасность СЛИТ, продемонстрированная в нашем исследовании, подтверждена в многочисленных международных контролируемых исследованиях. В обзорах клинических исследований СЛИТ не отмечено ни одной системной реакции, потребовавшей введения эпинефрина (адреналина). В постмаркетинговых отчетах имеются указания на 13 случаев нефатальной анафилаксии на фоне применения различных лечебных аллергенов, все случаи связаны с нарушением протокола проведения СЛИТ (прием первой дозы в домашних условиях, отсутствие контроля БА, грубое превышение рекомендованных доз). Таким образом, более высокий профиль безопасности СЛИТ относительно ПКИТ определяет предпочтения использования СЛИТ у пациентов с высоким уровнем приверженности терапии, у детей, а также пациентов с плохой переносимостью ПКИТ.

3.6. Сравнительный анализ экономической эффективности ПКИТ препаратом «Фосталь – аллерген пыльцы деревьев» и СЛИТ препаратом «Сталораль – аллерген пыльцы березы» у пациентов с поллинозом с повышенной чувствительностью к аллергенам пыльцы деревьев

Первым этапом сравнительного фармакоэкономического анализа является оценка прямых затрат. В исследование было включено 60 пациентов, страдающих аллергическим риноконъюнктивитом в сочетании с без БА и повышенной чувствительностью к аллергенам пыльцы деревьев. В результате проведенного исследования было показано преобладание затрат на лекарственную терапию (78,7%), из которых 5,5% составляют затраты на симптоматическую терапию, 38,9% - на базисную терапию и 29,4% – на антигистаминные препараты. Затраты на медицинские услуги составили 21,3%, а полная стоимость лечения в общей группе была в среднем 1898,7 руб в расчете на

1 человека в сезон обострения. После проведения АСИТ отмечено достоверное снижение затрат на лекарственную терапию и медицинские услуги (Таблица 10).

Таблица 10 - Затраты на лечение пациентов с поллинозом до и после проведения АСИТ разными методами в рублевом эквиваленте

АСИТ	N	Симптом.	Базисная	АГ	Мед.услуги	Итого
До АСИТ	60	103,5 ± 24,5	738,3 ± 678,5	558,1 ± 434,9	404,7 ± 348,2	1898,7 ± 1070,8
После ПКИТ	30	114,8 ± 87,4	329,3 ± 309,9	135,2 ± 113,7	128,4 ± 54,1	370,4 ± 333,0
После СЛИТ	30	23,9 ± 9,13	97,2 ± 21,6	173,2 ± 124,1	111,6 ± 22,7	402,2 ± 329,7

До проведения АСИТ одному пациенту требовалась госпитализация ввиду тяжести состояния в сезон палинации деревьев, шести пациентам требовалось применение системных ГКС в амбулаторных условиях для купирования обострения.

После проведения АСИТ в обеих группах отмечалось достоверное снижение затрат на лекарственную терапию и медицинские услуги. Так в группе, получавшей ПКИТ препаратом «Фосталь – аллерген пыльцы деревьев», затраты уменьшились в 5,1 раз, а в группе СЛИТ препаратом «Сталораль – аллерген пыльцы березы» - в 4,7 раз.

При проведении анализа «затраты/эффективность» в качестве критерия эффективности использовали индекс качества жизни (RQLQ). Индекс качества жизни (КЖ) пациентов до проведения АСИТ составляло $1,6 \pm 0,5$, после проведения АСИТ в 1 группе он составил $0,4 \pm 0,3$, во 2 группе - $0,6 \pm 0,35$. Для анализа «затраты/эффективность» значение КЖ было пересчитано в процентном выражении (рисунок 6).

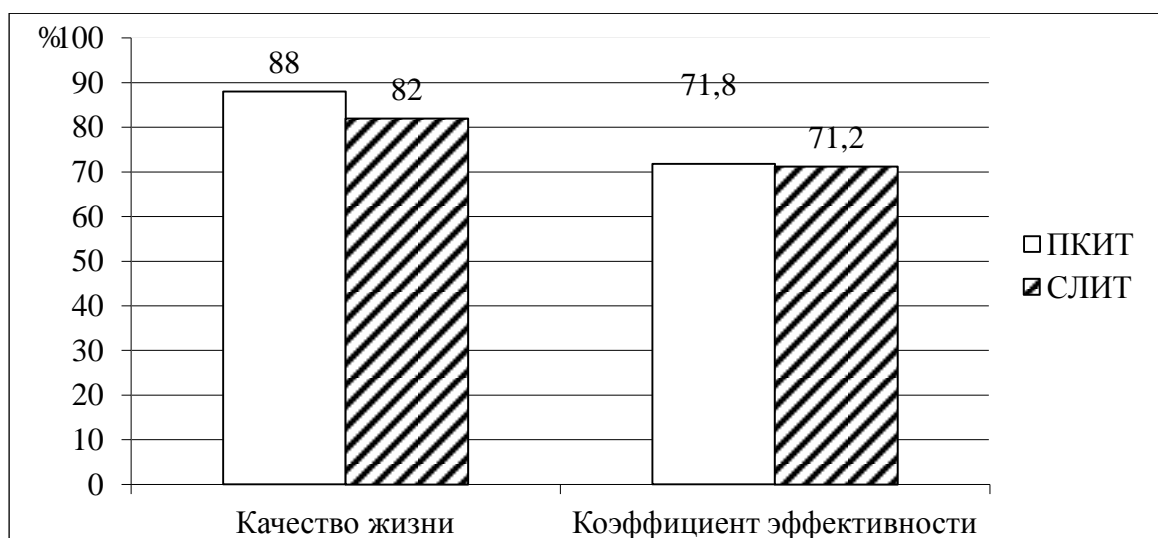


Рисунок 6 – Сравнительный анализ эффективности АСИТ различными способами

Согласно полученным данным, можно сделать вывод, что уровень эффективности СЛИТ препаратом «Сталораль – аллерген пыльцы березы» и ПКИТ препаратом «Фосталь – аллерген пыльцы деревьев» у больных с поллинозом с повышенной чувствительностью к аллергенам пыльцы деревьев в течение 1 сезона сопоставимы.

Стоимость проведения 1 курса АСИТ препаратом «Фосталь – аллерген пыльцы деревьев» составляет 8293,39 руб. Стоимость 1 курса лечения препаратом «Сталораль – аллерген пыльцы березы» составляет 10405,15 руб. Расчеты проведены с учетом предсезонно-сезонного лечения, что для препарата «Фосталь – аллерген пыльцы деревьев» составляет 17 недель (фаза набора дозы препарата), для препарата «Сталораль – аллерген пыльцы березы» 4 месяца с учетом коммерческих расценок на препараты по данным сети аптек «Самсон-фарма» на 5.07.2014 года, а также расценок на медицинские услуги по данным ФОМС на 1.04.2014 г.

Соотношение «затраты/эффективность» в первой группе пациентов, получавших лечение ПКИТ, составило 98, а во второй группе, получавших лечение СЛИТ, составило 105. Таким образом, анализ «затраты/эффективность» показал сопоставимые результаты в обеих группах АСИТ (рисунок 7).

При проведении анализа «затраты/полезность» было оценено соотношение

между затратами на один курс АСИТ и средним процентом эффективности после проведения лечения в каждой из групп пациентов. В 1 группе коэффициент эффективности составил 71,8%, а в группе, получавшей СЛИТ - 71,2%. Соотношение «затраты/полезность» в первой группе пациентов, получавших лечение ПКИТ, составило 120, а во второй группе, получавших лечение СЛИТ, составило 121 (рисунок 7).

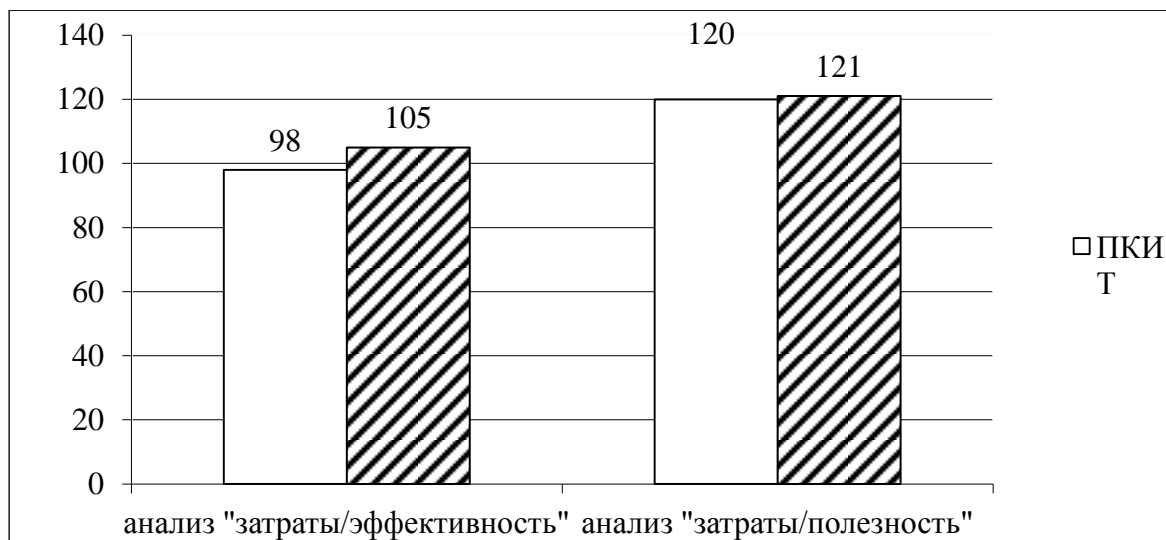


Рисунок 7 – Фармакоэкономический сравнительный анализ различных способов АСИТ

Таким образом, сравнительный фармакоэкономический анализ «затрат/эффективность» и «затраты/полезность» показал сопоставимую экономическую целесообразность проведения ПКИТ и СЛИТ.

4. Обсуждение результатов

Для скринингового выявления структуры и распространения АЗ в группе лиц молодого возраста был разработан специальный опросник. Всего было опрошено 750 студентов московских ВУЗов в возрасте от 18 до 24 лет (1990 - 1995 гг.р.), 490 из которых было проведено углубленное аллергологическое обследование, включая сбор аллергологического анамнеза, постановку кожных тестов со стандартным набором небактериальных аллергенов, исследование функции внешнего дыхания и консультацию врача-аллерголога для интерпретации полученных результатов обследования. По результатам комплексного обследования выявлена высокая распространенность аллергических заболеваний (22%) среди лиц молодого возраста, проживающих в г. Москва. Среди респираторных форм аллергии преобладали АР (20%) и БА (10%). В структуре аллергодерматозов преобладали крапивница и АтД. При сравнении полученных данных с результатами эпидемиологического исследования в сходной возрастной группе в 1992 г. отмечен прирост распространенности АЗ за последние 20 лет в данной возрастной группе, преимущественно за счет кожных процессов – АтД (с 4,5% до 9%) и крапивницы (с 13% до 18%), главным образом за счет увеличения частоты встречаемости реакций на пищевые продукты и лекарственные препараты. Данные реакции обусловлены не-IgE-опосредованными механизмами, либо носят псевдоаллергический характер и развиваются по другим патогенетическим механизмам. При этом роста заболеваемости АЗ, в патогенезе которых преимущественно играют роль IgE-опосредованные механизмы, не отмечается. Но они по-прежнему представляют наиболее часто встречаемые АЗ. Именно для терапии этих состояний показано проведение АСИТ.

В то же время стоит отметить, что в 25% случаев АЗ выявлено впервые при проведении данного скринингового обследования. Обращает на себя внимание отсутствие или плохой контроль над симптомами заболевания у больных с установленным ранее диагнозом (БА), а также плохая осведомленность пациентов о методах терапии и профилактики обострений своего заболевания.

Огромное влияние на динамику эпидемиологических показателей оказывает влияние триггерных факторов (загрязнение воздуха, выхлопные газы, повышенная влажность, центральное отопление, табачный дым). За последние десятилетия, наряду с ростом качества жизни ухудшаются экологические показатели окружающей среды. Все чаще высказывается мысль о том, что улучшение жилищных условий, использование газа, центральное отопление, загрязненность воздуха выхлопными газами автомобилей, кондиционирование домов значительно увеличивают риск развития респираторной аллергии.

Более того, немалый вклад вносит и отсутствие стремления человека к здоровому образу жизни. Несмотря на предпринимаемые государством профилактические меры, продолжает увеличиваться число курящих людей, особенно женского пола. Табачный дым является мощным триггерным фактором не только для самого курильщика, но и для окружающих его людей, особенно предрасположенных к развитию атопических заболеваний. Рост аллергических реакций на пищевые продукты связывают с изменением качества применяемых в пищу продуктов. В целях улучшения вкусовых качеств, продления срока годности, улучшения внешних органолептических признаков в пищевые продукты и напитки (основными потребителями которых являются молодые люди) добавляются различные синтетические добавки. Они, свою очередь, сами могут быть поводом для развития симптомов аллергии. Вероятно поэтому ряд пациентов с оральным аллергическим синдромом отмечают появление признаков аллергии только при употреблении в пищу привозных или купленных в магазине фруктов и овощей, в то время, как выращенные самостоятельно продукты таких симптомов не вызывают. Отсутствие активной физической нагрузки снижает выносливость и устойчивость организма к внешним стрессовым факторам, в том числе и к вирусным инфекциям. Вирусные инфекции также могут послужить пусковым моментом для развития бронхиальной гиперчувствительности.

Студенческий образ жизни во многом способствует появлению и прогрессированию АЗ. Во-первых, отсутствие регулярного питания, употребление в пищу газированных напитков, продуктов, содержащих красители и

консерванты, питание в общественных столовых и качество потребляемых продуктов оказывают влияние на проявление различных форм дерматитов, в частности атопического дерматита, требующего соблюдения гипоаллергенной диеты. Также с этим, вероятно, связан и рост случаев крапивницы. Во-вторых, отсутствие полноценной физической нагрузки наряду с ростом числа курящих людей. Часто различные формы аллергии провоцируют стрессы, отсутствие регулярного сна приводит к снижению естественной устойчивости организма к внешним раздражителям. Вероятно поэтому многие студенты отмечают совпадение сессионного периода и начала обострения заболевания. Естественно, большинство из них либо не обращаются к врачу на момент обострения, либо не проходят необходимое для точной диагностики обследование ввиду отсутствия специалиста в медицинском учреждении. Это диктует необходимость улучшения медицинского обслуживания населения за счет повышения доступности консультации врачей-специалистов.

Данные официальной статистики значительно отличаются от данных, полученных в результате эпидемиологических исследований, что обусловлено, с одной стороны, низким уровнем обращаемости пациентов за медицинской помощью и, с другой стороны, недостаточным уровнем диагностики аллергопатологии среди врачей первичного звена. Низкая частота выявления АЗ на ранних стадиях ведет к самолечению, прогрессированию заболевания и повышению затрат на терапию.

Полученные эпидемиологические данные свидетельствуют о необходимости включения консультации аллерголога в обязательный метод обследования в рамках диспансеризации молодого населения.

В помощь врачам общей практики можно рекомендовать использование скрининговых опросников для выявления АЗ. Скрининг-анкеты могут заполнять как медицинские работники, так и сами пациенты. Анкеты содержат конкретные вопросы, на которые даются короткие и прямые ответы («да» или «нет»). Положительные ответы («да») предполагают наличие какого-либо АЗ, отрицательные ответы («нет») с большей долей вероятности свидетельствуют об

отсутствии каких-либо АЗ. После анализа ответов, зафиксированных в скрининг-анкетах, можно с достаточной вероятностью предполагать наличие основных АЗ, таких как АР, БА, АтД, крапивница. Анкетирование позволяет только заподозрить наличие ранее не верифицированного диагноза, однако для его подтверждения необходимо дополнительное обследование (дополнительный сбор анамнеза, физикальное обследование, аллергообследование, исследование функции внешнего дыхания и т.д.). Субъективная оценка респондентом своего состояния может заключаться в самодиагностике заболеваний, сознательной или неосознанной подмене действительного положения вещей, а также возможными преднамеренными и непреднамеренными неправильными ответами. В связи с этим респонденты с подозрением на наличие АЗ должны быть направлены на консультацию к аллергологу для проведения объективного обследования.

Для ограниченной группы пациентов (n=60 чел.), страдающих поллинозом с повышенной чувствительностью к аллергенам пыльцы деревьев проведена оценка распространенности сенсibilизации к мажорным (Bet v 1) и минорным (Bet v 2 и Bet v 4) аллергенам пыльцы березы. У всех пациентов, имеющих анамнез сезонного аллергического риноконъюнктивита, обусловленного пылением деревьев (ежегодные обострения в апреле-мае, продолжительность анамнеза не менее 2 лет, сезонная потребность в симптоматической терапии, тенденция к утяжелению клинических проявлений из года в год), в 100% случаев были получены положительные кожные пробы с аллергенами пыльцы деревьев семейства березовых. Сенсibilизация к Bet v 1 была выявлена у 100% больных, к Bet v 2 – у 8 больных (13,3%), к Bet v 4 – ни у одного пациента.

Полученные результаты согласуются с литературными данными, что наибольшей значимостью у лиц с повышенной чувствительностью к аллергенам из пыльцы деревьев обладает основной белок аллергена березы Bet v 1 (более 95 % из них сенсibilизированы к Bet v 1, и около 60 % сенсibilизированы исключительно к Bet v1). Высокая структурная гомология между основными белками аллергена пыльцы березы (Bet v1), лещины (Aln g1) и орешника (Cor a1) обуславливает перекрестные аллергенные реакции. Так, лица, имеющие

повышенную чувствительность к аллергену березы, одновременно реагируют на пыльцу орешника, ольхи, что позволяет в большинстве случаев для проведения АСИТ использовать натуральные экстракты пыльцы березы с эффективностью в отношении уменьшения чувствительности и к аллергенам пыльцы других деревьев семейства *Березовые*.

Согласно международным согласительным документам [116] молекулярная (компонентная) диагностика является тестом третьего уровня в диагностике АЗ и относительно определения показаний к АСИТ может использоваться в дополнение к основным методам (сбор анамнеза, постановка кожных тестов, определение специфических IgE) для исключения латентной сенсibilизации. Многолетние аэропалинологические исследования в России продемонстрировали четкую разграниченность между сезонами пыления деревьев, злаковых и сорных трав, что позволяет уже на основании анамнеза предполагать ту или иную сенсibilизацию. При непродолжительном анамнезе (менее 2 лет) и слабо выраженных симптомах ринита и/или конъюнктивита имеется вероятность принять сенсibilизацию, выявляемую при аллергообследовании как клинически значимую, хотя эти клинические проявления могут быть обусловлены другими причинными факторами. Продолжительность анамнеза более 2 лет, умеренные или тяжелые рецидивирующие симптомы ринита и/или конъюнктивита, имеющие четкую ежегодную сезонность (соответствующую календарю пыления причинно-значимых растений и выявляемой сенсibilизации), наличие ответа на препараты симптоматической терапии, исключают вероятность ошибки в постановке диагноза поллиноза.

Таким образом, нами было показано, что при наличии четкого анамнеза сезонного аллергического риноконъюнктивита, обусловленного пылением деревьев (ежегодные обострения в апреле-мае, продолжительность анамнеза не менее 2 лет, сезонная потребность в симптоматической терапии, тенденция к утяжелению клинических проявлений из года в год) и подтвержденной сенсibilизации (положительные результаты кожных проб или уровень специфических IgE ≥ 2 класса ($\geq 0,7$ кМЕ/л для ИФА Phadia)) к аллергенам

пыльцы деревьев/березы нет необходимости в определении сенсibilизации к Bet v 1 для решения вопроса о наличии показаний к проведению АСИТ.

Для оценки эффективности АСИТ и влияния разных методов её проведения на КЖ пациентов с поллинозом с повышенной чувствительностью к аллергенам пыльцы деревьев, в исследование было включено 60 пациентов в возрасте от 19 до 55 лет (средний возраст $33 \pm 5,6$ лет), с симптомами поллиноза в апреле-мае и подтвержденной сенсibilизацией к аллергенам пыльцы деревьев. Все пациенты случайным образом были разделены на две группы по 30 человек, исходно сопоставимых по степени выраженности симптомов поллиноза и потребности в лекарственных средствах. В 1 группе (30 чел) пациенты получали ПКИТ препаратом «Фосталь - аллерген пыльцы деревьев», во 2 группе (30 чел) пациенты получали СЛИТ препаратом «Сталораль - аллерген пыльцы березы».

Полученные данные продемонстрировали, что ПКИТ препаратом «Фосталь - аллерген пыльцы деревьев» и СЛИТ препаратом «Сталораль - аллерген пыльцы березы» имеют сходную эффективность (SMD -1.93 [95% CI -2.39; -1.47] и -1.55 [95% CI -2.39; -0.75]; $p > 0,05$) и достоверно улучшают качество жизни пациентов с поллинозом с повышенной чувствительностью к аллергенам пыльцы деревьев (SMD -1.1 [95% CI -0.8; -1.4] и -1.2 [95% CI -1.0; -1.4] для ПКИТ и СЛИТ, соответственно). Не было получено статистически достоверной разницы в клинической эффективности терапии между двумя группами ($p > 0,05$).

Полученные нами данные согласуются с результатами двойного-перекрестного плацебо-контролируемого исследования Khinchi M.S. с соавт. [122], где сравнивали эффективность СЛИТ (препаратом Сталораль) и ПКИТ (препаратом Фосталь) у пациентов с сенсibilизацией к пыльце деревьев. В одной группе пациенты получали активное лечение ПКИТ и сублингвальное плацебо, в другой – активное лечение СЛИТ и инъекционное плацебо, в третьей – сублингвальное плацебо и инъекционное плацебо. В данном исследовании была продемонстрирована сопоставимая эффективность СЛИТ и ПКИТ, существенно превышающая эффект плацебо [122].

Необходимо учитывать, что на эффективность СЛИТ в большей степени,

чем ПКИТ имеет влияние комплаенс. В повседневной клинической практике терапевтическое сотрудничество может отличаться от того, что происходит в строго спланированных исследованиях. Для клинических исследований отбираются пациенты с исходно высоким уровнем комплаенса, способные на терапевтическое сотрудничество. В рамках любого протокола клинического исследования пациент подписывает добровольное информированное согласие на участие в исследовании, где прописаны все процедуры исследования, побочные эффекты и обязательства пациента по соблюдению процедур исследования, в том числе, регулярное применение препарата и ведение дневников наблюдения. Что касается клинических исследований по СЛИТ, то до начала применения сублингвального лечебного аллергена проводится четкий инструктаж пациента по технике приема препарата, где подчеркивается важность регулярного ежедневного применения. Пациент имеет дома экземпляр информированного согласия, где прописаны все основные моменты, и, таким образом, имеет возможность обратиться к нужной информации в тот момент, когда это может потребоваться. Кроме того, при необходимости пациент имеет возможность связаться с лечащим врачом по телефону. В свою очередь, со стороны врача-исследователя осуществляется постоянный контроль над соблюдением назначений во время контрольных визитов и посредством телефонных контактов. На контрольных визитах осуществляется подсчет использованного и неиспользованного препарата, пропуски в приеме, оценка побочных эффектов, регистрация всех нежелательных явлений. Для контроля комплаенса в клинических исследованиях все чаще используются электронные дневники, которые также могут иметь запрограммированное ежедневное напоминание о приеме препарата. Для пациентов с БА в эти дневники может быть встроена функция пикфлоуметрии и дневника контроля астмы, по результатам снижения контроля над симптомами астмы пациенту будет сигнализировано напоминание о необходимости связаться с врачом-исследователем для изменения терапии. В свою очередь данные дневника передаются и врачу-исследователю в режиме on-line, и врач может на удаленном доступе осуществлять контроль за выполнением

назначений и менять объем терапии или пригласить пациента на незапланированный визит для объективного осмотра. В условиях повседневной клинической практики терапевтическое сотрудничество и врачебный контроль отличается от такового в исследованиях, что является одной из причин несоответствия данных об эффективности терапии [16].

В повседневной клинической практике при СЛИТ для достижения эффективности сопоставимой с ПКИТ необходимо стремиться к сохранению такого терапевтического сотрудничества, приближенного к условиям исследования:

- пациент должен быть ориентирован на то, что СЛИТ может быть такой же эффективной, что и ПКИТ при соблюдении всех врачебных назначений;
- пациент должен быть обучен технике приема препарата;
- пациент должен иметь письменные инструкции по применению препарата;
- пациент должен иметь возможность связаться с врачом в случае возникновения необходимости (телефонный контакт, возможность визита);
- пациент не должен оставаться без врачебного контроля (распланировать график визитов, в идеальном случае – телефонный контакт со стороны врача для осуществления контроля за сохранением комплаенса).

Высокая безопасность СЛИТ, продемонстрированная в нашем исследовании, подтверждена в многочисленных международных контролируемых исследованиях. В обзорах клинических исследований СЛИТ не отмечено ни одной системной реакции, потребовавшей введения эпинефрина (адреналина). В постмаркетинговых отчетах имеются указания на 13 случаев нефатальной анафилаксии на фоне применения различных лечебных сублингвальных аллергенов, все случаи связаны с нарушением протокола проведения СЛИТ

(прием первой дозы в домашних условиях, отсутствие контроля БА, грубое превышение рекомендованных доз). Более высокий профиль безопасности СЛИТ относительно ПКИТ определяет предпочтения использования СЛИТ у пациентов с высоким уровнем приверженности терапии, у детей, а также пациентов с плохой переносимостью ПКИТ.

Стоимость лечения является немаловажным фактором в выборе терапии, особенно, когда это касается профилактического лечения, результаты которого будут видны через определенный интервал времени, и затраты по этому виду терапии не покрываются бюджетным финансированием.

Проведенный нами сравнительный анализ экономической эффективности ПКИТ (препаратом «Фосталь – аллерген пыльцы деревьев») и СЛИТ (препаратом «Сталораль – аллерген пыльцы березы») у пациентов с поллинозом с повышенной чувствительностью к аллергенам пыльцы деревьев с использованием методов «затраты/эффективность» (коэффициент 98 для ПКИТ и 105 для СЛИТ, $p > 0,05$) и «затраты/полезность» (коэффициент 120 для ПКИТ и 121 для СЛИТ, $p > 0,05$) показал сопоставимую экономическую целесообразность проведения ПКИТ и СЛИТ. Это является важным выводом, потому что при сопоставимой эффективности, экономической целесообразности и большей безопасности, СЛИТ расширяет возможности проведения эффективной АСИТ для тех пациентов, для которых протокол ПКИТ не доступен (в силу удаленности медицинского центра, невозможности регулярного посещения, отсутствия аллергологической службы в регионе, фобических реакций относительно инъекций).

Таким образом, выбор лечебного метода АСИТ основывается на:

- наличии/отсутствии дополнительных противопоказаний к проведению сублингвального метода;
- индивидуальных характерологических особенностях пациента с учетом комплаенса к терапии;
- возможности соблюдения протокола;
- наличии/отсутствии и выраженности побочных реакций в ходе

проведения АСИТ.

Портрет пациента, которому подходит сублингвальный метод АСИТ (в том случае, когда пациентом является ребенок – данные индивидуальные особенности должны характеризовать родителя или лицо, которое непосредственно будет выдавать лечебный аллергенный препарат этому ребенку): дисциплинированный, ответственный, уравновешенный, способный принимать решения, пунктуальный, способный к выполнению ежедневных манипуляций на протяжении длительного временного промежутка, открытый, эмоционально стабильный. Необходимо также учитывать приверженность пациента к СЛИТ или ПКИТ как в плане соблюдения протокола, так и в плане установки пациента об эффективности того или иного метода. Удаленность пациента от клиники, сложный график работы/учебы и др. виды занятости пациента создают предпосылки к редким визитам в клинику, что не подходит для ПКИТ. Пациент, который боится инъекций, является кандидатом на СЛИТ. Выраженные побочные местные реакции в ходе проведения СЛИТ (отеки гортани, обострение БА) являются поводом для пересмотра выбора метода АСИТ и возможном использовании ПКИТ. В свою очередь, тяжелые системные реакции в анамнезе при проведении ПКИТ указывают на целесообразность проведения СЛИТ.

Выводы

1. СЛИТ препаратом «Сталораль - аллерген пыльцы березы» имеет большую безопасность, чем ПКИТ препаратом «Фосталь - аллерген пыльцы деревьев». Во время проведения СЛИТ легкие местные реакции отмечались в 23,3% случаев, не отмечено ни одной системной реакции. Во время проведения ПКИТ местные реакции отмечались в 33% случаев, а также одна системная реакция (3%) в виде острой крапивницы.
2. ПКИТ препаратом «Фосталь - аллерген пыльцы деревьев» и СЛИТ препаратом «Сталораль - аллерген пыльцы березы» имеют сходную эффективность и достоверно улучшают качество жизни пациентов с поллинозом с повышенной чувствительностью к аллергенам пыльцы деревьев. Не было получено статистически достоверной разницы в клинической эффективности терапии между двумя группами.
3. Сравнительный анализ экономической эффективности ПКИТ (препаратом «Фосталь – аллерген пыльцы деревьев») и СЛИТ (препаратом «Сталораль – аллерген пыльцы березы») у пациентов с поллинозом с повышенной чувствительностью к аллергенам пыльцы деревьев с использованием методов «затраты/эффективность» (коэффициент 98 для ПКИТ и 105 для СЛИТ, $p > 0,05$) и «затраты/полезность» (коэффициент 120 для ПКИТ и 121 для СЛИТ, $p > 0,05$) показал сопоставимую экономическую целесообразность проведения ПКИТ и СЛИТ по сравнению со стандартной симптоматической и базисной терапией.
4. У всех пациентов, имеющих симптомы сезонного аллергического риноконъюнктивита, обусловленные пылением деревьев и положительные кожные пробы с натуральными экстрактами аллергенов пыльцы деревьев семейства березовых в 100% случаев подтверждена сенсibilизация к Bet v 1. Сенсibilизация к Bet v 2 выявлена у 8 больных (13,3%), к Bet v 4 – ни у одного пациента.

5. Не было выявлено ассоциации между наличием сенсibilизации к минорным аллергенам (Bet v 2) и эффективностью АСИТ натуральными экстрактами пыльцы деревьев (OR=0,706; 95% CI [0,2057; 8,7]; c=0,054).
6. Распространенность аллергических заболеваний в группе лиц молодого возраста, проживающих в г. Москва на современном этапе достаточно высока (22%), при этом 20% лиц страдает АР и 10,2% - БА. За последние 20 лет отмечен прирост распространенности АЗ в данной возрастной группе, преимущественно за счет кожных процессов – АтД (с 4,5% до 9%) и крапивницы (с 13% до 18%). В 25% случаев АЗ было выявлено впервые при проведении скринингового обследования. Из 43 пациентов с установленным ранее диагнозом БА у 7 (16,3%) отмечено отсутствие или плохой контроль над симптомами заболевания, плохая осведомленность пациентов о методах терапии и профилактики обострений своего заболевания.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ – антигистаминные препараты

АЗ – аллергические заболевания

АК – аллергический конъюнктивит

АР – аллергический ринит

АСИТ – аллерген-специфическая иммунотерапия

АтД – атопический дерматит

БА – бронхиальная астма

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ГКС – глюкокортикостероиды

КЖ – качество жизни

ОАС – оральный аллергический синдром

ПД – пищевые добавки

ПКИТ – подкожная иммунотерапия

СЛИТ – сублингвальная иммунотерапия

ФВД – функция внешнего дыхания

ФОМС – Фонд обязательного медицинского страхования

ЕААСИ – Европейская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авксентьева М.В., Воробьев П.А., Герасимов В.Б., Горохова С. Г., Кобина С. А. Экономическая оценка эффективности лекарственной терапии (фармакоэкономический анализ). - М.: Ньюдиамед, 2000. – 80 с.
2. Аллергология и иммунология: клинические рекомендации для педиатров / под ред. А.А. Баранова, Р.М. Хаитова. - М.: Союз педиатров России, 2011. - 252 с.
3. Арефьева Н.А., Бржевский В.В., Вишняков В.В., Емельянов А.В., Карпищенко С.А., Косяков С.Я., Лопатин А.С., Майчук Д.Ю., Накатис Я.А., Отвагин И.В., Пискунов Г.З., Поляков Д. П. Аллергический риноконъюнктивит // Офтальмология. - 2014. - Т. 11. - № 3. - С. 94-102.
4. Астафьева Н.Г. Современные подходы к терапии аллергического ринита // РАЖ. - 2011. - № 3, С. 79-92.
5. Астафьева Н.Г., Гамова И.В., Удовиченко Е.Н., Перфилова И.А., Кобзев Д.Ю., Вачугова Л.К. Место аллергенспецифической иммунотерапии в лечении атопии // Эффективная фармакотерапия. Аллергология и иммунология. - 2012. - №1. - С. 6–16.
6. Безредка А. М. Анафилаксия и антианафилаксия. М., 1928. Цит. по кн.: Многотомное руководство по микробиологии, клинике и эпидемиологии инфекционных болезней. Том III. Основы иммунологии / Ред. действ. чл. АМН СССР - проф. Г. В. Выгодчиков. - 212 с.
7. Биличенко Т.Н. Эпидемиология бронхиальной астмы // В кн.: Бронхиальная астма / под ред. А.Г. Чучалина. - М.: Медицина, 1997. - Т. 1. - С. 400-423.
8. Богова А.В., Ильина Н.И., Лусс Л.В. Тенденции в изучении эпидемиологии аллергических заболеваний в России за последние 10 лет // РАЖ. - 2008. - № 6. - С. 3-14.
9. Бокерия Л.А., Милюевская Е.Б., Крупянко С.М., Столяр В.Л., Манерова О.А. Анализ возможностей и перспектив создания персональных электронных страниц пациентов после хирургического лечения врожденных пороков сердца // Бюллетень НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН. - 2013. - Т. 14. - № 1. - С. 42-51.

10. Васькова Л.Б., Мусина Н.З. Методы и методики фармакоэкономических исследований / Учебное пособие. - 2007. – 112 с.
11. Воробьев П.А. Клинико-экономический анализ. - М.: Ньюдиамед - 2008. – 777 с.
12. Вылегжанина Т.Г. Взаимосвязь аллергического ринита и бронхиальной астмы // Consilium Medicum. – 2001.- Т. 3, № 12. – С. 579-581.
13. Глушко Е. В. Эпидемиология аллергических заболеваний у детей Ставропольского края: автореф. дис. канд. мед. наук: 14.00.09. - Ставрополь, 2009. – 22 с.
14. Гущин И.С. Аллергическое воспаление и его фармакологический контроль. - М.: Фармарус-Принт. - 1998. - 252 с.
15. Гущин И.С., Курбачева О.М. Аллергия и аллерген-специфическая иммунотерапия. - М.: «Фармарус Принт Медиа» - 2010. – 228 с.
16. Данилов Д.С. Терапевтическое сотрудничество (комплаенс): содержание понятия, механизмы формирования и методы оптимизации // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. - 2014. - № 2. – С. 4–12.
17. Елкина Т.Н. Клинико-эпидемиологическая характеристика аллергозов верхних дыхательных путей у школьников г. Новосибирска: автореф. дис. докт. мед. наук: 14.00.09. – Новосибирск, 2000. - 50 с.
18. Закревская Р.М., Жукова Н.Ф. Опыт применения современных аллерговакцин в лечении атопических заболеваний у детей // Сетевое научное издание ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России». - 2013. - № 4.- [Электронный ресурс]. - Режим доступа: http://ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=1108
19. Ильина Н.И. Аллергопатология в разных регионах России по результатам клинико-эпидемиологических исследований: автореф. дис. докт. мед. наук: 14.00.36. - М., 1996. - 24 с.
20. Ильина, Н.И. Аллергия - это междисциплинарная проблема. Только на стыке специальностей можно достичь успеха в ее лечении // Эффективная

- фармакотерапия, аллергология и иммунология. - 2012. - № 2. - С. 2–5.
- 21.Ильина Н.И. Эпидемиология аллергического ринита // Российская ринология. - 1999.- №1. - С. 23-24.
- 22.Ильина Н.И., Курбачева О.М., Павлова К.С., Ильина Е.В. Скрининговое эпидемиологическое исследование (GA2LEN) по выявлению аллергических заболеваний и заболеваний органов дыхания в России // РАЖ. – 2009. - № 3. - выпуск 1. – С. .
- 23.Ильина Н.И., Польшнер С.А. Круглогодичный аллергический ринит // Consilium medicum. - 2001. - Т. 3. - № 8. - С. 384-393.
- 24.Ильина Н.И., Феденко Е.С., Курбачева О.М. Аллергический ринит // РАЖ, приложение к №3 - 2004. - С. 12-13.
- 25.Клиническая аллергология: руководство для практических врачей / под ред. акад. РАН, проф. Р.М. Хаитова. – М.: Медпресс-информ, 2002. – 625 с.
- 26.Курбачева О.М. Клинические, патогенетические и экономические аспекты применения аллерген-специфической иммунотерапии: автореф. дисс. докт. мед. наук: 14.00.36. - М., 2007. - 47 с.
- 27.Курбачева О.М., Павлова К.С. Федеральные клинические рекомендации. Аллерген-специфическая иммунотерапия // РАЖ. – 2016. - № 4-5. – С. 55-61.
- 28.Курбачева О.М., Павлова К.С. Оценка клинической эффективности аллерген-специфической иммунотерапии при лечении больных атопическими респираторными заболеваниями // Физиология и патология иммунной системы. – 2005. - № 5. - С. 3-6.
- 29.Курбачева О.М., Павлова К.С., Ильина Н.И., Андреев И.В., Рябова Н.Л., Мартынов А.И. Эффективность проведения аллерген-специфической иммунотерапии препаратом «Фосталь» у больных поллинозом // РАЖ. – 2009. - № 3. - С. 58-64.
- 30.Новик А.А. Исследование качества жизни в педиатрии // Вестник Межнародного центра исследования качества жизни в педиатрии // Педиатрия. - 2002. - № 6. - С. 83-88.
- 31.Павлова К.С. Клинико-экономический анализ лечения поллинозов: автореф.

дис. канд. мед. наук: 14.00.36. - М., 2009. – 22 с.

- 32.Польнер С.А., Бойкова Н.Э. Изучение гиперреактивности слизистых оболочек дыхательных путей при аллергическом рините // Российская ринология. - 2007.- № 2. - С. 22-24.
- 33.Ревякина В.А. Аллергический ринит у детей. Современная тенденция в диагностике и терапии // Приложение к журналу Consilium Medicum // Педиатрия. - 2010. - №2. - С. 29-34.
- 34.Сергеев А.В., Мокроносова М.А. Синдром оральной аллергии // Медицинская иммунология. - 2011. -№ 1. - С.17-28.
- 35.Тимошина Е.Л. Качество жизни: актуальность проблемы и характеристика качества жизни детей с бронхиальной астмой // Бюллетень сибирской медицины. - 2009. - № 4. - С. 105-112.
- 36.Фассахов Р.С. Современная номенклатура аллергии и классификация аллергических заболеваний // Практическая медицина.- 2009.- [Электронный ресурс].- Режим доступа: <http://pmarchive.ru>
- 37.ФГУ «ЦНИИОИЗ Минздравсоцразвития РФ» Пневмонии. Аллергический ринит (поллиноз). - [Электронный ресурс].- Режим доступа: www.mednet.ru.
- 38.Филатова Т.А., Лукина О.Ф., Виленчик Л.Л., Ревякина В.А. Современные аспекты диагностики и лечения аллергического ринита // РАЖ. - 2007. - №5. - С. 36–46.
- 39.Филиппенко Н.Г., Поветкин С.В. Методические аспекты клинико-экономического исследования. - Курск: КГМУ. - 2003. - 17с.
- 40.Хаитов Р.М., Ильина Н.И. Аллергология. Клинические рекомендации. - М.: ГЭОТАР – Медиа. - 2006. - 227с.
- 41.Хаитов Р.М., Ильина Н.И., Курбачева О.М., Павлова К.С. Традиции, достижения и инновации в современной аллергологии // Физиология и патология иммунной системы. Иммунофармакогеномика. 2010. - Т. 14. - № 1. - С. 3-14.
- 42.Цибулькина В.Н., Зайнетдинова Г.М., Курмаева Н.Ш. Аллерген-специфическая иммунотерапия (АСИТ) препаратом “Фосталь” у пациентов с

- гиперчувствительностью к пыльце деревьев // Практическая медицина. - 2010. - №46. - С. 141.
- 43.Черняк Б.А., Буйнова С.Н., Тяренкова С.В. Аллергические риниты у детей и подростков Восточной Сибири // Российская ринология - 1998. -№4. - С. 4-10.
- 44.Чучалин А.Г, Белевский А.С., Смоленов И.В., Смирнов Н.А., Алексеева Я.Г. Качество жизни детей с бронхиальной астмой в России: результаты многоцентрового популяционного исследования // Аллергология. - 2003. - №3. - С. 3-7.
- 45.Шелкова О.А. Распространенность аллергических заболеваний и качество жизни детей с аллергической патологией, проживающих в условиях йодного дефицита и антропогенной нагрузки: автореф. дис. канд. мед. наук: 14.00.09. - Астрахань, 2009. - 23с.
- 46.Ястребов ВС. Проблемы патернализма и партнерства в психиатрии // Психиатрия. -2012. -№ 4 (56), С. 7–13.
- 47.Aaronson N.K. Quality of life assessment in clinical trials: methodologic issues // Control Clin Trials. - 1989. - Vol.10. - P. 195-208.
- 48.Abramson M.J., Puy R.M., Weiner J.M. Injection allergen immunotherapy for asthma // Cochrane Database Syst Rev. - 2010 – V. 4. - № 8: CD001186 . - doi: 10.1002/14651858.CD001186.pub2.
- 49.Adherence to long-term therapies: Evidence for action // Geneva: World Health Organization. – 2003. - 212p.
- 50.Akdis C.A., Akdis M. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy // J Allergy Clin Immunol.- 2011. - V. 127. - № 1. - P. 18-27: quiz 28-9. - doi: 10.1016/j.jaci.2010.11.030.
- 51.Akdis C.A., Akdis M. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy and immune tolerance to allergens // World Allergy Organ J. - 2015. - V. 8. - P. 17. - doi: 10.1186/s40413-015-0063-2.eCollection 2015.
- 52.Akdis C., Papadopoulos N. Hihglighting research needs in allergy // EAACI newsletter. - issue 29. - November 2012. - p 7.
- 53.Amin H.S., Liss G.M., Bernstein D.I. Evaluation of near-fatal reactions to allergen

- immunotherapy injections // *J Allergy Clin. Immunol.*- 2006.- V.117. - № 1. - P. 169-175.
- 54.Arasi S., Otani I., Klingbeil E., Bégin P., Kearney C., Dominguez T., Block W., O’Riordan G., Nadeau K. Two year effects of food allergen immunotherapy on quality of life in caregivers of children with food allergies // *Allergy, Asthma & Clinical Immunology.* - 2014. - №10. - P. 57. - doi: 10.1186/1710-1492-10-57
- 55.Arasi S., Otani I., Klingbeil E., Bégin P., Kearney C., Dominguez T., Block W.M., O’Riordan G., Nadeau K., Bacal L.R. The impact of food allergies on quality of life // *Pediatr Ann.* - 2013. - V. 42 № 7. - P. 141-145. - doi: 10.3928/00904481-20130619-12.
- 56.Arbes S.J., Gergen P.J., Elliott L., Zeldin D.C. Prevalences of positive skin test responses to 10 common allergens in the US population: results from the third National Health and Nutrition Examination Survey // *J Allergy Clin Immunol.* - 2005. – V. 116. - P. 377–383.
- 57.Ballardini N., Kull I., Lind T. Development and comorbidity of eczema, asthma and rhinitis to age 12 - data from the BAMSE birth cohort // *Allergy.* - 2012. - V. 67. - P. 537–544.
- 58.Bahceciler N.N., Cobanoglu N. Subcutaneous versus sublingual immunotherapy for allergic rhinitis and/or asthma // *Immunotherapy.* - 2011. - V.3. - № 6. - P. 747-756. - doi: 10.2217/imt.11.48.
- 59.Bartosíková L., Necas J., Bartosík T., Pavlík M., Fránová J. Contribution of allergen immunotherapy using Phostal in the treatment of seasonal allergic rhinitis (two years of use) // *Ceska Slov Farm.* - 2008. - V. 57. - № 2. - P. 99-102.
- 60.Bauchau V., Durham S.R. Prevalence and rate of diagnosis of allergic rhinitis in Europe // *Eur. Respir J.* - 2004. – V. 24. - P. 758–764.
- 61.Bauchau V., Durham S.R. Epidemiological characterization of the intermittent and persistent types of allergic rhinitis // *Allergy.* - 2005. – V. 60. - P. 350–353.
- 62.Bauer C.S., Rank M.A. Comparative efficacy and safety of subcutaneous versus sublingual immunotherapy // *J Allergy Clin Immunol.* – 2014. - V. 134. - P. 765.
- 63.Bellanti J.A., Wallerstedt D.B. Allergic rhinitis update: Epidemiology and natural

- history // Allergy Asthma Proc. - 2000. - V. 21. - № 6. - P. 367-70.
64. Berger D., Nolte D. On nasobronchial reflex in asthmatic patients // Rhinology. - 1979. - V. 17. - № 3. - P. 193-198.
65. Bernstein D.I., Wanner M., Borish L., Liss G.M., Immunotherapy Committee, American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. Twelve-year survey of fatal reactions to allergen injections and skin testing: 1990-2001 // J Allergy Clin Immunol. - 2004. - V. 113. - № 6. - P. 1129-1136.
66. Berto P., Frati F., Incorvaia C. Economic studies of immunotherapy: a review // Curr Opin Allergy Clin Immunol. - 2008. - V. 8. - № 6. - P. 585-589.
67. Boquete M., Carballada F., Expósito F., González A. Preventive immunotherapy // Allergol Immunopathol. - 2000. - V. 28. - № 3. - P. 89-93.
68. Borchers A.T., Keen C.L., Gershwin M.E. Fatalities following allergen immunotherapy // Clin Rev Allergy Immunol. - 2004. - V. 27. - № 2. - P. 147-158.
69. Bousquet J., Gaugris S., Kocevar V.S. Increased risk of asthma attacks and emergency visits among asthma patients with allergic rhinitis: a subgroup analysis of the improving asthma control trial // Clin Exp Allergy. - 2005. - V. 35. - P. 723-727.
70. Bousquet J., Khaltayev N., Cruz A.A., Denburg J., Fokkens W. J. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 // Allergy. - 2008. - V. 63 (Suppl. 86). - P. 8-160.
71. Bousquet J., Lockey R., Malling H.J. WHO Position Paper. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases // Allergy. - 1998. - V. 53. - P. 1-42.
72. Bousquet J., Schunemann H.J., Samolinski B., Demoly P., Baena-Cagnani C.E., Bachert C. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA): achievements in 10 years and future needs // J Allergy Clin Immunol. - 2012. - V. 130. - P. 1049-1062.
73. Braunstahl G.J. The unified immune system: respiratory tract-na-sobronchial interaction mechanisms in allergic airway disease // J. Allergy Clin. Immunol. - 2005. - V. 115. - P. 142-148.
74. Breiteneder H., Ferreira F., Hoffmann-Sommergruber K., Ebner C., Breitenbach M., Rumpold H., Kraft D., Scheiner O. Four recombinant isoforms of Cor a I, the major

- allergen of hazel pollen, show different IgE-binding properties // *Eur J Biochem.* – 1993. - Vol. 212. - P. 355-362.
75. Bresciani M., Paradis L., Des Roches A. Rhinosinusitis in severe asthma // *J Allergy Clin Immunol* - 2001. – V. 107. - P. 73-80.
76. Brozek J.L., Bousquet J., Baena-Cagnani C.E., Bonini S., Canonica G.W., Casale T.B. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision // *J Allergy Clin Immunol.* – 2010. - V. 126. - P. 466-476.
77. Brüggjenjürgen B., Reinhold T., Brehler R., Laake E., Wiese G., Machate U., Willich S.N. Cost-effectiveness of specific subcutaneous immunotherapy in patients with allergic rhinitis and allergic asthma // *Ann Allergy Asthma Immunol.* - 2008. – V. 101. - №3. - P. 316-324. - doi: 10.1016/S1081-1206(10)60498-X.
78. Burney P., Malmberg E., Chinn S., Jarvis D., Luczynska C., Lai E. The distribution of total and specific serum IgE in the European Community Respiratory Health Survey // *J Allergy Clin Immunol.* - 1997. - V. 99. - P. 314–322.
79. Calderon MA, Alves B, Jacobson M. Allergen injection immunotherapy for seasonal allergic rhinitis // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2007. – V .24. - № 1 - CD001936.
80. Calderon MA, Larenas D, Kleine-Tebbe J. European academy of allergy and clinical immunology task force report on ‘dose-response relationship in allergen-specific immunotherapy’ // *Allergy.* – 2011. - V. 66. - P.1345 - 1359.
81. Calderon M.A., Penagos M., Sheikh A., Canonica G.W., Durham S. Sublingual immunotherapy for treating allergic conjunctivitis // *Cochrane Database Syst Rev.* - 2011. - V. 6. - № 7. - CD007685. - doi: 10.1002/14651858.CD007685.pub2.
82. Canonica GW, Baena Cagnani CE, Bousquet J, et al. Recommendations for standardized clinical trials with Allergen Specific Immunotherapy for respiratory allergy. A statement of the World Allergy Organization (WAO) taskforce // *Allergy.* – 2007. - V. 62. - P. 317-324.
83. Canonica G.W., Bousquet J., Mullol J., Scadding G.K., Virchow J.C. A survey of the burden of allergic rhinitis in Europe // *Allergy.* - 2007. - V. 62. - Suppl. 85. - P. 17-25.
84. Carraro S.I, Frigo A.C., Perin M., Stefani S., Cardarelli C., Bozzetto S., Baraldi E.,

- Zanconato S. Impact of oral immunotherapy on quality of life in children with cow milk allergy: a pilot study // *Int J Immunopathol Pharmacol.* - 2012. - V. 25. - № 3. - P. 793-798.
85. Chelladurai Y., Suarez-Cuervo C., Erekosima N., Kim J.M., Ramanathan M., Segal J.B., Lin S.Y. Effectiveness of subcutaneous versus sublingual immunotherapy for the treatment of allergic rhinoconjunctivitis and asthma: a systematic review // *J Allergy Clin. Immunol. Pract.* - 2013. - V. 1. - № 4. - P. 361-369. - doi: 10.1016/j.jaip.2013.04.005.
86. Cox L. Allergy immunotherapy in reducing healthcare cost // *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* - 2015. - V. 23. - № 3. - P. 247-254. - doi: 10.1097/MOO.0000000000000150.
87. Cox L., Wallace D. Specific allergy immunotherapy for allergic rhinitis: subcutaneous and sublingual // *Immunol Allergy Clin North Am.* - 2011. - V. 31. - № 3. - P. 561-599. - doi: 10.1016/j.iac.2011.05.001.
88. Crystal-Peters J., Crown W.H., Goetzel R.Z., Schutt D.C. The cost of productivity losses associated with allergic rhinitis // *Am J Manag Care.* - 2000. - V. 6. - P. 373–378.
89. Demoly P., Rullier-Meyer P., Godard P., Bousquet J., Michel F.B. Nasal allergy and asthma: one or two diseases? // *Bull Acad Natl Med.* - 2005. - V. 189. - № 7. - P. 1461-1473.
90. Dranitsaris G., Ellis A.K. Sublingual or subcutaneous immunotherapy for seasonal allergic rhinitis: an indirect analysis of efficacy, safety and cost // *J Eval Clin Pract.* - 2014. - V. 20. - № 3. - P. 225-238. - doi: 10.1111/jep.12112.
91. Dretzke J., Meadows A., Novielli N., Huissoon A., Fry-Smith A., Meads C. Subcutaneous and sublingual immunotherapy for seasonal allergic rhinitis: a systematic review and indirect comparison // *J Allergy Clin Immunol.* - 2013. - V. 131. - № 5. - P. 1361-1366. - doi: 10.1016/j.jaci.2013.02.013.
92. Elkinton J.R. Medicine and the quality of life // *Annals of Internal Medicine.* - 1966. - V. 64. - P. 711-714.
93. Erekosima N., Suarez-Cuervo C., Ramanathan M., Kim J.M., Chelladurai Y., Segal

- J.B., Lin S.Y. Effectiveness of subcutaneous immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis and asthma: a systematic review // *Laryngoscope*. - 2014. - V.124. - № 3. - P. 616-627. - doi: 10.1002/lary.24295.
- 94.Fernández-Caldas E., Iraola V., Boquete M., Nieto A., Casanovas M. Mite immunotherapy // *Curr. Allergy Asthma Rep*. - 2006. – V. 6. - №5. - P. 413-419.
- 95.Factor J.M., Mendelson L., Lee J., Nouman G., Lester M.R. Effect of oral immunotherapy to peanut on food-specific quality of life // *Ann Allergy Asthma Immunol*. - 2012. - V. 109. - № 5. - P. 348-352. - doi: 10.1016/j.anai.2012.08.015.
- 96.Frati F.I., Sensi L., Di Rienzo V., Senna G.E., Incorvaia C., Marcucci F. A model for management of sublingual immunotherapy // *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. - 2003. - V.35. - №2. - P. 56-60.
- 97.Frati F., Scurati S., Puccinelli P., David M., Hilaire C., Capece M., Marcucci F., Incorvaia C. Development of a sublingual allergy vaccine for grass pollinosis // *Drug Des Devel Ther*. - 2010. - V. 21. - №4. - P. 99-105.
- 98.Freeman J. Further observations on the treatment of hay-fever by hypodermic inoculations of pollen vaccine // *The Lancet*. – 1911. - Vol. 178. - № 2 (4594). - P. 814-817.
- 99.Fujita H., Soyka M.B., Akdis M., Akdis C.A. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy // *Clin. Transl. Allergy*. - 2012. V. 2. - № 1. - P. 2. - doi: 10.1186/2045-7022-2-2.
100. Global Initiative for Asthma (GINA Report). Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Update 2015. - http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA_Report_2015.pdf
101. Giovannini M., Braccioni F., Sella G., Contoli M., Perri G., Frati F., Incorvaia C. Comparison of allergen immunotherapy and drug treatment in seasonal rhinoconjunctivitis: a 3-years study // *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. - 2005. - V. 37. - № 2. - 69-71.
102. Goikoetxea M.J., Cabrera-Freitag P., Sanz M.L., Fernandez- Benitez M. The importance of in vitro component-resolved diagnosis in pediatric patients // *Publ en Allerg Imm (Madr)*. - 2010. – V. 38. - P. 37–40.

103. Hagen A., Gorennoi V., Schönermark M.P. Specific immunotherapy (SIT) in the treatment of allergic rhinitis // *GMS Health Technol Assess.* - 2010. - V. 6. - Doc 01. - doi: 10.3205/hta000079.
104. Hay J.W., Leahy M. Cost and utilization impacts of oral antihistamines in the California MediCal program // *Value Health.* – 2005. - V. 8. - № 4. - P. 506-516.
105. Haynes R.B., Sackett D.L., Taylor D.W. Introduction. In: *Compliance in Health Care* // Baltimore: Johns Hopkins University Press. - 1979. P. 1–18.
106. International Consensus Report on Diagnosis and Management of Rhinitis. International Rhinitis Management Working Group // *Allergy.* - 1994. – V. 49. - Suppl. 19. - P. 1–34.
107. Ipsen H., Lind P. IgE binding epitopes of the major allergens of alder, birch and hazel // *Ann Allergy.* – 1985. - Vol. 55. - P. 288.
108. Ishizaka K., Ishizaka T. Identification of gamma-E-antibodies as a carrier of reaginic activity // *J Immunol.* - 1967. - V. 99. - № 6. - P. 1187–1198.
109. Ishizaka K., Ishizaka T., Terry W.D. Antigenic structure of gamma-E-globulin and reaginic antibody // *J Immunol.* - 1967. - V. 99. - № 5. - P. 849–858.
110. Ishizaka K., Ishizaka T., Hornbrook M.M. Physicochemical properties of reaginic antibody. Correlation of reaginic activity with gamma-E-globulin antibody // *J Immunol.* - 1966. - V. 97. - № 6. - P. 840–853.
111. Ivičević N., Roje Ž., Kljajić Z., Bojić L., Kardum G., Omero L., Račić G. Prevalence and risk factors for developing oral allergy syndrome in adult patients with seasonal allergic rhinitis // *Acta Clin Croat.* - 2015. - V. 54. - № 1. - P. 25-29.
112. Jarvis D., Luczynska C., Chinn S., Potts J., Sunyer J., Janson C., et al. Change in prevalence of IgE sensitization and mean total IgE with age and cohort // *J Allergy Clin Immunol.* - 2005. - V. 116. - P. 675–682.
113. Johansson A., Bende M., Millqvist E., Bake B. Nasobronchial relationship after cold air provocation // *Respir Med.* - 2000. - V. 94. - № 11. - P. 1119-1122.
114. Juniper E.F., Guyatt G.H., Griffith L.E., Ferrie P.J. Interpretation of rhinoconjunctivitis quality of life questionnaire data // *J Allergy Clin Immunol.* – 1996. - V. 98. - P. 843-845.

115. Juniper E.F., Howland W.C., Roberts N.B., Thompson A.K., King D.R. Measuring quality of life in children with rhinoconjunctivitis // *J Allergy Clin Immunol.* - 1998. - V.101 (2 Pt 1). - P. 163-170.
116. Jutel M, Agache I, Bonini S. International Consensus On (ICON) Allergy Immunotherapy (AIT) // *J Allergy Clin Immunol.* – 2015. - V. 136. - № 3. - P. 556-568.
117. Jutel M., Akdis C.A. T-cell regulatory mechanisms in specific immunotherapy // *Chem Immunol Allergy.* - 2008. - V94. - P. 158-177. - doi: 10.1159/000155000.
118. Karakaya G., Sahin S., Fuat Kalyoncu A. Erythema multiforme: As a complication of allergen-specific immunotherapy // *Allergol. Immunopathol. (Madr).* - 2001. - V.29. - № 6. - P. 276-278.
119. Katotomichelakis M., Riga M., Tripsianis G., Balatsouras D., Kourousis C., Danielides G., Giotakis E., Danielides V. Predictors of quality of life improvement in allergic rhinitis patients after sublingual immunotherapy // *Ann Otol Rhinol Laryngol.* - 2015. - V. 124. - № 6. - P. 430-436. - doi: 10.1177/0003489414565001.
120. Kelso J.M., Jones R.T., Tellez R., Yunginger J.W. Oral allergy syndrome successfully related with pollen immunotherapy // *Ann Allergy Asthma.* – 1995. - Vol. 74. - P. 391-396.
121. Kłak A., Mińko M., Siwczyńska D., Samoliński B. Selected questionnaire methods studying the quality of life // *Postepy Dermatol Allergol.* - 2015. - V. 32. - № 3. - P. 210-215. - doi: 10.5114/pdia.2015.48047.
122. Khinchi M.S., Poulsen L.K., Carat F., André C., Hansen A.B., Malling H.J. 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.
123. Kukielczak A. Development of interest in research on the quality of life in medical sciences // *Przeegl Epidemiol.* - 2012. - V66. - № 3. - P. 539-545.
124. Leynaert B., Neukirch C., Kony S., Guénéguou A., Bousquet J., Aubier M., Neukirch F. Association between asthma and rhinitis according to atopic

- sensitization in a population-based study // *J Allergy Clin Immunol.* - 2004. - V. 113. - № 1. - P. 86-93.
125. Lin S.Y., Erekosima N., Suarez-Cuervo C., Ramanathan M., Kim J.M., Ward D., Chelladurai Y., Segal J.B. Allergen-Specific Immunotherapy for the Treatment of Allergic Rhinoconjunctivitis and/or Asthma: Comparative Effectiveness Review // Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US). - 2013. - Mar. Report No.: 13-EHC061-EF.- AHRQ Comparative Effectiveness Reviews.
126. Lockey R.F., Benedict L.M., Turkeltaub P.C., Bukantz S.C. Fatalities from immunotherapy (IT) and skin testing (ST) // *J Allergy Clin Immunol.* - 1987. - V.79. - № 4. - P. 660-677.
127. Lyseng-Williamson Katherine A. Standardized sublingual allergen extract solution (Staloral®): a guide to its use as allergen-specific immunotherapy // *Drugs & Therapy Perspectives.* - 2014. -V. 30 - № 12. – P. 401-410.
128. Meadows A., Kaambwa B., Novielli N., Huissoon A., Fry-Smith A., Meads C., Barton P., Dretzke J. A systematic review and economic evaluation of subcutaneous and sublingual allergen immunotherapy in adults and children with seasonal allergic rhinitis // *Health Technol Assess.* - 2013. - V.17. - № 27. - P. 1-322. - doi: 10.3310/hta17270.
129. Meltzer E.O. Allergic rhinitis: the impact of discordant perspectives of patient and physician on treatment decisions // *Clin Ther.* -2007. - V. 29. - № 7. - P. 1428-1440.
130. Mishoe S.C., Baker R.R., Poole S., Harrell L.M., Arant C.B., Rupp N.T. Development of an instrument to assess stress levels and quality of life in children with asthma // *J Asthma.* - 1998. - V. 35. - № 7. - P. 553-563.
131. Morais-Almeida M, Santos N, Pereira AM. Prevalence and classification of rhinitis in preschool children in Portugal: a nationwide study // *Allergy.* – 2013. – V. 68. - № 10. - P. 1278-1288.
132. Mullol J., Valero A., Alobid I., Bartra J., Navarro A.M., Chivato T., Khaltaev N., Bousquet J. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma update (ARIA 2008). The perspective from Spain // *J Investig Allergol Clin Immunol.* - 2008. – V. 18. - № 5. - P. 327-334.

133. Nathan R.A. The burden of allergic rhinitis // *Allergy Asthma Proc.* - 2007. – V. 28. - № 1. - P. 3-9.
134. Nelson H., Cartier S., Allen-Ramey F., Lawton S., Calderon M.A. Network meta-analysis shows commercialized subcutaneous and sublingual grass products have comparable efficacy // *J Allergy Clin Immunol Pract.* - V. 3. - № 2. - P. 256-266.
135. Nihlen U., Greiff L., Montnemery P., Lofdahl C.G., Johannisson A., Persson C., et al. Incidence and remission of self-reported allergic rhinitis symptoms in adults // *Allergy.* - 2006. – V. 61. - P. 1299–1304.
136. Noon L. Prophylactic inoculation against hay fever // *The Lancet.* – 1911. - Vol. 177. - № 1(4580). - P. 1572–1573.
137. Ohta K. Prevalence and impact of rhinitis in asthma. SACRA, a cross-sectional nation-wide study in Japan / Ohta K., Bousquet J., Aizawa H. et al. // *Allergy.* - 2011. - V.66. - P. 1287-1295.
138. Ohashi Y., Nakai Y., Tanaka A., Kakinoki Y., Washio Y., Ohno Y., Yamada K., Nasako Y. Risk factors for adverse systemic reactions occurring during immunotherapy with standardized *Dermatophagoides farinae* extracts // *Acta Otolaryngol Suppl.* - 1998. - V. 538. - P. 113-117.
139. Omnes L.F., Bousquet J., Scheinmann P., Neukirch F., Jasso-Mosqueda G., Chicoye A., Champion L., Fadel R. Pharmacoeconomic assessment of specific immunotherapy versus current symptomatic treatment for allergic rhinitis and asthma in France // *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* - 2007. – V. 39. - № 5. - P. 148-156.
140. Pajno G.B., Caminiti L., Passalacqua G. Changing the route of immunotherapy administration: an 18-year survey in pediatric patients with allergic rhinitis and asthma // *Allergy Asthma Proc.* - 2013. - V. 34. - № 6. - P. 523-526. - doi: 10.2500/aap.2013.34.3696.
141. Palma-Carlos A.G., Branco-Ferreira M., Palma-Carlos M.L. Allergic rhinitis and asthma: more similarities than differences // *Allerg Immunol (Paris).* - 2001. V. 33. - № 6. - P. 237-241.
142. Pawankar R., Bunnag C., Khaltayev N., Bousquet J. Allergic Rhinitis and Its Impact

- on Asthma in Asia Pacific and the ARIA Update 2008 // World Allergy Organ J. - 2012.- V. 5. - Suppl 3. -S212-217. -doi: 10.1097/WOX.0b013e318201d831.
143. Pereira C., Valero A., Loureiro C., Davila I., Martinez-Cocera Murio C., Rico P., Palomino R. Iberian study of aeroallergens sensitisation in allergic rhinitis // Allerg Immunol. - 2006. -V. 38. - P. 186-194.
144. Petersen B.N., Janniche H., Munch E.P., Wihl J.A., Bowadt H., Ipsen H. Immunotherapy with partially purified and standardized tree pollen extracts. I. Clinical results from a three-year double-blind study of patients treated with pollen extracts either of birch or combinations of alder, birch and hazel // Allergy. – 1988. - Vol. 43. - № 5. - P. 353-362.
145. Poachanukoon O., Visitsunthorn N., Leurmarnkul W., Vichyanond P. Pediatric Asthma Quality of Life Questionnaire (PAQLQ): validation among asthmatic children in Thailand // Pediatr Allergy Immunol. - 2006. – V. 17. - № 3. - P. 207-212.
146. Pokladnikova J., Krcmova I., Vlcek J. Economic evaluation of sublingual vs subcutaneous allergen immunotherapy// Ann. Allergy Asthma Immunol. – 2008.- V. 100. - № 5. - P. 482-489. - doi: 10.1016/S1081-1206(10)60475-9.
147. Price D., Zhang Q., Kocevar V.S. Effect of a concomitant diagnosis of allergic rhinitis on asthma-related health care use by adult // Clin Exp Allergy. - 2005. - V. 35. - P. 282-287.
148. 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.
149. Radulvic S., Calderon M.A., Wilson D., Durham S. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis // Cochrane Database Syst Rev. – 2010. – V. 8. - № 12. - CD002893.
150. Reid M.J., Lockey R.F., Turkeltaub P.C., Platts-Mills T.A. Survey of fatalities from skin testing and immunotherapy 1985-1989 // J Allergy Clin Immunol. - 1993. - V. 92 (1 Pt 1). - P. 6-15.
151. Rodríguez-Pérez N., Ambriz-Moreno M.de J., Canonica G.W., Penagos M.

- Frequency of acute systemic reactions in patients with allergic rhinitis and asthma treated with sublingual immunotherapy // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* - 2008. - V.101. - № 3. - P. 304-310.
152. Roper Public Affairs Group of NOP World Impact of nasal congestion among allergic rhinitis sufferers May–Jun 2004. Data on file, Schering Corporation; Kenilworth, NJ.
153. Sackett D.L., Haynes R.B. Introduction and the magnitude of compliance and noncompliance. In: *Compliance with therapeutic regimens* // Baltimore: Johns Hopkins University Press. – 1976. - P. 1–25.
154. Sapsaprang S., Setabutr D., Kulalert P., Temboonnark P., Poachanukoon O. Evaluating the impact of allergic rhinitis on quality of life among Thai students // *Int Forum Allergy Rhinol.* - 2015. - V. 5. - № 9. - P. 801-807. - doi: 10.1002/alr.21540.
155. Scadding G.K. Non-allergic rhinitis: diagnosis and management // *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* - 2001. - V. 1. - P. 15-20.
156. Scadding G., Punekar Y. Symptomatic burden of allergic rhinitis (AR) among adults / The XXV Congress of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. - 2006. - June 10–14 (Vienna, Austria).
157. Sears M.R., Herbison G.P., Holdaway M.D., Hewitt C.J., Flannery E.M., Silva P.A. The relative risks of sensitivity to grass pollen, house dust mite and cat dander in the development of childhood asthma // *Clin Exp Allergy.* - 1989. – V. 19. - P. 419–424.
158. Shah A., Pawankar R. Allergic rhinitis and co-morbid asthma: perspective from India. ARIA Asia-Pacific Workshop report // *Asian Pac J Allergy Immunol.* - 2009. - V. 27. - № 1. - P. 71-77.
159. Shamji M.H., Ljorring C., Francis J.N., et al. Functional rather than immunoreactive levels of IgG4 correlate closely with clinical response to grass pollen immunotherapy // *Allergy.* - 2012. - V. 67. - P. 217-226.
160. Schatz M. A survey of the burden of allergic rhinitis in the USA // *Allergy.* - 2007. – V. 62. - Suppl. 85. - P. 9-16.
161. Sibbald B., Rink E. Epidemiology of seasonal and perennial rhinitis: clinical

- presentation and medical history // *Thorax*. - 1991. – V. 46. - № 12. - P. 895-901.
162. Simoens S. The cost-effectiveness of immunotherapy for respiratory allergy: a review // *Allergy*. - 2012. - V. 67. - № 9. - P. 1087-1105. -doi: 10.1111/j.1398-9995.2012.02861.x.
163. Simons F.E. Allergic rhinobronchitis: the asthma-allergic rhinitis link // *J Allergy Clin Immunol*. -1999. - V. 104 (3 Pt 1). - P. 534-40.
164. Skoner D.P. Allergic rhinitis: definition, epidemiology, pathophysiology, detection, and diagnosis // *J Allergy Clin Immunol*. - 2001. - V.108. – Suppl. 1. - P. 2-8.
165. Sole D., Camelo-Nunes I.C., Wandalsen G.F. Is rhinitis alone or associated with atopic eczema a risk factor for severe asthma in children? // *Pediatr Allergy Immunol*. - 2005. - V. 16. - P. 121–125.
166. Staevska M., Baraniuk J. Persistent nonallergic rhinosinusitis // *Curr Allergy Asthma Rep*. - 2005. - № 5. - P. 233-242.
167. Stempel D.A., Woolf R. The cost of treating allergic rhinitis // *Curr. Allergy Asthma Rep*. - 2002. - V. 2. - № 3. - P. 223-230.
168. Sritipsukho P., Satdhabudha A., Nanthapaisal S. Effect of allergic rhinitis and asthma on the quality of life in young Thai adolescents // *Asian Pac J Allergy Immunol*. - 2015. – V. 33. - № 3. - P. 222-226. - doi: 10.12932/AP0548.33.3.2015.
169. Sunyer J., Jarvis D., Pekkanen J., Chinn S., Janson C., Leynaert B., et al. Geographic variations in the effect of atopy on asthma in the European Community Respiratory Health Study // *J Allergy Clin Immunol*. - 2004. – V. 114. - P. 1033–1039.
170. Tedeschi A., Suli C., Lorini M., Airaghi L. Successful treatment of chronic urticarial // *Allergy*. - 2000. - V. 55.- P. 1096-1097.
171. Terreehorst I., Oosting A. J., Tempels-Pavlica Z., De Monchy J. G., Bruijnzeel-Koomen C.A, Hak E. et al. Prevalence and severity of allergic rhinitis in house dust mite-allergic patients with bronchial asthma or atopic dermatitis // *Clin ExpAllergy*. - 2002. - № 32. - P. 1160–1165.
172. The WHOQOL Group. What Quality of Life? // *Wid. Hith Forum*. -1996. - Vol.

17. - № 4. - P. 354-356.
173. Vadlamudi A., Shaker M. New developments in allergen immunotherapy // *Curr Opin Pediatr.* - 2015. - V.27. - №5. - P. 649-655. - doi: 10.1097/MOP.0000000000000267.
174. Valenta R., Lidholm J., Niederberger V., Hayek B., Kraft B., Grolund H. The recombinant allergen-based concept of component-resolved diagnostics and immunotherapy (CRD and CRIT) // *Clin Exp Allergy.* – 1999. - Vol. 29. - P. 896–904.
175. Wihl J.A., Ipsen H., Petersen B.N., Munch E.P., Janniche H., Lowenstein H. Immunotherapy with partially purified and standardized tree pollen extracts. II. Results of skin prick tests and nasal provocation tests from a three-year double-blind study of patients treated with pollen extracts either of birch or combinations of alder, birch and hazel // *Allergy.* – 1988. - Vol. 43. - № 5. - P. 363-369.
176. Wilson D.R., Torres L.I., Durham S.R. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis // *Cochrane Database Syst Rev.* - 2003. - №2.- CD002893.
177. Wise S.K., Schlosser R.J. Subcutaneous and sublingual immunotherapy for allergic rhinitis: what is the evidence? // *Am J Rhinol Allergy.* - 2012. - V. 26. - № 1. - P. 18-22. - doi: 10.2500/ajra.2012.26.3691.
178. Wood R.A., Togias A., Wildfire J., Visness C.M., Matsui E.C., Gruchalla R., Hershey G., Liu A., O'Connor G.T., Pongratic J.A., Zoratti E., Little F., Granada M., Kennedy S., Durham S.R., Shamji M.H., Busse W.W. Development of cockroach immunotherapy by the Inner-City Asthma Consortium // *J Allergy Clin Immunol.* - 2014. - V.133. - № 3. - P.846 - 852. - doi: 10.1016/j.jaci.2013.08.047.
179. Wyrzykowska N., Czarnecka-Operacz M., Adamski Z. Long-term efficacy of allergen specific immunotherapy in atopic dermatitis patients in relation to quality of life // *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* - 2015. - V.47. - № 1. - P. 5-9.

Опросник для выявления структуры и распространенности аллергических заболеваний

№	Вопрос	Варианты ответов	
		да	нет
1	Страдает ли кто-нибудь из ваших кровных родственников аллергическими заболеваниями? Если да, то какими?		
2	Испытывали ли Вы затрудненное или свистящее дыхание, не связанное с простудой в любое время за последние 12 месяцев?		
3	Испытывали ли Вы удушье (задыхались ли Вы) за последние 12 месяцев?		
4	Просыпались ли Вы среди ночи от ощущения стеснения в груди и недостатка воздуха за последние 12 месяцев?		
5	Просыпались ли Вы среди ночи от приступов кашля за последние 12 месяцев?		
6	Откашливали ли Вы мокроту за последние 12 месяцев?		
7	Вам ставили когда-либо диагноз бронхиальная астма? Если Да, то: - в каком возрасте был первый приступ? - госпитализировались ли вы по этому поводу? - используете ли Вы какие-нибудь препараты? Если Да, то какие?		
8	Связываете ли Вы симптомы болезни с какими-либо провоцирующими факторами (период цветения растений, во время уборки в доме, при общении с животными, при употреблении каких-либо продуктов)? Если Да, то с какими?		
9	Испытывали ли Вы заложенность носа, не связанную с простудой, в течение последних 12 месяцев?		
10	Испытывали ли Вы насморк, зуд, чихание, не связанные с простудой, в течение последних 12 месяцев?		
11	Отмечали ли Вы отсутствие обоняния за последние 12 месяцев?		
12	Сопровождались ли аллергические проявления со стороны носа покраснением глаз и слезотечением?		
13	Связываете ли Вы аллергические реакции со стороны носа с какими-либо факторами (периоды цветения растений, во время уборки в доме, при общении с животными)? Если Да, то с какими?		
14	Беспокоили ли Вас какие-либо высыпания на коже? Если Да, то укажите расположение сыпи и время ее возникновения (в детстве, сейчас, периодически, ежегодно)		
15	Сопровождались ли Ваши высыпания зудом?		
16	Отмечали ли Вы возникновение на коже красных волдырей по типу тех, что образуются при соприкосновении с крапивой?		
17	Курили ли Вы когда-либо на протяжении, по крайней мере, 1 года? Да означает минимум 1 сигарету в день. С какого возраста вы начали курить? В каком возрасте бросили?		
18	Вызывали ли у Вас какие-либо продукты аллергическую реакцию? Если Да, то какие?		
19	Вызывали ли у Вас аллергическую реакцию какие-либо лекарства? Если Да, то какие?		
20	Вызывали ли у Вас когда-либо аллергию укусы насекомых?		
21	Страдаете ли Вы частыми простудными заболеваниями (ОРЗ, бронхит и т.д.)?		