

*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**

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

Москва - 2017

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства

Научный руководитель:

Курбачева Оксана Михайловна,  
доктор медицинских наук,  
профессор

Официальные оппоненты:

Ненашева Наталья Михайловна,  
доктор медицинских наук, профессор  
профессор кафедры клинической  
аллергологии ГБОУ ДПО РМАНПО  
Минздрава России

Жестков Александр Викторович  
доктор медицинских наук,  
профессор, заведующий кафедрой  
микробиологии, иммунологии и  
аллергологии ФГБОУ ВО СамГМУ  
Минздрава России

Ведущая организация:

Федеральное государственное  
бюджетное образовательное  
учреждение высшего образования  
«Саратовский государственный  
медицинский университет имени  
В.И.Разумовского»  
Минздрава России

Защита диссертации состоится « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2017 г. в 14.00 часов на заседании диссертационного совета Д 208.017.01 в ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России по адресу: 115478, г. Москва, Каширское шоссе, 24.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России и на сайте: <http://nrcii.ru/dissertatsionnyy-sovet/zashchity-dissertatsiy/>

Автореферат разослан « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2017 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета,  
доктор биологических наук

Гудима Г.О.

## **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

### **Актуальность исследования**

Распространенность аллергического ринита (АР) среди населения достигает 10-30% (Ильина Н.И., 1999; 2012; Хаитов Р.М. 2010 г.). Являясь независимым фактором риска возникновения бронхиальной астмы (БА), АР оказывает существенное влияние на тяжесть ее течения (Bresciani M et al., 2001). В этом плане лечение АР рассматривается в качестве важного условия контроля течения БА (Palma-Carlos A.G. et al., 2001). В связи с этим, существует необходимость в совершенствовании способов и методов лечения респираторных аллергических заболеваний (АЗ) 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 клинической и иммунологической толерантности к причинно-значимому аллергену, является аллерген-специфическая иммунотерапия (АСИТ).

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 сублингвальной АСИТ (СЛИТ) открыло новую эру проведения АСИТ. Недостаток прямых сравнительных контролируемых исследований СЛИТ и ПКИТ поддерживает дискуссию о том, какой способ введения аллергена является более эффективным (Bahceciler N.N. et al, 2011; Cox L. et al, 2011; Hagen A. et al, 2010; Wise S.K. et al, 2012). 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 (Calderon M.A. et al., 2011). Сравнительные исследования с использованием новых высокодозных лечебных аллергенов для СЛИТ продемонстрировали сопоставимую эффективность с ПКИТ (Khinchí M.S. et al, 2004; Nelson H. et al, 2015).

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 стандартизированных лечебных аллергенов.

**Задачи исследования:**

1. Изучить структуру и распространенность АЗ среди молодого населения, удельный вес сезонного АР и аллергического конъюнктивита (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 сенсibilизации 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 сенсibilизации 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 клинической эффективности и безопасности ПКИТ и СЛИТ с использованием современных стандартизованных лечебных аллергенов у пациентов с поллинозом с повышенной чувствительностью к аллергенам пыльцы деревьев.

4. 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 исследования**

Впервые проведен сравнительный анализ клинической эффективности и безопасности 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 клинически значимой 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 показателями на 1992 г. За последние 20 лет отмечен прирост распространенности АЗ в данной возрастной группе, преимущественно за счет кожных процессов – атопического дерматита (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 АЗ 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  $\geq 2$  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.

### **Внедрение результатов исследования в практику**

Полученные данные используются в учебном процессе и практической работе клиники ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России.

**Материал получен, обработан и проанализирован лично автором.**

### **Апробация диссертации**

Материалы диссертационной работы были доложены и обсуждены на European Academy of Allergy and Clinical Immunology-World Allergy Organization (EAACI-WAO) World allergy and asthma congress (Милан, Италия, 2013 г.), European Academy of Allergy and Clinical Immunology congress (Копенгаген, Дания, 2014 г.), XIV Международном конгрессе РААКИ «Современные проблемы иммунологии, аллергологии и иммунофармакологии» (Москва, 2017 г.)

### **Полнота публикаций научных результатов по теме диссертации**

Основные результаты диссертации опубликованы в 8 печатных работах общим объемом 44 страницы, в том числе, 4 статей в научных периодических изданиях, рекомендованных для публикации материалов докторских и кандидатских диссертаций (Российский аллергологический журнал, Медицинский совет, Российская ринология); 1 статья в научном периодическом издании (Русский медицинский журнал); 3 публикации в материалах отечественных и зарубежных научных конгрессов.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертационная работа изложена на 103 страницах 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.

## **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Для изучения структуры и распространенности АЗ 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 АЗ.

Из 750 респондентов, ответивших на вопросы анкеты, у 490 человек имелось или можно было предположить наличие какого-либо аллергического заболевания, эти респонденты были приглашены для углубленного аллергообследования. Данной группе пациентов было проведено физикальное обследование, сбор аллергологического анамнеза, постановка прик-тестов с бытовыми, эпидермальными и пыльцевыми аллергенами, исследование функции внешнего дыхания, тест на обратимость бронхиальной обструкции с вентолином 400 мкг (по показаниям).

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).

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) пациенты получали АСИТ подкожным способом препаратом «Фосталь - аллерген пыльцы деревьев», а во второй (n=30) - сублингвальным методом препаратом «Сталораль - аллерген пыльцы березы».

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).

Кроме этого, в сезон палинации причинно-значимых растений до и после проведения АСИТ, все пациенты отвечали на вопросы специального опросника Rhinconjunctivitis Quality of Life Questionnaire (RQLQ), разработанного для больных аллергическим риноконъюнктивитом. Опросник состоит из 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 ФГБУ «ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА России. 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.

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: анализ «затраты/эффективность» и «затраты/полезность»

Результаты исследования обработаны и сравнены статистически с использованием адекватных методов параметрической и непараметрической статистики.

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

### **Изучение структуры и распространенности аллергических заболеваний среди молодого населения**

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 АЗ (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 атопический дерматит (АтД).

При сравнении полученных данных с результатами эпидемиологического исследования в сходной возрастной группе в 1992 г. (рисунок 1) 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.

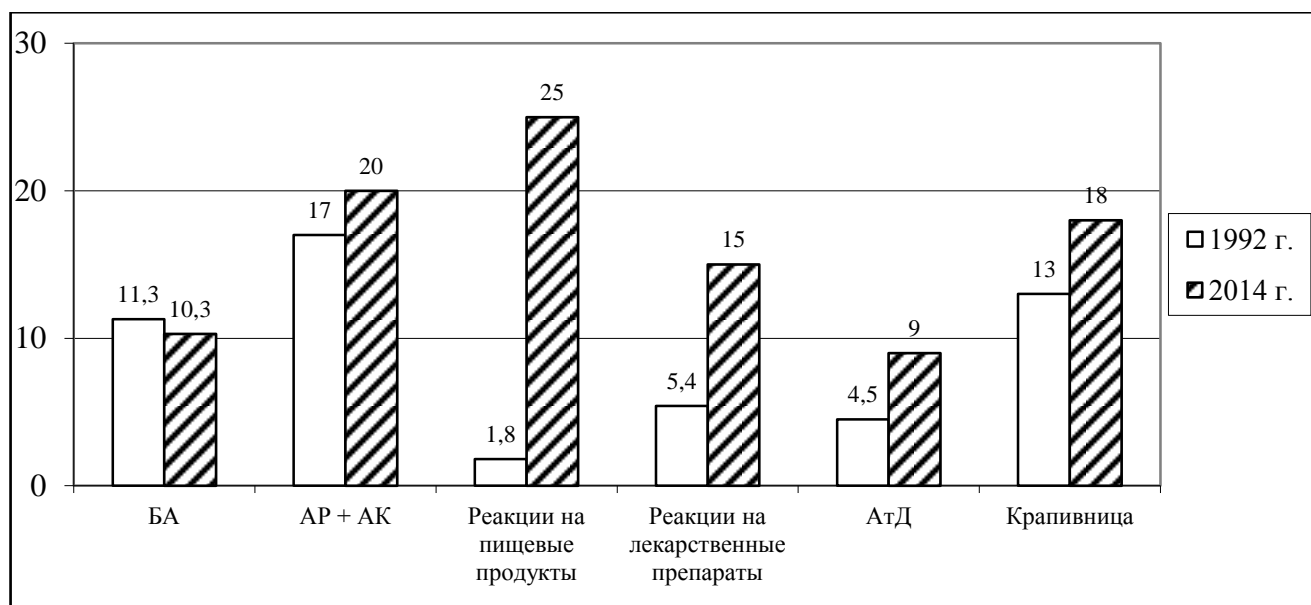


Рисунок 1 - Сравнительный анализ распространенности аллергопатологии (%) среди молодых лиц, проживающих в г. Москва в 1992 г. по данным Биличенко Т.Н. и собственным данным на 2014 г.

В то же время стоит отметить, что 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.

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. В свою очередь, респонденты с подозрением на наличие АЗ должны быть направлены на консультацию к аллергологу для проведения объективного обследования.

## **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 сенсибилизации 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 сенсибилизации к минорным аллергенам (Bet v 2) и наличием ОАС (RR=0,625; 95% CI [0,284; 1,373];  $\phi^*=1,183$ ).

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 сенсибилизированы к Bet v 1, и около 60 % сенсибилизированы исключительно к Bet v 1). Согласно международным согласительным документам 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 симптомы 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  $\geq 2$  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.

### **Сравнительная оценка клинической эффективности ПКИТ и СЛИТ у пациентов с поллинозом с повышенной чувствительностью к аллергенам пыльцы деревьев**

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 пациенты получали ПКИТ препаратом «Фосталь - аллерген пыльцы деревьев», во 2 группе 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 1).

Таблица 1 - 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

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 2).

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.

Таблица 2 - Оценка качества жизни до и после проведения АСИТ

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

Был проведен поиск корреляции между эффективностью АСИТ лечебными аллергенами на основе натуральных экстрактов и наличием сенсibilизации 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).

Таким образом, 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. Однако необходимо учитывать, что на эффективность СЛИТ в большей степени, чем ПКИТ имеет влияние комплаенс. 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).

### **Сравнительная оценка безопасности ПКИТ и СЛИТ 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 3).

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 3).

Таблица 3 – 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 2).

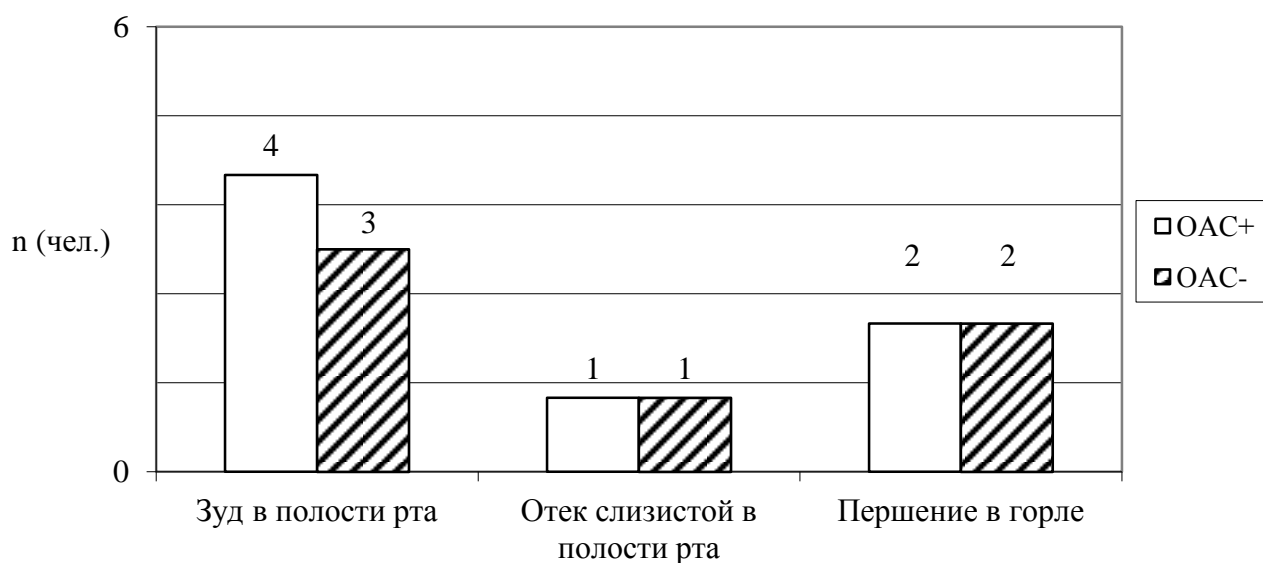


Рисунок 2 – Местные реакции в ходе проведения СЛИТ у больных с наличием и без ОАС.

Таким образом, было показано, что вероятность развития побочных реакций при СЛИТ гораздо ниже, чем при ПКИТ. Не было отмечено влияния наличия ОАС на безопасность СЛИТ.

**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 4).

Таблица 4 - Затраты на лечение пациентов с поллинозом до и после проведения АСИТ разными методами в рублях

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, затраты уменьшились в 5,1 раз, а в группе СЛИТ - 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 составлял  $1,6 \pm 0,5$ , 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 3).

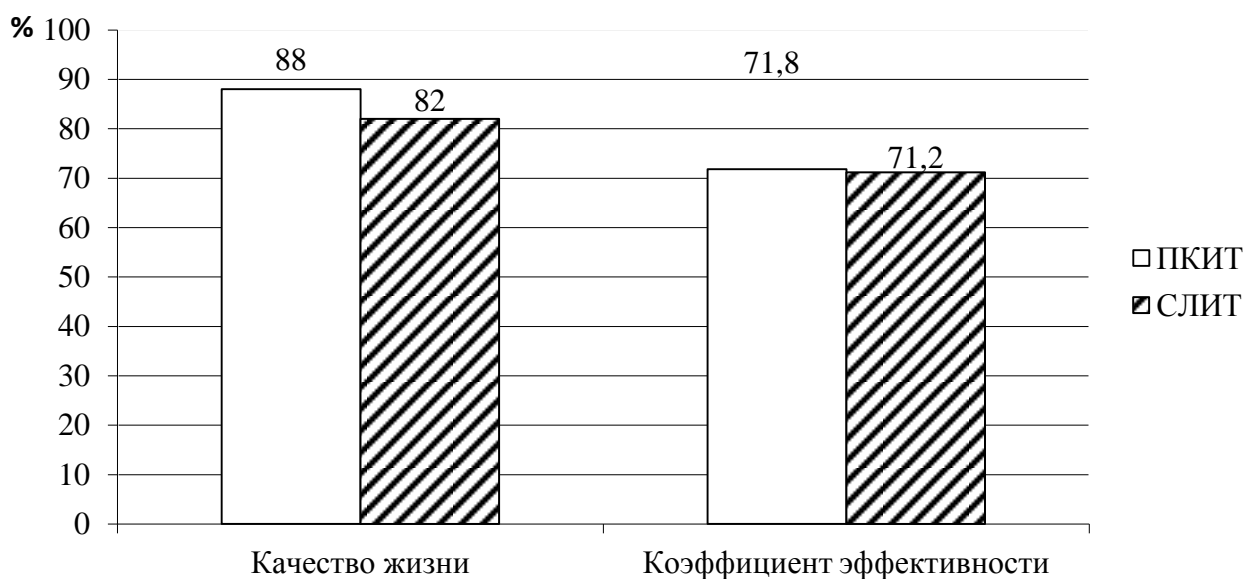


Рисунок 3 – Сравнительный анализ эффективности АСИТ различными способами

Согласно полученным данным, можно сделать вывод, что уровень эффективности СЛИТ и ПКИТ 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» составляет 17 недель (фаза набора дозы препарата), для препарата «Сталораль» - 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 4).

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 4).

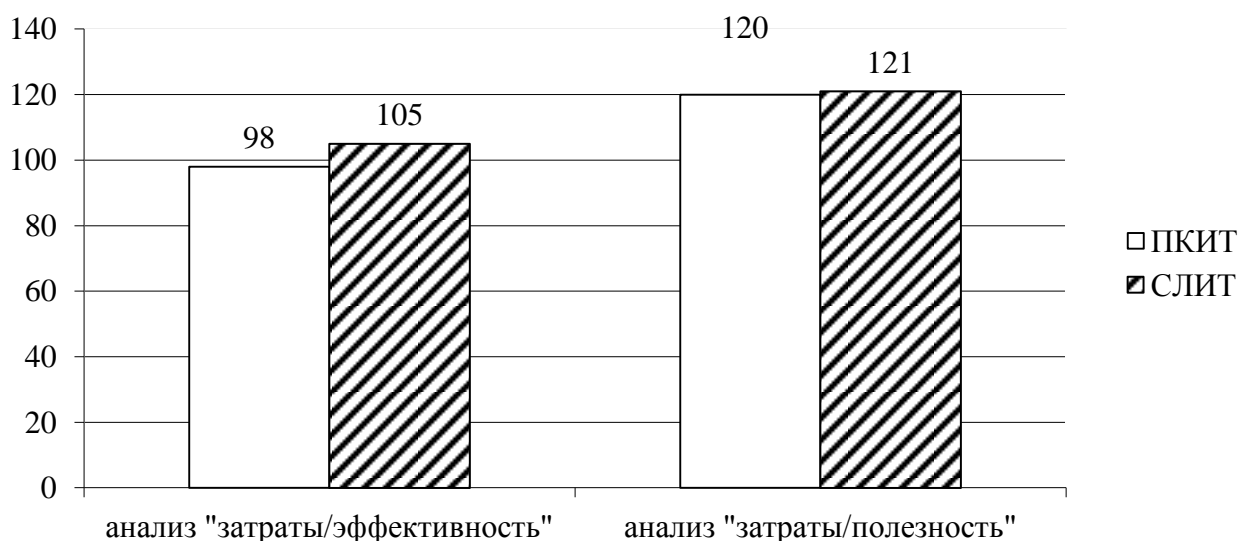


Рисунок 7 – Фармакоэкономический сравнительный анализ различных способов АСИТ

Таким образом, сравнительный фармакоэкономический анализ «затраты/эффективность» и «затраты/полезность» 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.

Таким образом, в настоящем исследовании показано, что ПКИТ и СЛИТ с использованием современных стандартизованных лечебных аллергенов («Фосталь – аллерген пыльцы деревьев» и «Сталораль – аллерген пыльцы березы») имеют сопоставимую клиническую и экономическую эффективность при большей безопасности 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. 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  $Vet\ v\ 1$ . Сенсibilизация к  $Vet\ v\ 2$  выявлена у 8 больных (13,3%), к  $Vet\ v\ 4$  – ни у одного пациента.

5. Не было выявлено ассоциации между наличием сенсibilизации к минорным аллергенам ( $Vet\ v\ 2$ ) 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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Козулина И.Е., Павлова К.С., Курбачева О.М. Структура аллергических заболеваний среди молодого населения // Российский аллергологический журнал. – 2013. – № 1. – С. 85-86.
2. Курбачева О.М., Павлова К.С., Козулина И.Е. Современный подход к выбору терапии бронхиальной астмы: от понимания клинических фенотипов к практическим аспектам // Русский медицинский журнал – 2013. – № 29. – С. 1452-1459.
3. Курбачева О.М., Павлова К.С., Козулина И.Е. Аллерген-специфическая иммунотерапия: история, методы и новые возможности // Медицинский совет. – 2013. – № 3(2). – С. 10-19.
4. Ilina N., Kurbacheva O., Pavlova K., Kozulina I. Evaluation of allergic diseases among young people in Moscow // Allergy – 2013. –V.68. – Issue Supplement s 97. –, P.295 // DOI: 10.1111/all.12250.
5. Козулина И.Е., Курбачева О.М., Ильина Н.И. Аллергия сегодня. Анализ новых эпидемиологических данных // Российский аллергологический журнал. – 2014. – № 3. – С. 3-10.
6. Pavlova K., Kozulina I., Kurbacheva O., Ilina N. Impact of the sensitization to the minor birch pollen allergens Bet v 2 and Bet v 4 on the clinical efficacy of ASIT and evolution of oral allergy syndrome // Allergy – 2014. –V.69. – Issue Supplement s 99. –, P.386 // DOI: 10.1111/all.12477.
7. Козулина И.Е., Павлова К.С., Курбачева О.М. Влияние разных методов аллерген-специфической иммунотерапии на качество жизни больных с поллинозом // Российская ринология. – 2016. – № 24(4). – С. 40-46.
8. Козулина И.Е., Павлова К.С., Курбачева О.М. Клиническая эффективность подкожной и сублингвальной аллерген-специфической иммунотерапии аллергического ринита и конъюнктивита // Российский аллергологический журнал. – 2016. – № 6. – С. 63-69.