

НАО «Медицинский Университет Астана»

УДК: 615.37-039.71:57.083.32

МПК: G01N33/53, G16H10/20

Маевская Надежда Андреевна

**ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПОДКОЖНОЙ АЛЛЕРГЕН-
СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ИММУНОТЕРАПИИ ПРИ ПЫЛЬЦЕВОЙ
АЛЛЕРГОПАТОЛОГИИ У ПАЦИЕНТОВ РАЗЛИЧНОГО
ВОЗРАСТА**

7М10102- «Медицина»

Диссертация на соискание академической
степени магистра медицинских наук

Научный руководитель: д.м.н., профессор НАО «Медицинский Университет
Астана» Моренко М.А.

Астана, 2025г.

СОДЕРЖАНИЕ

НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ	4
ОПРЕДЕЛЕНИЯ	5
ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ	8
СПИСОК РИСУНКОВ И ТАБЛИЦ	10
ВВЕДЕНИЕ	12
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ АЛЛЕРГЕН-СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ИММУНОТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С АЛЛЕРГИЧЕСКИМ РИНИТОМ	15
1.1 Эпидемиологические аспекты распространенности аллергического ринита ...	15
1.2 Механизм пылевой сенсibilизации и ее роль в развитии аллергического ринита	17
1.3 Влияние течения аллергического ринита на качество жизни пациентов	19
1.4 Эффективность и преимущества аллерген-специфической иммунотерапии аллергического ринита	21
1.5 Экономические перспективы долгосрочного использования АСИТ	24
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	27
2.1. Общая характеристика групп пациентов	27
2.2. Методы исследования	29
2.2.1 Методы клинического исследования	29
2.2.2 Анамнестические данные	29
2.2.3. Методы лабораторного исследования	29
2.3. Методы опроса пациентов	32
2.4. Методы статистической обработки	33
ГЛАВА 3. АНАЛИЗ СПЕКТРА ПЫЛЕВОЙ СЕНСIBILИЗАЦИИ У ПАЦИЕНТОВ РАЗЛИЧНОГО ВОЗРАСТА	34
ГЛАВА 4. ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ЖИЗНИ У ПАЦИЕНТОВ С АЛЛЕРГИЧЕСКИМ РИНИТОМ, ПОЛУЧАЮЩИХ ПКИТ ПОСРЕДСТВОМ АНКЕТИРОВАНИЯ RQLQ ...	42
4.1. Влияние АСИТ на восстановление повседневной активности и снижении социальной изоляции у пациентов с АР	43
4.2. Нарушения сна при аллергическом рините: динамика показателей до и после проведения АСИТ	46
4.3. Комплексная оценка изменений общего состояния, усталости и ментальной продуктивности у пациентов с АР в процессе АСИТ	49
4.4. Влияние аллерген-специфической иммунотерапии на поведенческие проявления и дискомфорт, связанные с назальными симптомами	55
4.5. Влияние аллерген-специфической иммунотерапии на выраженность назальных проявлений при АР	58
4.6. Влияние АСИТ на интенсивность глазных симптомов у пациентов с АР	62
4.7. Влияние АСИТ на психоэмоциональное состояние пациентов с аллергическим ринитом	66

4.8. Влияние АСИТ на проявления пищевой аллергии при перекрестной сенсibilизации	70
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	72
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	74
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ	75
ПРИЛОЖЕНИЕ А	81
ПРИЛОЖЕНИЕ В	82
ПРИЛОЖЕНИЕ С	84

НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ

В настоящей диссертации использованы ссылки на следующие стандарты:

1. ГОСТ 7.32-2017 (Межгосударственный стандарт) Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Отчет о научно-исследовательской работе. Структура и правила оформления.
2. ГОСТ 7.1-2003 Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Библиографическое описание документа. Общие требования и правила составления.
3. ГОСТ 7.9-95 (ИСО 214-76) Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Реферат и аннотация. Общие требования.
4. ГОСТ 7.12-93 Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Библиографическая запись. Сокращение слов на русском языке. Общие требования и правила.
5. Министерство здравоохранения Республики Казахстан. Приказ от 26 июня 2017 г. № 446 "Об утверждении Стандарта организации оказания аллергологической и иммунологической помощи в Республике Казахстан".
6. Министерство здравоохранения Республики Казахстан. Приказ от 7 декабря 2018 г. № ҚР ДСМ-37 "О внесении изменений и дополнений в приказ от 26 июня 2017 года № 446".
7. Министерство здравоохранения Республики Казахстан. Профессиональный стандарт "Аллергология и иммунология (взрослая, детская)": утв. приказом от 25 января 2024 г. № 46.
8. Министерство здравоохранения Республики Казахстан. Клинический протокол диагностики и лечения аллергического ринита у взрослых и детей. – Утв. 19 сентября 2024 г. Объединённой комиссией по качеству медицинских услуг МЗ РК.
9. Республика Казахстан. Кодекс "О здоровье народа и системе здравоохранения" от 18 сентября 2009 г. № 193-IV.
10. Глобальная инициатива по астме (GINA). Глобальная стратегия по лечению и профилактике бронхиальной астмы. Версия 2024 года.
11. Европейская академия аллергологии и клинической иммунологии (EAACI). Руководство по аллерген-специфической иммунотерапии: Краткое изложение // *Allergy*. – 2018. – Т. 73, № 4. – С. 739–743. – DOI: 10.1111/all.13420.
12. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ). Программа ВОЗ/Международного союза иммунологических обществ: Позиционный документ по аллерген-специфической иммунотерапии – Терапевтические вакцины при аллергических заболеваниях. – Женева: ВОЗ, 1998. – 76 с.

ОПРЕДЕЛЕНИЯ

В настоящей диссертации применяются следующие термины с соответствующими определениями:

Аллерген — вещество (обычно белковой природы), вызывающее гиперчувствительность организма и запускающее аллергическую реакцию при контакте с иммунной системой.

Аллергоид — это модифицированная форма природного аллергена, полученная путём химической (чаще всего формальдегидной или глутаральдегидной) обработки с целью снижения его аллергенности (способности связываться с IgE) при сохранении иммуногенности (способности индуцировать Т-клеточный ответ).

Аллергенная молекула — гликопротеин или белковая аллергенная молекула, полученная из источника аллергена, которая выявляется антителами специфического IgE.

Аллергический ринит (АР) — хроническое воспалительное заболевание слизистой оболочки носа, развивающееся по IgE-опосредованному механизму после контакта с аллергенами.

Аллерген-специфическая иммунотерапия (АСИТ) — единственный этиотропный метод лечения аллергических заболеваний, при котором пациенту вводятся микродозы причинно-значимого аллергена с целью выработки устойчивой иммунологической толерантности.

Антиген - любое вещество, которое имеет генетический чужеродный код для нашего организма и может стимулировать продукцию антител в организме и специфически взаимодействовать с ними.

Анкетирование RQLQ — валидированный опросник для оценки влияния аллергического риноконъюнктивита на повседневную активность, симптомы и эмоциональное состояние пациента.

Ветроопыляемые растения — это растения, у которых перенос пыльцы с тычинок на рыльце пестика осуществляется с помощью ветра.

Истинная сенсibilизация — наличие IgE-антител к мажорным (основным) аллергенным компонентам, подтверждающее наличие клинически значимой аллергии.

Источник аллергена - исходное сырьё, из которого получают экстракты аллергенов. Примерами источников аллергенов являются пыльца, шерсть животных, культура плесени, лекарственные препараты, яды, пищевые продукты или рекомбинантные белки.

Компонентная (молекулярная) диагностика — метод аллергологического обследования, при котором определяются специфические IgE к отдельным белковым компонентам аллергенов, а не к их экстрактам в целом.

Качество жизни — субъективная оценка физического, эмоционального, социального и функционального состояния пациента в контексте заболевания и его терапии.

Кожный прик-тест — это диагностический метод, используемый для выявления аллергенов, вызывающих гиперчувствительность у пациента. В ходе теста аллерген наносится на кожу в виде капли, после чего поверхностно производится лёгкое повреждение (при помощи иглы или специального устройства), позволяющее аллергену проникнуть в верхний слой кожи.

Молекулярная аллергодиагностика – это диагностический метод, используемый для установления аллергенной сенсibilизации пациента на молекулярном уровне, с применением очищенных натуральных или рекомбинантных аллергенных молекул (компонентов аллергенов) вместо экстрактов аллергенов.

Мажорный аллерген — компонент, вызывающий иммунный ответ у большинства сенсibilизированных пациентов (>50%).

Метаанализ — это статистический метод обобщения и количественной оценки результатов нескольких независимых исследований, направленных на изучение одной и той же проблемы или эффекта.

Минорный аллерген — компонент, вызывающий сенсibilизацию лишь у ограниченного числа пациентов, часто без клинической значимости.

Моносенсibilизация – сенсibilизация пациента к одному источнику аллергенов или к близкородственному таксономическому семейству, группе источников аллергенов.

Многоцентровое исследование — это клиническое или эпидемиологическое исследование, проводимое одновременно в нескольких учреждениях или исследовательских центрах, с использованием единого протокола, критериев включения и методов сбора данных.

Нативные молекулы аллергенов- белки аллергенов, гликопротеины и липопротеины, которые были выделены с помощью химических, хроматографических, электрофоретических и/или иммуноаффинных методов из экстрактов аллергенов природных биологических материалов и которые могут вызывать IgE-ответ.

Перекрестная сенсibilизация — развитие иммунного ответа на схожие по структуре аллергены, не связанные напрямую с первичным аллергеном (например, береза ↔ яблоко), без клинической выраженности.

Перекрестная реактивность – феномен IgE антител взаимодействовать с другими антигенами (не теми, которые вызвали их продукцию) по причине наличия общих, схожих или идентичных антигенных детерминант.

ПКИТ (подкожная аллерген-специфическая иммунотерапия) — это метод аллерген-специфического лечения, при котором стандартные дозы очищенных аллергенов или аллергоидов вводятся подкожно в возрастающих, а затем поддерживающих дозах с целью формирования иммунологической толерантности к причинно-значимым аллергенам.

Полисенсibilизация — наличие сенсibilизации одновременно более чем к трем аллергенам или их компонентам, часто встречающееся при atopических заболеваниях.

Поллиноз — это сезонное аллергическое заболевание, характеризующееся развитием IgE-опосредованной гиперчувствительности к пыльце растений, с преимущественным поражением слизистых оболочек верхних дыхательных путей и глаз.

Проспективное исследование — это тип клинического или эпидемиологического исследования, при котором участники наблюдаются с момента включения в исследование и далее в течение определённого времени, с целью выявления наступления определённых исходов или событий.

Поперечное исследование — это форма наблюдательного эпидемиологического исследования, при которой сбор данных осуществляется однократно у всей выборки на определённый момент времени с целью оценки распространённости заболевания, состояния здоровья или факторов риска в исследуемой популяции.

Рекомбинантный аллерген (recombinant allergens) – аллергенная молекула, полученная с помощью технологий клонирования ДНК и очистки белков.

Респираторная аллергия — это клиническое состояние, характеризующееся гиперчувствительностью иммунной системы к ингалируемым аллергенам, что вызывает воспалительные реакции в слизистой оболочке верхних и/или нижних дыхательных путей.

Ретроспективное исследование – исследование, при котором оцениваются процессы каких-либо болезней, происходившие в прошлом. Часто применяется для проверки этиологических гипотез о заболеваемости, смертности.

Сенсибилизация — процесс специфической иммунной перестройки организма в ответ на повторяющийся контакт с аллергеном, приводящий к выработке IgE-антител.

СЛИТ (сублингвальная аллерген-специфическая иммунотерапия) — это форма АСИТ, при которой аллерген (чаще в виде капель или таблеток) вводится под язык, где удерживается в течение определённого времени до проглатывания.

Спородерма — это наружная оболочка пыльцевого зерна, представляющая собой прочную, химически устойчивую структуру, состоящую преимущественно из спорополиенинов.

Экстракт аллергена - неочищенная, нефракционированная смесь аллергенных и неаллергенных белков, полисахаридов и липидов, полученных путем экстракции из аллергенных источников.

ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ

АСИТ- аллерген- специфическая иммунотерапия

АР- аллергический ринит

IgE- иммуноглобулин E

IgE-антитела- антитела к иммуноглобулину E

IgG-антитела- антитела к иммуноглобулину G

АПК- антигенпрезентирующие клетки

Treg- регуляторные Т-клетки

Th2- Т-хелперные клетки 2-го типа

ПКИТ- подкожная иммунотерапия

СЛИТ- сублингвальная иммунотерапия

ARIA – *Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma* – международный проект, посвящённый изучению аллергического ринита и его влияния на течение бронхиальной астмы.

ISAC – *Immuno Solid-phase Allergen Chip* – мультикомпонентный тест для определения сенсibilизации к молекулам аллергенов.

GAN – *Global Asthma Network* – Глобальная сеть по борьбе с астмой, международная инициатива по изучению распространенности, лечения и профилактики астмы и аллергических заболеваний.

PSQI – *Pittsburgh Sleep Quality Index* – шкала оценки качества сна, включающая субъективные и объективные показатели сна за последний месяц.

AHRQ- Agency for Healthcare Research and Quality (Агентство по исследованиям и качеству в сфере здравоохранения)

RQLQ – *Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire* – опросник качества жизни пациентов с аллергическим риноконъюнктивитом, включающий различные сферы повседневной активности.

15D – *15 Dimensions* – стандартный многофакторный опросник для оценки состояния здоровья и качества жизни по 15 основным измерениям, включая мобильность, питание, сон, дискомфорт, депрессию и др.

EQ-5D – *EuroQol-5 Dimensions* – опросник, оценивающий качество жизни по пяти основным измерениям: подвижность, самообслуживание, повседневная активность, боль/дискомфорт, тревога/депрессия.

QALY – *Quality-Adjusted Life Year* – показатель продолжительности жизни с учётом её качества; используется для оценки стоимости и эффективности медицинских вмешательств.

BM32 – В-клеточная молекулярная вакцина, содержащая стандартизированные аллергенные компоненты для проведения аллерген-специфической иммунотерапии.

Phl p 1 – мажорный аллерген пыльцы тимофеевки (*Phleum pratense*)

Phl p 2 – минорный аллерген пыльцы тимофеевки (*Phleum pratense*)

Phl p 5 – мажорный аллерген пыльцы тимофеевки (*Phleum pratense*)

Phl p 6 – минорный аллерген пыльцы тимофеевки (*Phleum pratense*)

rPhl p4 – рекомбинантный мажорный аллерген пыльцы тимофеевки (*Phleum pratense*)

rPhl p11 – рекомбинантный минорный аллерген пыльцы тимopheевки (*Phleum pratense*)

rPhl p5 – рекомбинантный мажорный аллерген пыльцы тимopheевки (*Phleum pratense*)

rBet v1 – рекомбинантный мажорный аллерген пыльцы березы (*Betula verrucosa*)

nArt v1 – мажорный аллерген пыльцы полыни (*Artemisia vulgaris*)

nCyn d1 – минорный аллерген пыльцы свинороя (*Cynodon dactylon*)

nSal k1 – минорный аллерген пыльцы курая (*Salvia*)

nCry j1 – мажорный аллерген пыльцы японского кедра (*Cryptomeria japonica*)

rChe a1 – рекомбинантный минорный аллерген пыльцы черемухи (*Prunus avium*)

nPla a2 – минорный аллерген пыльцы платана (*Platanus*)

rOle e9 – рекомбинантный мажорный аллерген пыльцы оливы (*Olea europaea*)

rPla I1 – рекомбинантный минорный аллерген пыльцы платана (*Platanus*)

rPar j2 – рекомбинантный минорный аллерген пыльцы постеницы (*Parietaria judaica*)

белок preS – белок preS, компонент вируса гепатита В, антиген (не относится к аллергенам, но часто используется для диагностики)

ВАШ – визуальная аналоговая шкала

CSMS – комбинированный показатель симптомов и лекарств

T502 – полимеризованный алергоид

CYP3A4 – фермент, кодируемый геном CYP3A4

EAACI AIT guidelines – Руководство EAACI по алерген-специфической иммунотерапии

ICER – Incremental Cost-Effectiveness Ratio -Индекс прироста эффективности затрат

sIgE – алерген-специфический иммуноглобулин E

ISU – ISAC Standardized Units (стандартизованные единицы ISAC)

ISU-E – стандартизованные единицы ISAC для алергена E

LuxScan 10k – сканер микрочипов

Phadia MIA – программное обеспечение для анализа данных

IDM – Phadia Information Data Manager (Менеджер данных Phadia)

SD – стандартные отклонения

Парный t-тест – paired samples t-test (парный t-тест)

M – среднее арифметическое значение,

m – стандартная ошибка средней величины

СПИСОК РИСУНКОВ И ТАБЛИЦ

Рисунок 1 – Дизайн исследования	28
Рисунок 2 - Графическая схема процедуры анализа	31
Рисунок 3- Распространенность аллергенов в популяции 2020 - 2023 гг.	35
Рисунок 4- Распространенность пыльцевых аллергенов 2020 - 2023 гг.	36
Рисунок 5 - Динамика распространенности пыльцевых аллергенов 2020 - 2023 гг.	37
Рисунок 6 - Оценка степени сенсибилизации у пациентов с пыльцевой аллергией	37
Рисунок 7 - Возрастные особенности распространенности пыльцевых аллергенов в популяции	38
Рисунок 8 - Гендерное соотношение сенсибилизированных пациентов в зависимости от возрастной группы	39
Рисунок 9 - Доминирующие аллергены отдельных возрастных групп	40
Рисунок 10- Характеристика гендерных различий пациентов	42
Рисунок 11- Характеристика возрастного состава пациентов	43
Рисунок 12- Аллергены при проведении АСИТ	43
Рисунок 13 - Динамика показателей регулярной активности в условиях терапии	44
Рисунок 14- Изменение степени ограничения социальной активности до и после АСИТ.....	45
Рисунок 15- Сравнительная оценка активности на открытом воздухе до и после проведения АСИТ	46
Рисунок 16 - Сравнительная оценка трудностей с засыпанием до и после проведения АСИТ	47
Рисунок 17 - Частота ночных пробуждений у пациентов до и после АСИТ	47
Рисунок 18- Частота жалоб на отсутствие полноценного ночного сна до и после АСИТ	48
Рисунок 19 - Частота симптома изможденности у пациентов до и после АСИТ	49
Рисунок 20 - Изменение выраженности симптома жажды у пациентов до и после АСИТ	50
Рисунок 21 - Частота жалоб на снижение производительности труда до и после проведения АСИТ	51
Рисунок 22 - Динамика симптома общей усталости у пациентов до и после АСИТ	52
Рисунок 23- Частота жалоб на снижение концентрации до и после АСИТ	53
Рисунок 24- Динамика выраженности головной боли у пациентов до и после АСИТ	54
Рисунок 25- Изменение степени утомляемости у пациентов в результате АСИТ	55
Рисунок 26- Динамика снижения дискомфорта, вызванного потребностью в постоянном использовании носовых платков/салфеток, до и после проведения АСИТ	56
Рисунок 27 - Динамика выраженности симптома зуда (необходимость тереть нос/ глаза) у пациентов до и после АСИТ	57
Рисунок 28 - Изменение частоты сморкания у пациентов до и после АСИТ	58
Рисунок 29 - Динамика выраженности заложенности носа у пациентов до и после проведения АСИТ	59
Рисунок 30 - Динамика выраженности насморка у пациентов до и после проведения АСИТ	60

Рисунок 31- Динамика выраженности симптомов чихания у пациентов до и после АСИТ	61
Рисунок 32 - Сравнительная оценка потребности в назальных каплях до и после АСИТ	62
Рисунок 33- Динамика интенсивности зуда в глазах до и после проведения АСИТ	63
Рисунок 34 - Сравнительная оценка выраженности слезотечения до и после АСИТ	64
Рисунок 35- Динамика выраженности боли в глазах у пациентов до и после проведения АСИТ	65
Рисунок 36 - Динамика выраженности отечности глаз у пациентов до и после проведения АСИТ	66
Рисунок 37 - Сравнительная оценка уровня разочарования до и после АСИТ	67
Рисунок 38 - Динамика выраженности нетерпеливости и беспокойства у пациентов до и после проведения АСИТ	68
Рисунок 39 - Сравнительная оценка раздражительности до и после АСИТ	69
Рисунок 40 - Динамическая оценка чувства стыда из-за симптомов аллергического ринита до и после АСИТ	70
Рисунок 41 - Доля пациентов с сопутствующей пищевой аллергией и динамика изменчивости после лечения	71
Таблица 1 – Диапазон уровня антител IgE	32

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы:

Численность пациентов с аллергопатологией неуклонно растет год от года как среди детей, так и среди взрослых. Согласно данным Всемирной организации по аллергии, частота распространенности аллергических заболеваний в развитых и развивающихся странах составляет 10-40% [60]. Следовательно, каждый 3-4 пациент страдает от аллергической патологии.

Респираторная аллергия не является статичным, неизменным состоянием. Сенсibilизация к аэроаллергенам имеет тенденцию к естественному развитию, выражающемуся в расширении спектра сенсibilизации и утяжелении симптоматики [61]. Наличие респираторной аллергопатологии у пациента непосредственно влияет на качество его жизни, главным образом за счет лишения сна, что влечет за собой снижение производительности труда у 36-59% пациентов, при этом посещаемость работы снижается на 20% [62]. У 42 % детей с аллергическим ринитом отмечается резкое снижение успеваемости в школе, появляются проблемы с усвоением учебного материала [62]. Симптоматическая терапия антигистаминными препаратами требует ежедневного приема и часто бывает недостаточно эффективна [63].

Иммунотерапия аллергенами в настоящее время является единственным эффективным патогенетическим методом лечения аллергического ринита, вызывающая длительную клиническую толерантность к сенсibilизирующему аллергену [64]. Аллерген-специфическая иммунотерапия (АСИТ) может вводиться как подкожно, так и сублингвально [65]. Клиническая толерантность к аллергену достигается в течении не менее 3-х летней АСИТ [65]. АСИТ подавляет как врожденные, так и адаптивные иммунные реакции, которые способствуют аллергическому воспалению [66]. Врожденные реакции улучшаются за счет снижения частоты местных тучных клеток, базофилов, эозинофилов и циркулирующих врожденных лимфоидных клеток группы 2, что сопровождается снижением чувствительности базофилов [66]. Индукция аллерген-специфических блокирующих антител, иммуносупрессивных цитокинов и регуляторных фенотипов Т- и В-клеток являются ключевыми протолерогенными адаптивными иммунными ответами [66].

Таким образом, данные реальной клинической практики демонстрируют ряд преимуществ АСИТ. Такие как: болезнь-модифицирующий эффект АСИТ; сохранение эффекта от полученной АСИТ в долгосрочной перспективе; повышение приверженности пациентов к лечению- все это благоприятно отражается на общем состоянии и качестве жизни пациентов [67].

Цель исследования:

Используя современные молекулярные аллергокомпоненты, изучить спектр сенсibilизации у пациентов с пыльцевой аллергией для дифференцированного подхода в назначении аллерген-специфической иммунотерапии терапии и оценке ее эффективности.

Объект и предмет исследования:

Объект исследования - Пыльцевая аллергопатология у пациентов различного возраста, характеризующаяся сенсibilизацией к ингаляционным аллергенам и сопровождающаяся клиническими проявлениями аллергического риноконъюнктивита. Предмет исследования- Эффективность подкожной аллерген-специфической иммунотерапии с использованием молекулярной аллергодиагностики в комплексной оценке динамики клинических симптомов и качества жизни пациентов с пылевой аллергией.

Задачи исследования:

1. Изучить спектр сенсibilизации к пылевым аллергенам у пациентов с респираторной патологией.
2. Определить степень и характер сенсibilизации пациентов к мажорным молекулам пылевых аллергенов.
3. Оценить динамику риноконъюнктивальных симптомов с помощью опросника RQLQ у пациентов, получающих АСИТ.
4. Установить влияние АСИТ на психо- эмоциональное состояние пациентов с аллергически ринитом.

Научная новизна исследования:

1. Проведен ретроспективный анализ результатов молекулярной аллергодиагностики за четырехлетний период в Республике Казахстан, с целью выявления наиболее распространенных пылевых сенсibilизирующих компонентов в различных возрастных группах.
2. Выполнен анализ результатов анкетирования по изменению качества жизни у пациентов получивших подкожную аллерген- специфическую иммунотерапию.

Практическая значимость работы:

1. Получены современные данные о частоте встречаемости пылевой сенсibilизации у пациентов различных возрастов, установлены наиболее значимые сенсibilизирующие агенты.
2. Получены данные об эффективности использования подкожной аллерген-специфической иммунотерапии у пациентов с подтвержденной аллергией на пыльцу трав и деревьев посредством проведения анкетирования RQLQ.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Была выявлена истинная сенсibilизация. диагностирована сенсibilизация к мажорным молекулам пылевых аллергенов тимофеевки Phl p 1, березы Bet v 1, полыни Art v 1, свиного Cyn d 1, курая Sal k 1, амброзии Amb a 1.
2. Наличие высоких уровней показателей сенсibilизации среди мажорных пылевых аллергенов является показанием к назначению АСИТ.
3. На фоне проводимой АСИТ значительно улучшалось клиническое состояние пациентов, которое выражалось улучшением повседневной активности, нормализацией качества сна, нивелированием назальных, глазных симптомов, нормализацией психо-эмоционального состояния пациентов.

Структура и объем работы:

Диссертационная работа изложена на 90 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы, описывающей материалы и методы исследования, 3 главы, описывающей анализ спектра пыльцевой сенсibilизации, 4 главы, содержащих результаты собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы, включающей 77 источников, в том числе на русском языке 14 и 63 иностранных. Текст иллюстрирован 41 рисунком и 1 таблицей.

Основные положения и результаты исследования доложены и обсуждены на:

- На заседании кафедры детских болезней с курсами аллергологии, иммунологии, гематологии и эндокринологии, НАО «Медицинский университет Астана»;
- На Международной научно-практической конференции молодых ученых «Форум молодых ученых» (Астана, 2024);
- На XVIII научно-практической педиатрической конференции с международным участием «Педиатрические горизонты-2024» (Астана, 2024);
- На международной научно-практической конференции «Педиатрические горизонты-2025» (Астана, 2025).

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ АЛЛЕРГЕН-СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ИММУНОТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С АЛЛЕРГИЧЕСКИМ РИНИТОМ

1.1 Эпидемиологические аспекты распространенности аллергического ринита

Число пациентов, страдающих аллергическими заболеваниями, растет год от года. Согласно литературным обзорам, заболеваемость аллергическими болезнями в развитых странах, в данный момент, демонстрирует высокие темпы роста, удваиваясь каждые 10 лет. 10–40% населения планеты имеют какие-либо проявления аллергии, что является глобальной эпидемической проблемой [11]. При этом, по данным Всемирной организации здравоохранения, 15% детского населения страдает от аллергопатологии [12].

Столь быстрые темпы распространения аллергической патологии связано с урбанизацией и загрязнением окружающей среды химическими веществами, которые концентрируясь в воздухе, воде и корнях растений, попадают в организм человека через дыхательные пути, слизистую оболочку глаз, с питьевой водой, растительными продуктами, а также с молоком и мясом животных [12].

Наиболее распространенными аллергическими заболеваниями, как среди взрослых, так и среди детей, являются бронхиальная астма, атопический дерматит, поллиноз, аллергический ринит [12].

Аллергический ринит представляет собой воспалительное заболевание носа, опосредованное иммуноглобулином Е (IgE), возникающее в результате введения аллергена у сенсibilизированного человека [13].

Заболевание отличается четкой сезонностью, повторяющейся из года в год. Клинические проявления по времени совпадают с пылением определенных растений. Ежегодно клинические симптомы поллиноза повторяются в одни и те же месяцы, за исключением жаркой или холодной погоды, когда период пыления растений начинается раньше или запаздывает [14].

Аллергический ринит является широко распространенным хроническим заболеванием. По данным Китайского руководства по аллерген-специфической иммунотерапии аллергического ринита, обновленного в 2022 г, от аллергического ринита страдают 40% населения мира [15].

В разных странах мира поллинозом страдают от 0,2 до 39% населения [14]. Распространенность аллергического ринита различается не только в разных странах, но и между регионами внутри одной страны [18]. В Республике Казахстан распространённость аллергического ринита составляет 15–20% среди городского населения и 10–15% среди сельских жителей. Эти показатели демонстрируют устойчивую тенденцию к росту, соответствующую общемировым эпидемиологическим данным [69].

В европейских странах заболеваемость аллергическим ринитом составляет от 20 до 30%. Так, в Великобритании этот уровень составляет около 30%, в Швеции — около 28%, в Германии -24% в России — 25—38%; в Южной Африке этот показатель достигает 17%, в США — 20%; в Новой Зеландии и Австралии — около 40% [17, 18]. В странах Юго-Восточной Азии распространенность аллергического ринита среди взрослого населения несколько ниже. Так, в настоящее время от 13 до 20% населения Японии страдает от проявлений аллергического ринита, в Индии-26%, а в Китае около 250 миллионов человек [18].

В рамках обзора ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma), Bousquet J. и др. было рассмотрено множество моно- и многоцентровых исследований, в которых указывалось, что 500 миллионов человек страдает от аллергического ринита по всему миру. Распространенность в Европе составила 25%, данный показатель варьировался от 17% в Италии до 28,5% в Бельгии [22, 51]

В Европе изучением распространенности аллергического ринита занимался Bauchau V. Проводился опрос 9646 субъектов посредством телефонных звонков, вследствие которых было зарегистрировано, что у 19% опрошенных присутствовали симптомы аллергического ринита. И только у 70% из них диагноз был выставлен врачом [22].

В последние годы поллиноз становится актуальной проблемой и в педиатрии. По данным эпидемиологических исследований, от поллиноза страдает от 15 до 20% детей и подростков [16].

В возрастном аспекте поллинозом чаще всего болеют лица от 10 до 40 лет [14]. По данным международного консенсуса по аллергологии и ринологии аллергический ринит практически отсутствует у младенцев и обычно не проявляется до второго года жизни, у детей до 3 лет заболевание поллинозом встречается редко [13, 14]. Как показывает статистика, до 14-летнего возраста в 2 раза чаще заболевают мальчики, а возрасте от 15 до 50 лет – лица женского пола [14].

Однако, в Международном исследовании астмы и аллергического ринита у детей (ISAAC -International Study of Asthma and Allergy in Childhood) было продемонстрировано, что более 5% детей уже в возрасте 3 лет имеют симптомы аллергического ринита. По данным III фазы ISAAC, где были обработаны данные 236 центров из 98 стран мира распространенность аллергического ринита увеличивалась с 8,5% среди детей в возрасте 6–7 лет до 14,6% у лиц 13–14 лет [19].

В 2016 году Hill, D.A. и Grundmeier, R.W. провели ретроспективное исследование с участием 29662 детей, в котором выявили, что частота постановки диагноза АР в течение первого года жизни составила 1%. Среди детей в возрасте от 1 до 5 лет ежегодная заболеваемость составляла от 3,6% до 4,5%, самая высокая заболеваемость была зарегистрирована в возрасте от 2 до 3 лет, но диагноз был установлен данным детям в более взрослом возрасте [20].

Похожие данные были получены немецкими учеными. Kulig M., Klettke U., проанализировав данные 1331 ребенка, выяснили, что ежегодно симптомы аллергического ринита регистрировались у 3- 4% детей в возрасте от 3 до 7 лет [20, 19].

Крупное поперечное исследование было проведено в Будапеште (Венгрия), в ходе которого было собрано 3885 анкет среди учащихся начальной школы в возрасте от 6 до 12 лет. В результате опроса выяснилось, что распространенность аллергического ринита составили 1043 (29,3%). Из них на долю диагностированного врачом аллергического ринита приходится 373 (9,7%), а доля клинически обоснованного аллергического ринита составила 1289 (36,2%). При этом, симптомы риноконъюнктивита отмечались у 577 (16,2%) опрошенных детей [21].

В период с 2015 по 2020 год в рамках реализации I фазы Глобальной сети по борьбе с астмой (GAN) было проведено всемирное поперечное исследование на основании анкетирования школьников. Исследование включало две возрастные группы: подростки (13-14 лет) и дети (6-7 лет). В общей сложности в анкетировании приняли участие 157 784

подростков в 63 центрах в 25 странах и 101 777 детей в 44 центрах в 16 странах. Согласно результатам, распространенность риноконъюнктивита составила 13,3% среди подростков и 7,7% среди детей. Распространенность симптомов риноконъюнктивита у детей была выше у мальчиков, тогда как обратная ситуация наблюдалась среди подростков [37].

Во всех представленных работах выявлено, что распространенность аллергического ринита увеличивается с увеличением возраста детей. Средний возраст дебюта аллергического ринита составляет 10 лет, а наибольшее число случаев регистрируется в возрасте между 13 и 19 годами [18].

1.2 Механизм пыльцевой сенсибилизации и ее роль в развитие аллергического ринита

Аллергический ринит, как и прочие аллергические заболевания является результатом генетической предрасположенности и факторов окружающей среды, таких как климат - географические (изменчивость температуры, влажность воздуха, растительность) и социальные характеристики региона. [15].

Согласно данным статистических отчетов, самые высокие показатели распространенности аллергического ринита регистрируются в областях с высокоразвитой промышленностью. В экологически неблагоприятных районах эти цифры достигают более 30% [18]. Заболеваемость среди горожан выше в 4–6 раз, чем среди сельских жителей [14].

Следует отметить, что аллергические реакции на растительную пыльцу занимают лидирующие позиции среди всех аллергических заболеваний, и составляют от 1 до 5% [23]. В 2011 году во Франции в рамках исследования REALIS был изучен профиль АР, в котором приняли участие 1200 аллергологов и пульмонологов. Результаты показали, что пыльца травы и пыльца деревьев являлись одними из самых распространенных причин развития аллергического ринита и составляли 61,5% и 41,6% соответственно. Аллергический ринит был умеренно-тяжелым в 80,3% и персистирующим в 65,8% случаев [45].

Пыльца растений, а точнее их мужские половые клетки являются этиологическим фактором развития поллиноза. Белки, обладающие антигенными свойствами, сосредоточены в спородерме пыльцевых зерен. На данный момент известно более 700 видов растений, продуцирующих пыльцу, однако не все они могут вызывать развитие симптомов поллиноза [14]. Так, из 987 различных официально описанных аллергенов, 195 являются аллергенами растительного происхождения, переносимыми по воздуху [16, 14].

Ветроопыляемые растения в процессе эволюции выработали определенные механизмы, увеличивающие вероятность оплодотворения. Эти растения имеют как правило очень маленькие и многочисленные цветки, выделяющие миллионы пыльцевых зерен. Вес одной пылинки в среднем составляет 0,000001 мг. Обезвоженная пыльца, обладая отличными аэродинамическими свойствами, способна распространяться на сотни километров, вызывая сенсибилизацию на обширных территориях [24].

Все растения, вызывающие аллергический ринит можно разделить на три основные группы: древесные, злаковые и разнотравье, сорняки. Дикорастущие растения, такие как тимофеевка, овсяница луговая, пырей, мятлик луговой, лисохвост, костер, ежа сборная, райграс, обладают наибольшей антигенной активностью. Культивируемые же злаки, к которым относится рожь и кукуруза проявляют наименьшую антигенную активность [16].

Наиболее распространенными источниками аллергенов являются деревья порядков Fagales (букоцветные), Lamiales (ясноткоцветные), Proteales (протеецветные) и Pinales (сосновые) [24]. Основной причиной раннего сезонного ринита в умеренных климатических зонах выступают представители рода Fagales, яркими представителями которых являются береза, дуб, бук, ольха, граб, хмелеграб, лесной орех и каштан. По всему миру клинически значимая сенсibilизация к пыльце березы отмечается у более чем 100 миллионов пациентов, что составляет 19,6% от общего числа сенсibilизированных. Клинически значимые показатели сенсibilизации к пыльце орешника и ольхи соответствуют 17,1 и 16,2 % соответственно. Также в умеренном климате широко распространена тимофеевка. Самый высокий уровень сенсibilизации к тимофеевке регистрируется среди европейской популяции, и колеблется от 18,5 до 28.5% [25].

Платаны, относящиеся к порядку Proteales, произрастают в умеренных регионах от Азии до Европы и Северной Америки. Во всей Европе распространенность аллергии на платаны довольно низка - 3.3%, хотя в Великобритании этот показатель достигает 12%. Яркими представителями семейства Lamiales являются олива, ясень, сирень и бирючина. Аллергия на пыльцу оливковых деревьев встречается у 70% пациентов с респираторными симптомами, проживающих в районе средиземноморья. Семейство Pinales включает аллергенные виды кипариса, кедра, а также можжевельника. Клинически значимая сенсibilизация к кипарису среди аллергиков Европы показала достаточно низкий уровень - 2.6%. Однако, у 42,7% пациентов с аллергией в Италии выявлена сенсibilизация к пыльце кипариса [25].

Для растений, которые не относятся ни к одному ботаническому семейству используется термин «сорняк». Пациенты с аллергией на пыльцу сорняков часто полисенсibilизированы к различным растительным источникам. Так, амброзия полыннолистная и полынь являются основными возбудителями аллергии на пыльцу I типа. Известно, что амброзия широко распространена в Северной и Центральной Америке, но встречается и в других регионах. Распространенность аллергии на амброзию среди сенсibilизированных пациентов достигает 15,3%. Среди европейской и азиатской популяции сенсibilизация к пыльце полыни колеблется от 10 до 14 %. Опыление полыни и амброзии часто совпадает по времени, тем самым затрудняя установление аллергологического анамнеза. В средиземноморских регионах, из-за изменения климата, регистрировалось круглогодичное цветение постенницы, что привело к сенсibilизации к пыльце постенницы у 60-90% всех сенсibilизированных пациентов [25].

В Республике Казахстан основным фактором, вызывающим поллиноз, является пыльца растений, оказывающая влияние на все регионы страны. Отличительной чертой аллергических заболеваний в Казахстане является преобладание сенсibilизации к полыни и другим сорным травам, уровень которой примерно в миллион раз превышает показатели, зафиксированные в Центральной Европе и европейской части России. [58].

Учитывая географические особенности разных регионов и стремительное изменение климата периоды цветения растений часто смещаются, либо перекрываются, что еще больше усугубляет анамнестический поиск врача. К тому же, многие пациенты реагируют на более чем один источник, что делает применение специфической молекулярной аллергодиагностики неотъемлемой частью на пути постановки верного диагноза [25].

1.3 Влияние течения аллергического ринита на качество жизни пациентов

Аллергический ринит не влияет на продолжительность жизни пациентов, но значительно ухудшает качество жизни больного. Значительно страдает когнитивная деятельность, снижается производительность труда у взрослых и успеваемость в школе у детей, нарушается сон, что приводит к социальным, экономическим и психоэмоциональным проблемам. Следует отметить, что аллергический ринит может быть не только временным, но и хроническим заболеванием, что ещё больше снижает качество жизни и увеличивает бремя заболевания в обществе. Кроме того, наличие у пациента поллиноза является предиктором к развитию бронхиальной астмы и атопического дерматита [12, 28].

Одним из основных симптомов пыльцевой аллергопатологии являются респираторные расстройства, такие как насморк, зуд в носу, чихание и заложенность носа. Эти симптомы могут нарушать нормальное дыхание и снижать качество сна, вызывая хроническую усталость и головные боли [27]. К тому же, страдающие аллергическим ринитом пациенты часто испытывают воспаление носовых пазух и синуситы, что повышает риск респираторных инфекций и усложняет течение болезни.

Обзор

Valovirta E. и Ryan D., опубликованный в 2008 году, был нацелен на выявление симптомов, мешающих полноценной жизни пациентов с аллергическим ринитом. В обзоре проанализированы опросы 10 646 пациентов с аллергическим ринитом из 6 стран: Великобритании, США, Франции, Германии, Италии и Испании. Основным симптомом была заложенность носа, которая являлась наиболее неприятным состоянием для 48% взрослых и 58% детей. 78% опрошенных оценили тяжесть заложенности носа как умеренную или тяжелую. Более 80% пациентов испытывали трудности с засыпанием и нарушениями сна, что приводило к хроническому чувству усталости у 80% из них. У 83% пациентов проявлялись утренние симптомы, которые усиливались и сохранялись на протяжении всего дня. 65% участников исследования сообщили о том, что ощущают себя «несчастливыми» из-за симптомов аллергического ринита [29].

В метаанализ, проведенный в 2020 году в Китае были включены 27 исследований, охватывающие 240 706 026 пациентов, из которых 19 444 043 страдали аллергическим ринитом. У пациентов с аллергическим ринитом наблюдались ухудшения по показателям качества сна, его нарушений и латентности сна по шкале PSQI (The Pittsburgh Sleep Quality Index), а также снижение эффективности сна, измеренной с помощью полисомнографии. Также было установлено, что аллергический ринит ассоциируется с повышенным риском ночных расстройств сна, таких как бессонница, ночной энурез, беспокойный сон, синдром обструктивного апноэ сна, храп и расстройства дыхания во сне. Кроме того, аллергический ринит связан с увеличением риска дневных расстройств сна, включая трудности с пробуждением, дневную сонливость, утренние головные боли и использование снотворных средств [30].

В 2022 году был проведен систематический обзор 16 исследований из Саудовской Аравии, Египта, Ливана и ОАЭ. Суммарная численность пациентов составила 31 990 человек. Наиболее частыми симптомами аллергического ринита были головная боль (33,9%), водянистые выделения (28,6%), чихание (24,6%), зуд в носу, насморк (22,2%), заложенность носа (22,0%), потеря обоняния (21,9%) и хрипы (17,2%). Общая

распространенность влияния аллергического ринита на повседневную деятельность составила 10,6%. Заложенность носа оказывала влияние на повседневную деятельность у 7,7%, вызывала проблемы со сном у 5,8%, затруднение дыхания – у 8,8%, приводила к поступлению в отделение неотложной помощи у 7,9%, пропускам занятий в школе – у 6,5% и госпитализациям из-за аллергического ринита – у 1,5% [31].

Заболевания, связанные с аллергическими реакциями, в значительной степени влияют на психоэмоциональное состояние пациентов. Исследования показали, что у людей с пыльцевой аллергией чаще диагностируются депрессия и тревожные расстройства. Постоянные физические симптомы, такие как зуд, слезотечение и заложенность носа, вызывают раздражительность и беспокойство. Дополнительное влияние оказывает беспокойство о хроническом характере заболевания, особенно в тех случаях, когда симптомы не контролируются должным образом. Кроме того, из-за хронической усталости и частых симптомов аллергии пациенты могут сталкиваться с трудностями на рабочем месте или в учебе. Пропуски работы или учебы, снижение концентрации и производительности также становятся важными факторами, влияющими на качество жизни. АР связан с большей потерей производительности труда, чем другие хронические состояния, включая депрессию, артрит, мигрень, диабет, ишемическую болезнь сердца и астму [29].

В соответствии с результатами онлайн-опроса, проведенного в США в для оценки бремени и лечения сезонного аллергического риноконъюнктивита у пациентов, симптомы аллергического риноконъюнктивита значительно влияли на физическое и эмоциональное здоровье, повседневную активность, когнитивные способности и продуктивность, а также приводили к пропуску рабочих и учебных дней. Более 50% респондентов (как взрослых, так и детей) отметили снижение качества повседневной жизни и/или повышение уровня отвлеченности, раздражительности, усталости и разочарования при наличии симптомов со стороны глаз и носа. Пациенты также наблюдали чувство беспокойства, расстройства и гнева, а также выражали негативное отношение к себе из-за своих симптомов. От 75% до 80% оценили симптомы как умеренные или тяжелые. Всего был проведен 1001 опрос, из них 500 среди взрослых (старше 18 лет) и 501 среди детей (12-17 лет). У большинства пациентов пик клинических проявлений приходился на весенний период (95% взрослых, 92% детей), при этом весенние симптомы считались наиболее выраженными и трудно поддавались симптоматической терапии. Более 60% пациентов также жаловались на симптомы летом и осенью, а около 20% взрослых и 21% детей заявили, что симптомы беспокоят их в течение всего года [32].

Испанскими учеными было проведено исследование, в котором приняли участие 683 пациента, привлеченные 144 врачами. Все пациенты имели работу, либо занимались академической деятельностью. 78,8% работали по найму, либо были самозанятыми; 21,1% были студентами; 0,6% учились и работали одновременно. Суммарная потеря производительности труда составила 21,0 и 21,2 % у рабочих и студентов соответственно, тогда как нарушение повседневной деятельности составило 22,0 %. Регрессионный анализ выявил статистически значимые связи между потерей работы и академической продуктивностью, ухудшением повседневной деятельности, а также типом и тяжестью аллергического ринита [33].

Пыльцевая аллергопатология является серьезной проблемой для многих пациентов, существенно влияя на их качество жизни. Снижение физического комфорта,

психоэмоциональное воздействие и социальные ограничения создают значительное бремя для больных. Однако с учётом современных терапевтических методов и профилактических мероприятий, можно существенно улучшить качество жизни пациентов с этим заболеванием. Это требует комплексного подхода, включающего медикаментозное лечение, изменение образа жизни и психологическую поддержку.

1.4 Эффективность и преимущества аллерген-специфической иммунотерапии аллергического ринита

Широкая распространенность аллергических заболеваний, таких как аллергический ринит, астма, atopический дерматит и аллергия на пищевые продукты и яды, привела к необходимости разработки стратегий терапии, способной модифицировать заболевание [38]. На данный момент в медицине сложилось четкое убеждение, что наиболее эффективным методом терапии аллергических состояний является аллерген-специфическая иммунотерапия (АСИТ) [39]. Принципиальным преимуществом АСИТ перед другими методами лечения является то, что она вмешивается в патогенез заболевания, изменяя характер реагирования организма на аллерген [14]. АСИТ является единственным методом лечения аллергии, изменяющим течение заболевания, и имеет долгосрочный эффект даже после прекращения лечения [68].

Принцип АСИТ основан на постепенном введении возрастающих доз аллергена в организм пациента, что приводит к иммунной толерантности к вводимому аллергену [23,38]. Этот процесс направлен на уменьшение выработки IgE-антител и снижению активности эозинофилов и других воспалительных клеток. Одним из важнейших эффектов является усиление продукции IgG-антител, которые блокируют связывание аллергенов с IgE, предотвращая тем самым, развитие аллергической реакции.

Аллерген, введенный в организм с помощью инъекций от аллергии или таблеток под язык, обрабатывается антигенпрезентирующими клетками (АПК), которые активируют регуляторные клетки (Treg). Сигналы, посылаемые АПК и Treg, приводят к изменениям в выработке химических мессенджеров, увеличивая количество антиаллергических и уменьшая количество проаллергических. Кроме того, стимулирующие аллергию Т-хелперные клетки 2-го типа (Th2), которые специфически распознают аллерген, подавляются или удаляются. Однако другие клетки Th2, которые не способствуют аллергической реакции, не затрагиваются. Treg также могут влиять на В-клетки, которые развиваются в плазматические клетки, продуцирующие антитела. Плазматические клетки вынуждены вырабатывать меньше IgE и больше блокирующих антител. Блокирующие антитела связываются с аллергеном и не позволяют ему достичь тучных клеток и начать аллергическую реакцию [41].

Для проведения АСИТ используют лекарственные препараты на основе действующих веществ аллергенов и алергоидов, которые произведены из пыльцы растений и вызывают положительный аллергический ответ [38]. Существует два основных способа введения аллергенов: подкожный метод (ПКИТ): аллерген вводится подкожно в виде инъекций; и подъязычный метод (СЛИТ): аллерген принимается через слизистую оболочку подъязычной области в виде таблеток или капель.

Классическим методом лечения АСИТ является подкожная иммунотерапия, заключающаяся в медленном постепенном увеличении дозы экстракта аллергена и

регулярных инъекциях в жировую клетчатку под кожей в течение 3–5 лет [40, 41]. ПКИТ проводится в две фазы: индукционную фазу (фазу наращивания) и фазу поддержания. В фазу наращивания, с целью достижения целевой эффективной дозы, пациенту один или два раза в неделю вводят инъекции с постепенно увеличивающимся количеством аллергена. В зависимости от частоты постановки инъекций и реакции организма данная фаза может длиться от трех до шести месяцев. После достижения целевой дозы, начинается поддерживающая фаза. Во время фазы поддержания интервал между уколами увеличивается и составляет от двух до четырех недель. Скорость наступления эффекта от терапии зависит от иммунного ответа организма. Некоторые пациенты отмечают снижение симптоматики уже во время фазы наращивания, в то время как другие могут не замечать улучшения до поддерживающей фазы, которая длится от трех до пяти лет [41, 43].

Подкожная форма АСИТ в целом характеризуется высокой степенью безопасности и хорошей переносимостью при условии правильного подбора пациентов [71]. Системные реакции наблюдаются приблизительно у 1–4% пациентов, проходящих курс подкожной АСИТ [70], и варьируют по степени выраженности — от легких до тяжелых. Наиболее серьезным осложнением является анафилактическая реакция. Случаи летального исхода вследствие анафилаксии крайне редки и составляют в среднем 1 на 8 миллионов введенных доз иммунотерапии [70].

Американское агентство исследований и качества здравоохранения (AHRQ) опубликовало отчет об эффективности и безопасности ПКИТ и СЛИТ. По результатам анализа 142 рандомизированных клинических исследований. В 74 исследованиях в качестве метода лечения использовалась ПКИТ, в 60 исследованиях – СЛИТ, еще 8 исследований сравнивали ПКИТ и СЛИТ как способ введения экстракта аллергена. Результаты отчета указывают, что подкожная иммунотерапия с высокой силой доказательства снижает симптомы астмы, симптомы ринита, симптомы конъюнктивита, и значительно повышает качество жизни, а также снижает частоту использования лекарственных средств от астмы и риноконъюнктивита. Доказательства средней силы подтверждают, что ПКИТ снижает потребление лекарств от риноконъюнктивита по сравнению с традиционным лечением, включающим фармакотерапию [43].

Датскими учеными было проведено многоцентровое исследование с проспективным наблюдением. Исследование включало 248 пациентов из 13 клиник. Все испытуемые были старше 16 лет и отмечали у себя симптомы пыльцевой аллергии и наличие специфического IgE в сыворотке. Оценка результатов терапии оценивалась в среднем через 14,8 месяцев. Средний показатель качества жизни при риноконъюнктивите (RQLQ) снизился с 3,02 в начале исследования до 2,00 при последующем наблюдении. Сократилось среднегодовое количество дней с симптомами со 189 до 145 дней. А пропуски работы, связанные с симптомами АР после прохождения ПКИТ составили 1,2 дня в сравнении с 3,7 днями до получения терапии. Показатель 15D (15 Dimensions) увеличился с 0,83 до 0,86, а показатель EQ-5D (EuroQol-5 Dimensions) - с 0,70 до 0,77, что указывает на годовой прирост на одного пациента на 0,03-0,06 QALY (Quality-Adjusted Life Year) [44].

В метаанализе, проведенном М.А. Calderon и соавторами, была произведена оценка эффективности подкожной аллерген-специфической терапии в сравнении с плацебо. Анализ включал в себя 15 двойных слепых рандомизированных исследований с участием

1063 пациентов различного возраста, страдающих от сезонного аллергического ринита. Объединенная стандартизированная средняя разница между эффектами ПКИТ и плацебо показала значительное снижение оценок симптомов и показателей потребления лекарств при ПКИТ [45, 53].

Интересные результаты были получены в многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании с применением рекомбинантной В-клеточной вакцины BM32. Данная вакцина представляет собой смесь неаллергенных пептидов 4 аллергенов пыльцы трав (Phl p 1, Phl p 2, Phl p 5 и Phl p 6), которые экспрессируются в виде белков слияния, прикрепленных к белку preS. Пациенты в возрасте от 18 до 60 лет имели подтвержденный положительным ответом кожного прик-теста и повышенным уровнем аллерген-специфического IgE, диагноз аллергического ринита. Лечение BM32 проводилось посредством подкожных инъекций в течение двух лет. Для контроля использовались электронные дневники, на основе визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) и стандартизированного опросника качества жизни при риноконъюнктивите (RQLQ). На первом году лечения по оценке ВАШ уровень благополучия в группе, получавшей высокую дозу BM32, был на 19,5% лучше по сравнению с группой плацебо и на 25,2% лучше в группе с низкой дозой BM32, чем в группе плацебо. На втором году эти цифры составили 28,6% и 31,2% соответственно. Также по завершении второго года исследователи отметили улучшение самочувствия на 40% согласно опроснику RQLQ, во всех группах, получавших лечение [47].

Похожее исследование проводилось в Германии в период с ноября 2021 года по июнь 2022 года. В данном проспективном, рандомизированном, двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании фазы III ученые оценили клиническое воздействие полимеризованного аллергоида T502, конъюгированного с маннаном и пылью березы на пациентов с аллергическим риноконъюнктивитом. В 28 центрах по всей Германии было отобрано 298 участников с аллергией на пыльцу березы. После пациенты были разделены на две подгруппы- первая получала плацебо, а вторая- 23 000 mTU T502 подкожно в течение пяти предсезонных визитов. Эффективность оценивалась путем сравнения комбинированного показателя симптомов и лекарств (CSMS) между плацебо и T502 в пик сезона пыльцы березы. В группе T502 медиана CSMS снизилась на 33% в сравнении с группой плацебо. А ежедневная оценка приема лекарств и медиана ежедневной оценки симптомов снизились до 56,3% и 30,4% соответственно. У пациентов, получающих T502, качество жизни, связанное со здоровьем, значительно улучшилось, о чем свидетельствует снижение значений RQLQ на 31,5% [40].

Как показывают исследования, АСИТ не только нивелирует симптомы, вызванные основным аллергеном, но и предотвращает развитие новой сенсibilизации, а также снижает риск возникновения астмы [45]. Рандомизированное исследование с участием 205 детей (6-14 лет), имеющих проявлениями ринита, вызванного пылью травы и деревьев, выявило, что эффект от проведенной трехлетней ПКИТ сохранялся в течение 10 лет и значительно снижал риск развития бронхиальной астмы, что не было зарегистрировано в контрольной группе [46].

Р.А. Eng и соавторы на протяжении 12 лет стремились оценить длительный эффект АСИТ. Так, 22 пациента, получившие либо трехгодовой курс ПКИТ, либо стандартизированную фармакотерапию наблюдались в период сезона пыления трав. В результате, спустя 12 лет, в группе, получившей АСИТ, отмечалось снижение

немедленной реакции кожи на пыльцу трав, но процент новой сенсibilизации оставался значительно ниже (58%) по сравнению с контрольной группой. Кроме того, общая оценка симптомов сенной лихорадки, использование лекарств, комбинированная оценка симптомов и лекарств, распространенность сезонной астмы оставались ниже у пациентов в группе АСИТ [48].

Приведенные выше исследования демонстрируют, что после завершения терапии пациенты значительно реже нуждаются в медицинских препаратах и консультациях, реже пропускают рабочие дни и учебу из-за симптомов аллергии, что повышает их производительность и снижает экономические потери как для самих пациентов, так, и для общества. Несмотря на более высокие начальные затраты, курс АСИТ может быть более экономически эффективным в долгосрочной перспективе.

1.5 Экономические перспективы долгосрочного использования АСИТ

Аллергический ринит, как и другие аллергические заболевания, часто требует длительного и дорогостоящего лечения. Пациенты с пыльцевой аллергией вынуждены расходовать немалые средства на лекарства, аллергопробы, а также на профилактические меры, такие как кондиционеры с фильтрами, очистители воздуха и антиаллергенные постельные принадлежности. Это может стать значительной финансовой нагрузкой, особенно для пациентов, не имеющих медицинской страховки или не имеющих достаточных средств.

Основной патогенетической терапией поллинозов в период обострения являются антигистаминные препараты [14]. Обсервационное исследование, проведенное в Азии, показало, что пациенты с аллергическим ринитом в 50% случаев в качестве терапии использовали антигистаминные средства, на долю назальных спреев со стероидами приходилось 30% [54, 55].

Действие антигистаминных препаратов связано с блокадой H1-гистаминовых рецепторов. Применение антигистаминных средств I поколения ограничивается их седативным и антихолинергическим эффектами (тахикардия, жажда, задержка мочи), негативным влиянием на когнитивные функции (память, концентрацию внимания, способность к обучению) [14,55]. Седативный эффект антигистаминных препаратов I поколения объясняется тем, что они свободно могут проникать из кровотока в головной мозг через гематоэнцефалический барьер. Сообщалось, что данные препараты влияют на циркадный ритм сна/бодрствования, задерживая наступление фазы быстрого сна, что приводило к сонливости и ухудшению работоспособности в течении следующего дня [56, 55]. Кроме того, короткий период полувыведения требует приема препаратов до 3-4 раз в сутки [14].

Антигистаминные препараты II поколения имеют высокое сродство к H1-рецепторам гистамина, быстрое начало действия, продолжительность фармакологического эффекта, что позволяем принимать их только 1 раз в день. Кроме того, они не проникают через гематоэнцефалический барьер и лишены эффекта тахифилаксии [14]. Однако, следует помнить, что одновременное применение других лекарств (например, макролидов, противогрибковых препаратов или блокаторов кальциевых каналов), которые ингибируют CYP3A4, может привести к накоплению концентраций препарата и повышению риска побочных эффектов и токсичности [55].

Исследования показали, что у 18-48% пациентов, обратившихся за помощью к врачу общей практики, симптомы не поддавались контролю препаратами фармакотерапии [34]. А длительное использование топических вазоконстрикторов вообще приводило к тахифилаксии, рикошетному отеку слизистой оболочки носа и развитию медикаментозного ринита [14], что еще больше усугубляло и без того тяжелое состояние пациентов.

Согласно результатам опроса, проведенного Meltzer E.O. пациенты для уменьшения симптомов поллиноза использовали рецептурные и безрецептурные препараты. В основном в аптеках приобретали пероральные неседативные антигистаминные препараты и интраназальные кортикостероиды. Пациенты выражали свою неудовлетворенность от симптоматической терапии, так как препараты действовали менее 24 часов, и не приносили полного облегчения. Многие пациенты отмечали, что при длительном использовании, эффективность препарата снижалась с течением времени и не приносила должного результата [32].

Тан и др. показали, что из всех пациентов, которые покупали назальные препараты от АР в аптеке, только 44,3% имели выставленный врачом диагноз. А также почти 70% пациентов самостоятельно лечили аллергический ринит безрецептурными препаратами, не имея четких назначений врача [22].

В 1996 году в США было подсчитано, что прямые расходы на ведение пациентов с аллергическим риноконъюнктивитами составили 1,9 миллиарда долларов США. В 2003 году Ло и коллеги оценили, что прямые медицинские затраты на лекарства составили 3,4 миллиарда долларов США, при этом 46,6% от этой суммы, связанной с рецептурными препаратами [22, 27].

В другом исследовании, стоимость потери производительности на рабочем месте из-за аллергического ринита в США составила 593 доллара на одного человека в год, что превысило стоимость стресса (518 долларов), мигрени (277 долларов), депрессии (273 доллара) и артрита/ревматизма (269 долларов) [35, 34]. По оценкам самих работников, снижение производительности труда, связанное с АР, ведет к ежегодным потерям в размере 2,4- 4,6 миллиардов долларов [36].

Основное отличие АСИТ от традиционной фармакотерапии аллергического ринита заключается в том, что она не просто облегчает симптомы, а воздействует на механизм заболевания, снижая чувствительность организма к аллергенам на длительный срок. Несмотря на свою эффективность, АСИТ ассоциируется с более высокими первоначальными затратами по сравнению с фармакотерапией, но, если рассматривать долгосрочную перспективу, АСИТ финансово выгоднее традиционного лечения.

Обзор, являющийся частью проекта EAACI AIT guidelines показал, что ПКИТ дешевле и эффективнее СЛИТ. Так, рассчитав стоимость стандартного курса лечения по 2013 год, цена ПКИТ оценивался в €11 000 [49].

Похожие результаты были опубликованы Reinhold T. и соавторами в 2017 году. Хотя оба способа терапии: и ПКИТ, и СЛИТ показали свое преимущество перед симптоматической фармакотерапией, при сравнении препаратов ПКИТ и СЛИТ более низкие показатели затрат за период исследования отмечались при ПКИТ, и составили 1159 € против 1322 € при СЛИТ. Также ПКИТ показал большее соблюдение пациентом режима лечения и более высокую эффективность- показатель ПКИТ 7,112 QALY против СЛИТ 7,060 QALY [50].

Еще одно исследование, проведенное в Великобритании среди совершеннолетних пациентов с риноконъюнктивитом рассчитало ICER (Incremental Cost-Effectiveness Ratio) для ПКИТ. Расчеты были произведены на основании данных здравоохранения Австралии, Дании, Финляндии, Германии, Швеции и Нидерландов. Коэффициенты ICER ПКИТ по сравнению со стандартным лечением в 2005 году в евро на QALY составили 9716, 2586, 13 683, 10 300, 24 519 и 22 675 соответственно. При пересчете цен на момент 2014-2015 годов на QALY дало коэффициенты ICER в размере £8866, £2360, £12 486, £9399, £22 374 и £20 691 [49].

Казахстанскими учеными было проведено исследование с целью сравнить экономическую эффективность и рассчитать прямые затраты сублингвальной и парентеральной аллерген-специфической иммунотерапии, а также расходы молекулярной аллергодиагностики на основе серологического IgE с традиционным кожными скарификационными пробами на основе экстрактов. Как показали, результаты, при проведении сравнительной экономической оценки на одного пациента в течение трех курсов АСИТ, прямые затраты статистически значимо превалировали в 1,4 раза в группе ПКИТ по сравнению с группой СЛИТ. Определение рекомбинантных аллергенов на основе молекулярной аллергодиагностики в группе ПКИТ позволило снизить затраты на одного пациента в течение трех лет – от 610 748 до 320 380 тенге, а фармакоэкономическая эффективность составила 290 368 тенге. Соответственно, на основе диагноза для всей группы ПКИТ (58 человек) общая стоимость диагностики и АСИТ за три года снизилась на 16 841 344 тенге [57].

Таким образом, приведенные выше результаты международных и Казахских исследований, доказывают, что АСИТ является не только клинически эффективным, но и финансово выгодным методом лечения пыльцевой аллергопатологии, особенно при оценке экономической целесообразности в долгосрочной перспективе.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая характеристика групп пациентов

Исследование, проводимое в данной диссертационной работе, было одобрено локальным этическим комитетом НАО «Медицинский университет Астана» (Приложение А).

Во время выполнения нашего исследования были соблюдены нормы и требования законодательства Республики Казахстан в сфере образования, науки и здравоохранения. Применяемые методы диагностических манипуляций были проведены в соответствии с регламентирующими документами, утверждёнными Министерством здравоохранения Республики Казахстан. Так, обработка персональных данных, результатов лабораторных методов исследования, осмотр пациентов, прохождение ими молекулярной диагностики в рамках проведения данной исследовательской работы, было добровольным и проводилось исключительно с их письменного согласия, а также с согласия родителей или законных представителей ребенка (Приложение В).

Изыскания были проведены на базе Центра аллергологии взрослых и детей German Medical Center в период с 2023 по 2025 гг., клиничко-диагностической лаборатории «ОЛИМП» в период с 2020 по 2023 гг.

Во время выполнения нашего исследования на первом этапе был проведен ретроспективный анализ результатов лабораторной аллергодиагностики (ISAC теста) 1606 пациентов различного возраста с различной степенью тяжести и выраженности аллергической патологии, проживающих на территории Республики Казахстан, в период с 2020 по 2023 гг., предоставленные клиничко-диагностической лабораторией «ОЛИМП», 1225 из которых были сенсibilизированы в тем или иным молекулам аллергенов. ISAC-тест является молекулярным методом аллергодиагностики, служащим для определения уровня специфического IgE к 112 компонентам аллергенов, 29 из которых являются пылевыми. В результате получены современные данные о распространенности пылевой аллергии на территории РК, ее динамике в течении последних 4 лет, обозначены возрастные и половые особенности пылевой аллергопатологии в популяции.

На втором этапе были отобраны 394 амбулаторных карты пациентов, прошедших молекулярную диагностику ISAC- тест для определения уровня специфического IgE к пылевым аллергенам. Истинная пылевая аллергия определялась при уровне мажорного специфического IgE выше 0,3Ед.

Таким образом был отобран 101 пациент с подтвержденной истиной пылевой аллергией, отвечающий критериям включения в исследование. Согласно классификации возрастной периодизации, принятой ВОЗ, все исследованные пациенты были распределены на восемь подгрупп: 1-3 лет раннее детство (ранний возраст), 4-7 лет дошкольный возраст, 8-11 лет младший школьный возраст, 12-15 лет подростковый период, 16 -18 лет ранняя юность, 19-44 года молодой возраст, 45-59 лет средний возраст, 60-74 года старческий возраст. www.who.int.

В работе, в соответствии с определенной целью и поставленными задачами, нами были определены критерии включения и исключения пациентов для исследования.

Критерии включения в исследование:

Пациенты с подтвержденным диагнозом пыльцевой аллергии от 5 до 65 лет.

Критерии исключения из исследования:

Пациенты с тяжелой сопутствующей аллерго- и иммунопатологией (астма, атопический дерматит, иммунодефицитные состояния).

Пациенты с онкологическими заболеваниями.

Пациенты с аутоиммунными заболеваниями.

Добровольный отказ испытуемых от участия в исследовании.

Дизайн исследования: проспективное наблюдательное исследование (Рисунок 1).



Рисунок 1 – Дизайн исследования

2.2. Методы исследования

2.2.1 Методы клинического исследования

В ходе проведения работы были использованы следующие методы клинического исследования: сбор анамнестических данных, общий осмотр, лабораторные методы исследования (определение уровня специфического IgE путем молекулярной диагностики), анкетирование пациентов.

2.2.2 Анамнестические данные

На первом этапе нашей работы был проведен ретроспективный анализ 1606 результатов молекулярной диагностики пациентов различного возраста, чьи образцы сыворотки крови исследовались с помощью технологии микроматриц ISAC (ImmunoCAP; Phadia, Швеция), для определения уровня аллерген-специфических IgE против 112 различных компонентов аллергенов с 2020 по 2023 гг. У 1225 пациентов были положительные результаты теста и выявлена сенсibilизация к тем, или иным молекулам аллергенов. В результате, мы выявили частоту встречаемости аллергии к пыльцевым молекулам среди прочих аллергенов. Распространенность ее в популяции в зависимости от возраста и пола. Определен уровень сенсibilизации и количество полисенсibilизированных пациентов, то есть имеющих истинную аллергию к более чем трем аллергенам. Проследили динамику прироста численности пациентов с истинной пыльцевой аллергопатологией в течении 4-х лет.

На втором этапе работы был проведен анализ 394 амбулаторных карт пациентов различного возраста с различной степенью тяжести и выраженности аллергической патологии в период с октября 2023 по январь 2024 гг. Все 394 пациента прошли исследование с помощью технологии микроматриц для определения уровня аллерген-специфических IgE против 112 разных компонентов аллергенов. У 248 пациентов была выявлена истинная аллергия к различным компонентам аллергочипа ISAC, пациенты с отрицательным результатом были исключены из исследования. Количество пациентов с истинной аллергией к молекулам пыльцевых аллергенов составило 195 человек. 101 пациент полностью подошли под критерии включения в исследование и дали свое добровольное согласие на участие в исследовании и получение аллерген-специфической иммунотерапии.

2.2.3. Методы лабораторного исследования

В настоящее время доступно множество лабораторных методик для определения аллергенных sIgE, включая мультиплексные подходы.

Тест-системы *in vitro*, которые обнаруживают аллерген-специфический IgE (sIgE), являются основой диагностической работы в аллергологии, выявляя сенсibilизацию и подтверждая клинически предполагаемые аллергии и/или перекрестные реакции. Они могут определять лечение с учетом избегания аллергенов, применения сезонно направленной противоаллергической терапии и аллерген-специфической иммунотерапии (АСИТ) [1].

ImmunoCAP ISAC 112 - это молекулярно-диагностический тест, который может одновременно проверять наличие IgE-антител к 112 компонентам из 51 источника

аллергенов [2]. Данный метод является результатом сочетания технологии биочипов и достижений молекулярной аллергодиагностики. ISAC - это миниатюрная платформа для иммунологического анализа, которая использует один образец (30 мкл) сыворотки, плазмы или капиллярной крови для определения IgE-антител к нескольким аллергенам [2].

При создании ImmunoCAP® ISAC применены высокоточные нанотехнологии и принципы microarray (лабораторный инструмент, используемый для одновременного обнаружения экспрессии тысяч генов), используются природные или рекомбинантные компоненты аллергенов, которые иммобилизованы на твердой фазе (биочип). Аллерген-ассоциированные антитела IgE взаимодействуют через связывание с вторичными флуоресцентно-мечеными анти-IgE-глобулинами. Результаты исследования определяются полуколичественно в стандартизованных единицах ISAC Standardized Units (ISU) при помощи сканера биочипов и оцениваются специальным программным обеспечением. (<https://dila.ua/rus/news/isac.html>)

Важным потенциальным преимуществом ImmunoCAP ISAC является его способность различать аллергены, имеющие сходную структуру; эти гомологичные аллергены могут распознаваться одним и тем же антителом (перекрестная реактивность), или гомологичные аллергены могут вызывать одинаковую аллергическую реакцию (перекрестная сенсibilизация) [2].

Для проведения ImmunoCAP ISAC используют сыворотку, либо плазму (с гепарином) крови пациента в объеме 30 мкл. Образцы сыворотки могут храниться при комнатной температуре не более 5-ти суток. При температуре 2-8 °C биоматериал может храниться до 7-ми суток. Более длительное хранение сыворотки и плазмы осуществляется при -20 °C. Следует отметить, что гемолиз не влияет на результаты теста. Если материал подвергался заморозке, непосредственно перед проведением исследования необходимо прогреть образец до комнатной температуры.

ImmunoCAP ISAC — это твердофазный иммуноферментный анализ. Аллергенные компоненты, иммобилизованные на твердом субстрате в формате микрочипа, реагируют со специфическим IgE в образце пациента. После вымывания неспецифического IgE добавляются флуоресцентно-меченые антитела к человеческому IgE для образования комплекса. После инкубации несвязанные флуоресцентно-меченые антитела к человеческому IgE удаляются путем промывания. Процедура сопровождается измерением флуоресценции с использованием сканера микрочипов LuxScan 10k. Чем выше значение ответа, тем больше специфического IgE присутствует в образце. Полное время проведения одного исследования составляет 3 часа 45 минут. Инкубация выполняется при комнатной температуре [3] [4] [5] [6] (Рисунок 2).

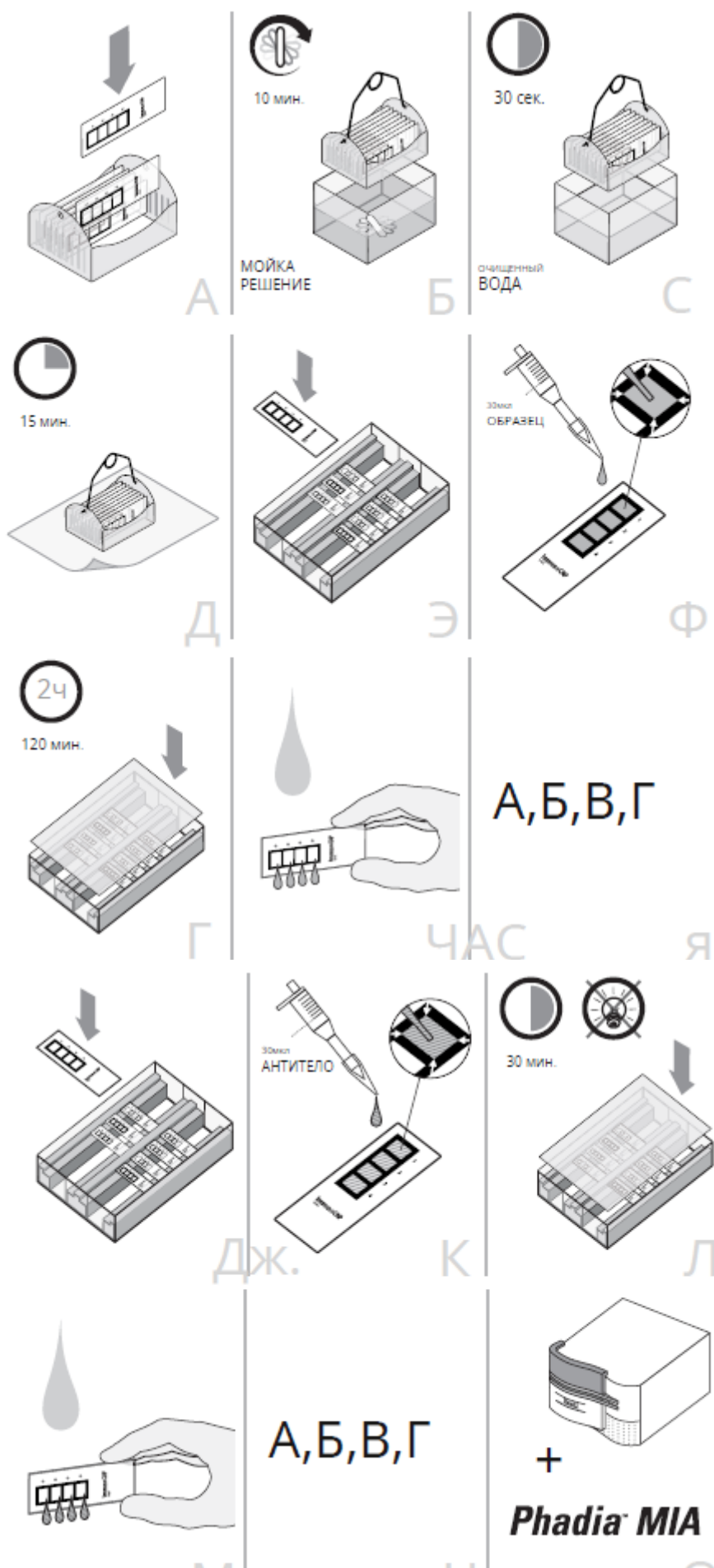


Рисунок 2 - Графическая схема процедуры анализа

Анализ полученных результатов проводится программным обеспечением Phadia MIA. Phadia MIA выполняет автоматический анализ отсканированных изображений чипа ImmunoCAP ISAC и рассчитывает стандартизированные единицы ISAC для специфического IgE (ISU-E). Результаты сохраняются в базе данных, а также сообщаются непосредственно пользователю. Программное обеспечение Phadia MIA имеет интерфейс для экспорта данных ImmunoCAP ISAC в Phadia Information Data Manager (IDM) или Phadia Prime [3] [4] [5] [6].

Результаты тестирования ImmunoCAP ISAC измеряются в условных единицах, ISU-E. Результаты представлены полуколичественно в 4 классах (0 = неопределяемый или очень низкий, 1 = низкий, 2 = от умеренного до высокого, 3 = очень высокий). Программное обеспечение Phadia MIA автоматически выполняет этот расчет [3] [4] [5] [6] (Таблица 1).

Диапазон ImmunoCAP ISACE112i	Соответствие ISU-E
(уровень антител IgE)	
0 (Не обнаружено или очень низкое содержание)	< 0,3
(Низкое содержание)	$\geq 0,3$ -<1
(Содержание от умеренного до высокого)	≥ 1 -<15
(Очень высокое содержание)	≥ 15

Таблица 1 – Диапазон уровня антител IgE

2.3. Методы опроса пациентов

Опрос пациентов посредством анкетирования является одним из двух основных разновидностей опросных методов. В нашем исследовании мы использовали международную валидированную анкету RQLQ. RQLQ широко применяется в клинической практике для пациентов с аллергическим риноконъюнктивитом по всему миру и обладает превосходными измерительными свойствами.

Опросник качества жизни при риноконъюнктивите (RQLQ) был разработан для измерения функциональных проблем (физических, эмоциональных, социальных и профессиональных), которые больше всего беспокоят пациентов с сезонным или круглогодичным риноконъюнктивитом аллергического или неаллергического происхождения [7] [8].

RQLQ содержит 28 вопросов в 7 доменах (ограничение активности, проблемы со сном, симптомы со стороны носа, симптомы со стороны глаз, симптомы, не связанные с носом/глазами, практические проблемы и эмоциональная функция). Пациенты вспоминают, как их беспокоил риноконъюнктивит в течение предыдущей недели, и отвечают на каждый вопрос по 7-балльной шкале (0 - не беспокоит совсем; 1 - почти не беспокоит; 2 - несколько беспокоит; 3 - умеренно беспокоит; 4 - достаточно беспокоит; 5 - очень беспокоит; 6 - крайне беспокоит). Общий балл RQLQ представляет собой среднее

значение всех 28 ответов, а баллы отдельных доменов являются средними значениями пунктов в этих доменах [7, 8] (Приложение С).

2.4. Методы статистической обработки

С целью объективной оценки нашего исследования статистический анализ результатов проводили с использованием лицензионной программы «SPSS Statistics (version 20, USA)» и программы «Microsoft Office Excel 2010» на персональном компьютере. Для оценки влияния аллерген-специфической иммунотерапии на повседневную активность, социальную включенность и качество сна у пациентов с аллергическим ринитом применялись методы дескриптивной и инференциальной статистики.

1. **Расчёт средних значений и стандартных отклонений**
Для количественной оценки выраженности ограничений в различных сферах жизни рассчитывались средние баллы по оценочным шкалам анкет до и после прохождения курса АСИТ. Для характеристики разброса данных использовались стандартные отклонения (SD).

2. **Сравнение средних значений до и после терапии**
Для оценки эффективности АСИТ, при нормальном распределении показателей, применялся парный t-тест (paired samples t-test) — метод сравнения средних значений по зависимым выборкам. В случае если распределение признака принималось приближенно нормальным, результаты представлялись в виде ($M \pm m$), где M – среднее арифметическое значение, m – стандартная ошибка средней величины. Если распределение данных показателей не соответствовало нормальному, для оценки различий между значениями до и после АСИТ использовался непараметрический критерий Вилкоксона (Wilcoxon signed-rank test). Данные тесты позволяют определить, являются ли различия между результатами до и после терапии статистически значимыми. Пороговое значение уровня значимости составляло $p < 0,05$. В некоторых случаях выявлялись высоко значимые различия с уровнем значимости $p < 0,001$ [9, 10].

3. **Оценка частот распределения**
Также производился анализ распределения ответов по шкале RQLQ (Rhinitis Quality of Life Questionnaire) — в процентах указывалась доля пациентов, испытывающих различные степени ограничения: от полного отсутствия жалоб до крайних форм ограничения. Это позволило выявить динамику изменения доли пациентов в каждой категории до и после АСИТ.

4. **Интерпретация клинически значимого эффекта**
Помимо статистической значимости, анализировалась также клиническая значимость выявленных изменений, выражающаяся в увеличении доли пациентов, не испытывающих ограничений, и существенном снижении средней выраженности симптомов.

ГЛАВА 3. АНАЛИЗ СПЕКТРА ПЫЛЬЦЕВОЙ СЕНСИБИЛИЗАЦИИ У ПАЦИЕНТОВ РАЗЛИЧНОГО ВОЗРАСТА

Аллергические заболевания представляют собой серьезную проблему современного здравоохранения во всем мире, поскольку их распространенность неуклонно растет во всех возрастных группах. Данная тенденция затронула и Казахстан.

Диагностика аллергии традиционно базируется на кожных пробах и определении специфических иммуноглобулинов Е (IgE) к аллергенам. Однако, в последние годы все большую популярность приобретает молекулярная (компонентная) диагностика, позволяющая выявлять сенсibilизацию не только к экстрактам аллергенов, но и к их отдельным молекулярным компонентам.

Анализ спектра сенсibilизации с использованием компонентной диагностики предоставляет более точные данные о реактивности организма на определенные белки аллергенов, что позволяет индивидуализировать подход к лечению и прогнозированию тяжести аллергических реакций. Особенно важно учитывать возрастные особенности сенсibilизации, так как иммунный ответ у детей, подростков и взрослых может существенно различаться.

Проведенный нами анализ посвящен изучению спектра сенсibilизации у пациентов, проживающих на территории Казахстана. Он направлен на выявление особенностей аллергического профиля у пациентов разных возрастов и оценку возможных тенденций в развитии аллергии на основе результатов компонентной алергодиагностики.

В ходе анализа мы рассмотрели результаты 1606 результатов ISAC теста у пациентов различного возраста с различной степенью тяжести и выраженности аллергической патологии, проживающих на территории Республики Казахстан, в период с 2020 по 2023 гг. ISAC представляет собой компонент-разделенную диагностику на 112 специфических молекул аллергенов. У 23,7% (n=381) пациентов были получены отрицательные результаты на алергочипе ISAC, вследствие чего они были исключены. Остальная когорта пациентов, которая приняла участия в исследовании, составила 1225 человека, среди которых были дети от 1 до 18 лет и взрослые от 19 до 72 лет. К тому же, 31,6% (n=387) исследуемых были полисенсibilизированы, то есть имели положительный результат к более чем трем аллергенам с повышенной реакцией более 15.

В нашем исследовании мы обратили внимание на большой удельный вес частоты встречаемости пыльцевых молекул аллергенов среди пациентов, прошедших диагностику на основе отдельных молекул аллергена. Так, доля положительных результатов на пыльцу трав и растений составила 48,0%, пищевые аллергены- 26,0%, эпидермальные -20,0%, бытовые и грибковые- 4,0% и 2,0 % соответственно (Рисунок3).

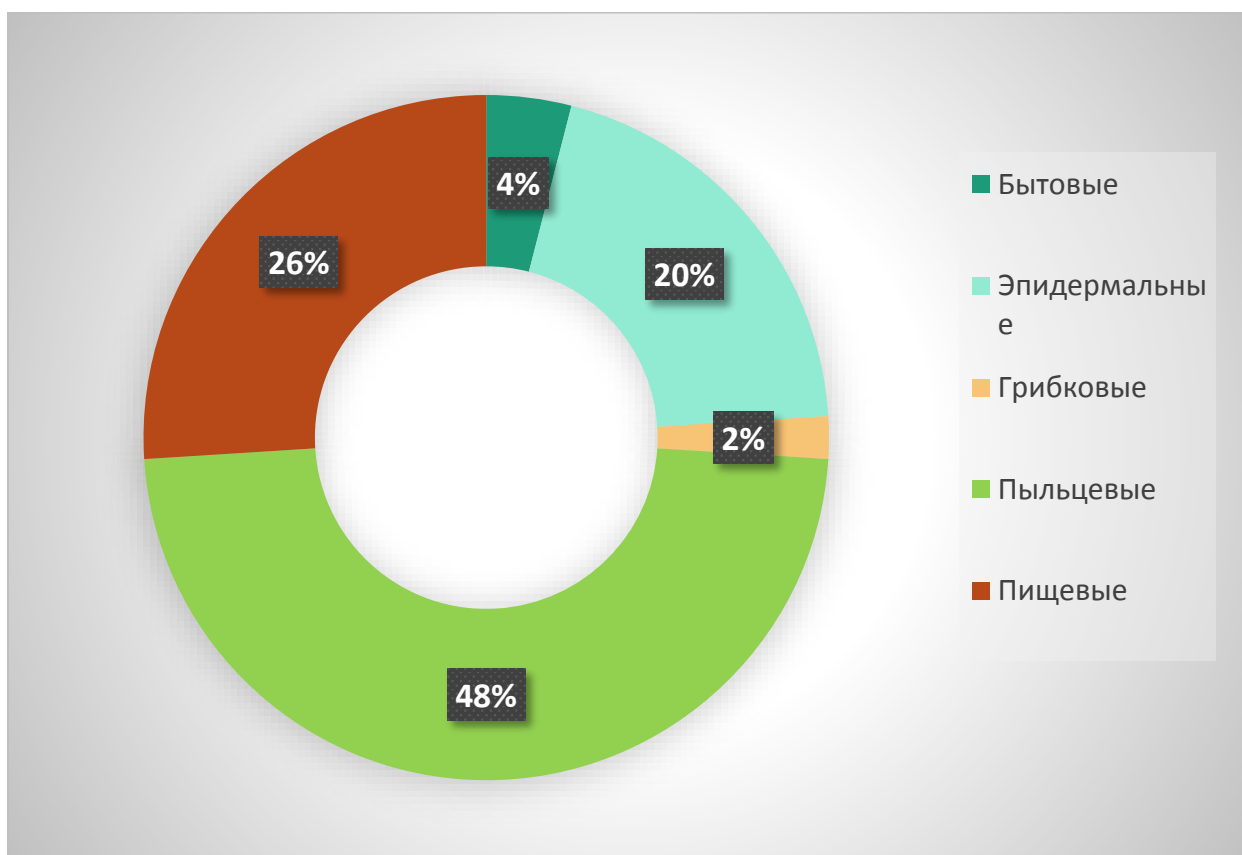


Рисунок 3- Распространенность аллергенов в популяции 2020 - 2023 гг.

Среди наиболее значимых пыльцевых аллергенов лидирующие позиции занимают молекулы пыльцы тимopheевки rPhl p4, на ее долю приходится 25,0% случаев сенсibilизации. Второе место занимает береза rBet v1 – 14,0%, третье- полынь nArt v1 13,0%. Также достаточно часто наблюдалась истинная аллергия на свиной pSyn d1 и пролеcтник - по 8,0%. Среди менее распространенных, но все же значимых аллергенов можно выделить курай nSal k1 -7,0%, амброзию- 5,0%, а также кипарис и пыльцу орешника по 3,0%. Реже встречается сенсibilизация к японскому кедру nCry j 1, мари rChe a 1, ольхе, платану nPla a 2, пыльце оливы rOle e 9, подорожнику rPla I 1 и постенице rPar j 2- на их долю приходится не боле 2,0% случаев (Рисунок 4).

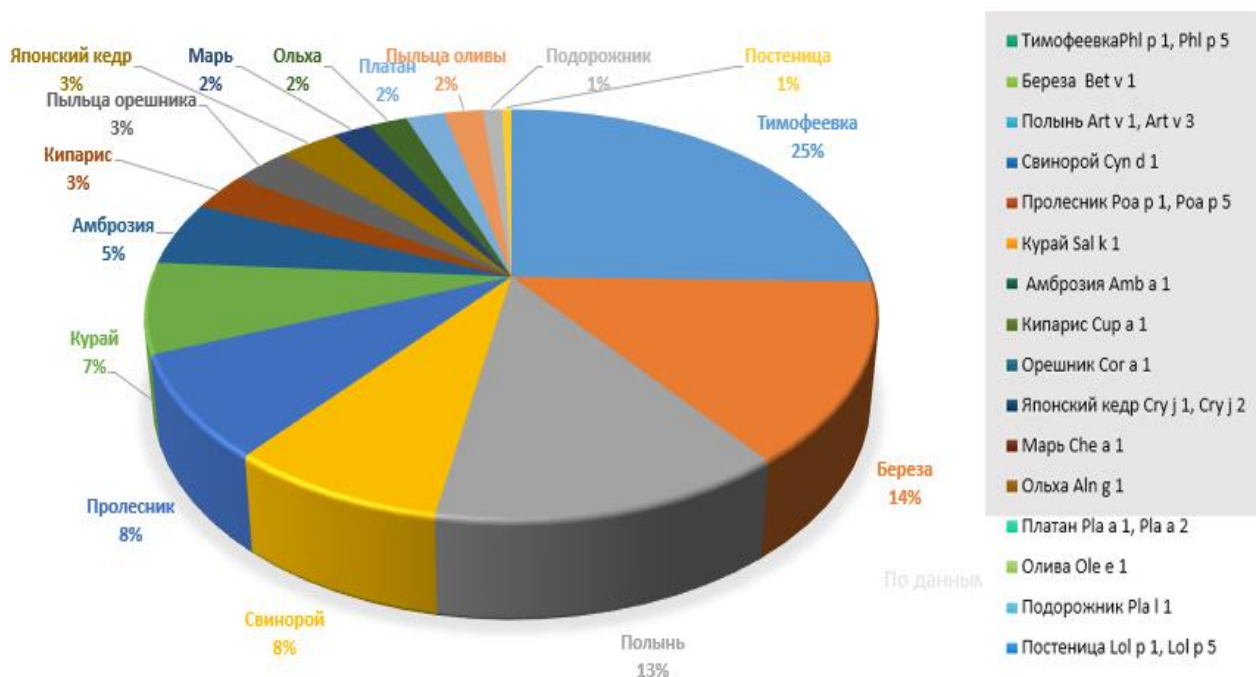


Рисунок 4- Распространенность пыльцевых аллергенов 2020 - 2023 гг.

В ходе исследования мы рассмотрели вопрос динамики распространенности наиболее преобладающих пыльцевых аллергенов за последние 4 года, и пришли к выводу, что неизменно, лидирующие позиции занимают молекулы тимopheевки rPhl p4, березы rBet v1 и полыни nArt v1. Общая картина в отношении прочих пыльцевых аллергенов также не претерпела значительных изменений во времени. Так, количество пациентов чувствительных к молекулам тимopheевки rPhl p11, rPhl p5 в 2020 году составляло 27,0% от общего количества пациентов с пыльцевой аллергопатологией, в 2021 и 2022 годах - 24,0%, и вновь возрос до 27,0% в 2023 году. Количество пациентов с чувствительностью к молекулам березы rBet v1 напротив возросла в 2021 и 2022 годах до 15,0% по сравнению с 14,0% в 2020 году, и вновь снизилась до 13,0% в 2023 году. Количество сенсibilизированных к полыни пациентов напротив резко снизилось в 2023 году до 10%, по сравнению с предыдущими годами (Рисунок 5).

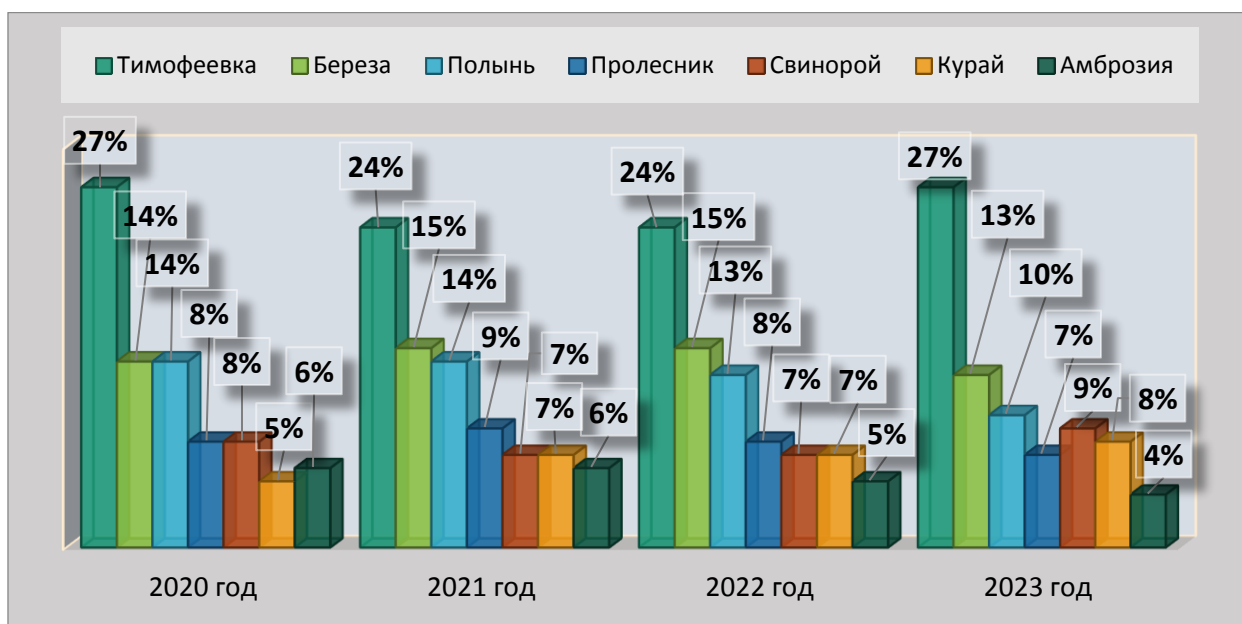


Рисунок 5 - Динамика распространенности пыльцевых аллергенов 2020 - 2023 гг.

Проанализировав числовые показатели результатов ISAC тестов пациентов с пыльцевой аллергопатологией, мы разделили пациентов в зависимости от степени сенсibilизации на 3 группы: легкую, среднюю и тяжелую. За легкую степень тяжести были взяты числовые значения от 0,3 до 1; за среднюю степень тяжести от 1 до 15; и за тяжелую от 15 и более.

Как показывают результаты, молекулы сорной травы курай являются наиболее опасными аллергенами: у 54,0% выявлена тяжелая степень сенсibilизации. Компоненты амброзии и полыни также вызывают тяжелые состояния у 42,0% и 35,0% пациентов соответственно. Аллергия на пыльцу тимopheевки и березы проявляет тяжелую сенсibilизация почти в четверти случаев и составляет 22,0% и 21,0%. Наиболее легкая степень сенсibilизации отмечается у пациентов, чувствительных к молекулам свиного (29,0%) и тимopheевки (25,0%) (Рисунок 6).

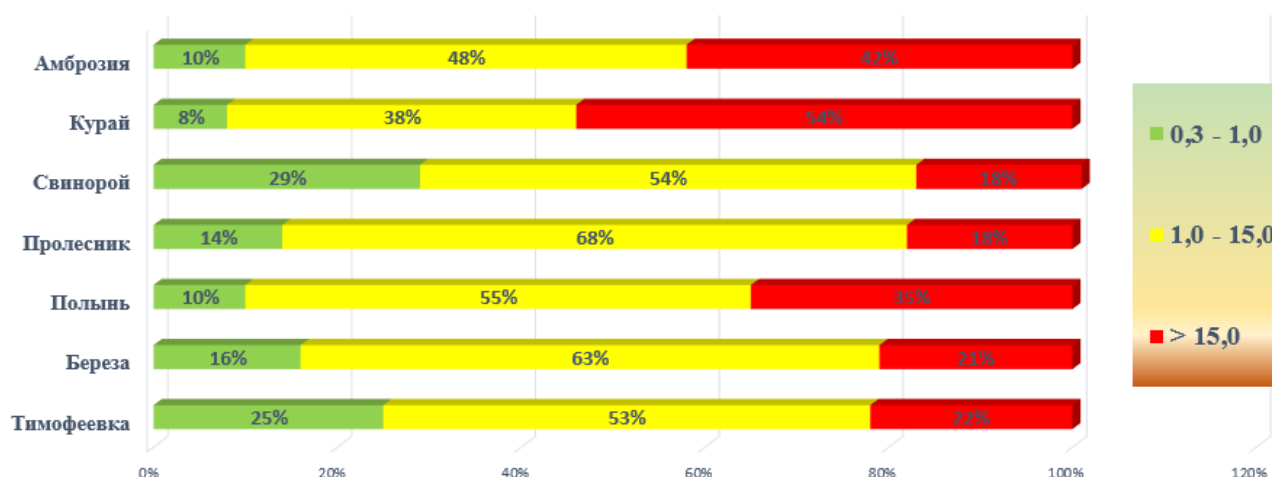


Рисунок 6 - Оценка степени сенсibilизации у пациентов с пыльцевой аллергией

Согласно классификации возрастной периодизации, принятой ВОЗ, все исследованные пациенты были распределены на восемь подгрупп: 1-3 лет раннее детство (ранний возраст), 4-7 лет дошкольный возраст, 8-11 лет младший школьный возраст, 12-15 лет подростковый период, 16-18 лет ранняя юность, 19-44 года молодой возраст, 45-59 лет средний возраст, 60-74 года старческий возраст [59].

Рассмотрев возрастной аспект аллергии на пыльцу трав и деревьев, мы выяснили, что большая часть пациентов, а именно 57,0% относится к группам младшего школьного и подросткового возраста, а также периоду ранней юности; т.е. от 8 до 18 лет. Среди детей наибольшая доля приходится на возраст 8-11 лет (17,0%). Возрастные группы 4-7 лет и 12-15 лет показали одинаковый результат распространенности в 14,0%. Наименьший процент был в младшей возрастной группе (дети 1-3 лет) и составил 5,0%.

Общее количество взрослых (старше 18 лет) с положительным результатом ISAC теста к пыльцевым молекулам аллергенов было ниже и составило 43,0%. В группе молодого возраста (19-44 года) был отмечен показатель в 31,0%, что показывает высокий уровень заболеваемости у наиболее активного и трудоспособного слоя населения. У пациентов среднего возраста (45-59 лет) отмечается тенденция к снижению сенсибилизации, составившей 9,0% в данной группе. Самый низкий показатель в 3,0% был зарегистрирован в группе 60-74 лет, что свидетельствует о редкости случаев возникновения заболевания в пожилом возрасте. (Рисунок 7).

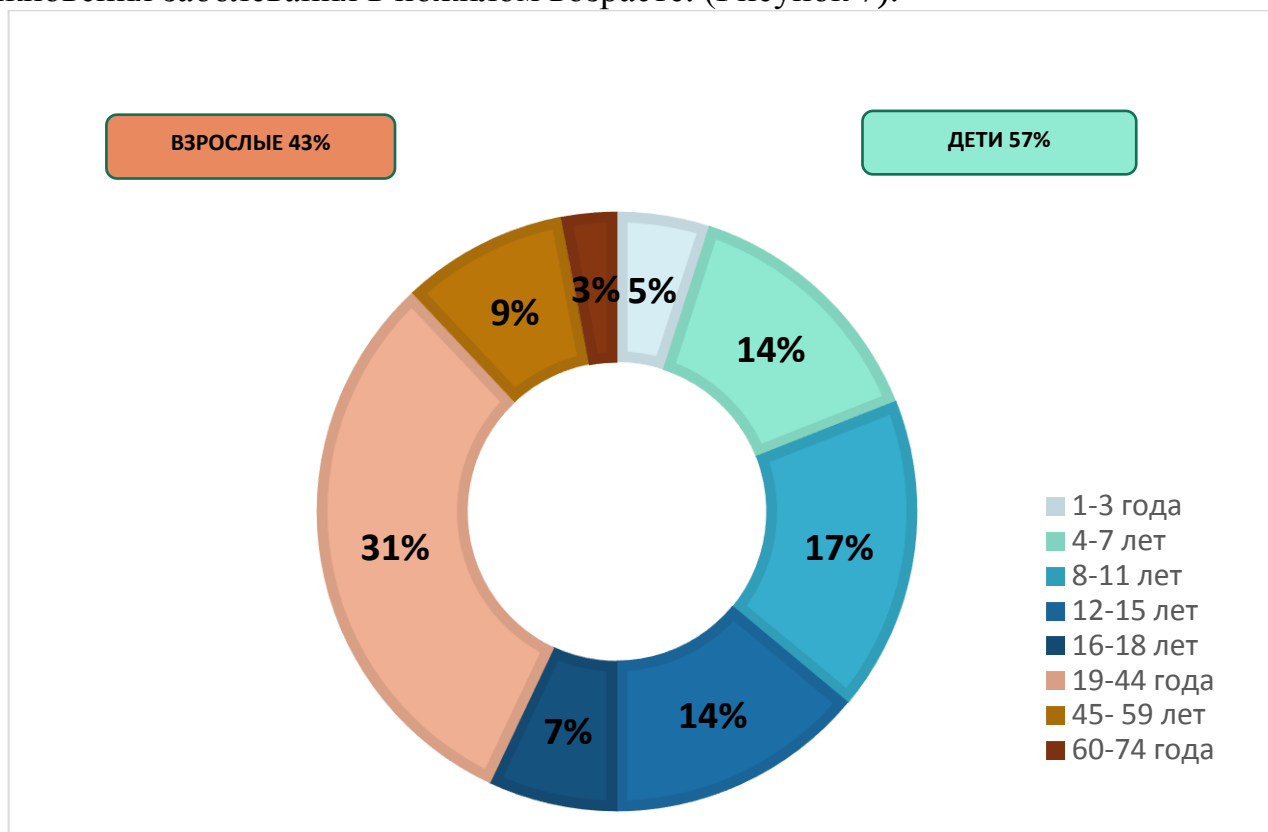


Рисунок 7 - Возрастные особенности распространенности пыльцевых аллергенов в популяции

Сравнив гендерные различия в каждой возрастной группе, нам удалось выяснить, что в раннем детском (1-3 года) и дошкольном (4-7 лет) возрасте доля мальчиков с аллергией на пыльцу заметно выше, и составила 59,0% и 64,0% соответственно в

сравнении с 41,0% и 36,0% у девочек. В возрасте с 8 до 11 лет разрыв между мальчиками и девочками увеличивается еще больше и достигает 66,0% и 34,0%. В подростковом периоде и ранней юности половые различия постепенно сглаживаются, так количество сенсibilизированных молодых людей снизилась до 57,0-56,0%, а девушек напротив возросло до 43,0-44,0%. В молодом возрасте половых различий не было обнаружено. В группах среднего и старческого возраста число пациентов женского пола (57,0-59,0%) преобладало над мужским (41,0-43,0%) (Рисунок 8).

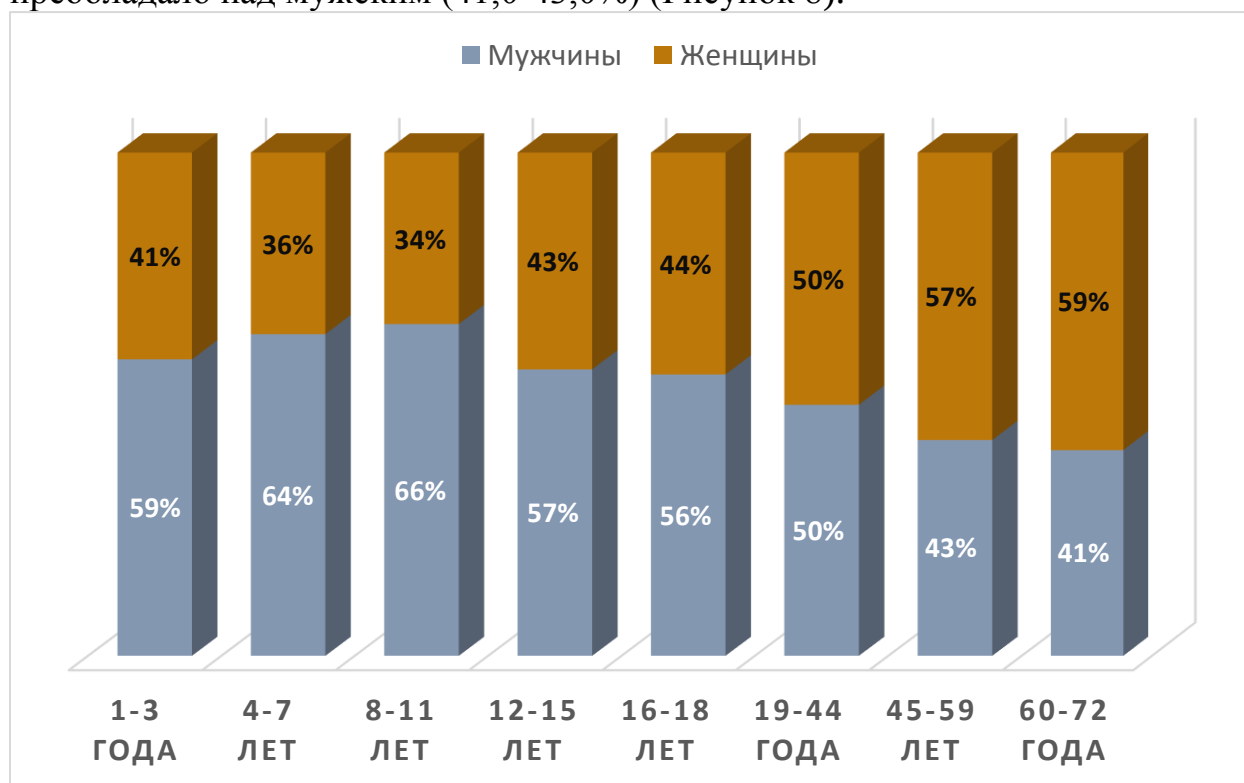


Рисунок 8 - Гендерное соотношение сенсibilизированных пациентов в зависимости от возрастной группы

Результаты предоставленных нам результатов аллергокомпонентной диагностики позволяют сделать выводы о распределении ингаляционных аллергенов среди различных возрастных групп. В раннем детстве ведущую роль играют береза и полынь, их доля достигает 36,0%, что значительно опережает амброзию (9,0%), курай (9,0%) и свиной (9,0%). С возрастом картина несколько меняется, на первую позицию в возрастной группе с 4 до 7 лет выходит тимфеевка (19,0%), не сильно опережая полынь (18,0%) и пролесник (17,0%). Показатели свиного составили 15,0%; распространенность березы значительно снизилась до 12,0% и стала на уровне с кураем, опережая только амброзию (8,0%).

Пыльца тимфеевки остается наиболее распространенным аллергеном во всех группах и составляет от 19,0% до 21,0%, только в старческом возрасте ее значимость снижается до 15,0%. Показатели полыни так же достаточно стабильны и не сильно отличаются во всех исследуемых группах - так среди детей младшего школьного возраста частота встречаемости аллергии к молекуле полыни составила 18,0%, снижаясь до 15,0% в группе 12-15 лет, и вновь возросла до 17,0% у пациентов 16-18 лет. Среди взрослых колебания также не значительны и составили 16,0-18,0%. Сенсibilизация на пролесник была одинакова, как среди детей, так и среди взрослых, и составила 15,0-18,0%, с небольшой тенденцией к снижению в пожилом возрасте (10,0%). Чувствительность к

амброзии имеет устойчивую долю от 8,0% до 12,0% среди всех возрастов, за исключением старческого возраста, где данный аллерген не был обнаружен ни у одного пациента. Молекулы трав свинороя и курая обладают менее выраженным влиянием, но также присутствуют во всех возрастных группах. Их доля колеблется в пределах 8,0-16,0%, при этом пик сенсibilизации к свинорою наблюдается в период ранней юности (16,0%); а курай значительно возрастает до 18,0% у наиболее возрастных пациентов. (Рисунок 9)

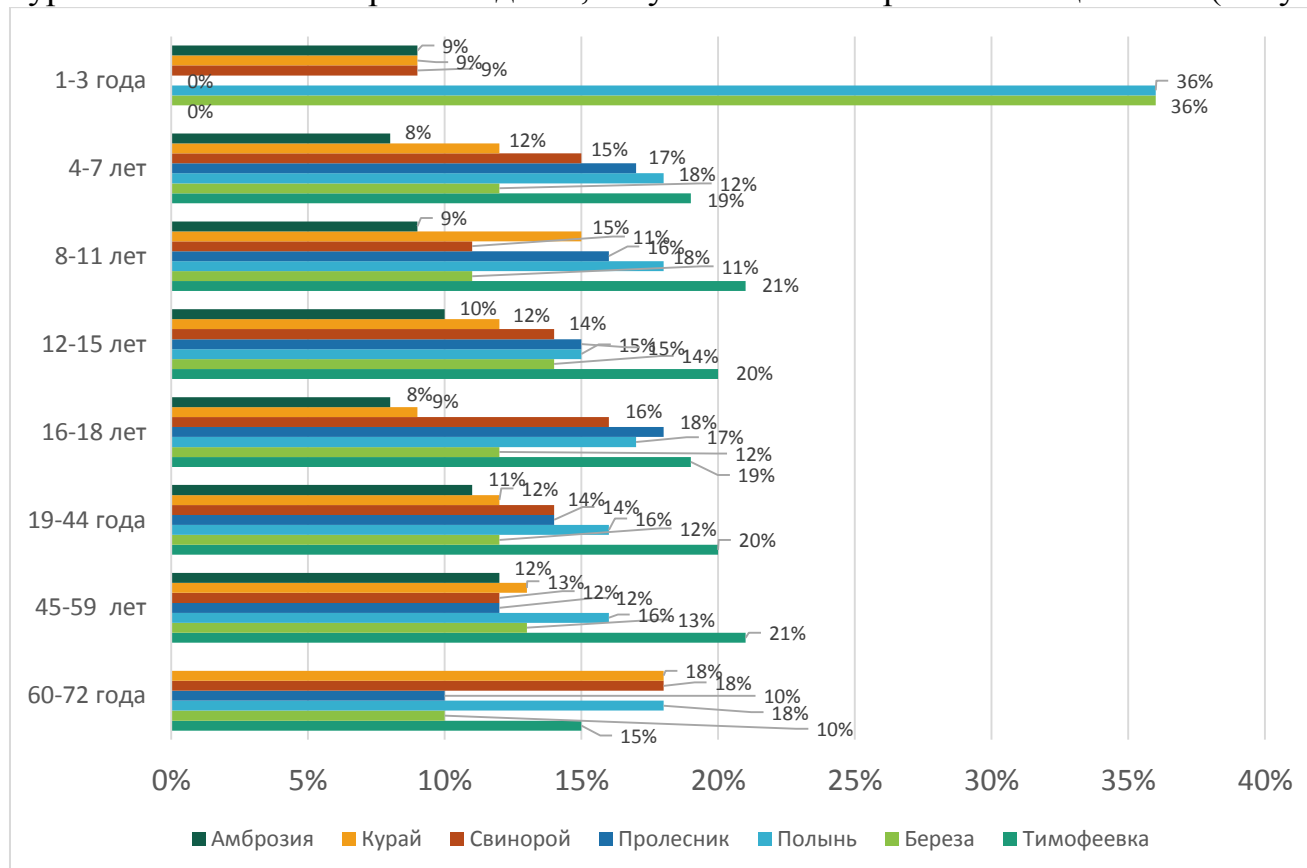


Рисунок 9 - Доминирующие аллергены отдельных возрастных групп

Таким образом, в результате проведенного анализа спектра пыльцевой сенсibilизации нами были получены современные данные о распространенности причинно-значимых респираторных аллергенов в нашем регионе.

Использование компонентной (молекулярной) диагностики на базе аллергочипа ISAC позволило не только уточнить спектр сенсibilизации, но и выявить индивидуальные особенности аллергического профиля пациентов различных возрастных групп. Это существенно расширяет возможности персонализированного подхода к лечению и профилактике аллергических реакций, включая АСИТ.

Так, среди ингаляционных аллергенов наиболее актуальными являются мажорные молекулы аллергена пыльцы березы и трав полыни и тимофеевки луговой.

Анализ возрастных особенностей выявил, что наибольшая распространенность аллергии наблюдается у детей и подростков в возрасте от 8 до 18 лет, при этом пик приходится на возрастную группу 8–11 лет. Это может быть связано с активной фазой формирования иммунного ответа, а также с высокой экспозицией к ингаляционным аллергенам в этом возрасте. Гендерный анализ выявил преобладание мальчиков среди детей с сенсibilизацией, однако к взрослому возрасту соотношение выравнивается, а в старших группах возрастает доля женщин.

В связи с высокой степенью пылевой сенсibilизации к вышеуказанным ведущим молекулам аллергенов, крайне важно у обследованных пациентов рассмотреть вопрос использования аллерген-специфической иммунотерапии для улучшения качества жизни и прогноза заболевания в будущем.

ГЛАВА 4. ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ЖИЗНИ У ПАЦИЕНТОВ С АЛЛЕРГИЧЕСКИМ РИНИТОМ, ПОЛУЧАЮЩИХ ПКИТ ПОСРЕДСТВОМ АНКЕТИРОВАНИЯ RQLQ

В нашей работе по оценке эффективности ПКИТ у пациентов с пылевой аллергопатологией, было проведено анкетирование RQLQ по оценке качества жизни. Пациентам было предложено ответить на вопросы, касающиеся повседневной деятельности, выраженности симптомов риноконъюнктивита, а также эмоционального состояния. Степень обеспокоенности оценивалась по 7 - ми балльной шкале, где 0 - не беспокоит совсем; 1 - почти не беспокоит; 2 - несколько беспокоит; 3 - умеренно беспокоит; 4 - достаточно беспокоит; 5 - очень беспокоит; 6 - крайне беспокоит. Анкетирование проводилось двукратно: непосредственно перед началом АСИТ и спустя 12 месяцев получения терапии.

Анализ собранных анкет показал, что из общего числа 101 опрошенного респондента, частота встречаемости АР, связанного с пыцевыми молекулами аллергенов среди мужчин несколько выше и составляет 52,5% (n=53). На женский пол пришлось 47,5% (n=48) (Рисунок 10).

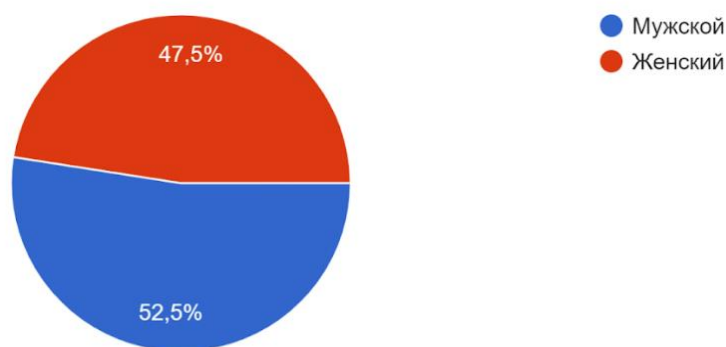


Рисунок 20- Характеристика гендерных различий пациентов

Нами был рассмотрен возрастной аспект пациентов. Наибольший процент (25,7%) приходится на возрастную группу 12 - 15 лет, за ней следует группа 19 - 44 года (23,8%) и 8 - 11 лет (21,8%). Младшая возрастная группа 5 - 7 лет занимает относительно небольшой процент (8,9%). Данные по взрослым 45 лет и старше представляют собой меньшую часть от общего числа пациентов: 45 - 59 лет- 8,9% и 60 – 65 лет - 1,0% (Рисунок 11).

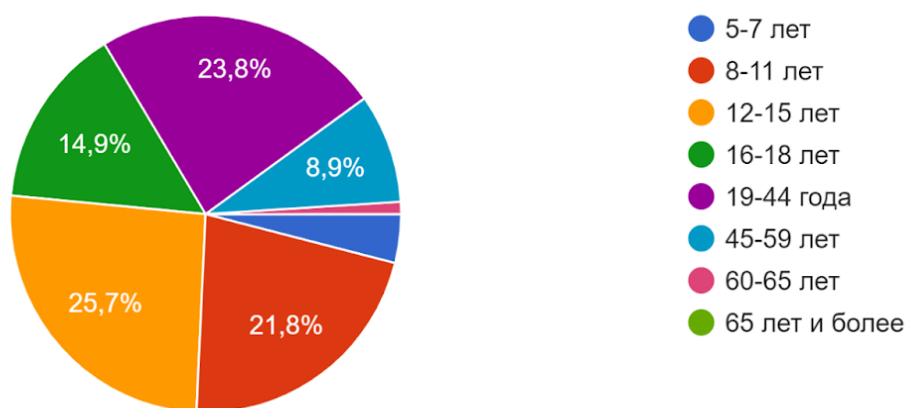


Рисунок 11- Характеристика возрастного состава пациентов

Мы рассмотрели распределение аллергенов, по поводу которых проводилась аллерген-специфическая иммунотерапия среди пациентов, включённых в исследование. Наиболее часто причиной назначения АСИТ являлись пыльцевые аллергены сорной травы полыни 54,4% (n = 61), на втором месте - пыльца береза 35,9% (n = 47). Тимофеевка также представлена значительным числом пациентов - 22,3% (n = 23). Реже отмечалась аллергия на амброзию 4,9% (n = 5). (Рисунок 12).

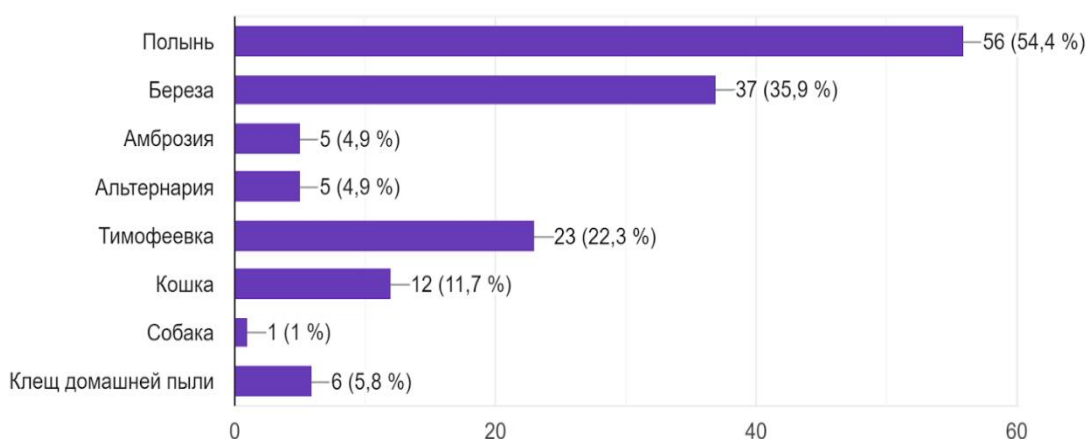


Рисунок 12- Аллергены при проведении АСИТ

Также следует отметить, что 23 участника получали параллельно терапию по поводу аллергии на кошку (11,7%, n = 12), собаку (1%, n = 1), клещей домашней пыли (5,8%, n = 6) и плесневые грибы (4,9%, n = 5).

4.1. Влияние АСИТ на восстановление повседневной активности и снижении социальной изоляции у пациентов с АР

Одним из значимых последствий АР является снижение социальной активности. Постоянный дискомфорт, связанный с симптомами, вынуждает пациентов соблюдать соответствующие меры. Снижение длительности пребывания на улице в сезон пыления и контакт с потенциальными аллергенами, приводят к ограничению общения, физической активности и подверженности эффекту изоляции от общества.

Результаты анкетирования показывают, что большинство пациентов отмечали снижение работоспособности и активности в повседневных делах до начала терапии. Высокий процент респондентов осознавал свои ограничения в регулярной деятельности дома, на работе или в школе умеренно (21,8%) или достаточно (19,8%) выраженными. 10,9% опрошенных считают, что они очень ограничены в своих привычных занятиях, 11,9% – были крайне ограничены. Лишь 17,9% участников указали, что проявления АР никак не влияли или почти не влияли на их повседневную деятельность и домашние дела. По итогам проведенного годового курса АСИТ 47,5% респондентов отметили полное отсутствие проблем, 20,8% – почти не были ограничены. Количество участников, выражавших ту, или иную степень ограничения (баллы 3-6) резко сократилось. Так, 8,9% пациентов все еще отмечали некоторое снижение работоспособности в школе/на работе, 11,9% были умеренно ограничены. Респонденты, отметившие достаточное, очень сильное или крайнее ограничение составили 5,0%, 2,0% и 4,0% соответственно. Среднее значение показателей до АСИТ составило 3,45, а после АСИТ – 1,39. Различие между значениями до и после АСИТ статистически значимо ($p < 0,05$), что свидетельствует о положительном влиянии терапии на выполнение регулярных задач дома, на работе и в учебе (Рисунок 13).

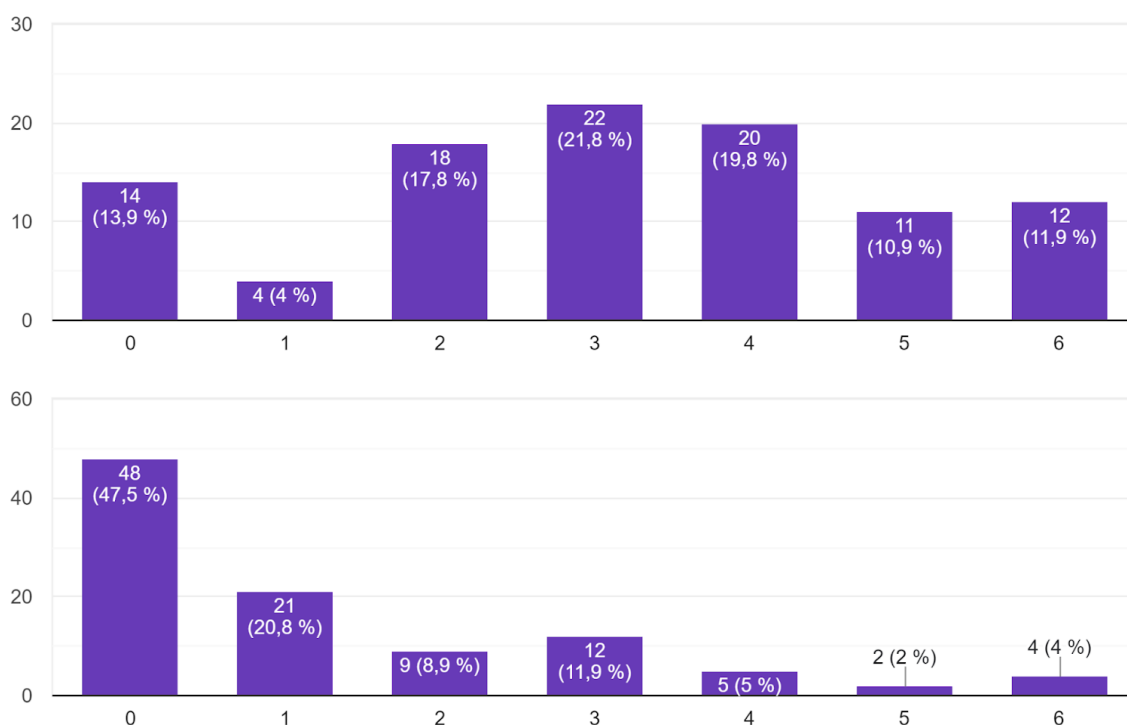


Рисунок 13 - Динамика показателей регулярной активности в условиях терапии

Рассмотрев результаты, касающиеся социальной деятельности пациентов с АР, мы можем отметить положительный эффект терапии. После курса АСИТ у большинства участников отмечается рост удовлетворенности жизнью, расширение возможностей для участия в различных видах деятельности, таких как семейные мероприятия, встречи с друзьями, игры с детьми и домашними животными, увлечения и хобби. Число пациентов, считающих себя очень (15,8%) или крайне ограниченными (5,0%) в социальном плане снизилось до 4,0% в каждой из оценочных шкал. Основная часть респондентов указывала на умеренные или значительные трудности в социальной активности (уровни 3, 4 и 5) – 57,4%. Спустя год ПКИТ, лишь 23,7% указывали на тот же уровень социального ограничения. О выраженном положительном эффекте говорит возросшая доля пациентов

минимально (21,8%) или совсем не ограниченных (46,5%) в общественных мероприятиях, по сравнению с исходными 17,8% и 4,0%. Среднее значение после АСИТ также снизилось до 1,31, в сравнении с исходными 2,91. Различие между результатами опроса до и после АСИТ статистически значимо ($p < 0,05$) (Рисунок 14).

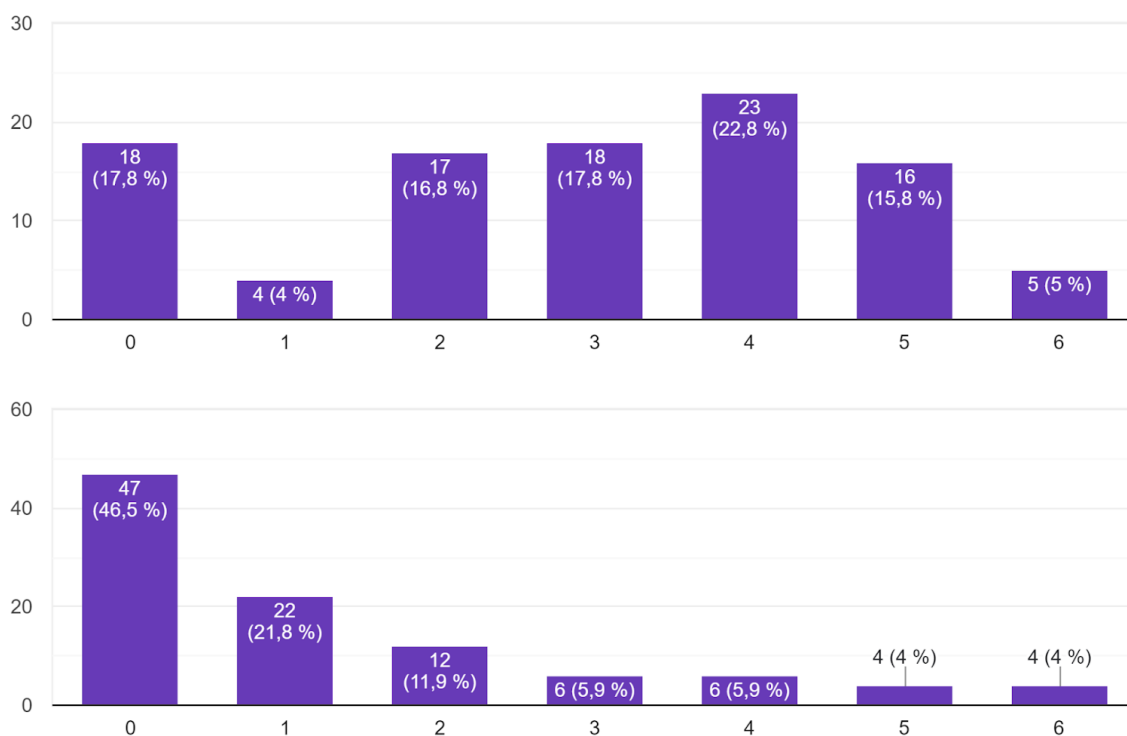


Рисунок 14- Изменение степени ограничения социальной активности до и после АСИТ

Сравнив ответы, касательно ограничения деятельности на открытом воздухе, мы уверенно можем сказать, что пациенты отмечают снижение симптомов при занятиях на свежем воздухе, таких как прогулки, спорт, садоводство, покос травы. Почти четверть опрошенных (21,8%) пациентов выражали крайнюю обеспокоенность своими симптомами при нахождении на открытом воздухе до терапии, еще 22,8% были очень обеспокоены, после терапии эти показатели снизились до 3,0% и 5,0% соответственно. Достаточное ограничение до АСИТ испытывали 12,9% респондентов, умеренное – 16,8%, незначительное – 9,9%. Лишь небольшая часть участников почти (5,0%) и совсем не испытывала (10,9%) ограничений в связи с симптомами АР до прохождения терапии. После терапии, 30,7% отметили снижение уровня тревоги до нуля, 34,7% почти не испытывают ограничений. Лишь 3,0% респондентов остались крайне обеспокоены проявлениями АР. Положительный эффект терапии подтверждается статистически значимым $p < 0,05$. Среднее значение также снизилось с 3,71 до 1,56 (Рисунок 15).

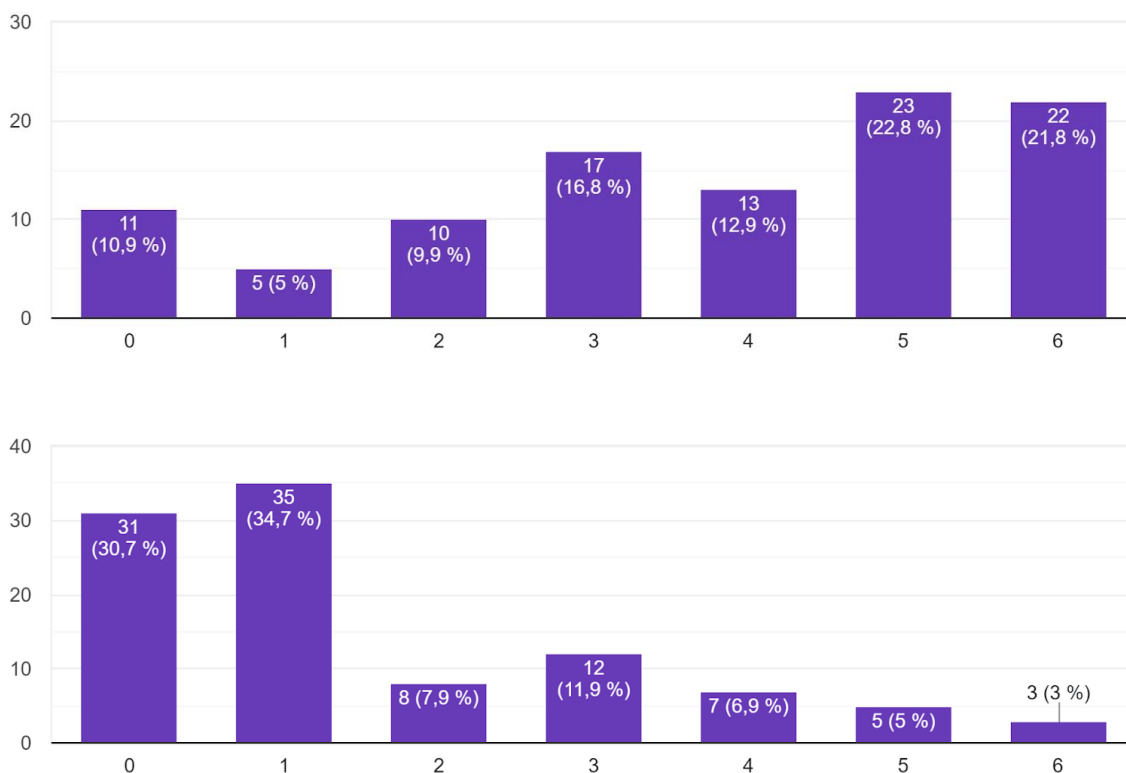


Рисунок 15- Сравнительная оценка активности на открытом воздухе до и после проведения АСИТ

Проведённый анализ влияния АСИТ на повседневную активность пациентов с проявлениями аллергического ринита показал, что курс АСИТ достоверно снизил средний уровень ограничения в повседневной, социальной и физической активности в 2,4 раза. Общие средние баллы по всем оценочным шкалам значительно снизились с 3,36 до 1,42, а доля респондентов, не испытывающих затруднений, существенно возросла.

4.2. Нарушения сна при аллергическом рините: динамика показателей до и после проведения АСИТ

Одним из наиболее серьезных последствий АР является нарушение сна [72], что приводит к утомляемости, снижению когнитивных функций и общей работоспособности. Пациенты с АР испытывают трудности с засыпанием, частыми ночными пробуждениями и ощущением недосыпания по утрам. Постоянная заложенность носа приводит к затруднению дыхания, что может способствовать развитию ночного апноэ и храпу.

89,1% опрошенных нами пациентов испытывали трудности с засыпанием, из них 22,8% говорили о том, что им очень (11,9%) или крайне тяжело (10,9%) заснуть. Только 11,9% не испытывали никаких проблем. Спустя год терапии 54,5% пациентов подтвердили эффективность АСИТ и полное отсутствие проблем с отхождением ко сну. Резко снизилось число пациентов с тяжелыми симптомами (3,0%). После АСИТ пациенты реже испытывали трудности с засыпанием, что подтверждается снижением среднего значения с 3,11 до 1,14. Различия между значениями до и после АСИТ статистически значимо ($p < 0.05$) (Рисунок 16).

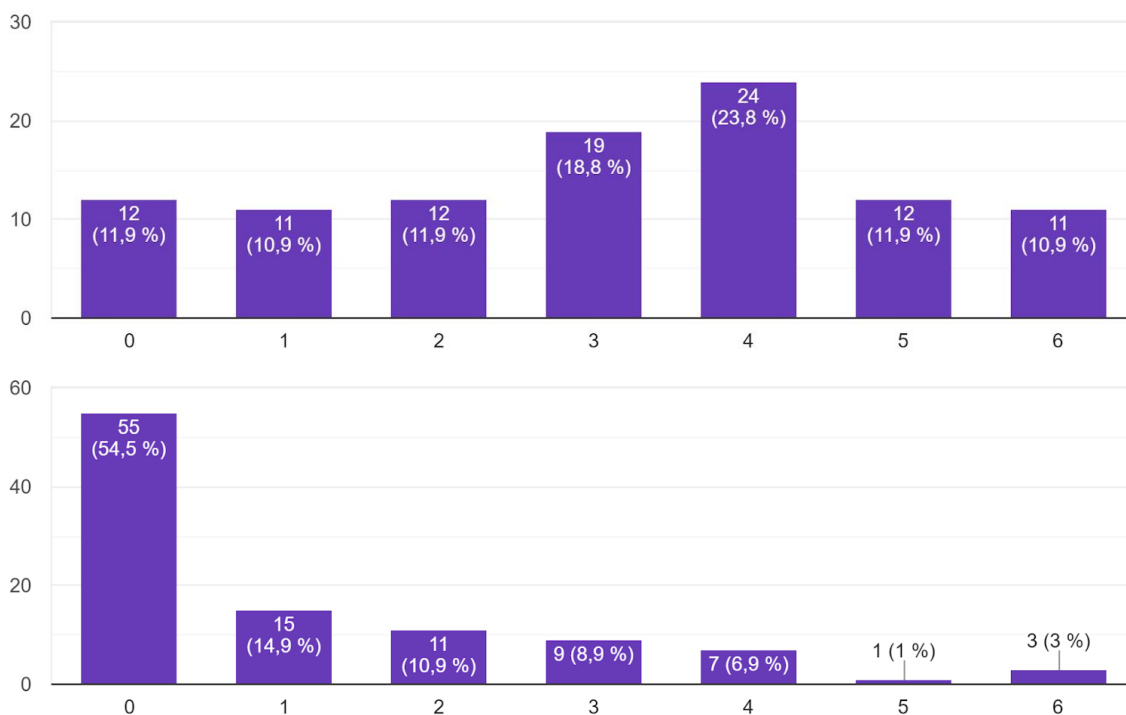
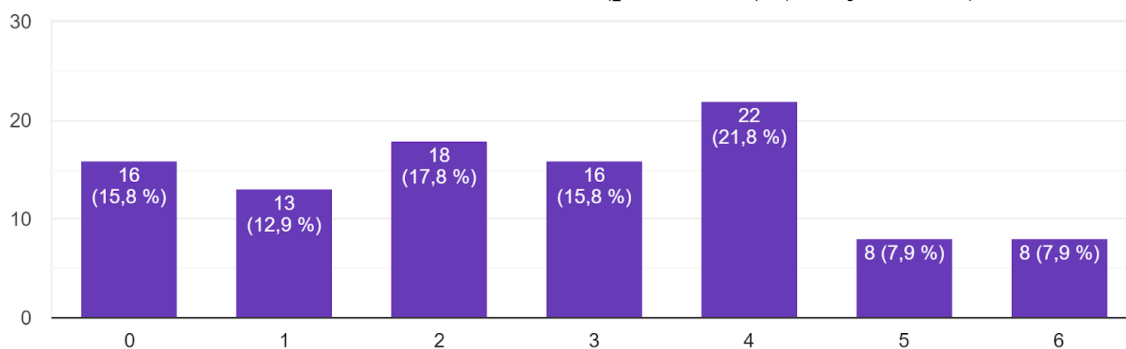


Рисунок 16 - Сравнительная оценка трудностей с засыпанием до и после проведения АСИТ

Интенсивное раздражение слизистой носа, обильные выделения и зуд нарушают непрерывность сна. 15,8% пациентов испытывали сильное (7,9%) и крайне сильное (7,9%) неудобство в связи необходимостью подниматься ночью. Большая часть опрошенных высказывала меньшую, но все же достаточно выраженную обеспокоенность (достаточно обеспокоены- 21,8%, умеренно обеспокоены- 15,8%). В меньшей степени от перерывов во сне страдали 30,7% пациентов: 17,8%- мало обеспокоены и 12,9%- почти не обеспокоены. Только 15,8% опрошенных не просыпались по ночам. АСИТ положительно повлиял на качество сна и частоту пробуждений- 55,4% пациентов отметили, что совсем перестали просыпаться по ночам, еще 21,8% почти не беспокоились по поводу ночных пробуждений. Количество пациентов с выраженным нарушением сна (уровни 2, 3 и 4) сократилось, но еще присутствовало (7,9%, 8,9% и 1,0%). Высокие уровни беспокойства (5,6) встречаются крайне редко- 3,0% и 2,0% соответственно. Средний балл беспокойства по шкале RQLQ до АСИТ - 2,69; после АСИТ 0,87, что указывает на значительное снижение среднего уровня беспокойства. Снижение числа ночных пробуждений после АСИТ является статистически значимым ($p < 0,001$) (Рисунок 17).



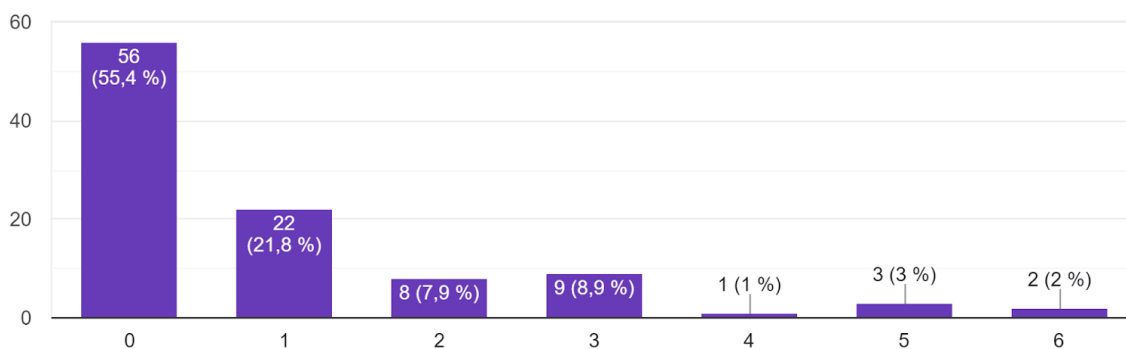


Рисунок 17 - Частота ночных пробуждений у пациентов до и после АСИТ

Мы опросили пациентов, беспокоит ли их отсутствие качественного ночного сна, и выяснили, что большинство пациентов (25,7%) испытывали достаточную обеспокоенность, 14,9% умеренно обеспокоены и 16,8% несколько обеспокоены. Значительное ухудшение качества сна отмечали 13,8% пациентов (очень обеспокоены- 5,9%, крайне обеспокоены- 7,9%). После АСИТ, доля пациентов, считающих свой сон полноценным, увеличилась более чем в 3 раза (с 15,8% до 54,5%). 18,8% также почти не были ограничены в качестве сна. Средний балл беспокойства по шкале RQLQ до получения АСИТ составил 2,59 (+- 1,70); после АСИТ- 0,96 (+- 1,41), что свидетельствует о значительном снижении уровня беспокойства, а р- значение < 0,05 говорит о наличии статистически значимого различия (Рисунок 18).

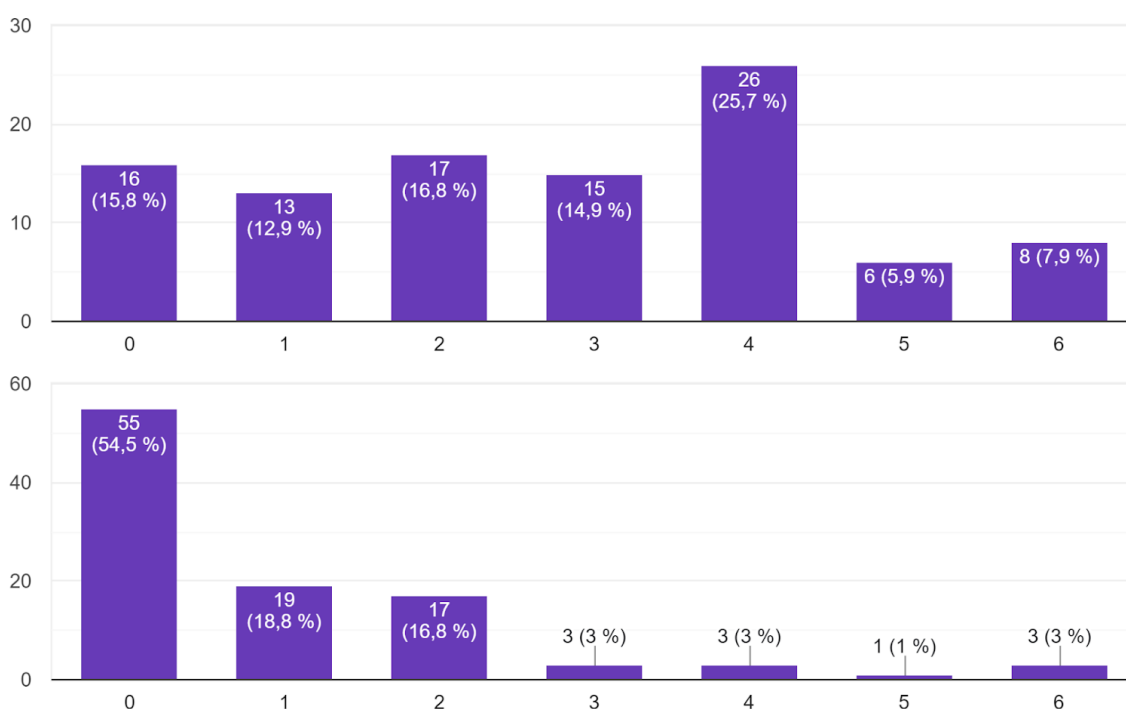


Рисунок 18- Частота жалоб на отсутствие полноценного ночного сна до и после АСИТ

По результатам опроса достоверно снизилась частота трудностей с засыпанием, ночных пробуждений и общего беспокойства, связанного с нарушением сна. Средние баллы по шкале RQLQ значительно уменьшились, а доля пациентов, не испытывающих проблем со сном, увеличилась более чем в 3 раза. Общее среднее значение по всем показателям, связанным со сном снизилось с 2,80 до 0,99.

4.3. Комплексная оценка изменений общего состояния, усталости и ментальной продуктивности у пациентов с АР в процессе АСИТ

Оценив, как часто пациентов мучает чувство изможденности, мы можем сказать, что до начала АСИТ наблюдается равномерное распределение ответов от 0 (15,8%) до 4 (14,9%) баллов, причем наиболее частый ответ-3 балла (20,8%). 14,8% респондентов отметили, что сильно (5,9%) или крайне (8,9%) измождены из проявлений аллергического ринита. После АСИТ значительно увеличилась доля пациентов, которых данный симптом не беспокоит вообще- 59,4%. А число сильно (1,0%) и крайне (2,0%) изможденных пациентов напротив существенно снизилось. Средние значения уровня изможденности до АСИТ: 2,54; после АСИТ: 0,92. Критерий Вилкоксона для связанных выборок дал значение статистики $p < 0,05$, что позволяет сделать вывод о достоверности различий. Это свидетельствует о положительном влиянии АСИТ на общее самочувствие пациентов и подтверждает её эффективность в снижении субъективного чувства изнеможения (Рисунок 19).

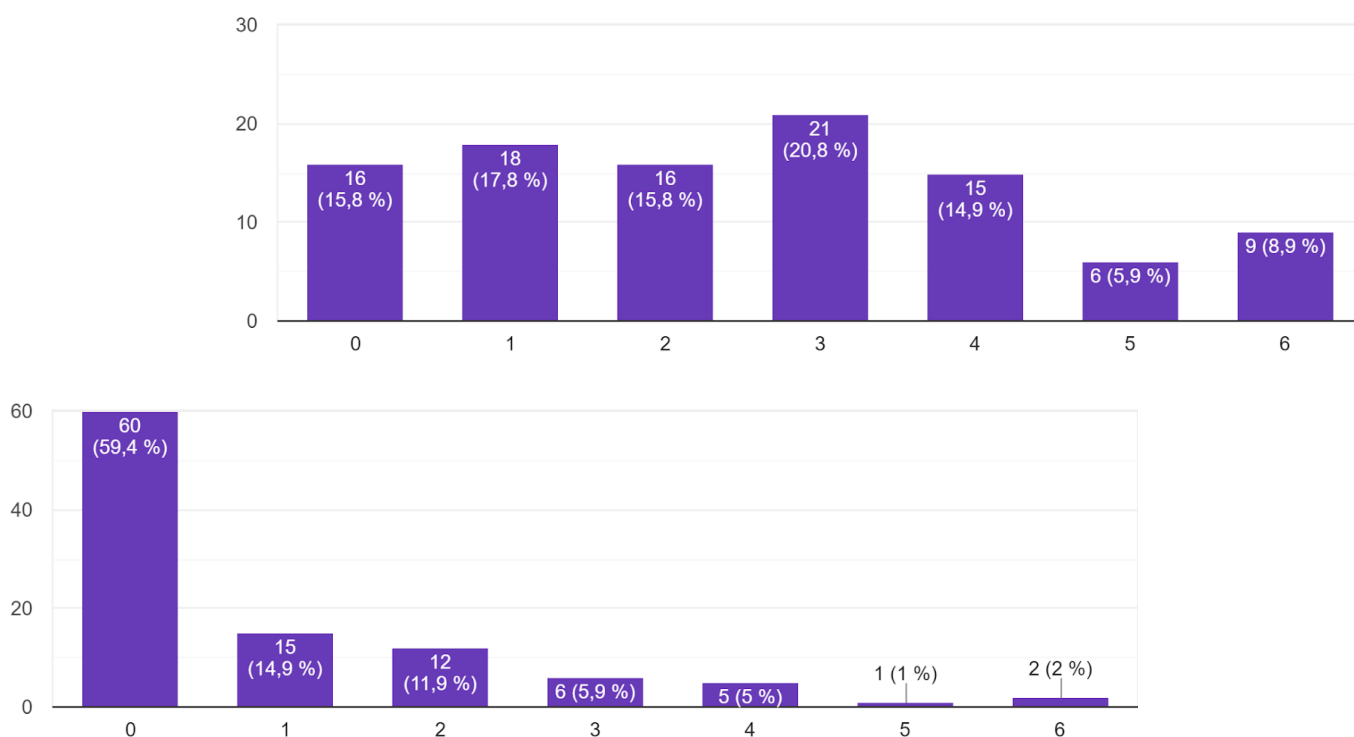


Рисунок 19 - Частота симптома изможденности у пациентов до и после АСИТ

Из-за заложенности носа, пациенты часто дышат через рот, что вызывает сухость во рту и усиливает чувство жажды. 9,9% отмечали сильное (5,9%) или крайне сильное (4,0%) неудобство, связанное с постоянной жаждой до получения терапии. 37,6% испытывали небольшой (10,9%), умеренный (15,8%), либо достаточный (11,9%) дискомфорт. 18,8% пациентов ответили, что жажда их почти не беспокоила. Спустя 12 месяцев получения терапии, доля людей, не испытывающих жажды, выросла с 32,7% до 60,4%, что говорит о положительном эффекте ПКИТ. Также отмечается значительное снижение среднего уровня беспокойства: (пункты 2,3 и 4) до 4,0% - 5,0% соответственно. А уровень крайнего неудобства сохранился лишь у 3,0% пациентов. Среднее значение результатов до АСИТ- 1,89; после АСИТ- 0,81. Статистически значимое снижение подтверждается р-значением

(< 0,001), что указывает на сильное различие между состоянием до и после терапии (Рисунок 20).

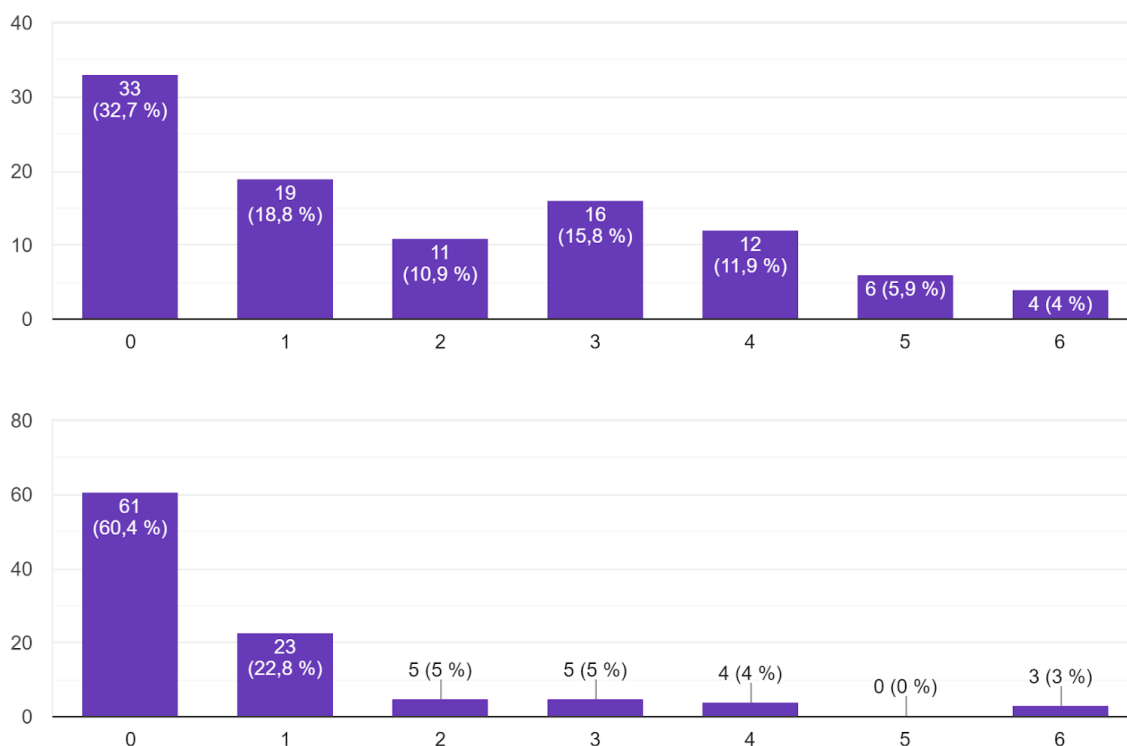


Рисунок 20 - Изменение выраженности симптома жажды у пациентов до и после АСИТ

Снижение производительности и плохая концентрация у пациентов с аллергическим ринитом, как правило, обусловлены аллергическим воспалением, влияющим на когнитивные функции, внимание, память и скорость реакции. Совокупность данных симптомов в зарубежной литературе часто носит название «аллергического мозгового тумана». После АСИТ наблюдается значительное снижение жалоб на низкую продуктивность. Так, количество пациентов с оптимальной производительностью увеличилось почти в три раза – с 18,8% до 55,4%. По всем остальным шкалам, мы видим значительное уменьшение показателей, количество людей с сильным и крайне сильным снижением продуктивности снизилось до 1,0% и 2,0% в сравнении с исходными 5,0% и 7,9% соответственно. Средний уровень снижения продуктивности до АСИТ составил 2,38; после АСИТ- 0,95. Статистически значимое снижение подтверждается очень низким р-значением (< 0,001), что свидетельствует о значительном улучшении работоспособности пациентов после терапии (Рисунок 21).

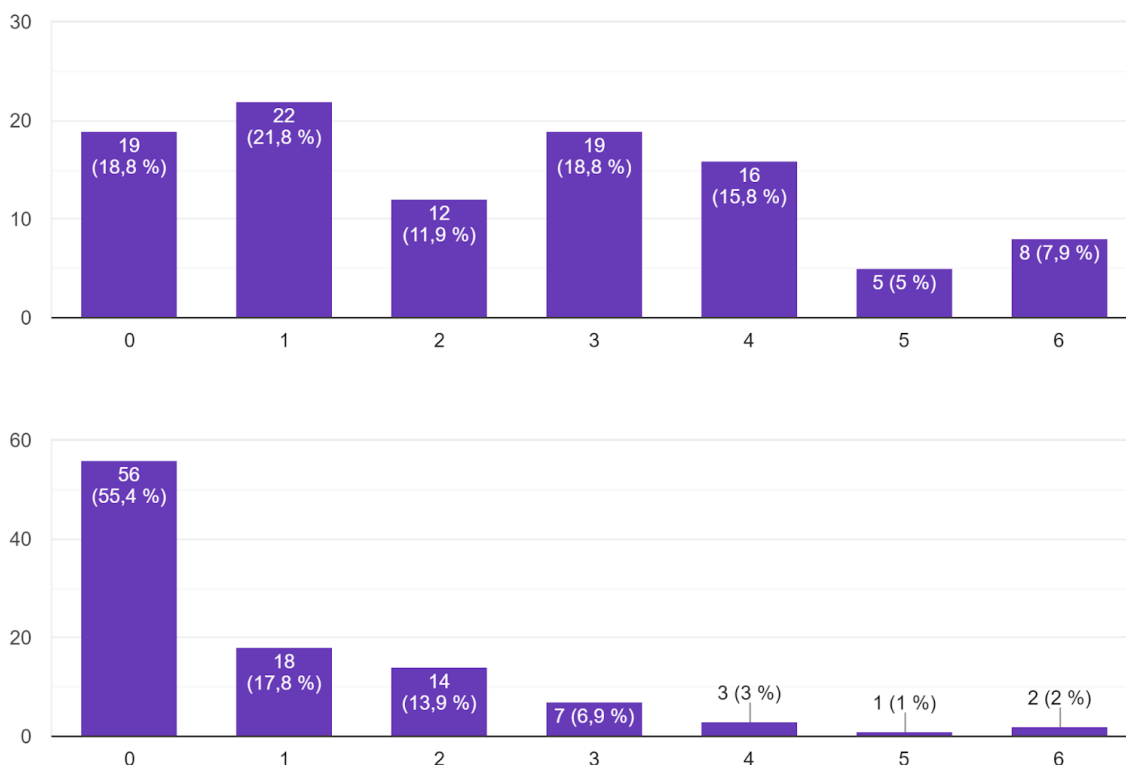


Рисунок 21 - Частота жалоб на снижение производительности труда до и после проведения АСИТ

Большая часть пациентов, на момент первичного опроса, испытывали выраженную усталость, так 16,8% ответили, что несколько обеспокоены своей постоянной усталостью, 21,8% выразили умеренное беспокойство, 20,8% были достаточно обеспокоены. Как показывают результаты, после АСИТ резко сократилось число пациентов с высокой (3,0%) и крайне высокой (3,0%) степенью обеспокоенности. А количество пациентов, которые после терапии совсем не отмечали усталости, напротив возросло до 55,4% по сравнению с исходными 15,8%. Еще 20,8% респондентов почти не испытывали чувства усталости после ПКИТ. Среднее значение ответов до АСИТ- 2,66; после АСИТ- 1,19. Результаты статистического анализа подтверждают, что уровень общей усталости у пациентов после терапии значительно снизился ($p < 0,05$) (Рисунок 22).

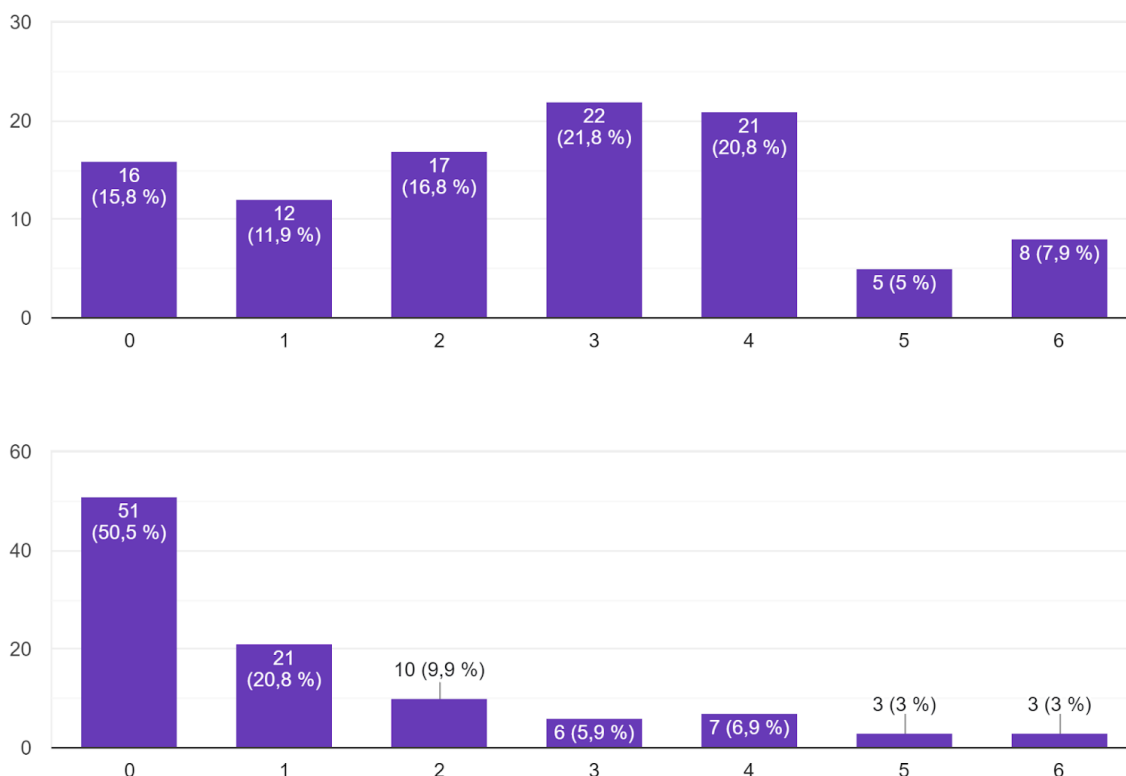


Рисунок 22 - Динамика симптома общей усталости у пациентов до и после АСИТ

Пациенты с аллергическим ринитом часто отмечают у себя потерю концентрации, как во время учебы, так и на работе. Наибольшее количество пациентов отметили пункты 2 (19,8%), 3 (18,8%) и 4 (17,8%), выражая тем самым средний уровень обеспокоенности. 16,8% опрошенных было очень тяжело (10,9%) или крайне тяжело (5,9%) сконцентрироваться на своей деятельности. Количество людей с уровнями 2 и выше резко сократилось после АСИТ до 27,8% по сравнению с 73,2% до АСИТ. 46,5% пациентов после терапии совсем не испытывали когнитивных нарушений, 25,7%- почти не испытывали. Среднее значение ответов до АСИТ составило 2,72; после АСИТ- 1,15. Данные показатели указывают на высокую эффективность АСИТ, что подтверждается статистически значимым показателем $p < 0,001$ ($p < 0,05$) (Рисунок 23).

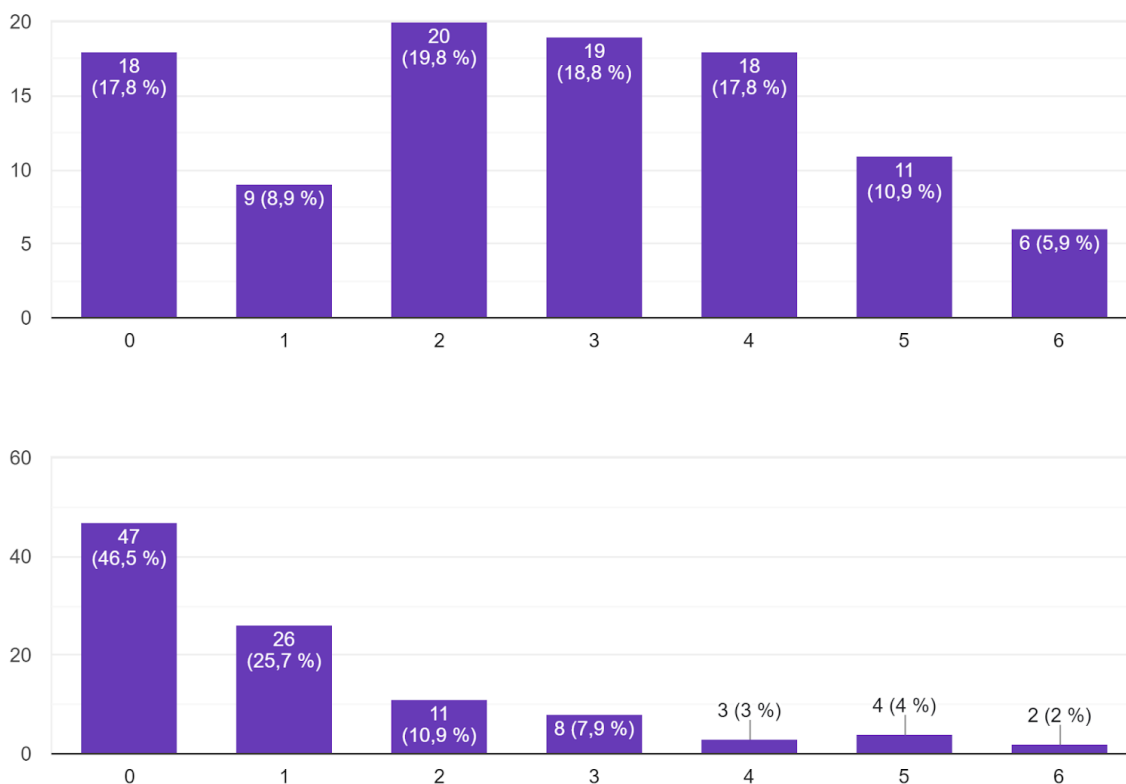


Рисунок 23- Частота жалоб на снижение концентрации до и после АСИТ

Отек слизистой носа, увеличение давления в носовых пазухах и хроническая гипоксия приводит к появлению у пациентов головных болей, которые беспокоили, в большей или меньшей степени, 61,4% респондентов. 16,8% почти не страдали от головной боли, 12,9%-испытывали их несколько чаще. 11,9% расценили симптомы головной боли как умеренные. Немалое число пациентов отметили симптом цефалгии как достаточно (10,9%), очень (4,0%) или крайне (5,0%) выраженный. В динамике, мы видим, что количество пациентов, не страдающих (62,4%) или почти не страдающих (23,8%) от головной боли увеличилось. А частота выраженных симптомов снизилась до 2,0%-3,0% (пункты 3,4,6), либо снизилась до нуля (пункт 5). Среднее значение показателя головной боли до АСИТ составило 1,71; после получения АСИТ снизилось до 0,67. АСИТ привела к статистически значимому снижению уровня головной боли у пациентов, о чем свидетельствует высокий уровень надежности полученных данных ($p < 0,05$) (Рисунок 24).

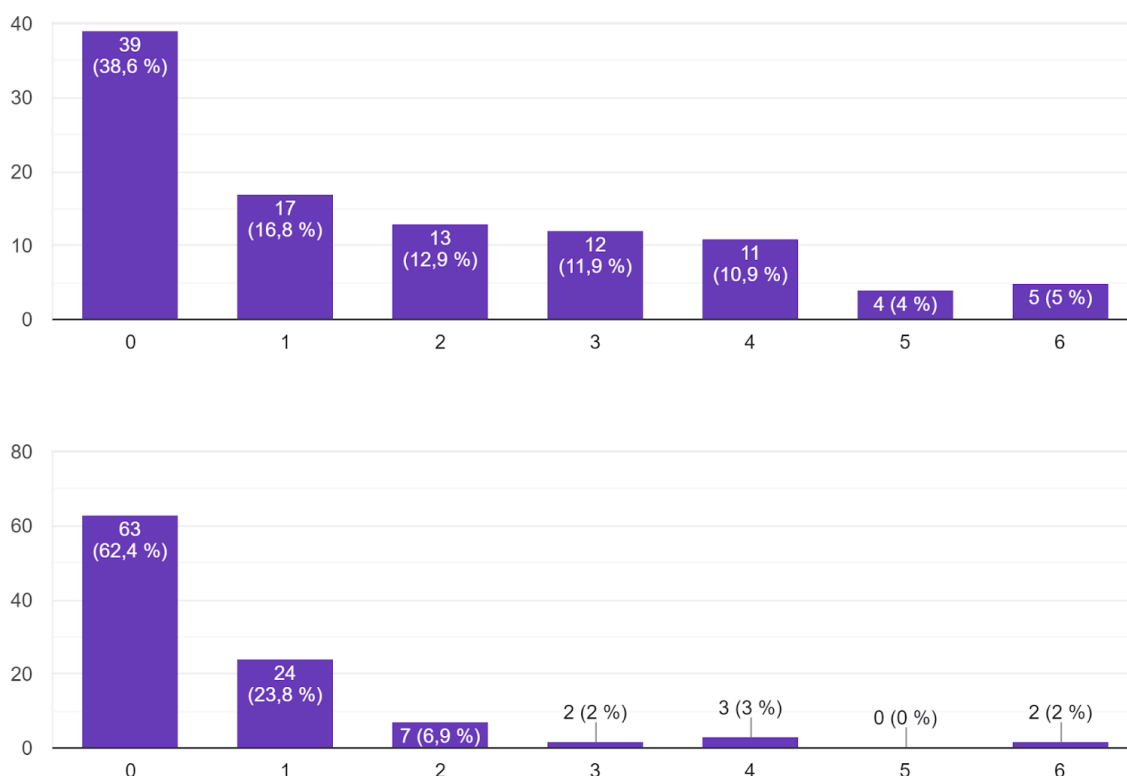


Рисунок 24- Динамика выраженности головной боли у пациентов до и после АСИТ

При оценке утомляемости у пациентов до получения АСИТ, мы отметили высокие баллы, указывающие на значительную и тяжелую утомляемость, набрали около 28,7% респондентов (9,9%- были достаточно обеспокоены, 9,9%- очень обеспокоены, 8,9%-крайне обеспокоены). Равномерное распределение ответов наблюдалось у пациентов, совсем или почти не испытывающих утомленности, и у пациентов, которые были несколько или умеренно обеспокоены- по 17,8% каждый. После АСИТ значительно увеличилось количество респондентов, не чувствовавших себя утомленными- 55,4%. 16,8% пациентов почти не испытывали утомленности. Высокие баллы, указывающие на выраженную утомляемость, сократились до минимальных значений (2,0%-1,0%). 22,8% людей все еще испытывали умеренную (10,9%) или достаточную (11,9%) обеспокоенность по поводу переутомления в школе и на работе. Среднее значение до проведения терапии- 2,50; после терапии – 1,00. Данные показатели указывают на значительное снижение уровня утомляемости после лечения, однако статистический анализ не подтверждает, что эти изменения являются значимыми ($p = 0,2969$) (Рисунок 25).

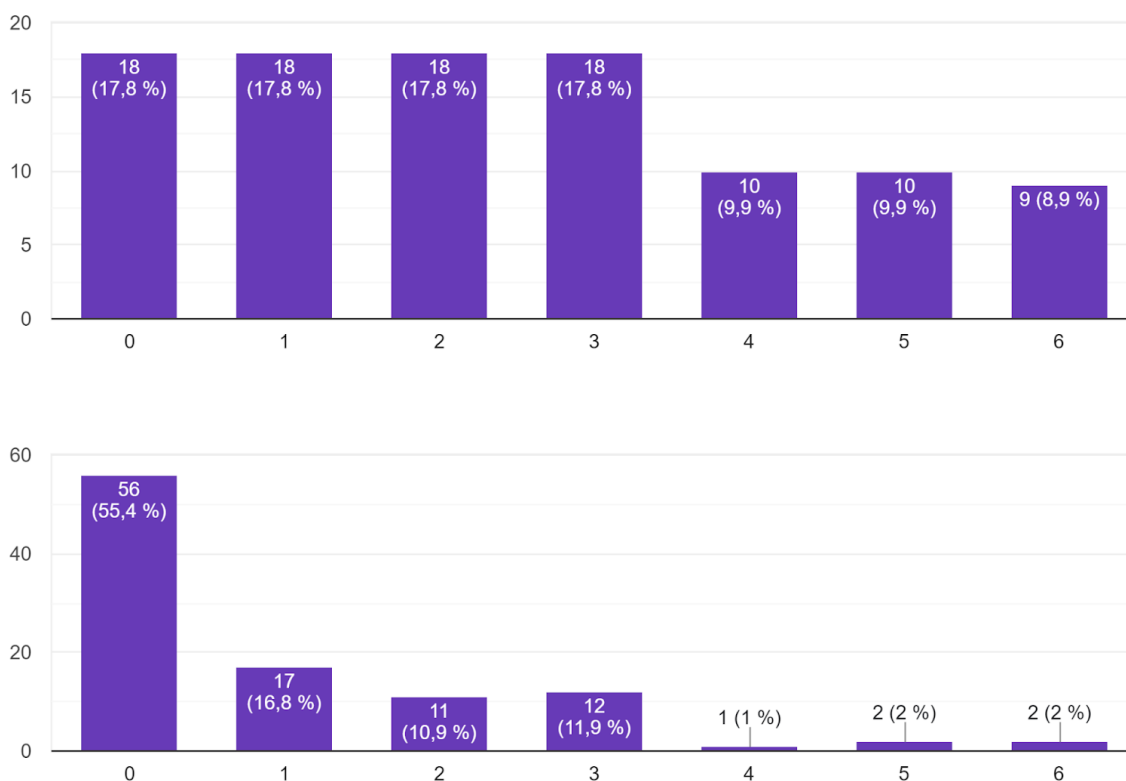


Рисунок 25- Изменение степени утомляемости у пациентов в результате АСИТ. Полученные результаты демонстрируют, что выраженность симптомов усталости и ментальной напряженности снизилась более чем в 2 раза после курса АСИТ. Общее среднее значение показателей до АСИТ составило 2,34, после АСИТ- 0,96.

4.4. Влияние аллерген-специфической иммунотерапии на поведенческие проявления и дискомфорт, связанные с назальными симптомами

Согласно полученным данным, 39,6% пациентов после прохождения АСИТ избавились от необходимости постоянно носить с собой салфетки или носовой платок, что значительно выше исходного показателя в 8,9%. Количество пациентов, которые почти перестали пользоваться носовым платком составили 30,7% против 10,9% до терапии. Показатели умеренной (17,8%), достаточной (21,8%) и сильной (15,8%) обеспокоенности снизились до 9,9%, 11,9% и 5,0% соответственно. А уровни очень сильной (11,9%) и крайне сильной (12,9%) необходимости использования платка или салфеток и вовсе снизились до 1,0% - 2,0%. Средний балл оценок до получения АСИТ – 3,3; средний балл после получения АСИТ - 1,4. Значительное снижение среднего балла указывает на уменьшение выраженности неудобства, но статистически значимое различие между результатами отсутствует ($p = 0,9375$) (Рисунок 26).

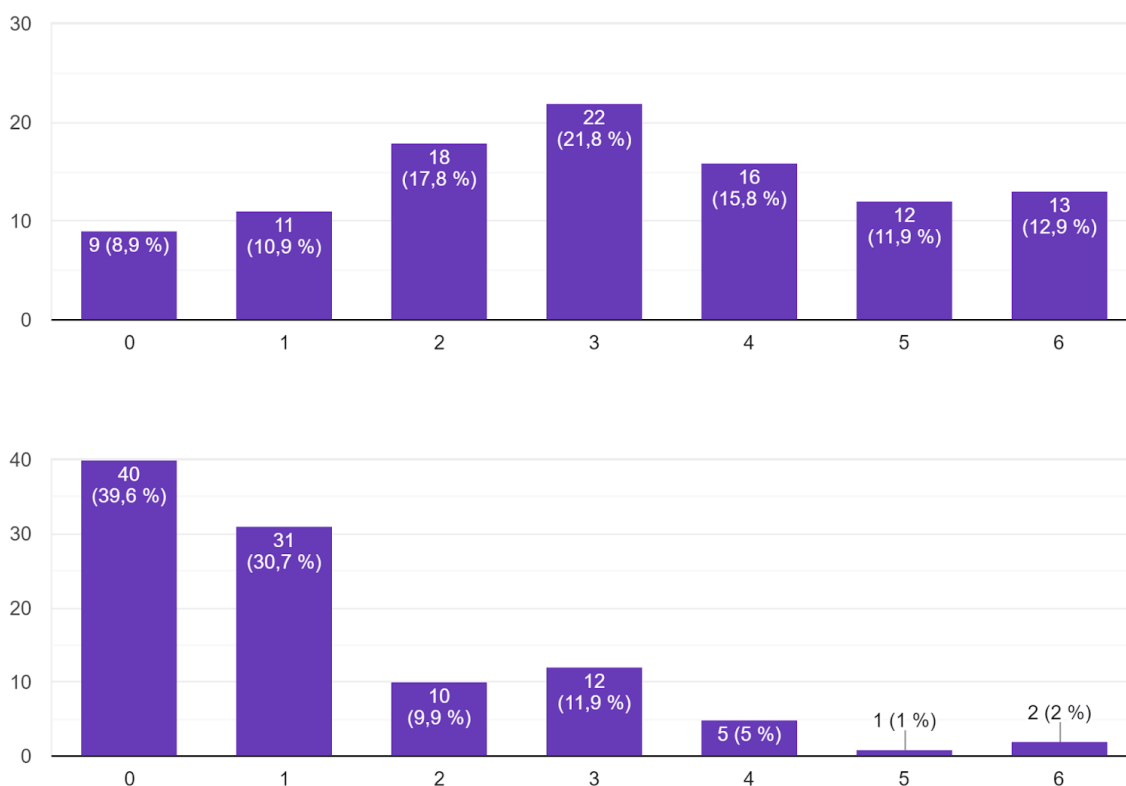


Рисунок 26- Динамика снижения дискомфорта, вызванного потребностью в постоянном использовании носовых платков/салфеток, до и после проведения АСИТ

У пациентов с пылевой сенсibilизацией трение носа и глаз становится рефлексной реакцией на постоянный зуд и жжение в глазах и носовых ходах. Данный симптом был отмечен у 82,2% опрошенных. Большинство пациентов испытывали некоторую (15,8%), умеренную (19,8%) или достаточную (19,8%) обеспокоенность в связи необходимостью тереть нос или глаза. Пациенты, оценившие уровень дискомфорта, как очень высокий или крайне высокий составили 13,9% и 12,9% соответственно. После завершения года терапии, большинство пациентов отметили положительную динамику, и абсолютно не испытывали (44,6%) или почти (23,8%) не испытывали потребности почесать нос или глаза. Количество пациентов, испытывающих сильное (5,0%) или крайне сильное (2,0%) неудобство касательно раздражения носа и глаз заметно снизилось. Среднее значение уменьшилось с 3,28 до 1,26, что говорит о значительном снижении необходимости тереть нос и глаза после АСИТ, что подтверждено статистически ($p < 0,05$) (Рисунок 27).

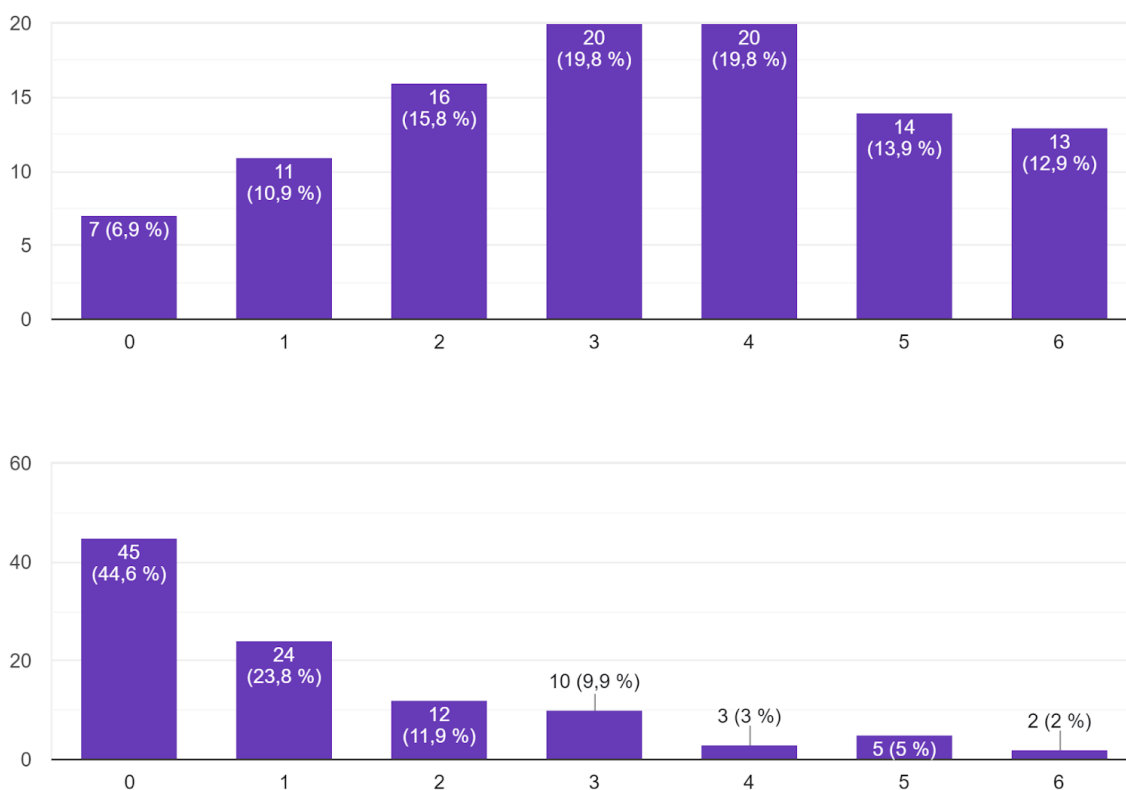


Рисунок 27 - Динамика выраженности симптома зуда (необходимость тереть нос/ глаза) у пациентов до и после АСИТ

В ходе анкетирования, мы спросили наших пациентов, насколько их беспокоит необходимость неоднократно высмаркивать нос в течении дня. До начала терапии, только 11,9% ответили, что совсем не испытывали (5,0%) или почти не испытывали (6,9%) нужды часто сморкаться. Оставшиеся 88,1% пациентов выразили некоторую (12,9%), умеренную (20,8%), достаточную (23,8%), выраженную (12,9%) или крайне выраженную (17,8%) обеспокоенность. После прохождения терапии, 67,3% респондентов больше не испытывали (39,6%) или почти не испытывали (27,7%) необходимости очистить носовые ходы. Четверть пациентов все еще испытывали некоторый (8,9%), умеренный (13,9%) или достаточный (4,0%) дискомфорт. Уровни выраженной и крайне выраженной обеспокоенности упали до 3,0% каждый. Эффективность АСИТ подтверждается снижением среднего значения с 3,61 до 1,36, и статистически значимым $p < 0,05$ (Рисунок 28).

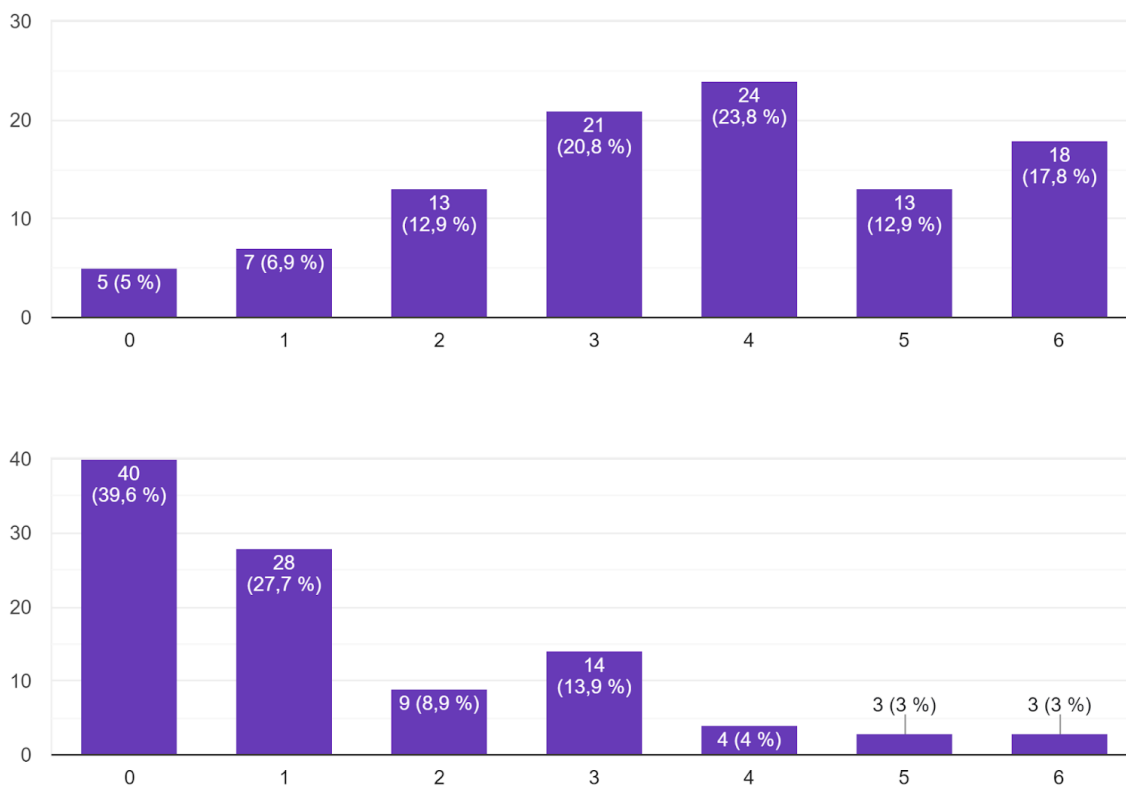


Рисунок 28 - Изменение частоты сморкания у пациентов до и после АСИТ

Общее среднее значение по показателям дискомфорта, связанного с назальными симптомами, снизилось более чем в 2,5 раза: до АСИТ - 3,40, после АСИТ - 1,34, что демонстрирует клинически значимое уменьшение уровня назального дискомфорта после курса терапии.

4.5. Влияние аллерген-специфической иммунотерапии на выраженность назальных проявлений при АР

Оценив ответы респондентов, мы можем отметить значительный положительный эффект в отношении заложенности носа. До АСИТ большинство участников оценивали заложенность носа как выраженную (уровни 3-6). Затруднение носового дыхания несколько беспокоило 12,9% пациентов, умеренно беспокоило - 21,8%, достаточно беспокоило - 19,8% и очень беспокоило - 14,9%. Более четверти пациентов (26,7%) отметили, что заложенность носа крайне беспокоила их в течении дня. Только 1,0% совсем не отмечали у себя заложенность носа и 3,0% почти не отмечали. После прохождения АСИТ количество людей без заложенности возросло до 26,7%, еще 36,6% почти не испытывали затруднений с носовым дыханием. Выраженная и крайне выраженная обеспокоенность (пункты 4 - 6), напротив, резко снизилась (4,0 - 2,0%). Среднее значение заложенности носа до АСИТ составила 4,08. Среднее значение после АСИТ - 1,47. Малое р-значение ($p < 0,05$) говорит о том, что разница между выраженностью заложенности носа до и после АСИТ статистически значима (Рисунок 29).

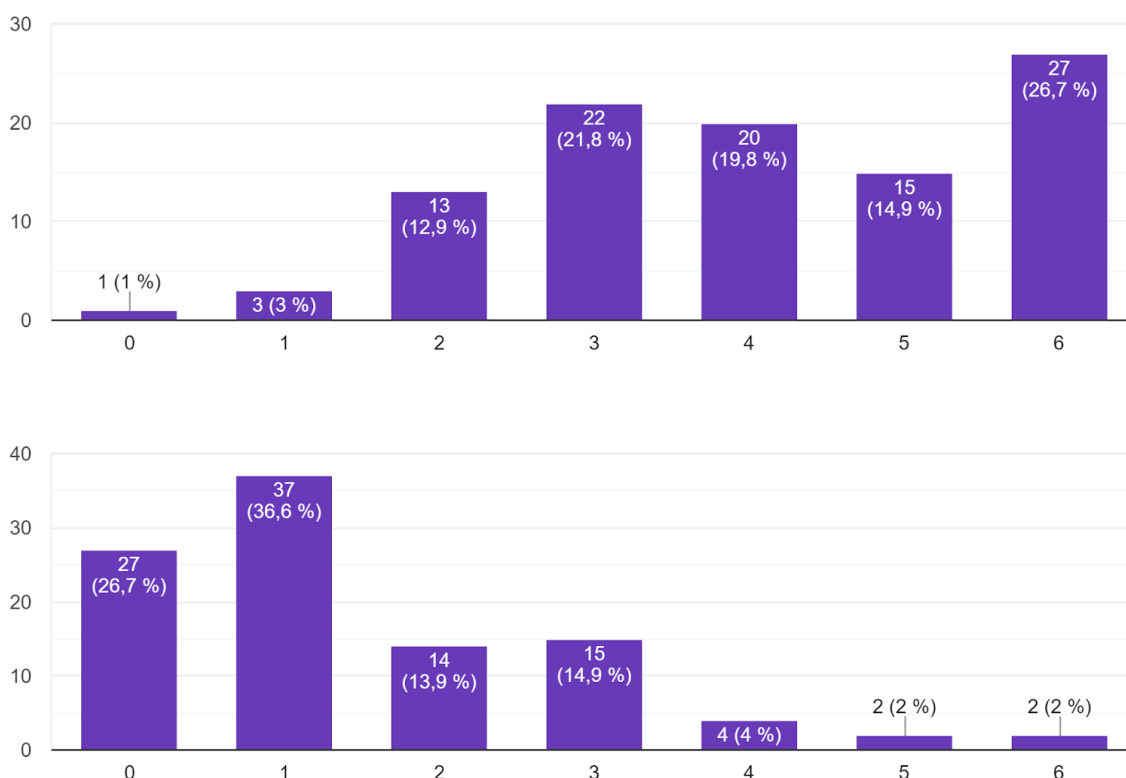


Рисунок 29 - Динамика выраженности заложенности носа у пациентов до и после проведения АСИТ

Насморк, как основной симптом аллергического ринита, при проведении первичного опроса был выявлен у 99,0% опрошенных. Наибольший процент пациентов отметили, что данный симптом крайне выраженно (24,8%) беспокоило 24,8% пациентов в повседневной деятельности и очень обеспокоены были 16,8%. Также высокие показатели были отмечены на уровнях 3 и 4 - по 21,8% каждый. После АСИТ наблюдается кардинальное улучшение состояния пациентов: доля людей с тяжелыми симптомами резко снизилась до 1,0%, а число респондентов, без проявлений насморка, возросло до 27,7% и еще 36,6% почти не испытывали дискомфорта. Среднее значение ответов после АСИТ снизилось до 1,41, в сравнении с 4,08 - до АСИТ. Различия между полученными данными статистически значимы ($p < 0,05$), что указывает на значительное снижение выраженности насморка после АСИТ (Рисунок 30).

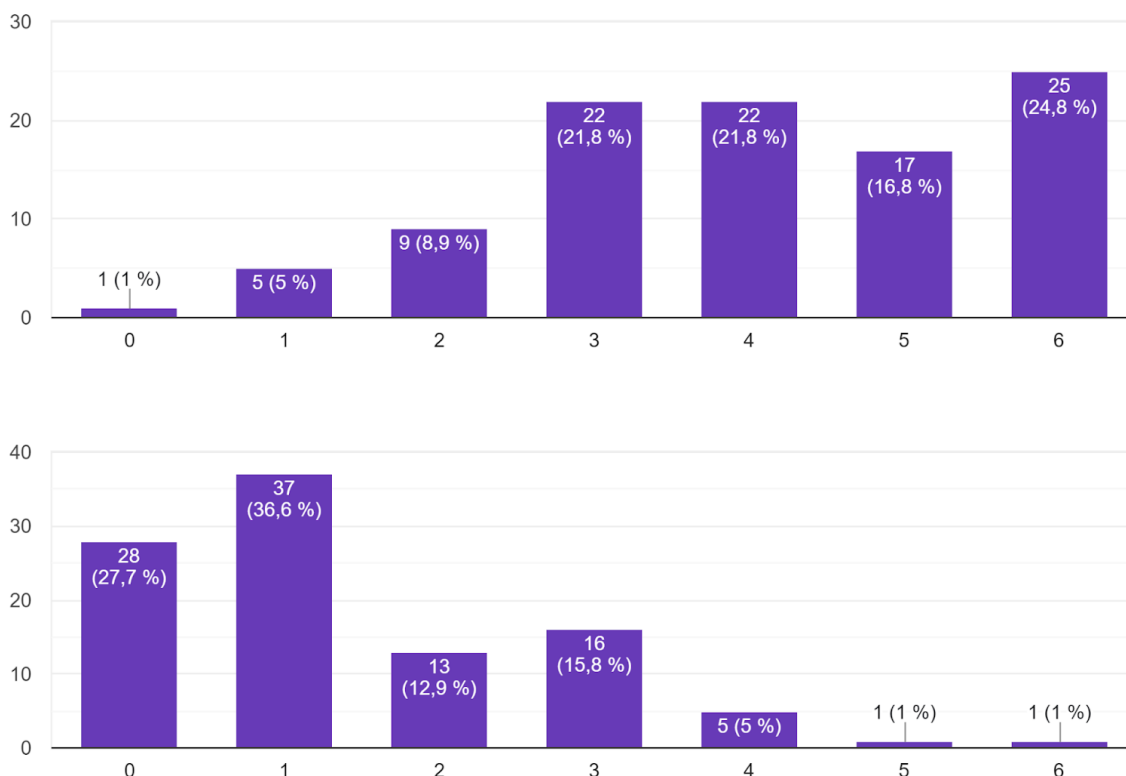


Рисунок 30 - Динамика выраженности насморка у пациентов до и после проведения АСИТ

Анализ распределения ответов по поводу выраженности насморка показал, что до начала терапии большинство пациентов отмечали выраженный дискомфорт, связанный с чиханием. Совокупно 92,0% пациентов испытывали значительное или крайне выраженное беспокойство, связанное с чиханием. Так, наивысшие баллы получили следующие доли респондентов: достаточно беспокоит - 22,8%; очень беспокоит - 18,8%; крайне беспокоит - 17,8%. При этом низкие оценки обеспокоенности насморком встречались гораздо реже: 11,9% опрошенных несколько беспокоило частое чихание, 5,0% почти не испытывали дискомфорта. После завершения курса терапии, наблюдается выраженное улучшение состояния пациентов. 66,4% участников анкетирования отметили, что почти (31,7%) или совсем (34,7%) перестали чихать. Количество пациентов, испытывающих умеренный и выраженный дискомфорт, уменьшилось в несколько раз (2 балла - 12,9%; 3 балла - 12,9%; 4 балла - 3,0%). Только у 5,0% опрошенных сохранилась тяжелая (4,0%) и крайне тяжелая (1,0%) симптоматика. Выраженное положительное влияние АСИТ на снижение интенсивности симптома чихания подтверждается снижением среднего значения результатов с 3,83 до 1,18 и статистически значимым $p < 0,05$ (Рисунок 31).

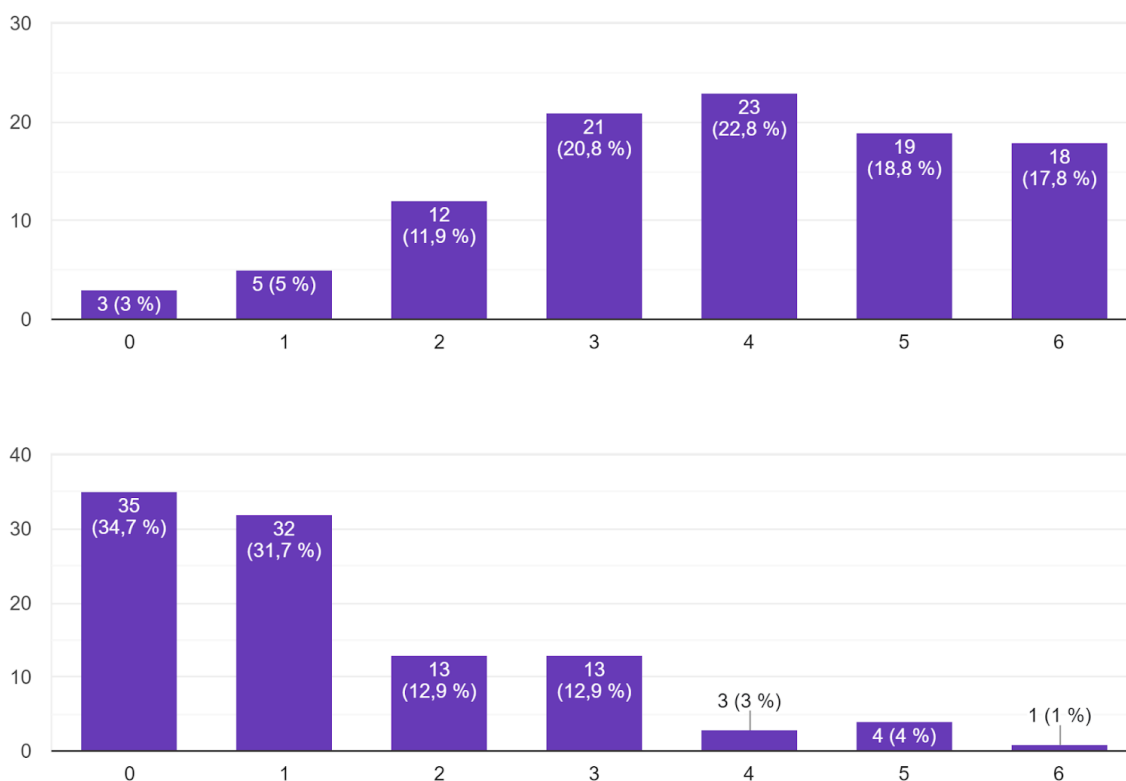


Рисунок 31- Динамика выраженности симптомов чихания у пациентов до и после АСИТ. В рамках анкетирования была также проведена оценка потребности пациентов в использовании назальных капель до и после курса АСИТ. До начала терапии 62,3% пациентов сообщали о высокой зависимости (4 - 6 баллов) от назальных капель, из них 25,7% были крайне зависимы. Низкие оценки (0 - 1 балл), указывающие на минимальную потребность в каплях, встречались лишь у 10,0%. Однако, после получения терапии, доля пациентов, отмечающих отсутствие (39,6%) или минимальную потребность (29,7%) в назальных препаратах, увеличилась до 69,3%. А количество пациентов с выраженной зависимостью (баллы 4 - 6) от капель сократилось более чем в 6 раз, составив 9,0% от всех опрошенных. Число умеренно зависимых (пункты 2, 3) пациентов также сократилось с 27,7% до 21,8%. Достоверность результатов подтверждается статистическим значением $p < 0,05$ и снижением среднего значения с 3,96 до 1,26, что говорит о значительном снижении потребности в назальных каплях после АСИТ (Рисунок 32).

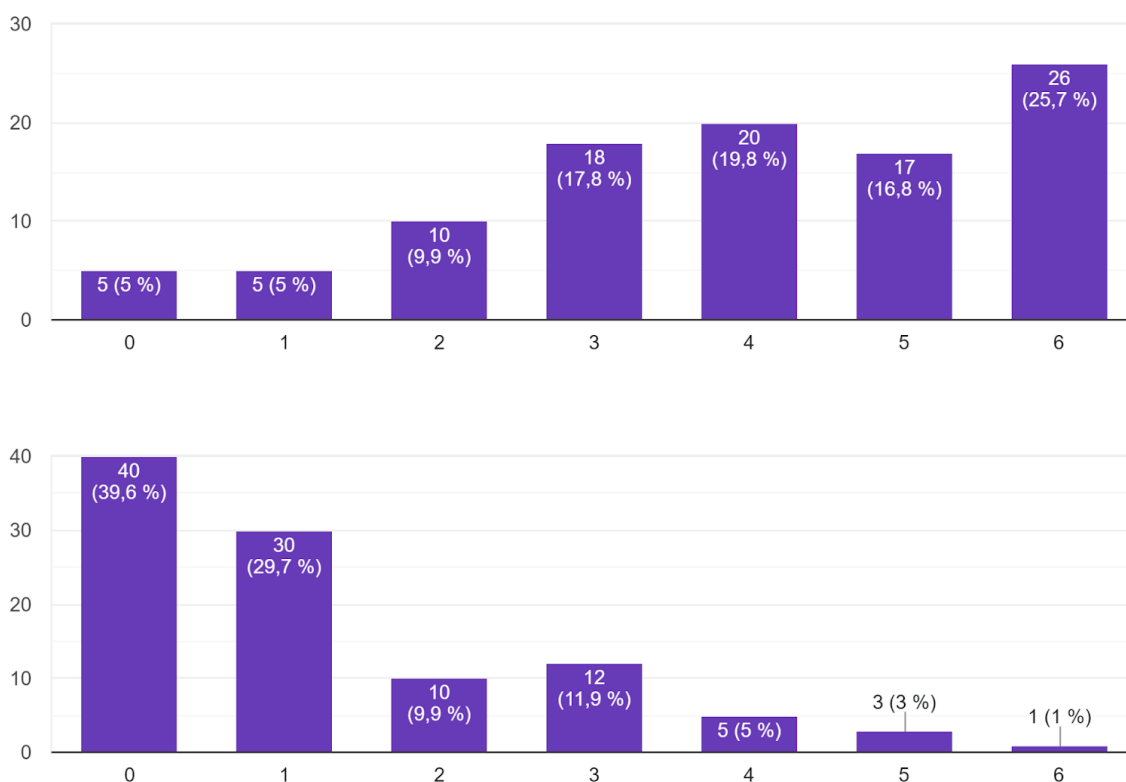


Рисунок 32 - Сравнительная оценка потребности в назальных каплях до и после АСИТ. Полученные нами результаты, указывают, что число пациентов с тяжёлой и крайне выраженной симптоматикой значительно сократилось, а доля респондентов, не испытывающих дискомфорта, выросла в 6–8 раз. Общее среднее значение по назальным симптомам снизилось с 3,99 до 1,33, что указывает на снижение выраженности назальных симптомов в 2,9 раза.

4.6. Влияние АСИТ на интенсивность глазных симптомов у пациентов с АР

Помимо назальных симптомов, таких как чихание, заложенность носа и ринорея, значительную клиническую проблему составляют глазные проявления, возникающие у большинства пациентов с аллергическим ринитом. Глазные симптомы аллергического ринита, известные как аллергический конъюнктивит, включают зуд, покраснение, слезотечение и отечность век. Эти проявления существенно снижают качество жизни пациентов, приводя к физическому и эмоциональному дискомфорту.

Согласно сравнительному анализу данных касательно симптома зуда в глазах, полученных с помощью опросника RQLQ, до проведения терапии интенсивность зуда в глазах варьировалась в широких пределах. Доля пациентов, испытывающих выраженный дискомфорт, составляла значительную часть выборки: 20,8% были достаточно обеспокоены зудом, 9,9% испытывали сильные и 14,9% крайне сильные неудобства. Умеренная симптоматика (пункт 2, 3) выявлялась у 23,6% респондентов. Лишь 9,9% пациентов расценили выраженность симптома как минимальную. 10,9 % испытывали зуд в глазах вообще. После курса терапии у 74,2% пациентов зуд либо полностью исчез (46,5%), либо проявлялся в минимальной степени (27,7%). А количество пациентов с выраженными симптомами (4 - 6 баллов) снизилось до 1,0%-2,0%. Применение критерия

Вилкоксона подтверждает, что после АСИТ зуд в глазах статистически значимо снизился ($p < 0,0001$) (Рисунок 33).

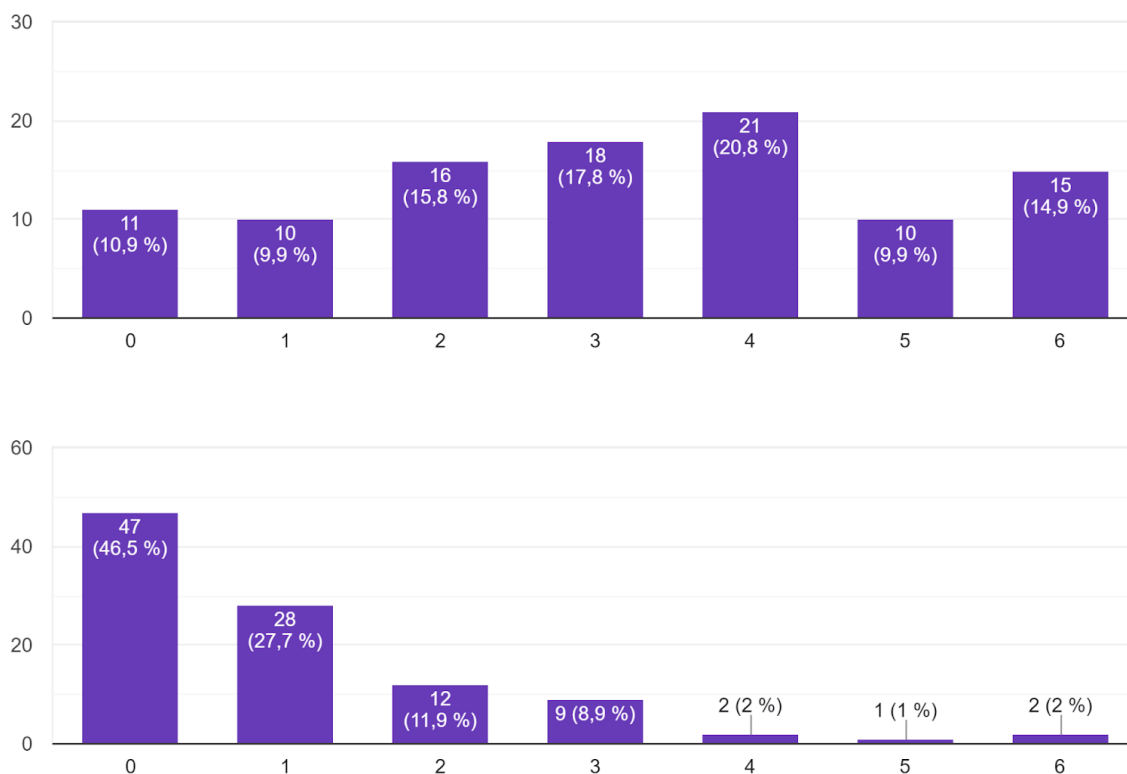


Рисунок 33- Динамика интенсивности зуда в глазах до и после проведения АСИТ

Полученные нами данные свидетельствуют о значительном снижении выраженности слезотечения после годовой ПКИТ. Доля пациентов, полностью избавившихся от данного симптома, выросла более чем в три раза - с 20,8% до 65,3%, еще 17,8% почти не испытывали неудобств. Число пациенты с умеренными симптомами (пункт 2, 3) сократилось с 32,7% до 11,9%. А количество респондентов с выраженной симптоматикой (4-6 баллов) снизилось почти в десять раз- с 32,7% до 5,0%. Статистический анализ подтверждает значимое уменьшение интенсивности слезотечения после курса АСИТ ($p < 0,0001$). Средний уровень симптома упал с 2,57 до 0,69, а значительная часть пациентов полностью избавилась от жалоб (Рисунок 34).

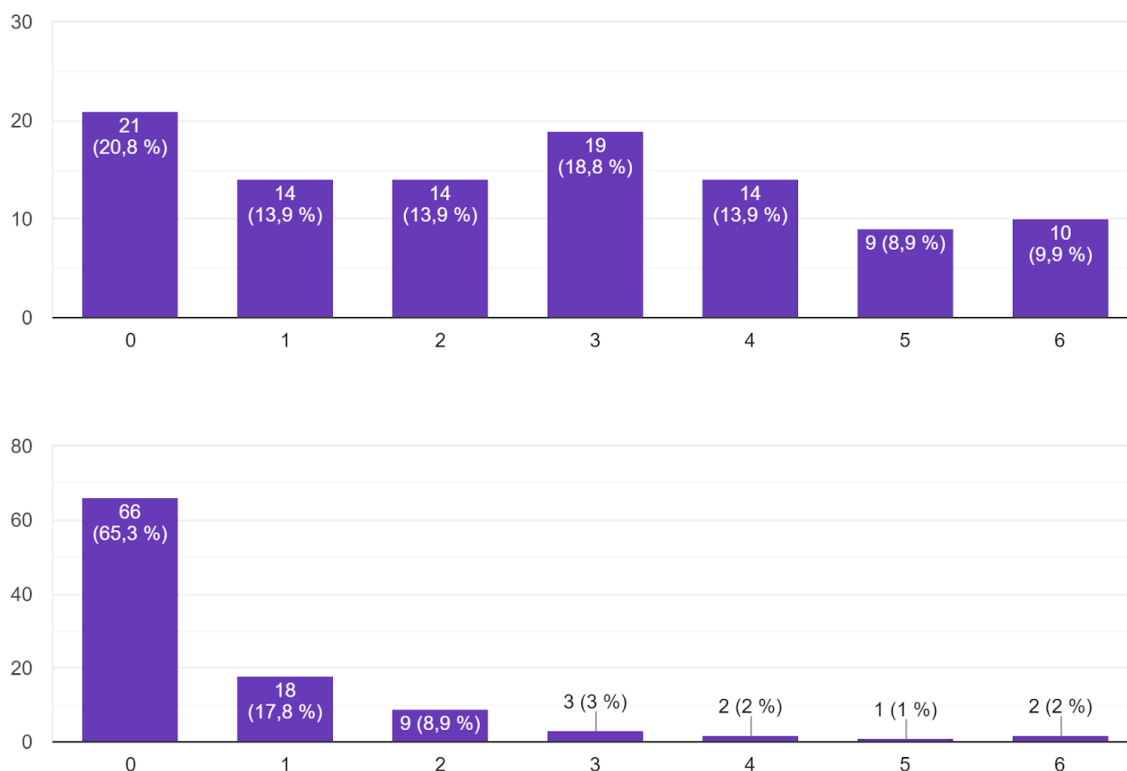


Рисунок 34 - Сравнительная оценка выраженности слезотечения до и после АСИТ

Боль в глазах, хоть и была менее выраженным симптомом, чем зуд, но все же беспокоила 49,4% участников (пункт 3 - 6). Четверть опрошенных были несколько (15,8%) или умеренно (10,9%) обеспокоены из-за раздражения глаз. Достаточная, очень выраженная и крайне выраженная симптоматика отмечалась у 7,9%, 7,9% и 6,9% соответственно. После терапии количество пациентов, не отмечающих у себя жжения и зуда глаз удвоилось и составило 70,3%. 17,8% респондентов почти не испытывали дискомфорта, 6,9% все еще испытывали некоторые неудобства. Выраженные и тяжелые симптомы либо вообще не наблюдались (пункт 5), либо были ничтожно малы (1,0% - 3,0%). Среднее значение до АСИТ составило 1,93, после терапии- 0,52. Значение $p < 0,05$ свидетельствует о статистически значимом снижении боли в глазах после проведения АСИТ (Рисунок 35).

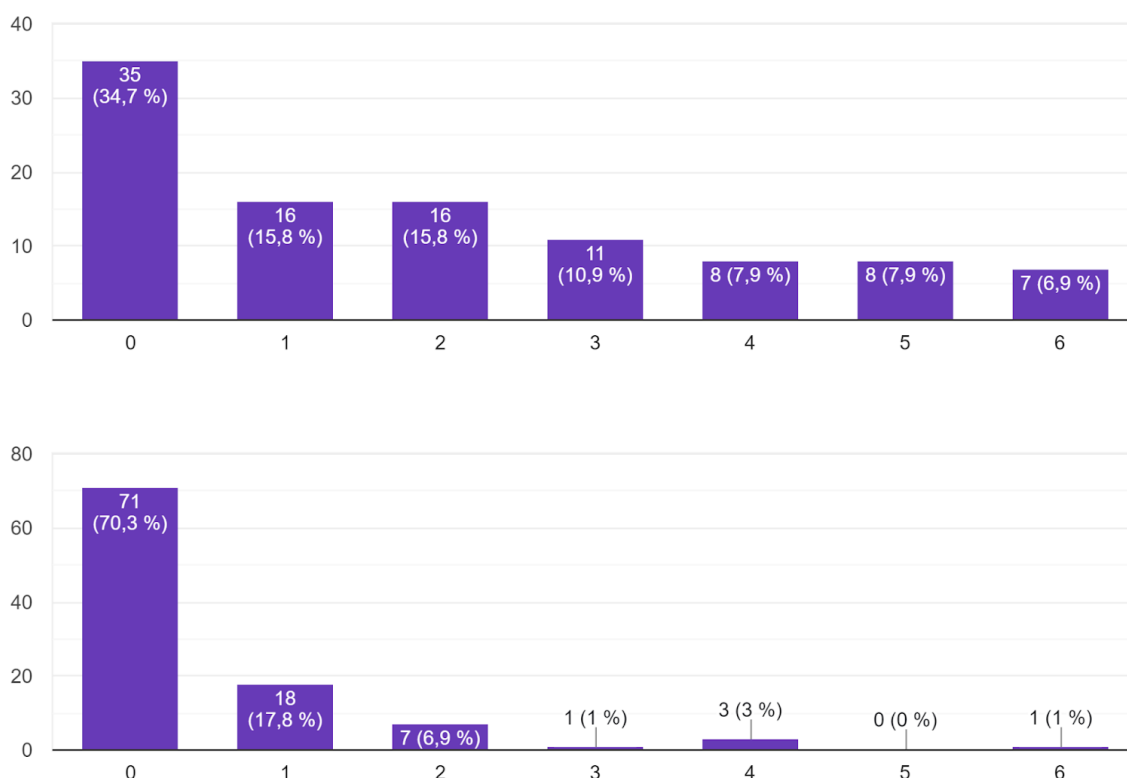


Рисунок 35- Динамика выраженности боли в глазах у пациентов до и после проведения АСИТ

Рассмотрев ответы пациентов о том, насколько их беспокоила отечность век до и после терапии, мы выяснили, что АСИТ положительно влияла на состояние пациентов. Так, почти в пять раз увеличилось количество пациентов без проявлений отечности с 11,9% до 55,4%. Четверть пациентов (24,8%) почти перестали отмечать у себя отек век. Умеренная обеспокоенность еще сохранялась у 9,9% пациентов, что значительно ниже исходных 20,8%. Отек век, в тяжелом его проявлении (5, 6 баллов), отметили у себя 1,0% - 2,0% опрошенных, До АСИТ же эти показатели были в разы выше и составляли 10,9% и 13,9% соответственно. Среднее значение результатов анкетирования после АСИТ снизилось до 0,73 в сравнении с исходными 2,87. А статистически значимое снижение отечности глаз подтверждается р-значением менее 0,05 (Рисунок 36).

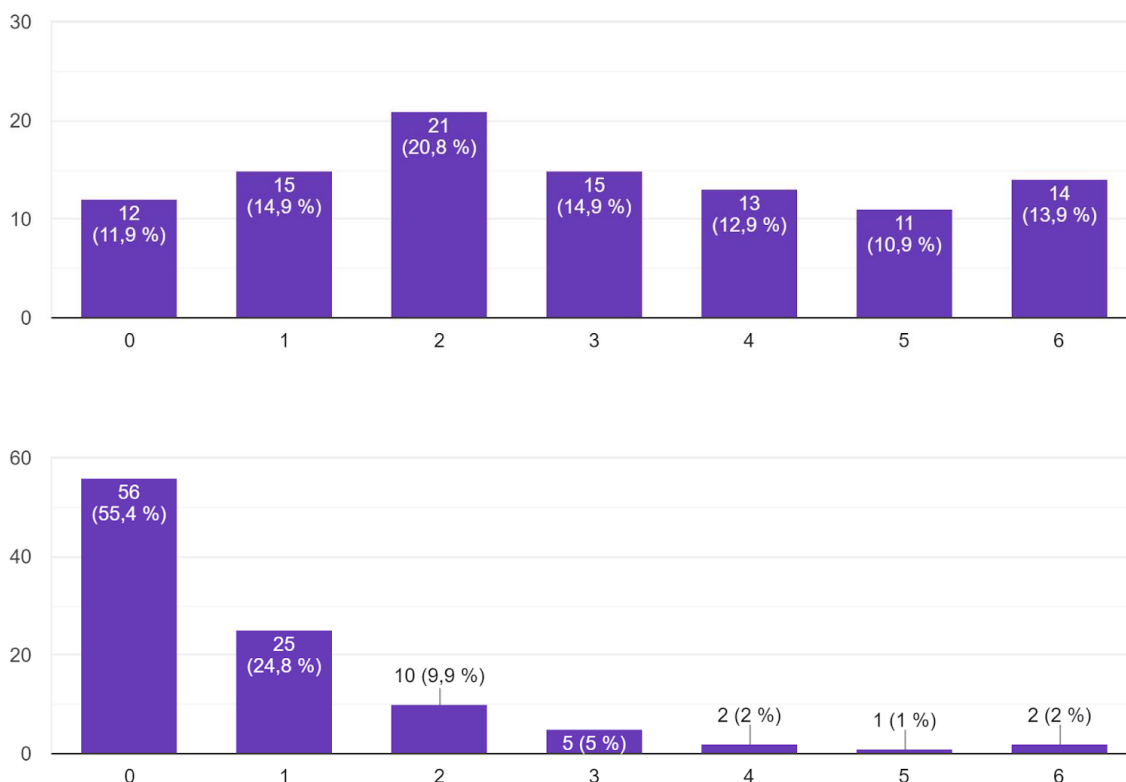


Рисунок 36 - Динамика выраженности отечности глаз у пациентов до и после проведения АСИТ

Таким образом, АСИТ показала себя как эффективное средство, значительно снижающее выраженность глазных симптомов аллергического ринита, улучшая качество жизни пациентов и снижая как физический, так и эмоциональный дискомфорт. Общее среднее значение до АСИТ, составившее 2,23, снизилось до 0,66.

4.7. Влияние АСИТ на психоэмоциональное состояние пациентов с аллергическим ринитом

Эмоциональный статус пациентов с АР является одной из важных характеристик при оценке качества жизни. Недостаточный контроль симптомов и их обострение способствуют ухудшению психоэмоционального состояния, что, в свою очередь, может усугублять течение заболевания и снижать эффективность терапии. Исследования подтверждают, что у пациентов с АР чаще наблюдаются тревожно-депрессивные расстройства, что требует внимания со стороны врачей не только в плане контроля аллергии, но и в аспекте психологической поддержки.

Согласно нашим результатам, 72,8% пациентов испытывали ту или иную степень разочарования. При этом, 16,9 % опрошенных были очень сильно (5,0%) или крайне сильно (11,9%) расстроены из-за симптомов аллергического ринита. 43,6% пациентов выражали умеренное разочарование (пункты 2, 3, 4); 17,8% чувствовали себя расстроенными очень редко. По завершению годового курса ПКИТ 59,4% пациентов были полностью удовлетворены лечением и 21,8% почти не испытывали никаких моральных переживаний. 10,9% пациентов все еще редко (7,9%) или иногда (3,0%) чувствовали себя несчастными. Выраженная и крайняя обеспокоенность снизилась до 7,9%. Среднее значение до АСИТ- 2,41, после АСИТ- 0,81. Так как р-значение

значительно меньше 0,05, мы отвергаем нулевую гипотезу. Это означает, что различие между показателями "Разочарование" до и после АСИТ статистически значимо (Рисунок 37).

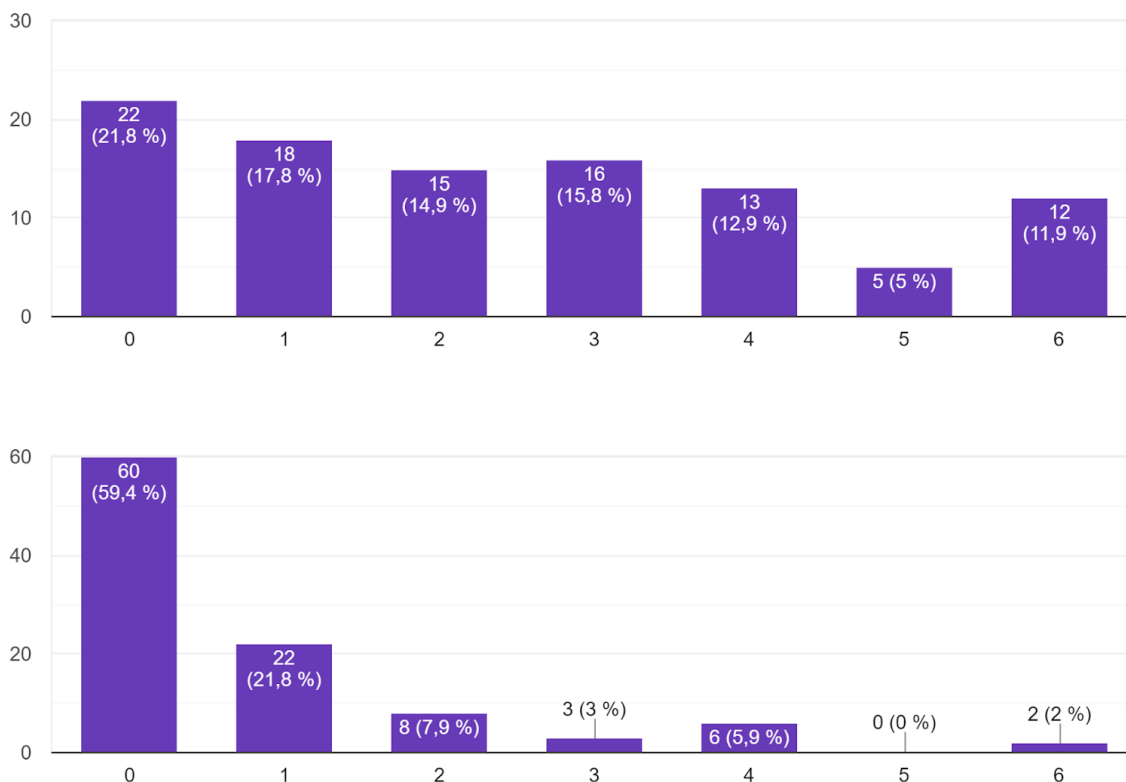


Рисунок 37 - Сравнительная оценка уровня разочарования до и после АСИТ

Из-за наличия симптомов со стороны носа и глаз пациенты часто становятся нетерпеливыми и беспокояными, что отметили у себя 77,2% пациентов. При этом 12,9% опрошенных постоянно испытывают общее беспокойство, а 6,9% большую часть времени испытывают эти эмоции. После лечения мы наблюдаем резкое снижение беспокойства по поводу симптомов аллергического ринита. Так, количество пациентов, отмечающих у себя нетерпеливость или беспокойство постоянно, снизилось до 2,0%, а число обеспокоенных пациентов большую или значительную часть времени суток – до 4,0%. При этом, 9,9% пациентов все еще иногда (3%), или редко (6,9%) чувствовали себя нетерпеливыми. 54,5% респондентов после получения курса АСИТ чувствовали себя абсолютно спокойными, 25,7% - почти не переживая о симптомах своего заболевания. Данный положительный эффект терапии подтверждается снижением среднего значения ответов до 0,95, что значительно ниже исходного значения 2,49. Статистически значимые различия подтверждаются результатами критерия Вилкоксона и значением $p < 0,05$ (Рисунок 38).

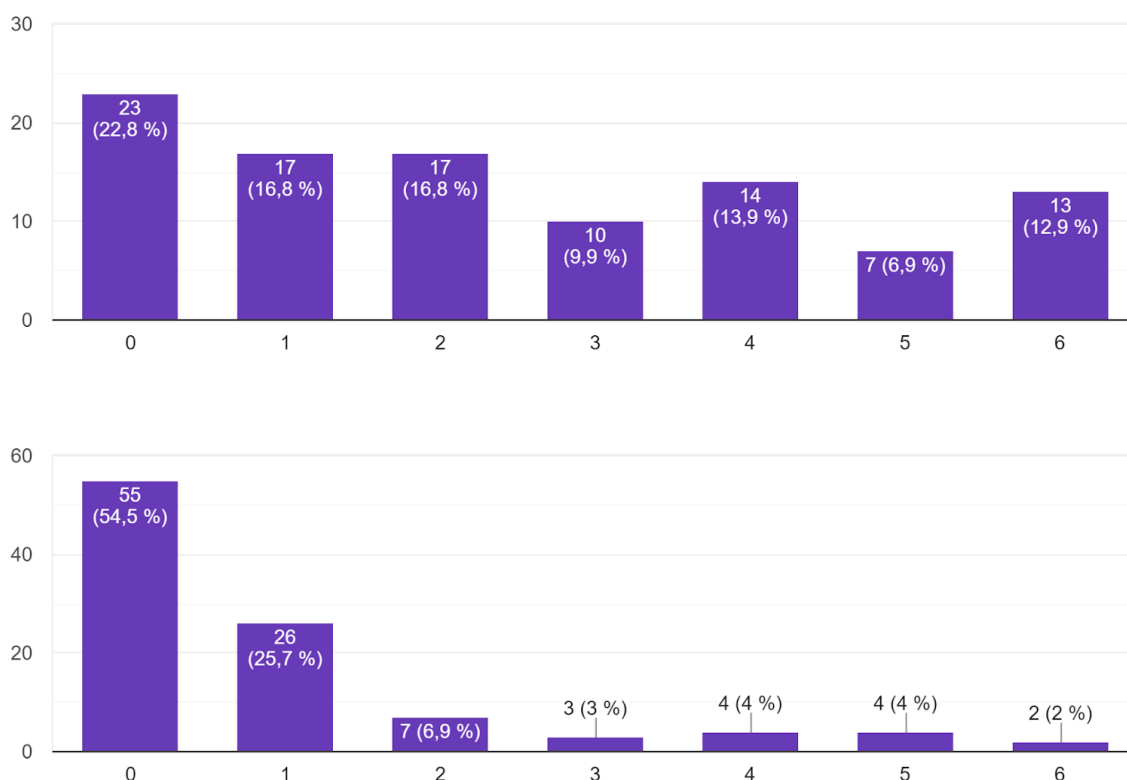


Рисунок 38 - Динамика выраженности нетерпеливости и беспокойства у пациентов до и после проведения АСИТ

Заложенность носа, чихание и зуд мешают нормальному отдыху, вызывая хроническую усталость и повышенную раздражительность. Чрезмерную нервозность и вспыльчивость, связанные с симптомами аллергического ринита, отмечали у себя 80,6%. Ответы респондентов распределились достаточно однородно: количество пациентов, редко испытывающих чувство раздражения, составило 13,6%, аналогичное количество пациентов чувствовало себя раздраженными значительную или большую часть времени. 11,7% опрошенных ощущали излишнюю нервозность постоянно. По завершению годового курса АСИТ, 57,3% пациентов ощущали себя абсолютно спокойными и уравновешенными, еще 20,4% почти никогда не нервничали. 9,7% все еще, изредка, отмечали у себя раздражительность, связанную с симптомами аллергического ринита. Число респондентов с выраженной (пункты 3-6) чувствительностью к внешним раздражителям снизилось до 1,9% - 4,9%. Снижение среднего значения с 2,75 до 0,95 свидетельствует о значимых различиях в состоянии пациентов до и после ПКИТ, что подтверждается результатами статистического анализа ($p < 0,05$) (Рисунок 39).

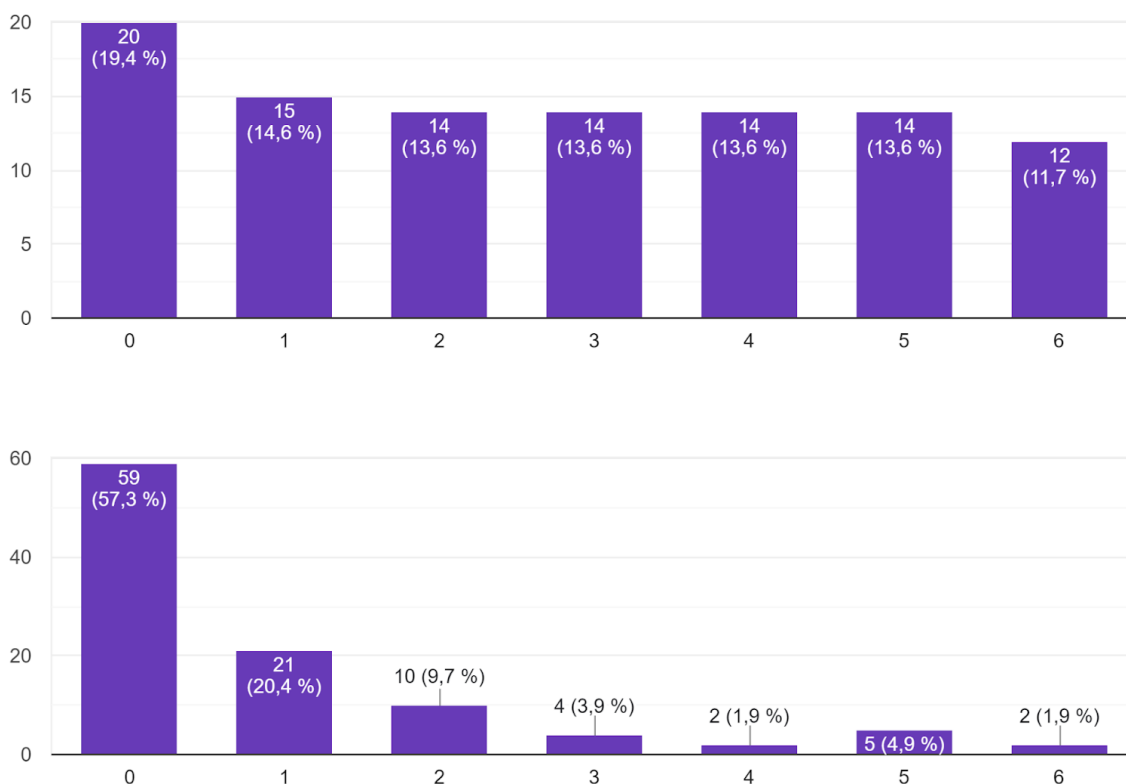


Рисунок 39 - Сравнительная оценка раздражительности до и после АСИТ

Полученные результаты исследования указывают на достоверное улучшение психологического состояния пациентов после проведения АСИТ, что выражается в значительном уменьшении чувства стыда за симптомы аллергического риноконъюнктивита. Спустя 12 месяцев терапии, 89,3% пациентов не испытывали (76,7%), или почти не испытывали (12,6%) неловкости из-за своего состояния, еще 6,8% опрошенных редко испытывали чувство смущения. Число пациентов, страдающих от навязчивого чувства стыда, в некоторых пунктах либо вообще не удручало пациентов (пункты 3, 5), либо снизилось до 1,0% - 2,9% (пункты 4, 6). Среднее значение показателя до начала АСИТ составило $2,14 \pm 1,86$, тогда как после прохождения терапии оно снизилось до $0,55 \pm 1,15$. Таким образом, наблюдается выраженное снижение уровня стыда за симптомы заболевания. Полученное значение $p < 0,05$ свидетельствует о статистически значимом снижении уровня стыда за симптомы после прохождения АСИТ (Рисунок 40).

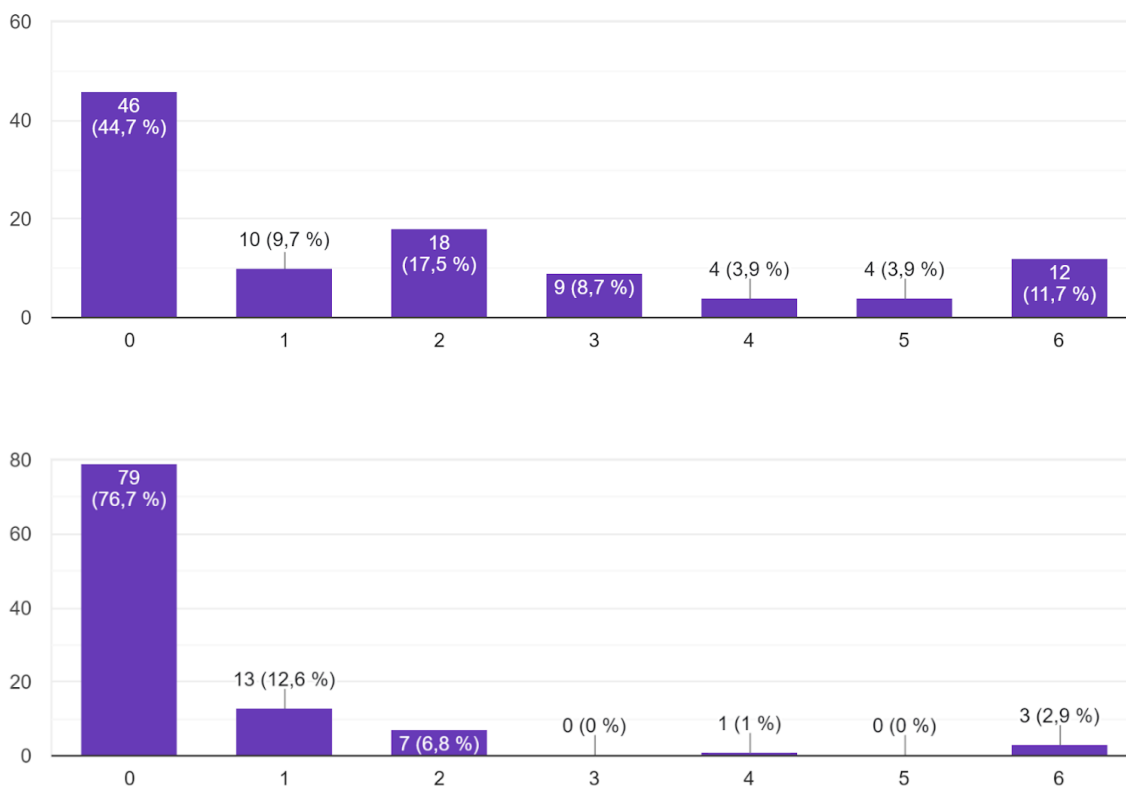


Рисунок 40 - Динамическая оценка чувства стыда из-за симптомов аллергического ринита до и после АСИТ

Исходя из полученных данных, мы можем сделать вывод, что АСИТ не только улучшает физическое состояние пациентов, но и значительно способствует улучшению их психоэмоционального благополучия, снижая уровень разочарования, беспокойства, раздражительности и стыда, что подтверждается не только клинически значимыми результатами, но и статистически значимым снижением общих средних значений до (2,45) и после (0,81) ПКИТ.

4.8. Влияние АСИТ на проявления пищевой аллергии при перекрестной сенсibilизации

Как показывают результаты исследований, у 40,0 – 70,0% больных поллинозом обнаруживают аллергические реакции на пищевые продукты растительного происхождения, в том числе, не относящиеся к перекрестным аллергенам [69].

АСИТ не только эффективно действует на респираторные проявления аллергии, но и оказывает выраженное позитивное влияние на пищевую аллергию, особенно в случаях перекрестной сенсibilизации. В дополнение к основным вопросам RQLQ, касающихся качества жизни пациентов, мы спросили пациентов о наличии у них пищевой аллергии и насколько изменились ее проявления после прохождения АСИТ против пыльцевых аллергенов.

У 59 пациентов ранее отмечалась пищевая аллергия. Примерно 3 из 4 пациентов (74,6%) отмечают улучшение (n = 34) или полное исчезновение симптомов (n = 10) пищевой аллергии после начала АСИТ (Рисунок 41).

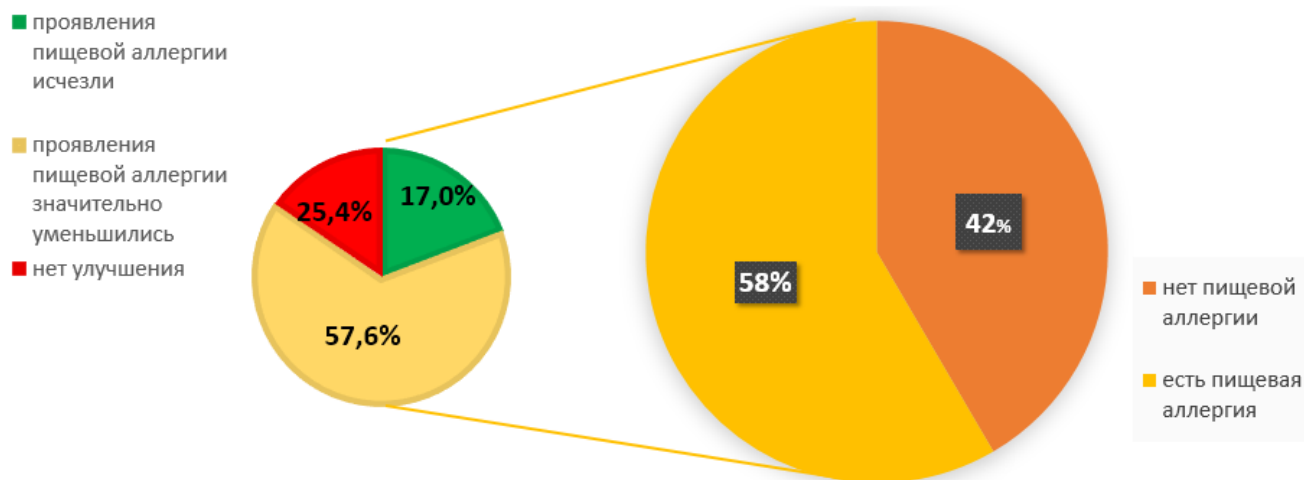


Рисунок 41 - Доля пациентов с сопутствующей пищевой аллергией и динамика изменчивости после лечения

Проверка гипотезы о том, что АСИТ влияет на проявления пищевой аллергии (χ^2 хи-квадрат), при $df = 1$ и $p < 0,05$ показывает, что распределение не случайное, и АСИТ достоверно влияет на пищевую аллергию у пациентов, особенно с перекрестной сенсibilизацией. Эти данные могут служить обоснованием расширения показаний к АСИТ у пациентов с сочетанием поллиноза и пищевой аллергии.

Таким образом, проведенное проспективное клиническое исследование показало, что АСИТ достоверно улучшает качество жизни пациентов с пыльцевой аллергопатологией, о чём свидетельствует значительное снижение выраженности назальных и глазных симптомов, уменьшение потребности в медикаментозной терапии и общее субъективное улучшение состояния по данным анкетирования.

Качество жизни, оцененное с использованием стандартизированных анкет RQLQ, демонстрировало устойчивую положительную динамику на протяжении всей терапии. Проведённый статистический анализ выявил достоверное снижение баллов по шкале симптомов ($p < 0,001$), шкале медикаментозной нагрузки ($p < 0,001$), средние показатели улучшения по доменам «физическое самочувствие», «эмоциональное состояние» и «социальная активность» также были статистически значимыми ($p < 0,05$).

Полученные результаты подтверждают клиническую и иммунологическую эффективность ПКИТ пылью трав и деревьев по предсезонной схеме и обосновывают целесообразность включения данного метода в комплексную терапию пациентов с сезонными аллергическими заболеваниями, ассоциированными с пыльцевой сенсibilизацией.

Результаты анализа демонстрируют, что АСИТ оказывает не только выраженный клинический эффект в отношении респираторных симптомов, но также способствует снижению выраженности симптомов пищевой аллергии у пациентов с перекрёстной пищевой сенсibilизацией.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведённого нами исследования подтверждают высокую клиническую эффективность АСИТ при пыльцевой аллергии с использованием стандартизированных растворов аллергенов для подкожного введения. На фоне ПКИТ отмечено достоверное нивелирование выраженности назальных и глазных симптомов, улучшение сна, уменьшение частоты ночных пробуждений, снижение утомляемости и раздражительности.

Результаты проведенного анализа пациентов продемонстрировали кратное снижение назальной симптоматики в 6-8 раз. АСИТ также оказала значительное влияние на выраженность глазных симптомов- общий показатель сократился в 3,4 раза. Что сопоставимо с результатами метаанализа Calderon MA и соавт., где подчёркивается значительное снижение выраженности симптомов у пациентов с респираторной аллергией после АСИТ [75]. Значительная доля пациентов также указала на уменьшение социальной дезадаптации, потребности в постоянном ношении гигиенических принадлежностей и улучшение концентрации внимания. После прохождения курса АСИТ средний уровень ограничения в повседневной, социальной и физической активности достоверно снизился в 2,4 раза: общие средние баллы по оценочным шкалам уменьшились с 3,36 до 1,42, а доля респондентов, не испытывающих затруднений, значительно возросла.

Данные нашего исследования соответствуют результатам международных исследований. В частности, в обзоре Bousquet J. и соавт. подчёркивается, что АСИТ оказывает влияние не только на выраженность симптомов аллергического ринита, но и на общее качество жизни пациентов, снижая медикаментозную нагрузку и повышая функциональную активность [73]. Так, согласно нашим результатам, доля пациентов, совершенно не ограниченных в своих повседневных делах, увеличилась в 2,9 раза, а 66,6% пациентов после годового курса ПКИТ либо совсем не использовали назальные капли, либо делали это крайне редко. Аналогичные выводы приводятся в работах Canonica GW и соавт., где указывается на клиническую значимость сублингвальной и подкожной форм терапии при сезонной аллергии [74].

Особого внимания заслуживает положительное влияние АСИТ на когнитивные функции и общее психоэмоциональное состояние пациентов. Выраженность разочарования, связанного с симптомами аллергического ринита, уменьшилась в 3 раза. 77,7% участников исследования сообщили об отсутствии раздражительности после терапии, либо о её незначительном проявлении, а 89,3% пациентов чувствовали себя более счастливыми благодаря снижению (12,6%) или полному исчезновению (76,7%) чувства стыда, связанного с проявлениями аллергического ринита. По данным опроса, количество пациентов с оптимальной производительностью увеличилось в 2,9 раза. Уменьшение частоты так называемого "аллергического мозгового тумана" (allergic brain fog) коррелирует с наблюдениями, представленными в работе Marshall GD Jr., в которой описаны нейropsychиатрические проявления аллергических заболеваний и их регресс на фоне АСИТ [76].

Также важным является объективное снижение выраженности симптомов перекрёстной пищевой аллергии, 76,4% пациентов, ранее отмечающих у себя проявления пищевой аллергии, отметили полное или значительное снижение проявлений оральной

сенсibilизации. Наши результаты находят отражение в данных международного многоцентрового исследования EuroPrevall, где отмечена возможность уменьшения перекрёстной сенсibilизации на фоне проведения АСИТ [77].

Таким образом, результаты настоящего исследования полностью соответствуют международным клиническим и эпидемиологическим данным, подтверждая эффективность АСИТ как патогенетического метода лечения поллиноза и связанных с ним нарушений у пациентов в условиях Республики Казахстан.

На основании полученных результатов, были сделаны следующие выводы:

1. У 76,3% пациентов ($n = 1225$) была выявлена истинная сенсibilизация. У 588 пациентов диагностирована сенсibilизация к мажорным молекулам пыльцевых аллергенов тимopheевки Phl p 1- 25%, березы Bet v 1- 14%, полыни Art v 1- 13%, свиной Сун d 1- 8%, курая Sal k 1- 7%, амброзии Amb a 1- 5%

2. Наиболее выраженные уровни sIg E, были зарегистрированы к молекулам Sal k 1 (54%), Amb a 1 (42%) и Art v 3 (35%), что требует клинического учёта при назначении ПКИТ.

3. Среднее значение по шкале назальных симптомов до ПКИТ составляло $3,99 \pm 0,74$ балла, после терапии — $1,33 \pm 0,42$ балла ($p < 0,001$), что свидетельствует о снижении тяжести симптомов в 3 раза. Общий средний балл частоты жалоб на конъюнктивальные проявления снизился с 2,23, до 0,66 баллов ($p < 0,001$).

4. У пациентов, получающих АСИТ в течении года отмечено существенное снижение показателей ограничения повседневной активности с 3,36 до 1,42 балла ($p < 0,001$). Средний показатель нарушений сна сократился с $2,80 \pm 0,56$ до $0,99 \pm 0,35$ балла ($p < 0,001$).

5. Годичный курс ПКИТ привёл к достоверному снижению утомляемости в 3 раза, средний балл показателей до терапии составил $2,45 \pm 0,62$ баллов, после- $0,81 \pm 0,29$ баллов ($p < 0,001$). Уровень психологического дискомфорта достоверно снизился: средний балл уменьшился с $2,45 \pm 0,52$ до $0,81 \pm 0,25$ балла ($p < 0,001$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

На основании проведённого исследования и анализа эффективности ПКИТ при пылевой аллергопатологии у пациентов различного возраста, предлагаются следующие практические рекомендации:

1. Применение компонентной (молекулярной) диагностики рекомендуется как обязательный этап в определении профиля сенсibilизации, особенно у пациентов с полисенсibilизацией и перекрёстными реакциями. Расширить доступ к методам молекулярной аллергодиагностики (например, ISAC) в государственных учреждениях, особенно в регионах с высокой распространённостью пылевой сенсibilизации.

2. ПКИТ следует назначать пациентам с клинически подтверждённой сенсibilизацией к мажорным аллергенам, проявляющейся в виде умеренного и тяжёлого течения аллергического ринита, не поддающегося контролю симптоматической терапией. Также необходимо внедрение программ долгосрочной ПКИТ в качестве стандарта терапии пылевого аллергического ринита, что позволит снизить потребность в симптоматических препаратах и частоту обращений за медицинской помощью.

3. Пациентам с установленной пылевой и пищевой гиперчувствительностью к продуктам растительного происхождения рекомендуется проведение аллерген-специфической иммунотерапии с использованием мажорных пылевых аллергенов, перекрёстно реагирующих с пищевыми, с целью повышения переносимости пищевых продуктов и снижения выраженности клинических проявлений пищевой аллергии.

4. Оценка эффективности АСИТ должна включать анкетирование по шкале RQLQ, с целью мониторинга улучшения качества жизни, включая параметры повседневной активности, риноконъюнктивальных симптомов, сна, социальной адаптации и психоэмоционального состояния.

5. Разработка и включение в клинические протоколы Казахстана показаний к назначению АСИТ на основании молекулярного профиля сенсibilизации обеспечит персонализированный подход к терапии. Включение АСИТ в клинические протоколы Республики Казахстан позволит реализовать более эффективное, безопасное и научно обоснованное лечение пациентов с аллергическими заболеваниями, снизить социальную и экономическую нагрузку на систему здравоохранения и улучшить качество жизни пациентов. Этот шаг является логичным продолжением модернизации медицинской помощи в стране в соответствии с принципами доказательной медицины.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Skevaki C, Tafo P, Eiringhaus K, et al; the ALLIANCE Study Group. Allergen extract- and component-based diagnostics in children of the ALLIANCE asthma cohort. *Clin Exp Allergy*. 2021; 51: 1331–1345.
2. Westwood M, Ramaekers B, Lang S, Armstrong N, Noake C, de Kock S, Joore M, Severens J, Kleijnen J. ImmunoCAP® ISAC and Microtest for multiplex allergen testing in people with difficult to manage allergic disease: a systematic review and cost analysis. *Health Technol Assess*. 2016 Sep;20(67):1-178. doi: 10.3310/hta20670. PMID: 27623692; PMCID: PMC5035954.
3. Choi JS, Roh JY, Lee JR. Clinical availability of component-resolved diagnosis using microarray technology in atopic dermatitis. *Ann Dermatol*. 2014;26(4):437-46.
4. Garcia BE, Martinez-Aranguren R, Bernard Alonso A, Gamboa P, Feo Brito F, Bartra J, et al. Is the ISAC 112 Microarray Useful in the Diagnosis of Pollinosis in Spain? *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2016;26(2):92-9.
5. Onell A, Whiteman A, Nordlund B, Baldracchini F, Mazzoleni G, Hedlin G, et al. Allergy testing in children with persistent asthma: comparison of four diagnostic methods. *Allergy*. 2017;72(4):590-7.
6. ImmunoCAP ISAC 112 for multiplex allergen testing, 18 May 2016, NICE <https://www.nice.org.uk/guidance/dg24/chapter/2-Clinical-need-and-practice>
7. Juniper EF, Guyatt GH. Development and testing of a new measure of health status for clinical trials in rhinoconjunctivitis. *Clin Exper Allergy* 1991; 21: 77-83.
8. Juniper EF, Guyatt GH, Griffith LE, Ferrie PJ. Interpretation of rhinoconjunctivitis quality of life questionnaire data. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98: 843-845.
9. Corder, G. W.; Foreman, D. I. Nonparametric Statistics: A Step-by-Step Approach // Wiley- 2014.
10. Кобзарь А. И. Прикладная математическая статистика. // Физматлит- 2006. - С. 626-628.
11. Мокроносова М.А. Алгоритм аллергодиагностики с позиции доказательной медицины // Астма и аллергия. – 2015. - №2. – С. 3–5.
12. Торшхоева Р.М., Намазова-Баранова Л.С., Мурадова О.И., Томилова А.Ю., Вознесенская Н.И. АЛЛЕРГЕНСПЕЦИФИЧЕСКАЯ ИММУНОТЕРАПИЯ У ДЕТЕЙ С ПОЛЛИНОЗОМ. *Вопросы современной педиатрии*. 2014;13(1):155-161.
13. International Forum of Allergy & Rhinology: Volume 8, Issue 2 Special Issue:International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Allergic Rhinitis Pages: 79-359 February 2018
14. Передкова Е.В. Пыльцевая аллергия // Consilium Medicum. - 2009. - Т. 11. - №3. - С. 63-66.
15. Wang C, Bao Y, Chen J, Chen X, Cheng L, Guo YS, Hao C, Lai H, Li H, Li J, Liu C, Liu Y, Liu Z, Lou H, Lv W, Nong G, Qiu Q, Ren X, Shao J, Shen YH, Shi L, Song XC, Song Y, Tang S, Wang H, Wang X, Wang X, Wang Z, Wei Q, Xie H, Xing Z, Xu R, Xu Y, Yang Q, Yao H, Ye J, You Y, Yu H, Yu Y, Zhang H, Zhang G, Zhang Y, Zhi Y, Zhou W, Zhu L, Zhu X, Chai R, Chen D, Guan K, Huang Z, Huang Y, Ma T, Ma Y, Meng Y, Ren L, Wang J, Wang N, Xian M, Xiang R, Zheng M, Zhang L, Chinese Society of Allergy (CSA) and Chinese Allergic Rhinitis Collaborative Research Group (C2AR2G). Chinese Guideline on Allergen

Immunotherapy for Allergic Rhinitis: The 2022 Update. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2022 Nov;14(6):604-652. <https://doi.org/10.4168/aaair.2022.14.6.604>

16. Мигачева НБ. Пыльцевая аллергия и пыльцевая сенсibilизация: новый взгляд на старую проблему. *Аллергология и иммунология в педиатрии.* 2022;1:4-15. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2022-1-4-15>

17. Brehler R, Klimek L, Kopp MV, Christian Virchow J. Specific immunotherapy-indications and mode of action. *Dtsch Arztebl Int.* 2013 Mar;110(9):148-58. doi: 10.3238/arztebl.2013.0148. Epub 2013 Mar 1. PMID: 23533561; PMCID: PMC3601291.

18. Крюков А.И., Бондарева Г.П., Тхао Н. Распространенность и этиология аллергического ринита в условиях Северного Вьетнама. *Российская ринология.* 2019;27(1):15-18.

Krukov AI, Bondareva GP, Thao N. Prevalence and etiology of allergic rhinitis in the conditions of North Vietnam the countries of South-East Asia. *Russian Rhinology.* 2019;27(1):15-18. (In Russ., In Engl.) <https://doi.org/10.17116/rosrino20192701115>

19. Распространенность аллергического ринита среди детей, проживающих в Центральном федеральном округе (метаанализ) / Бережанский П.В., Татаурщикова Н.С., Мельникова И.М. [и др.]. // Эффективная фармакотерапия. – 2022. – Т. 18. – № 48. – С. 8-17.

20. Hill, D.A., Grundmeier, R.W., Ram, G. *et al.* The epidemiologic characteristics of healthcare provider-diagnosed eczema, asthma, allergic rhinitis, and food allergy in children: a retrospective cohort study. *BMC Pediatr* **16**, 133 (2016). <https://doi.org/10.1186/s12887-016-0673-z>

21. Sultész, M., Horváth, A., Molnár, D. *et al.* Prevalence of allergic rhinitis, related comorbidities and risk factors in schoolchildren. *Allergy Asthma Clin Immunol* **16**, 98 (2020). <https://doi.org/10.1186/s13223-020-00495-1>

22. Dierick, B. J. H., van der Molen, T., Flokstra-de Blok, B. M. J., Muraro, A., Postma, M. J., Kocks, J. W. H., & van Boven, J. F. M. (2020). Burden and socioeconomics of asthma, allergic rhinitis, atopic dermatitis and food allergy. *Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research*, 20(5), 437–453. <https://doi.org/10.1080/14737167.2020.1819793>

23. Sakanyan E.I., Yasnaya M.A., Vul V.F., Bubenchikov R.A., Vinokurova N.V., Yurtaeva E.S. Pollen allergen products: current standardisation issues. *Biological Products. Prevention, Diagnosis, Treatment.* 2023;23(3–1):367–378

24. Asam C, Hofer H, Wolf M, Aglas L, Wallner M. Tree pollen allergens-an update from a molecular perspective. *Allergy.* 2015 Oct;70(10):1201-11. doi: 10.1111/all.12696. Epub 2015 Aug 6. PMID: 26186076; PMCID: PMC5102629.

25. Pablos I, Wildner S, Asam C, Wallner M, Gadermaier G. Pollen Allergens for Molecular Diagnosis. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2016 Apr;16(4):31. doi: 10.1007/s11882-016-0603-z. PMID: 27002515; PMCID: PMC4803804.

26. The association between allergic rhinitis and sleep: A systematic review and meta-analysis of observational studies

27. Liu J, Zhang X, Zhao Y, Wang Y (2020) The association between allergic rhinitis and sleep: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *PLOS ONE* 15(2): e0228533. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0228533>

28. Findings from an Online Survey Assessing the Burden and Management of Seasonal Allergic Rhinoconjunctivitis in US Patients Meltzer, Eli O. et al. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, Volume 5, Issue 3, 779 - 789.e6
29. Valovirta E, Ryan D. Patient adherence to allergic rhinitis treatment: results from patient surveys. *Medscape J Med*. 2008;10(10):247. Epub 2008 Oct 28. PMID: 19099041; PMCID: PMC2605129.
30. Liu J, Zhang X, Zhao Y, Wang Y. The association between allergic rhinitis and sleep: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *PLoS One*. 2020 Feb 13;15(2):e0228533. doi: 10.1371/journal.pone.0228533. PMID: 32053609; PMCID: PMC7018032.
31. Aburiziza A, Almatrafi MA, Alonazi AS, Zatari MH, Alqouzi SA, Mandili RA, Hawsawi WT, Aljohani RH. The Prevalence, Clinical Picture, and Triggers of Allergic Rhinitis in Saudi Population: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Asthma Allergy*. 2022 Dec 23;15:1831-1849. doi: 10.2147/JAA.S391142. PMID: 36582219; PMCID: PMC9793734.
32. Meltzer EO, Farrar JR, Sennett C. Findings from an Online Survey Assessing the Burden and Management of Seasonal Allergic Rhinoconjunctivitis in US Patients. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017 May-Jun;5(3):779-789.e6. doi: 10.1016/j.jaip.2016.10.010. Epub 2016 Nov 30. PMID: 27914815.
33. Roger, A., Arcalá Campillo, E., Torres, M.C. et al. Reduced work/academic performance and quality of life in patients with allergic rhinitis and impact of allergen immunotherapy. *Allergy Asthma Clin Immunol* 12, 40 (2016). <https://doi.org/10.1186/s13223-016-0146-9>
34. Linneberg A, Dam Petersen K, Hahn-Pedersen J, Hammerby E, Serup-Hansen N, Boxall N. Burden of allergic respiratory disease: a systematic review. *Clin Mol Allergy*. 2016 Sep 28;14:12. doi: 10.1186/s12948-016-0049-9. PMID: 27708552; PMCID: PMC5041537.
35. Lamb CE, Ratner PH, Johnson CE, Ambegaonkar AJ, Joshi AV, Day D, Sampson N, Eng B. Economic impact of workplace productivity losses due to allergic rhinitis compared with select medical conditions in the United States from an employer perspective. *Curr Med Res Opin*. 2006;22:1203–1210. doi: 10.1185/030079906X112552.
36. Crystal-Peters J, Crown WH, Goetzel RZ, Schutt DC. The cost of productivity losses associated with allergic rhinitis. *Am J Manag Care*. 2000;6:373–378.
37. García-Marcos L, Asher MI, Pearce N, Ellwood E, Bissell K, Chiang CY, El Sony A, Ellwood P, Marks GB, Mortimer K, Martínez-Torres AE, Morales E, Perez-Fernandez V, Robertson S, Rutter CE, Silverwood RJ, Strachan DP; Global Asthma Network Phase I Study Group. The burden of asthma, hay fever and eczema in children in 25 countries: GAN Phase I study. *Eur Respir J*. 2022 Sep 15;60(3):2102866. doi: 10.1183/13993003.02866-2021. PMID: 35144987; PMCID: PMC9474895.
38. Alvaro-Lozano M, Akdis CA, Akdis M, Alviani C, Angier E, Arasi S, Arzt-Gradwohl L, Barber D, Bazire R, Cavkaytar O, Comberiati P, Dramburg S, Durham SR, Eifan AO, Forchert L, Halcken S, Kirtland M, Kucuksezer UC, Layhadi JA, Matricardi PM, Muraro A, Ozdemir C, Pajno GB, Pfaar O, Potapova E, Riggioni C, Roberts G, Rodríguez Del Río P, Shamji MH, Sturm GJ, Vazquez-Ortiz M. EAACI Allergen Immunotherapy User's Guide. *Pediatr Allergy Immunol*. 2020 May;31 Suppl 25(Suppl 25):1-101. doi: 10.1111/pai.13189. PMID: 32436290; PMCID: PMC7317851.

39. Маслова Л.В. Поллиноз: методы контроля заболевания. // Рецепт. - 2013.- № 3. - С. 118 - 127.
40. Mösges R, Raskopf E, Klimek L, Pfaar O, Zielen S, Xenofontos E, Decker L, Neuhof C, Rybachuk A, Acikel C, Sahin H, Allekotte S, Del Pozo Collado S, Subiza JL, Casanovas M, Cuevas M. Short-course subcutaneous treatment with birch pollen allergoids greatly improves symptom and medication scores in birch allergy. *Allergy*. 2025 Mar;80(3):817-826. doi: 10.1111/all.16387. Epub 2024 Nov 9. PMID: 39520181; PMCID: PMC11891431.
41. National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID). Environmental allergies [Internet]. May 12, 2015 [cited 2025 Apr 8]. Available from: <https://web.archive.org/web/20150617185417/http://www.niaid.nih.gov/topics/environmental-allergies/Pages/default.aspx>
42. Moreno, C., De San Pedro, B.S., Millán, C. et al. Exploratory study of tolerability and immunological effect of a short up-dosing immunotherapy phase with a standardised allergen extract derived from pollen of *Olea europaea*. *Clin Transl Allergy* 5, 27 (2015). <https://doi.org/10.1186/s13601-015-0070-y>
43. Lin SY, Erekosima N, Suarez-Cuervo C, Ramanathan M, Kim JM, Ward D, Chelladurai Y, Segal JB. Allergen-Specific Immunotherapy for the Treatment of Allergic Rhinoconjunctivitis and/or Asthma: Comparative Effectiveness Review [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2013 Mar. Report No.: 13-EHC061-EF. PMID: 23638484.
44. Petersen KD, Kronborg C, Larsen JN, Dahl R, Gyrd-Hansen D. Patient related outcomes in a real life prospective follow up study: Allergen immunotherapy increase quality of life and reduce sick days. *World Allergy Organ J*. 2013 Sep 9;6(1):15. doi: 10.1186/1939-4551-6-15. PMID: 24229439; PMCID: PMC3846409.
45. G. Mortuaire, J. Michel, J.F. Papon, O. Malard, D. Ebbo, L. Crampette, R. Jankowski, A. Coste, E. Serrano, Specific immunotherapy in allergic rhinitis, *European Annals of Otorhinolaryngology, Head and Neck Diseases*, Volume 134, Issue 4, 2017, Pages 253-258, ISSN 1879-7296, <https://doi.org/10.1016/j.anorl.2017.06.005>.
46. C. Möller, S. Dreborg, H.A. Ferdousi, et al. Pollen immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal rhinoconjunctivitis (the PAT-study) *J Allergy Clin Immunol*, 109 (2002), pp. 251-256
47. Niederberger V, Neubauer A, Gevaert P, Zidarn M, Worm M, Aberer W, Malling HJ, Pfaar O, Klimek L, Pfützner W, Ring J, Darsow U, Novak N, Gerth van Wijk R, Eckl-Dorna J, Focke-Tejkl M, Weber M, Müller HH, Klinger J, Stolz F, Breit N, Henning R, Valenta R. Safety and efficacy of immunotherapy with the recombinant B-cell epitope-based grass pollen vaccine BM32. *J Allergy Clin Immunol*. 2018 Aug;142(2):497-509.e9. doi: 10.1016/j.jaci.2017.09.052. Epub 2018 Jan 17. PMID: 29361332; PMCID: PMC6392176
48. P.A. Eng, M. Borer-Reinhold, I.A.F.M. Heijnen, H.P.E. Gnehm Twelve-year follow-up after discontinuation of preseasonal grass pollen immunotherapy in childhood, *Allergy*, 61 (2006), pp. 198-201
49. Asaria M, Dhimi S, van Ree R, Gerth van Wijk R, Muraro A, Roberts G, Sheikh A. Health economic analysis of allergen immunotherapy for the management of allergic rhinitis, asthma, food allergy and venom allergy: A systematic overview. *Allergy*. 2018 Feb;73(2):269-283. doi: 10.1111/all.13254. Epub 2017 Sep 18. PMID: 28718981

50. Reinhold T, Brüggengjürgen B. Cost-effectiveness of grass pollen SCIT compared with SLIT and symptomatic treatment. *Allergo J Int.* 2017;26(1):7-15. doi: 10.1007/s40629-016-0002-y. Epub 2016 Nov 21. PMID: 28217432; PMCID: PMC5288417.
51. Bousquet J. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the world health organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy.* 2008 Apr;63:8–160.
52. Bauchau V. Распространенность и частота диагностики аллергического ринита в Европе. *Eur Respir J.* 2004 ноябрь;24(5):758–764.
53. M.A. Calderon, B. Alves, M. Jacobson, B. Hurwitz, A. Sheikh, S. Durham Allergen injection immunotherapy for seasonal allergic rhinitis *Cochrane Database Syst Rev* (1) (2007), p. CD001936
54. Wang D.Y., Ghoshal A.G., Bin Abdul Muttalif A.R., Lin H.C., Thanaviratananich S., Bagga S., Faruqi R., Sajjan S., Brnabic A.J., Dehle F.C., et al. Quality of life and economic burden of respiratory disease in Asia-Pacific—Asia-Pacific Burden of Respiratory Diseases Study. *Value Health Reg. Issues.* 2016;9:72–77. doi: 10.1016/j.vhri.2015.11.004.
55. Kawauchi H, Yanai K, Wang DY, Itahashi K, Okubo K. Antihistamines for Allergic Rhinitis Treatment from the Viewpoint of Nonsedative Properties. *Int J Mol Sci.* 2019 Jan 8;20(1):213. doi: 10.3390/ijms20010213. PMID: 30626077; PMCID: PMC6337346.
56. Church M.K., Maurer M., Simons F.E., Bindslev-Jensen C., van Cauwenberge P., Bousquet J., Holgate S.T., Zuberbier T. Risk of first-generation H1-antihistamines: A GA2LEN position paper. *Allergy.* 2010;65:459–466. doi: 10.1111/j.1398-9995.2009.02325.x.
57. Фармакоэкономическая эффективность видов аллерген-специфической иммунотерапии при поллинозе. УДК: 616.211-056.43: 615.382-085 Салтабаева У.Ш., Моренко М.А., РОЗЕНСОН Р.И., Беспалько А.Б. АО «Медицинский университет Астана».
58. Saltabayeva U, Garib V, Morenko M, Rosenson R, Ispayeva Z, Gatauova M, Zulus L, Karaulov A, Gastager F, Valenta R. Greater Real-Life Diagnostic Efficacy of Allergen Molecule-Based Diagnosis for Prescription of Immunotherapy in an Area with Multiple Pollen Exposure. *Int Arch Allergy Immunol.* 2017;173(2):93-98. doi: 10.1159/000477442. Epub 2017 Jun 28. PMID: 28654920; PMCID: PMC5841135.
59. www.who.int
60. Рыбникова Е.А., Продеус А.П., Федоскова Т.Г. Современные подходы к лабораторной диагностике аллергии — в помощь практикующему врачу. *РМЖ. Медицинское обозрение.* 2021;5(1):43-49. DOI: 10.32364/2587-6821-2021-5-1-43-49.
61. Воронцова И. М., Коровкина Е. С. Стратегия и тактика аллерген-специфической иммунотерапии у полисенситизированных пациентов // *Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского.* 2016, т. 95, № 6, с. 139–144.
62. Bousquet J. et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA). // *Allergy.* – 2001. – Vol. 56(5). – P. 113–134.
63. Scadding GK et al. BSACI guideline for the diagnosis and management of allergic and non- allergic rhinitis. // *Clin Exp Allergy.* – 2017. – Vol. 47(7). – P. 856–889.
64. Akdis CA et al. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy and immune tolerance to allergens. // *WAO Journal.* – 2011. – Vol. 4(6). – P. 234–243.

65. Calderon MA et al. Allergen immunotherapy for respiratory allergies: from meta-analysis to registration and beyond. // *J Allergy Clin Immunol.* – 2011. – Vol. 127(1). – P. 30–38.
66. Akdis M., Akdis CA. Mechanisms of immune tolerance to allergens: role of IL-10 and Treg cells. // *J Clin Invest.* – 2015. – Vol. 125(5). – P. 1601–1610.
67. Devillier P. et al. Allergen immunotherapy improves work/academic performance in patients with allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. // *Allergy.* – 2017. – Vol. 72(9). – P. 1475–1486.
68. Нурпеисов Т.Т., Есимова Б.Е., Куанышкалиева С.Н. Аллерген-специфическая иммунотерапия: современное представление. Обзор литературы // *Наука и Здравоохранение.* 2022. 2(Т.24). С. 132-139. doi 10.34689/SH.2022.24.2.016
69. Измайлович М.Р., Газалиева М.А., Глушкова Н.Е., Дедова О.Ю., Мендыбай С.Т., Скворцова А.В. Иммунологические аспекты эффективности аллерген-специфической иммунотерапии. Обзор литературы // *Наука и Здравоохранение.* 2020. 2(Т.22). С. 38-48. doi:10.34689/SH.2020.22.2.004
70. Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology. Immunotherapy Manual. 2016. <http://csaci.ca/wp-content/uploads/2017/12/IT-Manual2016-5-July-2017-rev.pdf>. Accessed 12 July 2018
71. Жукова Н.В., Килесса В.В., Костюкова Е.А., Шкадова М.Г. Аллерген-специфическая иммунотерапия // *Крымский терапевтический журнал.* – 2021. – №3. – С. 11.
72. Dave ND, Xiang L, Rehm KE, Marshall GD Jr. Stress and allergic diseases. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2011 Feb;31(1):55-68. doi: 10.1016/j.iac.2010.09.009. PMID: 21094923; PMCID: PMC3264048.
73. Bousquet J. et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2012 update. *Allergy.* 2012; 67(2):158–176.
74. Canonica GW, et al. Sublingual immunotherapy: World Allergy Organization position paper 2007 update. *Allergy.* 2008; 63(Suppl 86):1–59.
75. Calderon MA, et al. Allergen injection immunotherapy for seasonal allergic rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011; CD001936.
76. Marshall GD Jr. Neuropsychiatric aspects of allergic disease. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2004; 4(3):187–194.
77. Burney PG et al. Prevalence and distribution of sensitization to food allergens in the European adult population: a EuroPrevall study. *Allergy.* 2014; 69(3):365–371.

ПРИЛОЖЕНИЕ А



«АСТАНА МЕДИЦИНА УНИВЕРСИТЕТІ» КеАҚ Локальды Биоэтикалық комитет

Решение ЛКБ НАО МУА №14

Заседание № 18

Дата 10.12.2024 г.

Дата 10.12.2024 г.

Название протокола: Оценка эффективности подкожной аллерген-специфической иммунотерапии при пыльцевой аллергопатологии у пациентов различного возраста						
Основной исследователь:		Маевская Надежда Андреевна, магистрант 2года обучения по специальности «Медицина» НАО «Медицинский Университет Астана»				
		НАО «Медицинский университет Астана»				
Рассмотренные элементы			Приложены ✓		Не приложены	
Первичное рассмотрение						
Решение:		Одобрено				
№.	Голосование членов ЛЭК		решение			
			О	Рек	ПР	НР
1	Рахметова Венера Саметовна			✓		
2	Камалбекова Гульнара Маратовна			✓		
3	Жусупова Гульзира Кенжеевна			✓		
4	Дербисалина Гульмира Аждадиновна			✓		
5	Фурсов Роман Александрович			✓		
6	Мукатова Ирина Юрьевна			✓		
7	Базарова Анна Викентьевна					
8	Сливкина Наталья Владимировна			✓		
9	Жусупова Гульнара Даргерровна			✓		
10	Базарова Гульмира Сеиловна			✓		
11	Курмалаев Азамат Сайнович					
12	Долгов Алексей Алексеевич					
13	Шукирбекова Алма Боранбековна			✓		
14	Мулдахметов Мейрам Сейтжанович			✓		
15	Бураев Галымжан Бауыржанович			✓		
16	Шарапатов Ержан Ақділдаұлы			✓		
17	Зулхажы Айгул Зулхажыевна			✓		
18	Мажитова Жанна Сабитбековна			✓		
19	Байгалиева Бахыт Мадениетовна			✓		

Примечание: О - Одобрено; Рек – Одобрено с рекомендациями; ПР– Повторное рассмотрение; НР – Не рекомендовано

Принятое решение:

Одобрить проведение исследования.

Подпись:


Председатель ЛКБ НАО МУА
д.м.н., проф. Рахметова В.С.


Секретарь ЛКБ НАО МУА
Әуезханова Г.Н.

ПРИЛОЖЕНИЕ В

Информированное согласие на участие в клиническом исследовании

Руководитель исследования: д.м.н., профессор Моренко М.А.

Ответственный исследователь: Маевская Н.А.

- Информация является строго конфиденциальной, т.е. не будет передаваться и сообщаться никому и будет лишь использоваться для обработки в обобщенном виде.
- Биологические образцы/ биологические образцы ребенка не будут использованы для других целей, не связанных с данным исследованием.
- Даете согласие на использование данных, полученных до момента отказа от участия в исследовании.
- Согласны на использование данных из электронной медицинской базы. Пациент в праве отказаться от предложенных исследований на любом этапе.
- Дополнительную информацию о ходе исследования пациент может получить по телефону.

Письменное согласие пациента на проведение перечисленных выше исследований

Я, нижеподписавшийся (-аяся)/ родитель пациента

_____,
проживающий по адресу _____,

тел. _____ удостоверение личности № _____, _____
_____ , выдано _____ осведомлен врачом

исследователем _____

О характере планируемого _____ клинического
исследования _____

Я получил(-а) письменную и устную информацию о целях, задачах, характере предстоящего клинического исследования «Оценка эффективности подкожной аллерген-специфической иммунотерапии при пыльцевой аллергопатологии у пациентов различного возраста».

Имел(-а) возможность обсудить с исследователем все интересующие меня вопросы и получить разъяснения по ним.

Добровольно соглашаюсь принять участие в клиническом исследовании, извещен(-а), что имею право отказаться или в любой момент прекратить участие в данном исследовании, не объясняя причин своего решения.

Согласен(-на) выполнять инструкции, добросовестно сотрудничать с врачом-исследователем.

Согласен(-на) с тем, что информация, полученная в ходе клинического исследования, будет использоваться в научных целях.

Извещен(-а), что связанный с нашим участием в клиническом исследовании нет ущерба моему здоровью/ здоровью моего ребенка.

Получил подписанный и датированный экземпляр информированного согласия участника исследования на участие в клиническом исследовании.

Пациент
<i>Дата:</i>
<i>Подпись:</i>
Врач, отвечающий за получение согласия
<i>Ф.И.О.:</i>
<i>Дата:</i>
<i>Подпись:</i>

ПРИЛОЖЕНИЕ С

Опросник качества жизни при риноконъюнктивите

ФИО пациента _____

Дата заполнения _____

Пожалуйста, ответьте на вопросы, обведя наиболее подходящий вариант ответа .
Насколько сильно вас беспокоили симптомы со стороны глаз/носа в течении последних семи дней.

ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ

Насколько сильно вы были ограничены в выполнении данных действий за последние 7 дней
в результате проявления симптомов ринита/ конъюнктивита?

	Не огра ниче н совсе м	Почт и не ограничен	Нескол ько ограничен	Умерен но ограничен	Достат очно ограничен	Оче нь ограничен	Крайн е ограничен
1. Регулярная деятельности дома и на работе/ школе (задачи, которые вы должны делать регулярно по работе/учебе/ домашние дела)	0	1	2	3	4	5	6
2. Социальной деятельности (например, деятельности с семьей и друзьями, игры с детьми и домашними животными, секс, хобби)	0	1	2	3	4	5	6
3. Деятельность на открытом воздухе (например, садоводство, покос травы, нахождение на открытом воздухе, спорт, прогулки)	0	1	2	3	4	5	6

СОН

Насколько каждая из этих проблем со сном беспокоила вас в течении последней недели из-за симптомов со стороны носа/глаз?

		Не беспокоит совсем	почти не беспокоит	Несколько беспокоит	Умеренно беспокоит	Достаточно беспокоит	Очень беспокоит	Крайне беспокоит
4. Трудности с засыпанием		0	1	2	3	4	5	6
5. Пробуждения ночи	среди	0	1	2	3	4	5	6
6. Отсутствие ночного сна	хорошего	0	1	2	3	4	5	6

СИМПТОМЫ, НЕ СВЯЗАННЫЕ С НОСОМ/ ГЛАЗАМИ

Насколько вы были обеспокоены этими симптомами в течении последней недели?

	Не обес поко ен совсе м	Почт и не обесп окоен	Нескол ько беспо коен	умерен но обеспо коен	Достат очно беспо коен	Оче нь обес поко ен	крайне обесп окоен
7. Изможден	0	1	2	3	4	5	6
8. Жажда	0	1	2	3	4	5	6
9. Снижение производительности	0	1	2	3	4	5	6
10. Общая усталость	0	1	2	3	4	5	6
11. Плохая концентрация	0	1	2	3	4	5	6
12. Головная боль	0	1	2	3	4	5	6
13. Утомлен	0	1	2	3	4	5	6

ПРАКТИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ

Насколько каждая из этих проблем беспокоила вас в течении последней недели из-за симптомов со стороны глаз/ носа?

Не бесп окои т	почт и не обес поко	Нескол ько обесп окоен	умерен но обеспо коен	Достат очно обеспо коен	Оче нь обес поко	крайне обесп окоен
-------------------------	------------------------------	---------------------------------	--------------------------------	----------------------------------	---------------------------	--------------------------

	вооб ще	ен					ен	
14. Неудобство, связанное с необходимостью носить с собой салфетки или носовой платок	0	1	2	3	4	5	6	
15. Необходимость потерять нос/ глаза	0	1	2	3	4	5	6	
16. Необходимость неоднократно сморкаться	0	1	2	3	4	5	6	

НОСОВЫЕ СИМПТОМЫ

Насколько вас беспокоил каждый из этих симптомов в течении последней недели?

		Не беспокоит вообще	Почти не беспокоит	Несколько беспокоит	умеренно беспокоит	Достаточно беспокоит	Очень беспокоит	крайне беспокоит
17. Заложенность носа	0		1	2	3	4	5	6
18. Насморк	0		1	2	3	4	5	6
19. Чихание	0		1	2	3	4	5	6
20. Использование назальных капель	0		1	2	3	4	5	6

ГЛАЗНЫЕ СИМПТОМЫ

Насколько вас беспокоил каждый из этих симптомов в течении последней недели?

		Не беспокоит совсем	Почти не беспокоит	Несколько беспокоит	умеренно беспокоит	Достаточно беспокоит	Очень беспокоит	крайне беспокоит
21. Зуд в глазах	0		1	2	3	4	5	6
22. Слезотечение	0		1	2	3	4	5	6

23. Боль в глазах	0	1	2	3	4	5	6
24. Отечность глаз	0	1	2	3	4	5	6

ЭМОЦИОНАЛЬНЫЙ

Как часто за последнюю неделю вы испытывали данные эмоции из-за симптомов со стороны носа/глаз?

	Никог да	почт и нико гда	Редк о	Иног да	Знач ител ьную часть врем ени	Бо ль шу ю час ть вре мен и	По стоя но
25. Разочарование	0	1	2	3	4	5	6
26. Нетерпеливый беспокойный	и0	1	2	3	4	5	6
27. Раздражительный	0	1	2	3	4	5	6
28. Стыжусь своих симптомов	0	1	2	3	4	5	6