

Некоммерческое акционерное общество
«Карагандинский медицинский университет»

УДК 616-056.3

На правах рукописи

ИЗМАЙЛОВИЧ МАРИНА РАШИДОВНА

**Биомаркеры эффективности аллерген-специфической иммунотерапии у
больных с сезонными аллергическими заболеваниями**

6D110100 - Медицина

Диссертация на соискание степени доктора философии (PhD)

Научные консультанты:
доктор медицинских наук,
профессор Газалиева М.А.

Ph.D., ассоциированный
профессор Глушкова Н.Е.

Ph.D., профессор,
Ахвледиани Л.Т.

Республика Казахстан
Караганда, 2024

СОДЕРЖАНИЕ

НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ	4
ОПРЕДЕЛЕНИЯ	5
ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ	7
ВВЕДЕНИЕ	9
1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	14
1.1 Медико-социальное значение аллергических ринитов	14
1.2 Современные представления о механизме аллерген-специфической иммунотерапии.....	15
1.3 Роль холекальциферола в аллерген-специфической иммунотерапии	19
1.4 Инструмент мониторинга клинической эффективности аллерген- специфической иммунотерапии	20
1.5 Биомаркеры эффективности аллерген-специфической иммунотерапии	21
1.5.1 Общий IgE.....	22
1.5.2 Эозинофильный катионный белок	22
1.5.3 Молекулярная алергодиагностика.....	23
1.6 Предикторы эффективности аллерген-специфической иммунотерапии с позиции молекулярной алергодиагностики.....	24
1.7 Безопасность аллерген-специфической иммунотерапии	27
2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	29
2.1 Методы исследования	29
2.1.1 Общая структура исследования.....	29
2.1.2 Проведение систематического обзора.....	30
2.1.3 Оценка клинического состояния	32
2.1.4 Лабораторное обследование (биомаркеры эффективности аллерген- специфической иммунотерапии).....	34
2.1.5 Демографическая характеристика пациентов, включённых в исследование	35
2.1.6 Рандомизированное клиническое исследование	36
2.2 Характеристика вмешательства.....	42
2.2.1 Методика проведения аллерген-специфической иммунотерапии.....	42
2.2.2 Оценка безопасности (нежелательных реакций) АСИТ	44
2.3 Соблюдение нормативов медицинской этики	45
2.4 Статистические процедуры исследования	45
3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	47
3.1 Систематический обзор исследований, посвящённых изучению молекулярной алергодиагностики при назначении аллерген-специфической иммунотерапии.....	47
3.2 Результаты оценки клинико-лабораторной эффективности разных режимов аллерген-специфической иммунотерапии	53
3.2.1 Результаты оценки клинической эффективности	53
3.2.2 Результаты оценки динамики качества жизни.....	56
3.2.3 Результаты оценки лабораторной эффективности (общий IgE, эозинофильный катионный белок, ISAC-тест, 25(OH)D).....	59

3.2.4 Результаты оценки динамики статуса 25(ОН)D	61
3.2.5 Оценка безопасности (нежелательных реакций)	63
3.3 Результаты анализа лабораторных маркеров эффективности аллерген- специфической иммунотерапии в комплексе с холекальциферолом	64
3.3.1 Корреляционный анализ лабораторных маркеров эффективности АСИТ	64
3.3.2 Линейный регрессионный анализ факторов, влияющих на эффективность терапии.....	66
3.4 Клинико-диагностический алгоритм менеджмента больных с аллергическим ринитом	69
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	73
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ	76
ПРИЛОЖЕНИЕ А	90
ПРИЛОЖЕНИЕ Б	101
ПРИЛОЖЕНИЕ В	102
ПРИЛОЖЕНИЕ Г	105
ПРИЛОЖЕНИЕ Д	113
ПРИЛОЖЕНИЕ Е	118
ПРИЛОЖЕНИЕ Ж	121
ПРИЛОЖЕНИЕ И	123
ПРИЛОЖЕНИЕ К	124
ПРИЛОЖЕНИЕ Л	127

НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ

В настоящей диссертации использованы ссылки на следующие стандарты: Закон Республики Казахстан. О науке: принят 18 февраля 2011 года, №407-IV ЗРК.

ГОСТ 7.32-2001. Межгосударственные стандарты (введён взамен ГОСТ 7.32-2017 с 01.02.2019 г. с установлением переходного периода для ГОСТ 7.32-2001 до 01.02.2020 г.). Отчёт о научно-исследовательской работе. Структура и правила оформления.

ГОСТ 7.1-2003. Библиографическая запись. Библиографическое описание. Общие требования и правила составления.

Положение о диссертационном совете НАО «Медицинский Университет Караганды» от 17 ноября 2023 года.

О внесении изменений и дополнения в приказ Министра образования и науки Республики Казахстан от 31 марта 2011 года № 127 «Об утверждении Правил присуждения степеней». Приказ Министра науки и высшего образования Республики Казахстан от 18 июля 2024 года № 352.

Заключение этической комиссии по биоэтике на проведение исследований с участием человека от 11 марта 2019 года Протокол № 14; от 27 марта 2023 года Протокол № 7 (НАО «МУК»).

Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан. О внесении изменения в приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 12 ноября 2009 года, №697 «Об утверждении Правил проведения медико-биологических экспериментов, доклинических (неклинических) и клинических исследований: утв. 15 мая 2015 года, №348

ОПРЕДЕЛЕНИЯ

В настоящей диссертации применяют следующие термины с соответствующими определениями:

- Аллерген-специфическая иммунотерапия – Метод лечения аллергии, основанный на постепенном введении увеличивающихся доз аллергена для снижения чувствительности иммунной системы и уменьшения аллергических симптомов
- Главный комплекс гистосовместимости – Группа генов, кодирующих белки, которые участвуют в представлении антигенов иммунной системе для распознавания и ответа на чужеродные вещества
- Глобальная инициатива по бронхиальной астме (Global Initiative for Asthma) – Международная программа, направленная на улучшение диагностики, профилактики и контроля бронхиальной астмы через разработку научно обоснованных рекомендаций и повышение осведомлённости о заболевании
- Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии (European Academy of Allergy and Clinical Immunology) – Некоммерческая организация для европейских врачей, исследователей и специалистов смежных специальностей в области аллергии и клинической иммунологии
- Иммуноферментный анализ – Лабораторный иммунологический метод качественного или количественного определения различных низкомолекулярных соединений, макромолекул, вирусов и пр., в основе которого лежит специфическая реакция антиген-антитело
- Молекулярная аллергодиагностика – Метод диагностики аллергии, основанный на анализе специфических молекул аллергенов для точного выявления причинных аллергенов и определения риска тяжёлых реакций
- Оральный – Аллергическая реакция, возникающая в полости

- аллергический синдром рта при употреблении в пищу некоторых свежих фруктов, овощей или орехов, чаще всего связанная с перекрёстной реактивностью между пыльцевыми аллергенами и пищевыми белками
- Перекрёстно-реактивные углеводные детерминанты – Углеводные структуры в составе гликопротеинов, которые могут вызывать перекрёстные аллергические реакции на различные аллергены растительного и животного происхождения
- Рекомендации рабочей группы «Аллергический ринит и его влияние на астму» (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma) – Глобальная инициатива, разработанная Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) для создания рекомендаций по диагностике и лечению аллергического ринита, а также изучения его влияния на бронхиальную астму
- ISAC-тест (Immuno Solid-phase Chip) – Иммунохемилюминесцентный метод исследования на иммунном твердофазном аллергочипе, позволяющий определить аллергены на молекулярном уровне (компонентная аллергодиагностика)

ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ

АПК	– Антиген-презентирующие клетки
АПФ	– Ангиотензинпревращающий фермент
АР	– Аллергический ринит
АСИТ	– Аллерген-специфическая иммунотерапия
БА	– Бронхиальная астма
ВАК	– Высшая Аттестационная Комиссия
ВОЗ	– Всемирная организация здравоохранения
ГКГС (МНС)	– Главный комплекс гистосовместимости
ГКС	– Глюкокортикостероидные средства
ДК	– Дендритные клетки
ИАР	– Интермиттирующий аллергический ринит
ИГ (Ig)	– Иммуноглобулин
ИЛ (IL)	– Интерлейкин
ИФА	– Иммуноферментный анализ
КГП	– Коммунальное государственное предприятие
ККМФД	– Департамент комитета медицинского и фармацевтического контроля
МАД	– Молекулярная алергодиагностика
МЗ РК	– Министерство здравоохранения Республики Казахстан
МОН РК	– Министерство образования и науки Республики Казахстан
НАО «МУК»	– Некоммерческое акционерное общество «Медицинский Университет Караганды»
ОАС	– Оральный аллергический синдром
ПАР	– Персистирующий аллергический ринит
ПКИТ	– Подкожная аллерген-специфическая иммунотерапия
РИНЦ	– Российский индекс научного цитирования
РК	– Республика Казахстан
СЛИТ	– Сублингвальная аллерген-специфическая иммунотерапия
СПИД	– Синдром приобретённого иммунного дефицита
ЭКБ	– Эозинофильный катионный белок
ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma)	– Рекомендации рабочей группы «Аллергический ринит и его влияние на астму»
Breg	– В-регуляторные клетки
CCD (Cross-reactive Carbohydrate Determinants)	– Перекрёстно-реактивные углеводные детерминанты

EAACI (European Academy of Allergy and Clinical Immunology)	– Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии
GINA (Global Initiative for Asthma)	– Глобальная инициатива по бронхиальной астме
ICAR (International Consensus Statement on Allergy and Rhinology)	Международное согласованное заявление по аллергии и ринологии
LTP	– Липид-транспортные белки (ЛТБ)
MS	– Балл потребности в медикаментах
RQLQ	– Опросник качества жизни при риноконъюнктивите
sIg	– Аллерген – специфический иммуноглобулин
TGF- β	– Трансформирующий фактор роста бета
Th1	– Т-хелпер 1 типа
Th2	– Т-хелпер 2 типа
Treg	– Т-регуляторные клетки
TSS	– Балл дневных симптомов
25(OH)D	– 25-гидроксивитамин D

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

На сегодняшний день сезонные аллергические заболевания являются глобальной медико-социальной проблемой [1]. Согласно статистическим данным Всемирной организации здравоохранения, аллергией страдают от 10% до 40% населения планеты [2,3]. Наблюдается постоянный рост заболеваемости с формированием более тяжёлых форм и расширением спектра сенсibilизации к неродственным аллергенам [4,5].

Среди сезонных аллергических заболеваний проблемной ситуацией является заболеваемость аллергическим ринитом (АР). В настоящее время более 500 миллионов человек страдают АР во всём мире [6,7]. В Европе АР страдают 23–30% населения, в Соединённых Штатах Америки – 12–30% населения, в России – 17–35% взрослого населения [8,9]. К тому же в 40–70% случаев обнаруживаются аллергические реакции на пищевые продукты растительного происхождения, в том числе не относящиеся к перекрёстным аллергенам [10], что существенно осложняет диагностическую ориентированность. В Республике Казахстан ситуация с заболеваемостью АР такова: среди городских жителей, заболевших – 15–20%, а среди сельских – 10–15%. Причём все эти показатели растут в полном соответствии с мировыми тенденциями [11].

Самым распространённым сезонным аллергическим заболеванием на территории Казахстана является поллиноз, которым страдает каждый четвёртый житель планеты [12]. Наиболее частым клиническим проявлением поллиноза является АР, характеризующийся ринореей, заложенностью носа, зудом в носовой полости и чиханием, которые носят обратимый характер после прекращения воздействия аллергенов или при лечении [13–15]. АР стал серьёзной проблемой для Казахстана за последние десятилетия. Многочисленные факторы, среди которых наиболее значимыми являются климато-географические особенности, экологическая обстановка и уровень социально-экономического развития региона, усугубляют картину заболеваемости [11, с. 417].

В последние годы во всём мире изучается взаимосвязь аллергических заболеваний с низкой концентрацией 25-гидроксивитамина D (25(OH)D) в крови. Обнаружена связь между концентрацией 25(OH)D в сыворотке крови ниже референсных значений (30 нг/мл) и увеличением иммунных расстройств [16]. Данные особенности, в совокупности с низкой обеспеченностью организма 25(OH)D у населения Казахстана, усугубляют рост респираторных аллергических заболеваний [17].

На сегодняшний день основным патогенетическим методом лечения сезонных аллергических заболеваний является аллерген-специфическая иммунотерапия (АСИТ). Данный метод лечения воздействует на все патогенетические звенья аллергического процесса, обладает длительным профилактическим эффектом и обеспечивает стойкую ремиссию после

завершения курсов лечения [18]. В недавних исследованиях АСИТ высказывается предположение о роли 25(ОН)D как потенциального фактора, влияющего на исход лечения [19]. Таким образом, недостаточность 25(ОН)D рассматривается как один из возможных факторов, влияющих на эффективность АСИТ, и включение холекальциферола в схему терапии может улучшить её исход [20]. Однако данные о взаимовлиянии 25(ОН)D и АСИТ остаются противоречивыми и недостаточно изученными.

Учитывая механизм воздействия АСИТ на патогенетическом уровне, в исследовании включено определение общего и специфического иммуноглобулина E, а также эозинофильного катионного белка в качестве биомаркеров эффективности АСИТ [21,22]. На современном этапе наиболее достоверным методом дифференциальной диагностики истинной сенсibilизации и перекрёстной реактивности у полисенсibilизированных пациентов является молекулярная аллергодиагностика. Этот метод позволяет определить специфический иммуноглобулин E к более чем сотне рекомбинантных аллергенных молекул одновременно, что играет важную роль в установлении причинно-значимого аллергена для подбора АСИТ [23].

Принимая во внимание вышеизложенные проблемы в терапии АР, назрела необходимость поиска путей создания оптимального протокола АСИТ с персонифицированным подходом. Решение этой задачи благоприятно скажется на лечении данной категории больных и, таким образом, улучшит их качество жизни.

Цель исследования

Оптимизация алгоритма аллерген-специфической иммунотерапии при сезонных аллергических заболеваниях на примере аллергического ринита.

Задачи исследования

1. Провести систематический обзор исследований по молекулярной аллергодиагностике при аллерген-специфической иммунотерапии.

2. Изучить клинико-лабораторную эффективность и безопасность разных режимов аллерген-специфической иммунотерапии на основании результатов рандомизированного клинического исследования.

3. Определить прогностически значимые лабораторные маркеры эффективности аллерген-специфической иммунотерапии в комплексе с холекальциферолом.

4. Разработать клинико-диагностический алгоритм менеджмента пациентов с сезонными аллергическими заболеваниями на примере аллергического ринита.

Научная новизна

Впервые проведён систематический обзор исследований за период с 2011 до 2021 год, в котором собраны данные, подтверждающие повышение эффективности АСИТ у пациентов с установленным причинно-значимым аллергеном с использованием молекулярной аллергодиагностики.

Проведена сравнительная комплексная оценка изменений клинических (общая оценка симптомов, потребность в фармакотерапии, качество жизни) и

лабораторных показателей (общий и специфический иммуноглобулин Е, эозинофильный катионный белок, 25-гидроксивитамин D в сыворотке крови) при применении адаптированной схемы аллерген-специфической иммунотерапии в комплексе с холекальциферолом у пациентов с аллергическим ринитом до лечения, после лечения и сезона пыления причинного аллергена (Авторское свидетельство № 14535 от 19.01.2021 года).

Проведено научное обоснование оптимизации алгоритма аллерген-специфической иммунотерапии при аллергическом рините с позиции комплексного подхода с учётом концентрации 25-гидроксивитамина D (Авторское свидетельство № 14750 от 29.01.2021 года; Авторское свидетельство № 14774 от 01.02.2021 года).

Получены результаты, подтверждающие, что лабораторными маркерами эффективности аллерген-специфической иммунотерапии в комплексе с холекальциферолом с наибольшей прогностической значимостью являются концентрации 25-гидроксивитамина D и общего иммуноглобулина Е в крови.

Впервые в Республике Казахстан исследовано качество жизни пациентов с аллергическим ринитом, получавших аллерген-специфическую иммунотерапию в комплексе с холекальциферолом.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Молекулярная аллергодиагностика является высокоточным методом подбора аллергенного профиля для проведения аллерген-специфической иммунотерапии, что позволяет выявить предикторы эффективности терапии.

2. АСИТ в комплексе с холекальциферолом более эффективна по сравнению со стандартной схемой АСИТ, что подтверждается клиническими (более низкие баллы тяжести заболевания и нарушения качества жизни) и лабораторными показателями (снижение общего и специфического иммуноглобулина Е, эозинофильного катионного белка и повышение концентрации 25-гидроксивитамина D в крови).

3. Лабораторными маркерами эффективности аллерген-специфической иммунотерапии в комплексе с холекальциферолом с наибольшей прогностической значимостью являются концентрации 25-гидроксивитамина D и общего иммуноглобулина Е в крови.

4. Разработанный и предложенный клинико-диагностический алгоритм менеджмента аллергического ринита является эффективным инструментом, повышающим качество жизни и снижающим тяжесть симптомов у пациентов на практике.

Теоретическая значимость

Проведённые в диссертационной работе исследования расширяют представления о диагностике и лечении аллергического ринита для врачей аллергологов-иммунологов;

По результатам диссертационного исследования разработаны методические рекомендации для врачей аллергологов-иммунологов «Оценка состояния пациентов с сезонным аллергическим ринитом на фоне проведения аллерген-специфической иммунотерапии», которые расширяют теоретические

знания практикующих врачей и конвертируются в практическую деятельность врачей аллергологов-иммунологов на амбулаторном уровне (акты внедрения в КГП «Поликлиника №1 города Караганды», КГП «Поликлиника №3 города Караганды», КГП «Поликлиника №4 города Караганды», КГП «Поликлиника №5 города Караганды») (Приложение А, Б);

Методические рекомендации «Оценка состояния пациентов с сезонным аллергическим ринитом на фоне проведения аллерген-специфической иммунотерапии» включены в программы обучения интернов, резидентов, врачей аллергологов-иммунологов на кафедре внутренних болезней НАО «КМУ», утверждены на сенате НАО «КМУ» 27.08.2020 года Протокол №1 (Приложение А, Б).

Практическая значимость

Разработан эффективный инструмент оценки тяжести симптомов и качества жизни у пациентов с аллергическим ринитом для врачей аллергологов-иммунологов, который внедрён в деятельность медицинских организаций (акты внедрения КГП «Поликлиника №1 города Караганды», КГП «Поликлиника №5 города Караганды») (Приложение В);

Разработана схема аллерген-специфической иммунотерапии в комплексе с холекальциферолом при аллергическом рините и внедрена для врачей аллергологов-иммунологов (акты внедрения КГП «Поликлиника №1 города Караганды», КГП «Поликлиника №5 города Караганды») (Приложение В);

Разработан алгоритм менеджмента аллергического ринита у амбулаторных пациентов для врачей аллергологов-иммунологов, внедрённый в деятельность медицинских организаций (акты внедрения КГП «Поликлиника №1 города Караганды», КГП «Поликлиника №5 города Караганды») (Приложение В).

Личный вклад автора

Исследование проведено самостоятельно: осуществлены набор, первичная и статистическая обработка материалов, анализ и обобщение результатов исследования, их описание; написаны все главы диссертационной работы; принималось участие в конференциях, получены авторские свидетельства и акты внедрения, а также выполнена работа с публикациями – от написания материала до подачи в научные журналы.

Апробация работы

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на:

– 62 научно-практической студенческой конференции с международным участием «Студенческая наука и здоровье», НАО «Медицинский университет Семей» (15 мая 2020, Семей);

– 8th International Conference on Research in Life-Sciences & Healthcare (ICRLSH) (26-27 June 2021, Singapore);

– расширенном заседании кафедры внутренних болезней НАО «МУК».

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 14 научных работ, из них:

1. 4 публикации в научных изданиях, рекомендованных Комитетом по контролю в сфере образования и науки МОН РК;

2. 2 публикации в международных научных изданиях, входящих на момент публикации в информационную базу Scopus (журналы «Cells» процентиль 84% и «Russian Open Medical Journal» процентиль 42%);

3. 1 публикация в международных научных изданиях, индексируемых в РИНЦ и входящих в перечень ВАК;

4. 3 публикации в материалах международных конференций;

5. 3 свидетельства о внесении сведений в государственный реестр прав на объекты, охраняемые авторским правом (Приложение В);

6. Разработаны методические рекомендации для врачей: Измайлович М. Р., Газалиева М. А., Глушкова Н. Е. «Оценка состояния пациентов с сезонным аллергическим ринитом на фоне проведения аллерген-специфической иммунотерапии», утверждены на сенате НАО «МУК» 27.08.2020 года Протокол №1 (Приложение А, Б).

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 89 страницах машинописного текста, содержит 19 таблиц и 10 рисунков. Она включает следующие разделы: введение, обзор литературы, материалы и методы, результаты собственных исследований, обсуждение результатов, заключение, список литературы и приложения. Библиография включает 197 источников на русском и английском языках.

1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Медико-социальное значение аллергических ринитов

Аллергические риниты (АР) в Республике Казахстан (РК) имеют характерную особенность сенсibilизации к причинно-значимым аллергенам с тенденцией к усилению аллергизации в сторону сорных трав, особенно полыни [24,25]. Интенсивность сенсibilизации к этим аллергенам в миллион раз превышает показатели, зарегистрированные в Центральной Европе и европейской части Российской Федерации [26,27]. Одним из наиболее распространённых аллергенов пыльцы в Европе и Северной Америке является трава тимофеевка [28]. В других исследованиях показано, что частой причиной пыльцевой сенсibilизации является пыльца берёзы [29]. Сенсibilизация к аэроаллергенам выявляется у не менее 40% населения Европы, США, Австралии и Новой Зеландии [30].

На фоне АР, при отсутствии своевременного лечения, часто развиваются такие заболевания, как аллергический конъюнктивит, бронхиальная астма (БА), хронические синуситы, евстахииты, полипоз носа, серозный средний отит и другие заболевания дыхательных путей [31,32]. Самым распространённым осложнением АР является БА, которой страдают 10–40% населения [33]. Наличие АР в анамнезе у ребёнка увеличивает риск развития бронхиальной астмы в три раза в возрасте 20–40 лет и в четыре раза в возрасте 12–20 лет [9]. Концепция «единых дыхательных путей» предполагает, что воспаление в верхних дыхательных путях затрагивает и нижние дыхательные пути [34,35]. Исследования показали, что терапия воспалительного процесса в слизистой оболочке носа оказывает сопутствующее терапевтическое воздействие на воспаление в нижних дыхательных путях, что приводит к снижению интенсивности симптомов БА [36].

Анкеты для оценки симптомов при аллергическом риноконъюнктивите начали активно использоваться в 90-х годах прошлого века. За последние 20 лет были разработаны различные инструменты для оценки тяжести симптомов и качества жизни при АР. Эти анкеты включали измерение и фиксацию тяжести и продолжительности симптомов аллергического риноконъюнктивита. Оценивались такие симптомы, как заложенность носа, ринорея, зуд в носу, чихание, зуд глаз и слезотечение. В результате проводилась еженедельная оценка состояния и эффективности терапии с учётом побочных эффектов. В последующие десятилетия анкеты подвергались модификациям для адаптации к различным видам противоаллергической терапии. В современные версии анкет были включены характеристики физической активности, сна, эмоционального состояния и общих симптомов, что позволило охватить ключевые аспекты оценки качества жизни пациентов [37,38].

Симптомы аллергического ринита (АР) значительно ухудшают качество жизни пациентов, отражаясь на их повседневной активности и работоспособности, и являются одной из самых частых причин обращения к

врачу [39–42]. Около 50–80% пациентов с АР сообщают о нарушениях сна на фоне заболевания, что приводит к дневной усталости, снижению бдительности, трудностям с концентрацией, а также к депрессии, тревожности и раздражительности [43–45]. Тяжёлые проявления риноконъюнктивита увеличивают риск создания аварийных ситуаций при вождении автомобиля [46]. У этих пациентов снижается скорость принятия решений, уменьшается объём кратковременной памяти, возникают трудности при выполнении повседневных задач и снижается внимательность [47,48].

Регистрация баллов для оценки выраженности симптомов или частоты применения симптоматической терапии при АР доказала свою эффективность в клинических испытаниях в отношении оценки безопасности и результативности АСИТ на протяжении многих десятилетий [49–51]. Таким образом, социальные, физические и профессиональные аспекты жизнедеятельности, а также качество жизни, существенно ухудшаются при АР.

1.2 Современные представления о механизме аллерген-специфической иммунотерапии

Аллерген-специфическая иммунотерапия (АСИТ) является болезнью-модифицирующим методом лечения с уровнем доказательности Ia и степенью рекомендаций А [52]. Клинический эффект АСИТ выражается в снижении выраженности симптомов АР, уменьшении потребности в противоаллергических препаратах, предотвращении расширения спектра аллергенов и развития БА у пациентов с АР, что, несомненно, улучшает качество их жизни. Основу метода составляет систематическое введение в организм пациента постепенно возрастающих доз аллергена, вызывающего клинические проявления заболевания. В результате формируется специфическая гипосенсибилизация, способствующая развитию иммунологической толерантности к причинно-значимому аллергену [53].

На сегодняшний день во всём мире широко применяются подкожный (ПКИТ) и сублингвальный (СЛИТ) методы АСИТ. ПКИТ проводится врачом-аллергологом исключительно в условиях специализированного кабинета [54]. После инъекции пациент должен находиться под наблюдением врача не менее 30 минут ввиду риска системных нежелательных реакций [55].

В последнее время СЛИТ получил более широкое распространение благодаря удобству применения и безопасному профилю терапии [56]. Первый приём препарата осуществляется в присутствии лечащего врача, после чего пациент самостоятельно принимает аллерген по определённой схеме с контрольными визитами к врачу. Для достижения стабильного результата, согласно международным руководствам и федеральным клиническим рекомендациям, АСИТ необходимо проводить в течение 3–5 лет, хотя первые эффекты лечения заметны уже через год [57].

АСИТ действует через несколько механизмов, способствующих развитию иммунологической толерантности:

1. *Индукция ранней десенсибилизации* тучных клеток и базофилов.

2. *Выработка аллерген-специфических Т-регуляторных (Treg) и В-регуляторных (Breg) клеток с подавлением субпопуляций аллерген-специфических эффекторных Т-клеток* [58].

3. *Регуляция уровней аллерген-специфических иммуноглобулинов*: снижение концентрации IgE (sIgE) за счёт усиленной выработки иммуноглобулинов G4 (sIgG4) и A (IgA) [59].

4. *Снижение численности и активности эффекторных клеток в слизистых оболочках органов-мишеней (тучных клеток, базофилов, эозинофилов), а также уменьшение активности базофилов в периферической крови* [60].

Понимание этих механизмов, лежащих в основе индукции и устойчивости иммунологической толерантности, является ключевым для разработки новых, более эффективных стратегий индивидуализированной терапии, а также для определения прогностических биомаркеров клинического ответа [61].

Индукция ранней десенситизации

Подавление ранней фазы аллергической реакции характеризуется селективным подавлением гистаминовых рецепторов, что способствует снижению восприимчивости тучных клеток, эозинофилов и базофилов к дегрануляции, несмотря на повышенные уровни sIgE. В рамках АСИТ было изучено участие базофилов в ранней фазе индукции толерантности к аллергенам [62]. В течение первых 6 часов наблюдалась быстрая регуляция гистаминовых рецепторов, которая подавляла активацию и высвобождение медиаторов базофилов. Гистаминовый рецептор также обладает сильной иммунорегулирующей активностью в отношении Т-клеток, дендритных клеток (ДК) и базофилов [63].

Регуляторные Т- и В-клетки

Регуляторные Т- и В-клетки (Treg и Breg), продуцирующие интерлейкин-10 (ИЛ-10), являются важными компонентами формирования иммунной толерантности. Treg и Breg, индуцируемые в процессе АСИТ, посредством секреции ИЛ-10 ингибируют аллергические реакции, опосредованные Т-хелперами 2 типа (Th2) [64]. Treg играют центральную роль в реализации иммунологических эффектов при успешной АСИТ. Наблюдается значительная корреляция между улучшением симптомов и увеличением количества Treg в период проведения терапии [65]. Их функции включают иммуносупрессивное воздействие на Th2 через межклеточные взаимодействия и ингибирование продукции ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-9 и ИЛ-13 [66]. Кроме того, T-reg секретируют цитокины ИЛ-10 и трансформирующий фактор роста бета (TGF- β), которые способствуют переключению иммунного ответа с IgE на IgG4 и IgA. Эти процессы поддерживают фазу ранней десенситизации и сохраняются в течение нескольких недель после начала иммунотерапии [67]. Схема данного процесса представлена на рисунке 1 [68].

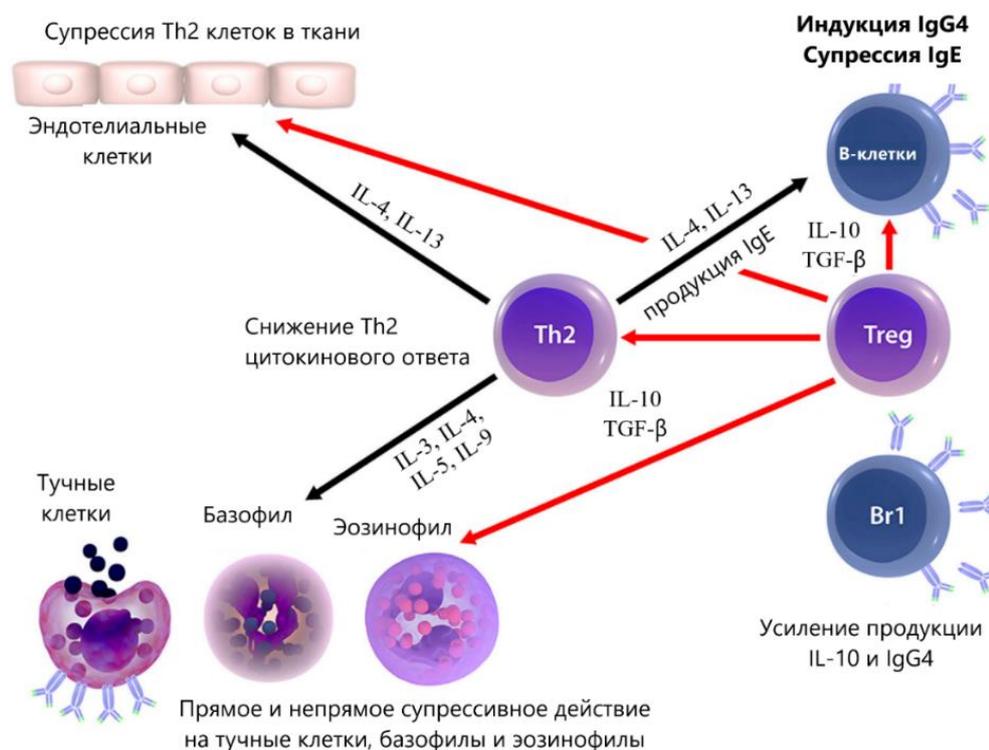


Рисунок 1 – Роль клеток Treg и Breg в подавлении аллергического воспаления (Красные стрелки указывают на регуляторные и супрессивные эффекты Treg)

Breg лимфоциты характеризуются более ранней активацией в процессе аллергической реакции и способствуют привлечению Treg в иммунный ответ. Подобно Treg, они также являются источником ИЛ-10 и TGF- β , которые подавляют пролиферацию Th2 и осуществляют своё влияние посредством прямого клеточного контакта. Эти механизмы способствуют увеличению продукции IgA, IgG1 и особенно IgG4, концентрация которого возрастает в 10–100 раз в ходе АСИТ. Breg лимфоциты поддерживают равновесие, необходимое для развития иммунологической толерантности, и контролируют чрезмерные воспалительные реакции через секрецию ИЛ-10. ИЛ-10, в свою очередь, ингибирует провоспалительные цитокины и поддерживает дифференцировку Treg клеток [69].

Влияние на продукцию IgE и IgG4

Одним из ключевых механизмов, лежащих в основе развития иммунологической толерантности при применении АСИТ, является переключение иммунного ответа с продукции sIgE на выработку sIgG4 [70]. Данные нескольких исследований подтверждают, что увеличение уровня sIgG4 в сыворотке крови на ранних и поздних этапах терапии сопровождается клиническим улучшением и играет важную роль в развитии и поддержании долгосрочных эффектов АСИТ [71].

sIgG4 предотвращают связывание IgE с тучными клетками и базофилами, что блокирует немедленное аллергическое воспаление [72]. Кроме того, sIgG4 препятствуют IgE-опосредованной презентации аллергена Т-клеткам, уменьшая

аллерген-специфическую активацию Т-клеток и выработку воспалительных цитокинов. Таким образом, sIgG4 снижает опосредованное Т-клетками аллергическое воспаление и, вероятно, ограничивает активацию эозинофилов [73].

Поздняя десенситизация

Поздняя десенситизация развивается в течение несколько месяцев от начала терапии [74]. Лечебный эффект АСИТ включает снижение количества тучных клеток и эозинофилов в тканях, а также повышение порога активации эозинофилов и Т-клеток [75]. Впоследствии наблюдается снижение назальной, бронхиальной и кожной реактивности в ответ на провокацию аллергеном, что определяет эффективность терапии [76]. Успешно проведенная АСИТ повышает порог концентрации аллергенов, необходимых для индукции немедленных реакций или развития поздней фазы аллергического воспаления в органе-мишени. Кроме того, АСИТ подавляет как аллерген-специфическую, так и неспецифическую тканевую гиперчувствительность.

Медиаторы толерантности

Основными медиаторами иммунологической толерантности являются ИЛ-10 и TGF- β . ИЛ-10 продуцируется практически всеми лейкоцитами: Treg, Breg, моноцитами, а также в небольшом количестве – макрофагами, натуральными киллерами и дендритными клетками [77]. Индукция иммунологической толерантности к аллергену при АСИТ связана с несколькими механизмами: подавлением активности Th2, блокированием продукции ИЛ-4 и ИЛ-5, инициацией дифференцировки Treg клеток, переключением синтеза IgE плазматическими клетками на IgG4 с ингибированием продукции sIgE и подавлением экспрессии рецептора к IgE на тучных клетках. Отмечено, что уровень IgG4 зависел от содержания в крови ИЛ-10 [78].

Следует отметить важную роль TGF- β , синтезируемого Treg, в формировании иммунологической толерантности в процессе проведения АСИТ. TGF- β продуцируется эозинофилами, Treg, Breg, эпителиальными клетками, фибробластами и макрофагами, однако основным его источником являются Treg. Основным эффектом TGF- β опосредован через ингибирование пролиферации и дифференцировки В-клеток, что способствует секреции IgA и IgG4, подавляя активность Th2 [79]. ИЛ-10 и TGF- β также ингибируют рекрутирование эффекторных клеток (эозинофилов, базофилов), тем самым ограничивая местную воспалительную реакцию. Одним из ключевых свойств толерогенной активности ИЛ-10 и TGF- β является их способность подавлять экспрессию молекул главного комплекса гистосовместимости (МНС) II класса и ко-стимулирующих молекул на антиген-презентирующих клетках (АПК), что блокирует дальнейшее развитие иммунного ответа на антиген [80].

Таким образом, за 100 лет применения АСИТ было проведено множество исследований, демонстрирующих эффективность этой терапии и раскрывающих ключевые моменты механизмов развития иммунологической толерантности. Однако данный вопрос остаётся актуальным и требует дальнейшего расширения знаний о маркерах эффективности АСИТ, что

позволит более детально изучить иммунологические механизмы с учётом современных научных достижений.

1.3 Роль холекальциферола в аллерген-специфической иммунотерапии

На сегодняшний день установлено, что витамин D участвует в развитии аллергических процессов и рассматривается как иммуномодулятор, влияющий на дендритные клетки (ДК), макрофаги, Т-клетки и В-клетки [81]. Активированные В-лимфоциты, Т-лимфоциты и миелоидные АПК способны синтезировать биологически активный кальцитриол из 25-гидроксивитамина D (25(OH)D), который является неактивным предшественником. Рецепторы к 25(OH)D обнаружены в моноцитах крови, активированных Т- и В-лимфоцитах. В этой ситуации Т-лимфоциты становятся непосредственными мишенями активной формы витамина D, которая оказывает регуляторное влияние на уровни циркулирующих хемокинов и цитокинов [82].

25(OH)D подавляет дифференцировку, созревание и иммуностимулирующую активность дендритных клеток, блокируя экспрессию молекул МНС класса II. Физиологические уровни 25(OH)D поддерживают толерогенные ДК, которые продуцируют ИЛ-10 [83]. 25(OH)D также способствует поддержанию баланса между Т-хелперами 1-го (Th1) и 2-го (Th2) типа. Некоторые исследования показали, что дефицит 25(OH)D может привести к увеличению Th2 и снижению Treg и продукции ИЛ-10. Адекватный уровень 25(OH)D в крови способствует подавлению образования IgE и усилению секреции ИЛ-10 В-лимфоцитами. Влияние 25(OH)D на иммунную систему может быть дозозависимым: стандартные дозы ингибируют продукцию цитокинов Th1 и Th2, тогда как высокие дозы могут усиливать Th2-ответ [84].

За последнее десятилетие увеличилось число исследований, посвящённых взаимосвязи между концентрацией 25(OH)D в крови и развитием, а также тяжестью аллергических заболеваний. Исследования доказали наличие корреляции между концентрацией 25(OH)D в сыворотке крови и состоянием пациентов с АР. Было установлено, что распространённость тяжёлого дефицита 25(OH)D значительно выше у пациентов с АР, чем в общей популяции [85,86]. Данные исследования предполагают, что дефицит 25(OH)D может вызывать активацию эозинофилов и высвобождение высоких уровней эозинофильного катионного белка, что, в свою очередь, усиливает воспаление слизистой оболочки носа у пациентов с АР [87].

Ряд клинических испытаний показал, что добавление холекальциферола играет важную роль в профилактике АР, БА и других аллергических заболеваний. В исследовании эффективности применения холекальциферола в качестве адъюванта в комплексе с СЛИТ при пыльцевой и клещевой аллергии у детей продемонстрированы высокие показатели безопасности и эффективности. Пациенты, получавшие перорально холекальциферол ежедневно в течение 5 месяцев в сочетании с СЛИТ, показали значительное улучшение симптомов по сравнению с теми, кто проходил только СЛИТ [88].

Современные данные подтверждают важную роль витамина D в патогенезе аллергии, а также влияние его дефицита на повышенный риск развития различных аллергических заболеваний, их более тяжёлое течение и низкую эффективность лечения [89]. Это подчёркивает необходимость детального изучения проблемы дефицита и недостаточности 25(ОН)D при аллергической патологии, а также более широкого использования комплексных методов, включающих добавление холекальциферола в схемы лечения АСИТ для достижения оптимальных терапевтических результатов.

1.4 Инструмент мониторинга клинической эффективности аллерген-специфической иммунотерапии

Согласно международным рекомендациям Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии (ЕААСИ), для мониторинга эффективности АСИТ рекомендуется использовать комбинированную оценку симптомов и приёма лекарств как простой и стандартизированный метод [90]. Критерием клинической эффективности служит оценка тяжести симптомов заболевания в период обострения до и после АСИТ. Для этой цели применяются следующие клинические показатели: зуд в носу, заложенность носа, водянистые или слизистые выделения из носа, чихание, зуд в глазах и слезотечение. Оценка проводится по четырёх-балльной шкале, а максимальный результат в 18 баллов соответствует тяжёлой степени проявлений [91]. Оценка приёма медикаментов, в соответствии с рекомендациями ВОЗ, включает анализ частоты применения антигистаминных препаратов, топических глюкокортикостероидов (ГКС) и системных ГКС в неделю в текущий сезон цветения до и после АСИТ [92].

Важным клиническим критерием мониторинга эффективности АСИТ является оценка качества жизни пациентов. Согласно данным экспертов ВОЗ, критерии и компоненты качества жизни включают физические и психологические факторы, уровень независимости, общественную жизнь и окружающую среду [93]. Физический компонент охватывает оценку силы, энергии, усталости, боли, дискомфорта, сна и отдыха. Психологический компонент включает оценку положительных эмоций, мышления, памяти, концентрации, самооценки, внешнего вида и негативных переживаний. При оценке уровня независимости анализируют повседневную активность, работоспособность и зависимость от лечения и лекарств. Компонент общественной жизни охватывает личные взаимоотношения, общественную значимость субъекта и сексуальную активность. Оценка окружающей среды включает анализ безопасности, бытовых условий, доступности и качества медицинского и социального обеспечения, доступности информации, возможностей обучения и повышения квалификации, досуга, а также экологической обстановки [94].

Использование анкеты в исследовании зафиксировало уменьшение выраженности назальных и конъюнктивальных симптомов, снижение частоты применения фармакотерапии и улучшение качества жизни. Положительная

динамика была отмечена уже после первого курса АСИТ по сравнению с группой плацебо [95]. Исследования показали, что трёхлетний курс иммунотерапии обеспечивает дальнейшее улучшение состояния пациентов, выражающееся в уменьшении симптомов АР и повышении качества жизни по сравнению с плацебо. Продление курса иммунотерапии до пяти лет существенно не увеличивает эффект лечения, однако достигнутые результаты сохраняются [96,97].

Долгосрочное исследование АСИТ при аллергии на пыльцу у взрослых продемонстрировало её эффективность через 10–20 лет после завершения терапии. Результаты показали, что эффект АСИТ сохраняется на почти неизменном и высоком уровне в течение 20 лет после окончания лечения [98].

Таким образом, современные клинические исследования подтвердили обоснованность использования шкалы для оценки симптомов АР, приёма медикаментов и качества жизни как важного интегрального показателя. Эта шкала позволяет оценивать тяжесть заболевания, степень его влияния на основные компоненты жизнедеятельности и служит надёжным инструментом для мониторинга эффективности АСИТ.

1.5 Биомаркеры эффективности аллерген-специфической иммунотерапии

Согласно меморандуму Европейской академии аллергии и клинической иммунологии (ЕААСИ) от 2017 года, общий IgE, sIgE и эозинофильный катионный белок (ЭКБ) определены как лабораторные биомаркеры для мониторинга клинической эффективности АСИТ (Рисунок 2) [99].

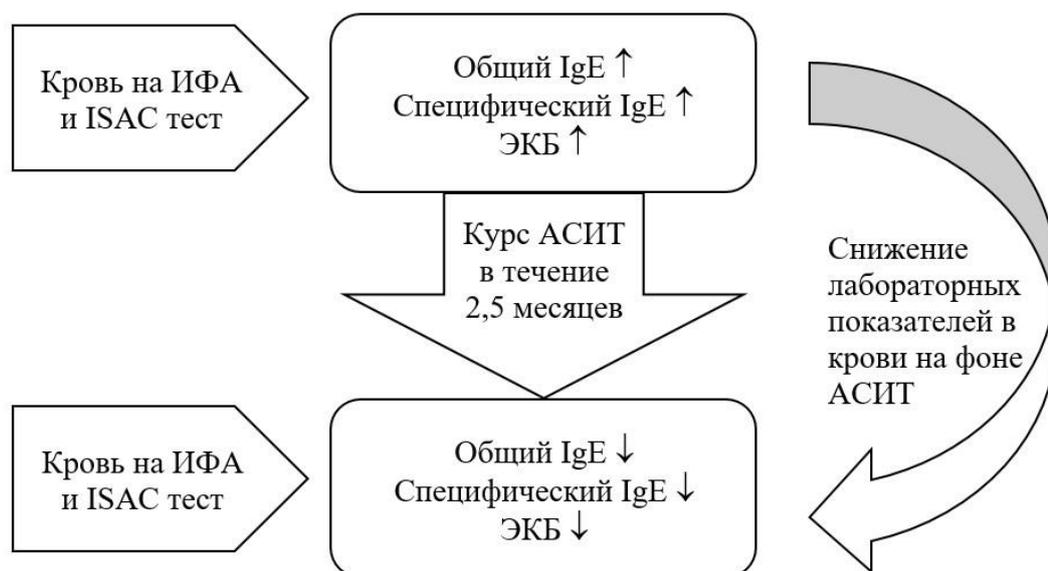


Рисунок 2 – Критерии эффективности АСИТ

1.5.1 Общий IgE

Общий IgE остаётся значимым предиктором АР. Исследования подтвердили его высокую прогностическую ценность как диагностического критерия эффективности АСИТ при АР [100]. При проведении корреляционного анализа выявлена обратная связь между эффективностью АСИТ и уровнем общего IgE в сыворотке крови у пациентов с АР. В исследовании Салтабаевой У.Ш. 2019 года на фоне СЛИТ наблюдалось более значительное снижение общего IgE по сравнению с ПКИТ [101]. При этом отмечалась динамика снижения общего IgE продолжалась в течение последующих курсов АСИТ.

Значение общего IgE может значительно варьироваться в зависимости от сезонности обострения заболевания. Согласно результатам исследований, наивысшие уровни общего IgE наблюдаются в период обострения АР, что характерно для данного состояния [102]. Однако другие исследования показали, что более низкие уровни общего IgE фиксируются в течение сезона цветения пыльцы, а самые высокие значения регистрируются через 3–4 месяца после его окончания. Это объясняется тем, что выработка общего IgE запускается в сезон цветения с активацией В-клеток, которые затем дифференцируются в плазматические клетки. Лишь спустя несколько месяцев после первоначального воздействия аллергена высокие уровни общего IgE обнаруживаются в крови [103].

Повышение уровня общего IgE свидетельствует о наличии аллергического заболевания у пациента, однако не указывает на специфичность аллергена, вызвавшего сенсibilизацию организма. По мнению некоторых авторов, повышение общего IgE может быть связано не только с аллергической реакцией, но и с паразитарными инфекциями, вирусными заболеваниями, системными воспалительными процессами, развитием некоторых опухолей и другими патологиями. Поэтому определение уровня общего IgE становится более информативным в сочетании с анализом специфического IgE [104].

Соотношение специфического IgE к общему IgE достоверно коррелирует с клиническими ответами на АСИТ. Возможный механизм этого явления заключается в том, что индукция регуляторных Т-клеток способствует подавлению IgE-опосредованных реакций на аллергены в ходе АСИТ, что приводит к снижению аллергического воспаления. Таким образом, мониторинг динамики соотношения общего и специфического IgE является важным критерием эффективности проводимой терапии.

1.5.2 Эозинофильный катионный белок

Уровень ЭКБ в сыворотке крови на протяжении многих лет использовался как маркер различных атопических заболеваний. В настоящее время хорошо изучена диагностическая значимость ЭКБ при БА, АР, атопическом дерматите и пищевой аллергии. Было выдвинуто предположение о механизме участия ЭКБ при АР, согласно которому из эозинофилов высвобождаются целые гранулы, а затем их содержимое вытесняется в ответ на стимуляцию

цистеинил-лейкотриенами. Поскольку лейкотриен С₄ широко распространён при заболеваниях верхних дыхательных путей, особенно при АР, это предположение объясняет эффективность антилейкотриеновой терапии при данном заболевании [105].

Исследования показали наличие связи между высокой концентрацией ЭКБ в сыворотке крови и развитием АР. В настоящее время ЭКБ остаётся значимым предиктором АР. Определение его уровня используется как диагностический маркер у взрослых пациентов с этим заболеванием [106].

В исследовании Абдуллаевой Г.Д. 2019 года продемонстрировано, что концентрация ЭКБ в сыворотке крови варьируется в зависимости от типа аллергенов. Наиболее высокие уровни ЭКБ отмечены у пациентов с сенсibilизацией к клещам домашней пыли и шерсти животных, что связано с постоянным воздействием этих аллергенов [107]. В случае пыльцевой аллергии более низкий уровень ЭКБ объясняется сезонностью воздействия аллергенов. Кроме того, исследования на пациентах с АР выявили значительную положительную корреляцию между количеством сывороточного ЭКБ и общего IgE у пациентов с аллергией на пыльцу растений, собачью шерсть и домашнюю пыль [106, с. 292].

Измерение концентрации ЭКБ в крови обосновано для мониторинга прогрессирования заболевания, определения его стадии и оценки эффективности АСИТ. В ходе исследования уровня сывороточного ЭКБ у пациентов с АР на фоне проведения АСИТ терапевтическая эффективность коррелировала со снижением уровня ЭКБ в крови, что подтверждает его роль как индикатора эффективности АСИТ [108].

Важным диагностическим критерием является постепенное снижение уровня ЭКБ при одновременном значительном увеличении концентрации IgG4 в сыворотке крови после проведения АСИТ. Таким образом, ЭКБ служит важным лабораторным биомаркером АР у взрослых пациентов, независимо от вида аллергена, и используется для мониторинга эффективности АСИТ.

1.5.3 Молекулярная аллергодиагностика

Согласно современным данным, полисенсibilизация встречается более чем в 70% случаев у пациентов с АР. По сравнению с пациентами, имеющими моносенсibilизацию, полисенсibilизированные пациенты демонстрируют более тяжёлую клиническую симптоматику, и их качество жизни страдает в большей степени [109].

Молекулярная аллергодиагностика (МАД) повышает точность диагностики первичной и перекрёстно-реактивной сенсibilизации, позволяет прогнозировать риск развития как тяжёлых системных, так и лёгких местных реакций при аллергии. Кроме того, МАД обеспечивает персонализированный подход при выборе оптимального варианта АСИТ, что особенно важно для пациентов с полисенсibilизацией [110].

В РК существует острая необходимость в точной МАД, поскольку большинство пациентов с АР имеют выраженную множественную

сенсibilизацию и тяжёлые клинические проявления [111]. В таких случаях для назначения АСИТ критически важно отделить истинную сенсibilизацию от перекрёстной реактивности к компонентам различных аллергенов [112].

МАД включает определение уровня специфического IgE (sIgE) к компонентам аллергенов с использованием платформы ISAC. В настоящее время это единственный надёжный диагностический инструмент для дифференциации аллергенов, вызывающих клинически выраженный АР, от аллергенов, связанных с бессимптомной сенсibilизацией [113].

У большинства пациентов на фоне АСИТ начальное повышение уровня sIgE в сыворотке крови отмечается в первые несколько месяцев лечения. Этот факт не вызывает изменения клинической ситуации или обострения заболевания и является естественной ответной реакцией на терапию [114]. Через 2 недели после начала АСИТ регистрируется повышение уровня sIgG4 в сыворотке крови, а также секреция регуляторных В-клеток, продуцирующих ИЛ-10. Уровень sIgG4 остаётся повышенным в течение более года после завершения лечения. Аллерген-специфические IgA, продуцируемые в период проведения СЛИТ, также играют важную роль как источники блокирующих антител на поверхностях слизистой оболочки. Эти антитела ингибируют связывание IgE с аллергенами, что снижает высвобождение гистамина базофилами [115].

sIgE показан для мониторинга эффективности иммунотерапии, поскольку его снижение отражает степень развития иммунологической толерантности. Установлено, что снижение уровня sIgE в крови происходит в ответ на успешное проведение АСИТ и сохраняется на сравнительно низком уровне в течение нескольких лет после завершения лечения [116].

Вероятно, что чем выше уровень sIgE, тем более клинически значимым является аллерген для конкретного пациента. Кроме того, использование большего числа клинически ассоциированных аллергенов в ходе АСИТ способствует достижению более эффективных результатов. Таким образом, исходные уровни sIgE к аллергенам могут служить надёжным предиктором эффективности иммунотерапии у пациентов с АР.

1.6 Предикторы эффективности аллерген-специфической иммунотерапии с позиции молекулярной алергодиагностики

Важным аспектом МАД у полисенсibilизированных пациентов является обнаружение sIgE к маркерам первичной (истинной) сенсibilизации и перекрёстно-реактивным молекулам [117]. Ввиду высокой гомологии между различными перекрёстно-реактивными молекулами, такими как полкальцины и профилины, обнаружение IgE к одной репрезентативной молекуле считается достаточным для диагностики или исключения сенсibilизации [118].

Четыре семейства белков составляют более чем 60% всех пищевых растительных аллергенов: суперсемейство проламинов, суперсемейство купинов, семейство гомологов Bet v1 и профилины. Среди них проламины (липид-транспортные белки – ЛТБ), профилины и Bet v1-гомологи являются

белками особой значимости в отношении развития перекрёстной реактивности между пылью и пищевыми аллергенами [119].

В таблице 1 представлены особенности важных семейств перекрёстно-реактивных молекул, относящихся к ингаляционным аллергенам [120].

Таблица 1 – Характеристика основных семейств белков ингаляционных аллергенов, участвующих в перекрёстной реактивности

Семейство протеинов/функция	Характеристика
Липид-транспортные белки (неспецифические), nsLTP	Вызывают реакции на готовую пищу. Часто связаны с системными и сильными реакциями в добавление к Оральному аллергическому синдрому (ОАС). Ассоциированы с аллергическими реакциями на фрукты и овощи.
Белок PR-10, гомолог Bet v 1	Не вызывают аллергические реакции на готовую пищу. Это гомологи Bet v1, часто связаны с местными симптомами (ОАС). Ассоциированы с аллергическими реакциями на пыльцу, фрукты и овощи.
Полкальцины (кальций-связывающий белок)	Белки с высокой степенью перекрёстной реактивности, присутствующие в пыльце многих растений, но не в пищевых продуктах растительного происхождения.
Профилины	Обычно не вызывают реакции на готовую пищу. Обнаруживают значительную гомологию и перекрёстную реактивность даже между слабородственными видами. Опознаются в качестве минорного аллергена растений и пищевых продуктов растительного происхождения. Редко связаны с клиническими симптомами, но могут вызвать местные и даже тяжёлые реакции у некоторых пациентов. Профилины есть во всех типах пыльцы и продуктах растительного происхождения.

Отбор пациентов для АСИТ производится с учётом традиционных аллергенов, которые представляют собой комплекс белковых молекул, в разной степени ответственных за сенсibilизацию пациентов [121,122]. Определяют следующие аллергенные компоненты (белковые молекулы):

– Мажорные компоненты – определяются у более чем 50% лиц с конкретной формой аллергии, являются маркерами истинной первичной сенсibilизации и присутствуют в аллерговакцинах в достаточной терапевтической дозе;

– Минорные компоненты – распознаются у менее чем 50% пациентов с аллергией, служат маркерами перекрёстной чувствительности и практически отсутствуют в составе аллерговакцин [123].

При подтверждении сенсibilизации пациента (sIgE > 0,35 kUA/L) необходимо провести МАД для прогнозирования эффективности АСИТ [124].

Мажорными алергокомпонентами пыльцы трав, определяемыми при МАД, являются: пыльца трав – nCyn d 1 (свиной), rPhl p 1 и rPhl p 5 (тимофеевка); пыльцы деревьев – rBet v 1 (берёза), nCry j 1 (японский кедр),

nCup a 1 (кипарис), rOle e 1 (пыльца оливы); пыльцы сорных трав – Amb a 1 (амброзия), Art v 1 (полынь), rChe a 1 (лебеда), rPar j 2 (постенница лекарственная), rPla l 1 (подорожник), nSal k 1 (курай, или русский чертополох). Определение IgE-антител к данным компонентам аллергенов является прямым показанием к назначению АСИТ, эффективность которой будет высокой [125].

Минорными аллергокомпонентами без перекрёстной реактивности, определяемыми при МАД, являются компоненты пыльцы травы тимофеевки (rPhl p 2, rPhl p 4, rPhl p 6, rPhl p 11) и пыльцы оливы (rOle e 9) [126].

Перекрёстно-реактивные аллергокомпоненты включают как мажорные, так и минорные компоненты аллергенов. *Белки-переносчики липидов* относятся к наиболее опасным компонентам перекрёстно-реактивных аллергенов. Они включают минорные аллергены полыни (Art v 3), пыльцы оливы (Ole e 7) и платана (Pla a 3). *PR-10 белки* представлены мажорными компонентами аллергенов берёзы (Bet v 1), ольхи (Aln g 1) и пыльцы орешника (rCor a 1.0101). *Профилины* – пан-аллергены пыльцы и растительных пищевых продуктов, вызывающие перекрёстные реакции «пыльца-пищевые продукты». Они включают минорные компоненты аллергенов rBet v 2 (берёза), rMer a 1 (пролесник), rPhl p 12 (timoфеевка). *Полкальцины* – пан-аллергены пыльцы, вызывающие перекрёстные реакции «пыльца-пыльца». Они включают минорные компоненты аллергенов rBet v 4 (берёза), rPhl p 7 (timoфеевка) [127].

Диагностический алгоритм для полисенсibilизированных пациентов с респираторной аллергией изображён на рисунке 3 [120, с. 56].

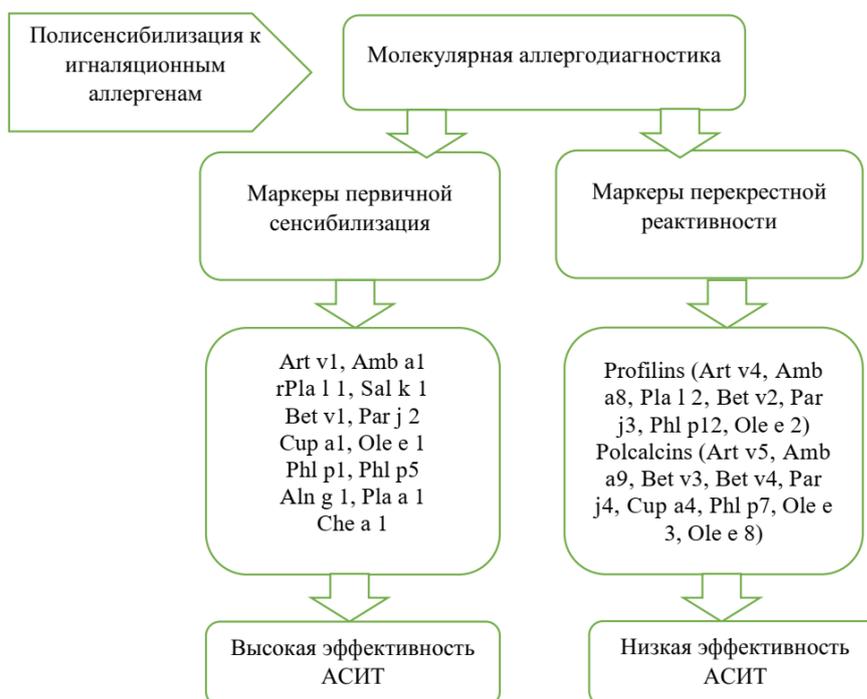


Рисунок 3 – Алгоритм менеджмента пациентов с полисенсibilизацией

Таким образом, эффективность АСИТ будет высокой у пациентов, имеющих IgE-антитела только к мажорным компонентам аллергенов. В случае наличия sIgE как к мажорным, так и к минорным компонентам, эффективность терапии будет средней. АСИТ окажется малоэффективной, если у пациента отсутствуют IgE к мажорным компонентам аллергенов [128].

1.7 Безопасность аллерген-специфической иммунотерапии

Оценка безопасности АСИТ осуществляется на основании регистрации нежелательных реакций, которые могут быть местными или системными. При сравнении СЛИТ и ПКИТ установлено, что генерализованные системные реакции чаще возникают при ПКИТ, а местные реакции – при СЛИТ [129].

Местные реакции при ПКИТ включают эритему, зуд и отёк в месте введения препарата. Они обычно проходят самостоятельно в течение суток, однако в некоторых случаях могут сохраняться до трёх суток. При выраженных местных реакциях лечащий врач должен скорректировать схему введения аллергена и назначить антигистаминные препараты, которые не снижают эффективность АСИТ [130].

Местные реакции при СЛИТ проявляются зудом, жжением в полости рта, отёком слизистой оболочки ротовой полости и языка. Эти реакции характеризуются более лёгкими проявлениями, купируются без лечения и не требуют отмены терапии. Большинство местных реакций возникают в начале лечения и проходят самостоятельно в течение нескольких минут без медицинского вмешательства [131].

Системные реакции развиваются вне области введения аллергена в течение нескольких минут. По степени тяжести они делятся на не угрожающие жизни пациента (лёгкой и средней тяжести), и угрожающие жизни (тяжёлые) реакции. Лёгкие системные реакции могут проявляться заложенностью носа, чиханием, зудом в носу, зудом век, покраснением глаз, слезотечением, першением в горле, сухим кашлем. Реакции средней тяжести включают затруднённое дыхание, кожный зуд и высыпания по всему телу. Тяжёлые системные реакции характеризуются выраженным бронхоспазмом, генерализованной крапивницей, отёком гортани и анафилактическим шоком [132].

Результаты клинических испытаний за 20-летний период показали, что системные реакции при СЛИТ возникают в редких случаях и характеризуются лёгкими проявлениями, без случаев анафилаксии. Основными причинами развития системных реакций при СЛИТ оказались многократное превышение рекомендованных доз, приём первой дозы в домашних условиях, отсутствие контроля заболевания, то есть грубое нарушение протокола лечения [133–136].

На сегодняшний день не было подтверждённых сообщений о смертельных случаях, связанных со СЛИТ, хотя фиксировались реакции средней степени тяжести [137]. Многочисленные крупные плацебо-контролируемые исследования подтвердили безопасность СЛИТ у пациентов с АР. При этом отмечались только местные реакции, которые были преходящими и купировались самостоятельно [138].

Таким образом, отчёты, мета-анализы и обзорные статьи свидетельствуют о превосходном профиле безопасности СЛИТ в сравнении с ПКИТ, а также о высокой переносимости используемых аллергенных препаратов. Проблема лечения АР остаётся актуальной и требует поиска новых, более эффективных подходов к терапии. Применение улучшенной и адаптированной схемы АСИТ в комплексе с витамином D открывает перспективы для повышения эффективности лечения и улучшения исходов терапии АР.

2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для достижения поставленной цели и решения запланированных задач диссертационной работы нами была разработана комплексная программа оптимизации алгоритма аллерген-специфической иммунотерапии при сезонных аллергических заболеваниях на примере аллергического ринита. В структуре исследования выделены три основных этапа:

1 этап исследования: систематический обзор исследований, посвящённых проведению молекулярной аллергодиагностики при аллерген-специфической иммунотерапии.

Дизайн: систематический обзор.

2 этап исследования: рандомизированное клиническое исследование (группа вмешательства: аллерген-специфическая иммунотерапия в комплексе с холекальциферолом; группа контроля: стандартная схема аллерген-специфической иммунотерапии) с участием случайной выборки из 153 пациентов с аллергическим ринитом. В ходе исследования были выявлены основные клиничко-лабораторные маркеры эффективности аллерген-специфической иммунотерапии, обладающие наибольшей прогностической значимостью.

Дизайн: рандомизированное клиническое исследование.

3 этап исследования: аналитическое исследование с целью разработки клиничко-диагностического алгоритма диагностики и лечения аллергического ринита для последующего усовершенствования клиничского менеджмента аллергического ринита.

Дизайн: аналитическое исследование.

2.1 Методы исследования

2.1.1 Общая структура исследования

На *первом этапе* нашего исследования был проведён систематический обзор научных данных, посвящённых вопросам молекулярной аллергодиагностики при применении аллерген-специфической иммунотерапии [139]. Для проведения систематического обзора использовался протокол PRISMA, который позволил структурировать поиск литературы и отобрать релевантные публикации в базах данных PubMed, Google Scholar и e-library. Оценка качества включённых исследований была выполнена с использованием опросника Ньюкасл-Оттава, что обеспечило включение только высококачественных статей с оценкой не ниже 4 баллов по шкале. Данный этап позволил выявить ключевые аспекты применения молекулярной диагностики в АСИТ и сформировать обоснованную гипотезу для последующих этапов исследования.

На *втором этапе* было проведено рандомизированное контролируемое клиническое исследование с участием 153 пациентов с АР. Все пациенты были отобраны на основании подтверждённого диагноза АР с использованием кожных аллергопроб и лабораторных исследований, определяющих уровень

специфического IgE к экстрактам аллергенов. В исследовании пациенты были разделены на две группы: группа вмешательства получала АСИТ в комбинации с холекальциферолом, группа контроля – стандартную схему АСИТ. Диагностика аллергического ринита была проведена в соответствии с клиническим протоколом диагностики и лечения АР, утверждённым в РК, а также на основании международных рекомендаций ICAR (International Consensus Statement on Allergy and Rhinology), ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma) и EAACI (European Academy of Allergy and Clinical Immunology) [140,141]. Оценка клинического состояния пациентов включала объективный осмотр, анкетирование для определения тяжести симптомов и влияния заболевания на качество жизни, а также лабораторное обследование (общий IgE, эозинофильный катионный белок, 25(OH)D, специфический IgE). Основной целью второго этапа было определение основных клинико-лабораторных маркеров, обладающих наибольшей прогностической значимостью для оценки эффективности АСИТ.

Третий этап включал проведение аналитического исследования, целью которого было создание клинико-диагностического алгоритма диагностики и лечения аллергического ринита. Этот этап направлен на усовершенствование клинического менеджмента АР на основе данных, полученных в ходе предыдущих этапов. Анализ данных, полученных в процессе исследования, позволил предложить рекомендации по диагностике и лечению пациентов с аллергическим ринитом с учётом их индивидуальных особенностей сенсibilизации и выявленных прогностических маркеров.

2.1.2 Проведение систематического обзора

Систематический обзор проводился в несколько последовательных этапов:

Поиск литературы: Для отбора релевантных исследований был использован протокол PRISMA, что обеспечило систематичный и объективный подход к сбору данных. Поиск литературы осуществлялся в электронных базах данных PubMed, Google Scholar, e-library с использованием ключевых слов: «аллерген-специфическая иммунотерапия» и «молекулярная аллергодиагностика». В обзор были включены статьи, опубликованные в период с 1 января 2008 года по 31 декабря 2021 года, отражающие основные аспекты проблемы. Блок-схема отбора исследований представлена на рисунке 4.



Рисунок 4 - Процесс отбора публикаций в исследование

Оценка литературы: Для оценки качества выбранных статей использовался опросник Ньюкасл-Оттава. В обзор включались только статьи, набравшие не менее 4 баллов по шкале, что обеспечило высокую достоверность и актуальность полученных данных. Основными критериями включения были экспериментальные или клинические исследования роли молекулярной диагностики при АР, а также исследования, посвящённые полисенсibilизации для оптимизации проведения АСИТ. Исключались публикации, не соответствующие цели обзора, дубликаты, статьи без полного текста, а также исследования, не прошедшие минимальный порог по шкале Ньюкасл-Оттава [142].

Синтез данных: На основе проанализированных публикаций были сделаны выводы, подтверждающие необходимость дальнейших исследований данной тематики. Определена начальная эффективность молекулярной аллергодиагностики при назначении АСИТ.

Анализ данных: Результаты систематического обзора позволили сформировать гипотезу для первой задачи исследования – о том, что добавление дополнительных факторов может повысить эффективность молекулярной алергодиагностики и АСИТ.

2.1.3 Оценка клинического состояния

В соответствии с рекомендациями ЕААСІ, золотым стандартом эффективности АСИТ является мониторинг клинических симптомов и частоты применения симптоматических препаратов в период воздействия причинно-значимых аллергенов. Рекомендуемым первичным показателем результата является совокупная оценка клинических симптомов и приёма лекарств при аллергическом рините [59, с. 1158].

Оценка клинических симптомов

Оценка выраженности клинических симптомов проводилась с помощью объективного осмотра и анкетирования. Для этого была адаптирована анкета, рекомендованная Европейской академией алергологии и клинической иммунологии (ЕААСІ), для оценки тяжести симптомов и качества жизни пациентов с АР [37, с. 857] (Приложение Г).

Поскольку анкета была валидирована в предыдущих исследованиях, нами была проведена внешняя валидизация на предмет понятности вопросов и времени заполнения в пилотном исследовании с участием 12 добровольцев. Структура и качество вопросов анкеты также были оценены двумя экспертами в области алергологии на предмет соответствия типичным клинико-анамнестическим вопросам, используемым при опросе пациентов с АР. На основании данной анкеты были проанализированы клинические данные пациентов, представленные в приложении Д.

Данная анкета состояла из трёх разделов:

Первый раздел включал информацию о детализации симптомов АР, что является важным элементом точного диагностирования. Пациентам требовалось дать односложный ответ (да/нет) о наличии следующих симптомов: односторонние носовые симптомы, густые выделения из носа зелёного или жёлтого цвета, заложенность носа, выделения из носа водянистого или слизистого характера, зуд в носу, чихание, рецидивирующие носовые кровотечения.

Второй раздел включал шкалу оценки тяжести симптомов аллергического ринита и частоту применения медикаментов в период обострения. Этот раздел анкеты представлял собой валидированную шкалу TSS (Total Symptom Score – балл дневных симптомов) и MS (Medication Score – балл потребности в медикаментах) для использования в сезон обострения АР. Пациентам предлагалось оценить выраженность следующих симптомов: зуд в носу, заложенность носа, водянистые/слизистые выделения из носа, чихание, зуд в глазах и слезотечение. Оценка каждого симптома проводилась по трёхбалльной шкале в зависимости от тяжести проявления. Присвоение баллов при оценке назальных и конъюнктивальных симптомов проводилось следующим образом:

- 0 баллов – отсутствие симптома;
- 1 балл – лёгкая степень (симптом минимально выражен, самочувствие не страдает, беспокоит 1–3 раза в неделю);
- 2 балла – средняя степень (симптом выражен, проявляется периодически, умеренно нарушает самочувствие и сон, беспокоит 4–5 раз в неделю);
- 3 балла – тяжёлая степень (симптом сильно выражен, оказывает значительное влияние на сон и трудовую активность, беспокоит ежедневно, имеет систематический и упорный характер).

Максимальная оценка была выражена общим баллом тяжести симптомов и составляла 18 баллов. Интерпретация тяжести симптомов осуществлялась по следующей шкале:

- 0–6 баллов – симптомы отсутствуют или лёгкой степени тяжести;
- 7–12 баллов – симптомы средней степени тяжести;
- 13–18 баллов – симптомы тяжёлой степени.

Третий раздел анкеты был посвящён регистрации частоты применения антигистаминных препаратов, топических ГКС и системных ГКС в неделю в период обострения АР. При лёгкой степени тяжести частота применения препаратов составляла 1–3 раза в неделю, при средней степени тяжести — 4–5 раз в неделю, тяжёлая степень АР характеризовалась ежедневным применением медикаментов.

Оценка качества жизни, связанного с заболеванием

Оценка качества жизни пациентов с АР проводилась с использованием валидированной анкеты «Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire» (RQLQ) (Приложение Г) (RQLQ) [37, с. 858]. Данная анкета состояла из четырёх разделов, которые включали оценку физической активности и сна, эмоциональной сферы и общих симптомов, выраженных по трёхбалльной шкале.

Раздел нарушения физической активности и сна оценивался следующим образом:

- 0 баллов – отсутствие симптома (не нарушены);
- 1 балл – лёгкая степень (частичное, не ежедневное нарушение, 1–2 раза в неделю);
- 2 балла – средняя степень (периодическое, но систематическое нарушение, 3–4 раза в неделю);
- 3 балла – тяжёлая степень (постоянное ежедневное нарушение).

Интерпретация тяжести нарушения эмоциональной сферы включала оценку степени раздражительности и тревожности и проводилась по следующей шкале:

- 0 баллов – отсутствие симптома;
- 1 балл – лёгкая степень (наблюдается 1–2 раза в неделю);
- 2 балла – средняя степень (наблюдается 3–4 раза в неделю);
- 3 балла – тяжёлая степень (наблюдается ежедневно).

Интерпретация общих симптомов включала оценку наличия головной боли, усталости, рассеянности и проводилась по следующей шкале:

- 0 баллов – отсутствие симптома;
- 1 балл – лёгкая степень (непостоянные и лёгкие симптомы, беспокоят 1–2 раза в неделю);
- 2 балла – средняя степень (периодические и умеренные симптомы, беспокоят 3–4 раза в неделю);
- 3 балла – тяжёлая степень (постоянные и сильные симптомы, наблюдаются ежедневно).

Максимальная оценка выражалась общим баллом нарушения качества жизни и составляла 21 балл. Интерпретация тяжести симптомов проводилась по следующей шкале:

- 0–7 баллов – симптомы отсутствуют или лёгкой степени тяжести;
- 8–14 баллов – симптомы средней степени тяжести;
- 15–21 балл – симптомы тяжёлой степени.

Четвёртый раздел анкеты был направлен на детальное описание основных видов физической активности, которые пациенты были вынуждены ограничивать в период обострения. Пациентам требовалось дать односложный ответ (да/нет) о наличии ограничений в следующих видах активности: езда на велосипеде, чтение, покупки, работа по дому, поездки за город, садоводство, просмотр телепрограмм, физические упражнения, поездки на общественном транспорте, работа за компьютером, походы в театр/кино, игры с домашними животными, игры с детьми или внуками, спортивные игры, вождение автомобиля, пение, повседневное общение с людьми, половая жизнь, учёба, разговоры, еда, уборка пылесосом, визиты к друзьям или родственникам, прогулки пешком, прогулки с собакой, деятельность на открытом воздухе, работа, пребывание на свежем воздухе, прогулки в парке с детьми.

Таким образом, адаптация анкеты для оценки тяжести симптомов и качества жизни пациентов позволила получить полную информацию о состоянии здоровья и ограничениях, связанных с аллергическим ринитом. Эти данные обеспечили полноценную характеристику степени выраженности аллергического процесса. Адаптированная анкета была использована как инструмент мониторинга состояния пациентов во время проведения АСИТ, позволяя отслеживать динамику симптомов и влияние лечения на качество жизни.

2.1.4 Лабораторное обследование (биомаркеры эффективности аллерген-специфической иммунотерапии)

Биомаркеры при АСИТ – это количественные показатели, которые позволяют прогнозировать клинические и иммунологические реакции во время терапии, помогают в отборе пациентов, исключении тех, кто менее вероятно ответит на лечение, и используются для мониторинга эффективности терапии. Таким образом, биомаркеры облегчают внедрение персонализированной медицины в лечении аллергии [59, с. 1164].

Согласно позиционному документу ЕААСІ 2017 года, к основным биомаркерам, рекомендованным для мониторинга клинической эффективности АСИТ, относятся общий и специфический IgE, а также ЭКБ [143,144]. Кроме того, мы дополнительно проанализировали уровень 25(ОН)D в сыворотке крови как потенциальный предиктор эффективности лечения.

Общий IgE

Концентрация общего IgE в сыворотке крови определялась электрохемилюминесцентным методом с использованием автоматического модульного анализатора «Cobas 8000» (Roche Diagnostics GmbH, Германия). Референсные значения общего IgE в сыворотке крови составляли 0–100 ЕД/мл [140, с. 6].

ЭКБ

Концентрация ЭКБ в сыворотке измерялась на автоматическом иммунологическом анализаторе «Phadia 250» с помощью хемилюминесцентного анализа (ThermoFisher Scientific, Швеция). Референсные значения эозинофильного катионного белка в сыворотке крови составляли 0–24 нг/мл [145].

Молекулярная диагностика аллергии (ISAC-тест)

Определение уровня sIgE к рекомбинантным компонентам аллергенов проводилось с использованием технологии чипов с иммобилизованными аллергенами на твёрдой фазе ImmunoCAP ISAC (Immuno-Solid Phase Allergen Chip, ThermoFisher Scientific, Швеция). Референсные значения специфического IgE в сыворотке крови составляли <0,35 кЕ/л [146].

25(ОН)D

Определение уровня 25(ОН)D в сыворотке крови проводилось методом иммуноферментного анализа, основанного на ферментативно усиленной хемилюминесценции и субмикронных парамагнитных частицах в качестве твёрдой фазы, на автоматическом модульном анализаторе «UniCel® DxI 800» (Beckman Coulter, США). Референсные значения 25(ОН)D в сыворотке крови составляли 30–100 нг/мл [147].

2.1.5 Демографическая характеристика пациентов, включённых в исследование

Общая демографическая характеристика пациентов, включённых в исследование, представлена в таблице 2. Изначально в исследование были включены 157 человек. На каждом этапе исследования проводился мониторинг клинического состояния и регистрация промежуточных результатов. Четыре пациента, пропустившие контрольные визиты, были автоматически исключены из исследования. Таким образом, итоговая выборка составила 153 человека, среди которых 72 мужчины и 81 женщина, со средним возрастом 35,8 лет. У 111 пациентов (72,5%) был выявлен положительный семейный аллергоанамнез, а у 42 пациентов (27,5%) – отрицательный. В среднем, пациенты страдали аллергическим ринитом на протяжении 6 лет и имели сенсibilизацию к 6 различным аллергенам (Таблица 2).

Таблица 2 – Демографические данные больных аллергическим ринитом перед началом лечения (n=153)

Параметр	Характеристика
Пол (м/ж) *	
Мужской	72 (47%)
Женский	81 (53%)
Возраст (лет) **	35,8 (\pm 9,4)
Аллергоанамнез семейный *	
Положительный	111 (72,5%)
Отрицательный	42 (27,5%)
Длительность заболевания (лет) '	6 (5-8)
Количество положительных аллергенов '	6 (4-12)
Примечания:	
1 * количество человек с процентным соотношением	
2 ** среднее значение признака со стандартным отклонением	
3 ' медиана (нижний и верхний квартиль)	

Полное описание общих клинико-лабораторных характеристик представлено в приложении Д.

2.1.6 Рандомизированное клиническое исследование

В рамках второй задачи диссертационного исследования проведено рандомизированное контролируемое исследование, целью которого было сравнение стандартной и адаптированной схем аллерген-специфической иммунотерапии.

Характеристика базы исследования

Исследование проводилось в амбулаторных условиях на базе Областного Аллергологического Центра «Divera» в городе Караганда с июня 2020 года по сентябрь 2023 года.

Выборка

Для данного клинического исследования был произведён расчёт размера выборки с целью сравнения эффективности двух видов лечения: стандартной терапии и альтернативного вмешательства.

В исследовании принят уровень значимости $\alpha = 0,05$, что соответствует 5%-й вероятности ошибки первого рода (ложноположительное заключение). Это стандартное значение для клинических исследований, обеспечивающее 95%-й доверительный интервал для оценки различий между группами.

Мощность исследования была выбрана на уровне 90%, что означает 10%-ю вероятность ошибки второго рода (неспособность обнаружить различие между группами при его наличии). Такой уровень мощности является общепринятым в медицинских исследованиях и позволяет с высокой вероятностью выявить реальные различия между группами лечения.

Ожидаемая клиническая разница в исходах между стандартной и альтернативной терапиями составляла 30%. Этот параметр был выбран на

основе предыдущих исследований и предполагаемой разницы в эффективности лечения, что и является основной целью текущего исследования.

Предполагается, что частота успешного исхода в группе стандартной терапии (p_1) составит 60% (0,60), а в группе альтернативного лечения (p_2) — 30% (0,30). Эти значения были основаны на ожидаемой клинической эффективности каждого из методов лечения.

Размер выборки для сравнения двух независимых пропорций рассчитывается по следующей формуле:

$$n = \frac{(Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2 \cdot [p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)]}{(p_1 - p_2)^2} \quad (1)$$

Где:

n - рассчитываемый объем выборки,

$Z_{\alpha/2} = 1,96$ – Z-значение для уровня значимости 95%,

$Z_{\beta} = 1,28$ – Z-значение для мощности 90%,

$p_1 = 0,60$ – предполагаемая частота успешного исхода в группе стандартного лечения,

$p_2 = 0,30$ – предполагаемая частота успешного исхода в группе альтернативного лечения.

Подставляем заданные значения в формулу:

$$n = \frac{(1,96 + 1,28)^2 \cdot [0,60(1-0,60) + 0,30(1-0,30)]}{(0,60 - 0,30)^2} \quad (1)$$

Таким образом, минимальный размер выборки, необходимый для каждой группы, составляет 53 участника. Поскольку исследование предполагает сравнение двух независимых групп, общая численность участников исследования должна составить 106 человек (по 53 человека в каждой группе). С учётом рисков выпадения из участия в исследовании нами было добавлено 40% дополнительно к высчитанному количеству (106 пациентов).

Рандомизация

Каждому пациенту на амбулаторном приёме специально обученным первым ассистентом исследования выдавался запечатанный конверт с уникальным номером. Две коллекции номеров были сгенерированы случайным образом с помощью онлайн-программы генератора случайных чисел (<https://randstuff.ru/number/>). При вскрытии конверта номер пациента идентифицировался вторым ассистентом исследования, который определял принадлежность пациента к группе вмешательства или группе сравнения. Ни пациент, ни первый ассистент не знали, в какую группу они были отнесены, что обеспечивало равные шансы для каждого пациента попасть в любую из групп.

Таким образом, в исследование были включены две группы пациентов с диагнозом аллергический ринит. В результате проведённой процедуры

рандомизации пациенты были распределены на две равномерные группы – группу вмешательства и группу контроля.

Характеристика групп исследования рандомизированного клинического исследования

Для проведения рандомизированного исследования пациенты были распределены на 2 группы, состоящие из клинически однородных случаев с диагнозом аллергический ринит, соответствующих критериям включения в исследование (Таблица 3) [148].

Таблица 3 – Критерии включения и исключения пациентов

Критерии включения	Критерии исключения
1	2
Возраст больных – от 18 до 60 лет, пол любой	Возраст больного менее 18 лет и более 60 лет
Наличие аллергического ринита более 2 лет	Наличие аллергического ринита менее 2 лет
Информированное согласие больного на участие в исследовании	Отсутствие информированного согласия
Отсутствие хронических заболеваний полости рта	Наличие хронических заболеваний полости рта
Отсутствие серьезных сопутствующих заболеваний других органов и систем, которые могли бы повлиять на степень тяжести больного на момент включения в исследование или на результат лечения	Наличие тяжелых органических поражений органов, тяжелые хронические инфекционные заболевания (туберкулез, бруцеллез), заболевания эндокринных органов (зоб, сахарный диабет), хронические заболевания соединительной ткани (ревматизм, коллагенозы), онкологические заболевания, СПИД, беременность, период лактации
Контактность больного (нормальный слух, отсутствие языковых барьеров, адекватность психики и т.п.)	Недостаточная контактность пациента (тугоухость, снижение интеллекта, языковые барьеры, психические расстройства)
Не применяет β -блокаторы, включая местное применение, и ингибиторы АПФ	Постоянное применение β -блокаторов, включая местное применение, и ингибиторов АПФ
Пациент не принимал в течение 2 недель до включения в исследование топические и системные глюкокортикостероидные и антигистаминные препараты	Пациент применял в течение 2 недель до включения в исследование топические и системные глюкокортикостероидные и антигистаминные препараты
Возможность проведения обследований в течение года	Невозможность проведения обследований в течение года

Группа вмешательства (75 пациентов) получала адаптированную схему АСИТ в комплексе с холекальциферолом, группа контроля (78 пациентов) получала стандартную схему АСИТ.

Сравнение группы вмешательства и группы контроля до начала АСИТ проведено для определения однородности групп по исходным клинико-лабораторным характеристикам.

Гендерное распределение было аналогичным в обеих группах: мужчины составили 36 (48%) в группе вмешательства и 36 (46%) в группе контроля, женщины – 39 (52%) и 42 (54%) соответственно ($p=0,8$). Средний возраст пациентов составил $35 \pm 9,4$ лет в группе вмешательства и $36 \pm 9,5$ лет в группе контроля ($p=0,6$). Доля лиц с положительным аллергоанамнезом составила 51 (68%) в группе вмешательства и 60 (77%) в группе контроля; лица с отрицательным аллергоанамнезом – 24 (32%) и 18 (23%) соответственно ($p=0,4$). Средняя продолжительность заболевания варьировала в пределах от 6 (5–7) до 7 (6–9) лет ($p=0,05$). Группы вмешательства и контроля не имели значимых различий по ключевым идентификационным и клиническим характеристикам, что свидетельствует об их однородности (Таблица 4). Такое распределение обеспечило сопоставимость групп для объективного анализа эффективности лечения.

Таблица 4 – Характеристика группы вмешательства и группы контроля по демографическим показателям до проведения АСИТ

Параметр	АСИТ+холекальциферол, n=75	АСИТ, n=78	p- оценка
1	2	3	4
Пол (м/ж), n (%)			
Мужской	36 (48%)	36 (46%)	p=0,8*
Женский	39 (52%)	42 (54%)	
Возраст, лет (среднее \pm SD)	35 ($\pm 9,4$)	36 ($\pm 9,5$)	p=0,6'
Аллергоанамнез, n (%)			
Положительный	51 (68%)	60 (77%)	p=0,4*
Отрицательный	24 (32%)	18 (23%)	
Длительность заболевания (Me+Q ₂₅₋₇₅)	6 (5-7)	7 (6-9)	p=0,05 _o
Количество положительных аллергенов (Me+Q ₂₅₋₇₅)	5 (4-9)	9 (4-13)	p=0,2 ^o
Примечания:			
1 n (%) – количество человек с процентным соотношением			
2 среднее \pm SD – среднее значение признака со стандартным отклонением			
3 Me+Q ₂₅₋₇₅ – медиана (нижний и верхний квартиль)			
4 * сравнение независимых групп критерий χ^2 Пирсона			
5 ' сравнение независимых групп непарный t-критерий Стьюдента			
6 ^o сравнение независимых групп критерий Манна-Уитни			

В таблице 5 представлено количественное и процентное соотношение выявленных аллергенов. Подавляющее большинство пациентов в основной и контрольной группах имели сенсibilизацию к мажорным компонентам аллергенов таких трав, как тимофеевка, полынь и амброзия.

Таблица 5 – Характеристика статуса специфического IgE к ингаляционным аллергенам у пациентов с аллергическим ринитом в Карагандинской области (n=153)

Специфический IgE		Маркер	АСИТ+ холекальциферол, n=75 *	АСИТ, n=78 *
1	2	3	4	5
timoфеевка	rPhl p 1	мажорный	51 (68%)	54 (69%)
	rPhl p 2	минорный	12 (16%)	6 (7%)
	rPhl p 4	минорный	9 (12%)	12 (15%)
	rPhl p 5	мажорный	15 (20%)	12 (15%)
	rPhl p 6	минорный	12 (16%)	3 (4%)
	rPhl p 11	минорный	3 (4%)	3 (4%)
	rPhl p 12	минорный перекрёстный	3 (4%)	21 (27%)
береза	rBet v 1	мажорный перекрёстный	15 (20%)	21 (27%)
	rBet v 2	минорный перекрёстный	12 (16%)	36 (46%)
	rBet v 4	минорный перекрёстный	0	3 (4%)
полынь	nArt v 1	мажорный	45 (60%)	33 (42%)
	n Art v 3	минорный перекрёстный	21 (28%)	24 (30%)
амброзия	nAmb a 1	мажорный	45 (60%)	36 (46%)
курай	nSal k 1	мажорный	12 (16%)	30 (38%)
подорожник	rPla I 1	мажорный	3 (4%)	0
японский кедр	nCry j 1	мажорный	30 (40%)	6 (7%)
кипарис	nCup a 1	мажорный	12 (16%)	3 (4%)
марь	rChe a 1	мажорный	3 (4%)	6 (7%)
ольха	rAln g 1	мажорный перекрёстный	0	3 (4%)
пыльца орешника	rCor a 1.0101	мажорный перекрёстный	9 (12%)	6 (7%)
свиной	nCyn d 1	мажорный	27 (36%)	30 (38%)
платан	rPla a 2	минорный	6 (8%)	9 (11%)
	rPla a 3	минорный перекрёстный	9 (12%)	15 (19%)
пролесник	rMer a 1	минорный перекрёстный	15 (20%)	39 (50%)
Примечания:				
1 * количество человек с процентным соотношением				

Характеристика контрольных точек рандомизированного клинического исследования

Общее время наблюдения составило 3 года. Контрольные точки включали период скрининга, проводимый ежегодно с июня по декабрь (нулевая контрольная точка), начальную фазу исследования в январе (вход, 1 контрольная точка), контрольное измерение через 2,5 месяца – в марте-апреле (10 недель, 2 контрольная точка), а также через 8 месяцев – в августе (32 недели, 3 контрольная точка, выход) (Рисунок 5).

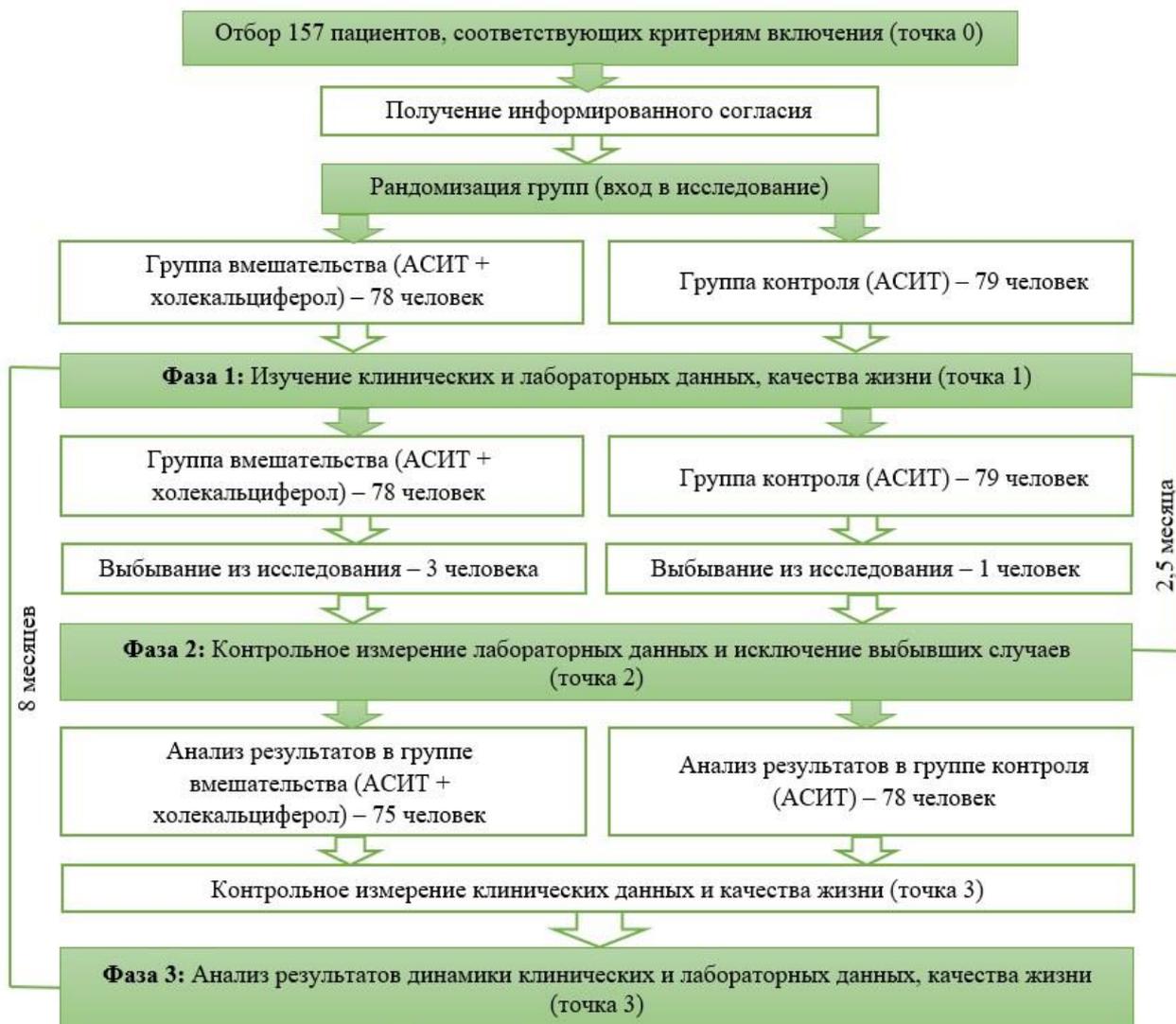


Рисунок 5 – Характеристика контрольных точек рандомизированного клинического исследования

Фазы исследования

I фаза исследования. На первой фазе исследования всем пациентам проводился осмотр, анкетирование для оценки степени тяжести клинических симптомов и качества жизни (методология в разделе 2.1.3), а также лабораторное обследование с определением уровней эозинофильного катионного белка, специфического IgE (ISAC-тест), 25(OH)D и общего IgE в сыворотке крови [149].

После этого одной группе был назначен препарат Антиполлин по стандартной схеме, а другой группе – по адаптированной схеме в комплексе с холекальциферолом.

II фаза исследования. На второй фазе (через 2,5 месяца или 10 недель) при явке к врачу пациенты обеих групп проходили осмотр и лабораторное обследование, включая определение уровней эозинофильного катионного белка, специфического IgE (ISAC-тест), 25(OH)D и общего IgE, до начала сезона обострения.

III фаза исследования. На третьей фазе (через 8 месяцев или 32 недели) при явке к врачу пациентам обеих групп проводился осмотр, сбор анамнеза, анкетирование для определения степени тяжести симптомов и качества жизни после сезона обострения.

При возникновении признаков обострения пациентам рекомендовалось временно прекратить приём препарата и назначить антигистаминные препараты на 3 дня, после чего лечение возобновлялось.

Протокол обследования пациентов

В таблице 6 представлен протокол визитов и обследований, который включает все этапы исследовательской работы. Данный протокол наглядно демонстрирует структуру визитов пациентов и соответствующие им методы исследования.

Таблица 6 – Протокол визитов и обследования

Протокол обследования пациентов	Визит 0 (скрининговый)	Визит 1 (рандомизационный)	Визит 2 (через 2,5 месяцев от начала терапии)	Визит 3 (через 8 месяцев от начала терапии)
Информированное согласие	*			
Соответствие критериям включения/ исключения	*	*		
Оценка выраженности симптомов	*			*
Оценка качества жизни	*			*
Специфический IgE (ISAC-тест)		*	*	
Общий IgE		*	*	
ЭКБ		*	*	
25(OH)D		*	*	
Оценка безопасности (нежелательные реакции)			*	

2.2 Характеристика вмешательства

2.2.1 Методика проведения аллерген-специфической иммунотерапии

АСИТ проводилась с использованием препарата «Антиполлин» в форме таблетированных сублингвальных экстрактов аллергенов компании «Бурли» в соответствии с инструкцией производителя. Препарат разрешён к

использованию на территории Республики Казахстан на основании приказа председателя ККМФД МЗ РК от 6 ноября 2012 года № 845 (Регистрационное удостоверение РК-ЛС-5№019347) и приказа КЗПП МНЭ РК от 24 июля 2015 года № 183-ОД (Свидетельство о государственной регистрации № KZ.16.01.97.003.E.004684.07.15) (Приложение Е).

«Антиполлин» представляет собой стандартизированный комплекс, состоящий из трёх компонентов:

1. Стандартизированный экстракт из пыльцы растений (одного, двух или трёх аллергенов) – 15% от массы таблетки.

2. Аскорбиновая кислота в дозе 0,05 г – 15% от массы таблетки.

3. Носитель, обеспечивающий твёрдую форму таблетки и способствующий её растворению во рту, с содержанием вспомогательных веществ 70%.

Ассортимент таблеток «Антиполлин» включает около 20 различных видов, в том числе миксты. В нашем исследовании использовались следующие составы: «Антиполлин микст полыней», «Антиполлин тимофеевка луговая», «Антиполлин берёза повислая», «Антиполлин амброзия полыннолистная» и «Антиполлин микст сорных трав №1».

Лечение каждому пациенту назначалось врачом-аллергологом в период полной ремиссии, не менее чем за 2 месяца до начала цветения причинного аллергена. Таблетку помещали за щеку или под язык до полного растворения, не запивая водой. Препарат применялся натошак в одно и то же время. Первый приём препарата проводился в присутствии лечащего врача, а последующие приёмы пациент осуществлял самостоятельно по назначенной схеме с регулярными контрольными визитами к врачу.

АСИТ проводилась по схеме, которая включала три этапа:

1. *Начальный этап* – на этом этапе происходило постепенное увеличение дозы с постоянным повышением концентрации аллергена в течение 1 месяца. Начальная доза составляла 0,0001 PNU и увеличивалась до достижения 1 PNU.

2. *Основной этап* – в течение 24 дней продолжалось наращивание концентрации аллергена с 10 PNU до максимально допустимой дозы 1000 PNU.

3. *Поддерживающий этап* заключался в применении максимально допустимой дозы и концентрации аллергена (1000 PNU), по одной таблетке 1 раз через 2 дня на протяжении 18 дней. Лечение завершалось за 2 недели до предполагаемого сезона цветения растений, пыльца которых вызывала повышенную чувствительность.

Группе контроля была назначена стандартная схема сублингвальной АСИТ, в то время как группе вмешательства применялась адаптированная схема АСИТ в сочетании с холекальциферолом на протяжении двух с половиной месяцев (Приложение Ж). Дозировка холекальциферола подбиралась индивидуально, в зависимости от исходного уровня дефицита 25(ОН)D в сыворотке крови, с целью достижения целевого уровня 40 нг/мл (Таблица 7) [150,151].

Таблица 7 – Подбор оптимальной дозы холекальциферола

		Ожидаемый уровень 25(ОН)D (нг/мл)					
		20	30	40	50	60	70
Текущий уровень 25(ОН)D (нг/мл)	10	1000	2200	3600	5300	7400	10100
	15	500	1700	3200	4900	7000	9700
	20		1200	2600	4300	6400	9100
	25		600	2000	3700	5800	8600
	30			1400	3100	5200	7900
	35			800	2500	4600	7300
	40				1700	3800	6500
	45				900	3000	5700
	50					2100	4800
	60						2700

Пациентам было рекомендовано посещать лечащего врача по завершении каждого курса терапии для мониторинга возможных нежелательных реакций. Дополнительно проводилось разъяснение о необходимости явки на контрольные визиты через 2,5 и 8 месяцев для проведения повторного обследования.

2.2.2 Оценка безопасности (нежелательных реакций) АСИТ

Оценка безопасности АСИТ проводилась в соответствии с Приказом МЗ РК от 2 июня 2023 года № 99, согласно которому нежелательная реакция регистрировалась как непреднамеренная, неблагоприятная реакция организма, связанная с применением лекарственного (исследуемого) препарата, предполагающая возможную взаимосвязь с его использованием [152].

Пациенты фиксировали нежелательные реакции в дневнике, указывая дату приёма и дозировку препарата, а также необходимость дополнительной симптоматической терапии на фоне проведения АСИТ (Приложение И). Среди наиболее частых нежелательных реакций отмечались зуд, жжение, отёчность в ротовой полости и першение в горле.

Степень выраженности нежелательных реакций оценивалась по следующей шкале:

- 0 – отсутствие нежелательных реакций;
- 1 – нежелательные реакции лёгкой степени, самостоятельно купируемые в течение 30 минут после приёма сублингвальных таблеток аллергена;
- 2 – нежелательные реакции средней степени, сохраняющиеся более 30 минут и иногда требующие симптоматической терапии (антигистаминные препараты, деконгестанты);
- 3 – нежелательные реакции тяжёлой степени, возникающие ежедневно, тяжело переносимые, требующие регулярного приёма симптоматических препаратов и, в некоторых случаях, временного прекращения лечения.

Помимо местных, обязательно учитывались системные нежелательные реакции, которые фиксировались в разделе «другие нежелательные явления». Для купирования возможных нежелательных реакций пациенты могли использовать антигистаминные препараты (цетиризин 10 мг в сутки), деконгестанты (ксилометазолин 0,5 мг) и β 2-агонисты короткого действия (сальбутамол 100 мкг). В случае возникновения нежелательных реакций лечение возобновляли спустя 3 дня после купирования симптомов. По итогам анализа полученных данных делался вывод о безопасности проводимой терапии.

2.3 Соблюдение нормативов медицинской этики

Все этапы данной работы на стадии планирования были тщательно проанализированы с учётом нормативно-правовых актов, обеспечивающих соблюдение этических принципов проведения исследований с участием человека (Протокол № 14 от 11.03.2019 года; № 7 от 27.03.2023 года) (Приложение К).

Перед включением в исследование от каждого участника было получено письменное информированное согласие (Приложение Л), адаптированное для целей исследования. Все участники рандомизированного клинического исследования добровольно согласились на участие и получили гарантии полной анонимности и конфиденциальности своих персональных данных.

2.4 Статистические процедуры исследования

Все статистические процедуры были выполнены с использованием программного обеспечения «Statistica for Windows v. 13.0» (StatSoft Inc, США) и «IBM SPSS Statistics 29.0.2.0» (IBM, США). Результаты были проанализированы с применением методов описательной статистики. Для всех переменных проводилась оценка характера распределения с использованием теста Шапиро-Уилка, коэффициента эксцесса и критерия Колмогорова-Смирнова. При критическом уровне значимости $p < 0,05$ нулевая гипотеза о нормальности распределения отклонялась. Для количественных признаков с нормальным распределением рассчитывались среднее значение и стандартное отклонение. Если распределение отклонялось от нормального, использовались медиана и квартильные интервалы (25% и 75%).

Для качественных показателей строились таблицы частот для определения частоты встречаемости значений. Категориальные данные представлены в виде абсолютных чисел и процентного соотношения относительно всей группы. Для сравнения частоты распределения пациентов по качественным признакам между независимыми группами использовался χ^2 -критерий Пирсона. При сравнении зависимых качественных данных в двух точках наблюдения использовался критерий Макнемара. При $p < 0,05$ нулевая гипотеза об отсутствии различий частот между группами отклонялась.

Для поиска различий между независимыми группами по количественным параметрам применялся критерий Манна-Уитни и непарный t-критерий Стьюдента. Для анализа различий в связанных (зависимых) группах применялся критерий Уилкоксона и парный t-критерий Стьюдента.

Для определения линейных взаимосвязей между количественными показателями проводился корреляционный анализ с применением коэффициента корреляции Спирмена. С целью выявления зависимостей исхода от различных показателей и определения предикторов применялся линейный регрессионный анализ с расчётом коэффициента регрессии В и р-значения. При $p < 0,05$ нулевая гипотеза об отсутствии зависимости между предиктором и исходом отклонялась.

3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Систематический обзор исследований, посвящённых изучению молекулярной аллергодиагностики при назначении аллерген-специфической иммунотерапии

Для выполнения первой задачи нашего исследования был проведён систематический обзор, целью которого являлся анализ новейших литературных источников, соответствующих строгим методологическим требованиям. Этот процесс представляет собой аналитический труд, включающий дополнительную информационную обработку, что отличает его от традиционной методологии стандартных литературных обзоров.

Первоначальный поиск, проведённый в Pubmed, привёл к 522 публикациям, в то время как поиск в других базах данных помог выявить 47 дополнительных записей. Когда все дубликаты были удалены, осталось 569 документов, и они были подвергнуты тщательной проверке. После отбора публикаций 68 статей были признаны приемлемыми на основе критериев включения. Применение критериев исключения привело к появлению 13 публикаций, которые были включены в этот систематический обзор. В таблице 8 представлена краткая информация, полученная из этих публикаций.

Таблица 8 – Исследования, оценивающие роль молекулярной аллергодиагностики в проведении аллерген-специфической иммунотерапии у пациентов с аллергическим ринитом

Автор, год публикации	Возраст пациентов	Размер выборки	Тип аллергии	Страна	Основные выводы	Шкала Ньюкасл-Оттава
1	2	3	4	5	6	7
Movérare, 2011 [153]	Все возрасты	110	Аллергия на полынь	Швеция, Эстония, Швейцария, Испания, Греция, Соединенные Штаты, Канада	Исследование показывает, что перекрестно-реактивные IgE-антитела влияют на положительные результаты теста на полынь. Сенсибилизированные к полыни субъекты имеют разные профили IgE-реактивности к аллергенам сорняков. МАД# предоставляет детальную информацию о реактивности IgE, что полезно для подбора экстрактов пыльцы для АСИТ*.	4
Sastre, 2012 [154]	Все возрасты	141	Аллергический ринит/астма	Испания	Выявлено очень низкое соответствие между показаниями и использованием аллергенов для специфической иммунотерапии до и после проведения молекулярной диагностики (46 % пациентов).	4
Letrán, 2013 [155]	6-62 лет	175	Аллергический риноконъюнктивит и/или астма	Испания	Использование молекулярной аллергодиагностики помогло тщательно отобрать аллергены для АСИТ. МАД изменила набор аллергенов для АСИТ более чем в 50% случаев по сравнению с первоначальным подбором.	4
Moreno, 2014 [156]	5–65 лет	1263	Аллергический ринит, астма, аллергический конъюнктивит	Испания	Большинству пациентов (922 пациента — 73%) была бы показана смесь пыльцы трав и оливы для проведения АСИТ. В результате МАД у 56,8% пациентов наблюдалось несоответствие в составе аллергенов для АСИТ. МАД помогает улучшить выбор аллергенов для АСИТ у полисенсibilizированных пациентов.	4

Продолжение таблицы 8

1	2	3	4	5	6	7
Stringari, 2014 [157]	4-18 лет	651	Аллергический ринит, астма	Италия	Решение о назначении или составе аллергенов для специфической иммунотерапии было изменено у 277 (42%) из 651 ребёнка или у 315 (48%) из 651 ребёнка, в зависимости от европейского или американского подхода, соответственно.	4
Darsow, 2014 [158]	>18 лет	101	Аллергический риноконъюнктивит	Германия	Наблюдалась значительная гетерогенность профилей молекулярной сенсibilизации. Ни один из пациентов точно не соответствовал аллергенному составу предыдущей специфической иммунотерапии, содержащей Phl p 1, Phl p 2, Phl p 5a/b и Phl p 6, выбор которых был основан на конъюнктивальных и назальных провокационных тестах.	4
Schmid, 2016 [159]	Все возрасты	24	Аллергический риноконъюнктивит	Дания	МАД предлагает индивидуальный подход к АСИТ. Изменение уровней IgE и IgG4 может быть использовано в качестве раннего биомаркера эффективности АСИТ.	7
Luo, 2017 [160]	Все возрасты	346	Аллергический ринит и/или астма	Китай	Только 17,1 % пациентов были сенсibilизированы к мажорным аллергенам Phl p1, Phl p5 и 100,0 % пациентов были сенсibilизированы к перекрёстно-реактивному компоненту Phl p4. Авторы приходят к выводу, что АСИТ показан не всем пациентам с сенсibilизацией к пыльце тимофеевки.	4
Saltabayeva, 2017 [113]	5 - 56 лет	95	Аллергический ринит	Казахстан	Результаты данного исследования показывают, что прик-тест более экономичен, чем молекулярная диагностика. Однако молекулярная диагностика позволила более точно назначать иммунотерапию, что значительно снизило затраты на лечение и объединило расходы на диагностику и терапию.	7

Продолжение таблицы 8

1	2	3	4	5	6	7
Martínez- Cañavate Burgos, 2018 [161]	5-18 лет	281	Аллергический ринит	Испания	Двойная сенсibilизация к аллергенам пыльцы травы и оливы была обнаружена in vitro у 76 % детей при пороге IgE 0,35 кЕ/л. Когда стали известны результаты молекулярной диагностики, состав назначенной иммунотерапии был изменён в 52,87 % случаев.	4
Del-Río Camacho, 2018 [162]	8-12 лет	70	Аллергический ринит и/или астма	Испания	МАД привела к назначению модифицированной иммунотерапии у 54,3 % пациентов. Показания к терапии одним аллергеном увеличились с 18 % до 51 %, а решение о назначении иммунотерапии было отменено в 9,3% случаев на основании результатов МАД.	4
Hu, 2019 [163]	1–85 лет	57	Аллергический ринит, астма	Китай	МАД определила мажорные компоненты аллергена пылевого клеща, приводящие к сенсibilизации (nDer p 1, rDer p 2, nDer f 1 и rDer f 2), а также перекрёстно-реактивные компоненты rDer p 10, что помогло сделать значимый выбор аллергенов для АСИТ.	4
Haidar, 2021 [164]	Все возрасты	83	Аллергический ринит, конъюнктивит, астма	Румыния	Большинство пациентов были полисенсibilизированы (62,65 %), особенно к другой пыльце, клещам домашней пыли и перхоти животных. Только 90 % пациентов с положительным результатом прик-теста на экстракт пыльцы амброзии имели повышенный уровень специфического IgE к Amb a 1.	4
Примечания:						
1 АСИТ* — аллерген-специфическая иммунотерапия						
2 МАД [#] — молекулярная аллергодиагностика						

Характеристики пациента

В целом количество пациентов составило 3397 человек. В одном исследовании участвовали только взрослые участники, три исследования были проведены на педиатрической популяции, в то время как в остальных девяти исследованиях в качестве испытуемых использовались как дети, так и взрослые. Большинство публикаций были сосредоточены на возможностях и применении молекулярной алергодиагностики для точного подбора аллергенов с последующим назначением АСИТ. В исследованиях проводилось определение специфического IgE к рекомбинантным аллергенам трав, деревьев и клещей домашней пыли. Изменения протоколов АСИТ были проанализированы после применения МАД. Согласно полученным данным, диагностика аллергии часто приводит к смене соответствующих аллергенов для АСИТ.

Оценка молекулярной алергодиагностики

Movérare et al. (2011) и Luo et al. (2017) сообщают, что МАД – эффективный инструмент для выявления IgE-сенсibilизации к группе аллергенов, позволяющий определить истинную сенсibilизацию к пыльце деревьев и трав, что является единственным показанием для назначения АСИТ, а также обнаружить перекрестно-реактивные молекулы аллергенов, которые вносят значительный вклад в развитие сенсibilизации [153, с.171, 160, с.6]. Sastre et al. (2012), Letrán et al. (2013), Schmid et al. (2016), Saltabayeva et al. (2017) описали МАД как метод диагностики, который делает идентификацию истинной сенсibilизации более точной, что особенно важно для выбора АСИТ и оценки его эффективности [113, с.95, 154, с.711, 155, с.296, 159, с.569]. Moreno et al. (2014) и Haidar et al. (2021) показали, что МАД также позволяет выявить полисенсibilизацию, которая часто является отягчающим фактором тяжести заболевания и снижает эффективность лечения [156, с.1362, 164, с.527].

Эффективность молекулярной диагностики аллергенов для использования в АСИТ

Использование МАД влияет на выбор аллергенов для АСИТ по крайней мере в 50% случаев, что особенно важно для пациентов с полисенсibilизацией, поскольку точный выбор панели аллергенов обеспечивает не только клинические преимущества, но и экономические [154, с.711, 155, с.296, 156, с.1362, 157, с.79, 158, с.781, 161, с.372, 162, с.554, 164, с.526]. Важным моментом исследований МАД стало выявление аллергической реакции, вызванной изолированной сенсibilизацией к перекрёстно-реактивным компонентам без реактивности к мажорному аллергену [153, с.171]. Положительный результат на перекрёстно-реактивные компоненты является достоверным фактором низкой эффективности АСИТ [163, с.43]. Было продемонстрировано, что изменение уровней специфических IgE и IgG4 может использоваться как биомаркер эффективности АСИТ [159, с.569].

Исходы

Результаты исследований, включённых в этот обзор, оценивались на основе эффективности АСИТ. Тип сенсibilизации (моносенсibilизация против полисенсibilизации) и наличие перекрёстной реактивности выступали в качестве влияющих переменных. Согласно имеющимся данным, эти факторы существенно влияли на изменение состава аллергенов для АСИТ. Использование МАД в клинической практике предоставляет более детальную информацию о реактивности IgE на молекулярном уровне, что полезно при диагностике аллергии на пыльцу и помогает врачу выбрать подходящие экстракты для АСИТ.

Резюмируя данный раздел, можно заключить, что снижение заболеваемости АР является приоритетом для современных аллергологических служб. В связи с этим МАД имеет большое значение для выявления полисенсibilизации у пациентов с АР и необходим для дальнейшего проведения АСИТ. Несмотря на то, что АСИТ применяется на протяжении многих лет, её назначение требует комплексного подхода. Для этого необходимо оценить биомаркеры истинной и перекрёстной сенсibilизации перед началом терапии, а также продолжить поиск прогностических критериев, позволяющих предсказывать эффективность АСИТ.

Таким образом, выявление надёжных маркеров для оценки реакции на лечение и прогнозирования исходов у пациентов с различными профилями сенсibilизации является крайне желательным. Важно следовать современным тенденциям в диагностике аллергии, чтобы выбрать наиболее значимые параметры, влияющие на стратегию лечения.

Проведённый систематический обзор не только укрепил существующую базу знаний, но и указал на потенциал дальнейшего развития и углублённого изучения данной темы, подчёркивая необходимость внедрения новых элементов для повышения эффективности терапевтических методов.

3.2 Результаты оценки клинико-лабораторной эффективности разных режимов аллерген-специфической иммунотерапии

Для выполнения второй задачи по изучению клинико-лабораторной эффективности разных режимов аллерген-специфической иммунотерапии в первую очередь была проведена базовая оценка клинико-лабораторных показателей у пациентов группы вмешательства, получавших АСИТ с добавлением холекальциферола, и группы контроля, которым проводилась только АСИТ. Оценка проводилась до начала терапии на первом визите с целью выявления возможных исходных различий между группами. Использование критерия Манна-Уитни позволило выявить сопоставимость двух групп по средним значениям и медианам ключевых клинико-лабораторных показателей ($p>0,05$), что подтверждает однородность групп на старте исследования.

На втором визите проводилась сравнительная оценка лабораторных показателей после завершения курса АСИТ. Клинические показатели оценивались на третьем визите, который состоялся через 5,5 месяцев после завершения полного курса АСИТ, что позволило зафиксировать клинический эффект лечения.

Динамика лабораторных и клинических показателей между первым и вторым, а также первым и третьим визитами оценивалась с применением критериев Стьюдента, Уилкоксона и Макнемара в рамках анализа зависимых групп.

3.2.1 Результаты оценки клинической эффективности

До начала лечения (первый визит) тяжесть симптомов аллергического ринита в обеих группах была сопоставимой: базовая оценка не выявила статистически значимых различий по основным клиническим показателям, включая заложенность носа, выделения из носа, зуд, чихание и слезотечение ($p>0,05$). Средняя тяжесть симптомов в группе вмешательства составила 11 (9-13) баллов, тогда как в группе контроля – 11,5 (10-13) баллов ($p=0,882$). Это указывает на отсутствие начальных различий в тяжести заболевания, что является важным условием для корректного сравнения эффективности терапии.

После завершения курса АСИТ (третий визит), медиана общего балла симптомов в группе вмешательства снизилась до 6 баллов, что существенно отличалось от результатов группы контроля, где медиана составила 9 баллов ($p<0,001$). Этот результат свидетельствует о значимом клиническом улучшении у пациентов, получавших комбинированную терапию с добавлением холекальциферола. Анализ динамики симптомов показал более выраженное снижение тяжести симптомов у пациентов группы вмешательства по сравнению с контрольной группой, хотя по ряду отдельных показателей (например, заложенность носа) статистически значимые различия между группами не были достигнуты (Таблица 9).

Таблица 9 – Сравнительный анализ клинической эффективности разных режимов аллерген-специфической иммунотерапии

Показатель	Визит	Группа вмешательства (АСИТ+ холекальциферол), n = 75	Группа контроля (АСИТ), n = 78	p-оценка
1	2	3	4	5
Заложенность носа*	1 визит	2,1 (±0,6)	2,1 (±0,4)	0,810 [†]
	3 визит	1,3 (±0,6)	1,4 (±0,5)	0,077 [†]
Динамика между 1 и 3 визитами р-оценка		-0,8 (±0,4) <0,001 [°]	-0,7 (±0,5) <0,001 [°]	
Выделения из носа*	1 визит	2,2 (±0,6)	2,2 (±0,6)	0,914 [†]
	3 визит	1,4 (±0,5)	1,6 (±0,6)	0,059 [†]
Динамика между 1 и 3 визитами р-оценка		-0,8 (±0,5) <0,001 [°]	-0,6 (±0,5) <0,001 [°]	
Зуд в носу*	1 визит	2,1 (±0,7)	2,1 (±0,5)	0,822 [†]
	3 визит	1,4 (±0,5)	1,7 (±0,6)	0,011 [†]
Динамика между 1 и 3 визитами р-оценка		-0,7 (±0,5) <0,001 [°]	-0,4 (±0,5) 0,002 [°]	
Чихание*	1 визит	1,9 (±0,7)	1,9 (±0,6)	0,656 [†]
	3 визит	1,4 (±0,5)	1,7 (±0,5)	0,001 [†]
Динамика между 1 и 3 визитами р-оценка		-0,5 (±0,5) 0,001 [°]	-0,2 (±0,4) 0,02 [°]	
Зуд глаз/покраснение*	1 визит	1,6 (±0,5)	1,6 (±0,5)	0,705 [†]
	3 визит	1,4 (±0,5)	1,3 (±0,5)	0,493 [†]
Динамика между 1 и 3 визитами р-оценка		-0,2 (±0,4) 0,07 [°]	-0,3 (±0,4) 0,02 [°]	
Слезоточивость*	1 визит	1,3 (±0,6)	1,4 (±0,5)	0,146 [†]
	3 визит	1,0 (±0,4)	1,1 (±0,5)	0,041 [†]
Динамика между 1 и 3 визитами р-оценка		-0,3 (±0,4) 0,02 [°]	-0,3 (±0,4) 0,04 [°]	
Общий балл тяжести симптомов **	1 визит	11 (10-13)	11,5 (10-13)	0,882 ^{''}
Общий балл тяжести симптомов **	3 визит	6 (6-10)	9 (7-11)	<0,001 ^{''}
Динамика между 1 и 3 визитами р-оценка		-5 <0,001 [']	-2,5 <0,001 [']	
Примечания: 1 * среднее значение признака со стандартным отклонением 2 ** медиана (нижний и верхний квартиль) 3 ° сравнение связанных групп парный t-критерий Стьюдента 4 ' сравнение связанных групп критерий Уилкоксона 5 '' сравнение независимых групп критерий Манна-Уитни 6 † сравнение независимых групп непарный t-критерий Стьюдента				

Таблица 9 иллюстрирует динамику клинических показателей на различных этапах лечения, отражая, что в группе вмешательства произошло более значительное снижение таких симптомов, как заложенность носа (с 2,1 до 1,3 балла, $p < 0,001$), выделения из носа (с 2,2 до 1,4 баллов, $p < 0,001$), зуд в носу (с 2,1 до 1,4 баллов, $p < 0,001$), чихание (с 1,9 до 1,4 баллов, $p = 0,001$) и слезотечение (с 1,3 до 1,0 баллов, $p = 0,02$) в сравнении с группой контроля.

Дополнительно был проведён анализ частоты применения симптоматических препаратов (назальные и системные глюкокортикостероиды, антигистаминные препараты), что является важным индикатором клинического улучшения. На первом визите средняя частота использования назальных глюкокортикостероидов составила 10 раз в неделю в группе вмешательства и 12 раз в контрольной группе ($p = 0,1$). Применение антигистаминных препаратов составило 5 раз в неделю в обеих группах ($p = 0,9$). После завершения АСИТ частота использования назальных глюкокортикостероидов значительно снизилась в группе вмешательства до 4 раз в неделю, тогда как в группе контроля снижение было менее выраженным – до 9,5 раз в неделю ($p < 0,001$). Аналогично, частота применения антигистаминных препаратов снизилась до 2 раз в неделю в группе вмешательства и до 3 раз в контрольной группе ($p = 0,029$) (Таблица 10).

Таблица 10 – Сравнительный анализ кратности использования лекарственных препаратов

Параметр	Визит	Группа вмешательства (АСИТ+ холекальциферол), n = 75	Группа контроля (АСИТ), n = 78	р-оценка
1	2	3	4	5
Частота приема топических ГКС, в неделю *	1 визит	10 (7-14)	12 (10-14)	0,092
Частота приема топических ГКС, в неделю *	3 визит	4 (2-6)	9,5 (7-10)	<0,001
Динамика между 1 и 3 визитами		-3	-3	
р-оценка °		<0,001	<0,001	
Частота приема системных ГКС, в неделю *	1 визит	0 (0-0)	0 (0-1)	0,242
Частота приема системных ГКС, в неделю *	3 визит	0 (0-0)	0 (0-0)	0,644
Динамика между 1 и 3 визитами		0	0	
р-оценка °		0,04	0,005	
Частота приема антигистаминных, в неделю *	1 визит	5 (4-7)	5 (4-6)	0,992
Частота приема антигистаминных, в неделю *	3 визит	2 (0-3)	3 (3-4)	0,029

Продолжение таблицы 10

1	2	3	4	5
Динамика между 1 и 3 визитами		-3	-2	
р-оценка °		<0,001	<0,001	
Примечания:				
1 * медиана (нижний и верхний квартиль)				
2 ° сравнение связанных групп критерий Уилкоксона				
3 ' сравнение независимых группами критерий Манна-Уитни				

Эти результаты указывают на более выраженное клиническое улучшение у пациентов, получавших комбинированную терапию (АСИТ с холекальциферолом), что проявилось как в снижении выраженности симптомов, так и в уменьшении потребности в симптоматической терапии. В группе вмешательства (АСИТ + холекальциферол) частота применения антигистаминных препаратов сократилась в 2,5 раза, в то время как в контрольной группе (АСИТ) это сокращение составило 1,5 раза. Кратность применения назальных ГКС в группе вмешательства (АСИТ + холекальциферол) была снижена в 2,5 раза, а в контрольной группе (АСИТ) – в 1,2 раза (таблица 10).

Таким образом, пациенты, получавшие аллерген-специфическую иммунотерапию с добавлением холекальциферола, продемонстрировали значительное улучшение клинического состояния по сравнению с пациентами, получавшими только стандартную АСИТ ($p < 0,001$). Это подтверждается значительным снижением общего балла тяжести симптомов, уменьшением частоты применения антигистаминных препаратов ($p < 0,001$) и назальных глюкокортикостероидов ($p < 0,001$), что свидетельствует о высокой эффективности комбинированной терапии.

3.2.2 Результаты оценки динамики качества жизни

Исследование качества жизни у пациентов, проходивших АСИТ, проводилось на основе таких параметров, как повседневная активность, качество сна, уровень тревожности, раздражительность, усталость, головная боль и рассеянность. На первом визите базовая оценка показала, что в обеих группах – группе вмешательства (АСИТ + холекальциферол) и группе контроля (АСИТ) – наблюдались среднетяжёлые проявления указанных симптомов, что выражалось в среднем общем балле качества жизни, равном 14 баллам из 21 возможного. Средние значения всех оценённых параметров были схожими между группами ($p > 0,05$), что свидетельствует о сопоставимом исходном уровне симптоматики и качестве жизни пациентов до начала лечения.

Сравнительная оценка качества жизни была проведена спустя 8 месяцев от начала терапии, включая 5,5 месяцев после завершения полного курса АСИТ, на третьем визите. В группе вмешательства наблюдалось значительное улучшение всех оценённых аспектов: уменьшение влияния симптомов на повседневную активность, улучшение качества сна, снижение уровня

раздражительности, тревожности, усталости и головной боли по сравнению с группой контроля. Медиана общего балла качества жизни в группе вмешательства снизилась до 7 баллов, тогда как в группе контроля этот показатель составил 9 баллов ($p < 0,001$) (Таблица 11).

Таблица 11 – Динамика качества жизни на фоне проведения аллерген-специфической иммунотерапии

Показатель	Визит	Группа вмешательства (АСИТ +холекальциферол), n = 75	Группа контроля (АСИТ), n = 78	р- оценка
1	2	3	4	5
Повседневная деятельность*	1 визит	2,0 ($\pm 0,5$)	2,0 ($\pm 0,4$)	0,949 [†]
	3 визит	1,0 ($\pm 0,5$)	1,4 ($\pm 0,6$)	<0,001 [†]
Динамика между 1 и 3 визитами р-оценка		-1,0 <0,001 [°]	-0,6 <0,001 [°]	
Сон *	1 визит	2,1 ($\pm 0,5$)	2,0 ($\pm 0,5$)	0,050 [†]
	3 визит	1,3 ($\pm 0,6$)	1,2 ($\pm 0,6$)	0,975 [†]
Динамика между 1 и 3 визитами р-оценка		-0,9 <0,001 [°]	-0,7 <0,001 [°]	
Раздражительность*	1 визит	2,1 ($\pm 0,5$)	2,0 ($\pm 0,5$)	0,237 [†]
	3 визит	0,9 ($\pm 0,7$)	1,2 ($\pm 0,6$)	0,020 [†]
Динамика между 1 и 3 визитами р-оценка		-1,2 <0,001 [°]	-0,7 <0,001 [°]	
Тревожность*	1 визит	2,0 ($\pm 0,5$)	1,8 ($\pm 0,6$)	0,158 [†]
	3 визит	0,7 ($\pm 0,7$)	0,7 ($\pm 0,7$)	0,544 [†]
Динамика между 1 и 3 визитами р-оценка		-1,3 <0,001 [°]	-1,1 <0,001 [°]	
Головная боль*	1 визит	2,1 ($\pm 0,4$)	1,8 ($\pm 0,6$)	0,012 [†]
	3 визит	1,1 ($\pm 0,4$)	1,1 ($\pm 0,7$)	0,896 [†]
Динамика между 1 и 3 визитами р-оценка		-1,0 <0,001 [°]	-0,7 <0,001 [°]	
Усталость*	1 визит	2,0 ($\pm 0,6$)	1,9 ($\pm 0,5$)	0,998 [†]
	3 визит	1,1 ($\pm 0,6$)	1,2 ($\pm 0,7$)	0,271 [†]
Динамика между 1 и 3 визитами р-оценка		-0,9 <0,001 [°]	-0,7 <0,001 [°]	
Рассеянность*	1 визит	2,0 ($\pm 0,6$)	2,0 ($\pm 0,5$)	0,998 [†]
	3 визит	1,0 ($\pm 0,7$)	1,0 ($\pm 0,9$)	0,611 [†]
Динамика между 1 и 3 визитами р-оценка		-1,0 <0,001 [°]	-1,0 <0,001 [°]	
Общий балл качества жизни **	1 визит	14 (14-14)	14 (13-14)	0,140 ^{''}
	3 визит	7 (5-9)	9 (8-12)	<0,001 ^{''}

Продолжение таблицы 11

1	2	3	4	5
Динамика между 1 и 3 визитами р-оценка		-7 <0,001'	-5 <0,001'	
Примечания: 1 * среднее значение признака со стандартным отклонением 2 ** медиана (нижний и верхний квартиль) 3 ° сравнение связанных групп парный t-критерий Стьюдента 4 ' сравнение связанных групп критерий Уилкоксона 5 '' сравнение независимых групп критерий Манна-Уитни 6 † сравнение независимых групп непарный t-критерий Стьюдента				

Таблица 11 демонстрирует сравнительную динамику ключевых параметров, влияющих на качество жизни пациентов в обеих группах. Важно отметить, что повседневная активность улучшилась в обеих группах, но более выраженные изменения наблюдались у пациентов, получавших комбинированную терапию ($p < 0,001$). Среднее снижение баллов за повседневную деятельность в группе вмешательства составило 1,0 ($\pm 0,5$) балла, что было значительно больше, чем в группе контроля ($p < 0,001$).

Анализ динамики показал существенное снижение проявлений раздражительности и усталости в группе вмешательства по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$). Параметры, такие как головная боль и качество сна, также улучшились, но без статистически значимых различий между группами. Эти результаты свидетельствуют о том, что пациенты группы вмешательства испытывали менее выраженные симптомы, влияющие на их общее состояние, после завершения лечения.

Анализ качества жизни проводился с использованием медианных значений и критериев Макнемара. В группе вмешательства наблюдалось существенное улучшение общего балла качества жизни с 14 до 7 баллов ($p < 0,001$), тогда как в группе контроля снижение составило с 14 до 9 баллов ($p < 0,001$). Таким образом, можно заключить, что пациенты, получавшие АСИТ в сочетании с холекальциферолом, демонстрировали более выраженное улучшение качества жизни, чем пациенты группы контроля (Таблица 11).

Дополнительно был проведён анализ влияния терапии на ограничение различных видов физической активности у пациентов в период обострения заболевания. Выяснилось, что пациенты группы вмешательства реже ограничивали поездки за город ($\chi^2 = 3,427$, $p = 0,064$), прогулки пешком ($\chi^2 = 13,742$, $p = 0,0002$) и пребывание на открытом воздухе ($\chi^2 = 6,276$, $p = 0,012$), чем пациенты группы контроля (Таблица 12).

Таблица 12 – Виды физической активности, которые пациенты чаще ограничивали в период обострения

Признак	Визит	Группа вмешательства (АСИТ+холекальциферол), n = 75	Группа контроля (АСИТ), n = 78	χ^2	p-оценка **
Поездки за город, n (%)	1 визит	54 (72%)	33 (42%)	13,742	0,002
	3 визит	21 (28%)	33 (42%)	3,427	0,064
Динамика между 1 и 3 визитами p-оценка *		- 33 (-44 %) <0,001	0 <0,01		
Физические упражнения	1 визит	45 (60%)	36 (46%)	2,94	0,086
	3 визит	24 (32%)	21 (27%)	0,474	0,490
Динамика между 1 и 3 визитами p-оценка *		- 21 (-28%) <0,001	-15 (-19%) 0,001		
Прогулки пешком, n (%)	1 визит	51 (68%)	69 (88%)	9,463	0,002
	3 визит	21 (28%)	45 (58%)	13,742	0,0002
Динамика между 1 и 3 визитами p-оценка *		-30 (-40%) <0,001	-24 (-31%) <0,001		
Работа, n (%)	1 визит	45 (60%)	60 (77%)	5,085	0,024
	3 визит	27 (36%)	33 (42%)	0,638	0,424
Динамика между 1 и 3 визитами p-оценка *		-18 (-24%) <0,001	-27 (-35%) <0,001		
Пребывание на открытом воздухе, n (%)	1 визит	30 (40%)	36 (46%)	0,590	0,442
	3 визит	15 (20%)	30 (38%)	6,276	0,012
Динамика между 1 и 3 визитами p-оценка *		-15 (-20%) <0,01	-6 (-8%) <0,05		
Примечания:					
1 n (%) - количество человек с процентным соотношением к общему количеству в группе					
2 * сравнение связанных групп критерий Макнемара					
3 ** сравнение независимых групп критерий χ^2 Пирсона					

Резюмируя полученные данные, можно сделать вывод, что пациенты группы вмешательства, получавшие АСИТ с добавлением холекальциферола, продемонстрировали значительное улучшение клинических показателей, выраженных в снижении ограничений повседневной активности, улучшении качества сна и уменьшении раздражительности и тревожности. Общий балл качества жизни снизился значительно более выражено в группе вмешательства по сравнению с группой контроля ($p < 0,001$), что свидетельствует о высокой клинической эффективности комбинированной терапии в улучшении качества жизни пациентов с АР.

3.2.3 Результаты оценки лабораторной эффективности (общий IgE, эозинофильный катионный белок, ISAC-тест, 25(OH)D)

Базовая оценка лабораторных показателей в группе вмешательства (АСИТ + холекальциферол) и группе контроля (только АСИТ) до начала терапии

проводилась для определения возможных статистических различий между группами. Согласно проведённому анализу, исходные уровни общего IgE (375,3 Ед/мл и 366,0 Ед/мл соответственно, $p=0,735$), ЭКБ (45,2 нг/мл и 47,0 нг/мл соответственно, $p=0,812$), sIgE (7,6 кЕ/л и 8,1 кЕ/л соответственно, $p=0,252$) и 25(ОН)D (16,8 нг/мл и 15,7 нг/мл соответственно, $p=0,972$) не имели статистически значимых различий между группами. Это свидетельствует о сопоставимости групп по исходным уровням данных показателей.

Сравнительный анализ лабораторных показателей был проведён с использованием медианы и критерия Манна-Уитни. После завершения терапии наблюдалось статистически значимое снижение уровня общего IgE (209,6 Ед/мл и 299,7 Ед/мл соответственно, $p=0,009$), ЭКБ (32,6 нг/мл и 40,4 нг/мл соответственно, $p<0,001$). Уровень 25(ОН)D в крови значительно повысился в группе вмешательства по сравнению с группой контроля (37,4 нг/мл против 13,5 нг/мл, $p<0,001$). Показатели sIgE также демонстрировали тенденцию к снижению, однако различия между группами не достигли статистической значимости (4,2 кЕ/л в группе вмешательства и 6,5 кЕ/л в группе контроля, $p=0,374$) (Таблица 13).

Таблица 13 — Оценка лабораторной эффективности разных режимов АСИТ

Параметр		Группа вмешательства (АСИТ+ холекальциферол), n = 75	Группа контроля (АСИТ), n = 78	р-оценка **
1		2	3	4
ЭКБ (нг/мл) '	1 визит	45,2 (39,8-53,6)	47,0 (41,6-50,7)	0,812
	2 визит	32,6 (28,3-38,7)	40,4 (35,1-44,1)	<0,001
Динамика между визитами 1 и 2 р-оценка *		-1,6 <0,001	-6,6 <0,001	
Общий IgE (Ед/мл) '	1 визит	375,3 (250,8-498,6)	366,0 (261,6-501,3)	0,735
	2 визит	209,6 (159,4-338,4)	299,7 (215,9-439,7)	0,009
Динамика между визитами 1 и 2 р-оценка *		-165,7 <0,001	-66,3 <0,001	
sIgE (кЕ/л) '	1 визит	7,6 (3,3-17,4)	8,1 (2,2-12,5)	0,252
	2 визит	4,2 (1,3-11,6)	6,5 (1,7-8,9)	0,374
Динамика между визитами 1 и 2 р-оценка *		-3,4 <0,001	-1,6 <0,001	
25(ОН)D (нг/мл) '	1 визит	16,8 (13,0-25,3)	15,7 (13,5-23,6)	0,972
	2 визит	37,4 (32,3-41,4)	13,5 (11,5-18,2)	<0,001
Динамика между визитами 1 и 2 р-оценка *		20,6 <0,001	-2,2 <0,001	
Примечания:				
1 ' медиана (нижний и верхний квартиль)				
2 * сравнение связанных групп критерий Уилкоксона				
3 *** сравнение независимых групп критерий Манна-Уитни				

Для оценки эффективности АСИТ внутри групп была проведена динамическая оценка с использованием медианы и критерия Уилкоксона. В группе вмешательства наблюдалось значительное снижение ЭКБ с 45,2 нг/мл до 32,6 нг/мл ($p < 0,001$), общего IgE с 375,3 Ед/мл до 209,6 Ед/мл ($p < 0,001$), sIgE с 7,6 кЕ/л до 4,2 кЕ/л ($p < 0,001$), а также значительное повышение уровня 25(ОН)D с 16,8 нг/мл до 37,4 нг/мл ($p < 0,001$). В группе контроля также наблюдалось снижение ЭКБ с 47,0 нг/мл до 40,4 нг/мл ($p < 0,001$), общего IgE с 366,0 Ед/мл до 299,7 Ед/мл ($p < 0,001$), sIgE с 8,1 кЕ/л до 6,5 кЕ/л ($p < 0,001$), при этом уровень 25(ОН)D продолжал снижаться с 15,7 нг/мл до 13,5 нг/мл ($p < 0,001$). (Таблица 13).

Таким образом, в группе вмешательства (АСИТ + холекальциферол) наблюдалась более высокая эффективность терапии по сравнению с группой контроля, что подтверждается значительным снижением уровня ЭКБ (32,6 нг/мл и 40,4 нг/мл соответственно, $p < 0,001$), общего IgE (209,6 Ед/мл и 299,7 Ед/мл соответственно, $p = 0,009$). Кроме того, наблюдалось значительное повышение уровня 25(ОН)D в группе вмешательства (37,4 нг/мл и 13,5 нг/мл соответственно, $p < 0,001$), тогда как в группе контроля его уровень продолжал снижаться.

3.2.4 Результаты оценки динамики статуса 25(ОН)D

Базовый уровень 25(ОН)D в крови был измерен в группе вмешательства (АСИТ + холекальциферол) и группе контроля (АСИТ) до АСИТ с целью оценки его влияния на тяжесть аллергического ринита. В обеих группах исходные уровни 25(ОН)D были недостаточными, что определялось как дефицит (≤ 20 нг/мл) или недостаточность (21-29 нг/мл). В группе вмешательства дефицит 25(ОН)D был выявлен у 56% пациентов, а в группе контроля – у 65,5%. Недостаточность 25(ОН)D была обнаружена у 20% пациентов в группе вмешательства и у 19% в группе контроля. Адекватный уровень 25(ОН)D (≥ 30 нг/мл) был зафиксирован только у 24% пациентов в группе вмешательства и у 15,5% в контрольной группе (таблица 14).

Таблица 14 – Характеристика статуса 25(ОН)D в группах исследования у взрослого населения Карагандинской области Республики Казахстан (n=153)

Показатель		Группа вмешательства (АСИТ+холекальциферол), n = 75		Группа контроля (АСИТ), n = 78	
		n (%)			
		1 визит	2 визит	1 визит	2 визит
25(ОН)D	≤ 20 нг/мл	42 (56%)	6 (8%)	51 (65,5%)	51 (65,5%)
	21-29 нг/мл	15 (20%)	3 (4%)	15 (19%)	12 (15,5%)
	≥ 30 нг/мл	18 (24%)	66 (88%)	12 (15,5%)	15 (19%)
Примечания:					
1 n (%) - количество человек с процентным соотношением к общему количеству в группе					

На первом визите уровень 25(OH)D в группе вмешательства составлял в среднем 16,8 (13,0-25,3) нг/мл, а в группе контроля – 15,7 (13,5-23,6) нг/мл ($p=0,972$), что указывает на отсутствие статистически значимых различий между группами на начальном этапе.

После курса АСИТ уровень 25(OH)D в группе вмешательства значительно увеличился до 37,4 (32,3-41,4) нг/мл, в то время как в контрольной группе он снизился до 13,5 (11,5-18,2) нг/мл ($p<0,001$). Статистически значимое увеличение уровней 25(OH)D было также отмечено у пациентов с дефицитным уровнем ($p=0,009$) и адекватным уровнем ($p<0,001$) в группе вмешательства по сравнению с контрольной группой (Таблица 15).

Таблица 15 – Динамика уровня 25(OH)D в исследуемых группах на фоне проведения АСИТ

Параметр		Группа вмешательства (АСИТ+ холекальциферол), n = 75	Группа контроля (АСИТ), n = 78	р-оценка'
1		2	3	4
25(OH)D (нг/мл) *	1 визит	16,8 (13,0-25,3)	15,7 (13,5-23,6)	0,972
	2 визит	37,4 (32,3-41,4)	13,5 (11,5-18,2)	<0,001
Динамика между визитами 1и 2		20,6	-2,2	
р-оценка °		<0,001	<0,001	
Дефицит (< 20 нг/мл) *	1 визит	12,5 (8,6-15,3)	14,3 (10,5-15,6)	0,1
	2 визит	16,2 (14,2-18,4)	12,5 (9,3-15,1)	0,009
Динамика между визитами 1и 2		3,7	-1,8	
р-оценка °		<0,001	<0,001	
Недостаточность (21-29 нг/мл) *	1 визит	22,6 (21,6-23,4)	23,6 (21,9-25,6)	0,07
	2 визит	28,1 (28,0-28,3)	20,8 (13,9-29,0)	0,2
Динамика между визитами 1и 2		5,5	-2,8	
р-оценка °		0,03	<0,001	
Адекватный уровень (>30 нг/мл) *	1 визит	34,4 (33,2-36,4)	39,4 (36,8-41,0)	<0,001
	2 визит	37,9 (34,7-42,1)	30,4 (13,0-37,1)	<0,001
Динамика между визитами 1и 2		3,5	-9,0	
р-оценка °		<0,001	0,001	
Примечания:				
1 * медиана (нижний и верхний квартиль)				
2 ° сравнение связанных групп критерий Уилкоксона				
3 ' сравнение независимых групп критерий Манна-Уитни				

Динамический анализ с использованием критерия Уилкоксона показал, что в группе вмешательства, получавшей АСИТ в сочетании с холекальциферолом, уровень 25(OH)D значительно повысился ($p<0,001$), в то время как в контрольной группе уровень 25(OH)D значительно снизился ($p<0,001$). Таким

образом, результаты подтверждают эффективность комбинации АСИТ с холекальциферолом в увеличении уровня 25(ОН)D у пациентов с АР.

Полученные данные свидетельствуют о том, что добавление холекальциферола к курсу АСИТ способствует значительному увеличению уровня 25(ОН)D в крови у пациентов с АР (с 16,8 нг/мл до 37,4 нг/мл; $p < 0,001$). В контрольной группе, получавшей только АСИТ, уровень 25(ОН)D не улучшился, а даже снизился (с 15,7 нг/мл до 13,5 нг/мл; $p < 0,001$), что может свидетельствовать о негативном влиянии дефицита витамина D на течение аллергических заболеваний [165,166].

Таким образом, поддержание адекватных уровней 25(ОН)D в крови может играть важную роль в улучшении исходов лечения у пациентов с аллергическими заболеваниями. Включение холекальциферола в терапию может рассматриваться как эффективная стратегия для коррекции дефицита витамина D и повышения эффективности АСИТ, что требует дальнейшего изучения в более масштабных клинических исследованиях.

3.2.5 Оценка безопасности (нежелательных реакций)

Оценка нежелательных реакций проводилась путём мониторинга субъективных ощущений у пациентов в течение нескольких часов после непосредственного применения препарата. В дневнике самоконтроля фиксировались такие симптомы, как зуд, жжение, отёчность в ротовой полости и першение в горле.

В группе вмешательства (АСИТ + холекальциферол) зуд, жжение в ротовой полости и першение в горле наблюдались в 4% случаев каждый. Отёчность в ротовой полости не была зафиксирована. В группе контроля (АСИТ) жжение в ротовой полости отмечалось в 11 % случаев, тогда как зуд и отёчность в ротовой полости наблюдались в 4 % случаев, и першение в горле не отмечалось. Общий процент нежелательных реакций составил 12 % в группе вмешательства и 19 % в группе контроля (таблица 16).

Таблица 16 – Нежелательные реакции в исследуемых группах на фоне проведения АСИТ (n=153)

Симптом	Группа вмешательства (АСИТ+холекальциферол), n = 75	Группа контроля (АСИТ), n = 78
Зуд в ротовой полости	3 (4%)	3 (4%)
Жжение в ротовой полости	3 (4%)	9 (11%)
Отёчность в ротовой полости	0	3 (4%)
Першение в горле	3 (4%)	0
Итого	9 (12%)	15 (19%)
Обе группы, n (%)	24 (15%)	
Примечания:		
1 n (%) — количество человек с процентным соотношением к общему количеству в группе		

В обеих группах не наблюдалось серьёзных нежелательных реакций. Все зафиксированные случаи относятся к несерьёзным нежелательным реакциям, не требующим специальной терапии или прерывания лечения, а также устранялись самостоятельно или с помощью антигистаминного препарата (цетиризин 10 мг).

Частота развития нежелательных реакций в обеих группах составила 15%, что является сравнительно низким показателем. Однако данные исследования указывают на потенциальную связь между дозировкой препарата и развитием нежелательных реакций [167]. В нашем исследовании все нежелательные реакции у пациентов возникали на поддерживающем этапе лечения, когда они получали максимальную дозу препарата.

Важно отметить, что использованный в исследовании препарат был изготовлен на основе цельных не рекомбинантных аллергенов, что также могло быть связано с повышенным риском нежелательных реакций. Существенным фактором остаётся соблюдение пациентами рекомендаций (комплаентность), оценка которого затруднена, так как пациенты принимали препарат самостоятельно дома с ежемесячным контролем лечения.

Таким образом, наше исследование демонстрирует, что использование холекальциферола в качестве адъюванта может снизить частоту развития нежелательных реакций, подтверждая безопасность сублингвальной формы аллерген-специфической иммунотерапии в сочетании с холекальциферолом.

3.3 Результаты анализа лабораторных маркеров эффективности аллерген-специфической иммунотерапии в комплексе с холекальциферолом

Для выполнения третьей задачи по изучению лабораторных маркеров эффективности АСИТ в комплексе с холекальциферолом мы провели корреляционный и линейный регрессионный анализ, чтобы выявить факторы, влияющие на эффективность терапии (финальный показатель общего балла тяжести), и идентифицировать группы риска слабого ответа на лечение.

3.3.1 Корреляционный анализ лабораторных маркеров эффективности АСИТ

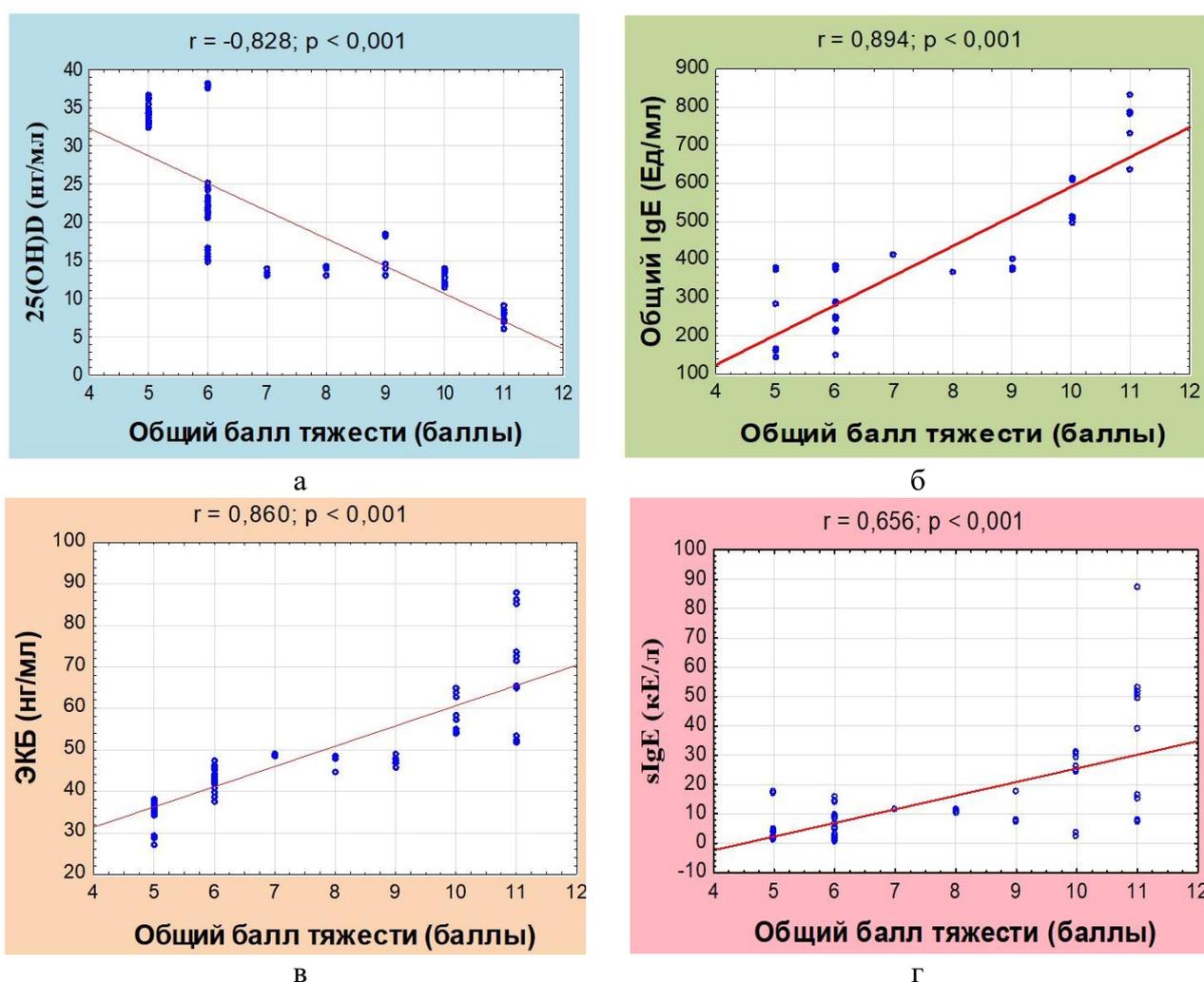
На первом этапе был проведён поиск базовых факторов, связанных с тяжестью заболевания. В рамках корреляционного анализа были определены сила и направление связи.

Мы обнаружили, что финальный показатель общего балла тяжести симптомов заболевания имел сильную отрицательную корреляцию с базовым уровнем 25(ОН)D в крови ($r=-0,8$; $p<0,001$) и сильную положительную корреляцию с базовым уровнем общего IgE ($r=0,9$; $p<0,001$), ЭКБ ($r=0,8$; $p<0,001$). Была также выявлена корреляция средней силы с базовым уровнем sIgE ($r=0,6$; $p<0,001$) (Таблица 17).

Таблица 17 – Корреляционный анализ базовых лабораторных показателей с финальным показателем общего балла тяжести симптомов в группе вмешательства (АСИТ + холекальциферол), n=75

Базовые лабораторные показатели	Финальный показатель общего балла тяжести симптомов заболевания	
	Коэффициент корреляции (r-оценка)	p-оценка
25(OH)D	-0,8	< 0,001
Общий IgE	0,9	< 0,001
ЭКБ	0,8	< 0,001
sIgE	0,6	< 0,001

С целью визуализации результатов ниже представлены графики корреляции по каждому показателю (Рисунок 6).



Корреляция финального показателя общего балла симптомов тяжести с базовой концентрацией: а – 25(OH)D; б – общего IgE; в – ЭКБ; г – sIgE

Рисунок 6 – Графическое представление корреляционной связи клинических и лабораторных показателей

В результате корреляционного анализа установлено, что уровень 25(ОН)D в крови имеет значимую отрицательную корреляцию с тяжестью симптомов аллергического ринита ($r=-0,8$; $p<0,001$). Это указывает на потенциальную роль витамина D в снижении тяжести аллергических проявлений, что может быть связано с его воздействием на иммунный ответ.

Уровни общего IgE ($r=0,9$; $p<0,001$), ЭКБ ($r=0,8$; $p<0,001$) и sIgE ($r=0,6$; $p<0,001$) имеют прямую корреляцию с тяжестью симптомов. Это подтверждает, что высокие уровни этих показателей ассоциируются с более выраженными симптомами аллергии, что подчёркивает их значимость в оценке аллергической чувствительности и ответа на терапию.

Полученные результаты подчёркивают важность мониторинга уровня 25(ОН)D, общего IgE, ЭКБ и sIgE для оценки эффективности АСИТ и управления аллергическими заболеваниями. Контроль этих маркеров может быть ключевым аспектом в улучшении индивидуализированного подхода к лечению и оптимизации терапевтических стратегий для достижения наилучших клинических результатов.

3.3.2 Линейный регрессионный анализ факторов, влияющих на эффективность терапии

Для определения факторов, влияющих на эффективность АСИТ в комплексе с холекальциферолом, был проведён регрессионный анализ, направленный на выявление значимых предикторов тяжести симптомов аллергического ринита (финальный общий балл тяжести). Модель включала следующие предикторы: базовые показатели 25(ОН)D, общий IgE, ЭКБ и sIgE в крови.

Результаты регрессионного анализа показали, что модель имеет высокий коэффициент детерминации ($R^2=0,84$), что указывает на значительную часть вариации финального показателя общего балла тяжести симптомов, объясняемую включёнными предикторами. Скорректированный R^2 составил 0,83, что также подтверждает адекватность модели. Значение изменения R^2 равно 0,84, а значение изменения F составляет 92,048 ($p<0,001$), что свидетельствует о статистически значимом улучшении модели по сравнению с нулевой моделью (Таблица 18).

Таблица 18 – Характеристики регрессионной модели базовых лабораторных показателей с финальным показателем общего балла тяжести симптомов в группе вмешательства (АСИТ + холекальциферол), $n=75$

Модель ^b	R ²	Скорректированный R ²	Изменения статистик		
			Изменение R ²	F	p-оценка
1	0,840 ^a	0,831	0,840	92,048	<0,001
Примечания:					
a. Предикторы: (конст) базовые показатели 25(ОН)D, общего IgE, ЭКБ и sIgE в крови					
b. Зависимая переменная: финальный общий балл тяжести симптомов					

В результате регрессионного анализа было определено, что уровень 25(ОН)D и общий IgE в крови оказывают статистически значимое влияние на общий балл тяжести. Снижение уровня 25(ОН)D на одну единицу приводит к увеличению балла тяжести на 0,052 ($B = -0,052$, $p = 0,024$). Увеличение общего IgE в крови на одну единицу связано с ростом общего балла тяжести на 0,006 ($B = 0,006$, $p < 0,001$). В то же время, уровни ЭКБ и sIgE не показали статистически значимых закономерностей влияния на общий балл тяжести, учитывая, что все пациенты имели повышенные и характерные для данного патологического состояния концентрации и соответствующую тяжесть ($p = 0,150$ и $p = 0,915$ соответственно). Таким образом, основными предикторами тяжести состояния в данной модели, основанной на наблюдениях в нашей группе, являются уровни 25(ОН)D и общего IgE в крови. Эти закономерности важно учитывать для стратификации групп с разным ответом на АСИТ и подбора корректирующих доз 25(ОН)D в комбинированных схемах (Таблица 19).

Таблица 19 – Регрессионная модель финальных показателей общего балла тяжести заболевания в зависимости от базовой концентрации 25(ОН)D, общего IgE, ЭКБ и sIgE в крови

Модель ^а	Нестандартизованные коэффициенты		Стандартизованные коэффициенты ^б	t	p-оценка	95% доверительный интервал для B	
	B	Стд. Ошибк а	B _c			Нижняя граница	Верхняя граница
1 (Константа)	4,208	1,428		2,947	0,004	1,360	7,055
25(ОН)D	-0,052	0,022	-0,225	-2,315	0,024	-0,096	-0,007
ЭКБ	0,041	0,028	0,231	1,457	0,150	-0,015	0,096
Общий IgE	0,006	0,001	0,517	4,863	<0,001	0,004	0,008
sIgE	-0,001	0,013	-0,010	-0,107	0,915	-0,028	0,025
Примечания:							
а. Зависимая переменная: финальный общий балл тяжести симптомов							
б. B _c – Стандартизированный коэффициент Бета							

При этом коэффициент регрессии (r) зависимости финального показателя общего балла тяжести симптомов от базового показателя 25(ОН)D составил -0,83, а от уровня общего IgE – 0,89. Клиническая ценность этих данных заключается в том, что они позволяют лучше понять влияние уровня 25(ОН)D и общего IgE на течение заболевания. Обратная зависимость между уровнем 25(ОН)D и тяжестью симптомов ($r = -0,83$) предполагает, что повышение 25(ОН)D может иметь защитный эффект, способствуя снижению выраженности симптомов. Это открывает возможность использования холекальциферола в схемах комбинированной АСИТ для персонализированного ведения пациентов. Прямая зависимость общего IgE с тяжестью симптомов ($r = 0,89$) подтверждает

его роль как индикатора тяжести заболевания, что согласуется с предыдущими исследованиями (Рисунок 7, 8).

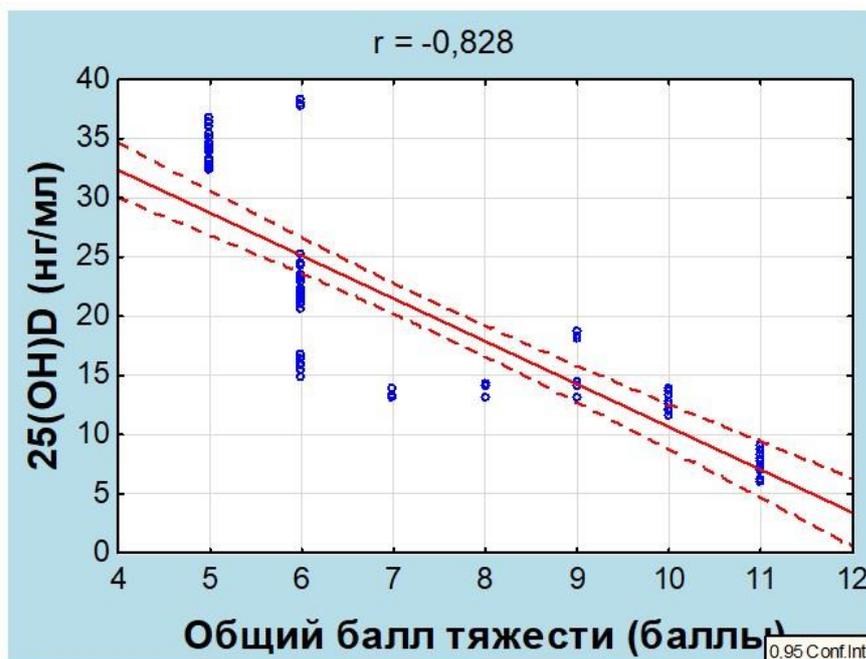


Рисунок 7 – График регрессионной функции, характеризующий зависимость финальных показателей общего балла тяжести от базовой концентрации 25(OH)D

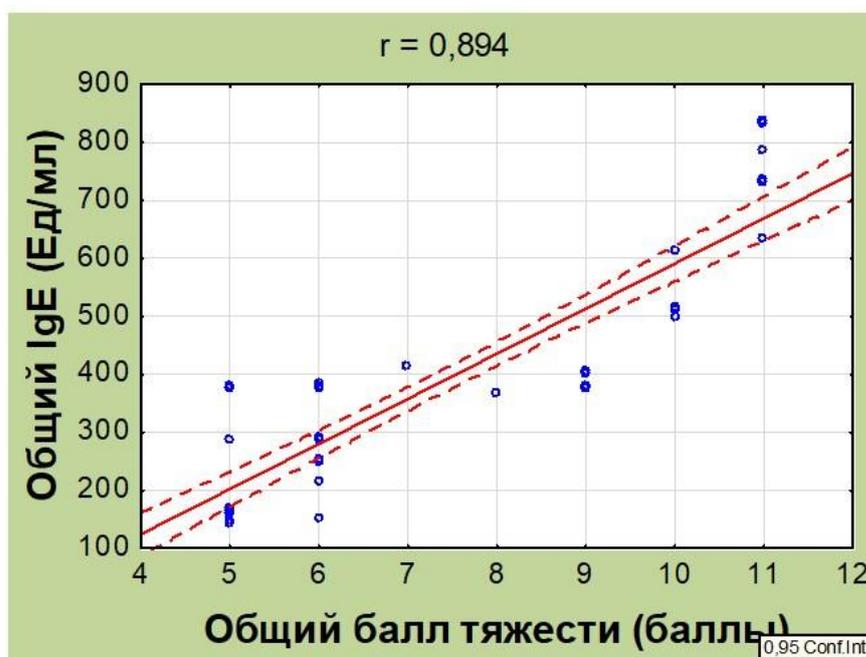


Рисунок 8 – График регрессионной функции, характеризующий зависимость финальных показателей общего балла тяжести от базовой концентрации общего IgE

Результаты анализа показали, что увеличение базовой концентрации общего IgE приводит к увеличению финального общего балла симптомов тяжести, что соответствует литературным данным. Но большим интересом было для нас изучить как влияет базовая концентрация 25(OH)D в качестве предиктора. Согласно литературным данным, 25(OH)D является прогормоном, а также обладает мембраностабилизирующим и иммунорегуляторным действием [169,170]. Ранее были изучены показатели маркеров на органах дыхательной системы [169, с.429,171–173], а также на фоне проведения АСИТ [88, с.109, 174,175]. В нашем исследовании мы получили новые значимые зависимости факторов (25(OH)D) и уже известные факты зависимости маркеров (общий IgE) [144, с.8, 168, с.8, 176]. К имеющимся знаниям мы получили информацию о том, что 25(OH)D является значимым показателем, что подтверждает гипотезу о его участии в мембраностабилизирующем и иммунорегуляторном действии у пациентов с аллергией [84, с.1802, 165, с.328, 171, с.7, 177–180]. Ранее в исследованиях [165, с.3, 169, с.431, 171, с.2, 174, с.8, 175, с.2, 181,182] были поставлены вопросы насколько 25(OH)D влияет на аллергические заболевания и АСИТ, и мы в своём исследовании увидели как это влияет на 75 пациентах, что в клиническом плане даёт нам следующие преимущества:

- Учитывать при рутинной диагностике базовый уровень 25(OH)D у пациентов с АР;
- Определять базовый уровень 25(OH)D при комплексном обследовании пациентов с аллергическим ринитом перед назначением АСИТ;
- Оценивать динамику показателя 25(OH)D при проведении АСИТ.

В перспективе необходимо изучение полиморфизмов гена рецептора витамина D, включая ApaI (rs7975232), BsmI (rs1544410), FokI (rs2228570) и TaqI (rs731236), при изучении которых установлена связь с развитием бронхиальной астмы и атопии [183–187]. Следовательно, необходимы дальнейшие исследования с целью изучения в нашей популяции возможных генетических дефектов рецепторов витамина D.

Таким образом, регрессионный анализ выявил значительное влияние уровня 25(OH)D ($r=-0,83$) и общего IgE ($r=0,89$) на финальный показатель общего балла тяжести симптомов аллергического ринита. Высокий уровень общего IgE ассоциирован с увеличением тяжести симптомов, в то время как высокий уровень 25(OH)D связан с их уменьшением. ЭКБ и sIgE не оказали значимого влияния на результативность терапии. Эти данные подчёркивают важность контроля уровня 25(OH)D и общего IgE в крови для оценки эффективности АСИТ и могут быть полезными для прогнозирования ответа на лечение и определения групп риска для слабого ответа на терапию.

3.4 Клинико-диагностический алгоритм менеджмента больных с аллергическим ринитом

В нашей работе, аналогично предыдущим инициативам по БА, предложенным Абдушукуровой Г.З. и основанным на рекомендациях GINA,

мы разработали клинико-диагностический алгоритм менеджмента больных с АР [188]. Данный алгоритм опирается на последние клинические рекомендации ЕААСИ [59, с.1158, 143, с.11], данные протокола лечения и диагностики аллергического ринита, утверждённого в Республике Казахстан 15 сентября 2017 года [140, с.4], а также результаты собственных исследований.

Принимая во внимание, что действующий протокол Республики Казахстан не содержит рекомендаций по использованию ЭКБ, измерению уровня 25(OH)D, а также определению рекомбинантных аллергенов с использованием молекулярным методов диагностики (ISAC-теста), наше исследование [189–191], а также дополнительные данные из других исследований [106, с.293, 154, с.711, 174, с.14, 192–194], подтверждают целесообразность интеграции этих методов в диагностическую практику. Эти методы обеспечивают повышение точности диагностики и оптимизацию лечебных подходов, включая применение холекальциферола. На основе собранных данных мы интегрировали указанные параметры в разработанный нами алгоритм менеджмента АР, обеспечивая тем самым улучшение качества медицинской помощи пациентам (рисунок 9).

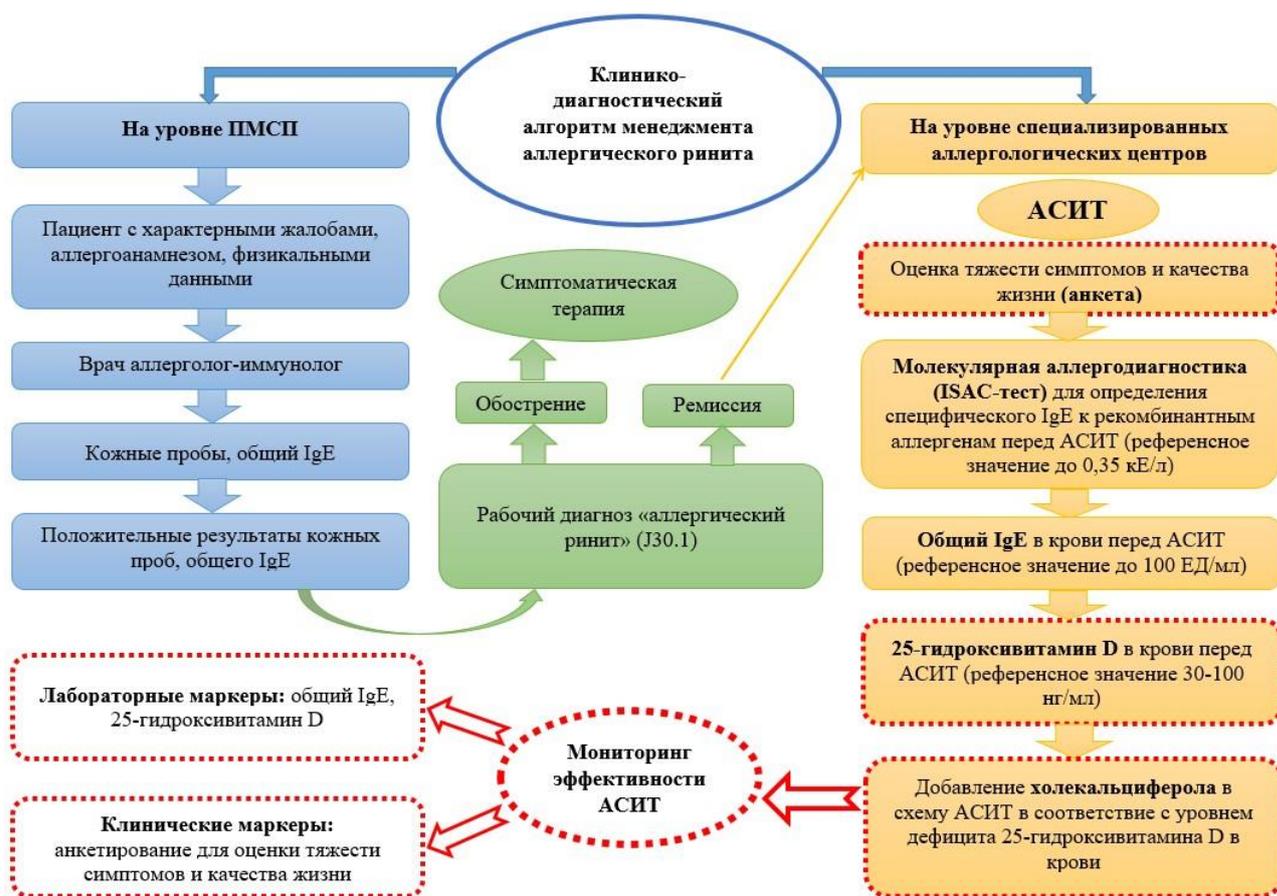


Рисунок 9 – Алгоритм менеджмента аллергического ринита (красная пунктирная линия показывает новые маркеры, рекомендованные для диагностики и комбинированной АСИТ)

В рамках диссертационного исследования были выполнены работы, направленные на усовершенствование диагностики и терапевтических подходов при лечении АР. Исследования обосновали стратегию управления лечением АР на различных этапах медицинской помощи, согласно опубликованным данным [149, с.6, 189, с.155, 191, с.44, 195–197]. В результате анализа данных были сформированы следующие ключевые достижения, зарегистрированные в государственном реестре прав на объекты интеллектуальной собственности (Приложение В):

- Адаптирован и внедрён новый инструмент для диагностики АР — анкета, позволяющая оценивать степень тяжести симптомов и качество жизни пациентов с АР;

- Разработан комплексный алгоритм менеджмента АР, ориентированный на последовательное и систематизированное лечение;

- Сформулированы и внедрены методические рекомендации для медицинских специалистов «Способ лечения сезонных аллергических ринитов с помощью аллерген-специфической иммунотерапии в комплексе с витамином D».

Результаты проделанной исследовательской работы апробированы и внедрены в клиническую практику на базе городских поликлиник №1,3,4,5 (Приложение А).

В рамках исследования эффективности разработанного алгоритма управления АР проведена оценка изменений в клинических и лабораторных показателях пациентов. Анализ включал сравнение медианных значений баллов тяжести симптомов до и после применения АСИТ в комбинации с холекальциферолом. Значимое снижение уровня общего IgE 375,3 Ед/мл до 209,6 Ед/мл ($p < 0,001$), что свидетельствует о снижении аллергической реактивности. При назначении адекватных доз холекальциферола концентрация 25(ОН)D увеличилась с 16,8 нг/мл до 37,4 нг/мл ($p < 0,001$), что служит обоснованием внедрения алгоритма в клиническую практику (рисунок 10).

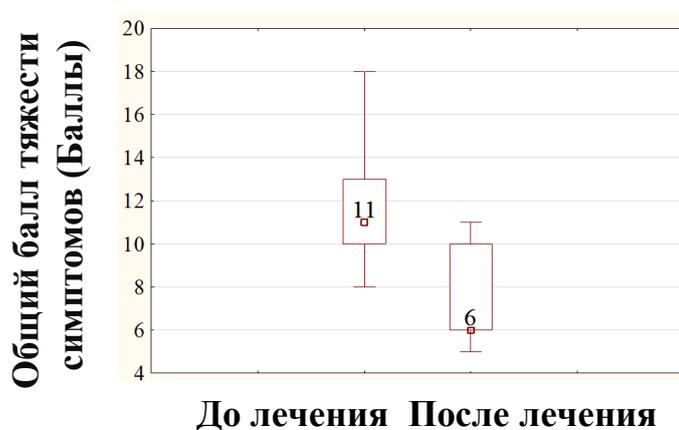


Рисунок 10 – Оценка эффективности алгоритма менеджмента аллергического ринита (статистический критерий Уилкоксона, $p < 0,001$)

Резюмируя содержание данного этапа исследования следует подчеркнуть, что оценка эффективности вмешательства, основанная на анализе статистически значимых изменений в группах, подтвердила клиническую эффективность внедрения АСИТ в сочетании с холекальциферолом в управлении АР. Использование валидированной анкеты для оценки тяжести симптомов и применения терапевтических средств, а также интеграция лабораторных биомаркеров для мониторинга клинической эффективности АСИТ обеспечивают всестороннее описание динамики лечения. Таким образом, разработанный алгоритм менеджмента АР эффективно демонстрирует необходимые новые этапы диагностики и лечения на амбулаторном уровне.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Целью данной диссертационной работы была оптимизация алгоритма аллерген-специфической иммунотерапии для лечения аллергического ринита. В рамках систематического обзора литературы установлено, что снижение инцидентности аллергического ринита остаётся ключевой задачей для аллергологических служб. Молекулярная аллергодиагностика имеет важное значение в этом контексте, поскольку она позволяет выявлять полисенсibilизацию, что критично для эффективного проведения АСИТ. Несмотря на длительное применение АСИТ, выбор оптимальной стратегии терапии требует комплексного анализа биомаркеров истинной и перекрёстной сенсibilизации.

Актуальной остаётся задача разработки прогностических критериев для оценки эффективности АСИТ. Это включает определение надёжных биомаркеров, которые могли бы предсказывать терапевтический ответ и клинические исходы у пациентов с различными профилями сенсibilизации. Необходимость внедрения новейших методов диагностики аллергии представляется критически важной для определения ключевых параметров, формирующих стратегию лечения.

Результаты исследования показали, что в группе вмешательства (АСИТ + холекальциферол) наблюдалось значительное клиническое улучшение по сравнению с группой контроля (только АСИТ). В частности, общий балл тяжести симптомов в группе вмешательства снизился до 6 баллов, что существенно отличалось от результатов группы контроля, где медиана составила 9 баллов ($p < 0,001$). Частота использования назальных глюкокортикостероидов значительно уменьшилась в группе вмешательства до 4 раз в неделю, тогда как в группе контроля снижение было менее выраженным – до 9,5 раз в неделю ($p < 0,001$). Аналогично, частота применения антигистаминных препаратов снизилась до 2 раз в неделю в группе вмешательства и до 3 раз в контрольной группе ($p = 0,029$).

Кроме того, в группе вмешательства наблюдалось значительное улучшение качества жизни, включая снижение ограничений в повседневной активности, уменьшение раздражительности и усталости, а также улучшение качества сна. Эффективность комбинированной терапии (АСИТ и холекальциферол) подтверждается снижением общего балла нарушения качества жизни с 14 до 7 ($p < 0,001$). Медиана общего балла качества жизни в группе вмешательства снизилась до 7 баллов, тогда как в группе контроля этот показатель составил 9 баллов ($p < 0,001$).

Лабораторные биомаркеры показали, что в группе вмешательства относительно группы контроля отмечено значительное снижение концентрации ЭКБ (32,6 нг/мл и 40,4 нг/мл, соответственно, $p < 0,001$), общего IgE (209,6 Ед/мл и 299,7 Ед/мл, соответственно, $p = 0,009$), при этом изменения sIgE к компонентам аллергенов были менее значимыми. Уровень 25(OH)D в крови значительно повысился в группе вмешательства по сравнению с группой

контроля (37,4 нг/мл и 13,5 нг/мл, соответственно, $p < 0,001$). Показатели sIgE также демонстрировали тенденцию к снижению, однако различия между группами не достигли статистической значимости (4,2 кЕ/л в группе вмешательства и 6,5 кЕ/л в группе контроля, $p = 0,374$)

Корреляционный анализ лабораторных биомаркеров, используемых для оценки эффективности АСИТ в комбинации с холекальциферолом, выявил значимые связи. Анализ показал, что базовый уровень 25(ОН)D в крови отрицательно коррелирует с общим баллом тяжести симптомов ($r = -0,8$; $p < 0,001$), тогда как уровни общего IgE ($r = 0,9$; $p < 0,001$), ЭКБ ($r = 0,8$; $p < 0,001$) и sIgE ($r = 0,6$; $p < 0,001$) показывают положительную корреляцию. Эти данные свидетельствуют о том, что более низкий уровень 25(ОН)D усиливает клиническую симптоматику аллергического ринита, а его увеличение может снижать тяжесть заболевания.

Проведённый линейный регрессионный анализ позволил определить прогностически значимые лабораторные маркеры, влияющие на эффективность АСИТ в комплексе с холекальциферолом у пациентов с аллергическим ринитом. Выявлено, что уровень 25(ОН)D и общий IgE в крови являются ключевыми предикторами тяжести симптомов, измеряемой по общему баллу тяжести. Установлено, что снижение уровня 25(ОН)D на одну единицу приводит к увеличению балла тяжести на 0,052 ($B = -0,052$, $p = 0,024$), а увеличение общего IgE в крови на одну единицу связано с ростом общего балла тяжести на 0,006 ($B = 0,006$, $p < 0,001$), что подтверждает значимость этих маркеров в прогнозировании эффективности терапии.

Эти данные подчёркивают важность контроля уровня 25(ОН)D и общего IgE в крови при проведении АСИТ. Определение базового уровня 25(ОН)D перед началом терапии и его последующий мониторинг во время лечения могут быть полезными для оптимизации терапевтического подхода и прогнозирования ответа на лечение. Кроме того, выявленные маркеры могут служить для выделения групп пациентов с повышенным риском слабого ответа на терапию.

На основании полученных результатов исследования можно сделать следующие **выводы**:

1. Проведённый систематический обзор исследований подтвердил значимость молекулярной аллергодиагностики в определении полисенсibilизации, оптимальном подборе аллергенов для АСИТ, таким образом, оказывая существенное влияние на эффективность и исходы терапии.

2. Результаты рандомизированного клинического исследования продемонстрировали, что сочетание АСИТ с холекальциферолом существенно улучшает клинические исходы по сравнению со стандартной схемой АСИТ. Это подтверждается клинико-лабораторными показателями: снижение общего балла симптомов тяжести (6 баллов и 9 баллов, соответственно, $p < 0,001$), улучшение общего балла качества жизни (7 баллов и 9,5 баллов, соответственно, $p < 0,001$), уменьшение концентрации ЭКБ (32,6 нг/мл и 40,4 нг/мл, соответственно, $p < 0,001$), а также общего уровня IgE (209,6 Ед/мл и

299,7 Ед/мл, соответственно, $p=0,009$). В группе вмешательства концентрация 25(ОН)D увеличилась до оптимального уровня после завершения лечения, в то время как в контрольной группе уровень 25(ОН)D продолжал снижаться (37,4 нг/мл и 13,5 нг/мл, соответственно, $p<0,001$). В обеих группах АСИТ не наблюдалось серьёзных нежелательных реакций.

3. Прогностически значимыми лабораторными маркерами, предсказывающими эффективность АСИТ, являются уровни 25(ОН)D ($r=-0,83$) и общего IgE ($r=0,89$).

4. Разработанный клинико-диагностический алгоритм менеджмента аллергического ринита продемонстрировал эффективность аллерген-специфической иммунотерапии в комплексе с холекальциферолом в виде клинического улучшения, за счёт снижения балла симптомов тяжести с 11 до 6 баллов ($p<0,001$), общего IgE с 375,3 Ед/мл до 209,6 Ед/мл ($p<0,001$) и повышения концентрации 25(ОН)D с 16,8 нг/мл до 37,4 нг/мл ($p<0,001$).

На основании результатов диссертационной работы можно сформулировать следующие **практические рекомендации**:

Министерству здравоохранения Республики Казахстан:

1. Включить в протокол диагностики и лечения аллергического ринита:

- Основные исследования: определение sIgE к рекомбинантным аллергенам в рамках молекулярной аллергодиагностики.
- Дополнительные исследования: анализ крови на 25(ОН)D.
- При низком уровне 25(ОН)D, его коррекция по стандартизированной методике.

Врачам аллергологам-иммунологам:

1. Измерять исходный уровень 25(ОН)D в крови у пациентов с аллергическим ринитом перед началом аллерген-специфической иммунотерапии.

2. Использовать в рутинной практике:

- Адаптированную схему аллерген-специфической иммунотерапии в комплексе с холекальциферолом.
- Валидированную анкету для оценки тяжести симптомов и качества жизни у пациентов.
- Алгоритм менеджмента аллергического ринита в качестве эффективного инструмента диагностики и лечения.

Министерству образования и науки Республики Казахстан:

1. Рекомендуется использовать полученные в исследовании данные о ключевых биомаркерах и предикторах эффективности аллерген-специфической иммунотерапии в образовательных программах для интернов, магистрантов и резидентов медицинских вузов, а также на курсах повышения квалификации врачей аллергологов-иммунологов.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

- 1 Tsabouri S., Tseretopoulou X., Priftis K. Omalizumab for the Treatment of Inadequately Controlled Allergic Rhinitis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials // *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* – 2014. – Vol. 2, № 3. – P. 332–340.
- 2 Morjaria J.B., Caruso M., Emma R. Treatment of Allergic Rhinitis as a Strategy for Preventing Asthma // *Curr. Allergy Asthma Rep.* – 2018. – Vol. 18, № 4. – P. 1–23.
- 3 Brożek J.L., Bousquet J., Agache I. et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) Guidelines—2016 Revision // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2017. – Vol. 140, № 4. – P. 950–958.
- 4 Jutel M., Agache I., Bonini S. et al. International Consensus on Allergen Immunotherapy II: Mechanisms, Standardization, and Pharmacoeconomics // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2016. – Vol. 137, № 2. – P. 358–368.
- 5 Плахина К.В., Минаева Н.В. Организационные аспекты сублингвальной аллергенспецифической иммунотерапии // *Социальная Медицина.* – 2016. – Vol. 33, № 4. – С. 82–86.
- 6 Cox L. The Role of Allergen Immunotherapy in the Management of Allergic Rhinitis // *Am. J. Rhinol. Allergy.* – 2016. – Vol. 30, № 1. – P. 48–53.
- 7 Reddel H.K., FitzGerald J.M., Bateman E.D. et al. GINA 2019: A Fundamental Change in Asthma Management: Treatment of Asthma with Short-Acting Bronchodilators Alone is No Longer Recommended for Adults and Adolescents // *Eur. Respir. J.* – 2019. – Vol. 53, № 6. – P. 1–7.
- 8 Maspero J., Lee B.W., Katelaris C.H. et al. Quality of Life and Control of Allergic Rhinitis in Patients from Regions Beyond Western Europe and the United States // *Clin. Exp. Allergy.* – 2012. – Vol. 42, № 12. – P. 1684–1696.
- 9 Насунова А.Ю. Эффективность различных методов аллергенспецифической иммунотерапии при бронхиальной астме и аллергическом рините: дис. ... канд. мед. наук: 14.03.09. – Москва, 2020. – 129 с.
- 10 Сновская М.А., Намазова-Баранова Л.С., Малышев В.С. и др. Диагностическое определение sIgE к аллергенам пыльцы деревьев тест-системой «Алкор-Био» и методом ImmunoCAP // *Клиническая Лабораторная Диагностика.* – 2017. – Т. 62, № 4. – С. 225–229.
- 11 Нурпеисов Т.Т. Аллергология Казахстана: успехи и перспективы // *Вестник КазНМУ.* – 2017. – № 4. – С. 416–418.
- 12 Дикарева Т.В., Румянцев В.Ю., Щербакова В.В. Распространение аллергенных растений на территории России и Казахстана: проблемы изучения и некоторые результаты // *Экосистемы Экология и Динамика.* – 2019. – Т. 3, № 4. – С. 99–132.
- 13 Семенова И.В., Выхристенко Л.Р. Комплексная оценка клинической эффективности при пыльцевой аллергии // *Вестник ВГМУ.* – 2014. – Т. 13, № 1. – С. 91–97.

- 14 Кунельская Н.Л., Лучшева Ю.В., Изотова Г.Н. Аллергический ринит как одна из граней поллиноза // Медицинский Совет. – 2015. – № 3. – С. 28–34.
- 15 Рязанцев С.В., Гончаров О.И. Аллергический ринит // Медицинский Совет. – 2018. – № 20. – С. 76–79.
- 16 Thakkar B., Katarkar A., Modh D. et al. Deficiency of vitamin D in allergic rhinitis: A possible factor in multifactorial disease // Clin. Rhinol. – 2014. – Vol. 7, № 3. – P. 112–116.
- 17 Gromova O., Doschanova A., Lokshin V. et al. Vitamin D deficiency in Kazakhstan: Cross-Sectional study // J. Steroid Biochem. Mol. Biol. – 2020. – Vol. 199. – P. 105565–1079.
- 18 Casale T.B., Cox L.S., Wahn U. et al. Safety Review of 5-Grass Pollen Tablet from Pooled Data of Clinical Trials // J. Allergy Clin. Immunol. Pract. – 2017. – Vol. 5, № 6. – P. 1717–1727.
- 19 Banerjee K., Mathie R.T., Costelloe C. et al. Homeopathy for Allergic Rhinitis: A Systematic Review // J. Altern. Complement. Med. – 2017. – Vol. 23, № 6. – P. 426–444.
- 20 Durham S.R., Creticos P.S., Nelson H.S. et al. Treatment effect of sublingual immunotherapy tablets and pharmacotherapies for seasonal and perennial allergic rhinitis: Pooled analyses // J. Allergy Clin. Immunol. – 2016. – Vol. 138, № 4. – P. 1081–1088.
- 21 Senti G., Freiburghaus A.U., Larenas-Linnemann D. et al. Intralymphatic Immunotherapy: Update and Unmet Needs // Int. Arch. Allergy Immunol. – 2019. – Vol. 178, № 2. – P. 141–149.
- 22 Larsson O., Hellkvist L., Peterson-Westin U. et al. Novel strategies for the treatment of grass pollen-induced allergic rhinitis // Expert Opin. Biol. Ther. – 2016. – Vol. 16, № 9. – P. 1143–1150.
- 23 Erskine J., Brooker E., Leech S. et al. A Retrospective Clinical Audit of the ImmunoCAP ISAC 112 for Multiplex Allergen Testing // Int. Arch. Allergy Immunol. – 2021. – Vol. 182, № 1. – P. 14–20.
- 24 Измайлович М.Р., Газалиева М.А., Глушкова Н.Е. и др. Иммунологические аспекты эффективности аллерген-специфической иммунотерапии. Обзор литературы // Наука и здравоохранение. – 2020. – Т. 22, № 2. – С. 38–48.
- 25 Розенсон Р.И. Сравнительная характеристика аллергических и неаллергических ринитов у детей // Клиническая Медицина Казахстана. – 2013. – № 2 (28). – С. 75–76.
- 26 Маслова Л.В. Эффективность и механизмы сублингвальной иммунотерапии пациентов с аллергическими заболеваниями дыхательных путей: автореф. ... докт. мед. наук: 14.03.09. – Белоруссия, 2014. – 40 с.
- 27 Салтабаева У.Ш. Сравнительная эффективность видов аллерген-специфической иммунотерапии при поллинозе // Евразийское Научное Объединение. – 2015. – № 1 (9). – С. 17–18.
- 28 Aasbjerg K., Dalhoff K.P., Backer V. Adverse Events During Immunotherapy Against Grass Pollen-Induced Allergic Rhinitis - Differences

Between Subcutaneous and Sublingual Treatment // *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* – 2015. – Vol. 117, № 2. – P. 73–84.

29 Inuo C., Kondo Y., Tanaka K. et al. Japanese cedar pollen-based subcutaneous immunotherapy decreases tomato fruit-specific basophil activation // *Int. Arch. Allergy Immunol.* – 2015. – Vol. 167, № 2. – P. 137–145.

30 Козулина И.Е. Клиническая эффективность, безопасность и экономическая целесообразность сублингвального и подкожного методов аллерген-специфической иммунотерапии: дис. ... канд. мед. наук: 14.03.09. – Москва, 2017. – 103 с.

31 Lipworth B., Newton J., Ram B. et al. An Algorithm Recommendation for the Pharmacological Management of Allergic Rhinitis in the UK: A Consensus Statement from an Expert Panel // *Npj Prim. Care Respir. Med.* – 2017. – Vol. 27, № 1. – P. 3–10.

32 Kakli H.A., Riley T.D. Allergic Rhinitis // *Prim. Care - Clin. Off. Pract.* – 2016. – Vol. 43, № 3. – P. 465–475.

33 Canonica G.W., Cox L., Pawankar R. et al. Sublingual Immunotherapy: World Allergy Organization Position Paper 2013 Update // *World Allergy Organ. J.* – 2014. – Vol. 7. – P. 1–12.

34 Paiva Ferreira L.K.D., Paiva Ferreira L.A.M., Monteiro T.M. et al. Combined Allergic Rhinitis and Asthma Syndrome (CARAS) // *Int. Immunopharmacol.* – 2019. – Vol. 74. – P. 105718–105726.

35 Velankar H.K., Dabholkar Y.G., Deshmukh P. et al. The Role of Vitamin D Deficiency and Its Supplementation in the Treatment of Allergic Rhinitis // – 2019. – Vol. 9. – P. 82–88.

36 Kanda A., Kobayashi Y., Asako M. et al. Regulation of Interaction between the Upper and Lower Airways in United Airway Disease // *Med. Sci. (Basel, Switzerland).* – 2019. – Vol. 7, № 2. – P. 1–9.

37 Pfaar O., Demoly P., Gerth van Wijk R. et al. Recommendations for the Standardization of Clinical Outcomes Used in Allergen Immunotherapy Trials for Allergic Rhinoconjunctivitis: An EAACI Position Paper // *Allergy.* – 2014. – Vol. 69, № 7. – P. 854–867.

38 Wang Y., Chen H., Zhu R. et al. Allergic Rhinitis Control Test Questionnaire-Driven Stepwise Strategy to Improve Allergic Rhinitis Control: A Prospective Study // *Allergy Eur. J. Allergy Clin. Immunol.* – 2016. – Vol. 71, № 11. – P. 1612–1619.

39 Ciprandi G., Incorvaia C., Frati F. Management of Polysensitized Patient: From Molecular Diagnostics to Biomolecular Immunotherapy // *Expert Rev. Clin. Immunol.* – 2015. – Vol. 11, № 9. – P. 973–976.

40 Slovick A., Douiri A., Muir R. et al. A randomised placebo-controlled trial investigating efficacy and mechanisms of low-dose intradermal allergen immunotherapy in treatment of seasonal allergic rhinitis // *Effic. Mech. Eval.* – 2016. – Vol. 3, № 10. – P. 1–80.

41 Bozek A. Pharmacological Management of Allergic Rhinitis in the Elderly // *Drugs Aging.* – 2017. – Vol. 34, № 1. – P. 21–28.

42 Туровский А.Б. Аллергический ринит: новое решение старой проблемы // Медицинский Совет. – 2016. – № 6. – С. 44–49.

43 Linneberg A., Dam Petersen K., Hahn-Pedersen J. et al. Burden of allergic respiratory disease: A systematic review // Clin. Mol. Allergy. – 2016. – Vol. 14, № 12. – P. 1–14.

44 Dykewicz M.S., Wallace D.V., Baroody F. et al. Treatment of seasonal allergic rhinitis: An evidence-based focused 2017 guideline update // Ann. Allergy, Asthma Immunol. – 2017. – Vol. 119, № 6. – P. 489–511.

45 Hoyte F.C.L., Nelson H.S. Recent advances in allergic rhinitis // F1000Research. – 2018. – Vol. 7. – P. 1333–1342.

46 Demoly P., Maigret P., Elias Billon I. et al. Allergic rhinitis increases the risk of driving accidents // J. Allergy Clin. Immunol. – 2017. – Vol. 140, № 2. – P. 614–616.

47 Durham S.R., Penagos M. Sublingual or subcutaneous immunotherapy for allergic rhinitis? // J. Allergy Clin. Immunol. – 2016. – Vol. 137, № 2. – P. 339–349.

48 Meltzer E.O. Allergic Rhinitis. Burden of Illness, Quality of Life, Comorbidities, and Control // Immunol. Allergy Clin. North Am. – 2016. – Vol. 36, № 2. – P. 235–248.

49 Poole C.D., Bannister C.A., Andreasen J.N. et al. Estimation of health-related utility (EQ-5D index) in subjects with seasonal allergic rhinoconjunctivitis to evaluate health gain associated with sublingual grass allergen immunotherapy // Health Qual. Life Outcomes. – 2014. – Vol. 12. – P. 99–107.

50 Serrano E., Wahn H.U., Didier A., Bachert C. 300IR 5-Grass pollen sublingual tablet offers relief from nasal symptoms in patients with allergic rhinitis // Am. J. Rhinol. Allergy. – 2014. – Vol. 28, № 6. – P. 471–476.

51 Dick K., Briggs A., Ohsfeldt R. et al. A quality-of-life mapping function developed from a grass pollen sublingual immunotherapy trial to a tree pollen sublingual immunotherapy trial // J. Med. Econ. – 2020. – Vol. 23, № 1. – P. 64–69.

52 Павлова К.С. Новые возможности аллерген-специфической иммунотерапии // Педиатрия. – 2017. – № 4. – С. 56–58.

53 Курбачева О.М., Павлова К.С., Галицкая М.А. Аллерген-специфическая иммунотерапия. Аналитический обзор современных международных и отечественных позиционных документов // Российский Аллергологический Журнал. – 2017. – № 1. – С. 24–33.

54 Воронцова И.М., Коровкина Е.С. Аллергенспецифическая иммунотерапия у детей: сравнительный анализ подкожного и сублингвального методов введения аллергенов // Педиатрия. – 2015. – Т. 94, № 4. – С. 158–163.

55 Tankersley M., Han J.K., Nolte H. Clinical aspects of sublingual immunotherapy tablets and drops // Ann. Allergy, Asthma Immunol. – 2020. – Vol. 124, № 6. – P. 573–582.

56 Mortuaire G., Michel J., Papon J.F. et al. Specific immunotherapy in allergic rhinitis // Eur. Ann. Otorhinolaryngol. Head Neck Dis. – 2017. – Vol. 134, № 4. – P. 253–258.

- 57 Petalas K., Durham S.R. Allergen immunotherapy for allergic rhinitis // *Rhinology*. – 2013. – Vol. 51. – P. 99–110.
- 58 Głobińska A., Boonpiyathad T., Satitsuksanoa P. et al. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy: Diverse mechanisms of immune tolerance to allergens // *Ann. Allergy, Asthma Immunol.* – 2018. – Vol. 121, № 3. – P. 306–312.
- 59 Shamji M.H., Kappen J.H., Akdis M. et al. Biomarkers for monitoring clinical efficacy of allergen immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis and allergic asthma: an EAACI Position Paper // *Allergy Eur. J. Allergy Clin. Immunol.* – 2017. – Vol. 72, № 8. – P. 1156–1173.
- 60 Sindher S.B., Long A., Acharya S. et al. The Use of Biomarkers to Predict Aero-Allergen and Food Immunotherapy Responses // *Clin. Rev. Allergy Immunol.* – 2018. – Vol. 55, № 2. – P. 190–204.
- 61 Wambre E. Effect of allergen-specific immunotherapy on CD4+ T cells // *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* – 2015. – Vol. 15, № 6. – P. 581–587.
- 62 Jutel M., Kosowska A., Smolinska S. Allergen Immunotherapy: Past, Present, and Future // *Allergy Asthma Immunol. Res.* – 2016. – Vol. 8, № 3. – P. 191–197.
- 63 Thangam E.B., Jemima E.A., Singh H. et al. The role of histamine and histamine receptors in mast cell-mediated allergy and inflammation: The hunt for new therapeutic targets // *Front. Immunol.* – 2018. – Vol. 9. – P. 1–9.
- 64 Kappen J.H., Durham S.R. et al. Applications and mechanisms of immunotherapy in allergic rhinitis and asthma // *Ther. Adv. Respir. Dis.* – 2017. – Vol. 11, № 1. – P. 73–86.
- 65 Mitsias D.I., Xepapadaki P., Makris M. et al. Immunotherapy in allergic diseases — improved understanding and innovation for enhanced effectiveness // *Curr. Opin. Immunol.* – 2020. – Vol. 66. – P. 1–8.
- 66 Heeringa J.J., McKenzie C.I., Varese N. et al. Induction of IgG2 and IgG4 B-cell memory following sublingual immunotherapy for ryegrass pollen allergy // *Allergy Eur. J. Allergy Clin. Immunol.* – 2020. – Vol. 75, № 5. – P. 1121–1132.
- 67 Boonpiyathad T., Satitsuksanoa P., Akdis M. et al. Il-10 producing T and B cells in allergy // *Semin. Immunol.* – 2019. – Vol. 44. – P. 1–13.
- 68 Akdis M., Akdis C.A. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy: Multiple suppressor factors at work in immune tolerance to allergens // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2014. – Vol. 133, № 3. – P. 621–631.
- 69 Patel H.D., Chambliss J.M., Gupta M.R. Utility and Comparative Efficacy of Recombinant Allergens Versus Allergen Extract // *Curr. Allergy Asthma Rep.* – 2017. – Vol. 17, № 9. – P. 63–74.
- 70 Niederberger V., Neubauer A., Gevaert P. et al. Safety and efficacy of immunotherapy with the recombinant B-cell epitope-based grass pollen vaccine BM32 // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2018. – Vol. 142, № 2. – P. 497–509.
- 71 Curin M., Khaitov M., Karaulov A. et al. Next-Generation of Allergen-Specific Immunotherapies: Molecular Approaches // *Curr. Allergy Asthma Rep.* – 2018. – Vol. 18, № 7. – P. 39–51.

72 Michailidou D., Schwartz D.M., Mustelin T. et al. Allergic Aspects of IgG4-Related Disease: Implications for Pathogenesis and Therapy // *Front. Immunol.* – 2021. – Vol. 12. – P. 1–12.

73 Ziegelmayer P., Focke-Tejkl M., Schmutz R. et al. Mechanisms, safety and efficacy of a B cell epitope-based vaccine for immunotherapy of grass pollen allergy // *EBioMedicine.* – 2016. – Vol. 11. – P. 43–57.

74 Белан Э.Б. Аллерген-специфическая иммунотерапия как метод лечения аллергических заболеваний // *Астраханский Медицинский Журнал.* – 2018. – Т. 13, № 1. – С. 6–14.

75 Коваленко Н.В., Кутузова Е.А., Богаченко С.М. Безопасность и эффективность аллерген-специфической иммунотерапии в лечении поллинозов // *Главный Врач Юга России.* – 2018. – Т. 3, № 62. – С. 22–24.

76 Федоров А.С., Литвинова Л.С. и др. Аллерген-специфическая иммунотерапия: терапевтические вакцины для аллергических заболеваний // *Медицинская Иммунология.* – 2015. – Т. 17, № 5. – С. 407–422.

77 Akdis M., Aab A., Altunbulakli C. et al. Interleukins (from IL-1 to IL-38), interferons, transforming growth factor β , and TNF- α : Receptors, functions, and roles in diseases // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2016. – Vol. 138, № 4. – P. 984–1010.

78 Солдатов А.А., Авдеева Ж.И., Медуницын Н.В. Механизмы аллергической реакции немедленного типа, препараты и методы специфической иммунотерапии // *Иммунология.* – 2016. – Т. 37, № 1. – С. 51–60.

79 Akdis C.A., Akdis M. Mechanisms of Allergen-Specific Immunotherapy and Immune Tolerance to Allergens // *World Allergy Organ. J.* – 2015. – Vol. 8. – P. 1–12.

80 Аллахвердиева Л.И., Алекперова Н.А. Клиническая эффективность и лабораторный мониторинг сублингвальной аллерген-специфической иммунотерапии при респираторной аллергии у детей // *Иммунология.* – 2017. – Т. 38, № 4. – С. 206–209.

81 Szymczak I., Pawliczak R. The Active Metabolite of Vitamin D3 as a Potential Immunomodulator // *Scand. J. Immunol.* – 2016. – Vol. 83, № 2. – P. 83–91.

82 Heine G., Tabeling C., Hartmann B. et al. 25-Hydroxvitamin D3 Promotes the Long-Term Effect of Specific Immunotherapy in a Murine Allergy Model // *J. Immunol.* – 2014. – Vol. 193, № 3. – P. 1017–1023.

83 Barragan M., Good M., Kolls J.K. Regulation of dendritic cell function by vitamin D // *Nutrients.* – 2015. – Vol. 7, № 9. – P. 8127–8151.

84 Sikorska-Szaflik H., Sozańska B. The role of vitamin D in respiratory allergies prevention. Why the effect is so difficult to disentangle? // *Nutrients.* – 2020. – Vol. 12, № 6. – P. 1801–1809.

85 Ju F., Zhu R. Association of vitamin D levels and VDR variant (rs2228570) with allergic rhinitis: A meta-analysis and trial sequential analysis // *Heliyon.* – 2023. – Vol. 9, № 6. – P. 1–9.

- 86 Kim Y.H., Kim K.W., Kim M.J. et al. Vitamin D levels in allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis // *Pediatr. Allergy Immunol.* – 2016. – Vol. 27, № 6. – P. 580–590.
- 87 Zhang P., Xu Q., Zhu R. Vitamin D and allergic diseases // *Front. Immunol.* – 2024. – Vol. 15. – P. 1–14.
- 88 Jerzynska J., Stelmach W., Rychlik B. et al. The clinical effect of vitamin D supplementation combined with grass-specific sublingual immunotherapy in children with allergic rhinitis // *Allergy Asthma Proc.* – 2016. – Vol. 37, № 2. – P. 105–114.
- 89 Майлян Э.А., Резниченко Н.А., Майлян Д.Э. Экстраскелетные эффекты витамина D: роль в патогенезе аллергических заболеваний // *Научные Ведомости Белгородского Государственного Университета. Серия: Медицина. Фармация.* – 2017. – Т. 37, № 5 (254). – С. 22–32.
- 90 Dramburg S., Hilger C., Santos A.F. et al. EAACI Molecular Allergology User's Guide 2.0 // *Pediatr. Allergy Immunol.* – 2023. – Vol. 34, № S28. – P. 1–386.
- 91 Gellrich D., Eder K., Högerle C. et al. De novo sensitization during subcutaneous allergen specific immunotherapy - an analysis of 51 cases of SCIT and 33 symptomatically treated controls // *Sci. Rep.* – 2020. – Vol. 10. – P. 6048–6058.
- 92 Bozek A., Foks A., Trzaska K. et al. Long-term effects of allergen sublingual immunotherapy // *Adv. Dermatol. Allergol.* – 2020. – Vol. 37, № 6. – P. 943–947.
- 93 Коровкина Е.С., Воронцова И.М. Возможности оценки эффективности аллерген-специфической иммунотерапии // *Иммунопатология, Аллергология, Инфектология.* – 2015. – № 4. – С. 10–15.
- 94 Poletti D., Iannini V., Casolari P. et al. Nasal inflammation and its response to local glucocorticoid regular treatment in patients with persistent non-allergic rhinitis: A pilot study // *J. Inflamm.* – 2016. – Vol. 13. – P. 26–35.
- 95 Saltabayeva U., Morenko M., Garib V. et al. Comparative Effectiveness and Safety of Different Allergen-Specific Immunotherapy Types in Pollinosis // *Res. J. Pharm. Biol. Chem. Sci.* – 2016. – Vol. 7, № 4. – P. 2691–2697.
- 96 Bozek A., Jąkowski M., Jonska-Golus M. et al. Prolonged effect of allergen sublingual immunotherapy to grass pollen // *Hum. Vaccines Immunother.* – 2018. – Vol. 14, № 12. – P. 2842–2847.
- 97 Bozek A., Cudak A., Walter Canonica G. Long-term efficacy of injected allergen immunotherapy for treatment of grass pollen allergy in elderly patients with allergic rhinitis // *Allergy Asthma Proc.* – 2020. – Vol. 41, № 4. – P. 271–277.
- 98 Bozek A., Krupa-Borek I., Jarzab J. Twenty years' observation of subcutaneous pollen allergoid immunotherapy efficacy in adults // *Postep. Dermatologii i Alergol.* – 2017. – Vol. 34, № 6. – P. 561–565.
- 99 Alvaro-Lozano M., Akdis C.A., Akdis M. et al. Allergen Immunotherapy in Children User's Guide // *Pediatr. Allergy Immunol.* – 2020. – Vol. 31, № S25. – P. 1–101.
- 100 Lee J., Kim S., Choi H. et al. A Retrospective Study of Clinical Response Predictors in Subcutaneous Allergen Immunotherapy With House Dust Mites for Allergic Rhinitis // *Allergy Asthma Immunol Res.* – 2018. – Vol. 10, № 1. – P. 18–24.

101 Салтабаева У.Ш., Моренко М.А., Розенсон Р.И. и др. Иммунологическая эффективность видов аллерген-специфической иммунотерапии при поллинозе // Валеология: Здоровье, Болезнь, Выздоровление. – 2019. – № 2. – С. 42–45.

102 Karli R., Balbaloglu E., Uzun L. et al. Correlation of symptoms with total IgE and specific IgE levels in patients presenting with allergic rhinitis // Ther. Adv. Respir. Dis. – 2013. – Vol. 7, № 2. – P. 75–79.

103 Carlsson M., Thorell L., Sjölander A. et al. Variability of total and free IgE levels and IgE receptor expression in allergic subjects in and out of Pollen Season // Scand. J. Immunol. – 2015. – Vol. 81, № 4. – P. 240–248.

104 Мачарадзе Д.Ш. Современные клинические аспекты оценки уровней общего и специфических IgE // Педиатрия. – 2017. – Т. 96, № 2. – С. 121–127.

105 Simon H.U., Yousefi S., Germic N. et al. The Cellular Functions of Eosinophils: Collegium Internationale Allergologicum (CIA) Update 2020 // Int. Arch. Allergy Immunol. – 2020. – Vol. 181, № 1. – P. 11–23.

106 Min H.J., Hong Y.H., Yang H.S. et al. The correlation of serum eosinophil cationic protein level with eosinophil count, and total IgE level in Korean adult allergic rhinitis patients // Asian Pac. J. Allergy Immunol. – 2016. – Vol. 34, № 4. – P. 290–294.

107 Абдуллаева Г.Д., Аминова А.И., Юдина Ю.В. и др. Эозинофильный катионный белок – спорные вопросы диагностической ценности при аллергических заболеваниях // Вопросы Практической Педиатрии. – 2019. – Т. 14, № 5. – С. 71–77.

108 Luo J.L., Zhao X.M. The significance and application of serum eosinophil cationic protein and IgG4 antibody in patients with allergic rhinitis treated by allergic specific immunotherapy // Journal of clinical otorhinolaryngology, head, and neck surgery. – 2016. – Vol. 30, № 13. – P. 1047–1048.

109 Bousquet J., Anto J.M., Wickman M. et al. Are allergic multimorbidities and IgE polysensitization associated with the persistence or re-occurrence of foetal type 2 signalling? The MeDALL hypothesis // Allergy. – 2015. – Vol. 70. – P. 1062–1078.

110 Салтабаева У.Ш., Гариб В.Ф., Моренко М.А. и др. Применение молекулярной аллергодиагностики на современном этапе // Астана Медициналық Журналы. – 2015. – Т. 86, № 4. – С. 69–77.

111 Saltabayeva U., Garib V., Morenko M. et al. 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. – Vol. 173, № 2. – P. 93–98.

112 Испаева Ж.Б., Зурдунова И.К., Шоканова Э.Т. и др. Инновации в аллергологии. Молекулярная аллергология // Вестник КазНМУ. – 2017. – № 2. – С. 20–22.

113 Zidarn M., Robič M., Krivec A. et al. Clinical and immunological differences between asymptomatic HDM-sensitized and HDM-allergic rhinitis patients // Clin. Exp. Allergy. – 2019. – Vol. 49, № 6. – P. 808–818.

- 114 Pitsios C. Allergen immunotherapy: Biomarkers and clinical outcome measures // *J. Asthma Allergy*. – 2021. – Vol. 14. – P. 141–148.
- 115 Moingeon P. Biomarkers for Allergen Immunotherapy: A ‘Panoromic’ View // *Immunol. Allergy Clin. North Am.* – 2016. – Vol. 36, № 1. – P. 161–179.
- 116 Patelis A., Borres M.P., Kober A. et al. Multiplex component-based allergen microarray in recent clinical studies // *Clin. Exp. Allergy*. – 2016. – Vol. 46, № 8. – P. 1022–1032.
- 117 Hamilton R.G., Kleine-Tebbe J. et al. Molecular Allergy Diagnostics: Analytical Features That Support Clinical Decisions // *Curr. Allergy Asthma Rep.* – 2015. – Vol. 15, № 9. – P. 57–63.
- 118 Pablos I., Wildner S., Asam C. et al. Pollen Allergens for Molecular Diagnosis // *Curr. Allergy Asthma Rep.* – 2016. – Vol. 16, № 4. – P. 31–42.
- 119 Ansotegui I.J., Melioli G., Canonica G.W. et al. A WAO — ARIA — GA2LEN consensus document on molecular-based allergy diagnosis (PAMD@): Update 2020 // *World Allergy Organ. J.* – 2020. – Vol. 13, № 2. – P. 1–46.
- 120 Villalta D., Tonutti E., Bizzaro N. et al. Recommendations for the use of molecular diagnostics in the diagnosis of allergic diseases // *Eur. Ann. Allergy Clin. Immunol.* – 2018. – Vol. 50, № 2. – P. 51–58.
- 121 Kailaivasan T., Davies J.M. The molecular allergology of subtropical grass pollen // *Mol. Immunol.* – 2018. – Vol. 100. – P. 126–135.
- 122 Wise S.K., Damask C., Roland L.T. et al. International consensus statement on allergy and rhinology: Allergic rhinitis – 2023 // *Int. Forum Allergy Rhinol.* – 2023. – Vol. 13, № 4. – P. 293–859.
- 123 Aalberse R.C., Aalberse J.A. Molecular Allergen-Specific IgE Assays as a Complement to Allergen Extract-Based Sensitization Assessment // *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* – 2015. – Vol. 3, № 6. – P. 863–869.
- 124 Riccio A.M., De Ferrari L., Chiappori A. et al. Molecular diagnosis and precision medicine in allergy management // *Clin. Chem. Lab. Med.* – 2016. – Vol. 54, № 11. – P. 1705–1714.
- 125 Kleine-Tebbe J., Matricardi P.M., Hamilton R.G. Allergy Work-Up Including Component-Resolved Diagnosis: How to Make Allergen-Specific Immunotherapy More Specific // *Immunol. Allergy Clin. North Am.* – 2016. – Vol. 36, № 1. – P. 191–203.
- 126 Popescu F.-D. Molecular biomarkers for grass pollen immunotherapy // *World J. Methodol.* – 2014. – Vol. 4, № 1. – P. 26–45.
- 127 Nony E., Martelet A., Jain K., Moingeon P. Allergen extracts for immunotherapy: To mix or not to mix? // *Expert Rev. Clin. Pharmacol.* – 2016. – Vol. 9, № 3. – P. 401–408.
- 128 Hoover H., Leatherman B., Ryan M. et al. Evidence-based dosing of maintenance subcutaneous immunotherapy: a contemporary review of state-of-the-art practice // *Int. Forum Allergy Rhinol.* – 2018. – Vol. 8, № 7. – P. 806–816.
- 129 Jutel M., Bartkowiak-Emeryk M., Bręborowicz A. et al. Sublingual immunotherapy (SLIT) – Indications, mechanism, and efficacy: Position paper

prepared by the section of immunotherapy, Polish society of allergy // *Ann. Agric. Environ. Med.* – 2016. – Vol. 23, № 1. – P. 44–53.

130 Jutel M., Agache I., Bonini S. et al. International consensus on allergy immunotherapy // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2015. – Vol. 136, № 3. – P. 556–568.

131 Царев С.В. АСИТ – решение в лечении аллергии // *Медицинский Совет.* – 2017. – № 9. – С. 116–119.

132 Курбачева О.М. Аллерген-специфическая иммунотерапия // *Российский Аллергологический Журнал.* – 2016. – № 4. – С. 55–61.

133 Bergmann K.C., Demoly P., Worm M. et al. Efficacy and safety of sublingual tablets of house dust mite allergen extracts in adults with allergic rhinitis // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2014. – Vol. 133, № 6. – P. 1608–1614.

134 Mosbech H., Canonica G.W., Backer V. et al. SQ house dust mite sublingually administered immunotherapy tablet (ALK) improves allergic rhinitis in patients with house dust mite allergic asthma and rhinitis symptoms // *Ann. Allergy, Asthma Immunol.* – 2015. – Vol. 114, № 2. – P. 134–140.

135 Demoly P., Emminger W., Rehm D. et al. Effective treatment of house dust mite-induced allergic rhinitis with 2 doses of the SQ HDM SLIT-tablet: Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2016. – Vol. 137, № 2. – P. 444–451.

136 Okamoto Y., Okubo K., Yonekura S. et al. Efficacy and safety of sublingual immunotherapy for two seasons in patients with Japanese cedar pollinosis // *Int. Arch. Allergy Immunol.* – 2015. – Vol. 166, № 3. – P. 177–188.

137 Blanco C., Bazire R., Argiz L. et al. Sublingual allergen immunotherapy for respiratory allergy: A systematic review // *Drugs Context.* – 2018. – Vol. 7. – P. 1–19.

138 Maloney J., Bernstein D.I., Nelson H. et al. Efficacy and safety of grass sublingual immunotherapy tablet, MK-7243: A large randomized controlled trial // *Ann. Allergy, Asthma Immunol.* – 2014. – Vol. 112, № 2. – P. 146–153.

139 Izmailovich M., Semenova Y., Abdushukurova G. et al. Molecular Aspects of Allergen-Specific Immunotherapy in Patients with Seasonal Allergic Rhinitis // *Cells.* – 2023. – Vol. 12, № 3. – P. 383–399.

140 Аллергический ринит: клин. протокол: утв. Объединённой комиссией по качеству медицинских услуг Министерства здравоохранения Республики Казахстан 15 сентября 2017 года, № 27 // <https://diseases.medelement.com>.

141 Klimek L., Bachert C., Pfaar O. et al. ARIA Guideline 2019: Treatment of Allergic Rhinitis in the German Health System // *Allergo J. Int.* – 2019. – Vol. 28, № 7. – P. 255–276.

142 Реброва О.Ю., Федяева В.К. Вопросник для оценки риска систематических ошибок в нерандомизированных сравнительных исследованиях: русскоязычная версия Шкалы Ньюкасл-Оттава // *Медицинские Технологии Оценка и Выбор.* – 2014. – Т. 3, № 25. – С. 14–19.

143 Alvaro-Lozano M., Akdis C.A., Akdis M. et al. EAACI Allergen Immunotherapy User's Guide // *Pediatr. Allergy Immunol.* – 2020. – Vol. 31, № S25. – P. 1–101.

144 Pfaar O., Bonini S., Cardona V. et al. Perspectives in Allergen Immunotherapy: 2017 and Beyond // *Allergy Eur. J. Allergy Clin. Immunol.* – 2018. – Vol. 73, № 11. – P. 5–23.

145 Кляусов А.С., Осипов С.А. Диагностическое значение эозинофильного катионного белка при аллергическом воспалении у взрослых с аллергическим ринитом и бронхиальной астмой // *Медицинская Иммунология.* – 2017. – Т. 19, № 1. – С. 88–89.

146 Van Hage M., Schmid-Grendelmeier P., Skevaki C. et al. Performance Evaluation of ImmunoCAP® ISAC 112: A Multi-Site Study // *Clin. Chem. Lab. Med.* – 2017. – Vol. 55, № 4. – P. 571–577.

147 Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я., Белая Ж.Е. и др. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых // *Проблемы Эндокринологии.* – 2016. – Т. 62, № 4. – С. 60–84.

148 Pitsios C., Demoly P., Bilò M.B. et al. Clinical Contraindications to Allergen Immunotherapy: An EAACI Position Paper // *Allergy Eur. J. Allergy Clin. Immunol.* – 2015. – Vol. 70, № 8. – P. 897–909.

149 Izmailovich M.R., Gazalieva M.A., Glushkova N.Y. et al. Allergen-Specific Immunotherapy in Combination with Vitamin D in Patients with Seasonal Allergic Rhinitis // *Russ. Open Med. J.* – 2022. – Vol. 11, № 2. – P. 1–7.

150 Калинченко С.Ю., Жиленко М.И., Гусакова Д.А. и др. Витамин D и репродуктивное здоровье женщин // *Проблемы Репродукции.* – 2016. – Т. 22, № 4. – С. 28–36.

151 Pludowski P., Holick M.F., Grant W.B. et al. Vitamin D Supplementation Guidelines // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* – 2018. – Vol. 175, № 2016. – P. 125–135.

152 Приказ Министерства здравоохранения Республики Казахстан от 2 июня 2023 года № 99.

153 Movérare R., Larsson H., Carlsson R. et al. Mugwort-Sensitized Individuals from North Europe, South Europe, and North America Show Different IgE Reactivity Patterns // *Int. Arch. Allergy Immunol.* – 2011. – Vol. 154, № 2. – P. 164–172.

154 Sastre J., Landivar M.E., Ruiz-García M. et al. How Molecular Diagnosis Can Change Allergen-Specific Immunotherapy Prescription in a Complex Pollen Area // *Allergy.* – 2012. – Vol. 67, № 5. – P. 709–711.

155 Letrán A., Espinazo M., Moreno F. Measurement of IgE to Pollen Allergen Components is Helpful in Selecting Patients for Immunotherapy // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* – 2013. – Vol. 111, № 4. – P. 295–297.

156 Moreno C., Justicia J.L., Quiralte J. et al. Olive, Grass or Both? Molecular Diagnosis for Allergen Immunotherapy Selection in Polysensitized Pollinic Patients // *Allergy.* – 2014. – Vol. 69, № 10. – P. 1357–1363.

157 Stringari G., Tripodi S., Caffarelli C. et al. The Effect of Component-Resolved Diagnosis on Specific Immunotherapy Prescription in Children with Hay Fever // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2014. – Vol. 134, № 1. – P. 75–81.

158 Darsow U., Brockow K., Pfab F. et al. Heterogeneity of Molecular Sensitization Profiles in Grass Pollen Allergy – Implications for Immunotherapy? // *Clin. Exp. Allergy*. – 2014. – Vol. 44, № 5. – P. 778–786.

159 Schmid J.M., Würtzen P.A., Dahl R. et al. Pretreatment IgE Sensitization Patterns Determine the Molecular Profile of the IgG4 Response During Updosing of Subcutaneous Immunotherapy with Timothy Grass Pollen Extract // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2016. – Vol. 137, № 2. – P. 562–570.

160 Luo W., Pan G., Huang H. et al. A Component-Resolved Diagnostic Approach for a Study on Grass Pollen Allergens in Chinese Southerners with Allergic Rhinitis and/or Asthma // *J. Vis. Exp.* – 2017. – Vol. 124. – P. 1–7.

161 Martínez-Cañavate A., Torres Borrego J., Molina Terán A.B. et al. Molecular Sensitization Patterns and Influence of Molecular Diagnosis in Immunotherapy Prescription in Children Sensitized to Both Grass and Olive Pollen // *Int. J. Lab. Hematol.* – 2018. – Vol. 29, № 4. – P. 369–374.

162 Del-Río Camacho G., Montes Arjona A.M., Fernández-Cantalejo Padial J. et al. How Molecular Diagnosis May Modify Immunotherapy Prescription in Multi-Sensitized Pollen-Allergic Children // *Allergol. Immunopathol. (Madr)*. – 2018. – Vol. 46, № 6. – P. 552–556.

163 Hu H., Luo W., Wu Z. et al. A Pilot Study on the Allergen-Specific IgE to Molecular Components on Polysensitized Mite-Allergic Asthmatic Patients in Guangzhou, China // *Mol. Immunol.* – 2019. – Vol. 105, November. – P. 38–45.

164 Haidar L., Tamas T.P., Stolz F. et al. Symptom Patterns and Comparison of Diagnostic Methods in Ragweed Pollen Allergy // *Exp. Ther. Med.* – 2021. – Vol. 21, № 5. – P. 525–534.

165 Bukhari A.F., Felemban M.J., Alem H. The Association Between Serum 25-Hydroxyvitamin D Levels and Patients With Allergic Rhinitis // *Cureus*. – 2020. – Vol. 12, № 8. – P. 1–11.

166 Palomares O., Akdis M., Martín-Fontecha M. et al. Mechanisms of Immune Regulation in Allergic Diseases: The Role of Regulatory T and B Cells // *Immunol. Rev.* – 2017. – Vol. 278, № 1. – P. 219–236.

167 Canonica G.W., Cox L., Pawankar R. et al. Sublingual Immunotherapy: World Allergy Organization Position Paper 2013 Update // *World Allergy Organ. J.* – 2014. – Vol. 7. – P. 1–52.

168 Liu X., Ng C.L., Wang D.Y. The Efficacy of Sublingual Immunotherapy for Allergic Diseases in Asia // *Allergol. Int.* – 2018. – Vol. 67, № 3. – P. 309–319.

169 Demir M.G. Comparison of 1 α -25-Dihydroxyvitamin D₃ and IgE Levels Between Allergic Rhinitis Patients and Healthy People // *Int. Arch. Otorhinolaryngol.* – 2018. – Vol. 22, № 4. – P. 428–431.

170 Vandenplas O., Vinnikov D., Blanc P.D. et al. Impact of Rhinitis on Work Productivity: A Systematic Review // *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* – 2018. – Vol. 6, № 4. – P. 1274–1286.

171 Awan N.U., Sohail S.K., Naumeri F. et al. Association of Serum Vitamin D and Immunoglobulin E Levels With Severity of Allergic Rhinitis // *Cureus*. – 2021. – Vol. 13, № 1. – P. 1–5.

172 Ansari S.F., Memon M., Brohi N. et al. Vitamin D and Serum Immunoglobulin E Levels in Allergic Rhinitis: A Case-Control Study from Pakistan // *Cureus*. – 2019. – Vol. 11, № 12. – P. 1–7.

173 Çoban K., Öz I., Topçu D.İ. et al. The Impact of Serum 25-Hydroxyvitamin D3 Levels on Allergic Rhinitis // *Ear Nose Throat J.* – 2021. – Vol. 100, № 5. – P. 236–241.

174 Petrarca C., Clemente E., Amato V. et al. Vitamin D3 Improves the Effects of Low Dose Der p 2 Allergoid Treatment in Der p 2 Sensitized BALB/c Mice // *Clin. Mol. Allergy*. – 2016. – Vol. 14. – P. 7–16.

175 Hesse L., Petersen A.H., Elberink J.N.G.O. et al. 1,25(OH)₂VitD₃ Supplementation Enhances Suppression of Grass Pollen-Induced Allergic Asthma by Subcutaneous and Sublingual Immunotherapy in a Mouse Model // *Sci. Rep.* – 2020. – Vol. 10. – P. 1–13.

176 Sastre J., Sastre-Ibañez M. Molecular Diagnosis and Immunotherapy // *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* – 2016. – Vol. 16, № 6. – P. 565–570.

177 Tian H., Cheng L. The Role of Vitamin D in Allergic Rhinitis // *Asia Pac. Allergy*. – 2017. – Vol. 7, № 2. – P. 65–73.

178 Hesse L., Van Ieperen N., Petersen A.H. et al. High Dose Vitamin D3 Empowers Effects of Subcutaneous Immunotherapy in a Grass Pollen-Driven Mouse Model of Asthma // *Sci. Rep.* – 2020. – Vol. 10. – P. 1–14.

179 Agarwal S., Singh S.N., Kumar R. et al. Vitamin D: A Modulator of Allergic Rhinitis // *Indian J. Otolaryngol. Head Neck Surg.* – 2019. – Vol. 71. – P. 2225–2230.

180 Huang F., Ju Y.H., Wang H.B. et al. Maternal Vitamin D Deficiency Impairs Treg and Breg Responses in Offspring Mice and Deteriorates Allergic Airway Inflammation // *Allergy Asthma Clin. Immunol.* – 2020. – Vol. 16. – P. 89–99.

181 Moingeon P. Update on Immune Mechanisms Associated with Sublingual Immunotherapy: Practical Implications for the Clinician // *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* – 2013. – Vol. 1, № 3. – P. 228–241.

182 Joudi M., Hosseini R.F., Khoshkhui M. et al. Effects of Serum Vitamin D and Efficacy of Subcutaneous Immunotherapy in Adult Patients with Allergic Rhinitis // *Allergy, Asthma Immunol. Res.* – 2019. – Vol. 11, № 6. – P. 885–893.

183 Tizaoui K., Berraies A., Hamdi B. et al. Association of Vitamin D Receptor Gene Polymorphisms with Asthma Risk: Systematic Review and Updated Meta-Analysis of Case-Control Studies // *Lung*. – 2014. – Vol. 192, № 6. – P. 955–965.

184 Zhao D.D., Yu D.D., Ren Q.Q. et al. Association of Vitamin D Receptor Gene Polymorphisms with Susceptibility to Childhood Asthma: A Meta-Analysis // *Pediatr. Pulmonol.* – 2017. – Vol. 52, № 4. – P. 423–429.

185 Bastyste D., Tamasauskiene L., Stakaitiene I. et al. The Association of Vitamin D Receptor Gene Polymorphisms with Vitamin D, Total IgE, and Blood Eosinophils in Patients with Atopy // *Biomolecules*. – 2024. – Vol. 14. – P. 212–228.

- 186 Zhang L., Zhang S., He C. et al. VDR Gene Polymorphisms and Allergic Diseases: Evidence from a Meta-Analysis // *Immunol. Invest.* – 2020. – Vol. 49, № 1–2. – P. 166–177.
- 187 Ou Y., Jiang X., Guan H. Vitamin D Receptor Gene Polymorphisms and Risk of Atopic Dermatitis in Chinese Han Population // *Int. J. Gen. Med.* – 2021. – Vol. 14. – P. 5301–5312.
- 188 Абдушукурова Г.З. Клинико-эпидемиологические особенности менеджмента астмы в Южном Казахстане с точки зрения современных международных рекомендаций: дисс. ... докт. философии (PhD). – 2016. – 114 с.
- 189 Измайлович М.Р., Газалиева М.А., Глушкова Н.Е. Взаимосвязь уровня эозинофильного катионного белка, общего иммуноглобулина Е и степени тяжести сезонного аллергического ринита // *Интернаука.* – 2020. – Vol. 193, № 46. – С. 152–156.
- 190 Измайлович М.Р., Газалиева М.А., Глушкова Н.Е. и др. Эозинофильный катионный белок у пациентов с аллергическими ринитами // *Наука и здравоохранение.* – 2020. – Т. 22, № 1. – С. 39–46.
- 191 Измайлович М.Р., Газалиева М.А., Глушкова Н.Е. и др. Витамин Д как биомаркер эффективности аллерген-специфической иммунотерапии при сезонном аллергическом рините // *Интернаука.* – 2021. – Т. 178, № 2. – С. 43–46.
- 192 Westwood M., Ramaekers B., Lang S. et al. 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. – Vol. 20, № 67. – P. 206.
- 193 Urry Z.L., Richards D.F., Black C. et al. Depigmented-Polymerised Allergoids Favour Regulatory over Effector T Cells: Enhancement by 1 α , 25-Dihydroxyvitamin D3 // *BMC Immunol.* – 2014. – Vol. 15, № 1. – P. 4–11.
- 194 Sharma M., Banerjee A., Khemka V.K. et al. Role of Vitamin D Supplementation in Asthma and Seasonal Allergic Rhinitis in Eastern India // *Asian J. Med. Sci.* – 2017. – Vol. 8, № 3. – P. 26–29.
- 195 Измайлович М.Р., Газалиева М.А., Глушкова Н.Е. и др. Корреляция эозинофильного катионного белка и общего иммуноглобулина Е у подростков с сезонным аллергическим ринитом в Карагандинской области // *Вестник КазНМУ.* – 2020. – № 2. – С. 46–53.
- 196 Валиева С.Р., Сарбасова Д.Н., Сыдыкбаева Ж.Б. и др. Корреляционный анализ лабораторных показателей при сезонном аллергическом рините в Карагандинской области // *Juvenis Sci.* – 2022. – Т. 8, № 3. – С. 5–14.
- 197 Валиева С.Р., Сарбасова Д.Н., Сыдыкбаева Ж.Б. и др. Связь тяжести сезонного аллергического ринита со статусом витамина Д у пациентов с сезонным аллергическим ринитом // XVI Международная научно-практическая конференция «GLOBAL SCIENCE AND INNOVATIONS 2022: CENTRAL ASIA». – 2022. – Т. 2, № 16. – С. 65–69.

ПРИЛОЖЕНИЕ А

Акты внедрения

А К Т

внедрения результатов научно-исследовательской работы

КГП «Поликлиника №1 города Караганды»

Наименование предложения: Анкета для оценки тяжести симптомов и качества жизни у пациентов с сезонными аллергическими ринитами на уровне ПМСП.

Авторы: Измайлович М.Р., Газалиева М.А., Глушкова Н.Е.

Работа внедрена в инициативном порядке в процессе оказания первичной медико-санитарной и специализированной помощи пациентам с сезонными аллергическими ринитами в КГП «Поликлиника №1 города Караганды» и является результатом диссертационной работы.

Форма внедрения: внедрение анкеты.

Ответственные за внедрение: Газалиева М.А., Кузнецова И.А.

Исполнитель: Измайлович М.Р.

Эффективность внедрения: Внедрение анкеты позволяет достичь более высокой информативности диагностики тяжести симптомов и оценки качества жизни у пациентов с сезонными аллергическими ринитами, в том числе на фоне проведения аллерген-специфической иммунотерапии.

Срок внедрения: в течение 2020 г.

Председатель комиссии:

Директор КГП «Поликлиника №1 города Караганды»

Бекембаев Ж.Р.

Члены (ответственные за внедрение):

Зам.директора по медицинской части
КГП «Поликлиника №1 города Караганды»

Кузнецова И.А.

Декан Школы медицины НАО «Медицинский
Университет Караганды», д.м.н., профессор

Газалиева М.А.

Исполнитель:

Докторант НАО «Медицинский
Университет Караганды»

Измайлович М.Р.

А К Т
внедрения результатов научно-исследовательской работы

КГП «Поликлиника №5 города Караганды»

Наименование предложения: Анкета для оценки тяжести симптомов и качества жизни у пациентов с сезонными аллергическими ринитами на уровне ПМСП.

Авторы: Измайлович М.Р., Газалиева М.А., Глушкова Н.Е.

Работа внедрена в инициативном порядке в процессе оказания первичной медико-санитарной и специализированной помощи пациентам с сезонными аллергическими ринитами в КГП «Поликлиника №5 города Караганды» и является результатом диссертационной работы.

Форма внедрения: внедрение анкеты.

Ответственные за внедрение: Газалиева М.А., Азбаева А.Ж.

Исполнитель: Измайлович М.Р.

Эффективность внедрения: Внедрение анкеты позволяет достичь более высокой информативности диагностики тяжести симптомов и оценки качества жизни у пациентов с сезонными аллергическими ринитами, в том числе на фоне проведения аллерген-специфической иммунотерапии.

Срок внедрения: в течение 2020 г.

Председатель комиссии:

Директор КГП «Поликлиника №5 города Караганды»



M. K. Bayazitova

Баязитова М.К.

Члены (ответственные за внедрение):

Зам.директора по медицинской части
КГП «Поликлиника №5 города Караганды»

A. Zh. Azbayeva

Азбаева А.Ж.

Декан Школы медицины НАО «Медицинский
Университет Караганды», д.м.н., профессор

M. A. Gazaliev

Газалиева М.А.

Исполнитель:

Докторант НАО «Медицинский
Университет Караганды»

M. R. Izmaylovich

Измайлович М.Р.

А К Т
внедрения результатов научно-исследовательской работы

КГП «Поликлиника №5 города Караганды»

Наименование предложения: Алгоритм менеджмента сезонного аллергического ринита.

Авторы: Измайлович М.Р., Газалиева М.А., Глушкова Н.Е.

Работа внедрена в инициативном порядке в процессе оказания первичной медико-санитарной и специализированной помощи пациентам с сезонными аллергическими ринитами в КГП «Поликлиника №5 города Караганды» и является результатом диссертационной работы.

Форма внедрения: внедрение алгоритма.

Ответственные за внедрение: Газалиева М.А., Азбаева А.Ж.

Исполнитель: Измайлович М.Р.

Эффективность внедрения: Внедрение алгоритма позволяет провести высокоинформативную диагностику сезонного аллергического ринита на основании клинико-лабораторных критериев, для дальнейшего выбора аллерген-специфической иммунотерапии. На основании полученных данных, алгоритм помогает проводить мониторинг эффективности аллерген-специфической иммунотерапии.

Срок внедрения: в течение 2020 г.

Председатель комиссии:

Директор КГП «Поликлиника №5 города Караганды»



М.К. Баязитова

Баязитова М.К.

Члены (ответственные за внедрение):

Зам.директора по медицинской части
КГП «Поликлиника №5 города Караганды»

А.Ж. Азбаева

Азбаева А.Ж.

Декан Школы медицины НАО «Медицинский Университет Караганды», д.м.н., профессор

М.А. Газалиева

Газалиева М.А.

Исполнитель:

Докторант НАО «Медицинский Университет Караганды»

М.Р. Измайлович

Измайлович М.Р.

А К Т
внедрения результатов научно-исследовательской работы

КГП «Поликлиника №1 города Караганды»

Наименование предложения: Алгоритм менеджмента сезонного аллергического ринита.

Авторы: Измайлович М.Р., Газалиева М.А., Глушкова Н.Е.

Работа внедрена в инициативном порядке в процессе оказания первичной медико-санитарной и специализированной помощи пациентам с сезонными аллергическими ринитами в КГП «Поликлиника №1 города Караганды» и является результатом диссертационной работы.

Форма внедрения: внедрение алгоритма.

Ответственные за внедрение: Газалиева М.А., Кузнецова И.А.

Исполнитель: Измайлович М.Р.

Эффективность внедрения: Внедрение алгоритма позволяет провести высокоинформативную диагностику сезонного аллергического ринита на основании клинико-лабораторных критериев, для дальнейшего выбора аллерген-специфической иммунотерапии. На основании полученных данных, алгоритм помогает проводить мониторинг эффективности аллерген-специфической иммунотерапии.

Срок внедрения: в течение 2020 г.

Председатель комиссии:

Директор КГП «Поликлиника №1 города Караганды»



Бекембаев Ж.Р.

Члены (ответственные за внедрение):

Зам.директора по медицинской части
КГП «Поликлиника №1 города Караганды»

Кузнецова И.А.

Декан Школы медицины НАО «Медицинский
Университет Караганды», д.м.н., профессор

Газалиева М.А.

Исполнитель:

Докторант НАО «Медицинский
Университет Караганды»

Измайлович М.Р.

А К Т
внедрения результатов научно-исследовательской работы

КГП «Поликлиника №1 города Караганды»

Наименование предложения: Схема аллерген-специфической иммунотерапии в комплексе с витамином Д у пациентов с сезонными аллергическими ринитами на уровне ПМСП.

Авторы: Измайлович М.Р., Газалиева М.А., Глушкова Н.Е.

Работа внедрена в инициативном порядке в процессе оказания первичной медико-санитарной и специализированной помощи пациентам с сезонными аллергическими ринитами в КГП «Поликлиника №1 города Караганды» и является результатом диссертационной работы.

Форма внедрения: внедрение схемы аллерген-специфической иммунотерапии в комплексе с витамином Д.

Ответственные за внедрение: Газалиева М.А., Кузнецова И.А.

Исполнитель: Измайлович М.Р.

Эффективность внедрения: Внедрение схемы аллерген-специфической иммунотерапии в комплексе с витамином Д позволяет достичь более высокой эффективности лечения у пациентов с сезонными аллергическими ринитами.

Срок внедрения: в течение 2020 г.

Председатель комиссии:
Директор КГП «Поликлиника
№1 города Караганды»



Бекембаев Ж.Р.

Члены (ответственные за внедрение):
Зам.директора по медицинской части
КГП «Поликлиника №1 города Караганды»

Кузнецова И.А.

Декан Школы медицины НАО «Медицинский
Университет Караганды», д.м.н., профессор

Газалиева М.А.

Исполнитель:
Докторант НАО «Медицинский
Университет Караганды»

Измайлович М.Р.

А К Т
внедрения результатов научно-исследовательской работы

КГП «Поликлиника №5 города Караганды»

Наименование предложения: Схема аллерген-специфической иммунотерапии в комплексе с витамином Д у пациентов с сезонными аллергическими ринитами на уровне ПМСП.

Авторы: Измайлович М.Р., Газалиева М.А., Глушкова Н.Е.

Работа внедрена в инициативном порядке в процессе оказания первичной медико-санитарной и специализированной помощи пациентам с сезонными аллергическими ринитами в КГП «Поликлиника №5 города Караганды» и является результатом диссертационной работы.

Форма внедрения: внедрение схемы аллерген-специфической иммунотерапии в комплексе с витамином Д.

Ответственные за внедрение: Газалиева М.А., Азбаева А.Ж.

Исполнитель: Измайлович М.Р.

Эффективность внедрения: Внедрение схемы аллерген-специфической иммунотерапии в комплексе с витамином Д позволяет достичь более высокой эффективности лечения у пациентов с сезонными аллергическими ринитами.

Срок внедрения: в течение 2020 г.

Председатель комиссии:

Директор КГП «Поликлиника №5 города Караганды»



Баязитова М.К.

Члены (ответственные за внедрение):

Зам.директора по медицинской части
КГП «Поликлиника №5 города Караганды»

Азбаева А.Ж.

Декан Школы медицины НАО «Медицинский
Университет Караганды», д.м.н., профессор

Газалиева М.А.

Исполнитель:

Докторант НАО «Медицинский
Университет Караганды»

Измайлович М.Р.

А К Т
внедрения результатов научно-исследовательской работы

КГП «Поликлиника №1 города Караганды»

Наименование предложения: Оценка состояния пациентов с сезонным аллергическим ринитом на фоне проведения аллерген-специфической иммунотерапии.

Авторы: Измайлович М.Р., Газалиева М.А., Глушкова Н.Е.

Работа внедрена в инициативном порядке в процесс организации оказания специализированной помощи взрослым пациентам (старше 18 лет) с сезонными аллергическими ринитами в КГП «Поликлиника №1 города Караганды» и является результатом диссертационной работы.

Форма внедрения: внедрение методических рекомендаций.

Ответственные за внедрение: Газалиева М.А., Кузнецова И.А.

Исполнитель: Измайлович М.Р.

Эффективность внедрения: Внедрение методических рекомендаций упрощает диагностическую направленность на амбулаторном уровне, поскольку включены инструмент динамического мониторинга и лабораторные маркеры эффективности адаптированной схемы аллерген-специфической иммунотерапии у пациентов с сезонными аллергическими ринитами. Позволяет проводить основанный на принципах доказательной медицины и современных клинических рекомендаций менеджмент аллергического ринита у амбулаторных пациентов на уровне учреждений здравоохранения.

Срок внедрения: в течение 2020 г.

Председатель комиссии:

Директор КГП «Поликлиника №1 города Караганды»



Бекембаев Ж.Р.

Члены (ответственные за внедрение):

Зам.директора по медицинской части
КГП «Поликлиника №1 города Караганды»

Кузнецова И.А.

Декан Школы медицины НАО «Медицинский
Университет Караганды», д.м.н., профессор

Газалиева М.А.

Исполнитель:

Докторант НАО «Медицинский
Университет Караганды»

Измайлович М.Р.

А К Т
внедрения результатов научно-исследовательской работы

КГП «Поликлиника №3 города Караганды»

Наименование предложения: Оценка состояния пациентов с сезонным аллергическим ринитом на фоне проведения аллерген-специфической иммунотерапии.

Авторы: Измайлович М.Р., Газалиева М.А., Глушкова Н.Е.

Работа внедрена в инициативном порядке в процесс организации оказания специализированной помощи взрослым пациентам (старше 18 лет) с сезонными аллергическими ринитами в КГП «Поликлиника №3 города Караганды» и является результатом диссертационной работы.

Форма внедрения: внедрение методических рекомендаций.

Ответственные за внедрение: Газалиева М.А., Азанбаева А.К.

Исполнитель: Измайлович М.Р.

Эффективность внедрения: Внедрение методических рекомендаций упрощает диагностическую направленность на амбулаторном уровне, поскольку включены инструмент динамического мониторинга и лабораторные маркеры эффективности адаптированной схемы аллерген-специфической иммунотерапии у пациентов с сезонными аллергическими ринитами. Позволяет проводить основанный на принципах доказательной медицины и современных клинических рекомендаций менеджмент аллергического ринита у амбулаторных пациентов на уровне учреждений здравоохранения.

Срок внедрения: в течение 2020 г.

Председатель комиссии:

Директор КГП «Поликлиника №3 города Караганды»



 Буранкулова С.Н.

Члены (ответственные за внедрение):

Зам. директора по лечебно-профилактической работе КГП «Поликлиника №3 города Караганды»

 Азанбаева А.К.

Декан Школы медицины НАО «МУК»,
д.м.н., профессор

 Газалиева М.А.

Исполнитель:

Докторант НАО «МУК»

 Измайлович М.Р.

А К Т
внедрения результатов научно-исследовательской работы

КГП «Поликлиника №4 города Караганды»

Наименование предложения: Оценка состояния пациентов с сезонным аллергическим ринитом на фоне проведения аллерген-специфической иммунотерапии.

Авторы: Измайлович М.Р., Газалиева М.А., Глушкова Н.Е.

Работа внедрена в инициативном порядке в процесс организации оказания специализированной помощи взрослым пациентам (старше 18 лет) с сезонными аллергическими ринитами в КГП «Поликлиника №4 города Караганды» и является результатом диссертационной работы.

Форма внедрения: внедрение методических рекомендаций.

Ответственные за внедрение: Газалиева М.А., Мустафина Т.Б.

Исполнитель: Измайлович М.Р.

Эффективность внедрения: Внедрение методических рекомендаций упрощает диагностическую направленность на амбулаторном уровне, поскольку включены инструмент динамического мониторинга и лабораторные маркеры эффективности адаптированной схемы аллерген-специфической иммунотерапии у пациентов с сезонными аллергическими ринитами. Позволяет проводить основанный на принципах доказательной медицины и современных клинических рекомендаций менеджмент аллергического ринита у амбулаторных пациентов на уровне учреждений здравоохранения.

Срок внедрения: в течение 2020 г.

Председатель комиссии:
Директор КГП «Поликлиника №4
города Караганды»



Найдарова С.Ж.

Члены (ответственные за внедрение):
Зам. директора по лечебной работе
КГП «Поликлиника №4 города Караганды»

Мустафина Т.Б.

Декан Школы медицины НАО «Медицинский
Университет Караганды», д.м.н., профессор

Газалиева М.А.

Исполнитель:
Докторант НАО «Медицинский
Университет Караганды»

Измайлович М.Р.

А К Т
внедрения результатов научно-исследовательской работы

КГП «Поликлиника №5 города Караганды»

Наименование предложения: Оценка состояния пациентов с сезонным аллергическим ринитом на фоне проведения аллерген-специфической иммунотерапии.

Авторы: Измайлович М.Р., Газалиева М.А., Глушкова Н.Е.

Работа внедрена в инициативном порядке в процесс организации оказания специализированной помощи взрослым пациентам (старше 18 лет) с сезонными аллергическими ринитами в КГП «Поликлиника №5 города Караганды» и является результатом диссертационной работы.

Форма внедрения: внедрение методических рекомендаций.

Ответственные за внедрение: Газалиева М.А., Азбаева А.Ж.

Исполнитель: Измайлович М.Р.

Эффективность внедрения: Внедрение методических рекомендации упрощает диагностическую направленность на амбулаторном уровне, поскольку включены инструмент динамического мониторинга и лабораторные маркеры эффективности адаптированной схемы аллерген-специфической иммунотерапии у пациентов с сезонными аллергическими ринитами. Позволяет проводить основанный на принципах доказательной медицины и современных клинических рекомендаций менеджмент аллергического ринита у амбулаторных пациентов на уровне учреждений здравоохранения.

Срок внедрения: в течение 2020 г.

Председатель комиссии:

Директор КГП «Поликлиника №5 города Караганды»



М.К. Баязитова

Баязитова М.К.

Члены (ответственные за внедрение):

Зам.директора по медицинской части
КГП «Поликлиника №5 города Караганды»

А.Ж. Азбаева

Азбаева А.Ж.

Декан Школы медицины НАО «Медицинский
Университет Караганды», д.м.н., профессор

М.А. Газалиева

Газалиева М.А.

Исполнитель:

Докторант НАО «Медицинский
Университет Караганды»

М.Р. Измайлович

Измайлович М.Р.

«УТВЕРЖДАЮ»
Проректор по академической работе
НАО «Медицинский университет Караганды»
В.П. Риклефс
20__ г



А К Т
внедрения в учебный процесс
НАО «Медицинский университет Караганды»

Наименование предложения: «Оценка состояния пациентов с сезонным аллергическим ринитом на фоне проведения аллерген-специфической иммунотерапии»

Авторы: Измайлович М.Р., Газалиева М.А., Глушкова Н.Е.

Работа внедрена в инициативном порядке в программы обучения интернов, магистрантов, резидентов, врачей аллергологов-иммунологов на кафедре внутренних болезней НАО «МУК».

Форма внедрения: внедрение методических рекомендаций.

Члены комиссии, ответственные за внедрение: Газалиева М.А., Ларюшина Е.М., Ташкенбаева В.Б.

Исполнитель: Измайлович М.Р.

Эффективность внедрения: Внедрение методических рекомендаций, основанных на принципах доказательной медицины и современных международных клинических рекомендациях, структурирует клиничко-диагностический алгоритм менеджмента аллергического ринита, поскольку включает в себя инструмент динамического клинического мониторинга и лабораторные маркеры эффективности адаптированной схемы аллерген-специфической иммунотерапии в комплексе с витамином Д у пациентов с сезонными аллергическими ринитами.

Срок внедрения: 2020 - 2021 год

Председатель комиссии:

Деан школы резидентуры и
Профессионального развития

Ташкенбаева В.Б.

Члены (ответственные за внедрение):

Заведующая кафедрой внутренних болезней
НАО «Медицинский Университет Караганды»

Ларюшина Е.М.

Деан Школы медицины НАО «Медицинский
Университет Караганды», д.м.н., профессор

Газалиева М.А.

Исполнитель:

Докторант НАО «Медицинский
Университет Караганды»

Измайлович М.Р.

ПРИЛОЖЕНИЕ Б

Методические рекомендации для врачей

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН
НАО «МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ КАРАГАНДЫ»**

М. Р. Измайлович, М. А. Газалиева, Н. Е. Глушкова

**ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ПАЦИЕНТОВ С СЕЗОННЫМ
АЛЛЕРГИЧЕСКИМ РИНИТОМ НА ФОНЕ ПРОВЕДЕНИЯ
АЛЛЕРГЕН-СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ИММУНОТЕРАПИИ**

(Методические рекомендации для врачей)

Караганда, 2022

ПРИЛОЖЕНИЕ В

Авторские свидетельства

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ  **РЕСПУБЛИКА КАЗАХСТАН**

**АВТОРЛЫҚ ҚҰҚЫҚПЕН ҚОРҒАЛАТЫН ОБЪЕКТІЛЕРГЕ ҚҰҚЫҚТАРДЫҢ
МЕМЛЕКЕТТІК ТІЗІЛІМГЕ МӘЛІМЕТТЕРДІ ЕНГІЗУ ТУРАЛЫ**

КУӘЛІК
2021 жылғы «19» қаңтар № 14535

Автордың (лардың) жөні, аты, әжесінің аты (егер ол жеке басын куәландыратын құжатта көрсетілсе):
**ИЗМАЙЛОВИЧ МАРИНА РАШИДОВНА, ГЛУШКОВА НАТАЛЬЯ ЕГОРОВНА, ГАЗАЛIEВА МЕРУЕРТ
АРСТАНОВНА**

Авторлық құқық объектісі: **ҒЫЛЫМИ ТУЫНДЫ**

Объектінің атауы: **Способ оценки тяжести симптомов и качества жизни у пациентов с сезонными
аллергическими ринитами**

Объектіні жасаған күні: **07.06.2019**

Құжат түпнұсқалығын <http://www.kazpatent.kz/ru> сайтының
"Авторлық құқық" бөлімінде тексеруге болады. <https://copyright.kazpatent.kz>

Подлинность документа возможно проверить на сайте kazpatent.kz
в разделе «Авторское право» <https://copyright.kazpatent.kz>

ЭЦҚ қол қойылды Оспанов Е.К.

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ



РЕСПУБЛИКА КАЗАХСТАН

**АВТОРЛЫҚ ҚҰҚЫҚПЕН ҚОРҒАЛАТЫН ОБЪЕКТІЛЕРГЕ ҚҰҚЫҚТАРДЫН
МЕМЛЕКЕТТІК ТІЗІЛІМГЕ МӘЛІМЕТТЕРДІ ЕНГІЗУ ТУРАЛЫ**

КУӘЛІК

2021 жылғы «1» ақпан № 14774

Автордың (лардың) жөні, аты, әкесінің аты (егер ол жеке басын куәландыратын құжатта көрсетілсе):
**ИЗМАЙЛОВИЧ МАРИНА РАШИДОВНА, ГАЗАЛИЕВА МЕРУЕРТ АРСТАНОВНА, ГЛУШКОВА
НАТАЛЬЯ ЕГОРОВНА**

Авторлық құқық объектісі: **ҒЫЛЫМИ ТҰЫНДЫ**

Объектінің атауы: **Алгоритм менеджмента сезонного аллергического ринита**

Объектіні жасаған күні: **25.11.2020**



Құжат түпнұсқалығын <http://www.kazpatent.kz/ru> сайтының
"Авторлық құқық" бөлімінде тексеруге болады <https://copyright.kazpatent.kz>

Подлинность документа возможно проверить на сайте kazpatent.kz
в разделе «Авторское право» <https://copyright.kazpatent.kz>

ЭЦҚ қол қойылды

Оспанов Е.К.

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ



РЕСПУБЛИКА КАЗАХСТАН

АВТОРЛЫҚ ҚҰҚЫҚПЕН ҚОРҒАЛАТЫН ОБЪЕКТІЛЕРГЕ ҚҰҚЫҚТАРДЫҢ
МЕМЛЕКЕТТІК ТІЗІЛІМГЕ МӘЛІМЕТТЕРДІ ЕНГІЗУ ТУРАЛЫ

КУӘЛІК

2021 жылғы «29» қаңтар № 14750

Автордың (лардың) жөні, аты, әкесінің аты (егер ол жеке басын куәландыратын құжатта көрсетілсе):

**ИЗМАЙЛОВИЧ МАРИНА РАШИДОВНА, ГАЗАЛИЕВА МЕРУЕРТ АРСТАНОВНА, ГЛУШКОВА
НАТАЛЬЯ ЕГОРОВНА**

Авторлық құқық объектісі: **ҒЫЛЫМИ ТУЫНДЫ**

Объектінің атауы: **Способ лечения сезонных аллергических ринитов с помощью аллерген-специфической
иммунотерапии в комплексе с витамином Д**

Объектіні жасаған күні: **20.10.2020**



Құжат түпнұсқасын <http://www.kazpatent.kz/ru> сайтының
"Авторлық құқық" бөлімінде тексеруге болады <https://copyright.kazpatent.kz>

Подлинность документа возможно проверить на сайте kazpatent.kz
в разделе «Авторское право» <https://copyright.kazpatent.kz>

ЭЦҚ қол қойылды

Оспанов Е.К.

ПРИЛОЖЕНИЕ Г

Анкета для оценки тяжести симптомов заболевания и качества жизни
пациентов с аллергическим ринитом

ФИО _____

Пол _____ Возраст _____

Раздел 1

Оценка тяжести симптомов заболевания

Имеется ли у Вас какой-либо из следующих симптомов?		
Только односторонние носовые симптомы	да	нет
Густые выделения из носа зелёного или жёлтого цвета	да	нет
Заложенность носа	да	нет
Выделения из носа водянистого или слизистого характера	да	нет
Зуд в носу	да	нет
Чихание	да	нет
Рецидивирующие носовые кровотечения	да	нет

Раздел 2

Шкала оценки дневных симптомов

Симптом	Отсутствие симптома	Лёгкая степень (симптом минимально выражен, самочувствие не страдает, беспокоит 1-3 раза в неделю)	Средняя степень (симптом выражен, имеет периодичность проявления, умеренно нарушает самочувствие и сон, беспокоит 4-5 раз в неделю)	Тяжёлая степень (симптом сильно выражен, оказывает выраженное влияние на сон и трудовую активность, беспокоит ежедневно, имеет систематический и упорный характер)
Назальные симптомы				
Заложенность носа	0	1	2	3
Водянистые или слизистые выделения из носа	0	1	2	3
Чихание	0	1	2	3
Зуд носа	0	1	2	3
Конъюнктивальные симптомы				
Зуд глаз	0	1	2	3
Слезотечение	0	1	2	3

Раздел 3

Оценка приёма медикаментов

Препарат	Частота приёма препарата, в неделю			
	Не использует	Лёгкая степень	Средняя степень	Тяжёлая степень
Топических ГКС	0	1-3 раз	4-5 раз	Ежедневно
Системных ГКС	0	1-3 раз	4-5 раз	Ежедневно
Антигистаминных препаратов	0	1-3 раз	4-5 раз	Ежедневно

Максимальная оценка была выражена общим баллом тяжести симптомов и составляла 18 баллов. Интерпретация тяжести симптомов осуществлялась по следующей шкале:

0 - 6 баллов – симптомы отсутствуют или лёгкой степени тяжести

7 – 12 баллов – симптомы средней степени тяжести

13 – 18 баллов – симптомы тяжёлой степени.

Оценки качества жизни пациентов с аллергическим ринитом

Раздел 1

Оценка физической активности/сна

Признак	Не нарушено	Лёгкая степень (Частичное не ежедневное нарушение в течение дня, 1-2 раза в неделю)	Средняя степень (Периодическое, но систематичное нарушение в течение дня, 3-4 раза в неделю)	Тяжёлая степень (Постоянное ежедневное нарушение в течение дня)
Повседневная деятельность	0	1	2	3
Сон	0	1	2	3

Раздел 2

Оценка эмоциональной сферы

Признак	Не наблюдается	Лёгкая степень (Наблюдается 1-2 раза в неделю)	Средняя степень (Наблюдается 3-4 раза в неделю)	Тяжёлая степень (Наблюдается ежедневно)
Раздражительность	0	1	2	3
Тревожность	0	1	2	3

Раздел 3 Оценка общих симптомов

Признак	Не наблюдается	Лёгкая степень (Симптомы непостоянные в течение дня, лёгкие, беспокоит 1-2 раза в неделю)	Средняя степень (Симптомы периодические в течение дня, умеренные, беспокоит 3-4 раза в неделю)	Тяжёлая степень (Симптомы постоянные в течение дня, сильные, ежедневные)
Головная боль	0	1	2	3
Усталость	0	1	2	3
Рассеянность	0	1	2	3

Раздел 4 Какие виды физической активности чаще всего вы вынуждены ограничивать в период обострения?

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

Максимальная оценка была выражена общим баллом качества жизни и составляла 18 баллов. Интерпретация тяжести симптомов осуществлялась по следующей шкале:

- 0 - 7 баллов – симптомы отсутствуют или лёгкой степени тяжести
- 8 – 14 баллов – симптомы средней степени тяжести
- 15 – 21 балл – симптомы тяжёлой степени.

Лёгкий риноконъюнктивит: «У вас риноконъюнктивит (аллергия на нос и глаза / сенная лихорадка), но он вас очень мало беспокоит. Слабые или умеренные назальные и конъюнктивальные симптомы, но они редко мешают

повседневной деятельности. Иногда они мешают вам хорошо выспаться ночью, и вы можете чувствовать себя немного уставшим в течение дня. Ваши симптомы едва ли заставляют вас расстраиваться или раздражаться».

Умеренный риноконъюнктивит: «У вас риноконъюнктивит, и он вас немного беспокоит. У вас довольно неприятные носовые и глазные симптомы довольно часто, и иногда они вызывают головную боль. Ваши симптомы часто мешают вашей повседневной деятельности. Часто они мешают вам хорошо выспаться ночью. Вы иногда чувствуете усталость и вам трудно сосредоточиться. Вы расстроены и чувствуете раздражение из-за ваших симптомов».

Тяжёлый риноконъюнктивит: «У вас тяжёлый риноконъюнктивит, и он очень неприятный. Симптомы носа и глаз чрезвычайно беспокоят, и у вас часто болит голова. Ваша повседневная деятельность очень ограничена, и ночью всегда трудно спать. Вы чувствуете себя очень уставшим в течение дня, и очень трудно сосредоточиться. Это заставляет вас чувствовать себя очень расстроенным и очень раздражительным».

Аурудың симптомдарының ауырлығын және маусымдық аллергиялық ринитпен ауыратын науқастардың өмір сүру сапасын бағалауға арналған сауалнама

Тегі Аты Әкесінің Аты _____
 Жынысы _____ Жасы _____

Бөлім 1
 Ауру белгілерінің ауырлығын бағалау

Сізде келесі белгілердің кез келгені бар ма?		
Тек бір жақты мұрын белгілері	Иә	Жоқ
Мұрыннан жасыл немесе сары түсті қалың разряд	Иә	Жоқ
Мұрын бітелуі	Иә	Жоқ
Мұрыннан сулы немесе шырышты бөліністер	Иә	Жоқ
Мұрынның қышуы	Иә	Жоқ
Түшкіру	Иә	Жоқ
Қайталанатын мұрыннан қан кету	Иә	Жоқ

Бөлім 2
 Күндізгі симптомдарды бағалау шкаласы

Симптом	Симптомның болмауы	Жеңіл дәреже (симптом аз көрінеді, әл-ауқат зардап шекпейді, аптасына 1-3 рет мазалайды)	Орташа дәреже (симптом айқын, көріну жиілігі бар, әл-ауқат пен ұйқыны орташа бұзады, аптасына 4-5 рет мазалайды)	Ауыр дәреже (симптом өте айқын, ұйқы мен еңбек белсенділігіне айқын әсер етеді, күнделікті алаңдатады, жүйелі және табанды сипатқа ие)
Мұрын белгілері				
Мұрын бітелуі	0	1	2	3
Мұрыннан сулы немесе шырышты ағу	0	1	2	3
Түшкіру	0	1	2	3
Мұрынның қышуы	0	1	2	3
Конъюнктивальк белгілер				
Көздің қышуы	0	1	2	3
Лакримация	0	1	2	3

Бөлім 3
Дәрі-дәрмектерді қабылдауды бағалау

Препарат	Препаратты қабылдау жиілігі, аптасына			
	Қолданбайды	Жеңіл дәреже	Орташа дәреже	Ауыр дәреже
Топикалық ГКС	0	1-3 рет	4-5 рет	Күнделікті
Жүйелік ГКС	0	1-3 рет	4-5 рет	Күнделікті
Антигистаминдер	0	1-3 рет	4-5 рет	Күнделікті

Максималды балл симптомдардың ауырлығының жалпы ұпайымен көрсетілді және 18 балл болды. Симптомдардың ауырлығын түсіндіру келесі шкала бойынша жүргізілді:

0-6 ұпай-симптомдар жоқ немесе жеңіл

7-12 ұпай-орташа ауырлық белгілері

13-18 ұпай-ауыр симптомдар.

Маусымдық аллергиялық ринитпен ауыратын науқастардың өмір сүру сапасын бағалау

Бөлім 1
Физикалық белсенділікті/ұйқыны бағалау

Белгісі	Бұзылған жоқ	Жеңіл дәреже (күн ішінде ішінара күнделікті емес бұзушылық, аптасына 1-2 рет)	Орташа дәреже (күндіз мерзімді, бірақ жүйелі бұзылыс, аптасына 3-4 рет)	Ауыр дәреже (күні бойы тұрақты күнделікті бұзушылық)
Күнделікті іс-шаралар	0	1	2	3
Ұйқы	0	1	2	3

Бөлім 2
Эмоционалды саланы бағалау

Белгісі	Бұзылған жоқ	Жеңіл дәреже (аптасына 1-2 рет байқалады)	Орташа дәреже (аптасына 3-4 рет байқалады)	Ауыр дәреже (күнделікті байқалады)
Тітіркену	0	1	2	3
Мазасыздық	0	1	2	3

Бөлім 3
Жалпы белгілерді бағалау

Белгісі	Бұзылған жоқ	Жеңіл дәреже (симптомдар күні бойы өзгермелі, жеңіл, аптасына 1-2 рет мазалайды)	Орташа дәреже (симптомдар күндіз мезгіл - мезгіл, орташа, аптасына 3-4 рет мазалайды)	Ауыр дәреже (симптомдар күні бойы тұрақты, күшті, күнделікті)
Бас ауруы	0	1	2	3
Шаршау	0	1	2	3
Назар аудару	0	1	2	3

Бөлім 4

Өршу кезеңінде физикалық белсенділіктің қандай түрлерін жиі шектеуге тура келеді?

1. Велосипедпен жүру		16. Ән айту	
2. Оқу		17. Адамдармен күнделікті қарым-қатынас	
3. Сатып алу		18. Жыныстық өмір	
4. Үйде жұмыс істеу		19. Оқу	
5. Қаладан тыс сапарлар		20. Әңгімелер	
6. Көгалдандыру		21. Тамақ	
7. Теледидар бағдарламаларын қарау		22. Шаңсорғышпен тазалау	
8. Дене жаттығулары		23. Достарыңызға немесе туыстарыңызға бару	
9. Қоғамдық көлікпен сапарлар		24. Жаяу серуендеу	
10. Компьютерде жұмыс істеу		25. Итпен серуендеу	
11. Театрға/киноға саяхат		26. Ашық ауада әрекет ету	
12. Үй жануарларымен ойнау		27. Жұмыс	
13. Балалармен немесе немерелермен ойнау		28. Ашық ауада болу	
14. Спорттық ойындар		29. Балалармен саябақта серуендеу	
15. Көлік жүргізу			

Максималды баға өмір сапасының жалпы ұпайымен көрсетілді және 18 баллды құрады. Симптомдардың ауырлығын түсіндіру келесі шкала бойынша жүргізілді:

- 0-7 ұпай-симптомдар жоқ немесе жеңіл
- 8-14 ұпай-орташа ауырлық белгілері
- 15-21 балл-ауыр симптомдар.

Жеңіл риноконъюнктивиті: «Сізде риноконъюнктивит бар (мұрын мен көзге аллергия / шөп безгегі), бірақ бұл сізді аз алаңдатады. Әлсіз немесе

орташа мұрын және конъюнктивалық белгілер, бірақ олар күнделікті әрекеттерге сирек кедергі келтіреді. Кейде олар сізге жақсы ұйықтауға кедергі келтіреді және сіз күні бойы аздап шаршауыңыз мүмкін. Сіздің белгілеріңіз сізді әрең ренжітеді немесе ашуландырады».

Орташа риноконъюнктивит: «Сізде риноконъюнктивит бар және ол сізді аздап мазалайды. Сізде мұрын мен көздің жағымсыз белгілері жиі кездеседі, кейде олар бас ауруын тудырады. Сіздің белгілеріңіз күнделікті әрекеттеріңізге жиі кедергі келтіреді. Көбінесе олар сізге жақсы ұйықтауға кедергі жасайды. Сіз кейде шаршап, зейін қою қиынға соғады. Сіз өзіңіздің белгілеріңізге ренжіп, тітіркенесіз».

Ауыр риноконъюнктивит: «Сізде ауыр риноконъюнктивит бар және бұл өте жағымсыз. Мұрын мен көздің белгілері өте алаңдатады және сіздің басыңыз жиі ауырады. Сіздің күнделікті әрекеттеріңіз өте шектеулі және түнде ұйықтау әрқашан қиын. Сіз күні бойы қатты шаршағаныңызды сезінесіз және зейін қою өте қиын. Бұл сізді қатты ренжітеді және қатты ашуландырады».

ПРИЛОЖЕНИЕ Д

Базовые клинико-лабораторные характеристики и качество жизни пациентов с
аллергическим ринитом

Выраженность симптомов по степени тяжести у больных аллергическим
ринитом перед началом лечения (n=153)

Показатель	Степень тяжести *			
	Нет симптома	Легкая	Средняя	Тяжелая
Заложенность носа	0	15 (9,8%)	105 (68,6%)	33 (21,5%)
Выделения из носа	0	18 (11,7%)	81 (53%)	54 (35,3%)
Зуд в носу	0	21 (13,7%)	93 (60,8%)	39 (25,5%)
Чихание	0	36 (23,5%)	90 (58,8%)	27 (17,6%)
Зуд глаз/покраснение	0	63 (41,2%)	87 (56,8%)	3 (2%)
Слезоточивость	3 (2%)	99 (64,7%)	48 (31,4%)	3 (2%)
Примечания:				
1 * количество человек с процентным соотношением				

Характеристика выраженности клинических симптомов по степени тяжести и
кратности применения медикаментов у больных аллергическим ринитом перед
началом лечения (n=153)

Показатель	Выраженность симптомов по шкале оценки тяжести (баллы)
Заложенность носа *	2,1 ($\pm 0,5$)
Выделения из носа *)	2,2 ($\pm 0,6$)
Зуд в носу *	2,1 ($\pm 0,6$)
Чихание *	1,9 ($\pm 0,6$)
Зуд глаз/покраснение *	1,6 ($\pm 0,5$)
Слезоточивость *	1,3 ($\pm 0,5$)
Общий балл тяжести **	11 (10-13)
Приём назальных ГКС **	12 (7-14)
Приём системных ГКС **	0 (0-1)
Приём антигистаминных препаратов **	5 (4-7)
Примечания:	
1 * среднее значение признака со стандартным отклонением	
2 ** медиана (нижний и верхний квартиль)	

Характеристика качества жизни больных аллергическим ринитом перед началом лечения (n=153)

Показатель	Степень тяжести*		
	Лёгкая	Средняя	Тяжёлая
Повседневная деятельность	9 (5,9%)	123 (80,4%)	21 (13,7%)
Сон	12 (7,8%)	120 (78,4%)	21 (13,7%)
Раздражительность	9 (5,9%)	120 (78,4%)	24 (15,7%)
Тревожность	27 (17,6%)	105 (68,6%)	21 (13,7%)
Головная боль	24 (15,7%)	108 (70,6%)	21 (13,7%)
Усталость	24 (15,7%)	105 (68,6%)	24 (15,7%)
Рассеянность	21 (13,7%)	111 (72,5%)	21 (13,7%)
Примечания: 1 * количество человек с процентным соотношением			

Оценка качества жизни по степени тяжести у пациентов с аллергическим ринитом перед началом лечения (n=153)

Показатель	Выраженность симптомов шкале оценки качества жизни (баллы)
Повседневная деятельность *	2,0 (±0,4)
Сон *	2,0 (±0,4)
Раздражительность *	2,0 (±0,4)
Тревожность *	1,9 (±0,5)
Головная боль *	1,9 (±0,5)
Усталость *	2,0 (±0,5)
Рассеянность *	2,0 (±0,5)
Общий балл качества жизни **	14 (13-14)
Примечания: 1 * среднее значение признака со стандартным отклонением 2 ** медиана (нижний и верхний квартиль)	

Характеристика качества жизни пациентов с аллергическим ринитом в соответствии с полом (n=153; м=72; ж=81)

Показатель	Степень тяжести*					
	Лёгкая		Средняя		Тяжёлая	
Пол	м	ж	м	ж	м	ж
Повседневная деятельность	3(4,2%)	6(7,4%)	54(75%)	69(85,2%)	15(20,8%)	6(7,4%)
Сон	3(4,2%)	9(11,1%)	54(75%)	66(81,5%)	15(20,8%)	6(7,4%)
Раздражительность	0(0%)	9(11,1%)	54(75%)	66(81,5%)	18(25%)	6(7,4%)
Тревожность	3(4,2%)	24(29,6%)	54(75%)	51(63%)	15(20,8%)	6(7,4%)
Головная боль	6(8,3%)	18(22,2%)	51(70,8%)	57(70,4%)	15(20,8%)	6(7,4%)
Усталость	12(16,6%)	12(14,8%)	42(58,3%)	63(77,8%)	18(25%)	6(7,4%)
Рассеянность	6(8,3%)	15(18,5%)	51(70,8%)	60(74%)	15(20,8%)	6(7,4%)
Примечания: 1 * количество человек с процентным соотношением						

Характеристика качества жизни пациентов с аллергически ринитом в соответствии с возрастом (n=153; 18-39 лет - 99; 40-60 лет - 54)

Показатель	Степень тяжести*					
	Лёгкая		Средняя		Тяжёлая	
Возраст	18-39 лет	40-60 лет	18-39 лет	40-60 лет	18-39 лет	40-60 лет
Повседневная деятельность	3(3%)	6(11,1%)	75(76%)	48(88,9%)	21(21%)	0
Сон	3(3%)	9(16,7%)	75(76%)	45(83,3%)	21(21%)	0
Раздражительность	6(6%)	3(5,6%)	69(70%)	51(94,4%)	24(24%)	0
Тревожность	12(12%)	15(27,8%)	66(67%)	39(72,2%)	21(21%)	0
Головная боль	6(6%)	18(33,3%)	72(73%)	54(66,7%)	21(21%)	0
Усталость	9(9%)	15(27,8%)	66(67%)	39(72,2%)	24(24%)	0
Рассеянность	6(6%)	15(27,8%)	72(73%)	39(72,2%)	21(21%)	0
Примечания:						
1 * количество человек с процентным соотношением						

Виды деятельности, которые приходится ограничивать пациентам с аллергическим ринитом в зависимости от полового признака (n=153)

Показатель	Мужчины, n=72*	Женщины, n=81*
Поездки за город	39 (54%)	48 (41%)
Физические упражнения	42 (58%)	39 (48%)
Прогулки пешком	45 (62%)	75 (93%)
Работа	54 (75%)	51 (63%)
Пребывание на открытом воздухе	36 (50%)	30 (37%)
Примечания:		
1 * количество человек с процентным соотношением		

Виды деятельности, которые приходится ограничивать пациентам с аллергическим ринитом в разных возрастных группах (n=153)

Показатель	18-39 (лет) n=99*	40-60 (лет) n=54*
Поездки за город	57 (57%)	30 (55,5%)
Физические упражнения	54 (54%)	27 (50%)
Прогулки пешком	72 (72%)	48 (88,8%)
Работа	63 (63%)	42 (77,7%)
Пребывание на открытом воздухе	51 (51%)	15 (27,7%)
Примечания:		
1 * количество человек с процентным соотношением		

Лабораторные данные больных аллергическим ринитом перед началом лечения
(n=153)

Параметр*	Характеристика
ЭКБ (нг/мл)	45,8 (41,2-51,1)
Общий IgE (Ед/мл)	375,2 (252,8-501,2)
sIgE (кЕ/л)	7,6 (2,6-13,4)
25(ОН)D (нг/мл)	16,3 (13,1-24,3)
Дефицит (≤ 20 нг/мл)	13,8 (10,4-15,2)
Недостаточность (21-29 нг/мл)	22,9 (21,8-24,3)
Адекватный уровень (≥ 30 нг/мл)	35,7 (34,1-38,4)
Примечание: * медиана (нижний и верхний квартиль)	

Характеристика пациентов по аллергенному статусу перед началом исследования (n=153)

sIgE	Маркер	n (%)	
timoфеевка	rPhl p 1	мажорный	105 (68%)
	rPhl p 2	минорный	18 (12%)
	rPhl p 4	минорный	21 (13%)
	rPhl p 5	мажорный	27 (17%)
	rPhl p 6	минорный	15 (10%)
	rPhl p 11	минорный	6 (4%)
	rPhl p 12	минорный перекрёстный	24 (15%)
береза	rBet v 1	мажорный перекрёстный	36 (23%)
	rBet v 2	минорный перекрёстный	48 (31%)
	rBet v 4	минорный перекрёстный	3 (2%)
полынь	nArt v 1	мажорный	78 (50%)
	n Art v 3	минорный перекрёстный	45 (29%)
амброзия	nAmb a 1	мажорный	81 (53%)
курай, русский чертополох	nSal k 1	мажорный	42 (27%)
подорожник	rPla I 1	мажорный	3 (2%)
японский кедр	nCry j 1	мажорный	36 (23%)
кипарис	nCup a 1	мажорный	15 (10%)
марь	rChe a 1	мажорный	9 (6%)
ольха	rAln g 1	мажорный перекрёстный	3 (2%)
пыльца орешника	rCor a 1.0101	мажорный перекрёстный	15 (10%)
свиной	nCyn d 1	мажорный	87 (56%)
платан	rPla a 2	минорный	15 (10%)
	rPla a 3	минорный перекрёстный	24 (15%)
пролесник	rMer a 1	минорный перекрёстный	54 (35%)
Примечания: 1 n (%) - количество человек с процентным соотношением			

Статус 25(ОН)D у больных аллергическим ринитом перед началом лечения
(n=153)

Показатель		25(ОН)D, n (%)		
		≤20 нг/мл	21-29 нг/мл	≥30 нг/мл
Пол	Жен, n=81	51 (63%)	18 (22,2%)	12 (14,8%)
	Муж, n=72	42 (58,3%)	12 (16,7%)	18 (25%)
Возраст	18-39, n=99	57 (58%)	21 (21%)	21 (21%)
	40-59, n=54	36 (66,6%)	9 (16,7%)	9 (16,7%)
Примечания:				
1 n (%) - количество человек с процентным соотношением				

ПРИЛОЖЕНИЕ Е

Регистрационное удостоверение препарата Антиполлин

Қазақстан Республикасының
Денсаулық сақтау министрлігі

010000, Қазақстан Республикасы,
Нұр-Сұлтан қ., Сол жағалау,
Мәңгілік Ел даңғылы, 8
(Министірліктер үйі), 5-кіреберіс
Номер НИКАД: KZ34VBN00059388



Министерство здравоохранения
Республики Казахстан

010000, Республика Казахстан,
г. Нур-Султан, Левый берег, пр. Мәңгілік
Ел, 8 (Дом Министерств), 5 подъезд

РЕГИСТРАЦИОННОЕ УДОСТОВЕРЕНИЕ РК-ЛС-5№019347

В соответствии с Кодексом Республики Казахстан «О здоровье народа и системе здравоохранения» настоящее удостоверение выдано:

1. Наименование держателя удостоверения	регистрационного	ТОО «Бурли»
2. Страна держателя регистрационного удостоверения		Казахстан

в том, что лекарственное средство зарегистрировано и разрешено к применению в медицинской практике на территории Республики Казахстан.

Информация о зарегистрированном лекарственном средстве

3. Торговое наименование препарата	Антиполлин полынь
4. Для отечественных производителей торговое наименование для экспорта	
5. Международное непатентованное название (при наличии)	Нет данных
6. Лекарственная форма	Таблетки для рассасывания
7. Дозировка	
8. Фасовка	По 6 таблеток в контурной ячейковой упаковке. По 9 контурных ячейковых упаковок в коробке из картона.
9. Код АТХ	V01AA02 Аллергены пыльцы травы
10. Состав активных веществ	Основной экстракт аллергена пыльцы полыни 0,0001 нет данных
11. Срок хранения	2 года
12. Порядок отпуска (по рецепту, без рецепта)	По рецепту

Информация о производителе лекарственного средства

№	Тип организации или участок производства	Наименование организации	Страна
1	Производитель	ТОО «Бурли»	Казахстан
1.1	Предприятие-упаковщик		
1.1.1	первичная	ТОО «Бурли»	Казахстан
1.1.1	вторичная	ТОО «Бурли»	Казахстан
2			

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе.
Электронный документ сформирован на портале www.elicense.kz. Проверить подлинность электронного документа вы можете на портале www.elicense.kz.
Электронный документ сформирован на портале www.elicense.kz. Проверить подлинность электронного документа вы можете на портале www.elicense.kz.



Қазақстан Республикасының
Денсаулық сақтау министрлігі

010000, Қазақстан Республикасы,
Нұр-Сұлтан қ., Сол жағалау,
Мәңгілік Ел даңғылы, 8
(Министірліктер үйі), 5-кіреберіс
Номер НИКАД: KZ34VBN00059388



Министерство здравоохранения
Республики Казахстан

010000, Республика Казахстан,
г. Нур-Султан, Левый берег, пр. Мәңгілік
Ел, 8 (Дом Министерств), 5 подъезд

РЕГИСТРАЦИОННОЕ УДОСТОВЕРЕНИЕ
РК-ЛС-5№019347

1.2	Производитель, осуществляющий контроль качества	ТОО «Бурли»	Казахстан
1.3	Производитель, ответственный за выпуск серий	ТОО «Бурли»	Казахстан

Дата государственной регистрации (перерегистрации): 01.04.2022г.
Действительно до: Бессрочно
Дата внесения изменений: 30.12.2022г., №N059394 решения
Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): КАШКЫМБАЕВА ЛЯЗЯТ РСЫМБЕКОВНА

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе.
Бұл құжат РК-2003 жылдың 7 қаңтарындағы «Электрондық құжат және электрондық қол қою туралы заңның» 7 бабын, 1 тармағына сәйкес қағаз бетіндегі заңмен тең.
Электрондық құжат www.elicense.kz порталында қурылған. Электрондық құжат түпнұсқасын www.elicense.kz порталында тексеріңіз.
Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе. Электронный документ сформирован на портале www.elicense.kz. Проверить подлинность электронного документа вы можете на портале www.elicense.kz.



Свидетельство о государственной регистрации



ТАМОЖЕННЫЙ СОЮЗ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ, РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН И РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Комитет по защите прав потребителей Министерства национальной экономики Республики
Казахстан
Заместитель Председателя Комитета по защите прав потребителей Министерства национальной
экономики Республики Казахстан

(уполномоченный орган Стороны, руководитель уполномоченного органа, замещающий административно-территориального образования)

СВИДЕТЕЛЬСТВО о государственной регистрации

№ KZ.16.01.97.003.E.004684.07.15 от 31.07.2015 г.

Продукция:
Биологически активная добавка к пище "Антиполлин" в упаковке 9 блистеров по 6 таблеток.
Поддерживающий курс в упаковке 2 блистера по 6 таблеток. Изготовлена в соответствии с
документами: СТ ТОО 38247571-01-2006 изменения №1. Изготовитель (производитель): ТОО
"Бурли", 050002, г. Алматы, ул. Макатаева, 34. Республика Казахстан. Получатель: ТОО
"Бурли", 050002, г. Алматы, ул. Макатаева, 34. Республика Казахстан.

(наименование продукции, нормативные и (или) технические документы, в соответствии с которыми изготовлена продукция, наименование
и место нахождения изготовителя (производителя), получателя)

соответствует
ТР ТС 021/2011, утв. Решением КТС от 09.12.2011 г. №880; ТР ТС 022/2011, утв. Решением
КТС от 09.12.2011 г. №881.

прошла государственную регистрацию, внесена в Реестр свидетельств о государственной
регистрации и разрешена для производства, реализации и использования
для реализации населению через аптечную сеть, специализированные магазины, отделы
торговой сети в качестве биологически активной добавки к пище

Настоящее свидетельство выдано на основании (перечислить рассмотренные протоколы
исследований, наименование организации (испытательной лаборатории, центра), прово-
дившей исследования, другие рассмотренные документы):
Протокол испытаний ИЛ ТОО "НУТРИТЕСТ" №671Р от 05.09.2014 г., экспертное заключение
№ 02/ЭС-0113-11 от 03.09.2011 г., выдано взамен СГР № KZ.16.01.97.003.E.004674.07.15 от
24.07.2015 г., приказ КЗПП МНЭ РК №183-ОД от 24.07.2015 г.

Срок действия свидетельства о государственной регистрации устанавливается на весь период
изготовления продукции или поставок подконтрольных товаров на территорию таможенного
союза

Подпись, ФИО, должность уполномоченного лица,
выдавшего документ, и печать органа (учреждения).

М.Толеутай

(Ф.И.О. / подпись)



№ 0034707

ПРИЛОЖЕНИЕ Ж

Протоколы аллерген-специфической иммунотерапии

Стандартная схема АСИТ препаратом «Антиполлин» в течение 10 недель (2,5 месяца)

Блистер	Дозировка (PNU, единица белкового азота)	Кратность применения	Длительность применения
Начальный курс			
№1	0,0001	по 1 таблетке каждый день	6 дней
№2	0,001	по 1 таблетке каждый день	6 дней
№3	0,01	по 1 таблетке каждый день	6 дней
№4	0,1	по 1 таблетке каждый день	6 дней
№5	1	по 1 таблетке каждый день	6 дней
1 визит к лечащему врачу – 30 день			
Основной курс			
№6	10	по 1 таблетке каждый день	6 дней
№7	100	по 1 таблетке каждый день	6 дней
№8	1000	по 1 таблетке через 1 день	12 дней
2 визит к лечащему врачу – 54 день			
Поддерживающий курс			
№9	1000	по 1 таблетке через 2 дня	18 дней
3 визит к лечащему врачу – 72 день			

Адаптированная схема АСИТ препаратом «Антиполлин» в комплексе с
холекальциферолом в течение 10 недель (2,5 месяца)

Блистер	Дозировка (PNU, единица белкового азота)	Кратность применения	Дозировка холекальциферола (МЕ)	Длительность применения
Начальный курс				
№1	0,0001	по 1 таблетке каждый день	Ежедневно в соответствии с потребностью	6 дней
№2	0,001	по 1 таблетке каждый день	Ежедневно в соответствии с потребностью	6 дней
№3	0,01	по 1 таблетке каждый день	Ежедневно в соответствии с потребностью	6 дней
№4	0,1	по 1 таблетке каждый день	Ежедневно в соответствии с потребностью	6 дней
№5	1	по 1 таблетке каждый день	Ежедневно в соответствии с потребностью	6 дней
1 визит к лечащему врачу – 30 день				
Основной курс				
№6	10	по 1 таблетке каждый день	Ежедневно в соответствии с потребностью	6 дней
№7	100	по 1 таблетке каждый день	Ежедневно в соответствии с потребностью	6 дней
№8	1000	по 1 таблетке через 1 день	Ежедневно в соответствии с потребностью	12 дней
2 визит к лечащему врачу – 54 день				
Поддерживающий курс				
№9	1000	по 1 таблетке через 2 дня	Ежедневно в соответствии с потребностью	18 дней
3 визит к лечащему врачу – 72 день				

ПРИЛОЖЕНИЕ И

Дневник контроля нежелательных реакций

Дата						
День приёма						
Дозировка						
Зуд в ротовой полости						
Жжение в ротовой полости						
Отёчность в ротовой полости						
Першение в горле						
Тошнота						
Рвота						
Изжога						
Диарея						
Боли в животе						
Другие нежелательные явления						
Применяемые препараты						

Условные обозначения:

Степень выраженности побочных реакций оценивается по следующей шкале:

0 – отсутствие побочной реакции;

1 - побочный эффект лёгкой степени выраженности, самостоятельно купируемый в течение 30 минут после приёма сублингвальных таблеток аллергена;

2 - побочный эффект средней степени выраженности, чётко ощущаемый в течение более чем 30 минут, порой требующий приёма симптоматической терапии (антигистаминные препараты, деконгестанты);

3 - побочный эффект тяжёлой степени выраженности, тяжело переносится, возникает ежедневно, требует регулярного приёма симптоматических препаратов (антигистаминные препараты, деконгестанты), иногда необходимо временное прекращение лечения.

ПРИЛОЖЕНИЕ К

Решение Комитета по биоэтике

**Решение Комитета по биоэтике
НАО «Медицинского университета Карагады»**

Заседание № 14 _____
Протокол № 14 _____

Дата (Д/М/Г) 11.03.2019г.
Присвоенный номер 31 _____

Название протокола: «Биомаркеры эффективности аллерген-специфической иммунотерапии у больных с сезонными аллергическими заболеваниями».					
Основной исследователь:	Измайлович Марина Рашидовна				
Институт:	НАО «МУК»				
Рассмотренные элементы	<input checked="" type="checkbox"/> Приложены <input type="checkbox"/> Не приложены				
Повторное рассмотрение <input type="checkbox"/> да <input checked="" type="checkbox"/> Нет	Дата предыдущего рассмотрения:				
Решение:	<input checked="" type="checkbox"/> Разрешено (Р) <input type="checkbox"/> Разрешено с рекомендациями (Рек) <input type="checkbox"/> Повторная заявка (ПЗ) <input type="checkbox"/> Не разрешено (НР)				
№.	Голосование членов КБЭ	решение			
		Р	Рек	ПЗ	НР
1.	Молотов-Лучанский В.Б.	✓			
2.	Мациевская Л.Л.	✓			
3.	Куаныш Ж.М.	✓			
4.	Агеев Д.В.	✓			
5.	Бадиров Р.М.	✓			
6.	Бакирова Р.Е.	✓			
7.	Битнер Е.С.	✓			
8.	Блок О.Г.	✓			
9.	Вистерничан О.А.	✓			
10.	Калиева Ш.С.	✓			
11.	Касапиди Д.И.	✓			
12.	Омаркулов Б.К.	✓			
13.	Понамарева О.А.	✓			
14.	Сорокина М.А.	✓			
15.	Тулугтаева С.Т.				
16.	Никифорова С.А.	✓			

Примечание: Р - Разрешено; Рек – Разрешено с рекомендациями;
ПЗ – Повторная заявка; НР – Не разрешено

Подпись: _____

Председатель, д.м.н., профессор
Молотов-Лучанский В.Б.



.....

Ответственный секретарь
Куаныш Ж.М.

Дата: 11.03.2019г.



ЛОКАЛЬНАЯ КОМИССИЯ ПО БИОЭТИКЕ
НАО «МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ КАРАГАНДЫ»

100000, Караганда, халасы, Гоголь көшесі, 40
тел: +7 (7212) 50-39-30 (1744)
E-mail: lkbaomuk@gmail.com

100000, город Караганда, улица Гоголь, 40
тел.: +7 (7212) 50-39-30 (1744)
E-mail: lkbaomuk@gmail.com

**Письмо-заключение ЛКБ НАО МУК
по заявке Измайлович М.Р.
(присвоенный №31а от 11.03.2019 г.).**

**Выписка из протокола № 7
Заседания Локальной Комиссии по биоэтике
при Медицинском университете Караганды
от 27 марта 2023 года**

г. Караганда, НАО «Медицинский университет Караганды»
Председатель заседания: Вистерничан Ольга Александровна.

Повестка заседания

Рассмотрение первичной заявки на проведение исследования по протоколу
**«Биомаркеры эффективности аллерген-специфической иммунотерапии у
больных с сезонными аллергическими заболеваниями»**

Спонсор исследования – отсутствует.

Заявитель – Измайлович Марина Рашидовна, докторант PhD
по специальности «Медицина НАО «Медицинский университет Караганды».

Слушали: Заключение эксперта по этической экспертизе касательно
предоставленных документов.

Для рассмотрения представлены следующие документы:

1. Заявление на одобрение;
2. Заявление в произвольной форме по внесению дополнений;
3. Форма заявки на поправки к протоколу исследования;
4. Декларация о конфликте интересов главного исследователя;
5. Протокол исследования, версия 1.0 на русском языке;

Заключение

**Одобрить проведение исследования по протоколу «Биомаркеры
эффективности аллерген-специфической иммунотерапии у больных с
сезонными аллергическими заболеваниями»**

Главный исследователь: Измайлович Марина Рашидовна, докторант PhD по специальности «Медицина НАО «Медицинский университет Караганды».

База исследования:

1. Областной Аллергологический Центр, г. Караганда, ул. Терешковой 29

Спонсор исследования – *отсутствует.*

Представлять промежуточные отчеты каждые 12 месяцев с момента начала исследования, а также заключительный отчет после завершения исследования.

Заявитель – Измайлович Марина Рашидовна

Председатель



О. А. Вистерничан

Дата: 27.03.2023 г..

ПРИЛОЖЕНИЕ Л

Информированное согласие на участие в клиническом исследовании на тему: «Биомаркеры эффективности аллерген-специфической иммунотерапии у больных с сезонными аллергическими заболеваниями»

Руководитель исследования: д.м.н., профессор, заведующая кафедрой клинической иммунологии, аллергологии и микробиологии Газалиева Меруерт Арстановна.

Ответственный исследователь: докторант PhD по специальности 6D110100 «Медицина» Измайлович Марина Рашидовна.

Данная процедура проводится добровольно, пациент вправе отказаться от предложенных исследований.

Стоимость участия для пациентов – бесплатно.

Вся полученная информация строго конфиденциальна и разглашению не подлежит.

При проведении исследования степень риска является нулевой. Исследование будет проводиться с соблюдением всех требований и мер безопасности.

Критериями прерывания участия отдельных участников исследования является: наличие сопутствующей соматической патологии.

Потенциальная польза для участника заключается в возможности предупреждения развития ряда иммунных осложнений, получения патогенетического лечения основного заболевания.

Пациенту необходимо выполнять следующие манипуляции:

1. Будет производиться детальный опрос пациента по основному заболеванию и анкетирование.
2. Доктор будет производить клинический осмотр пациента.
3. Для детализации определения причинно-значимых аллергенов у пациентов будет производиться забор крови из вены утром натощак.
4. После проведения необходимого исследования, пациент получает соответствующее лечение – прием аллерген-специфического препарата компании «Бурли».

Дополнительную информацию о ходе исследования пациент может получить по телефону: 87789773886

Информированное письменное согласие пациента на проведение
перечисленных выше исследований

Я, _____, осведомлён врачом-исследователем о характере планируемого клинического исследования «Биомаркеры эффективности аллерген-специфической иммунотерапии у больных с сезонными аллергическими заболеваниями».

Я получил письменную и устную информацию о целях, задачах, характере предстоящего клинического исследования.

Имел возможность обсудить с исследователем все интересующие меня вопросы и получить разъяснения по ним.

Добровольно соглашаюсь принять участие в клиническом исследовании, извещён, что имею право отказаться или в любой момент прекратить участие в данном исследовании, не объясняя причин своего решения.

Согласен выполнять инструкции, добросовестно сотрудничать с врачом-исследователем и немедленно сообщать ему о любых рода нарушениях со стороны моего здоровья, изменениях моего самочувствия.

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

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

На двух (2) страницах.

Подпись участника исследования _____

Дата _____

Подтверждаю, что подробно объяснил цель, возможный риск клинического испытания участнику исследования

Подпись ответственного исследователя _____

Дата _____