

На правах рукописи

Жукова Наталья Николаевна

**РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ
ЗАБОЛЕВАНИЙ В САМАРСКОМ РЕГИОНЕ И
ОПТИМИЗАЦИЯ ЛЕЧЕНИЯ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ
ЗАБОЛЕВАНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С СЕНСИБИЛИЗАЦИЕЙ К
ПЫЛЬЦЕ СОРНЫХ ТРАВ (АМБРОЗИИ)**

14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Самара – 2021

Работа выполнена в Частном учреждении образовательной организации высшего образования «Медицинский университет «Реавиз» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, г. Самара.

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент

Манжос Марина Валентиновна

Официальные оппоненты:

Ненашева Наталья Михайловна - доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра аллергологии и иммунологии, профессор кафедры.

Мигачева Наталья Бегиевна - доктор медицинских наук, доцент, Федеральная государственная бюджетная организация высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра педиатрии ИПО, доцент кафедры.

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «__» _____ 202 года в __ часов на заседании Диссертационного совета Д.208.046.02 при Федеральном бюджетном учреждении науки «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по адресу: 125212, г. Москва, ул. Адмирала Макарова, 10.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Федерального бюджетного учреждения науки «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по адресу: 125212, г. Москва, ул. Адмирала Макарова, д.10 и на сайте: <http://www.gabrich.ru>.

Автореферат разослан «__» _____ 202 г.

**Ученый секретарь
диссертационного совета,
кандидат медицинских наук**

Новикова Лидия Ивановна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Проблема аллергических заболеваний является на сегодняшний момент одной из самых актуальных в современной медицине в связи с неуклонным ростом заболеваемости, нарастанием тяжести течения патологии, резистентностью к проводимой терапии. По данным различных источников от 1 до 18% (более 339 млн.) человек в мире страдают от бронхиальной астмы (GINA, 2020). В Самарской области в 2018 году было зарегистрировано более 35 тыс. взрослых пациентов с бронхиальной астмой (Александрова Г.А. и соавт., 2019).

Результаты проводимых исследований свидетельствуют о том, что распространенность аллергического ринита составляет от 10 до 40% в мире (Brożek J.L. et al., 2017). Поллиноз, как частный случай аллергического ринита, занимает от 6 до 39% в структуре аллергической патологии (Горячкина Л.А. и соавт., 2009). Максимальный уровень заболеваемости аллергическим ринитом приходится на молодой возраст – 18-24 года, и затрагивает наиболее трудоспособное население.

Бронхиальная астма и аллергический ринит существенно ухудшают качество жизни, профессиональную деятельность, приводят к значительным экономическим затратам государства на их лечение, представляя собой медико-социальную проблему (GINA, 2020).

Для Самары характерен длительный период очень высокого риска развития сезонного аллергического ринита с третьей декады июля по третью декаду августа. На этот период приходится до 59% случаев обострения поллиноза. Это связано с высокой концентрацией в данное время в воздухе пыльцы сорных трав – амброзии и полыни. При этом удельный вес пыльцы амброзии составляет от 44% до 73%, полыни – от 4 до 19% таксонов за летне-осенний период пыления (Манжос М.В. и соавт., 2019).

Пыльца амброзии и полыни обладает выраженными аллергенными свойствами, что отражается на особенностях течения сезонного аллергического ринита. Амброзия способна вызывать симптомы аллергии при концентрации 5-10 п.з. в м³ (Buters J. et al., 2015). Маленькие размеры пыльцы амброзии способствуют более глубокому проникновению в дыхательные пути и чаще являются причиной развития бронхиальной астмы.

Исследователи прогнозируют увеличение вдвое количества пациентов, сенсibilизированных к амброзии в Европе к 2041-2060 гг. (Lake I.R. et al., 2017). Так, в Германии за последние 20 лет уже отмечено увеличение сенсibilизации к амброзии в 2 раза (Forkel S. et al., 2020).

Род Амброзия включает 42 вида, два из которых – Амброзия полыннолистная (*Ambrosia artemisiifolia*) и Амброзия трехраздельная (*Ambrosia trifida*) – наиболее часто вызывают развитие аллергии и астматических симптомов. Оба вида Амброзии внесены в единый перечень карантинных объектов Евразийского Экономического Союза.

Карантинные зоны по Амброзии трехраздельной (*Ambrosia trifida*) установлены в 20 субъектах РФ. При этом существуют районы, где *Ambrosia trifida* является преобладающим видом – в Самарском регионе она занимает более 45% от общего числа земель в области и больше 85% в г. Самаре (Национальный доклад о карантинном фитосанитарном состоянии территории РФ в 2019 г., Россельхознадзор).

Единственным методом лечения аллергических заболеваний, влияющим на патогенетические механизмы развития заболевания, способствующим замедлению прогрессирования аллергического ринита и развития бронхиальной астмы, является аллерген-специфическая иммунотерапия (Jacobsen L. et al., 2007; Jutel M. et al., 2015).

Эффективность иммунотерапии определяется множеством факторов, среди которых важное значение имеют верно поставленный диагноз, точно выявленный причинный аллерген, правильный отбор пациентов на лечение, высокая приверженность

к терапии (Cox L. et al., 2011; Bender V.G. et al., 2014, Brožek L. et al., 2017). Проведение диагностики и лечения аллергических заболеваний, исходя из концепции персонализированной медицины, позволяет увеличить число пациентов с хорошими и отличными результатами терапии.

Все это доказывает актуальность исследования вопросов распространенности, характера сенсибилизации, приверженности к терапии больных с аллергическими заболеваниями для оптимизации лечения пациентов с учетом флористических особенностей региона.

Степень разработанности темы исследования

Общепризнанным является факт сильных перекрестных реакций между *Ambrosia trifida* и *Ambrosia artemisiifolia*, хотя аллергенные свойства *Ambrosia trifida* ниже, чем *Ambrosia artemisiifolia* (Würtzen P.A. et al., 2020). Однако существуют исследования, в которых показано, что *Ambrosia artemisiifolia* и *Ambrosia trifida* не являются аллергенно-эквивалентными видами (Asero R. et al., 2005).

Описано более десятка алергокомпонентов амброзии полыннолистной и выделено 3 компонента амброзии трехраздельной (по номенклатуре Международного союза иммунобиологических обществ – IUIS). Клиническая значимость всех аллергенов амброзии, их аллергенная активность продолжают исследоваться (Chen K.W. et al., 2018).

В настоящее время для лечения аллергических заболеваний, вызванных сенсибилизацией к амброзии, используют экстракт пыльцы амброзии полыннолистной или препараты, содержащие только главный алергокомпонент Amb a1. В России препараты, содержащие экстракт пыльцы вида *Ambrosia trifida*, не зарегистрированы.

В настоящее время продолжают изучаться региональные особенности аллергических заболеваний, связанные с влиянием доминирующих видов растений на развитие заболевания. В Самаре

изучение sIgE-профиля пациентов с аллергией к разным видам амброзии и влияние его на результаты аллерген-специфической иммунотерапии ранее не проводилось, что снижает эффективность профилактических мероприятий.

В повышении эффективности проводимой терапии важная роль принадлежит комплаентности (приверженности) пациентов. В 41-93% случаев рекомендованные сроки аллерген-специфической иммунотерапии сокращаются пациентами самостоятельно (Lemberg M.L. и соавт., 2017). Приверженность к лекарственной терапии больных с хроническими заболеваниями составляет около 50% (по данным ВОЗ).

Недостаток информации о приверженности к лечению пациентов с аллергическими заболеваниями верхних дыхательных путей и возможностях ее повышения, определение особенностей sIgE спектра у пациентов с аллергией к разным видам амброзии для оптимизации медицинской помощи пациентам с сенсibilизацией к пыльце сорных трав, явились основными вопросами, требующими решения в настоящем исследовании.

Цель исследования – изучить особенности распространения аллергических заболеваний в Самарском регионе для повышения эффективности диагностики и лечения пациентов с сенсibilизацией к сорным травам (амброзии).

Задачи исследования:

1. Изучить динамику распространенности аллергических заболеваний верхних дыхательных путей в Самарском регионе по данным обращаемости за 17 лет (2001-2018 гг.).
2. Оценить приверженность пациентов с патологией верхних дыхательных путей к иммунотерапии и неспецифическому лечению.
3. Определить динамику изменения спектра сенсibilизации у больных с аллергическими заболеваниями верхних дыхательных путей в г. Самаре за период с 2012 по 2018 гг.
4. Установить региональные особенности sIgE-профиля (Amb a1, Amb t) пациентов с сенсibilизацией к пыльце амброзии в г. Самаре с использованием метода молекулярной диагностики.

5. Изучить клиническую и иммунологическую эффективность аллерген-специфической иммунотерапии аллергоидом амброзии полыннолистной у больных с сенсibilизацией к амброзии трифида (Amb t).

Научная новизна

Исследована динамика распространенности аллергических заболеваний верхних дыхательных путей в Самарской области за 17 лет (2001-2018 гг.) по данным обращаемости.

Впервые получены сведения об особенностях приверженности пациентов с патологией верхних дыхательных путей к специфической иммунотерапии и неспецифическому лечению.

Впервые получены региональные данные о динамике спектра сенсibilизации у больных с аллергическими заболеваниями верхних дыхательных путей в г. Самаре за период с 2012 по 2018 гг.

Впервые установлены региональные особенности sIgE-профиля пациентов с сенсibilизацией к пыльце амброзии в г. Самаре.

Получены новые сведения о клинической и иммунологической эффективности аллерген-специфической иммунотерапии аллергоидом амброзии полыннолистной у больных с сенсibilизацией к амброзии трифида (Amb t) в г. Самаре.

Доказана высокая диагностическая значимость определения sIgE-АТ к Amb t у больных с клиническими проявлениями поллиноза в осенне-летний период палинации.

Теоретическая и практическая значимость работы

Теоретическая значимость диссертационного исследования состоит в научном обосновании изучения этиологических факторов развития поллиноза в определенной местности, углублении и систематизации знаний об амброзийном поллинозе и

аллергокомпонентной диагностике для повышения эффективности аллерген-специфической иммунотерапии.

Практическая значимость диссертационного исследования состоит в определении современных тенденций распространенности аллергического ринита и бронхиальной астмы в Самарском регионе в течение 17-летнего периода, в оценке изменения спектра сенсibilизации за семилетний период у больных с аллергическими заболеваниями, выявлении sIgE-профиля к амброзии у больных, проживающих на территориях, обильно заселенных видом *Ambrosia trifida*, и находящихся под влиянием определенных этиологических факторов и условий среды, что будет способствовать повышению качества диагностики, положительно влиять на эффективность аллерген-специфической иммунотерапии у пациентов, сенсibilизированных к амброзии, а также позволит более точно прогнозировать результаты лечения.

Полученные в диссертационном исследовании данные позволяют привлечь внимание специалистов первичного звена к проблеме аллергических заболеваний у детей и взрослых, являются основанием для комплексной диагностики сезонного аллергического ринита у больных с сенсibilизацией к сорным травам, дают возможность оценивать клиническую и иммунологическую эффективность специфической терапии аллергеном амброзии полыннолистной в г. Самаре и прогнозировать результаты лечения.

Внедрение в практику работы врачей различных специальностей, работающих с пациентами, страдающими аллергическими заболеваниями, данных о способах повышения приверженности к терапии позволит повысить эффективность лечебных программ. Полученные результаты исследования могут быть использованы при составлении методических рекомендаций и пособий для практикующих врачей.

Методология и методы исследования

Методология исследования спланирована в соответствии с задачами диссертационного исследования. В работе были применены методы клинического, аллергологического, иммунологического исследования и вариационной статистики для обработки полученных результатов.

Клинико-аллергологическое обследование проведено 1526 пациентам с симптомами ринита с апреля по сентябрь. Аллергологическое обследование проведено методом кожного тестирования с применением стандартного набора диагностических аллергенов (ФГУП НПО «Микроген», Ставрополь).

Диагноз поллиноза устанавливали на основании анамнеза, клинических проявлений и данных аллергологического обследования в соответствии с современными международными рекомендациями (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA), 2008; Bousquet J., 2015).

Исследование приверженности к терапии было проведено с помощью стандартизированного опросника. Анализировалась общая приверженность к лечению, а также приверженности к медицинскому сопровождению, изменению образа жизни, лекарственной терапии. Показатели более 76% свидетельствовали о высокой приверженности пациентов к лечению, от 51% до 75% оценивались как удовлетворительные. За неудовлетворительные результаты принимали показатели менее 50% (Николаев Н.А. и соавт., 2018).

Определение sIgE-профилей с использованием метода молекулярной диагностики проведено у 97 больных с поллинозом: исследовались IgE-АТ к главному аллергокомпоненту амброзии полыннолистной (Amb a1) и экстракту амброзии трехраздельной (Amb t). Исследование проведено иммунофлюоресцентным методом с помощью диагностической тест-системы ImmunoCap (ThermoFisherScientific, Sweden) на приборе Phadia 250.

Пациентам (n=42) с подтвержденной сенсibilизацией к пыльце амброзии трехраздельной (Amb t) и отсутствием IgE-АТ к Amb a1 проведено исследование уровней цитокинов (IL-4, IL-10, IFN- γ) и содержания IgG4-антител к амброзии полыннолистной и амброзии трифида с использованием метода твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА). Исследование проведено на планшетном фотометре Infiniti F50 (Tecan Austria GmbH, Австрия) с помощью диагностических иммуноферментных тест-систем для определения IL-4, IL-10, IFN- γ (ООО «Цитокин», Россия), IgG4 (Specific IgG4 ELISA, Dr. Fooke, Германия) в лаборатории иммунохимии ФГБУ ИФАВ РАН.

В план клинико-функционального обследования пациентов входили следующие исследования: общие анализы крови и мочи, рентгенография органов грудной клетки и придаточных пазух носа, исследование функции внешнего дыхания с оценкой обратимости бронхиальной обструкции. При наличии показаний пациентам дополнительно проводились консультации у следующих специалистов: оториноларинголог, пульмонолог.

Аллерген-специфическая подкожная иммунотерапия аллергоидом амброзии полыннолистной проведена 27 пациентам с сенсibilизацией к амброзии трифида (Amb t) в возрасте от 14 до 55 лет (8 детей и 19 взрослых) предсезонно, согласно инструкции к препарату (НПО «Микроген»).

Оценка эффективности иммунотерапии проводилась по общепринятой четырехбалльной системе (по А. Д. Адо). За отличный результат (4 балла) принималось отсутствие симптомов поллиноза и потребности в лекарственных препаратах в сезон пыления. При хороших результатах лечения (3 балла) имелись незначительные симптомы заболевания и минимальная потребность в медикаментозной терапии. Удовлетворительный результат (2 балла) – симптомы заболевания оставались, вдвое снижалась потребность в лекарственных средствах. Неудовлетворительный результат (1 балл) – состояние больного не изменилось или ухудшилось. Использовалась шкала оценки назальных симптомов с учетом потребности в медикаментозной

терапии согласно общепринятой методике (Recommendations for the standardization of clinical outcomes used in allergen immunotherapy trials for allergic rhinoconjunctivitis: an EAACI Position Paper, Pfaar O. et al., 2014). Применялась 100-миллиметровая визуально-аналоговая шкала оценки выраженности симптомов аллергического ринита (Bousquet P.J., 2007), где 0 – это отсутствие жалоб и симптомов, а 100 – максимально выраженные проявления. Результаты от 0 до 50 свидетельствуют о контролируемом течении аллергического ринита, от 50 и выше – о неконтролируемом течении аллергического ринита.

При статистической обработке данных применялись непараметрические методы статистического анализа: проверка равенства связанных измерений внутри группы с использованием критерия Вилкоксона (W), критерия Манна-Уитни (U), для множественных выборок использовался критерий Краскела-Уоллиса (H) и критерий Фридмана (F), ранговый корреляционный анализ по Спирмену (r_s). Значимость различия для частотных показателей анализировали с помощью таблиц сопряженности с применением критерия χ^2 . Рассчитывали доверительные интервалы для признаков - медианы. Параметры, приводимые далее в работе, имеют следующие обозначения: $M \pm m$ – среднее и ошибка среднего, n – объем анализируемой подгруппы, Me (Q_1 ; Q_3) – медиана и квартили, p – достигнутый уровень значимости, $\pm 95\%$ – двусторонние 95%-ные доверительные интервалы для медианы. Критическое значение уровня значимости принимали равным 5%. Статистическая обработка результатов проводилась с использованием специализированного лицензированного программного обеспечения AtteStat, версия 10.5.1., статистических формул программы Microsoft Excel, версия 5.0 с использованием соответствующих методик.

Положения, выносимые на защиту

1. С 2001 по 2018 гг. в г. Самаре отмечается рост распространенности бронхиальной астмы среди всех

возрастных групп, аллергического ринита – среди детей и подростков и снижение показателей распространенности аллергического ринита среди взрослого населения. Пациенты с аллергическими заболеваниями верхних дыхательных путей характеризуются более высокой приверженностью к лечению и готовностью к медицинскому сопровождению, чем к изменению образа жизни.

2. Сенсibilизация к сорным травам остается доминирующей в регионе, важным этиологическим фактором является амброзия трифида.
3. Аллерген-специфическая иммунотерапия аллергоидом амброзии полыннолистной у пациентов с сенсibilизацией к амброзии трифида (Amb t) позволяет получить хорошие и удовлетворительные результаты у 77% пациентов и сопровождается изменением профиля цитокинов – снижением уровня IL-4, изменением соотношения IL-4/IL-10. У 23% пациентов, получавших АСИТ, терапия была неэффективной.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов диссертационного исследования подтверждается соответствием ряда показателей результатам исследований ведущих отечественных и зарубежных специалистов, обеспечивается достаточным объемом выборки (1526 пациентов с симптомами ринита, из которых 1096 пациентов с подтвержденным диагнозом «поллиноз») и применением современных методов статистического анализа.

Апробация работы проведена на совместном заседании коллективов кафедр внутренних болезней, клинической медицины, медико-биологических дисциплин, морфологии и патологии, общественного здоровья и здравоохранения Частного учреждения образовательной организации высшего образования «Медицинский университет «Реавиз» (протокол заседания №5 от 22.06.2021).

Материалы диссертационного исследования представлены на конференциях: Петербургский международный форум оториноларингологов России (Санкт-Петербург, 2018, 2019), Российский национальный конгресс «Человек и лекарство» (Москва, 2018, 2019, 2020), Межвузовская научно-практическая конференция студентов и молодых ученых с международным участием (Самара, 2020, 2021), XXX Национальный конгресс по заболеваниям органов дыхания с международным участием (Москва, 2020), Первый конгресс по молекулярной аллергологии (МАС-2020) (Москва, 2020), III Научно-практическая конференция в формате онлайн «Аллергология и иммунология: от инноваций к практике» (Москва, 2021).

Личный вклад автора

Анализ данных литературы по теме диссертации, разработка дизайна исследования, сбор первичного клинического материала, статистическая обработка и анализ данных выполнены лично автором.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 21 работа, из них 9 – в научных журналах и изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ для опубликования основных научных результатов диссертаций.

Внедрение в практику

Результаты работы используются в учебном процессе на кафедре внутренних болезней Частного учреждения образовательной организации высшего образования «Медицинский университет «Реавиз» в рамках преподавания курсов «Иммунология» и «Клиническая иммунология» для студентов лечебного и стоматологического факультетов, в рамках

курсов повышения квалификации для врачей, а также в работе врачей аллергологов-иммунологов в г. Самаре.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 106 страницах, состоит из введения, обзора литературы, главы «Материалы и методы исследования», главы собственных исследований, главы обсуждения результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка используемой литературы. Работа иллюстрирована 11 таблицами, 19 рисунками. В библиографическом указателе приведены 244 источника, в том числе 63 работы отечественных и 181 работа зарубежных авторов.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Работа выполнена в Частном учреждении образовательной организации высшего образования «Медицинский университет «Реавиз», г. Самара.

Дизайн исследования включает 2 этапа – анализ распространенности аллергического ринита (АР) и бронхиальной астмы (БА) в Самарской области по данным обращаемости, клинико-аллергологические, иммунологические исследования, а также изучение приверженности к лечению (рисунок 1, 2).



Рисунок 1 - Дизайн исследования.



Рисунок 2 - Схема проведения аллерген-специфической иммунотерапии (АСИТ) и оценки клиничко-иммунологической эффективности.

Исследование распространенности и заболеваемости населения проводилось ретроспективно по данным годовых форм федерально-статистического наблюдения (форма №12) г. Самары и Самарской области за 2001-2018 гг. в сравнении с соответствующими показателями по РФ.

Клиничко-аллергологические исследования проведены 1526 пациентам (691 женщины и 835 мужчин) с симптомами ринита. Из них было 883 ребенка (средний возраст $10,4 \pm 0,13$ лет) и 643 взрослых (средний возраст $34,64 \pm 0,44$ лет).

Аллергологическое обследование проведено методом прик-теста с применением диагностических аллергенов (ФГУП НПО «Микроген», Ставрополь). Использовался набор серийных пылевых диагностикумов (16 наименований) – ольха клейкая, береза висячая, клен ясенелистный, лещина обыкновенная, ежа сборная, овсяница луговая, тимopheевка луговая, пырей ползучий, мятлик луговой, полынь горькая, амброзия полыннолистная, лебеда татарская, подсолнечник однолетний, конопля сорная, циклахена дурнишниковлистная, одуванчик лекарственный. Оценка результатов кожного тестирования производилась через 20 минут согласно инструкции к аллергенам.

Исследование приверженности к терапии было проведено у 270 человек (из них 174 пациента с аллергическими заболеваниями (АЗ) респираторного тракта, и 96 человек – с хроническими заболеваниями носа и околоносовых пазух неаллергического генеза). Средний возраст пациентов группы I (с АЗ) составил $22,3 \pm 1,1$ года. Средний возраст пациентов группы II (с не АЗ) составил $35,8 \pm 1,5$ года. В группе I количество женщин составляло 52,3% (91/174), мужчин 47,7% (83/174). В группе сравнения (группа II) – женщин 63,5% (61/96), мужчин 36,5% (35/96).

Для оценки sIgE-профиля пациентов с амброзийным поллинозом использовалась молекулярная аллергокомпонентная диагностика (Amb a1) и определение IgE-АТ к экстракту амброзии трифида (Amb t). Всего обследовано 97 пациентов с положительными результатами кожных проб (КП) и 38 пациентов с отрицательными/сомнительными результатами КП с аллергеном амброзии полыннолистной.

Для проведения АСИТ отобрано 27 пациентов с сенсibilизацией к пыльце амброзии трехраздельной и отсутствием IgE-АТ к Amb a1 в возрасте от 14 до 55 лет, из них детей 8, взрослых – 19 человек. Один пациент впоследствии досрочно закончил лечение и был исключен из группы исследования. Группа сравнения составила 15 человек (2 ребенка, 13 взрослых). Пациенты группы контроля получали симптоматическое лечение. Средний возраст пациентов в активной группе составил $28,5 \pm 2,5$ года, в группе сравнения – $32,8 \pm 3,9$ года. У всех пациентов, включенных в исследование, пыльцевая аллергия проявлялась сезонным аллергическим ринитом, у 15,5% больных имелась сопутствующая БА интермиттирующего или легкого персистирующего течения.

При отборе группы для АСИТ учитывались следующие критерии:

- возраст от 14 до 55 лет;
- оба пола;

- клинические проявления поллиноза в период цветения причинно-значимых растений в третий период палинации (летне-осенний период);
- сенсбилизация к пыльце амброзии трифида – наличие IgE-АТ к Amb t и отсутствие IgE-АТ к Amb a1;
- легкая степень тяжести БА;
- добровольное согласие пациента на проведение АСИТ;
- отсутствие курсов АСИТ ранее;
- отсутствие симптомов заболевания на момент включения в исследование.

Критериями исключения являлись тяжелые проявления болезни, связанные с пыльцевой аллергией, а также общепринятые противопоказания для проведения АСИТ.

Всем пациентам до и через 2 недели после завершения курса АСИТ проведен мониторинг иммунологических показателей.

АСИТ проводили алергоидом амброзии полыннолистной 10000 PNU/мл (НПО «Микроген») предсезонно начиная с разведения 1:10000 (0,1 мл п/к) с постепенным наращиванием дозы согласно инструкции по применению препарата. Средняя курсовая доза вводимого аллергена составила 10593 PNU.

Клиническая эффективность оценивалась по окончании курса лечения на основании объективных осмотров больных врачом алергологом-иммунологом и дневника самоконтроля пациента в период цветения причинно-значимых растений. Критериями оценки явились динамика клинических проявлений заболевания (длительность периода обострения поллиноза, интенсивность назальных, глазных, респираторных симптомов, потребность в медикаментах), а также динамика функциональных и лабораторных показателей.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Динамика распространенности АР и БА

Проведенный анализ распространенности АР и БА среди разных возрастных групп пациентов за период 2001-2018 гг. показал, что в среднем распространенность данных заболеваний в г. Самаре выше аналогичных показателей по ПФО и РФ и составляет 264,6 и 1603,3 на 100 тыс. населения, соответственно.

Проведено сравнение распространенности АР и БА с полученными ранее данными. Для периода с 2001 по 2018 гг. отмечено увеличение распространенности БА среди всех возрастных групп. Прирост показателей распространенности АР зарегистрирован среди детей до 14 лет и подростков. Среди взрослых отмечено снижение распространенности АР в 2,1 раза (таблица 1).

Таблица 1 - Динамика распространенности АЗ с 2001 по 2018 гг. в Самаре (на 100 тыс. населения)

нозоло- гии	обследе- мые	2001	2010	2014	2018	Динами- ка	Значи- мость (p)
АР	дети до 14 лет	763,7	969,2	719,5	862,012	↑ 13%	0,0490
	подростки	1215,7	1313,4	1401,3	1646,64	↑ 35%	0,0001
	взрослые	347,9	198,7	148,4	140,97	↓ 59,5%	0,0001
БА	дети до 14 лет	1235	1522	1635,6	1556,1	↑ 26%	0,0001
	подростки	1431,1	2790,5	2840,5	2699,9	↑ 89%	0,0001
	взрослые	752	1448,2	1572,5	1585,3	↑ 110,8%	0,0001

Примечание - Динамика и значимость указаны при сравнении показателей распространенности на начало и конец отчетного периода.

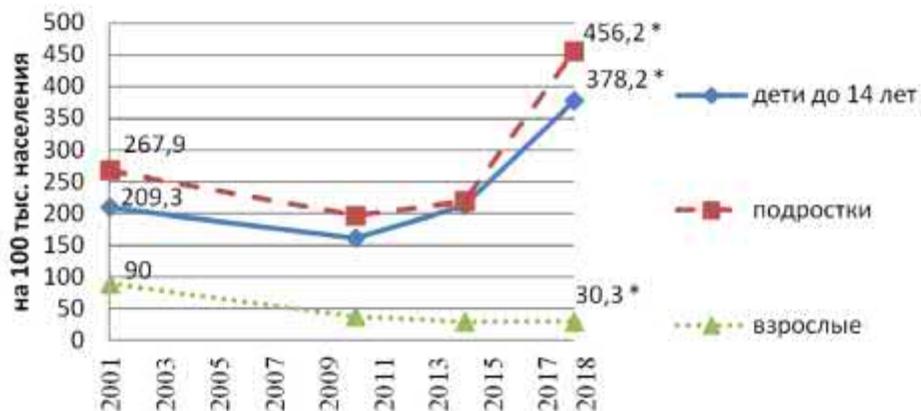


Рисунок 3 - Динамика заболеваемости АР в г. Самаре (2001-2018 гг.).

Примечание - Различия значимы: * $p < 0,001$ при сравнении показателей в 2018 и 2001 гг.



Рисунок 4 - Динамика заболеваемости БА в г. Самаре (2001-2018 гг.).

Для периода 2001-2018 гг. в г. Самаре характерен рост заболеваемости АР в группе детей и подростков на 80,7% и 70,3%, соответственно ($p=0,0001$) и снижение заболеваемости АР в группе взрослых на 66,4% ($p=0,0001$) (рис. 3).

Статистически значимого изменения уровня заболеваемости БА в г. Самаре на начало и конец исследуемого периода в группах детей, подростков и взрослых отмечено не было ($p>0,05$) (рис. 4).

Соотношение показателей заболеваемости АР и БА с 2001 до 2018 гг. выросло у детей с 1,2 : 1 до 2,3 : 1, подростков с 2,3 : 1 до 3,9 : 1 и снизилось у взрослых с 1,5 : 1 до 0,5 : 1.

В 2018 г. по сравнению с данными 2001 г. соотношение показателей распространенности АР и БА среди детей и подростков существенно не поменялось и составило у детей до 14 лет 1:1,8 против 1:1,6, соответственно; у подростков – 1:1,6 против 1:1,2, соответственно. При этом в 5,5 раза выросло соотношение распространенности АР и БА в группе взрослых, составившее 1:11,2 и 1:2 в 2018 г. и 2001 г., соответственно, что свидетельствует о значительной гиподиагностике АР в данной возрастной группе.

Исследование спектра сенсibilизации в Самаре

Среди всех обследованных пациентов с респираторной аллергией наиболее часто встречаются изолированные сезонные (40,7%) и сочетанные формы АР (сезонный и круглогодичный) – 39,8%, изолированные круглогодичные формы составляют 19,5%.

Для Самары характерна высокая доля сенсibilизации к пылевым аллергенам – 50,6% всех положительных кожных проб в 2018 г. с увеличением их числа на 29% по сравнению с данными 2012 г. (таблица 2).

Таблица 2 - Динамика изменения спектра сенсibilизации в Самаре (2012-2018 гг.)

Группа аллергенов	2012 г.	2018 г.	p
бытовые	30,8%	34,9%	0,1040
пыльцевые	39,2%	50,6%	0,00001
эпидермальные	29,9%	14,5%	0,00001

Среди больных поллинозом в 2018 г. в Самаре 75,3% пациентов имели сенсibilизацию к пыльце сорных трав (моноили в сочетании с другими группами пыльцевых аллергенов), 58% сенсibilизированы к аллергенам деревьев и 38,9% – к аллергенам злаковых трав. В 2012 г. сенсibilизация к аллергенам сорных трав встречалась в 83,6% случаев, деревьев – в 53,4%, луговых трав – в 32,4% случаев. Несмотря на уменьшение числа пациентов с повышенной чувствительностью к сорным травам на 9,2% ($p=0,01$), сенсibilизация к сорным травам по-прежнему остается лидирующей у больных поллинозом в данном регионе.

У пациентов, страдающих сезонной аллергией, в 2012-2018 гг. в 58,6%-71,3% случаев при обследовании была выявлена сенсibilизация к полыни. У больных сезонным аллергическим ринитом, которым были выполнены кожные пробы с аллергеном амброзии полыннолистной, в 53,8% случаев были диагностированы положительные кожные пробы. При этом гиперергическая реакция у пациентов с сенсibilизацией к амброзии выявляется в 11,1% случаев, преобладают реакции слабой/средней степени выраженности (88,9%). В случае с полынью характерны гиперергические реакции, которые диагностированы у 50,5% больных поллинозом.

Изучен IgE профиль больных с сенсibilизацией к амброзии ($n=97$). IgE-АТ к экстракту амброзии трифида (Amb t) выявлены у 78,4% больных, при этом изолированно к амброзии трифида – у 48,5%, к двум видам амброзии (Amb a1 + Amb t) – в 29,9% случаев.

Пациентам с отрицательными/сомнительными результатами КП к амброзии ($n=38$) было проведено изучение уровня IgE-АТ к экстракту амброзии трифида (Amb t) и аллергокомпоненту амброзии полыннолистной Amb a1. IgE-АТ выявлены у 79,5% больных. Из них только к амброзии трифида – у 65,9%, к двум видам амброзии (Amb a1 + Amb t) – у 13,6% пациентов (рисунок 5).

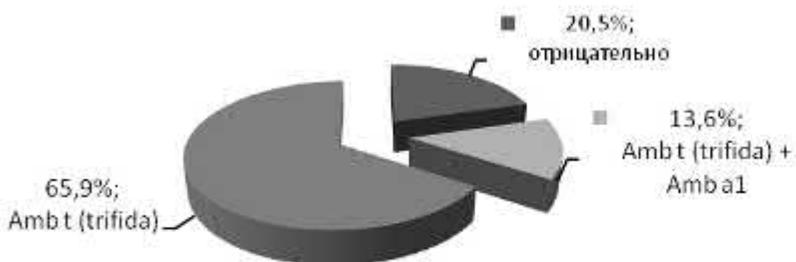


Рисунок 5 - Удельный вес положительных IgE к *Ambrosia trifida* (Amb t) у больных с отрицательными и сомнительными КП к амброзии полыннолистной (Amb a1).

Исследование приверженности к терапии

Средние значения общей приверженности (С) пациентов к лечению в группе I (с АЗ) и группе II (не АЗ) составили 62,63% и 51,05% соответственно ($p=0,0001$). Неудовлетворительные значения С чаще встречались в группе II, по сравнению с группой I – 48,9% и 26,5%, соответственно ($p=0,0009$). Статистически значимых различий между группами в количестве пациентов, имеющих удовлетворительную и высокую степень приверженности, выявлено не было ($p=0,1000$). Показатели приверженности мужчин и женщин существенно не отличались.

Статистически значимых различий уровня приверженности к лечению детей и взрослых получено не было ($p=0,3600$).

В целом среди всех пациентов ($n=270$) готовность к медицинскому сопровождению была выражена больше, чем приверженность к изменению образа жизни ($U=54164,5$, $p=0,0001$) и к лекарственному лечению ($U=40701$, $p=0,0190$) (рисунок 6).

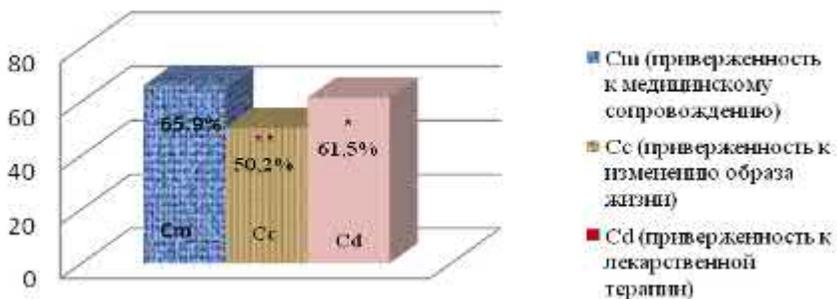


Рисунок 6 - Сравнение показателей приверженности
 Примечание - Различия значимы: * $p < 0,05$, ** $p < 0,001$ при сравнении с показателями St

Пациенты, прошедшие от 3 до 5 курсов АСИТ, показали лучшую готовность к продолжению терапии: высокие показатели приверженности у них встречались чаще, чем у тех, кто провел 1-2 курса иммунотерапии – 35% и 22,7%, соответственно ($\chi^2=6,2$, $p=0,0400$).

Исследование клинической эффективности АСИТ

В исследовании приняли участие 42 пациента с подтвержденной сенсibilизацией к *Ambrosia trifida* (Amb t), 27 получали АСИТ, лечение завершили 26 человек. Контрольная группа составила 15 пациентов. Пациенты контрольной группы получали симптоматическое лечение. Клиническая характеристика пациентов, участвующих в исследовании, перед началом лечения с учетом клинических проявлений поллиноза в предыдущий год приведена в таблице (таблица 3).

Таблица 3 - Клиническая характеристика пациентов до лечения (n=41).

Характеристика	Группа 1 (n=26)	Группа 2 (n=15)	P=
САР	53,8%	67%	0,7200
САР+КАР	30,7%	20%	0,7600
САР+КАР+БА	15,5%	13%	0,9800
ВАШ, мм Me (Q1; Q3) ±95%	70 (60; 80) [60; 80]	65 (55; 75) [50; 80]	0,4200
TNSS, Me (Q1; Q3) ±95%	9 (8; 11) [8;11]	7 (6; 11) [6; 14]	0,1970
MS, Me (Q1; Q3) ±95%	2 (2; 3) [2; 3]	2 (1; 2) [1; 3]	0,2300
Потребность в назальных и ингаляционных ГКС в период палинции	34,6%	14,3%	0,3900

Во время сезона пыления амброзии 77% пациентов отметили улучшение состояния после проведенной АСИТ. Отличные результаты отсутствовали. Хорошие результаты иммунотерапии (по А. Д. Адо) получены в 8%, удовлетворительные – в 69%, неудовлетворительные – в 23% случаев (рисунок 7).

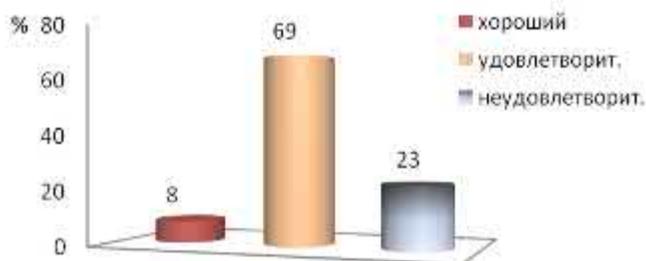


Рисунок 7 - Результаты АСИТ аллергоидом амброзии полыннолистной (Amb a1) у пациентов, сенсibilизированных к амброзии трехраздельной (Amb t).

После проведения АСИТ степень выраженности симптомов АР по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) снизилась с 70 (60; 80) до 40 (30; 50) мм, ($W=351$; $p=0,0001$). Потребность в лекарственных препаратах (MS) – с 2 (2; 3) до 1 (1; 2) баллов ($W=120$; $p=0,0003$). Потребности в местных ГКС после проведенного лечения не было (таблица 4).

Таблица 4 - Динамика выраженности назальных симптомов и потребности в лекарственных препаратах до и после лечения

Показатели	Группа 1 (n=26)			Группа 2 (n=15)		
	до	после	p	до	после	p
ВАШ, мм Me (Q1;Q3) ±95%	70 (60; 80) [60; 80]	40 (30; 50) [40; 50]	0,00001	65 (50; 80) [50; 80]	65 (55; 80) [50; 80]	0,8580
TNSS, Me (Q1; Q3) ±95%]	9 (8; 11) [8; 11]	5 (4; 5) [4; 5]	0,00001	7 (6; 11) [6; 14]	7 (6; 11) [6; 14]	0,8700
MS, Me (Q1; Q3) ±95%	2 (2; 3) [2; 3]	1 (1; 2) [1; 2]	0,0003	2 (1; 2) [1; 3]	2 (1; 2) [1; 3]	0,7820

В группе контроля не было отмечено статистически значимых изменений степени выраженности симптомов до и после симптоматической терапии: средние значения по шкале ВАШ составили 65 (50; 80) мм и 65 (55; 80) мм, соответственно, ($U=88$; $p=0,8580$). Потребность в лекарственных препаратах также не изменилась и в целом по группе составила 2 (1; 3) балла ($U=98$; $p=0,7800$), при этом 14,3% пациентов продолжали использовать местные ГКС.

Исследование иммунологической эффективности АСИТ

Для исследования иммунологической эффективности были оценены уровни цитокинов (IL-4, IL-10, IFN- γ), IgE-АТ к нативному аллергенному экстракту амброзии трехраздельной – Amb t, и IgG4-АТ к амброзии полыннолистной (Amb a1) и амброзии трифида (Amb t). IL-10 и IFN- γ являются важными маркерами иммунного ответа Th1. IL-4 стимулирует дифференцировку Th2-клеток и ингибирует дифференцировку

Th1-клеток, имея решающее значение для инициации аллергического заболевания. После проведенного курса АСИТ аллергоидом амброзии полыннолистной (Amb a1) в активной группе зафиксировано статистически значимое снижение уровня IL-4 на 72,4% – с 29 (11; 42,5) до 8 (6; 10) пг/мл ($W=277$; $p=0,0020$), соотношение IL-4/IL-10 снизилось в 3 раза с 1,1 (0,35; 1,46) до 0,36 (0,25; 0,4000), что свидетельствует о подавлении Th2 реакций. Эти изменения наблюдались как в группе взрослых, так и в группе детей. В группе контроля существенных изменений иммунологических показателей не отмечено (таблица 5).

Таблица 5 - Динамика иммунологических показателей до и после лечения [$Me(Q_1; Q_3)$, $\pm 95\%$]

Показатели	№ группы	До лечения	После лечения	p
IL-4, пг/мл,	I (n=26)	29 (11; 42,5) [12; 42]	8 (6; 10) *	0,0020
	II (n=15)	9,5 (9; 31) [9; 51]	45 (9; 77) [8; 139]	0,7500
IL-10, пг/мл,	I (n=26)	29,5 (21; 32) [21; 31]	22 (21; 31) [21; 30]	0,0600
	II (n=15)	30 (29; 31) [29; 32]	24,5 (21; 30) [20; 31]	0,0770
IFN- γ , пг/мл,	I (n=26)	220 (216; 250) [220; 250]	220 (100; 248) [125; 235]	0,1650
	II (n=15)	227,5 (220; 235) [219; 248]	220 (216; 240) [200; 249]	0,3820
IL-4/IL-10	I (n=26)	1,1 (0,35; 1,46) [0,41; 1,4]	0,36 (0,25; 0,4) *	0,0063
	II (n=15)	0,33 (0,29; 0,45) [0,28; 1,95]	1,47 (0,35; 3,347) [0,33; 4,33]	0,2719
IgG4 к Amb a1, нг/мл	I (n=26)	3005 (1250; 3210) [2250; 3200]	3055 (2300; 3446) [2350; 3400]	0,0520
	II (n=15)	3000 (2300; 3446) [975; 3500]	3002,5 (980; 3400) [900; 3446]	0,3600

Продолжение таблицы 5

Показатели	№ группы	До лечения	После лечения	p
IgG4 к Amb t, нг/мл	I (n=26)	3100 (1200; 3446) [2200; 3446]	2855 (2500; 3215) [2600; 3210]	0,5870
	II (n=15)	2950 (1100; 3446) [900; 3450]	2855 (980; 3446) [920; 3446]	0,5500
IgE к Amb t, кЕдА/л	I (n=26)	13,77 (2,06; 21,8) [2,41; 21,8]	8,12 (1,49; 19,3) [1,49; 17]	0,7366
	II (n=15)	9,79 (0,745; 19) [0,65; 18]	10,8 (1,195; 18) [0,84; 18]	0,7350
<i>Примечание - Различия достоверны: * - p<0,01, при сравнении с показателями до АСИТ</i>				

Корреляции между уровнем отдельных цитокинов (также их соотношением) и эффективностью лечения получено не было.

После проведенного лечения в основной группе мы не получили статистически значимого изменения уровня ни IgG4 Amb a1 (W=90,5; p=0,0520), ни IgG4 Amb t (W=131; p=0,5870). Положительная динамика уровня IgG4, наряду со снижением уровня ИЛ-4 и соотношения ИЛ-4/ИЛ-10, способная подтвердить иммунологическую эффективность иммунотерапии, в нашем исследовании получена не была.

Уровень IgE-АТ к Amb t в исследуемой группе после лечения изменился незначимо, составив 8,12 (1,49; 19,3) против 13,77 (2,06; 21,8) кЕдА/л до лечения (W=150; p=0,7366).

ВЫВОДЫ

1. Распространенность бронхиальной астмы в Самарском регионе за 17 лет (2001 по 2018 гг.) выросла среди детей на 26%, подростков – на 89%, взрослых в 2,1 раза. Распространенность аллергического ринита за тот же период выросла у детей на 13%, у подростков на 35% и снизилась у взрослых на 59,5%. Соотношение показателей заболеваемости аллергическим ринитом и бронхиальной

астмой с 2001 до 2018 гг. выросло у детей с 1,2 : 1 до 2,3 : 1, подростков с 2,3 : 1 до 3,9 : 1 и снизилось у взрослых с 1,5 : 1 до 0,5 : 1.

2. Пациенты с аллергическими заболеваниями верхних дыхательных путей по сравнению с неаллергическими заболеваниями верхних дыхательных путей имеют более высокие показатели приверженности к терапии – 62,63% против 51,05%; неудовлетворительные показатели приверженности встречаются чаще у пациентов с неаллергическими заболеваниями верхних дыхательных путей – 48,9% и 26,5% случаев, соответственно. В целом, результаты приверженности пациентов обеих групп удовлетворительные. Все пациенты выражают большую готовность к медицинскому сопровождению, чем к изменению образа жизни и лекарственному лечению.
3. С 2012 по 2018 гг. в Самаре отмечается рост пыльцевой сенсибилизации на 29%. В структуре пыльцевой сенсибилизации при сравнении показателей за 2012 и 2018 гг. сохраняется преобладание аллергии к сорным травам (83,6% и 75,3%, соответственно). По результатам кожных проб у больных с клиническими проявлениями сезонного аллергического ринита в июле-сентябре сохраняется доминирование сенсибилизации к пыльце полыни (58,6% и 71,3%, в 2012 и 2018 гг., соответственно). Аллергия к пыльце амброзии полыннолистной при кожном тестировании диагностируется у 53,8% пациентов, при этом преобладают (88,9%) реакции слабой/средней степени выраженности.
4. У больных с отрицательными кожными пробами с аллергеном амброзии полыннолистной (Amb a1) в 79,5% случаев выявляются IgE-АТ к амброзии трехраздельной (Amb t).
5. АСИТ с аллергоидом амброзии полыннолистной у больных с сенсибилизацией к амброзии трехраздельной (Amb t) позволяет получить клиническое улучшение состояния у

77% больных; приводит к статистически значимому снижению уровня IL-4 на 72,4% с 29 (11; 42,5) до 8 (6; 10) пг/мл, изменению соотношения IL-4/IL-10 в 3 раза с 1,1 (0,35; 1,46) до 0,36 (0,25; 0,4).

Практические рекомендации

1. При выборе метода терапии, а также при прогнозировании результата лечения следует оценивать приверженность пациентов к терапии для достижения наилучшей эффективности лечения. Необходимо проведение мероприятий, влияющих на изменение жизни пациентов, например, широкое внедрение аллергошкол.
2. Наряду с использованием методов кожного prick-тестирования для более точной диагностики поллинозов, вызванных сенсibilизацией к сорным травам, необходимо определять специфические IgE-АТ к экстракту амброзии трехраздельной (Amb t) и аллергокомпоненту Amb a1.
3. При прогнозировании эффективности АСИТ амброзийного поллиноза в г. Самаре необходимо определение уровней специфических IgE к аллергенам амброзии полыннолистной и амброзии трехраздельной.
4. При проведении АСИТ необходимо учитывать наличие сенсibilизации к пыльце *Ambrosia trifida* и введение данного экстракта в лечебные смеси.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Практический интерес представляют дальнейшие исследования эффективности аллерген-специфической иммунотерапии сезонных аллергических заболеваний у пациентов, сенсibilизированных к *Ambrosia trifida*, препаратами на основе экстракта пыльцы данного вида или содержащих аллергокомпонент Amb t. Целесообразна разработка лечебных и диагностических препаратов, включающих экстракт пыльцы *Ambrosia trifida* (Amb t).

Необходимо проводить мероприятия по широкому внедрению комплексной диагностики пациентов на оба вида амброзии (Amb a1 и Amb t) в регионах, обильно заселенных видом *Ambrosia trifida*, что позволит в дальнейшем улучшить качество лечения пациентов, сенсibilизированных к амброзии.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Жукова Н. Н. Эффективность лечения сезонного аллергического ринита в г. Самаре / Н.Н. Жукова, М.В. Манжос, Л.Р. Хабибулина, К.С. Мазоха, Т.В. Моисеева // Материалы VII Петербургского Международного форума оториноларингологов России. – Санкт-Петербург, 2018. - С. 252.
2. Жукова Н. Н. Приверженность пациентов к иммунотерапии: предварительные результаты исследования / Н. Н. Жукова, М. В. Манжос, Л. Р. Хабибулина, Е. В. Асеева, О. С. Козлова // *Российский аллергологический журнал*. – 2019. – Т. 16, № 1, ч. 2 - С. 52-54.
3. Жукова Н. Н. Исследование приверженности к лечению пациентов с аллергическими и неаллергическими заболеваниями носа / Н. Н. Жукова, М. В. Манжос, Л. Р. Хабибулина, Е. В. Асеева, О. С. Козлова // Материалы VIII Петербургского Международного форума оториноларингологов России. – Санкт-Петербург, 2019. - С. 238.
4. Манжос М. В. Пятилетний мониторинг воздушной среды г. Самара / М. В. Манжос, Л. Р. Хабибулина, Н. В. Власова, Л. М. Кавеленова, К. С. Мазоха, Н. Н. Жукова, Е. В. Асеева, О. С. Козлова, Т. В. Моисеева // *Российский аллергологический журнал*. – 2019. – Т. 16, № 1. – С. 36-44.
5. Жукова Н. Н. Исследование приверженности пациентов к лечению и эффективности иммунотерапии / Н. Н. Жукова, М. В. Манжос, К. С. Мазоха // Материалы XXVI Российского национального конгресса «Человек и лекарство». – Москва, 2019. – С. 113.

6. Жукова Н. Н. Сравнительный анализ приверженности к терапии больных с хроническими заболеваниями верхних дыхательных путей / Н. Н. Жукова, М. В. Манжос, Е. В. Асеева // Материалы XXVII Российского национального конгресса «Человек и лекарство». – Москва, 2020. – С. 91.
7. Жукова Н. Н. Анализ распространенности аллергического ринита среди детского населения г. Самары / Н. Н. Жукова // Сборник научных работ X межвузовской научно-практической конференции студентов и молодых ученых с международным участием. – Самара, 2020. – С. 156.
8. Жукова Н. Н. Исследование sIgE-профиля пациентов с аллергией на амброзию в Самаре / Н. Н. Жукова, М. В. Манжос, А. В. Селезнев // Российский иммунологический журнал. – 2020. – Т. 23, № 4, - С. 473-478.
9. Жукова Н. Н. Динамика сенсибилизации к амброзии и полыни в Самаре в 2012-2017 гг. / Н. Н. Жукова, М. В. Манжос, Л. Р. Хабибулина, Е. В. Асеева, Т. В. Моисеева, М. В. Жданова, И. И. Родин // Вестник медицинского института «РЕАВИЗ»: Реабилитация, Врач и Здоровье. – 2020. - №3. – С. 146-152.
10. Zhukova N. N. The prevalence of sensitization to allergens of weeds in the Samara region / N. N. Zhukova, M. V. Manzhos, T. V. Moiseeva, E. V. Makova // First molecular allergology congress (MAC 2020), December 1–2, 2020 Moscow, Russian Journal of Allergy. – 2020. – Vol. 17. - P.40.
11. Жукова Н. Н. Исследование внутривидовой и межвидовой перекрестной реактивности сорных трав в Самарской области / Н. Н. Жукова, М. В. Манжос // Сборник трудов XXX национального конгресса по болезням органов дыхания. – Москва, 2020. – С. 40.
12. Жукова Н. Н. Аналитическое исследование приверженности к терапии пациентов с аллергическими и неаллергическими заболеваниями верхних дыхательных путей / Н. Н. Жукова, М. В. Манжос, А. В. Селезнев // Социальные аспекты здоровья населения [сетевое издание]. – 2020. – Т. 66, № 6: 5. - URL: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/1213/27/lang,ru/>

13. Жукова Н. Н. Динамика распространенности респираторных аллергических заболеваний в Самарской области / Н. Н. Жукова, Е. В. Макова, А. В. Селезнев, Л. Р. Хабибулина // *Международный научно-исследовательский журнал*. – 2021. - №3 (105), ч. 2. – С. 64-69.

14. **Жукова Н. Н.** Бронхиальная астма: распространенность среди детей и подростков г. Самары / Н. Н. Жукова, М. В. Манжос, Е. В. Макова // III Научно-практическая конференция в формате онлайн «Аллергология и иммунология: от инноваций к практике», 6 февраля 2021, Российский аллергологический журнал. – 2021. – Т. 18, № 1S. – С. 18.

15. Жукова Н.Н. Аллергический ринит у населения Самары: клинико-аллергологические аспекты / Н. Н. Жукова, М. В. Манжос, Е. В. Макова // *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ»: Реабилитация, Врач и Здоровье*. – 2020. - №6. – С. 109-115.

16. **Жукова Н. Н.** Распространенность аллергического ринита среди подростков г. Самары / Н. Н. Жукова, М. В. Манжос, Е. В. Асеева // *Материалы XXVIII Российского национального конгресса «Человек и лекарство»*. – Москва, 2021. – С. 32.

17. **Жукова Н. Н.** Результаты специфической терапии аллергического ринита в Самаре / Н. Н. Жукова, М. В. Манжос, Е. Ю. Сырцова // *Материалы XXVIII Российского национального конгресса «Человек и лекарство»*. – Москва, 2021. – С. 32.

18. Жукова Н.Н. Амброзийный поллиноз в Самаре / Н. Н. Жукова, М. В. Манжос, Е. В. Макова, Е. Ю. Сырцова, Т. В. Моисеева// *Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки*. – 2021. - №2. – С. 18-26.

19. **Жукова Н. Н.** Эффективность лечения амброзийного поллиноза в Самаре / Н. Н. Жукова // *Сборник научных работ XI межвузовской научно-практической конференции студентов и молодых ученых с международным участием*. – Самара, 2021. – С. 168.

20. Zhukova N.N. Clinical and immunological effectiveness of treatment of ragweed pollinosis in the Samara region / Zhukova

N.N., Manzhos M.V., Khabibulina L.R., Syrtsova E. YU. // Медицинская иммунология (Medical Immunology). - 2021. – Т.23, № 4. – С. 921-926.

21. Жукова Н. Н. Динамика частоты коморбидной патологии у больных с аллергическим ринитом в Самаре / Н. Н. Жукова, М. В. Манжос, Е. В. Асеева, Е. Ю. Сырцова // Материалы XX съезда оториноларингологов России. – Москва, 2021. - С. 314.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АЗ	Аллергические заболевания
АР	Аллергический ринит
АСИТ	Аллерген-специфическая иммунотерапия
АТ	Антитела
БА	Бронхиальная астма
ВАШ	Визуально-аналоговая шкала
ВДП	Верхние дыхательные пути
ГКС	Глюкокортикостероиды
ИФА	Иммуноферментный анализ
КАР	Круглогодичный аллергический ринит
КП	Кожные пробы
ПФО	Приволжский федеральный округ
САР	Сезонный аллергический ринит
ФГБУ	Федеральное государственное бюджетное
ИФАВ РАН	учреждение науки Институт физиологически активных веществ Российской академии наук
Amb a1	Мажорный аллерген амброзии полыннолистной
Amb t	Нативный аллерген амброзии трехраздельной
IL-4	Интерлейкин-4
IL-10	Интерлейкин-10
MS	Средний суммарный балл потребности в медикаментах
PNU	Единица белкового азота
sIgE	Специфический иммуноглобулин E
Th1	T-хелперы 1 типа

Th2
TNSS

Т-хелперы 2 типа
Средний суммарный балл выраженности
назальных симптомов

БЛАГОДАРНОСТИ

Автор выражает искреннюю признательность заведующей лабораторией иммунохимии ИФАВ РАН д.м.н., проф. М. А. Мягковой и инженеру-исследователю той же лаборатории к.б.н. С. Н. Петроченко за помощь в проведении иммунологических исследований.