

**ЧАСТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ  
ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ  
«РЕАВИЗ»**

*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

**Диссертация**  
на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

**Научный руководитель:**  
доктор медицинских наук, доцент  
Манжос Марина Валентиновна

Самара – 2021

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	3
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	11
1.1 Распространенность и медико-социальное значение аллергических заболеваний верхних дыхательных путей	11
1.2 Этиологические аспекты аллергического ринита и бронхиальной астмы	14
1.3 Приверженность к терапии пациентов с аллергическим ринитом и бронхиальной астмой	20
1.4. Современные методы диагностики аллергических заболеваний	23
1.5. Аллерген-специфическая иммунотерапия - факторы, влияющие на эффективность терапии	26
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	33
2.1 Материалы исследования	33
2.2 Методы клинико-аллергологического обследования	36
2.3 Методы иммунологического обследования	37
2.4 Оценка приверженности к лечению	40
2.5 Методы статистической обработки данных	41
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	42
3.1. Динамика распространенности аллергического ринита и бронхиальной астмы в Самаре (2001-2018 гг.)	42
3.2. Динамика изменения спектра сенсibilизации у больных аллергическими заболеваниями в Самаре	46
3.3. Клиническая характеристика больных аллергическими заболеваниями верхних дыхательных путей	51
3.4. Оценка приверженности к специфической терапии больных с аллергическими заболеваниями верхних дыхательных путей	53
3.5. IgE профиль пациентов с сенсibilизацией к пыльце сорных трав, амброзии	56
3.6. Оценка эффективности АСИТ аллергоидом амброзии полыннолистной у больных с сенсibilизацией к <i>Ambrosia trifida</i>	58
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	62
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	72
ВЫВОДЫ	73
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	75
ВНЕДРЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ В ПРАКТИКУ	76
БЛАГОДАРНОСТИ	77
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	78
СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ	79

## ВВЕДЕНИЕ

### **Актуальность темы исследования**

Аллергические заболевания в течение многих лет привлекают внимание мировых ученых. Постоянный рост заболеваемости аллергического ринита и астмы, отсутствие эффекта от традиционного лечения, усугубление тяжести патологии - являются на сегодняшний момент главными проблемами, требующими решения в современной медицине. По данным различных источников от 1 до 18% (более 339 млн.) человек в мире страдают от бронхиальной астмы (GINA, 2020) [125]. В Самарской области в 2018 году было зарегистрировано более 35 тыс. взрослых пациентов с бронхиальной астмой [2].

Результаты проводимых исследований показывают распространенность аллергического ринита от 10 до 40% в мире (Brożek J.L. et al., 2017) [87]. Поллиноз, как частный случай аллергического ринита, занимает от 6 до 39% в структуре аллергической патологии [17]. Максимальный уровень заболеваемости аллергическим ринитом приходится на молодой возраст – 18-24 года, и затрагивает наиболее трудоспособное население [44].

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 [125].

Для Самары третий период палинации (с двадцатых чисел июля по конец августа) – период высокой вероятности развития сезонных аллергических реакций. На этот период приходится до 59% случаев обострения поллиноза. Это связано с высокой концентрацией в данное время в воздухе пыльцы сорных трав, главным образом амброзии и полыни. При этом удельный вес пыльцы амброзии составляет от 45% до 73%, полыни – от 4 до 19% таксонов за летне-осенний период пыления [32].

Пыльца амброзии и полыни обладают выраженными аллергенными свойствами, что отражается на особенностях течения сезонного аллергического

ринита. Амброзия способна вызывать симптомы аллергии при концентрации 5-10 пыльцевых зерен в м<sup>3</sup> [89]. Маленькие размеры пыльцы амброзии способствуют более глубокому проникновению в дыхательные пути и чаще являются причиной развития бронхиальной астмы.

Амброзия является агрессивно-инвазивным видом и характеризуется активным распространением. Исследователи прогнозируют увеличение вдвое пациентов, сенсibilизированных к амброзии в Европе к 2041-2060 гг. [155]. Так в Германии за последние 20 лет уже отмечено увеличение сенсibilизации к амброзии в 2 раза [123].

Род Амброзия включает более 40 видов. В развитии аллергии интересны два вида: Амброзия полыннолистная (*Ambrosia artemisiifolia*) и Амброзия трехраздельная (*Ambrosia trifida*), которые наиболее часто вызывают развитие аллергии и астматических симптомов. Оба вида Амброзии внесены в единый перечень карантинных объектов Евразийского Экономического Союза [48].

В РФ карантинные зоны по Амброзии трехраздельной (*Ambrosia trifida*) установлены в 20 субъектах. 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 [40].

Единственным методом лечения аллергических заболеваний, влияющим на патогенетические механизмы развития заболевания, способствующим замедлению прогрессирования аллергического ринита и развития бронхиальной астмы, является аллерген-специфическая иммунотерапия [141, 145].

Эффективность иммунотерапии определяется множеством факторов, среди которых важное значение имеют точность диагностики, правильный отбор пациентов на лечение, высокая приверженность к терапии [103, 87, 78]. 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 сенсibilизации, приверженности к терапии

больных с аллергическими заболеваниями для оптимизации лечения пациентов с учетом флористических особенностей региона.

### Степень разработанности темы исследования

Виды *Ambrosia trifida* и *Ambrosia artemisiifolia* имеют сильные перекрестные реакции между собой, хотя и аллергенные свойства *Ambrosia trifida* ниже, чем *Ambrosia artemisiifolia* [239]. Однако существуют исследования, в которых показано, что *Ambrosia artemisiifolia* и *Ambrosia trifida* не являются аллергенно-эквивалентными видами [71].

Описано более десятка алергокомпонентов амброзии полыннолистной и выделено 3 компонента амброзии трехраздельной (по номенклатуре Международного союза иммунобиологических обществ – IUIS) [238]. Клиническая значимости всех аллергенов амброзии, их аллергенная активность продолжает исследоваться [99].

В настоящее время продолжают изучаться региональные особенности АЗ, 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 [157]. Приверженность к лекарственной терапии больных с хроническими заболеваниями составляет около 50% [194].

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 данной научно-исследовательской работе.

**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 алергоидом амброзии полыннолистной у больных с сенсibilизацией к амброзии трифида (Amb t).

**Научная новизна**

Исследована динамика распространенности аллергических заболеваний верхних дыхательных путей в Самарском регионе 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 с 2012 по 2018 гг.

Впервые установлены региональные характеристики sIgE-профиля пациентов, sensibilizированных к пыльце амброзии в г. Самаре.

Получены новые сведения о клинической и иммунологической эффективности аллерген-специфической иммунотерапии аллергоидом амброзии полыннолистной (Amb a1) у больных с sensibilizацией 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**

Теоретическая значимость научной работы состоит в научном обосновании изучения этиологических факторов, имеющих решающее значение в развитии поллиноза в конкретной 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 sensibilizации 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, sensibilizированных 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 в ходе исследования результаты могут быть полезны при составлении методических рекомендаций и пособий для практикующих врачей.

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Достоверность результатов научной работы подтверждается аналогией ряда исследуемых показателей результатам исследований заметных отечественных и зарубежных специалистов, а также обеспечивается убедительным объемом выборки (1526 пациентов с симптомами ринита, из которых 1096 пациентов с подтвержденным диагнозом «поллиноз») и применением современных методов статистики.

Апробация работы проведена на совместном заседании коллективов кафедр Частного учреждения образовательной организации высшего образования «Медицинский университет «Реавиз» (протокол заседания № 5 от 22.06.2021).

Материалы диссертационного исследования представлены на научных и практических конференциях: Петербургский международный форум оториноларингологов России (2018, 2019), Российский национальный конгресс «Человек и лекарство» (г. Москва, 2018, 2019, 2020), межвузовская научно-практическая конференция студентов и молодых ученых с международным участием (г. Самара, 2020, 2021), XXX Национальный конгресс по заболеваниям органов дыхания с международным участием (г. Москва, 2020), Первый конгресс по молекулярной аллергологии (МАС-2020) (г. Москва, 2020), III Научно-

практическая конференция в формате онлайн «Аллергология и иммунология: от инноваций к практике» (г. Москва, 2021).

### **Личный вклад автора**

Лично автором выполнен анализ литературных данных по теме диссертационного исследования, выполнена разработка дизайна исследования, произведен сбор первичного клинического материала, обработка полученных данных, статистическая обработка и анализ данных.

### **Публикации по теме диссертации**

По теме диссертации имеется 21 опубликованная работа, из которых 9 – в научных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации для публикации основных научных результатов диссертаций.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 106 страницах, имеет классическую структуру и состоит из введения, литературного обзора, главы «Материалы и методы исследования», главы собственных исследований, главы обсуждения результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка используемой литературы. В работе для иллюстрации использованы 11 таблиц и 19 рисунков. В библиографическом указателе приведены 244 источника, в том числе 63 работы отечественных и 181 работа зарубежных авторов.

### **Положения, выносимые на защиту:**

1. С 2001 по 2018 гг. в г. Самарском регионе 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% получавших АСИТ терапия была неэффективной.

## ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1 Распространенность и медико-социальное значение аллергических заболеваний верхних дыхательных путей

Бронхиальная астма (БА) и аллергический ринит (АР) — широко распространенные заболевания в мире. На 2017 год хроническими респираторными заболеваниями в мире страдало 544,9 миллиона человек, это практически на 40% больше, чем в 1990 г. [209]. По данным различных источников 1-18% популяции (более 339 млн. человек) в мире страдают от бронхиальной астмы, а АР обнаруживается у 10-40% населения по всему миру и у 25% населения в Европе [87, 125, 244]. Астма является самой распространенной хронической болезнью среди детей: БА страдают 8-14% детей во всем мире [77, 88, 205]. Бронхиальная астма ухудшает качество жизни, и может приводить к инвалидизации и смерти пациентов. По данным ВОЗ, в 2016 г. бронхиальная астма стала причиной смерти 417 918 человек в мире [16]. Аллергия часто проявляется в виде сочетания аллергических заболеваний (АЗ), и самой частой мультиморбидностью является сочетание БА и АР [244, 205, 130, 190]. Распространенность АЗ выше в развитых странах, чем в развивающихся [66, 218]. Исследователи также отмечают значительную гиподиагностику АЗ [138].

У основной массы пациентов с АР заболевание не протекает тяжело. Однако, по результатам опроса у большинства пациентов с АР хотя бы по одному критерию (заложенность носа, ринорея или чихание) по шкале ВАШ наблюдается отсутствие контроля, что демонстрирует наличие симптомов средней и тяжелой степени [41]. Также АР часто бывает недооценен врачами и пациентами [41]. Низкий уровень обращаемости пациентов на ранних стадиях заболевания АР приводит к утяжелению его течения, расширению спектра сенсibilизации, ограничению применения новых методов лечения [6].

Серьезную проблему представляет рост распространенности АЗ, который приобретает характер эпидемии [188, 128]. По прогнозам распространенность аллергии в Европе к 2035 г. достигнет 50% [119]. И если общемировая ситуация с

распространенностью БА в последние годы имеет тенденцию к стабилизации, то распространенность других АЗ продолжает расти. Исследование *Alergológica*, проведенное в Испании с 2005 по 2015 гг. показало рост распространенности всех АЗ, кроме астмы и среди детей, и у взрослых [177, 178]. В Великобритании с 2001 по 2012 гг. был зафиксирован рост распространенности АР и снижение БА у детей [182]. В Китае с 2005 по 2011 зафиксирован рост распространенности АР среди взрослого населения с 11,1% до 17,6% [228]. В Италии зафиксирован рост распространенности и АР, и БА с 1991 по 2010 гг. [107]. В Швеции распространенность аллергической астмы увеличилась с 5% в 1996 г. до 7,3% в 2016 г. [72]. Исследование у детей ISAAC показало рост распространенности АР и разные тенденции распространения астмы: некоторое уменьшение в англоязычных странах и Западной Европе и увеличение в развивающихся странах [183, 81]. Исследование у подростков выявило рост распространенности АР, аллергического риноконъюнктивита (АРК), атопического дерматита (АтД) с 2003 по 2012, это же исследование продемонстрировало общее снижение распространенности астмы, при увеличении частоты тяжелых форм [208].

Концепция «единые дыхательные пути» предполагает стадийное развитие АЗ, и бронхиальной астме, как правило, предшествует АР. Соотношение АР:БА непостоянно в разных популяциях и зависит от возраста. Так, по данным авторов, в возрасте 3-5 лет распространенность БА преобладает над распространенностью АР и может составлять 19,4% против 13,7%. В возрасте 6-10 лет распространенность БА и АР становится примерно одинаковой: 22,9% и 21,7%, соответственно. В подростковом возрасте распространенность АР может достигать 24,8% и начинает преобладать над распространенностью БА [137].

Данные о распространенности АР в РФ разнятся и составляют 10-24% в разных регионах. Среди детей распространенность БА составляет в 5-11% [216]. Имеются данные, что распространенность БА у детей выше, чем у взрослых [77].

Пыльцевая аллергия встречается у 80-90% больных БА в детском возрасте и у 40-50% взрослых [220]. Примерно 60% детей школьного возраста в Европейском союзе страдают аллергией, и часто причиной является пыльца

растений [128]. В США у каждого седьмого жителя имеется АР, и в более чем в одном из двух случаев аллергический ринит является сезонным [206].

В Самарской области в структуре заболеваемости как первичной, так и общей, первое место занимают заболевания органов дыхания (43,9% и 22,8%, соответственно) [47]. По данным Министерства здравоохранения в 2018 году в Самарской области было зарегистрировано более 35 тыс. взрослых пациентов с бронхиальной астмой [2].

Годовые затраты на здравоохранение и потерю производительности из-за БА в 28 странах Европейского союза оцениваются в 33,9 миллиарда евро [120]. По данным опроса, более 10% родителей имеющих детей с БА, бросили работу, чтобы ухаживать за ребенком [120]. В Великобритании прямые расходы на здравоохранение, связанные с лечением БА, превышают 1,1 миллиарда фунтов стерлингов [168].

К значительным экономическим затратам приводит и АР. По данным Американского фонда астмы и аллергии в 2010 году примерно 17,5 миллиарда долларов США было потрачено на расходы, связанные с лечением АР, при этом было зафиксировано 16 миллионов визитов пациентов к врачу связанных с АР, а также было потеряно 6 миллионов рабочих и учебных дней из-за АР [161].

В Швеции средние годовые прямые и косвенные расходы из-за аллергического ринита в общей сложности составляют 961,1 евро на человека в год. Общие затраты на лечение аллергического ринита в Швеции с населением 9,5 миллиона человек составляют 1,3 миллиарда евро ежегодно [94].

По данным обзора, около 3,5% прогулов и более 35% случаев ухудшения производительности труда связано с симптомами АР. По оценкам, расходы, связанные с невыходом на работу в 3,2-13,5 раза превышают прямые медицинские расходы и составляют 76-93% от общих расходов на АР [226].

АР существенно ухудшает качество жизни населения. Симптомы АР неблагоприятным образом влияют на сон, когнитивную и эмоциональную сферу, становятся причиной или усугубляют течение патологии среднего уха, могут

приводить к аносмии, носовым кровотечениям и часто сопровождаются зудом и першением в глотке, а также симптомами со стороны глаз.

Подростки особенно страдают от симптомов АР. У них чаще, чем у детей младшего возраста и взрослых нарушается сон, а заложенность носа и ринорея чаще ассоциируется с плохим качеством жизни. Кроме того, АР у подростков может приводить к снижению успеваемости и прогулам [82].

АР негативно влияет на эмоционально-волевые качества пациентов, приводит к тревоге, депрессии, усталости, а также ухудшает социальные взаимодействия. Чем тяжелее протекает заболевание, тем сильнее выражены эмоциональные и когнитивные нарушения [106].

На распространенность АР и БА влияет много факторов: район проживания (сельско-городские различия), загрязнение воздуха, образ жизни, наличие ожирения, инфекции в неонатальном периоде, стресс [179]. Многие авторы указывают, что лишний вес и избыточная прибавка массы тела матери во время беременности, антибиотикотерапия, ингаляционные аллергены и поллютанты способствуют увеличению распространенности БА. Естественное (грудное) вскармливание младенцев, пробиотики, витамин Д способны снизить заболеваемость и распространенность БА. Также отмечено влияние психо-социальных факторов на риск развития БА [125].

Таким образом, в мире регистрируется высокая распространенность АЗ, в том числе АР и БА. Широкое распространение данных заболеваний является важной медико-социальной проблемой, т.к. они ограничивают пациентов в повседневной жизни, ухудшают социальные взаимодействия, а также приводят к значительным экономическим потерям.

## 1.2 Этиологические аспекты аллергического ринита и бронхиальной астмы

Общемировая структура сенсibilизации пациентов с аллергией неоднородна и зависит от района проживания, возраста пациентов,

климатических и флористических особенностей местности, уровня урбанизации, пищевых привычек и других факторов.

В разных районах Европы и мира в целом различно преобладание бытовой или пыльцевой сенсibilизации [233]. В Швеции в профиле сенсibilизации преобладает пыльцевая сенсibilизация (22%), эпидермальная и бытовая составляют 12% и 11%, соответственно [190]. В Германии преобладает пыльцевая сенсibilизация над бытовой [80]. В Турции преобладает бытовая сенсibilизация [114]. В США преобладает пыльцевая сенсibilизация [196]. В Тайване значительно чаще встречается бытовая, связанная с клещами домашней пыли (КДП) сенсibilизация и является главной причиной аллергии в этом регионе [98]. В Китае преобладает бытовая сенсibilизация, во Вьетнаме – бытовая и грибковая [165, 27]. Мультиморбидность связана с бóльшей частотой сенсibilизации к аэроаллергенам и более широким спектром сенсibilизации [190].

Спектр пыльцевых аллергенов, являющийся причиной сенсibilизации, неоднороден и варьирует в зависимости от региона. В Северных районах (Швеция) среди пыльцевых аллергенов доминирует пыльца березы [190]. В Германии, Италии, Испании – пыльца трав над деревьями [80, 122]. В США доминирует пыльца злаков и сорных трав. В Турции преобладает сенсibilизация к злаковым травам (более 40%), над пылью деревьев (23,7%) и сорных трав (22,5%) [114]. В Китае среди основных аллергенов, вызывающих сенсibilизацию у детей до 12 лет, отмечается полынь и амброзия [229].

Основным этиологическим фактором развития АЗ в РФ является пыльца [117]. По результатам опроса более половины пациентов страдают от сезонных проявлений АЗ [41]. В Московской области преобладает пыльца деревьев (березы), сенсibilизация к амброзии составляет 12,6% полыни – 16,5% [117]. В Саратовской области преобладает сенсibilизация к сорным травам (86,4%), против злаковых трав (29%) и деревьев (16%) [5]. В Санкт-Петербурге сенсibilизация к деревьям, злакам и сорным травам составляет 26%, 19% и 5%, соответственно [59]. В Республике Коми повышенная чувствительность к пыльце

злаковых трав и деревьев является преобладающей, сенсibilизация к аллергенам сорных трав встречается в 20% случаев [15]. По результатам кожных проб (КП) доминирует сенсibilизация к березе – 54% всех пациентов с поллинозом, сенсibilизация к амброзии составляет 22,2%, к полыни – 34,5% [14, 15].

В Республике Дагестан преобладает сенсibilизация к злаковым и сорным травам: 59% и 40%, соответственно [56]. Сенсibilизация к полыни выявляется в 52,8%, а амброзии – 49,2% [56]. В Чеченской республике преобладает сенсibilизация к луговым травам, чуть реже встречается гиперчувствительность к сорным травам, сенсibilизация к амброзии составляет 26% [62]. В Северной Осетии в 61% случаев поллиноз вызван сенсibilизацией к сорным травам и в 30% - к злакам [13].

В Пермском крае у 51,9% детей до 16 лет имеется сенсibilизация к пыльце деревьев, у 48,1% - к пыльце трав (из них 69,9% - злаковые и 30,1% - сорные) [18]. У взрослых - сенсibilизация к пыльце деревьев выявляется у 49,8% пациентов. Пыльцевые зерна березы составляют более половины сезонного спектра и вызывают сенсibilизацию наиболее часто [35].

В Томске преобладает сенсibilизация к деревьям [25]. В Челябинской области у 3/4 пациентов с atopической бронхиальной астмой определяется сенсibilизация к пыльце растений. При этом сенсibilизация к сорным травам встречается в 45% случаев [21].

В Сибири 72,7% больных БА сенсibilизированы к сорным травам, и 57,5% - к пыльце деревьев [39].

В Астраханской области преобладает сенсibilизация к сорным травам. По результатам КП сенсibilизация к лебеде, полыни и амброзии встречается в 77%, 64,7% и 41,7%, соответственно. Реже выявляется сенсibilизация к злаковым травам и деревьям [57]. В Пензенской области преобладает сенсibilизация к сорным травам, на втором месте пыльца деревьев [59].

В Ростове-на-Дону по результатам кожного прик-тестирования (КП) 82,1% взрослых больных с поллинозом имеют сенсibilизацию к амброзии [51].

В Симферополе пыльцевые зерна амброзии составляют больше половины годовой пыльцевой нагрузки (57%) [22]. В Евпатории отмечены высокие пиковые концентрации амброзии в осенний сезон наблюдений [10]. Амброзия является причиной 98,2% случаев летне-осенних поллинозов в Симферополе [22].

В Ставропольском крае 80% территории заражено амброзией (*Ambrosia artemisiifolia* и *Ambrosia trifida*). В этой местности поллинозом страдают до 40% населения. Амброзия является доминирующим таксоном пыльцы сорных растений [52].

Серьезной проблемой является рост сенсibilизации к сорным травам, в частности, к амброзии. Сенсibilизация к амброзии увеличилась в Германии в 1,5 раза за 20 лет [123]. Зафиксирован рост сенсibilизации к амброзии в Италии с 24% до 70% [223]. Увеличение сенсibilизации к сорным травам отмечено в течение 10-летнего периода в Корее [149]. В Великобритании с 2001 по 2012 гг. был зафиксирован рост сенсibilизации к травам на 3,5% у детей [182]. Зафиксирован рост сенсibilизация к пыльце амброзии в США и Канаде [116]. Ученые прогнозируют дальнейшее увеличение аллергии на амброзию в Европе [133, 155].

В Омской области отмечено 1,5-кратное увеличение больных поллинозом, в Краснодарском крае – увеличение в 1,8 раз, во Владикавказе – семикратное [38, 59]. В Саратовской области зафиксирован рост сенсibilизации к сорным травам с 1997 по 2007 гг. с 78,5% до 86,4% [5]. Рост сенсibilизации к сорным травам и амброзии зафиксирован в Ростовской области [51].

На территории России наиболее важными являются два вида амброзии – *Ambrosia artemisiifolia* и *Ambrosia trifida*. Они часто являются причиной развития АР и БА. Самарская область – регион, где около половины общего числа земель в области и более 80% в г. Самара поражены видом *Ambrosia trifida* [40]. Много очагов этого вида имеются в Самарской и соседней Оренбургской областях, чуть меньше очагов зафиксировано в Татарстане. Очаги имеются на территориях Центральной России, Северного Кавказа и Южного Федерального округа (Рисунок 1). В РФ амброзией трехраздельной заражены 107 муниципальных

районов, зоны карантина по этому растению обнаруживаются в 20 субъектах РФ. По площади карантинных зон вид *Ambrosia trifida* находится на третьем месте и занимает 2,7 млн. га в РФ. Лидером по площади распространения в РФ является Амброзия полыннолистная [40]. По результатам аэропалинологических исследований пыльца амброзии является доминирующим таксоном в третий период палинации в Самарском регионе [32]. В исследованиях была отмечена важная роль амброзии, особенно вида *Ambrosia trifida*, в развитии поллиноза у пациентов, проживающих на данной территории [54]. Агрессивные свойства, способность к изменчивости, высокая жизнеспособность вида *Ambrosia trifida* способствуют успешному внедрению данного вида в естественные и нарушенные растительные сообщества [46]. Ученые прогнозируют увеличение ареала распространения вида *Ambrosia trifida* в России [46].

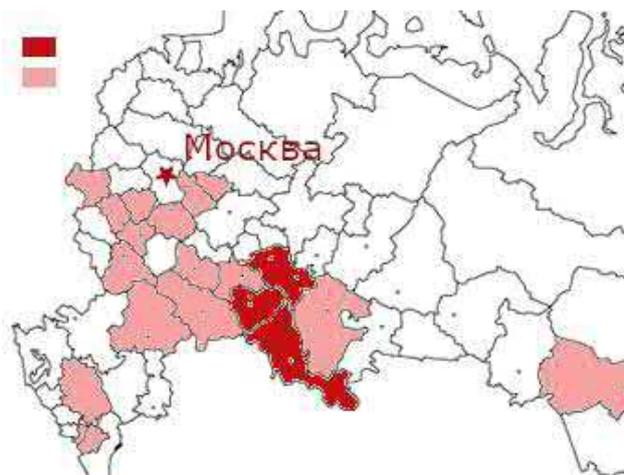


Рисунок 1 - Распространение карантинного вида *Ambrosia trifida* в Центральной России и Сибири (по данным Россельхознадзора, 2020 г.)

Примечание - Темным цветом обозначены области бóльшим поражением земель видом *Ambrosia trifida*.

Как правило, у пациентов с аллергией чаще встречается полисенсibilизация (к двум и более аллергенам): 62%-86% [122, 83, 132]. Моносенсibilизация к амброзии также встречается нечасто. Полисенсibilизация усугубляет течение АЗ и усложняет лечение.

Сенсibilизация часто предшествует развитию аллергического заболевания. Так у более 50% пациентов (дети до пяти лет), которые были сенсibilизированы,

но не имели симптомов, через четырехлетний промежуток появилась клиника аллергического ринита [232]. Сенсибилизация к пыльце растений у пациентов с БА является фактором неблагоприятного прогноза заболевания [21].

На развитие поллиноза (в т.ч. сезонного аллергического ринита - САР) и тяжесть симптомов оказывают влияние: флористические особенности местности, концентрация пыльцы в воздухе, особенности пыльцевого спектра, длительность пыления, погодные и климатические условия, а также наличие посторонних, загрязняющих примесей в воздухе [241, 210, 23]. Поллютанты усиливают аллергенность пыльцы, увеличивают сенсибилизацию и усугубляют клинические проявления аллергии [105]. Увеличение в 2 раза концентрации CO<sub>2</sub> в атмосфере способно стимулировать продукцию пыльцы растений (в частности, амброзии) в полтора раза [230]. Пыльца амброзии, выращенная при воздействии высоких концентраций CO<sub>2</sub> в атмосфере, вызывает более сильный аллергический ответ [193]. Повышенные концентрации метана (CH<sub>4</sub>) и закиси азота (NO<sub>2</sub>) в атмосфере также усугубляют течение аллергии.

Повышенные концентрации SO<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, CO способны повреждать экзины и фрагментировать целостное пыльцевое зерно. Исследователями-биологами отмечен факт прогрессивного увеличения измененных пыльцевых зерен. Изменения пыльцы представлены в виде наличия полиморфных, фрагментированных и расщепленных зерен, тератоформных и видоизмененных, деформированных частиц. Этим изменениям особенно заметно подвержены пыльцевые зерна злаковых и сорных трав. Наличие измененных зерен пыльцы способствует утяжелению течения поллиноза [26].

Таким образом, важным фактором в развитии АЗ в РФ является пыльца. Спектр значимых аллергенов в развитии АЗ неоднороден и изменчив в зависимости от региона и влияния сопутствующих факторов. На большой территории страны в пыльцевом спектре преобладают зерна сорных трав. Существуют территории, где доминирующим растением является *Ambrosia trifida* и ареал распространения этого растения увеличивается. Амброзия часто

становится причиной сезонных аллергических заболеваний второй половины лета и осени.

### 1.3 Приверженность к терапии пациентов с аллергическим ринитом и бронхиальной астмой

Соответствие действий пациента предписаниям лечащего врача принято называть приверженностью к лечению. Здесь имеется в виду и прием лекарственных средств, соблюдение диеты, а также изменение образа жизни [237].

Степень приверженности влияет на величину полученного эффекта и результаты лечения. Это справедливо и для традиционного лечения и для специфической иммунотерапии – современного и достаточно продолжительного метода лечения аллергических заболеваний, требующего точного соблюдения ряда рекомендаций, например, касающихся дозировки лекарства, а также его приема в определенный временной промежуток.

Синонимами термина «приверженность» считают: «отношение к болезни» (Мясищев В.Н., 1960), «комплаенс» (Haynes R.B., Sackett D.L., 1976), «терапевтическое сотрудничество» (Fawcett J., 1995), согласие (Treharne G.J. et al., 2006) [20].

В настоящее время Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) рекомендует термин «приверженность к терапии». Приверженность бывает намеренная и непреднамеренная, потенциальная и фактическая, «здоровая» приверженность и рациональная неприверженность [29].

В настоящее время не существует общепринятого метода, т.н. «золотого стандарта» для диагностики приверженности. Имеющиеся средства оценки приверженности не достаточно специфичны и чувствительны. Методы исследования приверженности бывают прямые и косвенные. К прямым относят измерение концентраций лекарственных средств и их метаболитов в различных биологических средах. К косвенным относят самоконтроль пациентов (ведение дневников), анкетирование, учет принятых лекарственных средств, учет рецептов

и выданных/возвращенных препаратов, а также новые методы, основанные на применении электронных средств [67, 231].

Наиболее экономически эффективным методом исследования приверженности является самооценка пациента (использование анкет) [154, 214]. В мире наиболее известны и широко применяются следующие шкалы оценки приверженности: MMAS-4 и MMAS-8, тесты Hill-Bone, ARMS, MARS-5 и MASR-10, SEAMS и др. [167, 148, 222, 195, 153]. В РФ используется опросник КОП-25, предложенный авторами Н. А. Николаевым и Ю. П. Скирденко [43]. Этот опросник, разработанный изначально для оценки приверженности больных с артериальной гипертензией и впоследствии модернизированный для широкого применения, имеет высокую чувствительность, специфичность и надежность: 93%, 78% и 94%, соответственно [43]. Приверженность по данному опроснику оценивается в процентах, где за высокий уровень приняты значения более 75%.

Опросники и шкалы оценки приверженности имеют преимущества и недостатки. Несмотря на то, что предложенные шкалы не лишены субъективизма, несколько переоценивают приверженность пациентов, часто связаны с большими временными затратами на их заполнение, данный инструмент диагностики приверженности широко используется в мире в связи с простотой и низкой стоимостью [30, 154, 214].

Улучшение приверженности – важная, но непростая задача [134, 173]. Приверженность к лекарственному лечению больных с хроническими заболеваниями терапевтического профиля (например, сахарный диабет, заболевания ЖКТ и почек) составляет около 50% [237]. Показана низкая приверженность пациентов с БА: 37%-44% [194, 191]. Австралийское исследование указывает, что только чуть больше 40% пациентов с астмой следуют рекомендациям врача, соблюдают режим и дозировку лекарственных средств [194]. Примерно 30% пациенток с БА не соблюдают предписанное лечение во время беременности [198]. В странах MENA (на Ближнем Востоке и в странах Северной Африки) хорошую приверженность имеют только 23,6% пациентов, страдающих БА [76].

Среди детей 44,5% пациентов имеют неудовлетворительную приверженность [75]. У подростков приверженность к терапии составляет 33-41%. Низкие показатели приверженности (менее 75%) чаще связаны с обострениями и увеличением потребности в симптоматических ЛС. Неудовлетворительная приверженность приводит к неконтролируемому течению заболевания, и увеличению использования медицинских услуг [187].

Причины неприверженности могут быть связаны с лекарством (цена, кратность приема), с характером заболевания, с личностными качествами, как пациента, так и доктора. Причины, приводящие к неприверженности также делятся на преднамеренные и неумышленные [108]. К преднамеренным (встречаются реже) относят страх отрицательных эффектов, субъективный недостаток ощущаемой эффективности, ложное представление пациента о полном эффекте, оказанным лекарством, в результате чего пациент самовольно прекращает прием [169, 163]. К этой группе относят финансовые, психологические и социальные факторы.

Забывчивость является самой частой случайной причиной неприверженности. Также причиной низкой приверженности может служить непонимание пациентом инструкции препарата, или невозможность возобновить прием ЛС после перерыва.

Зафиксирована прямая закономерность между приверженностью и длительностью заболевания. Пациенты, у которых симптомы хронического заболевания обнаруживаются более 5-6 лет, имеют, как правило, большую приверженность к лечению [144].

Сокращение рекомендованной продолжительности АСИТ, по данным ряда авторов, варьирует с 41 до 93% [157]. Основной причиной несоблюдения АСИТ является экономический фактор [163]. Уровень приверженности пациентов, получающих иммунотерапию 23-88% [163, 169]. Пациенты, получающие подкожную иммунотерапию (ПКИТ), имеют более высокие показатели приверженности, чем получающие сублингвальную иммунотерапию (СЛИТ), у детей приверженность выше, чем у взрослых [227, 162, 240, 169]. Влияние

гендерных различий на приверженность не доказано: результаты, показывающие влияние пола пациента на соблюдение врачебных рекомендаций противоречивы [92, 144, 219].

Приверженность – важная составляющая успешного лечения. Проведение различных мероприятий способно улучшить приверженность пациентов и принести клиническую пользу (например, снизить частоту обострений БА) [175]. Оценка степени приверженности пациентов помогает прогнозировать эффективность лечения.

#### 1.4 Современные методы диагностики аллергических заболеваний

Современный мир обладает широкими возможностями диагностики аллергических заболеваний. Несмотря на то, что важность сбора жалоб и анамнеза, клинического и аллергологического обследования не уменьшается со временем, в мир приходят и новые, более глубокие и точные методы, которые используются на следующих этапах обследования пациента, и их все возрастающую роль и значимость тоже невозможно недооценивать.

Кожное тестирование в течение многих лет широко используется аллергологами для диагностики АЗ. Европейская академия аллергии и клинической иммунологии считает кожные пробы основной диагностической процедурой при выявлении более 65% всех типов АЗ и более 90% респираторных аллергических реакций [151, 95]. Российское респираторное общество, а также Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов рекомендует проведение на первом этапе кожного тестирования, и только при невозможности проведения кожных проб проведение лабораторной диагностики [12].

Достоинствами метода является малая инвазивность, хорошая воспроизводимость, доступная цена, рентабельность и быстрый результат [136, 85]. Данный тест специфичен, авторы указывают, что в 97 % случаев результаты прик-тестирования совпадают с результатами провокационных тестов [51]. В исследованиях показано, что кожное прик-тестирование и

выявление специфических IgE-АТ обладают хорошей и сопоставимой чувствительностью и специфичностью для диагностики респираторных АЗ, а результаты КП коррелируют с уровнем специфических IgE-АТ в сыворотке [224]. Данный метод не лишен недостатков: возможны ложные результаты при приеме антигистаминных препаратов, мембраностабилизаторов или гормональных препаратов; невозможность постановки КП при кожных заболеваниях в период обострения, возможны ложноположительные реакции при повышенной чувствительности кожи к механическому воздействию или возникновение реакции на компоненты тестовой жидкости (например, фенол), угроза развития анафилактической реакции, невысокая чувствительность у детей раннего возраста [85].

Аллергодиагностика *in vitro* подразумевает индикацию специфических IgE в сыворотке крови. Диагностика *in vitro* лишена некоторых недостатков кожных проб: можно проводить при кожных проявлениях аллергии, диагностика не приводит к обострению заболевания, на результаты в меньшей степени влияет прием лекарственных средств (ЛС) (антигистаминных, глюкокортикостероидов - ГКС). Методом выбора лабораторная диагностика становится при поливалентной сенсibilизации, во время обострения АЗ, при изменении реактивности кожи [3,12]. При этом недостатком метода является диагностика только циркулирующих IgE-АТ.

В настоящее время активно внедряются и распространяются методы молекулярной диагностики. На современном этапе возможно определение *in vitro* более ста молекул для диагностики аллергии [211]. Молекулярная диагностика использует очищенные натуральные или рекомбинантные аллергенные молекулы вместо экстрактов аллергенов [7]. Молекулярные методы обладают высокой точностью, эффективностью и безопасностью [211, 140, 200].

Данные методы позволяют выявить главный причинно-значимый аллерген, исключить либо подтвердить кросс-реактивность организма, повысить чувствительность и специфичность диагностики. Молекулярные

методы помогают внедрять подход **персонализированного** лечения, способны повысить качество диагностики и эффективность лечения (иммунотерапии) [140]. С помощью молекулярных методов проще контролировать течение заболевания и проводить мониторинг эффективности терапии [140]. Молекулярные вакцины и диагностикумы проще стандартизировать [121]. Рекомбинантные технологии в области аллергологии улучшили характеристики аллергенов и качество иммунных вакцин, а также расширили знания иммунных механизмов, участвующих в аллергических заболеваниях.

В настоящее время выделено 11 алергокомпонентов Амброзии полыннолистной, 3 алергенные молекулы Амброзии трехраздельной (Amb t 5, Amb t 8, Amb t 13), и одна вида *Ambrosia psilostachya* (Амброзия полынная Западная) [238].

Главными алергенными молекулами вида Амброзия полыннолистная считают Amb a1 и Amb a11. Молекула Amb a1 в свою очередь имеет 5 изоформ. Различные изоформы обладают разными иммуногенными и сенсibiliзирующими свойствами. Например, Amb a1.01 имеет более высокую IgE-связывающую активность, чем формы 1.02 и 1.03. Она способствует образованию более высоких специфических IgG-АТ и IgE-АТ. Считается, что изоформы 1.01 и 1.03 имеют наиболее сильную способность стимулировать Т-клетки [236].

Молекулы амброзии обладают внутривидовой и межвидовой перекрестной реактивностью. При этом алергокомпонент Amb a является доминирующим и, считается, может перекрывать алергенные свойства других амброзийных молекул, а также алергокомпонентов других родственных видов растений (например, полыни) [239].

Алергокомпоненты Амброзии трехраздельной являются минорными, имеющими малый размер (5-17 кДа) и слабую иммуногенность [61]. Малые алергены только в 1 из 10 случаев вызывают алергические реакции у сенсibiliзированных к нативному экстракту больных. Однако у некоторых пациентов именно малые алергены показывают большую активность, чем

главные аллергены [58]. На данный момент аллергенная активность, а также клиническая значимость молекул амброзии продолжает изучаться [99].

Для диагностики АЗ на современном этапе оптимально использовать комплексный подход, сочетающий применение различных методов клинических и лабораторных исследований. Важная роль в диагностике принадлежит молекулярным методам. Молекулярные методы помогают дифференцировать истинную сенсibilизацию и кросс-реактивность у пациентов с множественной сенсibilизацией; служат для выявления пациентов, нуждающихся в АСИТ; помогают установить причинно-значимый аллерген для специфической иммунотерапии, а также позволяют прогнозировать эффективность АСИТ.

#### 1.5 Аллерген-специфическая иммунотерапия - факторы, влияющие на эффективность терапии

На современном этапе основным и единственным методом патогенетического лечения IgE-опосредованных аллергозаболеваний является аллерген-специфическая иммунотерапия [4]. Аллерген-специфическая иммунотерапия (АСИТ) способна ограничить расширение спектра сенсibilизации, уменьшить потребность больных в лекарственных средствах, увеличить сроки ремиссии АЗ, возможно, предупредить развитие астмы [126, 127]. АСИТ не является экономически-обременительным методом для здравоохранения [221]. При аллергической БА и АР АСИТ используется у детей с пятилетнего возраста. АСИТ уменьшает симптомы БА, имеет стероид-спаринговый эффект, улучшает качество жизни пациентов, уменьшает потребность в специфических ЛС. Систематические обзоры подтверждают эффективность АСИТ при БА и АР [110, 111]. В Федеральных клинических рекомендациях по АР (пересмотра 2020г.) отмечается целесообразность проведения АСИТ всем пациентам с АР во время ремиссии с целью уменьшения выраженности симптомов АР и снижения потребности в препаратах

симптоматической и базисной терапии [24, 55, 235]. Метод АСИТ также внесен в схему ступенчатой терапии БА (GINA) [125].

Метод АСИТ способен влиять на патогенетические основы аллергии. Многие исследования описывают механизмы этого влияния [65, 103].

Аллерген-специфические Th2-клетки играют центральную роль в развитии аллергического воспаления. При АР и БА возникает изменение соотношения Th2/Th1-лимфоцитов, увеличение влияния Th2-клеток, и возникновение гиперергического ответа клеток Th2 на респираторные аллергены [158, 63, 49]. Контакт с аллергеном приводит к активации тучных клеток. Следующим этапом в процесс оказываются вовлечены антиген-презентирующие клетки, эозинофилы, Т-лимфоциты, базофилы, происходит запуск синтеза медиаторов воспаления [158, 63].

При иммунотерапии происходит перенаправление фенотипа Th2 (в настоящее время более точным является наименование T2) в сторону фенотипа Th1 и Treg, происходит уменьшение ILC2 и DC2, снижение цитокинов Th2 и Th17 (например, IL-4, IL-19, IL-13, IL-9) и активация Th1 (например, IFN- $\gamma$ ), увеличение количества DCreg, усиление функциональности Treg, Breg и регуляторных цитокинов (например, TGF $\beta$  и IL-10); влияя на В-клетки памяти, изменяется продукция IgG2 и IgG4 [50, 65, 126, 129, 131, 135, 139, 152]. Вследствие данных реакций происходит подавление дегрануляции базофилов и тучных клеток, вызванной аллергеном, уменьшение количества и активности эозинофилов в слизистых, а также подавление опосредованной CD23 презентации аллергенов IgE.

В свете поиска надежного маркера эффективности АСИТ изучение динамики цитокинов в настоящее время как никогда актуально и занимает умы многих ученых. Считается, что наиболее перспективными маркерами могут быть специфический IgE, аллерген-специфический IgG1 и IgG4, тест активации базофилов, цитокины IL-4, IL-5, IL-9, IL-10, IL-13, IL-17, IL-35, IFN- $\gamma$ , эотаксин и др. [42, 86, 129, 156, ].

Данные о дегрануляции базофилов после АСИТ неоднозначны [203]. Возможно и снижение активации и отсутствие подавления активности базофилов [201]. Использование IgG4 в качестве маркера АСИТ перспективно, но требует дальнейшего изучения, т.к. может давать противоречивые результаты. Некоторые авторы указывают на заметное увеличение IgG4, которое обнаруживается уже в первые 2 месяца после начала АСИТ и может регистрироваться через год после терапии [129, 176]. IgG за счет конкурентного связывания IgE с аллергеном способны предотвращать активацию тучных клеток, базофилов, дендритных клеток. IgG могут подавлять специфический Т-клеточный ответ. Аллерген-специфические IgG4 антитела против IgE сохраняются после прекращения лечения и могут обеспечить долгосрочную клиническую толерантность [53]. Назальные IgG4 антитела показали лучшую ингибирующую активность после АСИТ, которая коррелировала с эффектом иммунотерапии [204]. Рабочая группа ЕААСI рекомендует использование IgG4 в качестве маркера оценки иммунного ответа на иммунотерапию [203].

При этом исследователи часто не отмечают четкой связи между концентрациями IgG-антител в сыворотке и клиническими результатами АСИТ. И, возможно, клинический эффект наступает раньше заметных изменений IgG-антител [19].

Уровень специфических sIgE-АТ на данный момент является золотым стандартом диагностики аллергии и включения пациентов в группу АСИТ [103]. При этом в начале иммунотерапии может наблюдаться кратковременное повышение концентрации IgE, а в долгосрочной перспективе – снижение его уровня [176, 203].

Исследователи активно используют динамику концентраций цитокинов в качестве маркера эффективности АСИТ. Исходя из постулата о переключении ответа с Th2 на Th1 и Treg, следовало бы ожидать подавление цитокинов IL-4, IL-13, IL-9, IL-17, эотаксина или TNF- $\alpha$  и увеличения концентрации IFN- $\gamma$ , IL-12, IL-10. Однако не все исследователи сообщают об изменениях этих показателей [203]. Также четкой корреляции между уровнем цитокинов и клиническим исходом

получено не было. Снижение IL-4 при хороших результатах после АСИТ было отмечено во многих исследованиях [84, 189]. Повышение IL-10 также было зафиксировано рядом авторов [74, 84, 126, 176]. Уровень IFN- $\gamma$  может не изменяться после АСИТ, хотя имеются данные о его повышении [84, 147]. Исследователи отмечают, что соотношение IL-4/IL-10 или IL-4/IFN- $\gamma$  часто имеют лучшую прогностическую ценность, чем изолированные уровни цитокинов [215].

Таким образом, проведение АСИТ может сопровождаться снижением уровней IL-4, увеличением значений IL-10 и IFN- $\gamma$ , синтезом специфических IgG4-АТ, снижением уровня специфических sIgE-АТ. Однако вопросы связи и прогнозирования эффективности АСИТ на данном этапе требуют дальнейшего изучения. В настоящее время поиск иммунологических маркеров эффективности АСИТ продолжается.

По данным исследований, эффективность специфической иммунотерапии АЗ составляет 65-95%, поллинозов – 71-92,7% [8].

Сравнивая ПКИТ и СЛИТ, можно отметить некоторые отличия в механизме их действия, и сопоставимый конечный эффект [202]. Исследования демонстрируют лучшую эффективность при подкожном введении аллергена или одинаковую эффективность СЛИТ и ПКИТ [113, 146, 199, 242].

Согласно рекомендациям GINA, ПКИТ и СЛИТ можно рассматривать как альтернативные варианты для лечения аллергических заболеваний (в частности, для АР и БА) [125]. Исследования также показывают хорошую эффективность АСИТ (как СЛИТ, так и ПКИТ) сорными травами, в том числе при сенсibilизации к амброзии [91, 124, 170, 174, 192]. Эффективность иммунотерапии (СЛИТ и ПКИТ) прямо связана с достижением рекомендуемой дозы аллергена и часто неэффективна при применении низких доз.

Препараты АСИТ (в т.ч. аллерген амброзии) обычно хорошо переносятся, хотя СЛИТ имеет более высокий профиль безопасности. Наиболее часто при СЛИТ наблюдаются нежелательные явления со стороны полости рта, большинство из которых начинаются в начале лечения и купируются за 30–60 минут. Системные аллергические реакции возможны, но хорошо реагируют на

традиционную фармакотерапию [79]. Хотя существуют данные о возможном развитии эозинофильного эзофагита в результате СЛИТ [90, 164].

Безопасность подкожной АСИТ тесно связана с дозой аллергена: чем выше суммарная доза аллергена при инъекционном введении, тем выше вероятность развития системных аллергических реакций. В целом частота местных нежелательных реакций при ПКИТ составляет 3% на инъекцию, частота системных реакций - 0,48% на инъекцию [243]. Также существует риск тяжелых и летальных осложнений при использовании ПКИТ у больных с неконтролируемой астмой [118]. Частота тяжелых нежелательных реакций на пыльцевые аллергены при инъекционном методе - 0,001%, при СЛИТ – еще ниже.

И все-таки исследования демонстрируют, что в целом применение ПКИТ у больных с АР и легкой БА безопасно и эффективно, в том числе при использовании ускоренных схем [69, 166].

Оценку эффективности иммунотерапии на современном этапе принято проводить по изменению клинических и иммунологических показателей.

Для оценки клинической эффективности измеряют выраженность симптомов аллергии, потребность в медикаментах до и после проведения АСИТ, проводят изучение качества жизни с использованием специальных шкал и таблиц (например, ВАШ).

Изучение иммунологической эффективности является более сложной задачей. Биологические маркеры могут объективно и измеримо охарактеризовать заболевание. Определение биологических маркеров важно к клинической практике для диагностики и мониторинга заболеваний, прогноза эффективности АСИТ и определения длительности десенситизации [86].

Для оценки клинической эффективности часто используют визуально-аналоговую шкалу (ВАШ), шкалу оценки назальных симптомов (TNSS), шкалу потребности в фармакотерапии (MS) [102, 185]. Выраженность каждого симптома по шкале TNSS оценивают в баллах, далее рассчитывают средний суммарный балл (от 0 до 12, где 0 – отсутствие симптомов, 12 – симптомы максимальны). Потребность в лекарственной терапии (MS) также оценивают в баллах от 1 до 3.

Далее выставляют скорректированный суммарный балл (оценка симптомов + потребность в лекарственной терапии). При использовании ВАШ дается субъективная оценка выраженности симптомов АР пациентом (от 0 до 100). Результаты от 0 до 50 свидетельствуют о контролируемом течении АР.

Эти методы являются простыми и стандартизированными и рекомендуются к применению специалистами в России и в мире [159, 185, 217].

Несмотря на положительные результаты иммунотерапии у значительной части пациентов, нуждающихся в терапии, у части пациентов не наблюдается эффекта АСИТ, даже при правильном отборе. Поэтому повышение эффективности и исследование причин недостаточности терапии в современном мире выглядит достаточно актуально.

На эффективность АСИТ влияют: верно поставленный диагноз (применение методов клинической и лабораторной диагностики), правильно подобранный аллерген, качество ЛС (использование стандартизированных аллергенов), эффективная суммарная доза, техника и соблюдение интервалов введения аллергена при наращивании дозы и во время поддерживающего лечения, степень приверженности пациента, наличие сопутствующей патологии, наличие поливалентной сенсibilизации, наличие сопутствующей сенсibilизации к профилинам и другим кросс-реагирующим молекулам [103, 184, 212, 225].

Многие авторы связывают эффективность иммунотерапии с комплаентностью [163, 169, 184]. Отсутствие или неправильно проведенный отбор пациентов перед курсом АСИТ может привести к необоснованным затратам и отсутствию клинической пользы [111]. Хорошая информированность пациентов о заболевании и особенностях лечения, обучение и заботливое ведение пациентов аллергологами способны улучшить эффективность лечения (иммунотерапии) [180].

Использование адьювантов, рекомбинантных аллергенов, разработка новых протоколов и путей введения аллергена также являются перспективными в повышении эффективности иммунотерапии.

Увеличение безопасности, уменьшение риска развития системных, тяжелых побочных реакций способны положительно влиять на эффективность лечения. Обратным примером служит АСИТ у пациентов с тяжелой БА: вследствие повышенного риска побочных реакций данный метод не рекомендуется у данной категории пациентов [118].

Добавление антигистаминных средств, омализумаба, улучшает переносимость иммунотерапии, увеличивает безопасность и эффективность АСИТ [96].

Сопутствующие мероприятия также способны влиять на эффективность. Так, например, некоторые авторы отмечают улучшение эффективности СЛИТ при АР при проведении одновременной иглорефлексотерапии [160].

Адьюванты способны улучшить безопасность и эффективность АСИТ, влияя на иммунные механизмы и способствуя приобретению толерантности [143]. Изучается вопрос применения психокоррекции в комплексе с традиционной терапией, для улучшения эффективности лечения БА.

Несмотря на некоторые достижения в сфере повышения качества и эффективности иммунотерапии, поиск и реализация мероприятий по улучшению АСИТ в настоящее время еще не окончен.

## 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1 Материалы исследования

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

Дизайн исследования включает 2 этапа – анализ распространенности АР и БА в Самарском регионе по данным обращаемости, и клинико-аллергологические, иммунологические исследования, а также изучение приверженности к лечению (рисунок 2, 3).



Рисунок 2 - Дизайн исследования.

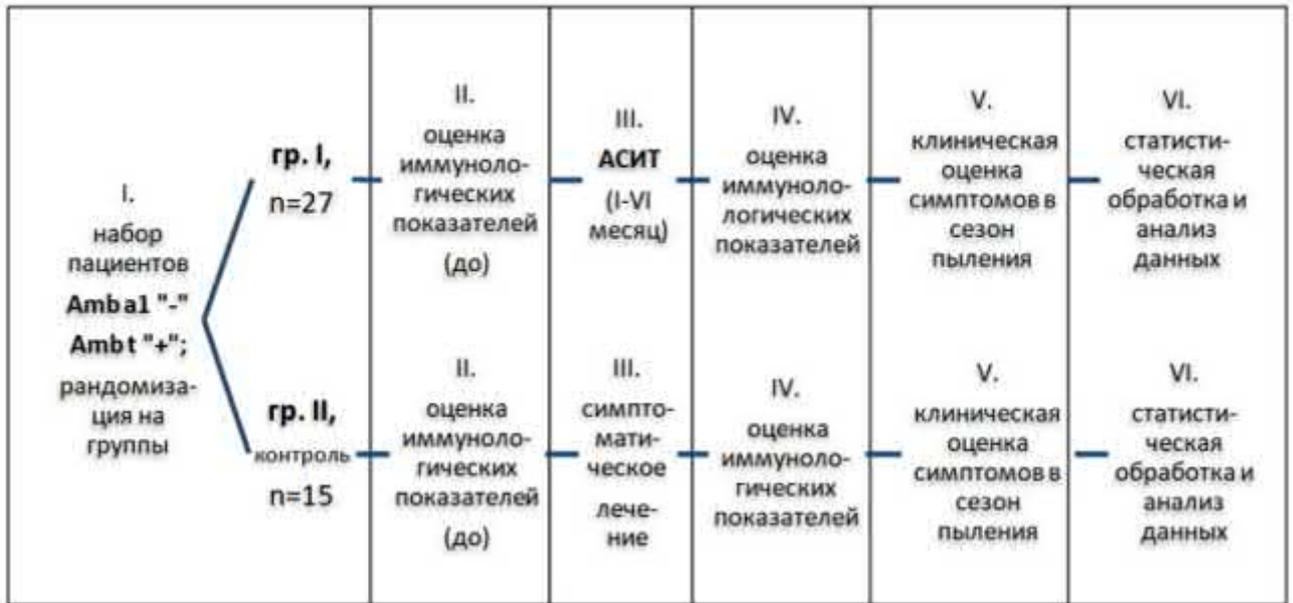


Рисунок 3 - Схема проведения АСИТ и оценки клинко-иммунологической эффективности.

Исследование распространенности и заболеваемости населения проводилось ретроспективно по данным годовых форм федерально-статистического наблюдения №12 (форма №12) г. Самары и Самарской области за 2014-2018 гг. в сравнении с соответствующими показателями по РФ.

Клинко-аллергологическое тестирование проведено 1526 пациентам (из них 691 женщин и 835 мужчин) с симптомами ринита. Из них было 643 взрослых (средний возраст  $34,64 \pm 0,44$  лет;  $M \pm m$ ) и 883 ребенка (средний возраст  $10,4 \pm 0,13$  лет;  $M \pm m$ ).

Аллергологическое обследование выполнено с использованием метода прик-тестирования с применением аллергенов для диагностики (ФГУП НПО «Микроген», Ставрополь).

Исследование приверженности к терапии было проведено с у 270 человек (из них 96 человек - с хроническими заболеваниями носа и околоносовых пазух неаллергического генеза и 174 пациента с аллергическими заболеваниями респираторного тракта). Средний возраст пациентов группы I (с АЗ) составил  $22,3 \pm 1,1$ . Средний возраст пациентов группы II (с неАЗ) составил  $35,8 \pm 1,5$ . 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 алергокомпонентная диагностика (Amb a1) и определение sIgE-АТ к экстракту амброзии трифида (Amb t). Всего обследовано 97 пациентов с положительными КП и 38 пациентов с отрицательными/сомнительными КП с аллергеном амброзии полыннолистной.

Для проведения аллерген-специфической иммунотерапии отобрано 27 пациентов с сенсibilизацией к пыльце амброзии трехраздельной и отсутствием sIgE-АТ к Amb a1 в возрасте от 14 до 55 лет, из них детей 8 (14-17 лет), взрослых – 19 человек (18-55 лет). Один пациент был исключен из группы исследования в связи с досрочным окончанием лечения. У всех пациентов, включенных в исследование, пыльцевая аллергия проявлялась сезонным аллергическим ринитом, у 15,5% больных имелась сопутствующая бронхиальная астма интермиттирующего или легкого персистирующего течения. Группа сравнения составила 15 человек (13 взрослых и 2 ребенка). Средний возраст пациентов в активной группе составил  $28,5 \pm 2,5$ , в группе сравнения –  $32,8 \pm 3,9$  (M $\pm$ m).

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);
- сенсibilизация к пыльце амброзии трифида – наличие положительных sIgE-АТ к Amb t и отсутствие IgE-АТ к Amb a1;
- легкая степень тяжести БА;
- отсутствие курсов аллерген-специфической иммунотерапии, проведенных ранее;
- добровольное согласие пациента на проведение АСИТ;
- отсутствие симптомов заболевания на момент включения в исследование.

Критерии исключения:

- Средне-тяжелая и тяжелая астма;
- общепринятые противопоказания для проведения АСИТ.

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

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

Оценка клинической эффективности проводилась по окончании курса лечения на основании дневника самоконтроля пациента в период цветения причинно-значимых растений, объективных осмотров больных врачом аллергологом-иммунологом.

Критерии оценки клинической эффективности лечения:

- динамика клинических проявлений заболевания (длительность периода обострения поллиноза, интенсивность назальных и респираторных симптомов, потребность в медикаментах);
- динамика лабораторных показателей.

## 2.2 Методы клинико-аллергологического обследования

Клинические и аллергологические исследования выполнены 1526 пациентам (835 мужчин и 691 женщин) с симптомами ринита и бронхиальной астмы. Из них было 883 ребенка (средний возраст  $10,4 \pm 0,13$  лет;  $M \pm m$ ) и 643 взрослых (средний возраст  $34,64 \pm 0,44$  лет;  $M \pm m$ ).

Клиническое обследование включало сбор жалоб, анамнеза, объективный осмотр, лабораторная диагностика (общий анализ крови, общий анализ мочи), исследование функции внешнего дыхания с оценкой обратимости бронхиальной обструкции по показаниям, консультации оториноларинголога, пульмонолога по показаниям.

Аллергологическая диагностика была проведена с использованием метода кожного прик-тестирования (prick-тест) и с использованием стандартного набора бытовых (*Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*, домашняя пыль), пыльцевых (ежа сборная, мятлик луговой, овсяница луговая, тимофеевка луговая, конопля сорная, лебеда татарская, амброзия полыннолистная, циклахена дурнишниковидная, полынь горькая, пырей ползучий, подсолнечник однолетний, береза висячая, ольха клейкая, клен ясенелистный, лещина обыкновенная, одуванчик лекарственный), эпидермальных аллергенов (шерсть собаки, кошки, перхоть лошади, шерсть овцы, таракан). Оценка кожных prick-тестов проводилась по стандартной методике через 20 минут согласно инструкции: где результат «1+» соответствует слабоположительной реакции, «2+» - положительной, «3+» - резко-положительной, а «4+» — очень резко-положительной [4].

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

Определение антител к главному аллергокомпоненту амброзии полыннолистной (Amb a1) и аллергену амброзии трехраздельной (Amb t) – проводилось иммунофлюоресцентным методом на аппарате Phadia 250 с помощью диагностической тест-системы ImmunoCap (ThermoFisherScientific, Sweden).

### 2.3 Методы иммунологического обследования

Иммунологическое обследование проводилось всем пациентам до и через 2 недели после завершения курса АСИТ. Анализировались следующие показатели иммунного статуса:

- цитокины (IL-4, IL-10, IFN- $\gamma$ ),

- sIgE-АТ к главному аллергокомпоненту амброзии полыннолистной – Amb a1;
- sIgE-АТ к экстракту амброзии трехраздельной – Amb t;
- IgG4-АТ к амброзии полыннолистной (Amb a1) и амброзии трифида (Amb t).

АСИТ проводили аллергоидом амброзии полыннолистной 10000 PNU/мл (Микроген НПО ФГУП МЗ РФ) предсезонно (I-VI месяц) начиная с разведения 1:10000 0,1 мл п/к с постепенным наращиванием дозы согласно инструкции препарата. Лечение заканчивали за 2 недели до предполагаемого сезона цветения амброзии. Схема лечения представлена на таблице (таблица 1).

Референсные значения для интерлейкинов: IL-10 менее 9,1 пг/мл; IL-4 менее 10 пг/мл; IFN- $\gamma$  - 128-256 пг/мл. Уровень IgG4-АТ менее 100 нг/мл оценивался как отрицательный; 100-250 нг/мл – пограничный; более 250 положительный.

Таблица 1 - Схема проведения АСИТ аллергоидом амброзии полыннолистной

Разведение аллергена	PNU в 1 мл	Доза, в мл
$10^{-5}$	0,1	0,1
		0,3
		0,5
$10^{-4}$	1,0	0,1
		0,3
		0,5
$10^{-3}$	10,0	0,1
		0,3
		0,5
$10^{-2}$	100,0	0,1
		0,3
		0,5

*Продолжение таблицы 1*

<b>Разведение аллергена</b>	<b>PNU в 1 мл</b>	<b>Доза, в мл</b>
10 <sup>-1</sup>	1 000,0	0,1
		0,3
		0,5
Цельный (чистый) аллерген	10 000	0,1
		0,2
		0,3
		0,4
		0,5

Средняя курсовая доза вводимого аллергена составила 10593 PNU.

По окончании курса лечения была оценена клиническая эффективность на основании объективных осмотров больных врачом аллергологом-иммунологом и дневника самоконтроля пациента в период цветения причинно-значимых растений. Критериями оценки явилась динамика клинических проявлений заболевания (длительность периода обострения поллиноза, интенсивность глазных, назальных, респираторных симптомов, оценивалась потребность в медикаментах), лабораторных и функциональных показателей [1, 3, 102, 185].

Оценка эффективности иммунотерапии производилась по модифицированной схеме А. Д. Адо и рассчитывалась в баллах от 1 до 4 [1]. За отличный эффект (4 балла) принималось отсутствие симптомов поллиноза в сезон пыления и отсутствие применения медикаментозной терапии, за хороший эффект (3 балла) – возникновение в период цветения незначительных симптомов, купированных симптоматическими лекарственными средствами (антигистаминными), удовлетворительный эффект (2 балла) – возникновение в период цветения типичных проявлений с меньшей интенсивностью, неудовлетворительный эффект (1 балл) – отсутствие положительных эффектов лечения (наличие обычных симптомов поллиноза и прежняя потребность в симптоматических ЛС) [1].

Шкала оценки назальных симптомов с учетом потребности в медикаментозной терапии оценивалась согласно общепринятой методике [3, 185]. Выраженность каждого симптома (заложенность носа, выделения из носа, зуд в

носу и чихание) оценивалась в баллах от 0 до 3. Далее рассчитывался средний суммарный балл (от 0 до 12, где 0 – отсутствие симптомов, 12 – симптомы максимальны). Потребность в лекарственной терапии оценивалась в баллах, где применение антигистаминных средств оценивалось в 1 балл, потребность в местных ГКС – в 2 балла, применение системных ГКС - 3 балла. При этом баллы не суммировались, а выставлялся максимальный балл. Далее выставлялся скорректированный суммарный балл (оценка симптомов + потребность в лекарственной терапии). Также проводилась оценка выраженности симптомов АР с использованием 100-миллиметровой шкалы ВАШ, где 0 – это отсутствие жалоб и симптомов, а 100 – максимально выраженные проявления [102]. Результаты от 0 до 50 свидетельствуют о контролируемом течении АР, от 50 и выше – о неконтролируемом течении АР.

В работе использованы следующие биохимические реагенты: тест-системы иммуноферментные для определения интерферона-гамма (IFN- $\gamma$ ), IL-4, IL-10 (ООО «Цитокин», Россия), тест-системы для количественного иммуноферментного определения концентраций аллерген-специфических IgG4 в сыворотке (плазме) крови (Specific IgG4 ELISA, Dr. Foocke, Германия). Результаты анализа учитывали на иммуноферментном анализаторе вертикального сканирования Infiniti F50 (Tecan Austria GmbH, Австрия) при 450 нм в лаборатории иммунохимии ФГБУ ИФАВ РАН. Молекулярная компонентная аллергодиагностика проведена иммунофлюоресцентным методом на оборудовании Phadia 250 с помощью диагностической тест-системы ImmunoCap (ThermoFisherScientific, Sweden).

#### 2.4 Оценка приверженности к лечению

Количественная оценка приверженности к лечению проводилась с помощью стандартизированного опросника [43]. Опросник имеет в своем составе 25 вопросов, для каждого из которых имеется 6 вариантов ответов, каждому ответу присваивается балл от 1 до 6. Баллы ответов суммируются по группам: важность и готовность к лекарственной терапии; важность и готовность к

медицинскому сопровождению; важность и готовность к изменению образа жизни. Конечный результат оценивается по формулам. Результат представлялся в виде приверженности к медицинскому сопровождению (Сm), лекарственной терапии (Сd), приверженности к изменению образа жизни (Сс), а также общей приверженности к лечению (С) и был представлен в значениях от 0 до 100 (данный показатель оценивается в процентах, но для лучшего восприятия здесь и далее будет представлен без знака «%») [43]. Показатели 50 и менее принимались как неудовлетворительные. Показатели 76 и больше свидетельствовали о высокой приверженности пациентов к лечению, от 51 до 75 оценивались как удовлетворительные.

## 2.5 Методы статистической обработки данных

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

## ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 3.1 Динамика распространенности аллергического ринита и бронхиальной астмы в Самаре (2001-2018 гг.)

Для Самарского региона характерны высокие показатели распространенности АР и БА. Данные показатели по ПФО в 2018 г. представлены на рисунке (рисунок 4).

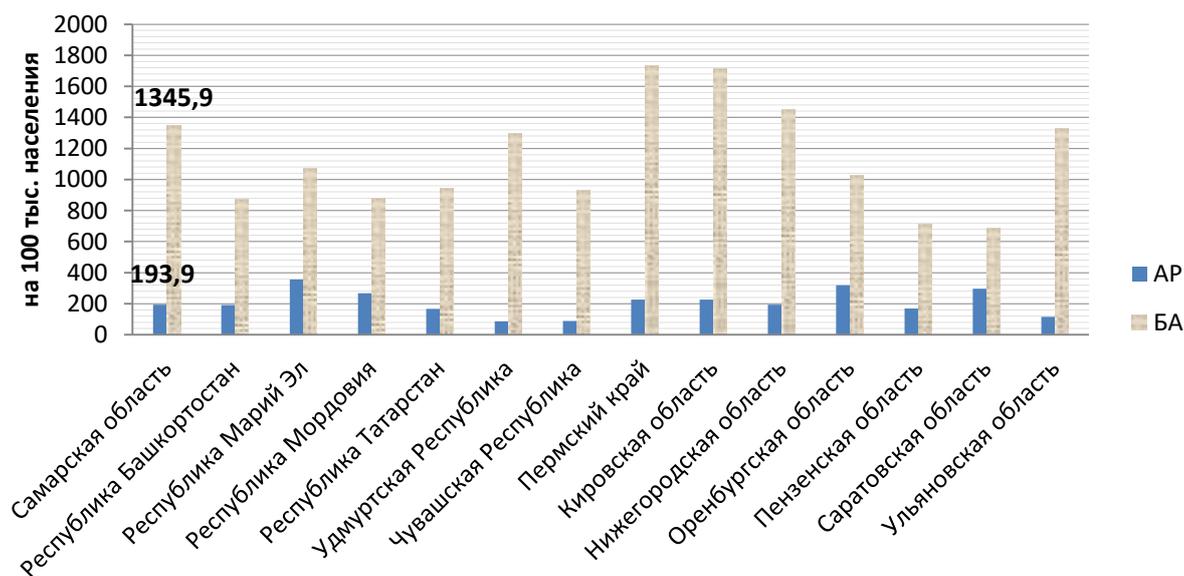
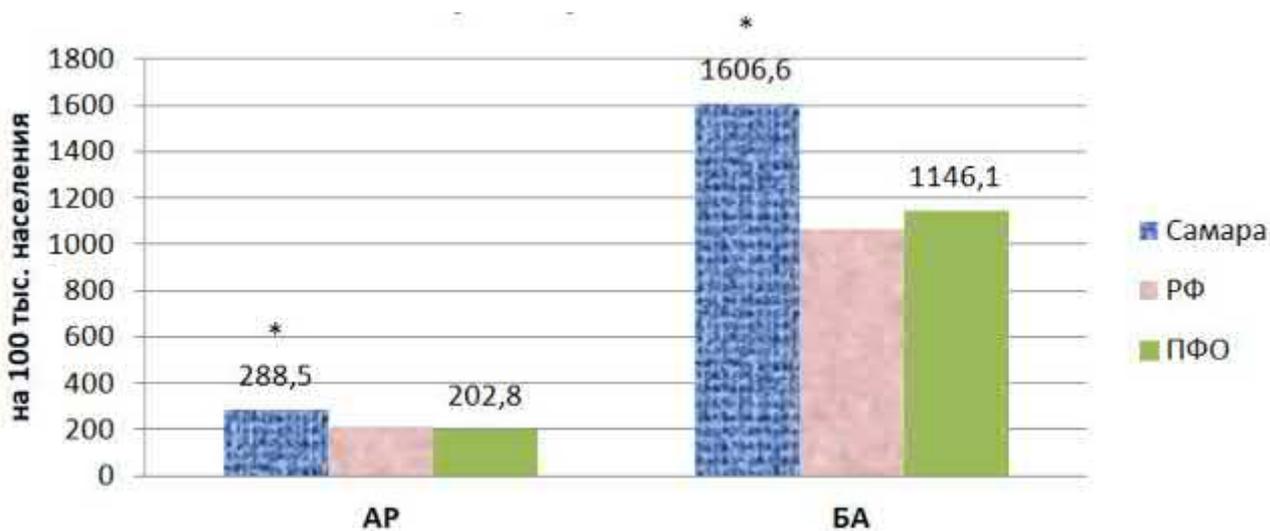


Рисунок 4 - Показатели распространенности АР и БА по ПФО в 2018 г. (на 100 тыс. населения).

Для Самары показатели распространенности АР выше соответствующих значений по ПФО и РФ на 29,7% ( $\chi^2=14,986$ ;  $p=0,0006$ ) и 26% ( $\chi^2=11,265$ ;  $p=0,0036$ ), соответственно; распространенность БА выше значений по ПФО и РФ на 28,7% ( $\chi^2=78,11$ ;  $p=0,0001$ ) и 33,6% ( $\chi^2=110,426$ ;  $p=0,0001$ ), соответственно. Заболеваемость АР и БА в Самаре статистически значимо не отличается от показателей по ПФО и РФ ( $p>0,05$ ) (рисунок 5).

## Распространенность АЗ



## Заболеваемость АЗ

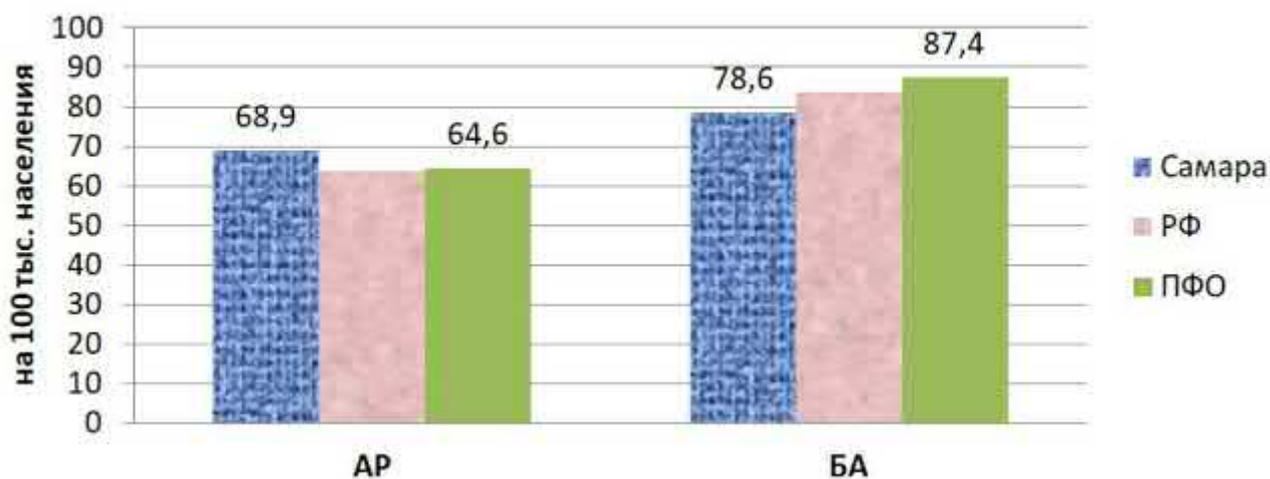


Рисунок 5 - Распространенность и заболеваемость АР и БА в Самаре в сравнении с данными по ПФО и РФ в 2018 г.

Примечание - Различия значимы: \*  $p < 0,001$  (при сравнении с данными по ПФО и РФ).

При сравнении распространенности БА в Самаре с 2001 по 2018 гг. отмечено увеличение показателей распространенности среди всех возрастных групп: у детей с 1235 до 1556,1 на 100 тыс. населения ( $\chi^2=37,46$ ;  $p=0,0001$ ); у подростков с 1431,1 до 2699,9 на 100 тыс. населения ( $\chi^2=397,9$ ;  $p=0,0001$ ); у взрослых с 752 до 1585,3 на 100 тыс. населения ( $\chi^2=300,6$ ;  $p=0,0001$ ). Прирост показателей распространенности АР зарегистрирован среди детей до 14 лет и

подростков – на 13% ( $\chi^2=5,994$ ;  $p=0,0490$ ) и 35% ( $\chi^2=65,82$ ;  $p=0,0001$ ), соответственно. Среди взрослых отмечено снижение распространенности АР в 2,1 раза ( $\chi^2=87,804$ ;  $p=0,0001$ ) (таблица 2).

Таблица 2 -Динамика распространенности АЗ с 2001 по 2018 гг. в Самаре (на 100 тыс. населения)

нозологии	обследуемые	2001	2010	2014	2018	Динамика	Значимость (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
<p><i>Примечание - Динамика и значимость указаны при сравнении показателей распространенности на начало и конец отчетного периода.</i></p>							

Для периода 2001-2018 гг. характерен рост заболеваемости АР в группе детей на 80,7% с 209,3 до 378,2 на 100 тыс. населения ( $\chi^2=48,7$ ;  $p=0,0001$ ), рост заболеваемости у подростков на 70,3% с 267,9 до 456,2 на 100 тыс. населения ( $\chi^2=49,15$ ;  $p=0,0001$ ), и снижение заболеваемости АР в группе взрослых на 66,4% с 90 до 30,3 на 100 тыс. населения ( $\chi^2=29,64$ ;  $p=0,0001$ ) (рисунок 6).

Статистически значимого изменения уровня заболеваемости БА на начало и конец исследуемого периода в группах детей, подростков и взрослых отмечено не было ( $p>0,05$ ) (рисунок 7).



Рисунок 6 - Динамика заболеваемости АР в г. Самаре (2001-2018 гг.).

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



Рисунок 7 - Динамика заболеваемости БА в г. Самаре (2001-2018 гг.).

В 2018 г. по сравнению с данными 2001 года 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 раз выросло соотношение распространенности АР и БА в группе взрослых и составило 1:11,2 и 1:2, в 2018 г. по сравнению с 2001 соответственно, что свидетельствует о значительной гиподиагностике АР в этой возрастной группе (рисунок 8).

Соотношение показателей заболеваемости АР и БА с 2001 по 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.

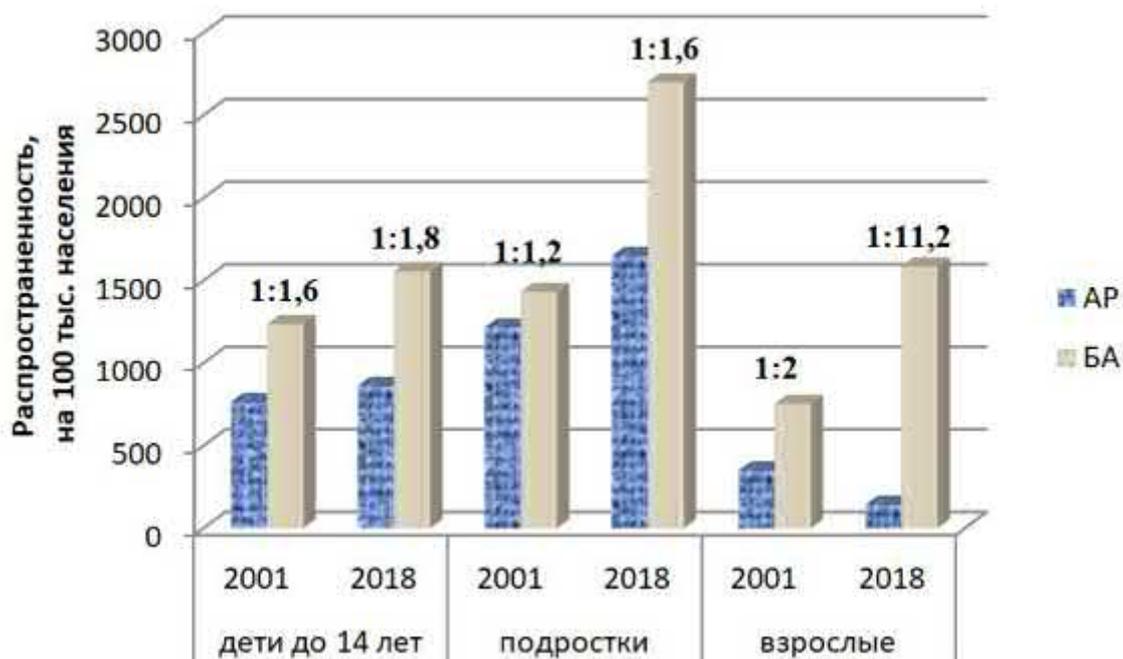


Рисунок 8 – Динамика соотношения распространенности АР к БА в 2001-2018 гг. среди детей, подростков и взрослых.

### 3.2. Динамика изменения спектра сенсibilизации у больных АЗ в Самаре

При изучении спектра сенсibilизации было выявлено, что положительные КП к пыльцевым аллергенам доминируют и составляют 50,6%, доли положительных реакций на эпидермальные и бытовые аллергены составляют 14,5% и 34,9%, соответственно ( $\chi^2=438,95$ ;  $p=0,0001$ ) (рисунок 9).

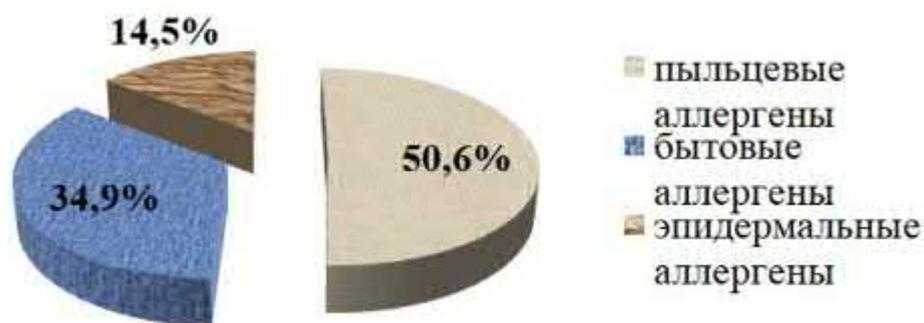


Рисунок 9 – Удельный вес положительных кожных проб к разным группам аллергенов (%).

По сравнению с данными 2012 г. отмечено увеличение числа положительных кожных проб (>2+) с пыльцевыми аллергенами на 29% ( $\chi^2=32,5$ ;  $p=0,0001$ ), и уменьшение в 2 раза доли положительных проб с эпидермальными аллергенами ( $\chi^2=89,3$ ;  $p=0,0001$ ) (таблица 3).

Таблица 3 -Динамика изменения спектра сенсibilизации в 2018 по сравнению с данными 2012 гг.

Группа аллергенов	2012 г.	2018 г.	p
бытовые	30,8%	34,9%	0,1040
пыльцевые	39,2%	50,6%	0,0001
эпидермальные	29,9%	14,5%	0,0001

Среди всех больных поллинозом в 2018 г. 75,3% пациентов были сенсibilизированы к сорным травам, 58% - к деревьям и 38,9% - к злаковым травам. В 2012 г. сенсibilизация к сорным травам встречалась в 83,6% случаев, к деревьям – в 53,4%, к луговым травам – в 32,4% случаев. Несмотря на уменьшение числа сенсibilизированных к сорным травам пациентов на 9,2% ( $\chi^2=9,075$ ;  $p=0,0100$ ), сенсibilизация к сорным травам по-прежнему остается доминирующей у больных поллинозом в данном регионе (рисунок 10).



Рисунок 10 - Динамика сенсibilизации к пыльцевым аллергенам в 2012-2018 гг.

Примечание - Различия значимы: \*  $p<0,001$  при сравнении частоты сенсibilизации к сорным травам у пациентов с поллинозом в 2012 и 2018 гг.

В структуре положительных кожных проб с пыльцевыми аллергенами основное место занимает сенсibilизация к аллергену полыни (9,7%), ольхи (8,26%) и березы (8,11%). Доля положительных КП с аллергеном амброзии составила 6,76%.

У пациентов, страдающих сезонным аллергическим ринитом (САР) и/или сезонной БА, в 71,3% случаев при обследовании выявляются положительные кожные пробы к полыни, в 61,9% и 60,3% - к ольхе и березе, в 54,4% - к циклахене, к еже и овсянице – в 52,5% и 51%, к амброзии – в 53,8% случаев (рисунок 11).

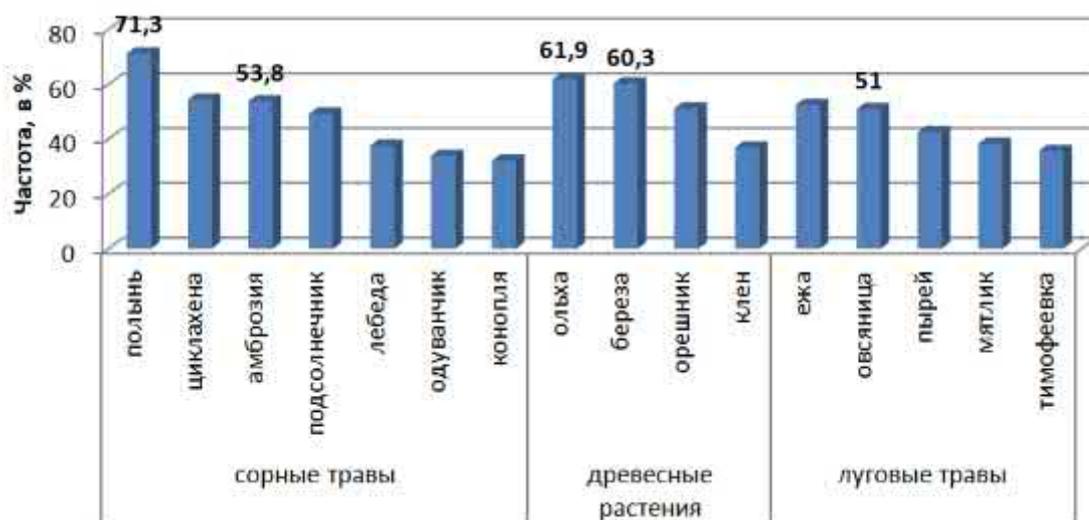


Рисунок 11 - Частота положительных кожных проб к пыльце деревьев, злаковых и сорных трав у больных САР и/или сезонной БА (в %).

Пациенты с САР и/или БА в 52,8% случаев сенсibilизированы к двум и более группам пыльцевых аллергенов, в 47,2% случаев имеют моно-сенсibilизацию к одной группе пыльцевых аллергенов.

Сенсibilизация к сорным травам имеется у 75,3% больных поллинозом (из них моно-сенсibilизация - 35,2%; поли-сенсibilизация – 64,8%), к деревьям – 58% («моно-» 29,9%; «поли-» 70,1%), к злаковым травам – в 38,9% («моно-» 8,2%; «поли-» 91,8%). При исследовании моносенсibilизации к одной группе пыльцевых аллергенов за период с 2012 по 2018 гг. удельный вес сорных трав

уменьшился на 21% ( $\chi^2=11,67$ ;  $p=0,0029$ ), а удельный вес сенсibilизации к деревьям увеличился на 53,5% ( $\chi^2=9,47$ ;  $p=0,0087$ ) (рисунок 12).

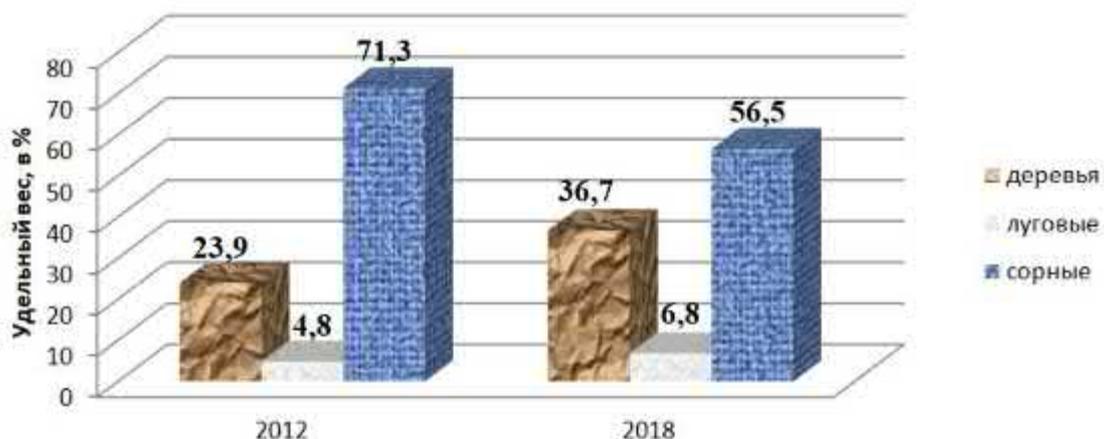


Рисунок 12 – Структура моносенсibilизации к пыльцевым аллергенам в 2012 и 2018 гг.

Наиболее частое сочетание - сенсibilизация ко всем группам пыльцевых аллергенов (деревьям, злаковым и сорным травам): 36,5 и 36,4%, соответственно в 2012-2018 гг. Статистических различий в структуре сочетанной пыльцевой сенсibilизации в 2018 году, по сравнению с данными 2012 года, выявлено не было, при этом различные сочетания сенсibilизации к сорным травам являлись доминирующими во все годы (рисунок 13).

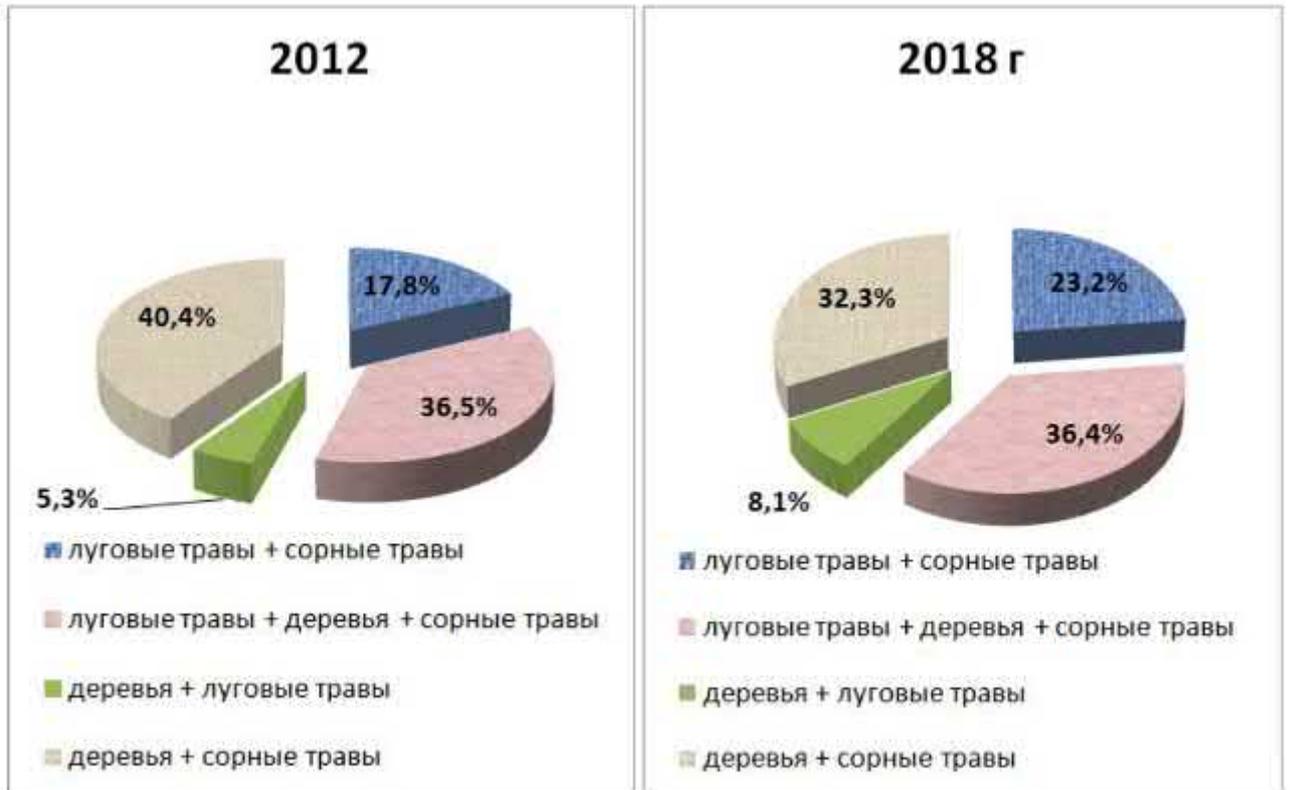


Рисунок 13 - Структура сочетанной сенсibilизации к разным группам пыльцевых аллергенов в г. Самара в 2012 и в 2018 гг.

За период 2012-2018 гг. отмечено увеличение пациентов, сенсibilизированных к полыни пациентов в 1,9 раз с 38,9% до 71,3% ( $\chi^2=123,9$ ;  $p=0,0001$ ) и увеличение в 1,6 пациентов, сенсibilизированных к амброзии с 32,7% до 53,8% ( $\chi^2=21,015$ ;  $p=0,0001$ ) раз, соответственно (рисунок 14).

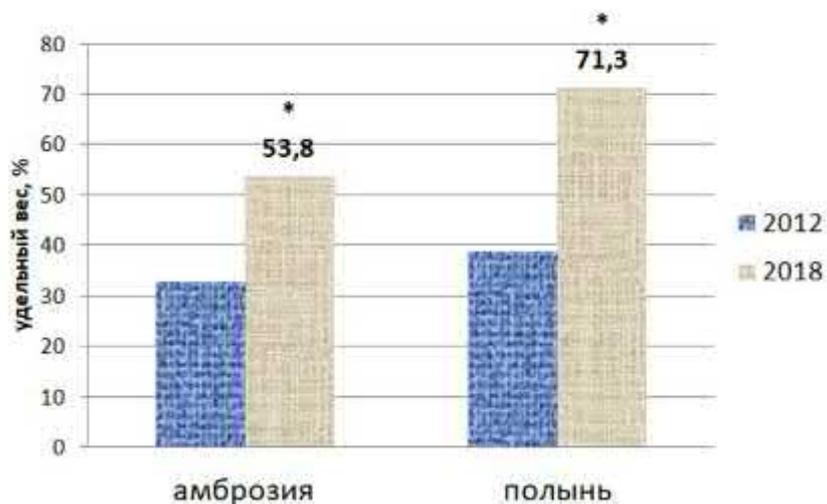


Рисунок 14 - Динамика сенсibilизации к полыни и амброзии (2012-2018 гг.).

Примечание - Различия значимы: \*  $p<0,001$  при сравнении сенсibilизации в 2012-2018 гг.

Показано, что у пациентов ко-сенсibilизация к двум видам растений (к амброзии полыннолистной и полыни) встречается чаще, чем моносенсibilизация (к амброзии или полыни) – в 63% и в 37% случаев, соответственно ( $\chi^2=46,5$ ;  $p=0,0001$ ).

По результатам кожных проб у пациентов, сенсibilизированных к полыни, чаще наблюдались гиперергические реакции ( $>3+$ ) как в 2012, так и в 2018 гг.: 68,8% и 50,5%, соответственно ( $\chi^2=17,5$ ;  $p=0,0001$ ). При кожном тестировании аллергеном амброзии полыннолистной, как правило, наблюдаемая реакция была средней степени выраженности: 67,9% и 49,4%, в 2012 и 2018 гг. соответственно ( $\chi^2=5,97$ ;  $p=0,0500$ ).

В результате проведенного исследования было показано, что доминирующим этиологическим фактором проявлений АР и БА в Самаре во все исследуемые годы являлась пыльца. Сенсibilизация к сорным травам в 2018 г., как и в предшествующие годы, остается лидирующей у больных поллинозом в данном регионе.

### 3.3. Клиническая характеристика больных аллергическими заболеваниями верхних дыхательных путей

Под контрольным наблюдением находились пациенты с АЗ ВДП от 3 до 65 лет. Гендерное соотношение пациентов разных возрастных периодов приведено на рисунке (рисунок 15).

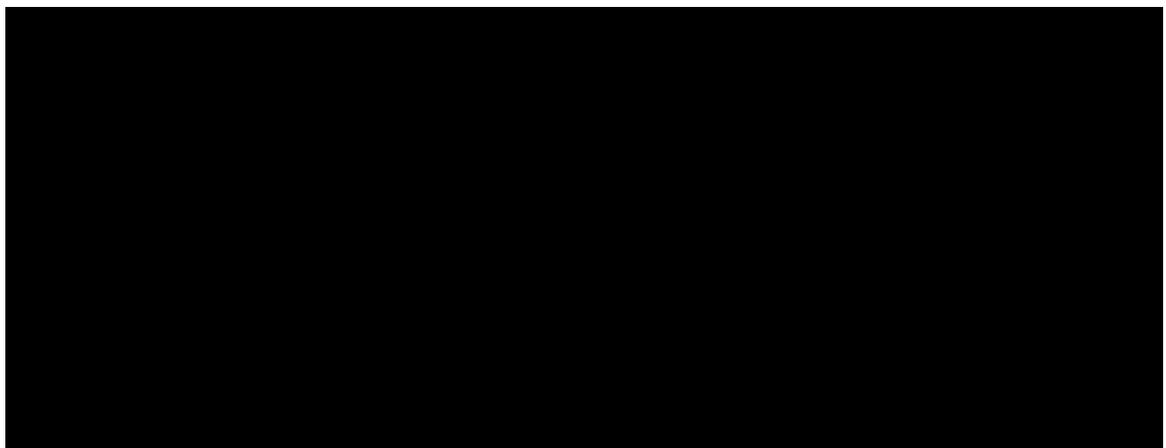


Рисунок 15 - Распределение пациентов по полу и возрасту.

У всех пациентов были проанализированы клинические варианты течения АЗ. У пациентов с респираторными АЗ как в 2012, так и в 2018 гг. наиболее часто выявлялись сочетанные формы: САР + КАР (сезонный и круглогодичный аллергический ринит). Статистически значимых различий в частоте встречаемости различных форм АР за исследуемый период выявлено не было (таблица 4).

Таблица 4 - Динамика встречаемости клинических вариантов АР в 2012 и 2018 гг.

Клинические варианты	2012 г.		2018 г.		p
	n	%	n	%	
САР	133	24,4%	223	28,8%	0,2000
КАР	133	24,4%	181	23,4%	0,2000
САР + КАР	278	51,2%	371	47,8%	0,5000
всего	544		775		

Наиболее часто за период 2012-2018 гг. у пациентов диагностировано клиническое сочетание «АР + БА» - в 90,6% и 58,9% случаев, соответственно. При этом обращает на себя внимание снижение коморбидных форм АЗ (в частности АР + БА) на 35% ( $\chi^2=111,04$ ;  $p=0,0001$ ), и увеличение изолированных форм АР более чем в 12 раз ( $\chi^2=151,6$ ;  $p=0,0001$ ). Динамика частоты встречаемости клинических форм АЗ у пациентов представлена в таблице (таблица 5).

Таблица 5 - Динамика встречаемости клинических вариантов АЗ в 2012 и 2018 гг.

Клинические варианты	2012		2018		p
	n	%	n	%	
АР	12	2,9%	152	37%	0,0001
АР+АтД	20	4,8%	14	3,4%	0,6000
АР + БА	378	90,6%	242	58,9%	0,0001
АР + БА + АтД	7	1,7%	3	0,7%	0,4500
всего	417		411		

У пациентов Самарского региона в 2012-2018 гг. преобладали коморбидные формы АЗ, с тенденцией к снижению их частоты и увеличению изолированных форм АР к 2018 г. Из таблицы (см. таблица 4) видно, что основная масса пациентов с АР имели и сезонные и круглогодичные проявления. Изолированный сезонный и круглогодичный ринит как в 2012, так и в 2018 гг. встречались с одинаковой частотой.

#### 3.4. Оценка приверженности к специфической терапии больных с аллергическими заболеваниями верхних дыхательных путей

В ходе проведенного исследования была оценена приверженность пациентов с аллергическими и неаллергическими заболеваниями верхних дыхательных путей к лечению. Значения приверженности (С) в группе I (АЗ) были статистически значимо выше значений, полученных в группе II (не АЗ) и в среднем составили 62,63 и 51,05, соответственно ( $U=11174$ ,  $p=0,0001$ ). Приверженность (С) к лечению женщин из группы II составляла 52,35, у женщин из группы I - находилась на уровне 62,55 ( $U=3747$ ,  $p=0,0001$ ); у мужчин группы II в сравнении с показателями группы I: 51,57-61,08, соответственно ( $U=1918$ ,  $p=0,0089$ ) (рисунок 16).

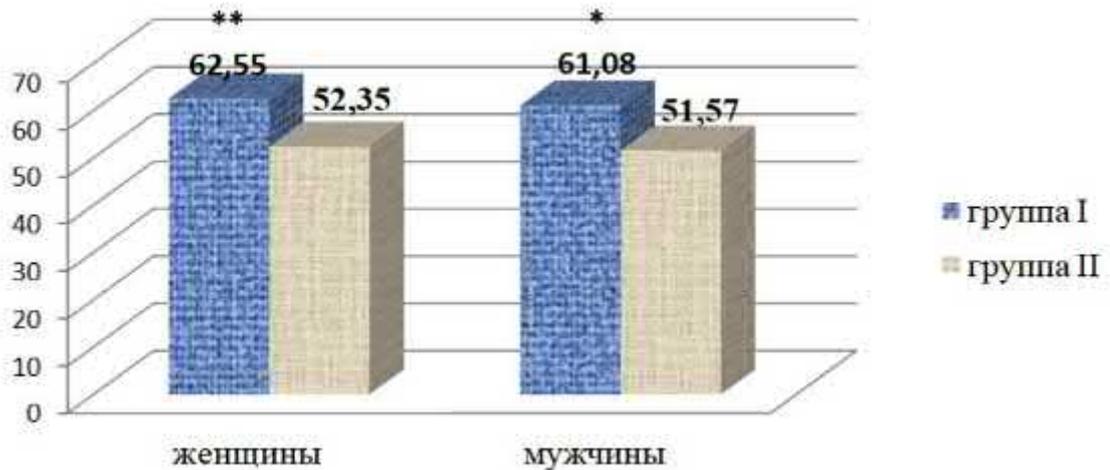


Рисунок 16 - Значения приверженности женщин и мужчин группы I (AP) и группы II (не AP).

Примечание - Различия значимы: \*  $p < 0,01$ , \*\*  $p < 0,001$  при сравнении соответствующих показателей группы I и группы II.

Доля пациентов с неудовлетворительными показателями приверженности (С) была статистически значимо выше в группе II, по сравнению с группой I – 48,9% и 26,5%, соответственно ( $\chi^2=13,897$ ;  $p=0,0009$ ). Статистически значимых различий в количестве пациентов, имеющих удовлетворительную и высокую степень приверженности обеих групп выявлено не было ( $\chi^2=4,49$ ;  $p=0,1$ ) (рисунок 17).

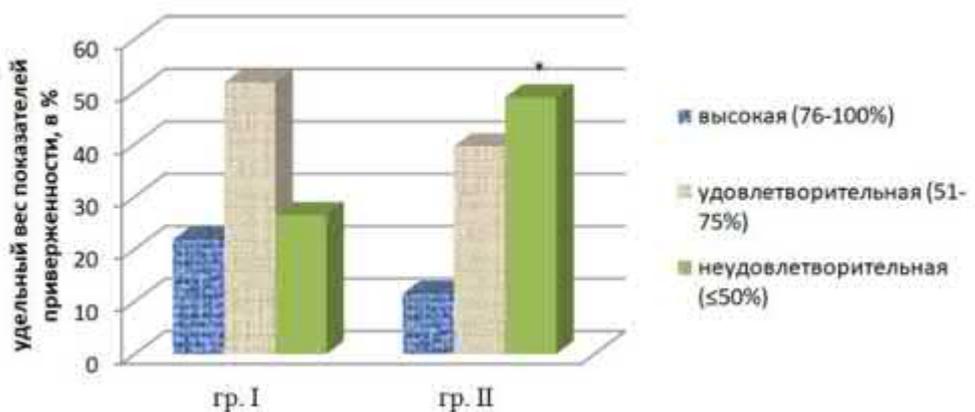


Рисунок 17 - Соотношение пациентов с высокой, удовлетворительной и неудовлетворительной приверженностью (С) в группе I (AP) и группе II (не AP).

Примечание - Различия значимы: \*  $p < 0,001$  при сравнении соответствующих показателей группы I и группы II.

Статистически значимых различий уровня приверженности среди детей и взрослых получено не было (таблица 6).

Таблица 6 – Показатели приверженности (С) среди детей и взрослых

Показатели приверженности	Дети	Взрослые	P
С, Ме, (Q1; Q3) ДИ [ $\pm 95\%$ ]	65,86 (53,34; 77,86) [53,24; 76,52]	62,15 (49,19; 69,778) [54,43; 67,74]	0,3600
Высокие показатели (С), в %	28,5%	20,6%	0,7000
Удовлетворительные показатели (С), в %	57,1%	50,8%	0,8000
Неудовлетворительные показатели (С), в %	14,4%	28,6%	0,3000
<i>Примечание - Ме (Q1; Q3) - медиана и квантили, ДИ [<math>\pm 95\%</math>] – доверительный интервал медианы.</i>			

В целом пациенты группы I показали лучшую приверженность к терапии, чем пациенты группы II (таблица 7).

Таблица 7 - Сравнение показателей приверженности пациентов групп I и II.

Приверженность	Группа I	Группа II	U	P
<b>Ст</b> (медицинское сопровождение), Ме, (ДИ)	71,56 (66,7; 74,1)	56,94 (53,33; 63)	11338,5	0,0001
<b>Сс</b> (образ жизни), Ме, (ДИ)	49,11 (46,67; 52)	46 (40,89; 51,11)	9650,5	0,0345
<b>Сd</b> (лекарственная терапия), Ме, (ДИ)	66,67 (62,22; 74,11)	51,72 (42,2; 58,6)	11289,5	0,0001
<b>С</b> , Ме, (ДИ)	62,63 (58,15; 66,22)	51,05 (44,26; 57,68)	11174	0,0001
<i>Примечание - Ст – приверженность к медицинскому сопровождению, Сс – приверженность к изменению образа жизни, Сd – приверженность к лекарственной терапии, Ме – медиана, ДИ – доверительный интервал медианы.</i>				

В группе I средние показатели приверженности к медицинскому сопровождению (Cm), изменению образа жизни (Cc) и лекарственной терапии (Cd) составили 71,56; 49,11 и 66,67 ( $F=129,88$ ,  $p=0,0001$ ). При этом пациенты отмечали меньшую готовность к изменению образа жизни (Cc) и большую - к медицинскому сопровождению (Cm) – 49,11 и 71,56, соответственно ( $U=23470$ ,  $p=0,0001$ ).

В группе II показатели приверженности к медицинскому сопровождению, к лекарственной терапии и к изменению образа жизни различались и составили: Cm = 56,94, Cd = 51,72, Cc = 46, ( $F=52,92$ ,  $p=0,0001$ ). Приверженность к медицинскому сопровождению (Cm) также была выше показателей готовности к изменению образа жизни (Cc) – 56,94 и 46 ( $U=6455,5$ ,  $p=0,0001$ ), и приверженности к лекарственной терапии (Cd) – 56,94 и 51,72, ( $U=5512,5$ ,  $p=0,019$ ).

И среди мужчин и среди женщин с АЗ (группа I) готовность к лекарственной терапии была выражена больше, чем у пациентов с неаллергическими заболеваниями (группа II). Женщины группы I также больше готовы к лекарственной терапии, чем женщины группы II: показатель Cd в группе I составил 66,13, в группе II – 52,9 ( $U=3753$ ,  $p=0,0001$ ). Среди мужчин приверженность к медикаментозному лечению (Cd) в группе I составила 66,13, в группе II – 53,04 ( $U=1962$ ,  $p=0,0041$ ).

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 ( $\chi^2=6,2$ ,  $p=0,04$ ).

### 3.5. IgE профиль пациентов с сенсibilизацией к пыльце сорных трав, амброзии

Исходя из флористических особенностей региона, был изучен IgE профиль больных с сенсibilизацией к амброзии ( $n=97$ ). Положительные 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 (таблица 8).

Таблица 8 - IgE-профиль пациентов, сенсibilизированных к амброзии полыннолистной (по результатам КП)

<b>IgE-профиль</b>	<b>абсолютное количество (всего n=97)</b>	<b>%</b>
Amb t "+", Amb a1 отр.	47	48,5%
Amb t "+", Amb a1 "+"	29	29,9%
Amb t отр., Amb a1 отр.	21	21,6%

Пациентам с отрицательными КП к амброзии (n=38) было проведено изучение уровня IgE-АТ к экстракту амброзии трифида (Amb t) и аллергокомпоненту амброзии полыннолистной Amb a1. Положительные IgE-АТ к амброзии 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 18).

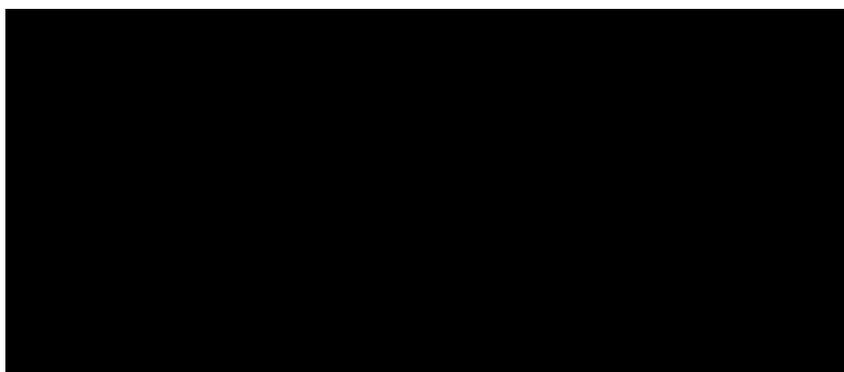


Рисунок 18 - Удельный вес положительных IgE к Ambrosia trifida у больных с отрицательными и сомнительными КП к амброзии полыннолистной.

Уровень IgE-АТ к Amb a1 и Amb t в 65,3% и 60,6% случаев соответственно, соответствует интенсивности сенсibilизации 3-5 класс. Обращает на себя внимание, что у пациентов со слабо-выраженными кожными пробами с амброзией полыннолистной были диагностированы sIgE-АТ к Amb a1 и Amb t высокого класса (3 + и более)

### 3.6. Оценка эффективности АСИТ аллергоидом амброзии полыннолистной у больных с сенсibilизацией к *Ambrosia trifida*

#### Результаты АСИТ (клиническая эффективность)

Клиническая характеристика пациентов, участвующих в исследовании, перед началом лечения с учетом клинических проявлений поллиноза в предыдущий год приведена в таблице (таблица 9).

Таблица 9 - 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 местных ГКС в период палинации	34,6%	14,3%	0,3900
<p><i>Примечание - САР – сезонный аллергический ринит; КАР – Круглогодичный аллергический ринит; TNSS – средний суммарный балл выраженности назальных симптомов; ВАШ – Визуально аналоговая шкала; MS – средний суммарный балл потребности в медикаментах (симптоматическая терапия); Me (Q1; Q3) - медиана и квантили, n - количество наблюдений в выборке.</i></p>			

В период сезона пыления амброзии (июль-сентябрь) 77% пациентов отметили улучшение состояния после проведенной АСИТ. Хорошие результаты иммунотерапии (по шкале А. Д. Адо) получены в 8%, удовлетворительные – в 69%, неудовлетворительные - в 23% случаев. Отличные результаты АСИТ (4 б. по шкале А. Д. Адо) не были получены в нашем исследовании (рисунок 19).

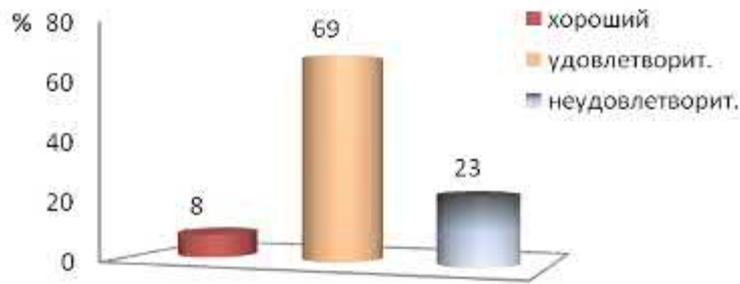


Рисунок 19 - Эффективность АСИТ аллергоидом амброзии полыннолистной у пациентов, сенсibilизированных к *Ambrosia trifida*.

После проведения АСИТ степень выраженности симптомов АР по шкале ВАШ снизилась с 70 (60; 80) до 40 (30; 50) мм ( $W=351$ ;  $p=0,0001$ ). Потребность в лекарственных препаратах – с 2 (2; 3) до 1 (1; 2) баллов ( $W=120$ ;  $p=0,0003$ ). Потребности в местных ГКС не было (таблица 10).

Таблица 10 - Динамика выраженности назальных симптомов и потребности в 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
<p><i>Примечание - TNSS – средний суммарный балл выраженности назальных симптомов; ВАШ – Визуально аналоговая шкала; MS – средний суммарный балл потребности в медикаментах (симптоматическая терапия); Me (Q1; Q3) - медиана и квартили, n - количество наблюдений в выборке.</i></p>						

В группе контроля статистически значимых изменений степени выраженности симптомов до и после иммунотерапии отмечено не было: средние значения по шкале ВАШ составили 65 (50; 80) мм и 65 (55; 80) мм, соответственно ( $U=88$ ;  $p=0,858$ ). Потребность в лекарственных препаратах так же

не изменилась и в целом по группе составила 2 (1; 2) балла ( $U=98$ ;  $p=0,78$ ), при этом 14,3% пациентов продолжали использовать местные ГКС.

У большинства пациентов (77%) заболевание приобрело контролируемое течение, у 23% больных клинического улучшения состояния не получено.

### Исследование иммунологической эффективности АСИТ

Для исследования иммунологической эффективности были оценены уровни цитокинов (IL-4, IL-10, IFN- $\gamma$ ), IgE-АТ к экстракту амброзии трехраздельной – (Amb t), и IgG4-АТ к амброзии полыннолистной и амброзии трифида до и после проведенного лечения (иммунотерапии). После проведенного курса АСИТ аллергоидом амброзии полыннолистной в активной группе зафиксировано статистически значимое снижение уровня IL-4 на 72,4% - с 29 (11; 42,5) до 8 (6; 10) пг/мл ( $W=277$ ;  $p=0,002$ ), соотношение IL-4/IL-10 снизилось в 3 раза с 1,1 (0,35; 1,46) до 0,36 (0,25; 0,4) ( $W=283$ ;  $p=0,0063$ ). В группе контроля оно осталось без существенных изменений ( $W=35$ ;  $p=0,2719$ ) (таблица 11).

Таблица 11 - Динамика иммунологических показателей до и после лечения, [(Me(Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>), 95%]

Показатели	№ группы	До лечения	После лечения	p
IL-4, пг/мл,	I (n=26)	29 (11; 42,5) [12; 42]	8 (6; 10) * [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- $\gamma$ , 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

## Продолжение таблицы 11

Показатели	№ группы	До лечения	После лечения	p
ИЛ-4/ИЛ-10	I (n=26)	1,1 (0,35; 1,46) [0,41; 1,4]	0,36 (0,25; 0,4) * [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
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&lt;0,01, при сравнении с показателями до лечения</i>				

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

После проведенного лечения в исследуемой группе мы не получили статистически значимого изменения уровня ни IgG4 к Amb a1 (W=90,5; p=0,0520), ни IgG4 к 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 не изменился и составил 8,12 (1,49; 19,3) против 13,77 (2,06; 21,8) кЕдА/л до лечения (W=150; p=0,7366).

## ГЛАВА 4 ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

АР и БА – широко распространенные заболевания на территории Самарского региона. Проведенный анализ распространенности и заболеваемости АР и БА у населения за период 2001 – 2018 гг. показал, что в среднем распространенность данных заболеваний в Самарском регионе выше аналогичных показателей по ПФО и РФ на 29,7% ( $\chi^2=14,986$ ;  $p=0,0006$ ) и 26% для АР ( $\chi^2=11,265$ ;  $p=0,0036$ ); на 28,7% ( $\chi^2=78,11$ ;  $p=0,0001$ ) и 33,6% для БА ( $\chi^2=110,426$ ;  $p=0,0001$ ), соответственно. В 2018 г. распространенность АР и БА в г. Самаре составили 288,5 и 1606,6 на 100 тыс. населения [2].

Наши результаты согласуются с данными литературы: многие авторы обращают внимание на более высокий уровень распространенности аллергических заболеваний в городе по сравнению с сельской местностью и влиянии экологических факторов на рост сенсibilизации [31, 207]. В исследованиях показано, что повышенные концентрации CO<sub>2</sub>, метана (CH<sub>4</sub>) и закиси азота (NO<sub>2</sub>) в атмосфере влияют на силу проявлений аллергических реакций и способствуют увеличению распространенности АР и БА [241]. Самара является крупным промышленным городом с большим количеством предприятий машиностроения, металлообработки, химической промышленности, нефтеперерабатывающей, авиационной, космической и энергетической отраслей. По данным экологов для г. Самара характерен «повышенный» уровень загрязнения атмосферы. По данным Министерства лесного хозяйства, охраны окружающей среды и природопользования Самарской области, в год выбрасывается в атмосферу порядка 178,704 тыс. тонн загрязняющих веществ, объем сточных вод составляет 197,76 млн. м<sup>3</sup> в год. Основными примесями в г. Самара являются диоксид серы, оксид и диоксид азота, оксид углерода, аммиак и формальдегид [37].

В мире регистрируется рост распространенности АЗ, который приобретает характер эпидемии [128, 188]. По данным литературы, дети и подростки особенно подвержены развитию АЗ [33]. Увеличение распространенности АР

регистрируется исследователями во всех возрастных группах [9, 35, 81, 107, 177, 178, 182, 183, 208, 228]. Нами также выявлен рост распространенности АР за последние 17 лет среди детей (на 13%) и подростков (на 35%), однако в группе взрослых отмечено снижение показателя распространенности АР почти на 60% с 347,9 до 140,97 на 100 тыс. населения, что может указывать как на гиподиагностику АР врачами первичного звена здравоохранения, так и низкую обращаемость самих пациентов. Многие авторы обращали внимание на то, что АР недооценивается врачами и пациентами [6, 41].

Если распространенность АР в мире увеличивается, то общемировая ситуация с БА имеет тенденцию к стабилизации. Несмотря на то, что в некоторых районах продолжает фиксироваться увеличение распространенности БА, все больше появляется данных об отсутствии роста [9, 60, 72, 81, 107, 177, 178, 182, 183, 208]. В нашем исследовании с 2001 по 2018 гг. отмечен рост распространенности БА среди всех групп населения, наибольшее увеличение зафиксировано в группе взрослых – 110,8%, при этом за последние 5 лет (с 2014 по 2018 гг.) показатели распространенности в разновозрастных группах существенно не изменились.

Для периода 2001-2018 гг. характерен рост заболеваемости АР в группе детей и подростков на 80,7% и 70,3%, соответственно ( $p=0,0001$ ) и снижение заболеваемости в группе взрослых более чем на 65% ( $p=0,0001$ ). При этом показатели заболеваемости БА в группах детей, подростков и взрослых за семнадцатилетний период статистически значимо не изменились. Однако, в течение последних 5 лет (с 2014 по 2018 гг.) отмечается тенденция к снижению заболеваемости БА среди детей до 14 лет (на 36%) и взрослых (на 57%), что вероятно является результатом реализации региональной программы по лечению и профилактике БА.

Самый высокий уровень заболеваемости АР за все исследуемые годы отмечен среди подростков, а БА — среди детей до 14 лет. По данным литературы также отмечаются более высокие уровни заболеваемости БА у детей, по сравнению со взрослыми [234].

В настоящее время не подвергается сомнению факт существования тесной взаимосвязи между АР и БА. У 15-38% пациентов с аллергическим ринитом обнаруживается БА, и в то же время аллергическим ринитом страдают до 85% пациентов с бронхиальной астмой [115, 197]. В нашем исследовании было получено, что 59,6% больных АР страдают сопутствующей БА.

В 2018 г. по сравнению с данными 2001 года соотношение показателей распространенности АР и БА среди детей и подростков существенно не изменилось 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 раз выросло соотношение распространенности АР и БА в группе взрослых с 1:2 до 1:11,2, в 2001 и 2018 гг., соответственно, что свидетельствует о значительной гиподиагностике АР в этой возрастной группе. Подобная картина наблюдается и в Липецкой области, где показатели распространенности АР в 5 раз ниже показателей распространенности БА [60]. Данные литературы подтверждают недостаточное внимание к АР со стороны врачей и пациентов [6, 41].

Полученные данные анализа динамики распространенности АЗ в Самаре, свидетельствуют о гиподиагностике АР, среди взрослого населения, что приводит к персистенции хронического аллергического воспаления, увеличению тяжести заболевания и повышает риск развития БА у пациента.

В Самаре наиболее часто встречаются сочетанные формы АР (сезонный и круглогодичный). Сезонные формы АР встречались несколько чаще, чем круглогодичные, однако разница была статистически не значима. В литературе также отмечают преобладание САР над КАР: 60% и 40%, соответственно [41]. В нашем исследовании в динамике соотношение САР:КАР:САР+КАР за 7 лет (2012-2018 г) сохранялось относительно постоянным.

В структуре сенсibilизации пыльцевая аллергия составляет 50,6%. Среди больных поллинозом 75,3% пациентов сенсibilизированы к сорным травам, 58% - к деревьям и 38,9% - к злаковым травам. В 2012 г. сенсibilизация к сорным травам встречалась в 83,6% случаев, к деревьям – в 53,4%, к луговым травам – в 32,4% случаев. Несмотря на уменьшение числа сенсibilизированных к сорным

травам пациентов на 9,2% ( $\chi^2=9,075$ ;  $p=0,0100$ ), сенсibilизация к сорным травам по-прежнему остается лидирующей у больных поллинозом в Самарском регионе.

В Самаре в период 2012-2018 гг. отмечен рост пациентов, сенсibilизированных к полыни и амброзии в 1,9 ( $p=0,0001$ ) и 1,6 раз ( $p=0,0001$ ), соответственно. В Саратовской области также зафиксирован рост сенсibilизации к сорным травам [5]. Рост сенсibilизации к сорным травам и амброзии зафиксирован в Ростовской области [51]. Исследования, проведенные в различных регионах мира также показывают рост сенсibilизации к амброзии и сорным травам [116, 123, 149, 223].

В Самаре выявлена высокая частота моносенсibilизации к одной группе пыльцевых аллергенов у больных поллинозом (47,2% случаев), что делает особо актуальным широкое проведение АСИТ в практике врача-аллерголога. В Пензенской области доля моносенсibilизации среди больных поллинозом составляет 30% [31].

Зависимость клинических проявлений сезонной аллергии от концентрации пыльцы в воздухе является фактом общепризнанным. Циркуляция большого количества пыльцевых зерен в единице объема воздуха приводит к росту сенсibilизации у населения. По данным аэропалинологического наблюдения в Самаре удельный вес пыльцевых зерен полыни составляет 3,7%, амброзии 24,3% за осенне-летний период [32].

По результатам кожного prick-тестирования было получено, что сенсibilизация к полыни наблюдается чаще, чем к амброзии - у пациентов, страдающих сезонным АР в третий период палинации, она встречается в 71,3% и 53,8%, соответственно ( $p=0,0001$ ). У больных, сенсibilизированных к полыни, преобладали гиперергические реакции КП (>3+) как в 2012, так и в 2018 гг.: 68,8% и 50,5%, соответственно. При этом при кожном тестировании аллергеном амброзии полыннолистной наблюдаемая реакция была, как правило, средней степени выраженности: 67,9% и 49,4%, соответственно.

Имеются данные о перекрестных реакциях между амброзией и полынью, что может влиять на характер и степень выраженности кожных проб [239]. Кроме

того, известно, что аллергенные свойства амброзии полыннолистной и амброзии трифида различны [71]. Это может определять степень выраженности кожных проб при использовании аллергена амброзии полыннолистной для диагностики заболевания у больных с сенсibilизацией к амброзии трифида.

Проведенное исследование sIgE-АТ у пациентов с сенсibilизацией к амброзии полыннолистной по результатам КП показало, что в 78,4% случаев выявляется сенсibilизация к амброзии трифида, из них в сочетании с Amb a1 наблюдалось в 29,9%.

У 79,5% пациентов с отрицательными КП с аллергеном амброзии полыннолистной и клиникой поллиноза обнаруживаются sIgE-АТ к Amb t изолированно (65,9%) или в сочетании Amb a1 + Amb t – в 13,6%.

Несмотря на то, что между видами амброзии (*A. artemisiifolia* и *A. trifida*) имеются сильные перекрестные реакции, и этот факт является признанным в мире [239], существуют исследования, в которых поставлены под сомнение данные сведения [71]. Хотя возможно, что это характерно только для тех районов, где преобладающим видом является амброзия трехраздельная. При проведении информационного поиска материалов по распространенности сенсibilизации к амброзии трифида в РФ получено не было.

Одной из задач исследования было изучение приверженности больных к проводимому лечению с целью повышения его эффективности у пациентов с АЗ и не аллергическими заболеваниями. Показано, что пациенты с аллергическими заболеваниями были более привержены к лечению: 62,63 и 51,055, соответственно ( $U=11174$ ,  $p=0,0001$ ). Пациенты с хроническими заболеваниями верхних дыхательных путей неаллергического генеза склонны в определенной мере игнорировать лечение и имеют больше надежды на спонтанное выздоровление. Также, возможно, что пациенты аллергологического профиля, имеющие генетическую предрасположенность к заболеванию, воспринимают свое состояние как более тяжелое. Полученные ранее другими исследователями данные указывают на преобладание добросовестного типа личности среди пациентов аллергологического профиля [11].

В нашем исследовании показано, что чем больше курсов АСИТ пройдено, тем больше пациенты демонстрируют готовность продолжать лечение. Некоторыми авторами также была отмечена связь между длительностью заболевания и приверженностью к терапии: пациенты, имеющие длительность заболевания более 5 лет, обнаруживали большую приверженность к лечению [144]. С одной стороны это связано с тем, что пациенты заканчивают терапию преждевременно, если эффективность лечения у них оказалась недостаточной, в то время как другие пациенты, подкрепляемые улучшением самочувствия от принимаемого лечения, продолжают принимать назначенные лекарства. В целом пациенты, у которых лечение оказалось эффективным, демонстрируют лучшую готовность продолжать терапию и больше доверяют врачу.

Уровень образования пациентов, кратность и количественное разнообразие принимаемых лекарственных препаратов также оказывают влияние на степень приверженности [171]. Иммуноterapia представляет собой метод лечения, при котором возможно применение схемы «одно лекарство один раз в день» в случае с сублингвальным приемом, при подкожном введении – одна инъекция в несколько дней. Пациенты, получающие иммуноterapia, должны быть больше настроены на лечение, чем остальные пациенты. При этом в нашем исследовании подобной связи обнаружено не было: пациенты, получающие специфическую иммуноterapia не показали лучшую приверженность к терапии чем пациенты, находящиеся на симптоматическом лечении.

Нами отмечено, что пациенты первой группы выражают большую готовность к лекарственной терапии (Cd) как среди мужчин, так и среди женщин. Приверженность к лекарственной терапии среди женщин первой группы по сравнению со второй составила 66,13-52,9, соответственно ( $U=3753$ ,  $p=0,0001$ ). У мужчин уровень приверженности к лекарственной терапии (Cd) в первой группе также оказался более высоким и составил 66,13 против 53,04 – значением во второй группе, соответственно ( $U=1962$ ,  $p=0,0041$ ).

Гендерные различия могут оказывать влияние на приверженность. Однако, результаты различных исследований о влиянии половых различий на соблюдение

рекомендаций часто оказываются противоречивыми. Женский пол, по заявлениям некоторых исследователей, ассоциирован с меньшей приверженностью, в других же источниках отмечается, что мужчины чаще женщин заканчивают иммунотерапию преждевременно [92, 144]. В нашем исследовании средние значения приверженности женщин были выше, полученных у мужчин.

Статистически значимых различий уровня приверженности детей и взрослых получено не было. Другие исследователи отмечают лучшую готовность к лечению у пациентов в возрасте до 20 и старше 40 лет [144].

Учитывая высокую этиологическую значимость для региона аллергена Amb t была оценена эффективность специфической иммунотерапии аллергоидом амброзии полыннолистной (Amb a1) у больных с сенсibilизацией к амброзии трифида. В результате проведенной АСИТ в 8% случаев получен хороший результат, в 69% - удовлетворительный. Отличных результатов не было. У 23% пациентов состояние не изменилось.

После проведения АСИТ была оценена клиническая эффективность: степень выраженности симптомов АР по шкале ВАШ снизилась с 70 [60; 80] до 40 [30; 50] мм, (W=351; p=0,00001). Потребность в лекарственных препаратах – с 2 [2; 3] до 1 [1; 2] баллов, (W=120; p=0,0003).

По литературным данным аллергены амброзии полыннолистной (Amb a1) и амброзии трехраздельной (Amb t) имеют сильные перекрестные связи между собой и для лечения амброзийного поллиноза достаточно одного вида аллергена Amb a1 [239]. Главный компонент Amb a1 обладает широкой реактивностью, превышающей уровни как изоаллергенов, так и аллергенов родственных видов амброзии [186, 239]. Амброзия также может перекрестно реагировать с аллергенами полыни, при этом она является более сильным в аллергенном смысле видом из перекрестной пары амброзия-полынь [93, 142]. Многие авторы показывают хорошую эффективность специфической иммунотерапии (как сублингвальной, так и подкожной) амброзийного поллиноза аллергеном амброзии полыннолистной [172].

Однако имеются работы, в которых показано, что *Ambrosia artemisiifolia* и *Ambrosia trifida* не являются аллергенно-эквивалентными видами: около 50% пациентов, получавших специфическую иммунотерапию одним видом амброзии, показали незначительный клинический ответ или его отсутствие в районах, где преобладал другой вид амброзии, при этом результаты у этих пациентов стали отличными после замены аллергена [71].

К настоящему времени описано более десятка аллергенов амброзии полыннолистной, основные из которых Amb a1 и Amb a11. Несмотря на прогресс в данной сфере, авторы уже обращали внимание на то, что в настоящий момент невозможно сделать вывод о клинической значимости всех аллергенов амброзии, т.к. у большинства из них не изучена аллергенная активность [99]. Это важно как для постановки правильного диагноза, так и для улучшения эффективности лечения.

Известно, что проведение АСИТ сопровождается снижением уровней IL-4, увеличением значений IL-10 и IFN- $\gamma$ , синтезом специфических IgG4-АТ, снижением уровня специфических IgE-АТ. В настоящее время поиск иммунологических маркеров эффективности АСИТ продолжается. Снижение IL-4 при хороших результатах после АСИТ было отмечено во многих исследованиях [84, 189]. Повышение IL-10 также было зафиксировано рядом авторов [74, 84, 126, 176]. Уровень IFN- $\gamma$  может, не изменяться после АСИТ, хотя имеются данные о его повышении [84, 147]. Исследователи отмечают, что соотношение IL-4/IL-10 или ИЛ-4/ИФН- $\gamma$  часто имеют лучшую прогностическую ценность, чем изолированные уровни цитокинов [215].

В нашем исследовании мы наблюдали статистически значимое снижение уровня IL-4 с 29 (11; 42,5) до 8 (6; 10) пг/мл ( $W=277$ ;  $p=0,0020$ ); при этом изменения уровня остальных цитокинов (IL-10; IFN- $\gamma$ ) оказались статистически незначимым, что согласуется с данными многих исследователей [84, 147, 189, 215].

Соотношение  $IL-4/IL-10$  после лечения в исследуемой группе значительно снизилось с 1,1 (0,35; 1,46) до 0,36 (0,25; 0,4) ( $p=0,0063$ ), а в группе контроля осталось без существенных изменений ( $p=0,2719$ ).

Некоторые авторы указывают на заметное увеличение  $IgG4$ , которое обнаруживается уже в первые 2 месяца после начала АСИТ.  $IgG$  за счет конкурентного связывания  $IgE$  с аллергеном способны предотвращать активацию тучных клеток, базофилов, дендритных клеток.  $IgG$  могут подавлять специфический Т-клеточный ответ. Аллерген-специфические  $IgG4$  антитела сохраняются после прекращения лечения и могут обеспечить долгосрочную клиническую толерантность [53].

При этом исследователи часто не отмечают четкой связи между концентрациями  $IgG$ -антител и клиническими результатами АСИТ. И, возможно, клинический эффект наступает раньше заметных изменений  $IgG$ -антител [19]. В нашем исследовании в исследуемой группе наблюдалась некоторая тенденция к увеличению  $IgG4$  к  $Amb a1$  и  $IgG4$  к  $Amb t$ , при этом разница не была статистически значима. Уровень  $IgE$ -АТ к  $Amb t$  в исследуемой группе после лечения не изменился ( $W=150$ ;  $p=0,7366$ ).

Таким образом, результаты работы в целом выявили высокую распространенность АР и БА, превышающую аналогичные показатели по ПФО и РФ. Недооценка симптомов заболевания врачами общей практики приводит к гиподиагностике АР среди взрослого населения в г. Самаре, и росту тяжелых форм заболевания, ограничивает возможность проведения АСИТ. Доминирующая роль в сенсibilизации населения принадлежит пыльце растений, при этом у большей части больных поллинозом имеется аллергия на пыльцу сорных трав, в том числе амброзии. Сенсibilизация к амброзии трифида ( $Amb t$ ) выявлена у 78,4%, при этом в 48,5% случаев без выявления мажорного аллергена  $Amb a1$ . Эффективность АСИТ аллергоидом амброзии полыннолистной у больных с сенсibilизацией к амброзии трифида с учетом удовлетворительных и хороших результатов составила 77%. Пациенты с аллергическими заболеваниями верхних дыхательных путей характеризуются большей готовностью к

медицинскому сопровождению, чем изменению образа жизни, в связи с чем необходимы комплексные программы по диагностике и профилактике АЗ, как одного из важнейших мероприятий по улучшению качества жизни больных АР и БА.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в Самарском регионе - высокая распространенность аллергических заболеваний: АР и БА. Заболеваемость БА за последние годы имеет тенденцию к стабилизации среди детей и взрослых. Наблюдается значительная гиподиагностика АР среди взрослого населения, в связи, с чем необходимо дальнейшее совершенствование региональных программ по диагностике, терапии и профилактике данной патологии.

Полученные результаты исследования показали, что приверженность к лечению (С) пациентов с аллергическими и неаллергическими заболеваниями верхних дыхательных путей удовлетворительная и составляет 62,63 и 51,05, соответственно. Большую готовность к лечению в целом, и применению лекарственных препаратов в частности выражают пациенты с аллергическими заболеваниями верхних дыхательных путей. Регулярное врачебное наблюдение не отменяет необходимости корректировки собственных привычек и использования лекарственной терапии. Все пациенты выражают большую готовность к медицинскому сопровождению, чем к изменению образа жизни. Выявление причин и комплексные мероприятия по их устранению должны способствовать увеличению приверженности к терапии и как следствие улучшению качества жизни пациентов.

Проведение АСИТ аллергеном амброзии полыннолистной у больных с сенсibilизацией к *Ambrosia trifida* позволяет контролировать течение аллергического заболевания. Отсутствие отличных и низкое число хороших результатов АСИТ, вероятно связано с внутривидовыми аллергенными свойствами амброзии. Для повышения эффективности иммунотерапии лечение больных амброзийным поллинозом следует проводить с учетом IgE профиля пациента и вида аллергена, характерного для данного региона.

## ВЫВОДЫ

1. Распространенность БА в Самарском регионе за 17 лет (2001 по 2018 гг.) выросла среди детей на 26%, подростков – на 89%, взрослых в 2,1 раза. Распространенность АР за тот же период выросла у детей на 13%, подростков на 35% и снизилась у взрослых на 59,5%. 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.
2. Пациенты с аллергическими заболеваниями верхних дыхательных путей по сравнению с неаллергическими заболеваниями верхних дыхательных путей имеют более высокие показатели приверженности к терапии – 62,6% против 51,1%; 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 сенсibilизации на 29%. В структуре пыльцевой сенсibilизации 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 сенсibilизации 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 алергоидом амброзии полыннолистной у больных с сенсбилизацией 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) пг/мл

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При выборе метода терапии, а также при прогнозировании результата лечения следует оценивать его приверженность пациентов к терапии для достижения наилучшей эффективности лечения. Необходимо проведение мероприятий, влияющих на изменение жизни пациентов, широкое внедрение аллергошкол.
2. Наряду с использованием методов кожного prick-тестирования для 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 Самарском регионе 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.

## ВНЕДРЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ 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.

## БЛАГОДАРНОСТИ

Автор выражает искреннюю благодарность научному руководителю, заведующей кафедрой внутренних болезней Частного учреждения образовательной организации «Медицинский университет «Реавиз» Манжос Марине Валентиновне за детальное руководство работой, а также 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.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

<b>A3</b>	Аллергические заболевания
<b>AP</b>	Аллергический ринит
<b>АРК</b>	Аллергический риноконъюнктивит
<b>АСИТ</b>	Аллерген-специфическая иммунотерапия
<b>АтД</b>	Атопический дерматит
<b>БА</b>	Бронхиальная астма
<b>ВАК</b>	Высшая аттестационная комиссия Минобразования РФ
<b>ВАШ</b>	Визуальная аналоговая шкала
<b>ВОЗ</b>	Всемирная организация здравоохранения
<b>ГКС</b>	Глюкокортикостероиды
<b>инГКС</b>	Интраназальные глюкокортикостероиды
<b>КАР</b>	Круглогодичный аллергический ринит
<b>КДП</b>	Клещи домашней пыли
<b>КП</b>	Кожные пробы
<b>ЛС</b>	Лекарственные средства
<b>п.з.</b>	Пыльцевые зерна
<b>ПКИТ</b>	Подкожная иммунотерапия
<b>ПФО</b>	Приволжский федеральный округ
<b>РФ</b>	Российская Федерация
<b>САР</b>	Сезонный аллергический ринит
<b>СЛИТ</b>	Сублингвальная иммунотерапия
<b>США</b>	Соединенные Штаты Америки
<b>ФГБУ</b>	Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
<b>ИФАВ</b>	Институт физиологически активных веществ Российской академии наук
<b>РАН</b>	академии наук
<b>Amb a1</b>	Мажорный аллерген амброзии полыннолистной
<b>Amb t</b>	Нативный аллерген амброзии трехраздельной
<b>Art v1</b>	Мажорный аллерген полыни
<b>DC</b>	Дендритные клетки
<b>ЕААСИ</b>	Европейская академия аллергологии и клинической иммунологии
<b>IFN-<math>\gamma</math></b>	Интерферон-гамма
<b>IL-4</b>	Интерлейкин-4
<b>IL-10</b>	Интерлейкин-10
<b>ILC2</b>	Врожденные лимфоидные клетки 2 типа
<b>IUIS</b>	Международный союз иммунобиологических обществ
<b>MS</b>	Средний суммарный балл потребности в медикаментах
<b>PNU</b>	Единица белкового азота
<b>sIgE</b>	Специфический иммуноглобулин E
<b>Th1</b>	Субпопуляция CD 4+ Т-лимфоцитов (Т-хелперы 1 типа)
<b>Th2</b>	Субпопуляция CD 4+ Т-лимфоцитов (Т-хелперы 2 типа)
<b>TNSS</b>	Средний суммарный балл выраженности назальных симптомов
<b>WHO</b>	Всемирная организация здравоохранения

## СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Адо, А. Д. Частная аллергология / А. Д. Адо. – Москва, 1976. – 512 с.
2. Александрова, Г. А. Общая заболеваемость взрослого населения России в 2018 году: статистические материалы. Ч. IV / Г.А. Александров, Н.А. Голубев, Е.М. Тюрина [и др.]. – Москва, 2019. – 160 с.
3. Аллергический ринит: клинические рекомендации. 2020 г. / Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов; Национальная медицинская ассоциация оториноларингологов; Союз педиатров России // Министерство здравоохранения Российской Федерации. – Режим доступа: [https://raaci.ru/dat/pdf/allergic\\_rhinitis.pdf](https://raaci.ru/dat/pdf/allergic_rhinitis.pdf)
4. Аллергология: федеральные клинические рекомендации / гл. ред. Р.М. Хаитов, Н.И. Ильина. – М., 2014. – 126 с.
5. Астафьева, Н. Г. Пыльцевая аллергия в Саратовской области / Н.Г. Астафьева, Е.Н. Удовиченко, И.В. Гамова [и др.] // Российский аллергологический журнал. – 2010. – № 1. – С. 17-25.
6. Астафьева, Н. Г. Аллергический ринит / Н. Г. Астафьева, А.А. Баранов, Е.А. Вишнева [и др.]. // Российская ринология. – 2020. – Т. 28, №4. – С. 246-256.
7. Бала, А. М. Современные возможности лабораторной аллергодиагностики / А.М. Бала, А.Б. Клеценко, Ю.В. Чурсинова // Российский медицинский журнал. – 2019. – № 1 (II). – С. 56-61.
8. Балаболкин, И.И. Аллергенспецифическая иммунотерапия детей с аллергическими заболеваниями: современные подходы к ее проведению и клиническая эффективность [Электронный ресурс] / И.И. Балаболкин // CYBERLENINKA [Научная электронная библиотека]. – Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/allergenspetsificheskaya-immunoterapiya-detey-s-allergicheskimi-zabolevaniyami-sovremennye-podhody-k-ee-provedeniyu-i-klinicheskaya>
9. Бельтюков, Е.К. Эпидемиология аллергического ринита и

бронхиальной астмы в Свердловской области [Электронный ресурс] / Е.К. Бельтюков, К.П. Братухин // Доктор.Ру: научно-практический медицинский рецензируемый журнал. – Режим доступа: <https://journaldoctor.ru/catalog/allergologiya/epidemiologiya-allergicheskogo-rinita-i-bronkhialnoy-astmy-v-sverdlovskoy-oblasti/>

10. Беляева, С. Н. Возможности элиминационной терапии поллинозов на приморских курортах Крыма в современных условиях / С.Н. Беляева, М.Е. Пирогова, И.Н. Ковтуненко [и др.]. // Здоровье. Медицинская экология. Наука. – 2017. – № 4 (71). – С. 87-88.

11. Блащенко, К.В. Профиль личности пациента и приверженность к аллерген-специфической иммунотерапии при поллинозе / К.В. Блащенко, Т.А. Гаврилова, М.В. Манжос, Т.Н. Кузина, Е.И. Аверина, Е.В. Асеева // Вопросы управления в развитии системы первичной медико-санитарной помощи: актуальные вопросы гематологии: сборник научных работ научно-практической конференции. – Самара, 2017. – С. 43-44.

12. Бронхиальная астма: клинические рекомендации. 2018 г. / МОО Российское респираторное общество; Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов // Министерство здравоохранения Российской Федерации. – Режим доступа: <https://spulmo.ru/download/asthma2018.pdf>

13. Бурдули, Н. Н. Региональные особенности сенсibilизации больных с поллинозом в Республике Северная Осетия – Алания / Н.Н. Бурдули, Т.М. Гагагонова, С.А. Кцоева // Владикавказский медико-биологический вестник. – 2015. – Т. 20, № 30. – С. 101-104.

14. Вахнина, О. А. Частота встречаемости и этиологический спектр пыльцевой аллергии в Республике Коми / О.А. Вахнина, Р.С. Фассахов // Вестник современной клинической медицины. – 2014. – Т. 7, вып. 3. – С. 13-15.

15. Вахнина, О. А. Этиологический спектр пыльцевых аллергенов у больных поллинозом в Республике Коми / О.А. Вахнина, Р.С. Фассахов, К.С. Зайнуллина // Практическая медицина. – 2012 г. – № 61. – С. 69-72.

16. Всемирная Организация Здравоохранения. Астма [Электронный

ресурс]. – Режим доступа: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/asthma>

17. Горячкина, Л. А. Поллиноз / Л.А. Горячкина, Е.В. Передкова, Н.Г. Астафьева // Клиническая аллергология и иммунология / под ред. Л.А. Горячкиной, К.П. Кашкина. – Москва, 2009. – С. 351-362.

18. Гущин, М. О. О сенсibilизации детей школьного возраста к пыльцевым зернам растений пермского края / М.О. Гущин // Молодая наука – практическому здравоохранению; Пермь, 15-16 апреля 2019 года: материалы 92-й итоговой научно-практической конференции студентов, ординаторов, аспирантов, молодых ученых (до 35 лет) ПГМУ имени академика Е.А. Вагнера. – 2019. – С. 133-134.

19. Гущин, И.С. Устранение неизбежности аллергического ответа / И.С. Гущин // Пульмонология. – 2010. – № 4. – С. 23-33.

20. Ефремова, Е. В. Клиническое значение приверженности к лечению больных с сердечно-сосудистой патологией: учебно-методическое пособие / Е.В. Ефремова, А.М. Шутов, М.В. Мензоров. – Ульяновск, 2016. – 28 с.

21. Жорина, Ю. В. Особенности сенсibilизации у взрослых с ремиссией атопической бронхиальной астмы [Электронный ресурс] / Ю.В. Жорина, О.С. Абрамовских, Г.Л. Игнатова // Современные проблемы науки и образования. – 2020. – № 2. – Режим доступа: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=29650>

22. Знаменская, Л. К. Спектр причинно-значимых аллергенов, вызывающих поллиноз у жителей Симферополя / Л.К. Знаменская // Таврический медико-биологический вестник – 2013. – Т. 16. – №4 (64). – С. 60-64.

23. Ильина, Н. И. Влияние климатических факторов на спектр и структуру аллергических заболеваний на примере Московского региона / Н.И. Ильина, Л.В. Лусс, О.М. Курбачева [и др.]. // Российский аллергологический журнал. – 2014. – № 2. – С. 25-31.

24. Ильина, Н. И. Аллергический ринит: федеральные клинические рекомендации: / Н.И. Ильина, О.М. Курбачева, К.С. Павлова [и др.]. // Российский

аллергологический журнал. – 2017. – Т. 14, № 2. – С. 47-54.

25. Камалтынова, Е. М. Распространенность симптомов ринита и особенности сенсibilизации у детей Томска и Томской области / Е.М. Камалтынова, Е.Г. Белоногова, И.А. Деев [и др.]. // *Мать и Дитя в Кузбассе*. – 2012. - №1 (48). – С. 38-42.

26. Кобзарь, В. Н. Аллергенная пыльца как индикатор изменения климата / В.Н. Кобзарь // *Бюллетень науки и практики*. – 2018. – Т. 4. – № 11. – С. 23-30. – Режим доступа: <http://www.bulletennauki.com/kobzar>

27. Крюков А.И. Связь между аэроаллергенными структурами и аллергическим ринитом: исследование северного Вьетнама / А.И. Крюков, Г.П. Бондарева, Е.Е. Северова [и др.] // *Вестн Оториноларингол.* – 2021. – Т. 86, №1. – С. 51-57.

28. Кравченко, А. В. Адвентивная флора города Петрозаводска / А.В. Кравченко, О.А. Рудковская // *Проблемы изучения адвентивной и синантропной флоры в регионах СНГ*. – Москва-Тула, 2003. – С. 57-58.

29. Лукина, Ю. В. Приверженность лечению: современный взгляд на знакомую проблему. Кардиоваскулярная терапия и профилактика [Электронный ресурс] / Ю.В. Лукина, Н.П. Кутищенко, С.Ю. Марцевич. – 2017. – Т. 16 (1). – С. 91-95. – Режим доступа: <http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2017-1-91-95>

30. Лукина, Ю. В. Опросники и шкалы для оценки приверженности к лечению – преимущества и недостатки диагностического метода в научных исследованиях и реальной клинической практике / Ю.В. Лукина, Н.П. Кутищенко, С.Ю. Марцевич // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. – 2020. – Т. 19 (3). – С. 232-239.

31. Манжос, М. В. Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.- М., 2003. – 22 с.

32. Манжос, М. В. Пятилетний мониторинг воздушной среды г. Самары / М.В. Манжос, Л.Р. Хабибулина, Н.В. Власова [и др.]// *Российский аллергологический журнал*. – 2019. – Т. 16, №1-1. – С. 36-44.

33. Матвеев, Е.Н. Особенности заболеваемости подростков 15–17 лет в

Российской Федерации в динамике за 2000–2015 годы / Е.Н. Матвеев, Е.М. Маношкина, М.Н. Бантьева [и др.] // Менеджер здравоохранения. – 2017. – № 6. – С. 13-21.

34. Мачарадзе, Д.Ш. Амброзийная аллергия. Особенности диагностики и лечения / Д.Ш. Мачарадзе // Медицинский оппонент. – 2019. – № 2 (6). – С. 48-55.

35. Минаева, Н.В. Аллергическая заболеваемость у пациентов разных возрастных групп / Н.В. Минаева, Е.А. Девяткова // Пермский медицинский журнал. – 2019. – № 2. – С. 68-74.

36. Минаева, Н. В. Пыльцевая сенсibilизация и аэропаллинологический мониторинг в определении значимых аллергенов при раннем весеннем поллинозе / Н.В. Минаева, Л.В. Новоселова, К.В. Плахина [и др.] // Российский аллергологический журнал. – 2015. – № 2. – С. 19-24.

37. Министерство лесного хозяйства, охраны окружающей среды и природопользования Самарской области: Экологический паспорт. 2020 [Электронный ресурс]. - Режим доступа: <http://www.ecopassport.samregion.ru/>

38. Надей, Е. В. Диагностика и аллергенспецифическая иммунотерапия у больных аллергическим ринитом в Омской области / Е.В. Надей, К.И. Нестерова // Российская ринология. – 2014. – Т. 22. – № 2. – С. 10-11.

39. Надей, Е. В. Триггерные факторы формирования коморбидной аллергической бронхиальной астмы / Е.В. Надей, В.И. Совалкин, Г.И. Нечаева [и др.] // Лечащий врач. – 2018. – № 5. – С. 76-79.

40. Национальный доклад о карантинном фитосанитарном состоянии территории РФ в 2019 году [Электронный ресурс] / Министерство сельского хозяйства Российской Федерации. Федеральная служба по ветеринарному и фитосанитарному надзору. – Москва, 2020. – 28 с. – Режим доступа: <https://www.fsvps.ru/fsvps-docs/ru/usefulinf/files/nd2020.pdf>

41. Ненашева, Н. М. Контроль симптомов аллергического ринита у взрослых лиц в Российской Федерации: результаты онлайн-опроса / Н. М. Ненашева, В. В. Шиленкова // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2021. – Т. 5, № 1.

– С. 25-31.

42. Ненашева, Н. М. Т2-бронхиальная астма: характеристика эндотипа и биомаркеры / Н. М. Ненашева // Пульмонология. – 2019. – Т. 29, № 2. – С. 216-228.

43. Николаев, Н.А. Российский универсальный опросник количественной оценки приверженности к лечению (КОП-25) / Н.А. Николаев, Ю.П. Скирденко, В.В. Жеребилов // Клиническая фармакология и терапия. – 2018. – Т. 27 (1). – С. 74-78.

44. Овчинников, А. Ю. Как уменьшить контакт с аллергеном у пациентов с аллергическим ринитом / А.Ю. Овчинников, Н.А. Мирошниченко, И.В. Смирнов // Астма и аллергия. – 2018. – № 1 (84). – С. 8-13.

45. Панов, В.П. Приверженность пациентов лечебно-профилактическим мероприятиям и здоровому образу жизни: актуальность проблемы и возможности преодоления [Электронный ресурс] / В.П. Панов, Д.Л. Логунов, М.В. Авдеева // Социальные аспекты здоровья населения: электронный научный журнал. – Режим доступа: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/746/30/>

46. Пикалова, Е. В. Семенная продуктивность *Ambrosia trifida* L. в условиях Оренбургского Предуралья [Электронный ресурс] / Е.В. Пикалова // Вестник Оренбургского государственного педагогического университета. – 2017. – №1 (21). – Режим доступа: [http://www.vestospu.ru/archive/2017/articles/5\\_1\\_2017.html](http://www.vestospu.ru/archive/2017/articles/5_1_2017.html)

47. Постановление правительства Самарской области от 27 ноября 2013 г. № 674 «Об утверждении государственной программы Самарской области «Развитие здравоохранения в Самарской области» на 2014 – 2023 годы (с изменениями на 25 марта 2021 года). Приложение 1 к подпрограмме «Совершенствование системы лекарственного обеспечения в Самарской области на 2014 – 2022 годы» [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://docs.cntd.ru/document/464008534>

48. Решение Совета Евразийской экономической комиссии № 158 от 30.11.2016 «Об утверждении единого перечня карантинных объектов

Европейского Экономического Союза» [Электронный ресурс]: офиц. текст // Евразийская экономическая комиссия. – Москва, 2016. – 15 с. - Режим доступа: [https://docs.eaeunion.org/docs/ru-ru/01413200/cncd\\_06032017\\_158](https://docs.eaeunion.org/docs/ru-ru/01413200/cncd_06032017_158).

49. Топтыгина, А. П. Коингибирующие молекулы в норме и при патологии. Контрольные точки (checkpoint) иммунорегуляции. Часть 1. Роль коингибирующих молекул в нормальном иммунном ответе, при аллергии и аутоиммунных заболеваниях / А. П. Топтыгина // Российский иммунологический журнал. – Т. 11 (20), № 4. – С. 593-604.

50. Топтыгина, А. П. Лимфоциты врожденного иммунитета. Неизвестная галактика / А. П. Топтыгина // Российский иммунологический журнал. – 2014. – Т. 8 (17), № 2. – С. 121-133.

51. Трофименко, С. Л. Заболеваемость поллинозом в Ростове-на-Дону / С.Л. Трофименко, К.А. Ракова // Российская ринология. – 2015. – № 23 (1). – С. 36-39.

52. Уханова, О. П. Аэропалинологический мониторинг пыльцы сорных трав и плесневых грибов / О.П. Уханова, М.А. Богданова, И.В. Желтова [и др.] // Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение. – 2020. – № 4 (1). – С. 48-51.

53. Федоров, А.С. Аллерген-специфическая иммунотерапия: терапевтические вакцины для аллергических заболеваний / А.С. Федоров, Л.С. Литвинова, В.И. Бут-Гусаим [и др.]// Медицинская иммунология. – 2015. – Т. 17, № 5. – С. 407-422.

54. Хабибулина, Л.Р. Клинико-аллергологическая характеристика поллинозов Среднего Поволжья: на примере городского округа Самара: дис. ... канд. мед. наук: 14.03.09 / Людмила Романовна Хабибулина. – М., 2018. – 114 с.

55. Хаитов, М.Р. ARIA 2019: алгоритмы оказания помощи при аллергическом рините в России / М.Р. Хаитов, Л.С. Намазова-Баранова, Н.И. Ильина [и др.]// Российский аллергологический журнал. – 2020. – № 17 (1). – С. 7-22.

56. Халимова, З. А. Этиологический спектр пыльцевой аллергии в

республике Дагестан / З.А. Халимова, Э.Н. Агаева // Российский аллергологический журнал. – 2017. – Т. 14, № 51. – С. 173-174.

57. Шамгунова, Б. А. Клинико-эпидемиологическая характеристика поллинозов у взрослого населения Астраханской области / Б.А. Шамгунова, Д.А. Чуйков, Л.В. Заклякова // Астраханский медицинский журнал. – 2010. – Т. 5, № 4. – С. 73-78.

58. Шамгунова, Б. А. Свойства пыльцевых аллергенов и их клиническое значение / Б.А. Шамгунова, Б.Н. Левитан, А.Р. Сартова [и др.] // Российский аллергологический журнал. – 2014. – № 5. – С. 21-27.

59. Шамгунова, Б.А. Эпидемиология поллинозов: факты, основные тенденции / Б.А. Шамгунова, Л.В. Заклякова // Астраханский медицинский журнал. – 2010. - № 2. – С. 10-18.

60. Швецова, Е.С. Распространенность аллергических заболеваний среди всех возрастных групп населения Липецкой области [Электронный ресурс] / Е.С. Швецова, Т.С. Короткова // Современные проблемы науки и образования: электронный научный журнал. – Режим доступа: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=26724>

61. Ширяева, Д. М. Экологические аспекты поллинозов. Обзор литературы / Д.М. Ширяева, Н.В. Минаева, Л.В. Новоселова // Экология человека. – 2016. – № 12. – С. 3-10.

62. Янаева, Х. А. Сезонный аллергический ринит: локальные особенности / Х. А. Янаева, Д. Ш. Мачарадзе, К. К. Авилов // Лечащий врач. – 2018. – № 3. – С. 73-76.

63. Ярилин, А.А. Иммунология : учеб. ... для последипломного образования врачей по специальности «Аллергология и иммунология» / А.А. Ярилин. – М., 2010. – 749 с.

64. Abramson, M.J. Injection allergen immunotherapy for asthma / M.J. Abramson, R.M. Puy, J.M. Weiner [Электронный ресурс] // Cochrane Database Syst. Rev. 2010. – Aug 4 (8). – Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20687065/>

65. Akdis, M. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy: multiple

suppressor factors at work in immune tolerance to allergens / M. Akdis, C.A. Akdis // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2014. – Vol. 133 (3). – P. 621-631.

66. Al-Digheari, A. The clinical burden of allergic rhinitis in five Middle Eastern countries: results of the SNAPSHOT program / A. Al-Digheari, B. Mahboub, H. Tarraf [et al.] // *Allergy Asthma Clin Immunol*. – 2018. – Nov 19. – P. 14-63.

67. Alipour, A. Ingestible Sensors and Medication Adherence: Focus on Use in Serious Mental Illness / A. Alipour, S. Gabrielson, P.B. Patel // *Pharmacy (Basel)*. – 2020. – Vol. 8 (2). – P. 103.

68. Andrianasolo, R.M. Associations between dietary scores with asthma symptoms and asthma control in adults / R.M. Andrianasolo, E. Kesse-Guyot, M. Adjibade [et al.] // *Eur Respir J*. 2018. – 52 (1):1702572

69. Arifhodzic, N. Safety of subcutaneous specific immunotherapy with pollen allergen extracts for respiratory allergy / N. Arifhodzic, N. Behbehani, A.R. Duwaisan [et al.] // *Int Arch Allergy Immunol*. – 2003. – Vol. 132 (3). – P. 258-262.

70. Arrieta, M.C. Early infancy microbial and metabolic alterations affect risk of childhood asthma / M.C. Arrieta, L.T. Stiemsma, P.A. Dimitriu [et al.] // *Sci Transl Med*. – 2015. – Vol. 7. – P. 1-14.

71. Asero, R. Giant ragweed specific immunotherapy is not effective in a proportion of patients sensitized to short ragweed: analysis of the allergenic differences between short and giant ragweed / R. Asero, B. Weber, G. Mistrello [et al.] // *J Allergy Clin. Immunol*. – 2005. – Vol. 116 (5). – P. 1036-1041.

72. Backman, H. Increased prevalence of allergic asthma from 1996 to 2006 and further to 2016-results from three population surveys / H.Backman, P. Raisanen, L.Hedman [et al.] // *Clin. Exp Allergy*. – 2017. – Vol. 47 (11). – P. 1426-1435.

73. Bacsı, A. Subpollen particles: Carriers of allergenic proteins and oxidases / A. Bacsı, B.K. Choudhury, N. Dharajiya [et al.] // *The Journal of allergy and clinical immunology*. – 2006. – Vol. 118. – P. 844- 850.

74. Barberi, S. Immune response to sublingual immunotherapy in children

allergic to mites / S. Barberi, M.P. Villa, G.B. Pajno [et al.] // *J Biol Regul Homeost Agents*. – 2011. – Vol. 25. – № 4. – P. 627-634.

75. Basharat, S. Adherence to asthma treatment and their association with asthma control in children / S. Basharat, U. Jabeen, F. Zeeshan [et al.] // *J Pak Med Assoc*. – 2018. – Vol. 68 (5). – P. 725-728.

76. Bassam, M. Adherence to medication among adult asthma patients in the Middle East and North Africa: results from the ESMAA study / M. Bassam, N. Behbehani, H. Farouk [et al.] // *Respir Med*. – 2021. – Jan. – 176:106244.

77. Bellevsky, A. GARD in Russia / A. Bellevsky. – Geneva: World Health Organization [Электронный ресурс] – Режим доступа: [http://www.who.int/gard/news\\_events/GARD%20in%20Russia.pdf](http://www.who.int/gard/news_events/GARD%20in%20Russia.pdf)

78. Bender, B. G. The special challenge of nonadherence with sublingual immunotherapy / B.G. Bender // *J Allergy Clin Immunol Pract*. – 2014. – Vol. 2 (2). – P. 152-155.

79. Bernstein, D. I. A practical guide to the sublingual immunotherapy tablet adverse event profile: implications for clinical practice / D.I. Bernstein, J.A. Bardelas Jr., B. Svanholm Fogh [et al.] // *Postgrad Med*. – 2017. – Vol. 129 (6). – P. 590-597.

80. Beutner, C. Sensitization rates to common inhaled allergens in Germany – increase and change patterns over the last 20 years / C. Beutner, B. Werchan, S. Forkel [et al.] // *J Dtsch Dermatol Ges*. – 2021. – Vol. 19 (1). – P. 37-44.

81. Björkstén, B. Worldwide time trends for symptoms of rhinitis and conjunctivitis: Phase III of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood / B. Björkstén, T. Clayton, P. Ellwood [et al.] // *Pediatr Allergy Immunol*. – 2008. – Vol. 19 (2). – P. 110-124.

82. Blaiss, M. S. The burden of allergic rhinitis and allergic rhinoconjunctivitis on adolescents: A literature review / M.S. Blaiss, E. Hammerby, S. Robinson [et al.] // *Ann Allergy Asthma Immunol*. – 2018. – Vol. 121(1). – P. 43-52.e3.

83. Bocsan, I. C. Characterization of patients with allergic rhinitis to ragweed pollen in two distinct regions of Romania / I.C. Bocsan, I.A. Muntean, C. Ureche [et al.]

// Medicina (Kaunas). – 2019. – Vol.55 (11): 712.

84. Bohle, B. Sublingual immunotherapy induces IL-10-producing T regulatory cells, allergenspecific T-cell tolerance, and immune deviation / B. Bohle, T. Kinaciyan, M. Gerstmayr [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 2007. – Vol. 120 (3). – P. 707-713.

85. Bousquet, J. Global Allergy and Asthma European Network; Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma. Practical guide to skin prick tests in allergy to aeroallergens / J. Bousquet, L. Heinzerling, C. Bachert [et al.] // Allergy. – 2012. – Vol. 67 (1). – P. 18-24.

86. Breiteneder, H. Biomarkers for diagnosis and prediction of therapy responses in allergic diseases and asthma / H. Breiteneder, Y.Q. Peng, I. Agache [et al.] // Allergy. – 2020. – Vol. 75 (12). – P. 3039-3068.

87. Brożek, J.L. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) Guidelines – 2016 Revision / J.L. Brożek, J. Bousquet, I. Agache [et al.] // J Allergy Clin Immunol. – 2017. – Vol. 140 (4). – P. 950-958.

88. Burney, P. Chronic lower respiratory tract diseases / P. Burney, R. Perez-Padilla, G. Marks [et al.] // Disease control priorities, cardiovascular, respiratory, and related disorders. – 3rd edn. – Vol 5. – Washington, 2017.

89. Buters, J. Ambrosia artemisiifolia (ragweed) in Germany – current presence, allergological relevance and containment procedures / J. Buters, B. Alberternst, S. Nawrath [et al.] // Allergo J Int. – 2015. – Vol. 24. – P. 108-120.

90. Cafone, J. Eosinophilic esophagitis during sublingual and oral allergen immunotherapy / J. Cafone, P. Capucilli, D.A. Hill [et al.] // Curr Opin Allergy Clin Immunol. – 2019. – Vol. – 19 (4). – P. 350-357.

91. Calderon, M. A. Allergen injection immunotherapy for seasonal allergic rhinitis / M. A. Calderon, B. Alves, M. Jacobson [et al.] [Электронный ресурс] // Cochrane Database of Systematic Reviews 2007. – Issue 1. – Jan. 24. – Режим доступа:

<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD001936.pub2/full/ru>

92. Calderón-Larrañaga, A. Non-adherence to antihypertensive medication: the

role of mental and physical comorbidity / A. Calderón-Larrañaga, E. Diaz, B. Poblador-Plou [et al.] *International Journal of Cardiology*. – 2016. – Vol. 207. – P. 310-316.

93. Canis, M. IgE reactivity patterns in patients with allergic rhinoconjunctivitis to ragweed and mugwort pollen / M. Canis, S. Becker, M. Groger [et al.] // *Am J Rhinol Allergy*. – 2012. – Vol. 26 (1). – P. 31-35.

94. Cardell, L.-O. TOTALL: high cost of allergic rhinitis—a national Swedish population-based questionnaire study / L.-O. Cardell, P. Olsson, M. Andersson [et al.] // *NPJ Prim Care Respir Med*. – 2016. – Vol. 26:15082.

95. Cardona, V. Current practice of allergy diagnosis and the potential impact of regulation in Europe / V. Cardona, P. Demoly, S. Dreborg [et al.] // *Allergy*. – 2018. – Vol. 73 (2). – P. 323-327.

96. Casale, T. B. Immune Tolerance Network Group. Omalizumab pretreatment decreases acute reactions after rush immunotherapy for ragweed-induced seasonal allergic rhinitis / T. B. Casale, W. W. Busse, J. N. Kline [et al.] // *J Allergy Clin Immunol*. – 2006. – Vol. 117 (1). – P. 134-140.

97. Cecchi, L. Allergenicity at component level of sub-pollen particles from different sources obtained by osmolar shock: A molecular approach to thunderstorm-related asthma outbreaks / L. Cecchi, E. Scala, S. Caronni [et al.] // *Clin Exp Allergy*. – 2021. – Vol. 51 (2). – P. 253-261.

98. Chen, C. J. Allergen detection and analysis in Eastern Taiwan area / C.J. Chen, Y.H. Liu, T.Y. Lin [et al.] // *Tzu Chi Med J*. – 2020. Vol. 33 (2). – P. 165-168.

99. Chen, K. W. Ragweed Pollen Allergy: Burden, Characteristics, and Management of an Imported Allergen Source in Europe / K.W. Chen, L. Marusciac, P.T. Tamas [et al.] // *Int Arch Allergy Immunol*. – 2018. – Vol. 176 (3-4). – P. 163-180.

100. Christensen, L. H. Short ragweeds is highly cross-reactive with other ragweeds / L. H. Christensen, H. Ipsen, H. Nolte [et al.] // *Ann Allergy Asthma Immunol*. – 2015. – Vol. 115 (6). – P. 490-495.e1.

101. Chuchalin, A. G. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation / A.G. Chuchalin, N. Khaltayev, N.S. Antonov [et al.] //

International journal of chronic obstructive pulmonary disease. – 2014. – Vol. 9. – P. 963-974.

102. Courbis, A. L. Electronic Clinical Decision Support System for allergic rhinitis management: MASK eCDSS / A.L. Courbis, R.B. Murray, S. Arnavielhe [et al.] // *Clin Exp Allergy*. – 2018. – Vol. 48 (12). – P. 1640-1653.

103. Cox, L. Allergen immunotherapy: a practice parameter third update / L. Cox, H. Nelson, R. Lockey [et al.] // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2011. – Vol. 127 (1 Suppl). – P. S1 – S55.

104. D'Amato, G. Meteorological conditions, climate change, new emerging factors, and asthma and related allergic disorders. A statement of the World Allergy Organization / G. D'Amato, S.T. Holgate, R. Pawankar [et. al.] // *World Allergy Organ J*. – 2015. – Vol. 8 (1). – P. 25.

105. D'Amato, G. The effects of climate change on respiratory allergy and asthma induced by pollen and mold allergens / G. D'Amato, H.J. Chong-Neto, O.P. Monge Ortega [et al.] // *Allergy*. – 2020. – Vol. 75 (9). – P. 2219-2228.

106. Dass, K. Assessment of sleep disturbance in children with allergic rhinitis / K. Dass, A.J. Petrusan, J. Beaumont [et al.] // *Ann Allergy Asthma Immunol*. – 2017. – 118 (4). – P. 505–506.

107. De Marco, R. Trends in the prevalence of asthma and allergic rhinitis in Italy between 1991 and 2010 / R. de Marco, V. Cappa, S. Accordini [et al.] // *Eur Respir J*. – 2012. – Vol. 39 (4). – P. 883-892.

108. Demoly, P. Patient engagement and patient support programs in allergy immunotherapy: a call to action for improving long-term adherence / P. Demoly, G. Passalacqua, O. Pfaar [et al.] // *Allergy, Asthma and Clin. Immunol*. – 2015. – Vol. 12. – P. 34.

109. Denner, D. R. Corticosteroid therapy and airflow obstruction influence the bronchial microbiome, which is distinct from that of bronchoalveolar lavage in asthmatic airways / D.R. Denner, N. Sangwan, J.B. Becker [et al.] // *J Allergy Clin Immunol*. – 2016. – Vol. 137 (5). – P. 1398-1405.

110. Dhimi, S. Allergen immunotherapy for allergic asthma: A systematic

review and meta-analysis / S. Dhimi, A. Kakourou A.F. Asamoah [et al.] // *Allergy*. – 2017. – Vol. 72 (12). – P. 1825-1848.

111. Dhimi, S. Allergen immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis: A systematic review and meta-analysis. / S. Dhimi, U. Nurmatov, S. Arasi [et al.] // *Allergy*. – 2017. – Vol. 72 (11). – P. 1597-1631.

112. Durack, J. Features of the bronchial bacterial microbiome associated with atopy, asthma and responsiveness to inhaled corticosteroid treatment / J. Durack S.V. Lynch, S. Nariya [et al.] // *J Allergy Clin Immunol*. – 2016. – Vol. 140 (1). – P. 63-75.

113. Durham, S. R. Sublingual or subcutaneous immunotherapy for allergic rhinitis? / S.R. Durham, M. Penagos // *J Allergy Clin Immunol*. – 2016. – Vol. 137 (2). – P. 339-349.e10.

114. Ediger, D. Trends of sensitization to aeroallergens in patients with allergic rhinitis and asthma in the city of Bursa, South Marmara Sea Region of Turkey / D. Ediger, F.E. Gunaydin, M. Erbay [et al.] // *Turk J Med Sci*. – 2020. Vol. 50 (2). – P. 330-336.

115. Egan, M. Allergic rhinitis: the «Ghost Diagnosis» in patients with asthma / M. Egan, S. Bunyavanich // *Asthma research and practice*. – 2015. – Vol. 1 (8). – P. 2-7.

116. El-Qutob, D. Vaccine development and new attempts of treatment for ragweed allergy / D. El-Qutob // *Ther Adv Vaccines*. – 2015. – Vol. 3 (2). – P. 41-47.

117. Elisyutina, O. IgE-reactivity profiles to allergen molecules in Russia children with and without symptoms of allergy revealed by micro-array analysis / O. Elisyutina, C. Lupinek, E. Fedenko [et al.] // *Pediatr Allergy Immunol*. – 2021. – Vol. 32 (2). – P. 251-263.

118. Epstein, T. G. Risk factors for fatal and nonfatal reactions to immunotherapy (2008-2018): post-injection monitoring and severe asthma / T. G. Epstein, K. Murphy-Berendts, G.M. Liss [et al.]// *Ann Allergy Asthma Immunol*. – 2021. – Mar 19:S1081-1206(21)00187-3.

119. Escarrer-Jaume, M. Changes in epidemiology and clinical practice in IgE-

mediated allergy in children / M. Escarrer-Jaume, J.C. Julia-Benito, S. Quevedo-Teruel [et al.] // *An Pediatr (Engl Ed)*. – 2021. – Vol. 95 (1). – P.56.e1-56.e8.

120. European Respiratory Society. The economic burden of lung disease // *European Lung White Book* [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.erswhitebook.org/chapters/the-economic-burden-of-lung-disease/>

121. Ferreira, F. Molecular approach to allergy diagnosis and therapy / F. Ferreira, M. Wolf, M. Wallner // *Yonsei Medical Journal*. – 2014. – Vol. 55 (4). – P. 839-852.

122. Fiocchi, A. Sensitization pattern to inhalant and food allergens in symptomatic children at first evaluation / A. Fiocchi, V. Pecora, C.J. Petersson [et al.] // *Ital J Pediatr*. – 2015. – Vol. 41:96

123. Forkel, S. Allergic Rhinitis to Weed Pollen in Germany: Dominance by Plantain, Rising Prevalence, and Polysensitization Rates over 20 Years / S. Forkel, C. Beutner, A. Heetfeld [et al.] // *Int Arch Allergy Immunol*. – 2020. – Vol. 181 (2). – P. 128-135.

124. Fortescue, R. Sublingual immunotherapy for asthma / R. Fortescue, K.M. Kew, Leung MShiu Tsun // *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Электронный ресурс]. – Режим доступа: [https://www.cochrane.org/CD011293/AIRWAYS\\_sublingual-immunotherapy-asthma](https://www.cochrane.org/CD011293/AIRWAYS_sublingual-immunotherapy-asthma)

125. Global Initiative for Asthma. GINA 2020 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: [https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/04/GINA-2020-full-report\\_-final-\\_wms.pdf](https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/04/GINA-2020-full-report_-final-_wms.pdf)

126. Globinska, A. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy: Diverse mechanisms of immune tolerance to allergens / A. Globinska, T. Boonpiyathad, P. Satitsuksanoa [et al.] // *Ann Allergy Asthma Immunol*. – 2018. – Vol. 121 (3). – P. 306-312.

127. Gradman, J. Preventive Effect of Allergen Immunotherapy on Asthma and New Sensitizations / J. Gradman, S. Halcken // *J Allergy Clin Immunol Pract*. – 2021. – Vol. 9 (5). – P. 1813-1817.

128. Gibson, G *European Lung White Book*. 2<sup>nd</sup> ed. Sheffield: European

Respiratory Society [Электронный ресурс] / G. Gibson, R. Loddenkemper, Y. Sibille, editors. – Режим доступа: <https://www.erswhitebook.org/chapters/the-economic-burden-of-lung-disease/>

129. Gomez, E. Initial immunological changes as predictors for house dust mite immunotherapy response / E. Gomez, T. D. Fernandez, I. Dona [et al.] // *Clin Exp Allergy*. – 2015. – Vol. 45 (10). – P. 1542-1553.

130. Gough, H. Allergic multimorbidity of asthma, rhinitis and eczema over 20 years in the German birth cohort MAS / H. Gough, L. Grabenhenrich, A. Reich [et al.] // *Pediatr Allergy Immunol*. – 2015. – Vol. 26 (5). – P. 431-437.

131. Gueguen, C. Changes in markers associated with dendritic cells driving the differentiation of either TH2 cells or regulatory T cells correlate with clinical benefit during allergen immunotherapy / C. Gueguen, J. Bouley, H. Moussu [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol*. – 2016. – Vol. 137 (2). – P. 545–558.

132. Haidar, L. Symptom patterns and comparison of diagnostic methods in ragweed pollen allergy / L. Haidar, T.P. Tamas, F. Stolz [et al.] // *Exp. Ther. Med*. – 2021. – Vol. 21 (5):525

133. Hamaoui-Laguél, L. Effects of climate change and seed dispersal on airborne ragweed pollen loads in Europe / L. Hamaoui-Laguél, R. Vautard, L. Liu [et al.] // *J Nature Climate Change*. – 2015. – Vol. 5 (8). – P. 766-771.

134. Haynes, R. B. Interventions for enhancing medication adherence [Электронный ресурс] / R.B. Haynes, E. Ackloo, N. Sahota [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2008. – Apr 16. – Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18425859/>

135. Heeringa, J. J. Induction of IgG2 and IgG4 B-cell memory following sublingual immunotherapy for ryegrass pollen allergy / J.J. Heeringa, C.I. McKenzie, N. Varese [et al.] // *Allergy*. – 2020. – Vol. 75 (5). – P. 1121-1132.

136. Heinzerling, L. The skin prick test – European standards / L. Heinzerling, A. Mari, K.C. Bergmann [et al.] // *Clin Transl Allergy*. – 2013. – Vol. 3 (1). – P. 3.

137. Hill, D. A. The epidemiologic characteristics of healthcare provider-diagnosed eczema, asthma, allergic rhinitis, and food allergy in children: a retrospective

cohort study / D.A. Hill, R.W. Grundmeier, G. Ram [et al.] // *BMC Pediatr.* – 2016. – Vol. 16. – P. 133.

138. Huang, K. China Pulmonary Health (CPH) Study Group. Prevalence, risk factors, and management of asthma in China: a national cross-sectional study / K. Huang, T. Yang, J. Xu [et al.] // *Lancet.* – 2019. – Vol. 394 (10196). – P. 407-418.

139. Ihara, F. Identification of specifically reduced Th2 cell subsets in allergic rhinitis patients after sublingual immunotherapy / F. Ihara, D. Sakurai, S. Yonekura [et al.] // *Allergy.* – 2018. – Vol. 73 (9). – P. 1823-1832.

140. Incorvaia, C. Personalized medicine for allergy treatment: Allergen immunotherapy still a unique and unmatched model / C. Incorvaia, M. Al-Ahmad, I.J. Ansotegui [et al.] // *Allergy.* – 2021. – Vol. 76 (4). – P. 1041-1052.

141. Jacobsen, L. Specific immunotherapy has long-term preventive effect of seasonal and perennial asthma / L. Jacobsen, B. Niggemann, S. Dreborg [et al.] // *Allergy.* – 2007. – Vol. 62 (8). – P. 943-948.

142. Jahn-Schmid, B. Humoral and cellular cross-reactivity between Amb a 1, the major ragweed pollen allergen, and its mugwort homolog Art v 6 / B. Jahn-Schmid, M. Hauser, N. Wopfner [et al.] // *J Immunol.* – 2012. – Vol. 188 (3). – P. 1559-1567.

143. Jensen-Jarolim, E. Allergens and Adjuvants in Allergen Immunotherapy for Immune Activation, Tolerance, and Resilience / E. Jensen-Jarolim, F. Roth-Walter, G. Jordakieva [et al.] // *J Allergy Clin Immunol Pract.* – 2021. – Vol. 9 (5). – P. 1780-1789.

144. Ji-Ho, L. Factors Associated with Adherence to Allergen Specific Subcutaneous Immunotherapy / L. Ji-Ho, L. So-Hee, B. Ga-Young [et al.] // *Yonsei Med J.* – 2019. – Vol. 60 (6). – P. 570-577.

145. Jutel, M. International consensus on allergy immunotherapy / M. Jutel, I. Agache, S. Bonini [et al.] // *J Allergy Clin Immunol Pract.* – 2015. – Vol. 136 (3). – P. 556-568.

146. Keles, S. A novel approach in allergen-specific immunotherapy: combination of sublingual and subcutaneous routes / S. Keles, E. Karakoc-Aydiner, A. Ozen [et al.] // *J Allergy Clin Immunol.* – 2011. – Vol. 128 (4). – P. 808-815.

147. Keshavarz Shahbaz, S. Sublingual dendritic cells targeting by aptamer: Possible approach for improvement of sublingual immunotherapy efficacy / S. Keshavarz Shahbaz, A.R. Varasteh, A. Koushki [et al.] // *Int Immunopharmacol.* – 2020. – Vol. 85:106603.
148. Kim, M.T. Development and testing of the Hill-Bone compliance to high blood pressure therapy scale / M. T. Kim, M.N. Hill, L.R. Bone [et al.] // *Prog Cardiovasc Nurs.* – 2000. – Vol. 15 (3). – P. 90-96.
149. Kim, Y. J. Trends of sensitization to inhalant allergens in Korean children over the last 10 year / Y.J. Kim, M.Y. Lee, A.R. Yang [et al.] // *Yonsei Med J.* – 2020. – Vol. 61 (9). – P. 797-804.
150. Klimek, L. Handling of allergen immunotherapy in the COVID-19 pandemic: An ARIA-EAACI statement / L. Klimek, M. Jutel, C. Akdis [et al.] // *Allergy.* – 2020. – Vol. 75(7). – P. 1546-1554.
151. Klimek, L. In-vivo diagnostic test allergens in Europe: A call to action and proposal for recovery plan-An EAACI position paper / L. Klimek, H.J. Hoffmann, A.F. Kalpaklioglu [et al.] // *Allergy.* – 2020. – Vol. 75 (9). – P. 2161-2169.
152. Kouser, L. Update on Biomarkers to Monitor Clinical Efficacy Response During and post treatment in Allergen Immunotherapy / L. Kouser, J. Kappen, R.P. Walton [et al.] // *Curr. Treat. Options Allergy.* – 2017. – Vol. 4 (1). – P. 43-53.
153. Kripalani, S. Development and evaluation of the Adherence to Refills and Medications Scale (ARMS) among low-literacy patients with chronic disease / S. Kripalani, J. Risser, M.E. Gatti [et al.] // *Value Helth.* – 2009. – Vol. 12 (1). – P. 118-123.
154. Krishnan, J. A. Adherence to inhaled corticosteroids: an ancillary study of the Childhood Asthma Management Program clinical trial / J.A. Krishnan, B.G. Bender, F.S. Wamboldt [et al.] // *J Allergy Clin Immunol.* – 2012. – Vol. 129 (1). – P. 112-118.
155. Lake, I. R. Climate Change and Future Pollen Allergy in Europe / I.R. Lake, N.R. Jones, M. Agnew [et al.] // *Environ Health Perspect.* – 2017. – Vol. 125 (3). – P. 385-391.

156. Layhadi, J. A. Role of IL-35 in sublingual allergen immunotherapy / J. A. Layhadi, I. Eguiluz-Gracia, M. H. Shamji // *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* – 2019. – Vol. 19 (1). – P. 12-17.
157. Lemberg, M. L. Adherence in specific immunotherapy / M.L. Lemberg, M.J. Joisten, R. Mösges // *Hautarzt.* – 2017. – Vol. 68 (4). – P. 282-286.
158. León, B. Modulating Th2 Cell Immunity for the Treatment of Asthma / B. León, A. Ballesteros-Tato // *Front Immunol.* – 2021. – Vol. 12:637948.
159. Li, A. R. Systematic review of measures of disease severity in rhinitis / A. R. Li, K. Zhang, P. D. Reddy [et al.] // *Int Forum Allergy Rhinol.* – 2021. – e.
160. Li, J. H. Acupuncture as an add-on therapy to sublingual allergen-specific immunotherapy for patients with allergic rhinitis. / J. H. Li, L.H. Yang, Y. Chen [et al.] // *Medicine (Baltimore).* – 2019. – Vol. 98(1):e13945.
161. Lindner, M. When allergies attack. It's not just you. Allergies are increasing nationwide and so is the impact on the work place / M. Lindner // *Fortune.* – 2010. – Vol. 162 (2). – P. 14.
162. Liu, W. Compliance, efficacy, and safety of subcutaneous and sublingual immunotherapy in children with allergic rhinitis / W. Liu, Q. Zeng, C. He [et al.] // *Pediatr Allergy Immunol.* – 2021. – Vol. 32 (1). – P. 86-91.
163. Lourenco, T. Subcutaneous immunotherapy with aeroallergens evaluation of adherence in real life / T. Lourenco, M. Fernandes, C. Coutinho [et al.] // *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* – 2020. – Vol. 52 (2). – P. 84-90.
164. Lucendo, A. J. Relation between eosinophilic esophagitis and oral immunotherapy for food allergy: a systematic review with meta-analysis / A.J. Lucendo, A. Arias, J.M. Tenias // *Ann Allergy Asthma Immunol.* – 2014. – Vol. 113 (6). – P. 624-629.
165. Luo, W. Allergen sensitization pattern of allergic adults and children in southern China: a survey based on real life data / W. Luo, H. Hu, W. Tang [et al.] // *Allergy Asthma Clin Immunol.* – 2019. – Vol. 15:42
166. Marseglia, G. L. Evaluation of safety and tolerability of a rush up-dosing allergen-specific immunotherapy with grass pollen, birch, hazel, and alder allergoid in

children with allergic rhinoconjunctivitis, with or without asthma / G.L. Marseglia, V.A. Tosca, G. Ciprandi // *Acta Biomed.* – 2021. – Vol. 92 (1):e2021037.

167. Morisky, D. E. Predictive validity of a medication adherence measure in an outpatient setting / D.E. Morisky, A. Ang, M. Krousel-Wood et al.] // *J Clin Hypertens (Greenwich)* – 2008. – Vol. 10 (5). – P. 348-354.

168. Mukherjee, M. The epidemiology, healthcare and societal burden and costs of asthma in the UK and its member nations: analyses of standalone and linked national databases / M. Mukherjee, A. Stoddart, R.P. Gupta [et al.] // *BMC Med.* – 2016. – Vol. 14 (1). – P. 113.

169. Musa, F. Compliance with allergen immunotherapy and factors affecting compliance among patients with respiratory allergies / F. Musa, M. Al-Ahmad, N. Arifhodzic [et al.] // *Hum Vaccin Immunother.* – 2017. – Vol. 13 (3). – P. 514-517.

170. Naclerio, R. M. A double-blind study of the discontinuation of ragweed immunotherapy / R.M. Naclerio, D. Proud, B. Moylan [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 1997. – Vol. 100 (3). – P. 293-300.

171. Napolitano, F. Medication adherence among patients with chronic conditions in Italy / F. Napolitano, I.F. Angelillo // *European journal of public health.* – 2016. – Vol. 26 (1). – P. 48-52.

172. Nelson, H. S. Ragweed allergy immunotherapy tablet MK-3641 (Ragwitek) for the treatment of allergic rhinitis / H.S. Nelson // *Expert Rev Clin Immunol.* – 2018. – Vol. 14 (12). – P. 1003-1011.

173. Nieuwlaat, R. Interventions for enhancing medication adherence [Электронный ресурс] / R. Nieuwlaat, N. Wilczynski, T. Navarro [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2014. – Nov 20. - Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25412402/>

174. Norman, P. S. Controlled evaluation of allergoid in the immunotherapy of ragweed hay fever / P.S. Norman, L.M. Lichtenstein, A. Kagey-Sobotka [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 1982. – Vol. 70 (4). – P. 248-260.

175. Normansell, R. Interventions to improve adherence to inhaled steroids for asthma / R. Normansell, K.M. Kew, E. Stovold // *Cochrane Database Syst Rev.* 2017. –

Vol. 4 (4):CD012226.

176. Nouri-Aria, K. T. Grass pollen immunotherapy induces mucosal and peripheral IL-10 responses and blocking IgG activity / K. T. Nouri-Aria, P. A. Wachholz, J. N. Francis [et al.] // *J Immunol.* – 2004. – Vol. 172(5). – P.3252-3259.

177. Ojeda, P. Alergológica 2015: A National Survey on Allergic Diseases in the Spanish Pediatric Population / P. Ojeda, M.D. Ibanez, J.M. Olaguibel [et al.] // *J Investig Allergol Clin Immunol.* – 2018. – Vol. 28 (5). – P. 321-329.

178. Ojeda, P. Alergológica 2015: A National Survey on Allergic Diseases in the Adult Spanish Population / P. Ojeda, J. Sastre, J.M. Olaguibel [et al.] // *J Investig Allergol Clin Immunol.* – 2018. – Vol. 28 (3). – P. 151-164.

179. Ozdoganoglu, T. The burden of allergic rhinitis and asthma / T. Ozdoganoglu, M. Songu // *Ther Adv Respir Dis.* – 2012. – 6 (1). – P. 11-23.

180. Pajno, G. B. Allergen-specific Immunotherapy panel of the Italian Society of Pediatric Allergy and Immunology (SIAIP). Clinical practice recommendations for allergen-specific immunotherapy in children: the Italian consensus report / G. B. Pajno, R. Bernardini, D. Peroni [et al.] // *Ital J Pediatr.* – 2017. – Vol. 43 (1). – 13.

181. Passalacqua, G. 30 years of sublingual immunotherapy / G. Passalacqua, D. Bagnasco, G.W. Canonica // *Allergy.* – 2020. – Vol. 75 (5). – P. 1107-1120.

182. Patil, V. K. Changing prevalence of wheeze, rhinitis and allergic sensitization in late childhood: findings from 2 Isle of Wight birth cohorts 12 years apart / V.K. Patil, R.J.Kurukulaaratchy, C. Venter [et al.] // *Clin Exp Allergy.* – 2015. – Vol. 45 (9). – P. 1430-1438.

183. Pearce, N. Worldwide trends in the prevalence of asthma symptoms: phase III of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) / N. Pearce, N. Ait-Khaled, R. Beasley [et al.] // *Thorax.* – 2007. – Vol. 62 (9). – P. 758-766.

184. Pfaar, O. Guideline on allergen-specific immunotherapy in IgE-mediated allergic diseases: S2k Guideline of the German Society for Allergology and Clinical Immunology (DGAKI), the Society for Pediatric Allergy and Environmental Medicine (GPA), the Medical Association of German Allergologists (AeDA), the Austrian

Society for Allergy and Immunology (ÖGAI), the Swiss Society for Allergy and Immunology (SGAI), the German Society of Dermatology (DDG), the German Society of Oto- Rhino-Laryngology, Head and Neck Surgery (DGHNO-KHC), the German Society of Pediatrics and Adolescent Medicine (DGKJ), the Society for Pediatric Pneumology (GPP), the German Respiratory Society (DGP), the German Association of ENT Surgeons (BV-HNO), the Professional Federation of Paediatricians and Youth Doctors (BVKJ), the Federal Association of Pulmonologists (BDP) and the German Dermatologists Association (BVDD) / O. Pfaar, C. Bachert, A. Bufe [et al.] // *Allergo journal international*. – 2014. – Vol. 23 (8). – P. 282-319.

185. Pfaar, O. Recommendations for the standardization of clinical outcomes used in allergen immunotherapy trials for allergic rhinoconjunctivitis: an EAACI Position Paper / O. Pfaar, P. Demoly, R. Gerth van Wijk [et al.] // *Allergy*. – 2014. – Vol. 69 (7). – P. 854-867.

186. Pham, J. Sequence conservation predicts T cell reactivity against ragweed allergens / J. Pham, C. Oseroff, D. Hinz [et al.] // *Clin Exp Allergy*. – Vol. 46 (9). P. 1194-1205.

187. Pike, K. C. Managing problematic severe asthma: beyond the guidelines / K.C. Pike, M.L. Levy, J. Moreiras [et al.] // *Arch Dis Child*. – 2018. – Vol. 103 (4). – P. 392-397.

188. Platts-Mills, T. A. The allergy epidemics: 1870-2010 / T.A. Platts-Mills // *J Allergy Clin Immunol*. – 2015. – Vol. 136 (1). – P. 3-13.

189. Potter, P. C. Clinical and cytokine responses to house dust mite sublingual immunotherapy / P.C. Potter, S. Baker, B. Fenimore [et al.] // *Ann Allergy Asthma Immunol*. – 2015. – Vol. 114 (4). – P. 327-334.

190. Pullerits, T. The triad of current asthma, rhinitis and eczema is uncommon among adults: prevalence, sensitization profiles and risk factors / T. Pullerits, E.P. Ronmark, L. Ekerljung [et al.] // *Respir Med*. – 2021. – Vol. 176: 106250

191. Racine, G. Predictors of asthma control and exacerbations: a real-world study / G. Racine, A. Forget, G. Moullec [et al.] // *J Allergy Clin Immunol Pract*. – 2021. – May 4. – s2213-2198(21)00511-0.

192. Radulovic, S. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis / S. Radulovic, S. Durham, M.A. Calderon [et al.] [Электронный ресурс] // Cochrane Database of Systematic Reviews 2010. – Issue 12. – Dec. 8. – Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21154351/>

193. Rauer, D. Ragweed plants grown under elevated CO<sub>2</sub> levels produce pollen which elicit stronger allergic lung inflammation / D. Rauer, S. Gilles, M. Wimmer [et al.] [Электронный ресурс] // Allergy. 2020. – Oct 9. – 101111/all.14618. – Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33037672/>

194. Reid, D. Management and treatment perceptions among young adults with asthma in Melbourne: the Australian experience from the European Community Respiratory Health Survey / D. Reid, M. Abramson, J. Raven [et al.] // Respirology. – 2000. – Vol. 5 (3). – P. 281-287.

195. Risser, J. Development and psychometric evaluation of the Self-efficacy for Appropriate Medication Use Scale (SEAMS) in low-literacy patients with chronic disease / J. Risser, T.A. Jacobson, S. Kripalani // J Nurs Meas. – 2007. – Vol. 15 (3). – P. 203-219.

196. Salo, P.M. Prevalence of allergic sensitization in the United States: results from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2005-2006 / P.M. Salo, S.J. Arbes, R. Jaramillo [et al.] // J Allergy Clin Immunol. – 2014. – Vol. 134 (2). – P. 350-359.

197. Samitas, K. Upper and lower airway remodelling mechanisms in asthma, allergic rhinitis and chronic rhinosinusitis: The one airway concept revisited / K. Samitas, A. Carter, H.H. Kariyawasam [et al.] // Allergy. – 2018. – Vol. 73 (5). – P. 993-1002.

198. Santa, C. Predictive factors of non-adherence to asthma medication in pregnancy / C. Santa, E. Milheiro Tinoco, P. Barreira [et al.] // Eur Ann Allergy Clin Immunol. – 2021. – Vol.10:23822.

199. Scadding, G. W. Effect of 2 Years of Treatment With Sublingual Grass Pollen Immunotherapy on Nasal Response to Allergen Challenge at 3 Years Among Patients With Moderate to Severe Seasonal Allergic Rhinitis: The GRASS Randomized

Clinical Trial / G.W. Scadding, M.A. Calderon, M.H. Shamji [et al.] // *JAMA*. – 2017. – Vol. 317 (6). – P. 615-625.

200. Scala, E. Comparison of the performance of Skin prick and ISAC test in the diagnosis of allergy / E. Scala, D. Villalta, G. Meneguzzi [et al.] // *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. – 2020. – Vol. 52 (6). – P. 258-267.

201. Schmid, J. M. Early improvement in basophil sensitivity predicts symptom relief with grass pollen immunotherapy / J. M.Schmid, P. A. Wurtxen, R. Dahl [et al.] // *J Allergy Clin Immunol*. – 2014. – Vol. 134. – P. 741-744.

202. Shamji, M. H Differential Induction of Allergen-specific IgA Responses following Timothy Grass Subcutaneous and Sublingual Immunotherapy / M.H. Shamji, D. Larson, A. Eifan [et al.] // *J Allergy Clin Immunol*. – 2021. – Apr 2. – S0091-6749(21)00552-2.

203. Shamji, M. H. Biomarkers for monitoring clinical efficacy of allergen immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis and allergic asthma: an EAACI Position Paper / M. H. Shamji, J. H. Kappen, M. Akdis [et al.] // *Allergy*. – 2017. – Vol. 72 (8). – P. 1156-1173.

204. Shamji, M. H. Nasal allergen-neutralizing IgG4 antibodies block IgE-mediated responses: Novel biomarker of subcutaneous grass pollen immunotherapy / M. H. Shamji, J. Kappen, H. Abubakar-Waziri [et al.] // *J Allergy Clin Immunol*. – 2019. – Vol. 143 (3). – P. 1067-1076.

205. Sigurdardottir, S. T. Prevalence and early-life risk factors of school-age allergic multimorbidity: The EuroPrevall-iFAAM birth cohort / S.T. Sigurdardottir, K. Jonasson, M. Clausen [et al.] // *Allergy*. – 2021. – Vol.

206. Skoner, D. P. Allergic rhinitis: definition, epidemiology, pathophysiology, detection, and diagnosis / D.P. Skoner // *J Allergy Clin Immunology*. – 2001. – Vol.108, Supple 1. – S2-8.

207. Śliwczyński, A. Epidemiology of asthma in Poland in urban and rural areas, based on provided health care services / A. Śliwczyński, M. Brzozowska, P. Iltchew [et al.] // *Pneumonol. Alergol. Pol*. – 2015. – Vol. 83 (3). – P. 178-187.

208. Sole, D. Prevalence of asthma and allergic diseases in adolescents: nine-

year follow-up study (2003-2012) / D. Sole, N.A. Rosario Filho, E.S. Sarinho [et al.] // *J Pediatr (Rio J)*. – 2015. – Vol. 91 (1). – P. 30-35.

209. Soriano, J. B. Prevalence and attributable health burden of chronic respiratory diseases, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 / J.B. Soriano, P.J. Kendrick, K.R. Paulson [et al.] // *Lancet Respir Med*. – 2020. – Vol. 8 (6). – P. 585-596.

210. Stas, M. Exposure to green space and pollen allergy symptom severity: a case-crossover study in Belgium / M. Stas, R. Aerts, M. Hendrickx [et al.] // *Sci Total Environ*. – 2021. – Vol. 781:146682

211. Steering Committee Authors; Review Panel Members. A WAO - ARIA - GA<sup>2</sup> LEN consensus document on molecular-based allergy diagnosis (PAMD@): Update 2020 // *World Allergy Organ J*. – 2020. – Vol. 13 (2):100091.

212. Stringari, G. The effect of component-resolved diagnosis on specific immunotherapy prescription in children with hay fever / G. Stringari, S. Tripodi, C. Caffarelli [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol*. – 2014. – Vol. 134 (1). – P. 75-81.

213. Stratakis, N. PUFA status at birth and allergy-related phenotypes in childhood: a pooled analysis of the Maastricht Essential Fatty Acid Birth (MEFAB) and RHEA birth cohorts / N. Stratakis, M. Gielen, K. Margetaki [et al.] // *Br J Nutr*. – 2018. – Vol. 119 (2). – P. 202-210.

214. Sumino, K. Medication adherence in asthma patients / K. Sumino, M.D. Cabana // *Curr Opin Pulm Med*. – 2013. – Vol. 19 (1). – P. 49-53.

215. Sun, Z. H. The efficacy of sublingual immunotherapy for allergic rhinitis and the predictive role of cytokines in its therapeutic effect / Z.H. Sun, Z.H. Gao, J.M. Xue [et al.] // *Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*. = *Journal of Clinical Otorhinolaryngology: Head and Neck Surgery*. – 2019. – Vol. 33 (4). – P. 332-336.

216. Tabyshova, A. Prevalence and Economic Burden of Respiratory Diseases in Central Asia and Russia: A Systematic Review / A. Tabyshova, B. Emilov, M.J. Postma [et al.] // *Int J Environ Res Public Health*. – 2020. – Vol. 17 (20):7483.

217. Tamasauskiene, L. Translation, adaption and validation of the total nasal symptom score (TNSS) for Lithuanian population / L. Tamasauskiene, E. Gasiuniene,

B. Sitkauskiene // *Health Qual Life Outcomes*. – 2021. – Vol. 19 (1). – P. 54.

218. Tarraf, H. Prevalence of asthma among the adult general population of five Middle Eastern countries: results of the SNAPSHOT program / H. Tarraf, O. Aydin, D. Mungan [et al.] // *BMC Pulm Med*. – 2018. – Vol. 18 (1). – P. 68.

219. Tat, T. S. Adherence to subcutaneous allergen immunotherapy in Southeast Turkey: a real-life study / T. S. Tat // *Med Sci Monit*. – 2018. – Vol. 24. – P. 8977-8983.

220. Taylor, P. E. Links between pollen, atopy and the asthma epidemic / P.E. Taylor, K.W. Jacobson, J.M. House [et al.] // *Int Arch Allergy Immunology*. – 2007. – Vol. 144 (2). – P. 162-170.

221. Tckacz, J.P. Real-world evidence costs of allergic rhinitis and allergy immunotherapy in the commercially insured United States population / J.P. Tckacz, K. Rance, D. Waddell [et al.] // *Curr Med Res Opin*. – 2021. – Vol. 37 (6). – P. 957-965.

222. Thompson, K. Reliability and validity of a new Medication Adherence Rating Scale (MARS) for the psychoses / K. Thompson, J. Kulkarni, A.A. Sergejew // *Schizophr Res*. – 2000. – Vol. 42 (3). – P. 241-247.

223. Tosi, A. Time lag between ambrosia sensitization and ambrosia allergy: a 20-year study (1989-2008) in Legnano, northern Italy / A. Tosi, B. Wüthrich, M. Bonini [et al.] // *Swiss Med Wkly*. – 2011. – Vol. 141. – P.w13253.

224. Traiyan, S. Skin Prick Test Versus Phadiatop as a Tool for Diagnosis of Allergic Rhinitis in Children / S. Traiyan, W. Manuyakorn, W. Kanchongkittiphon [et al.] // *Am J Rhinol Allergy*. – 2021. – Vol. 35 (1). – P. 98-106.

225. Valovirta, E. Double, placebo controlled dose-response study of clinical efficacy and safety of sublingual immunotherapy with tree pollen extract in children suffering from tree pollen induced hay fever with or without seasonal allergic asthma / E. Valovirta, C. Ljorring, L. Jacobsen // *Allergy*. – 2006. – Vol. 61 (10). – P. 1177-1183.

226. Vandenplas, O. Impact of Rhinitis on Work Productivity: A Systematic Review / O. Vandenplas, D. Vinnikov, P.D. Blanc [et al.] // *J Allergy Clin Immunol Pract*. – 2018. – Vol. 6 (4). – P. 1274-1286.e9.

227. Vogelberg, C. Adherence and evidence of subcutaneous and sublingual immunotherapy in grass and tree pollen-induced allergic rhinitis and asthma / C/ Vogelberg, B. Brüggjenjürgen, H. Richter [et al.] // *Patient Prefer Adherence*. – 2020. – Vol. 14. – P. 817-827.

228. Wang, X. D. An increased prevalence of self-reported allergic rhinitis in major Chinese cities from 2005 to 2011 / X. D. Wang, M. Zheng, H.F. Lou [et al.] // *Allergy*. – 2016. – Vol. 71 (8). – P. 1170-1180.

229. Wang, W. Investigation of Allergic Sensitization Pattern in 4,203 Children in Northern China / W. Wang, X.H. Zhang, L. Zhu [et al.] // *Int Arch Allergy Immunol*. – 2021. – Vol. 182 (5). – P. 455-458.

230. Wayne, P. Production of allergenic pollen by ragweed (*Ambrosia artemisiifolia* L.) is increased in CO<sub>2</sub>-enriched atmospheres / P. Wayne, S. Foster, J. Connolly [et al.] // *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*. – 2002. – Vol. 88 (3). – P. 279-282.

231. Weeks, W.A. A Low-Power, Low-Cost Ingestible and Wearable Sensing Platform to Measure Medication Adherence and Physiological Signals / W.A. Weeks, A. Dua, J. Hutchison [et al.] // *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc*. – 2018. – Vol. 2018. – P. 5549-5553.

232. Westman, M. Natural course and comorbidities of allergic and nonallergic rhinitis in children / M. Westman, P. Stjärne, A. Asarnoj [et al.] // *J Allergy Clin Immunol*. – 2012. – Vol. 129 (2). – P. 403-408.

233. Wickman, M. Detection of IGE reactivity to a handful of allergen molecules in early childhood predicts respiratory allergy in adolescence / M. Wickman, C. Lupinek, N. Andersson [et al.] // *EBioMedicine*. – 2017. – Vol. 26. – P. 91-99.

234. Winer, R. A. Asthma incidence among children and adults: findings from the behavioral risk factor surveillance system asthma call-back survey – United States, 2006-2008 / R. A. Winer, X. Qin, T. Harrington [et al.] // *J Asthma* – 2012. – Vol. 49 (1). – P. 16-22.

235. Wise, S. K. International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Allergic Rhinitis / S.K. Wise, S.Y. Lin, E. Toskala [et al.] // *Int Forum Allergy Rhinol*. –

2018. – Vol. 8 (2). – P. 108-352.

236. Wolf, M. Amb a 1 isoforms: Unequal siblings with distinct immunological features / M. Wolf, T.E. Twaroch, S. Huber [et al.] // *Allergy*. – 2017. – Vol. 72 (12). – P. 1874-1882.

237. World Health Organisation (2003): Adherence to long-term therapies, evidence for action [Электронный ресурс]. – Режим доступа: [https://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence\\_full\\_report.pdf](https://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_full_report.pdf)

238. WHO/IUIS Allergen Nomenclature Sub-Committee: Allergen nomenclature [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.allergen.org/search.php?allergenname=&allergensource=Ambrosia+&TaxSource=&TaxOrder=&foodallerg=all&bioname=>

239. Würtzen, P. A. Diverse and highly cross-reactive T-cell responses in ragweed allergic patients independent of geographical region / P.A. Würtzen, I. Hoof, L.H. Christensen [et al.] // *Allergy*. – 2020. – Vol. 75 (1). – P. 137-147.

240. Yang, Y. Risk factors and strategies in nonadherence with subcutaneous immunotherapy: a real-life study / Y. Yang, Y. Wang, L. Yang [et al.] // *Int Forum Allergy Rhinol*. – 2018. – Vol. 8 (11). – P. 1267-1273.

241. Yoo, Y. Allergic sensitization and the environment: latest update / Y. Yoo, M.S. Perzanowski // *Curr Allergy Asthma Rep*. – 2014. – Vol. 14 (10). – P. 465.

242. Yukselen, A. Effect of one-year subcutaneous and sublingual immunotherapy on clinical and laboratory parameters in children with rhinitis and asthma: a randomized, placebo-controlled, double-blind, double-dummy study / A. Yukselen, S.G. Kendirli, M. Yilmaz [et al.] // *Int Arch Allergy Immunol*. – 2012. – Vol. 157 (3). – P. 288-298.

243. Zhang, W. Adverse reactions to subcutaneous immunotherapy in patients with allergic rhinitis, a real-world study / W. Zhang, Y. Deng, H. Tong [et al.] // *Eur Arch Otorhinolaryngol*. – 2021. – Mar 13.

244. Ziyab, A. H. Prevalence and risk factors of asthma, rhinitis and eczema and their multimorbidity among young adults in Kuwait: a cross-sectional study / A. H. Ziyab // *Biomed Res Int*. – 2017. – Vol. 2017: 2184193.