

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«КАЗАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Волкова Дарья Александровна

**Сравнительная оценка эффективности патогенетической терапии  
аллергического ринита с учетом клинико-функциональных  
особенностей его течения**

3.2.7. Иммунология

Диссертация  
на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

**Научный руководитель:**  
доктор медицинских наук, профессор  
Скороходкина Олеся Валерьевна

Казань – 2025

**ОГЛАВЛЕНИЕ**

Введение.....	4
Глава 1. Современные стратегии диагностики и терапии АР, методы оценки контроля заболевания (обзор литературы).....	19
1.1. Этапы диагностического поиска при АР. Значение объективных методов оценки функции носового дыхания в диагностике АР.....	21
1.2. Медикаментозная патогенетическая терапия АР. Современные представления об алгоритме выбора препаратов.....	28
1.3 Аллерген-специфическая иммунотерапия в стратегии лечения АР. Механизмы реализации терапевтического эффекта.....	38
1.4. Современные инструменты оценки уровня контроля аллергического ринита.....	45
Глава 2. Материалы и методы исследования.....	52
2.1. Дизайн исследования.....	52
2.2. Методы исследования.....	55
2.2.1. Общеклинические методы обследования.....	56
2.2.2. Аллергологическое обследование.....	56
2.2.3. Субъективные методы оценки выраженности симптомов АР.....	58
2.2.4. Объективные методы исследования назальной проходимости.....	59
2.2.5. Характеристика отдельных биомаркеров эффективности АСИТ.....	61
2.3. Статистическая обработка данных.....	61
Глава 3. Клинико-лабораторная и функциональная характеристика пациентов с аллергическим ринитом.....	64
3.1. Анализ подходов к диагностике и лечению АР в реальной клинической практике.....	64
3.2. Значение субъективных и объективных методов оценки носового дыхания в диагностическом алгоритме у пациентов с АР.....	72

Глава 4. Сравнительный анализ эффективности различных вариантов патогенетической терапии ар с учетом клинико-функциональных особенностей его течения.....	84
4.1. Оценка эффективности фиксированной комбинации интраназальных глюкокортикостероидов и интраназальных антигистаминных препаратов у пациентов с АР с учетом клинико-функциональных особенностей его течения.....	89
4.2 Оценка эффективности свободной комбинации топических глюкокортикостероидов и антигистаминных препаратов системного действия в терапии АР с учетом клинико-функциональных особенностей его течения.....	96
4.3. Сравнительный анализ эффективности различных вариантов медикаментозной патогенетической терапии АР.....	102
4.4. Эффективность аллерген-специфической иммунотерапии у пациентов с АР. Характеристика прогностических маркеров эффективности АСИТ на этапе формирования ранней иммунологической толерантности.....	109
4.5. Алгоритм выбора средств патогенетической терапии АР с учетом клинико-функциональных особенностей его течения.....	119
Заключение .....	122
Выводы .....	137
Практические рекомендации.....	139
Перспективы дальнейшей разработки темы.....	140
Список сокращений и условных обозначений.....	141
Список литературы .....	143
Приложения .....	177

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

Аллергический ринит (АР) является одной из актуальных проблем современной аллергологии. В настоящее время более 400 млн. человек в мире страдают аллергическим ринитом. При этом многочисленные эпидемиологические исследования отмечают рост распространенности АР как в странах с высоким, так и низким уровнем экономического развития [21, 139, 179, 268, 269], что приводит к негативным последствиям, связанным как с прямыми расходами здравоохранения на диагностику и лечение заболевания, так и с косвенными потерями на государственном уровне вследствие снижения производительности труда [96, 126, 148, 161, 249].

Кроме того, несмотря на то, что аллергический ринит не является жизнеугрожающим заболеванием, тем не менее, его симптомы значительно влияют на различные сферы жизнедеятельности самих пациентов, нарушая их повседневную активность, работоспособность, эффективное обучение, ночной сон, что в совокупности заметно ухудшает качество их жизни [76, 227, 247]. Следует отметить, что АР является фактором риска развития других заболеваний ЛОР-органов (риниты инфекционного происхождения, синуситы, отиты, др.), а также является важнейшим фактором риска развития бронхиальной астмы [1, 15, 22, 147]. Таким образом, в настоящее время АР представляет собой значимую медико-социальную проблему.

Современные согласительные документы регламентируют основные подходы к ведению пациентов с АР, тем не менее, существенной проблемой остается гиподиагностика заболевания. Имеющиеся данные показывают, что от момента первых проявлений заболевания до постановки диагноза АР проходит от 6 до 10 лет [24, 34, 38]. В связи с этим становится очевидным, что, учитывая мультидисциплинарность проблемы, в реальной клинической практике врачам

различных специальностей, включая врачей «первичного звена», необходимо активно осуществлять скрининг на наличие проявлений АР.

Современное понимание механизмов формирования аллергического воспаления при АР послужило основой для создания эффективных подходов к терапии заболевания, которые предполагают возможность назначения блокаторов H<sub>1</sub>-гистаминовых рецепторов, топических глюкокортикостероидов, антилейкотриеновых препаратов, комбинированных лекарственных средств [195]. Кроме того, в лечении АР в настоящее время возможно использование ГИБП (омализумаба), а также АСИТ, которая занимает особое место в стратегии терапии заболевания [2]. При этом главной целью лечения АР является достижение контроля заболевания.

В качестве инструмента для оценки уровня контроля АР актуальные клинические рекомендации и зарубежные согласительные документы предлагают использовать визуальную аналоговую шкалу [2, 5, 244]. Однако, следует отметить, что ВАШ, несмотря на простоту и удобство использования, позволяет получить данные исключительно субъективного восприятия пациентом своего состояния, что не всегда отражает истинную картину заболевания. В связи с этим эксперты в области аллергологии и ринологии (International consensus statement on allergy and rhinology: Allergic rhinitis – 2023) подчеркивают необходимость дополнительного проведения объективных методов исследования функции носового дыхания пациентам с АР, что дает более полную информацию о выраженности симптомов заболевания [167]. При этом «золотым стандартом» диагностики назальной обструкции является метод передней активной риноманометрии, который позволяет не только подтвердить наличие или отсутствие нарушения назальной проходимости, но и при условии использования теста с деконгестантом, заподозрить наличие деформации внутриносовых структур еще до осмотра оториноларинголога [7, 19, 30, 186, 202]. Таким образом, метод ПАРМ может быть использован не только для оценки уровня контроля АР, но и на старте терапии для объективной характеристики степени выраженности назальной обструкции, определения показаний для дальнейшего углубленного

обследования у ЛОР, что позволит оптимизировать дальнейшую тактику лечения пациента с АР.

В настоящее время сформулирован ступенчатый подход к терапии АР, в рамках которого на основе результатов рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследований определена роль и место отдельных классов фармакотерапевтических препаратов, ГИБП и АСИТ. Согласно современным представлениям, наиболее эффективными лекарственными препаратами для лечения АР являются топические глюкокортикостероиды, а также их фиксированные комбинации с интраназальными антигистаминными препаратами, которые применяются в форме назального спрея [95, 195]. Однако, на эффективность топических препаратов значимое влияние могут оказывать сопутствующие внутриносовые структурные нарушения (искривление перегородки носа, гипертрофия носовых раковин и др.), которые могут препятствовать адекватному распределению частиц аэрозоля назального спрея в полости носа [13, 113, 114]. При этом в реальной клинической практике назначение указанных групп препаратов чаще всего осуществляется без учета анатомических особенностей пациента при отсутствии консультации оториноларинголога [9]. Следовательно, становится актуальным вопрос оптимизации не только диагностических, но и терапевтических подходов в ведении пациентов с АР, в том числе с учетом сопутствующей патологии, что позволит повысить эффективность лечения и достичь контроля заболевания в максимально короткие сроки.

Отдельное место в терапии АР отводится АСИТ, которая является единственным методом патогенетического лечения IgE-опосредованных заболеваний, основанного на формировании иммунной толерантности к причинно-значимому аллергену, что в последующем приводит к снижению выраженности клинических проявлений АР, препятствует расширению спектра сенсибилизации, риску прогрессирования заболевания и формированию более тяжелых форм, включая развитие БА [60]. Исходя из известных представлений о механизмах АСИТ, позиционный документ ЕААСІ предлагает ряд биомаркеров-

кандидатов, которые можно рассматривать в качестве предикторов эффективности данного варианта лечения. Однако на текущий момент единого консенсуса исследователей в отношении выделения надежных биомаркеров эффективности АСИТ, которые реально возможно использовать в клинической практике, не существует, что указывает на необходимость проведения дальнейших исследований в этой области [73, 206].

Таким образом, в настоящее время предложено достаточное количество опций в терапии АР, однако, несмотря на современные возможности фармакотерапии, биологической терапии и АСИТ, у 35% пациентов с АР достичь контроля заболевания не удастся [41, 42, 226]. Следовательно, поиск новых диагностических и терапевтических подходов, позволяющих дифференцированно подойти к выбору средств патогенетической терапии пациентов с АР, с учетом сопутствующей патологии, а также комплексной оценки показателей субъективных и объективных методов исследования, продолжает оставаться актуальной проблемой.

### **Степень разработанности темы исследования**

В настоящее время международный гайдлайн ARIA, а также актуальные клинические рекомендации для оценки уровня контроля аллергического ринита в реальной клинической практике предлагают использовать данные визуальной аналоговой шкалы. В то же время в других международных согласительных документах декларируются актуальность использования с этой целью и объективных методов оценки носового дыхания, в частности применение передней активной риноманометрии [167]. При этом, на текущий момент различными авторами получены неоднозначные данные о корреляции результатов субъективных и объективных методов оценки носового дыхания [244]. Следовательно, в случае использования для оценки степени выраженности симптомов АР исключительно ВАШ, сохраняется потенциальный риск получения результатов, не соответствующих истинной картине течения заболевания, что

свидетельствует о необходимости проведения дальнейших исследований, направленных на определение места объективных методов оценки носового дыхания в диагностическом алгоритме и дальнейшем ведении пациентов с АР.

Кроме того, несмотря на то, что к настоящему моменту на основе проведенных исследований, основанных на принципах доказательной медицины, сформулирован ступенчатый подход к терапии АР, однако при выборе персонифицированной тактики лечения пациентов важно определить причины возникновения назальной обструкции. Ранее проведенные исследования показали, что не достижение нормальных показателей ПАРМ после использования деконгестанта у большинства пациентов связано с наличием структурных нарушений в полости носа, что было подтверждено результатами риноскопического и эндоскопического обследования [7, 30, 186]. В то же время большинство исследований, направленных на изучение взаимосвязи результатов ПАРМ с другими объективными данными, свидетельствующими о наличии внутриносовых деформаций, были проведены преимущественно у пациентов с жалобами на нарушения носового дыхания без детализации конкретного диагноза [30]. У пациентов с АР подобные исследования на текущий момент практически отсутствуют. Таким образом, необходимо продолжение исследований в этом направлении, так как определение причин назальной обструкции является важной информацией для дальнейшего планирования как диагностических, так и терапевтических мероприятий, включая определение показаний для хирургического вмешательства.

Актуальным направлением исследований является оценка эффективности различных вариантов патогенетической терапии АР, включая АСИТ. В предыдущих работах было показано, что сопутствующая патология, связанная с наличием внутриносовых деформаций, может значимо влиять на результаты лечения, особенно, при применении препаратов топического действия [114]. В свою очередь, проведение АСИТ, ввиду высокой клинической эффективности данного метода лечения, рекомендуется рассмотреть для каждого пациента с АР [2]. При этом проведенные ранее исследования позволили выделить ряд

биомаркеров-кандидатов, которые предлагаются в качестве предикторов эффективности АСИТ. К ним были отнесены: asIgE, соотношение asIgE/tIgE, подклассы IgG, хемокины, цитокины, др. [73]. Однако, использование большинства из них имеет ограничения, связанные с отсутствием корреляции результатов с клиническим эффектом АСИТ [37]. В связи с этим выявление надёжных, воспроизводимых биомаркеров эффективности АСИТ остается важной задачей, решение которой позволит улучшить результаты лечения в реальной клинической практике.

Сохраняет свою актуальность поиск новых алгоритмов персонализированного подхода к выбору средств патогенетической терапии АР, в том числе, при наличии сопутствующей патологии. В настоящее время сформулирован алгоритм лечения пациентов с АР с учетом степени выраженности сопутствующих деформаций носовой перегородки. Однако в данном алгоритме не учитывались объективные параметры носового дыхания [13]. В другом исследовании предполагалось проведение ПАРМ, однако оно было осуществлено у пациентов исключительно детского возраста, у которых наряду с АР была диагностирована другая сопутствующая патология: острые воспалительные заболевания верхних дыхательных путей, гипертрофия аденоидов, пр. [16]. В связи с этим остается актуальным поиск новых схем терапии и оптимизации существующих режимов лечения АР, обеспечивающих персонализированный подход к выбору средств патогенетического лечения заболевания с учетом результатов как субъективных, так и объективных методов оценки назальной проходимости, включая обследование у ЛОР.

### **Цель и задачи исследования**

**Цель работы** - провести сравнительную оценку эффективности различных вариантов патогенетической терапии аллергического ринита, включая АСИТ, и разработать персонализированную стратегию лечения заболевания с учетом клинико-функциональных особенностей его течения.

**Задачи исследования:**

1. Проанализировать клинические подходы к диагностике и терапии аллергического ринита, включая актуальность использования АСИТ, у пациентов с АР, обратившихся в Республиканский центр клинической иммунологии ГАУЗ «РКБ МЗ РТ» за период 2022 гг.
2. Осуществить исследование объективных параметров функции носового дыхания с использованием метода передней активной риноманометрии у пациентов с АР и определить их значение в диагностическом алгоритме заболевания.
3. На основе применения современных валидизированных опросников и шкал провести сравнительную оценку эффективности различных вариантов медикаментозной терапии у пациентов с АР.
4. Определить роль объективных методов исследования функции носового дыхания в оценке уровня контроля АР при проведении различных вариантов медикаментозной терапии заболевания.
5. Оценить эффективность АСИТ, проанализировать динамику цитокинового статуса (IFN- $\gamma$ , IL-4, IL-13, IL-12, IL-10, TGF- $\beta$ ), уровня аллерген-специфических IgG4 у пациентов с АР исходно, а также на фоне проведения АСИТ и определить значение указанных параметров как прогностических маркеров её эффективности на этапе формирования ранней толерантности к аллергенам.
6. На основе полученных данных с учетом клинико-функциональных особенностей течения АР разработать персонифицированный алгоритм выбора патогенетической терапии у пациентов с АР.

**Научная новизна исследования**

Впервые проанализированы клинические подходы к диагностике и лечению АР, включая актуальность использования АСИТ, у пациентов с АР, обратившихся в Республиканский центр клинической иммунологии ГАУЗ «РКБ МЗ РТ» за период 2022 г., сформирована и зарегистрирована «База данных показателей

клинической и специфической диагностики АР с характеристикой проводимой терапии». В результате проведенного анализа установлено преобладание пациентов с персистирующей формой АР (83,6%) среднетяжелого течения (53,7%). Выявлен нерациональный подход к диагностике и выбору тактики лечения пациентов с АР: исследование ОАК, риноцитограммы, а также консультация оториноларинголога были осуществлены только у 62,9%, 2,4% и 23,9% пациентов соответственно. В качестве стартовой терапии АР независимо от степени тяжести заболевания 41,4% пациентов получали ИнГКС в сочетании с сАГП II, АСИТ была назначена в 19,5% случаев. Установлены статистически значимые различия исходных показателей ВАШ у пациентов с персистирующим и интермиттирующим АР одинаковой степени тяжести.

У пациентов с АР при проведении ПАРМ обнаружено отсутствие корреляции показателей ВАШ и параметров СОП и СС на вдохе и выдохе. Впервые показано, что неудовлетворительные результаты регистрации односторонних показателей ПАРМ после применения деконгестанта ассоциированы с наличием структурных нарушений в полости носа. Продемонстрировано, что применение теста с деконгестантом в диагностическом алгоритме АР позволяет провести дифференциальную диагностику причин формирования назальной обструкции у пациентов с АР, что является критически важным в плане выбора стратегии лечения заболевания.

Впервые с учетом анализа данных субъективных (TNSS, TOSS, ВАШ, SNOT -22) и объективных методов оценки функции носового дыхания (ПАРМ) проведен сравнительный анализ эффективности патогенетической медикаментозной терапии, включающей применение фиксированной комбинации ИнГКС-ИнАГП и использование ИнГКС в сочетании с сАГП II у пациентов с АР среднетяжелого течения. Установлено отсутствие статистически значимых различий в выраженности симптомов риноконъюнктивита по окончании курса терапии у пациентов обеих групп, имеющих по результатам теста с деконгестантом обратимую и необратимую назальную обструкцию. Сопоставимыми оказались и показатели SNOT -22. Однако анализ данных

объективных параметров носового дыхания по результатам ПАРМ выявил, что пациенты с обратимой назальной обструкцией, получающие фиксированную комбинацию ИнГКС-ИнаГП, продемонстрировали лучшие результаты СОП и СС на вдохе по сравнению с группой пациентов, использующих комбинацию ИнГКС и сАГП II. В случае отрицательного результата теста с деконгестантом более лучшие показатели СОП и СС на вдохе и выдохе имели пациенты, получающие свободную комбинацию ИнГКС и сАГП II.

У пациентов с АР, получающих АСИТ, по данным комбинированной шкалы CSMS подтверждена её высокая клиническая эффективность. Впервые показано, что терапевтический эффект АСИТ был ассоциирован со статистически значимым повышением уровней, в первую очередь, TGF- $\beta$  ( $p=0,000002$ ) и IL-12 ( $p=0,000002$ ), а также умеренным повышением asIgG4 ( $p=0,000003$ ) при снижении уровня IL-4 ( $p=0,000024$ ), что свидетельствует о наличии признаков реконструкции иммунного ответа при формировании ранней толерантности к аллергенам на фоне проведения АСИТ.

С учетом клинико-функциональных особенностей течения АР впервые разработан и представлен в форме программы ЭВМ пошаговый алгоритм выбора патогенетической терапии АР среднетяжелого течения: для пациентов с обратимой назальной обструкцией предпочтительным вариантом терапии является назначение фиксированной комбинации ИнГКС-ИнаГП. В случае необратимой назальной обструкции препаратами выбора являются ИнГКС в сочетании с сАГП II. Учитывая системность воздействия АСИТ на иммунологические основы формирования аллергического воспаления, возможность её проведения должна быть рассмотрена для каждого пациента с АР.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Проведенное исследование продемонстрировало обоснованность использования ПАРМ в диагностическом алгоритме АР. При этом ПАРМ позволяет получить информацию не только о степени выраженности назальной

обструкции у пациентов с АР, но и, при условии проведения теста с деконгестантом, осуществить дифференциальную диагностику причин её возникновения. Совокупность результатов ПАРМ и ВАШ позволяют наиболее полно охарактеризовать состояние назальной проходимости у пациентов с АР, заподозрить наличие структурных изменений полости носа еще до осмотра оториноларинголога. В последующем детальное обследование у ЛОР врача дает возможность в оптимальные сроки решить вопрос о необходимости хирургического вмешательства, а также осуществить персонифицированный выбор средств патогенетической медикаментозной терапии и АСИТ у пациентов с АР.

Анализ динамики цитокинового профиля, а также уровня asIgG4 на фоне проведения АСИТ, позволил выделить наиболее значимые биомаркеры её терапевтического эффекта на этапе формирования ранней иммунологической толерантности к аллергенам, что вносит дополнительный вклад в понимание механизмов реализации терапевтической эффективности АСИТ у пациентов с АР.

Разработанный алгоритм персонифицированного подхода к выбору средств патогенетической терапии АР с учетом клинико-функциональных особенностей его течения в форме программы ЭВМ является оптимальным способом, дающим возможность практикующим врачам различных специальностей на этапе амбулаторного приема выбрать необходимую тактику ведения пациентов с целью достижения полного контроля АР.

### **Методология и методы исследования**

Методология диссертационной работы обусловлена сформулированной целью и задачами исследования и основана на современных отечественных и зарубежных научных данных. Разработанный дизайн исследования включал 4 этапа. На первом этапе проанализированы клинические подходы к диагностике и терапии АР на основе сформированной базы данных, включающей 251 пациента. На втором этапе осуществлен анализ результатов ВАШ и объективных

параметров ПАРМ с оценкой односторонних показателей после использования деконгестанта у 148 пациентов с АР. На третьем этапе проведен анализ эффективности различных вариантов патогенетической медикаментозной терапии у 89 пациентов с АР с использованием валидизированных опросников и шкал, а также объективных параметров назальной проходимости, полученных с помощью ПАРМ. Кроме того, с помощью валидизированной шкалы CSMS проведена оценка эффективности аллерген-специфической иммунотерапии у 30 пациентов с АР, а также исследовано содержание IFN- $\gamma$ , IL-4, IL-13, IL-12, IL-10, TGF- $\beta$ , и asIgG4 исходно и на фоне проведения АСИТ. На четвертом этапе был разработан персонифицированный алгоритм лечения АР с учетом клинико-функциональных особенностей его течения с последующей государственной регистрацией программы ЭВМ.

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

1. Передняя активная риноманометрия, с проведением теста с деконгестантом, является информативным методом объективной оценки функции носового дыхания, позволяющим наиболее точно охарактеризовать степень выраженности назальной обструкции у пациентов с АР, а также провести дифференциальную диагностику причин её возникновения, что обосновывает целесообразность включения данного метода в диагностический алгоритм заболевания наряду с результатами ВАШ.
2. Учет объективных параметров функции носового дыхания (ПАРМ) в совокупности с результатами ВАШ, позволяет персонифицированно подойти к выбору средств патогенетической медикаментозной терапии АР. Для пациентов с обратимой назальной обструкцией предпочтительным вариантом лечения является назначение фиксированной комбинации ИнГКС-ИнаГП, в случае необратимой назальной обструкции препаратами выбора являются ИнГКС в сочетании с сАГП II.

3. АСИТ является высокоэффективным методом терапии АР. Наиболее значимыми маркерами её эффективности на этапе формирования ранней толерантности являются: повышенный уровень TGF- $\beta$ , IL-12, а также аллерген-специфических IgG4 в сыворотке крови при снижении концентрации IL-4.

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

Результаты диссертационного исследования внедрены в работу Республиканского центра клинической иммунологии ГАУЗ «Республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан», медицинского центра «Клиника оториноларингологии» ООО "КОРЛ" г. Казани, а также используются в учебном процессе со студентами, ординаторами и аспирантами кафедры клинической иммунологии с аллергологией ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России и врачами, обучающимися на циклах непрерывного медицинского образования на кафедре терапии, гериатрии и семейной медицины, кафедре оториноларингологии КГМА – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Диссертационное исследование соответствует паспорту научной специальности 3.2.7. Иммунология, что определяется направлением исследований (п.б. Разработка и усовершенствование методов диагностики, лечения и профилактики инфекционных, аллергических и других иммунопатологических процессов).

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

Диссертационная работа выполнена строго в соответствии с дизайном исследования, который разработан на основе четко сформулированной цели и

поставленных задач. Достоверность научных положений и выводов определяется достаточным количеством обследованных пациентов, группы сформированы в соответствии с критериями включения и невключения, использованы методы, адекватные поставленным задачам, корректно проведена статистическая обработка данных.

Основные результаты диссертационной работы представлены и обсуждены на международных, всероссийских, региональных и республиканских научно-практических конференциях: European Academy of Allergy and Clinical Immunology Digital Congress (онлайн, 2020 г.), Республиканской научно-практической конференции с федеральным участием «Актуальные вопросы аллергологии и клинической иммунологии» (Уфа, 2022 г.), 29-ой Международной научно-практической конференции молодых ученых, посвященной 150-летию С.С. Зимницкого (Казань, 2023 г.), Научно-образовательном форуме с международным участием «Гармонизация фундаментальных и клинических исследований в клинической иммунологии и аллергологии» (Саратов, 2023 г.), Первом межрегиональном конгрессе по аллергологии и иммунологии с международным участием (Москва, 2023 г.), IV Всероссийском конгрессе клинической медицины с международным участием имени С.С. Зимницкого (Казань, 2023 г.), XVI-ой Всероссийской научно-практической конференции «Здоровье человека в XXI веке. Качество жизни» (Казань, 2024 г.), XI Международном молодёжном научном медицинском форуме «Белые цветы», посвященном 150-летию Н.А. Семашко (Казань, 2024 г.), 20-ом Международном междисциплинарном конгрессе по аллергологии и иммунологии РААКИ 2024 (Москва, 2024 г.).

### **Личный вклад автора**

Автор непосредственно принимал участие на всех этапах планирования и проведения диссертационного исследования: в подготовке обзора литературы, определении цели и задач диссертационной работы, в разработке дизайна

исследования, клинического обследования пациентов, заполнении первичной документации, оценке результатов лабораторных и инструментальных методов обследования, создании базы данных пациентов с АР. Полностью освоив технику проведения передней активной риноманометрии, автор самостоятельно провел исследование у 148 пациентов с АР. Кроме того, автор участвовал в выполнении лабораторных исследований по определению содержания уровня IL-4, IL-13, IFN- $\gamma$ , IL-12, IL-10, TGF- $\beta$ , а также asIgG4, в сыворотке крови пациентов, получающих аллерген-специфическую иммунотерапию. Статистическая обработка полученных данных проведена самостоятельно. Совместно с научным руководителем сформулированы выводы и практические рекомендации. Работа выполнялась в рамках гранта ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России №2/22-10 от 02.08.2022 г.

### **Публикации по теме диссертации**

Результаты диссертационного исследования опубликованы в 12 научных работах: 6 статей в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК по специальности 3.2.7. Иммунология, 5 из которых в научных изданиях, входящих в базы данных SCOPUS, 6 тезисов в международных журналах и в сборниках научно-практических конференций. По результатам проведенного исследования получено свидетельство о государственной регистрации базы данных: №2023620660 «База данных показателей клинической и специфической диагностики аллергического ринита с характеристикой вариантов проводимой терапии», а также свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ: №2023683545 «Программа для реализации алгоритма выбора рациональной терапии аллергического ринита с учетом клинико-функциональных особенностей его течения».

## **Структура и объем диссертации**

Диссертационная работа состоит из введения, 5 глав, в том числе главы обзора литературы, материалов и методов исследования, 2-х глав собственных исследований, заключения и включает выводы, практические рекомендации, список использованной литературы. Текст изложен на 179 страницах, иллюстрирован 22 таблицами, 10 рисунками. Список литературы содержит 270 источников, из них 41 отечественных и 229 зарубежных авторов.

## **ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ СТРАТЕГИИ ДИАГНОСТИКИ И ТЕРАПИИ АР, МЕТОДЫ ОЦЕНКИ КОНТРОЛЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

Аллергический ринит является одним из наиболее распространённых заболеваний человека и наблюдается у пациентов всех стран, характеризующихся разным уровнем социально-экономического развития, всех этнических групп и всех возрастов. Согласно результатам эпидемиологических исследований, распространённость аллергического ринита в различных регионах мира составляет от 4 до 32%. Таким образом, по данным литературы в настоящее время АР страдают около 400 млн человек [52]. При этом в последние десятилетия отмечается тенденция к росту распространенности и заболеваемости аллергическим ринитом как в странах с высоким уровнем экономического развития, так и в странах с низким или средним уровнем дохода населения [139, 179, 269]. Так, по результатам исследования Европейского сообщества по респираторному здоровью (ECRHS), проведенного в 15 странах, распространённость АР среди населения возраста от 20 до 44 лет варьирует от 11,8% до 46,0% [139]. Аналогичные данные были получены в США, где максимальная частота встречаемости АР наблюдалась также в молодом возрасте (от 17 до 29 лет) и составляла 30% [232]. В развивающихся странах Азии и Африки распространённость АР колеблется от 1% до 47,9% и от 3,6% до 22,8% соответственно [268]. В Российской Федерации этот показатель варьирует от 3,3% до 35% и в среднем составляет 16,5% [21]. При этом, более чем у 80% пациентов симптомы АР дебютируют в возрасте до 20 лет [234]. Далее, в возрасте 20 - 40 лет, наблюдается пик распространённости заболевания с последующим снижением этого показателя у лиц более старшего возраста [265].

Важно отметить, что аллергический ринит выступает одним из значимых факторов риска других заболеваний верхних дыхательных путей (хронического синусита, отита, евстахиита, др.). А течение самого АР часто осложняется

наличием у пациентов внутриносовых структурных деформаций, таких как искривление перегородки носа (ИПН), гипертрофия носовых раковин, др., которые могут оказывать влияние, в том числе, и на эффективность проводимой стандартной терапии заболевания [113]. Кроме того, АР является важнейшим фактором риска развития бронхиальной астмы (БА), проявления которой отмечаются у 15–38% пациентов с аллергическим ринитом [1, 141, 147].

Несмотря на то, что аллергический ринит не является жизнеугрожающим заболеванием, тем не менее, его симптомы значительно снижают качество жизни пациентов, влияя на работоспособность, учёбу, физическую активность и ночной сон [247]. Так проведенный Meltzer E.O. с соавт. опрос 2500 пациентов с АР показал, что до 50% респондентов сообщали о негативном влиянии заболевания на повседневную жизнь [76]. Другая группа ученых, проводивших исследование в Испании, выявила взаимосвязь обострения симптомов АР с ухудшением качества жизни пациентов, усилением проявлений тревоги/депрессии, нарушениями ночного сна [227].

Совокупность указанных негативных явлений, несомненно, приводит к значимым социально-экономическим проблемам, отрицательно влияя не только на систему здравоохранения различных стран, но и приводя к косвенным потерям на государственном уровне из-за снижения производительности труда и увеличения сроков временной потери трудоспособности пациентов. При этом истинное бремя АР связано с прямыми финансовыми расходами системы здравоохранения, направленными на выявление, диагностику, профилактику и лечение заболевания. Исследования, проведенные в США, показали, что прямые расходы здравоохранения, связанные с АР, составляют 4,5 млрд. долларов в год, а косвенные затраты государств Европейского союза - 30-50 млрд. евро в год [96, 126, 148, 161, 249].

В настоящее время алгоритмы диагностики и лечения АР регламентированы отечественными и зарубежными согласительными документами. Тем не менее, существенной проблемой остается гиподиагностика заболевания, а также отсутствие контроля АР у значительной части пациентов [34, 69]. Проведенные

исследования в Российской Федерации показали, что период от момента появления первых признаков АР до установления диагноза в среднем составляет 6-10 лет, а отсутствие контроля заболевания регистрируется у трети пациентов с АР [24, 34, 38].

В связи с этим на современном этапе продолжает оставаться актуальным вопрос поиска новых схем терапии АР, в том числе с учетом сопутствующей патологии, позволяющих оптимизировать лечение пациентов в цели достижения контроля заболевания, а своевременная эффективная комплексная диагностика позволит персонифицированно подойти к выбору средств патогенетической терапии заболевания.

### **1.1. Этапы диагностического поиска при АР. Значение объективных методов оценки функции носового дыхания в диагностике АР**

Аллергический ринит представляет собой заболевание, которое характеризуется IgE-опосредованным воспалением слизистой оболочки полости носа вследствие воздействия причинно-значимого аллергена и манифестирует такими клиническими проявлениями как заложенность носа, ринорея, чихание и зуд в полости носа [1].

В настоящее время сформулирован алгоритм диагностики АР, согласно которому диагноз заболевания устанавливается на основе анализа данных анамнеза, проведения общеклинического и специфического аллергологического обследования пациентов [2].

К общеклиническим методам исследования относится анамнез заболевания, в процессе которого детально анализируется клиническая симптоматика заболевания, данные объективного осмотра, а также результаты лабораторных и инструментальных методов исследования. Рутинное лабораторное обследование пациентов с аллергическим ринитом включает проведение общего анализа крови (ОАК) с подсчетом лейкоцитарной формулы и риноцитограммы с целью выявления маркеров аллергического воспаления (эозинофилии), а также для

исключения бактериального воспаления в случае развития осложнений. В свою очередь инструментальные методы диагностики предполагают проведение передней риноскопии ЛОР врачом, а по показаниям эндоскопического исследования полости носа, рентгенологического исследования, а также компьютерной томографии придаточных пазух носа. Следует отметить, что проведение передней риноскопии, являющейся обязательным методом обследования, позволяет не только выявить характерные признаки АР (выраженную гиперемию/цианоз слизистой, отек носовых раковин, значительное количество экссудата водянистого характера), но и изучить анатомические особенности внутриносовых структур пациента в области передних отделов перегородки носа, передних концов нижних и средних носовых раковин, а также выявить крупные полипы в полости носа [35, 72]. В последующем при выявлении подобных аномалий с целью более детального обследования врач оториноларинголог определяет показания для проведения эндоскопического исследования полости носа, которое также показано при неэффективности стандартной патогенетической медикаментозной терапии и/или при осложненных формах АР. Данный метод исследования позволяет визуализировать более глубокие отделы полости носа (средний носовой ход, сфеноэтмоидальные и постназальные карманы, др.), выявить структурные нарушения в полости носа и околоносовых пазух, а также обнаружить признаки полипозного разрастания слизистой в случае сопутствующего полипозного риносинусита. При этом следует отметить высокую диагностическую чувствительность данного метода исследования, которая составляет 85% [72, 230]. По строгим показаниям проводится также рентгенография и компьютерная томография придаточных пазух носа (ППН) [1, 2]. Рентгенография ППН используется в случае наличия у пациентов с АР симптомов острого риносинусита, а также лабораторных признаков бактериального воспаления по данным общего анализа крови и ринопанорамы [153]. А в случае выраженной и продолжительной назальной обструкции в сочетании со стойкой аносмией может применяться компьютерная

томография придаточных пазух носа с целью выявления её причин, а также для исключения сопутствующего полипозного риносинита [74, 167].

Таким образом, в алгоритме диагностики АР информация, полученная при осмотре оториноларинголога имеет важное значение, так как данный подход позволяет своевременно заподозрить и выявить сопутствующую патологию, включая наличие деформаций внутриносовых структур и персонафицировано подойти к выбору тактики ведения пациентов с аллергическим ринитом. В то же время, как показывает анализ данных реальной клинической практики, далеко не каждый пациент с аллергическим ринитом проходит обследование у ЛОР врача [9].

Важным этапом диагностики АР является проведение аллергологического обследования, которое позволяет подтвердить или исключить наличие специфической гиперчувствительности к конкретным группам аллергенов. Специфическое аллергологическое обследование включает детальный анализ данных аллергологического анамнеза, постановку кожных проб с неинфекционными аллергенами (по показаниям назальных провокационных тестов), а также осуществление тестов *in vitro* - определение уровня аллерген-специфических IgE в сыворотки крови методом иммуноферментного анализа [2].

Таким образом, совокупность результатов проведенного общеклинического и аллергологического обследования позволяет верифицировать диагноз АР, определить форму и степень тяжести заболевания. Кроме того, в последние годы дополнительно для оценки выраженности проявлений АР была предложена визуальная аналоговая шкала, которая и представляет собой градуированную шкалу от 0 до 10 баллов. Пациенту предлагается самостоятельно оценить степень выраженности симптомов АР: заложенности носа, чихания, ринореи, зуда в полости носа – от 0 до 10 баллов, где 0 – отсутствие жалоб и симптомов, а 10 соответствует максимально выраженным проявлениям АР [2, 180]. Кроме того, в исследовании Vousquet P.J. с соавт. было продемонстрировано, что ВАШ может применяться и в качестве инструмента, позволяющего определить тяжесть течения заболевания, при этом ВАШ менее 5 баллов соответствует легкой

степени тяжести АР, а более 6 баллов – среднетяжелому течению заболевания [262]. Таким образом, ВАШ может быть использована на старте лечения пациента с АР с целью оптимизации выбора определенного объема фармакотерапии.

Следует отметить, что в реальной клинической практике ВАШ оказалась простым и удобным инструментом оценки степени выраженности основных симптомов АР, однако, по прошествии времени стало очевидно, что данный метод лежит в плоскости исключительно субъективных ощущений пациента и, несмотря на указанные преимущества, полученные результаты не всегда отражают объективную картину его состояния [244]. В связи с этим в последние годы все большее внимание стало уделяться использованию объективных методов регистрации назальной обструкции, которые согласно позиционному документу, регламентирующему подходы к оценке назальной проходимости (Position paper on nasal obstruction: evaluation and treatment – 2018) могут быть использованы наряду с данными, полученными в ходе заполнения ВАШ и других стандартизированных опросников [215]. Кроме того, последний международный согласительный документ в области аллергологии и ринологии подчеркивает, что оценка объективных параметров носового дыхания дает важную информацию о выраженности симптомов аллергического ринита, а проведение теста с деконгестантом позволяет дифференцировать причины назальной обструкции, которые могут быть обусловлены как динамическими изменениями – отеком и секрецией назальной слизи, так и наличием фиксированных внутриносовых структурных изменений [167]. Важность включения объективных методов оценки функции носового дыхания в диагностический алгоритм АР связана еще и с тем, что ряд проведенных исследований указывают на слабую корреляцию данных субъективной оценки заложенности носа и объективных параметров функции носового дыхания [146, 168, 212]. В то же время некоторые авторы свидетельствуют об обратном, что указывает на необходимость дальнейшего проведения углубленных исследований в этой области, тем более что у пациентов с АР симптом «заложенности носа» в клинической картине заболевания нередко имеет ключевое значение [63]. Так, по данным литературы, более 90% больных

испытывают нарушение носового дыхания в следствии заложенности носа, выраженность которой наиболее значимо влияет на качество их жизни [9, 24, 196, 248]. При этом известно, что причиной назальной обструкции при АР является отек слизистой оболочки, а также повышенная секреция слизи бокаловидными клетками, что в совокупности формирует объективные препятствия воздушному потоку в полости носа. В этом случае фиксация объективных параметров обструктивных нарушений позволяет охарактеризовать их степень выраженности, а проведение теста с деконгестантом - осуществить дифференциальную диагностику назальной обструкции, вызванной аллергическим воспалением, с другими причинами нарушения носового дыхания, в том числе связанными с внутриносowymi структурными деформациями.

В настоящее время для оценки различных параметров носового дыхания используется передняя активная риноманометрия, метод регистрации пикового носового инспираторного потока (PNIF) и акустическая ринометрия [35, 127, 202]. При этом, метод PNIF и ПАРМ позволяют оценить функциональные параметры носового дыхания, в то время как акустическая ринометрия является дополнительным методом исследования и используется для определения уровня патологического сужения в носовой полости. Следует отметить, что указанные объективные методы исследования функции носового дыхания рекомендованы к использованию при оценке эффективности различных методов медикаментозного лечения и/или хирургического вмешательства, при анализе результатов назального провокационного теста с аллергеном, а также для объективизации симптомов назальной обструкции в случае несоответствия жалоб пациента и данных клинического обследования [67, 130, 175, 258].

Так, метод определения пикового носового инспираторного потока осуществляется с помощью доступного портативного устройства, который регистрирует скорость максимального форсированного вдоха пациента. При этом проведение указанного метода исследования пациенту с назальной обструкцией исходно и после пробы с деконгестантом позволяет заподозрить наличие структурных изменений в полости носа: отсутствие прироста показателей на 20

л/мин или на 20% от исходных значений после применения деконгестанта может указывать на причину обструкции, связанную со структурными деформациями [185, 192]. В то же время, несмотря на простоту выполнения, данный метод имеет определенные недостатки. Один из них заключен в самой технике метода PNIF и связан с тем, что при высоких скоростях потока воздуха в момент выполнения пациентом маневра вдоха, возможно развитие коллапса носового клапана, что в результате приведет к неправильной интерпретации полученных результатов [66]. Кроме того, неточные данные о степени обструкции носового дыхания могут быть получены и при нарушении проходимости нижних дыхательных путей вследствие обструкции или иных причин. Так, исследование Thorstensen W. M. с соавт., продемонстрировало, что обструктивные изменения нижних дыхательных путей способствуют более низким показателям скорости инспираторного потока по данным PNIF. Указанные ограничения, безусловно, являются значимыми при выборе метода оценки назальной обструкции у пациентов, страдающих сочетанной патологией и имеющих симптомы как аллергического ринита, так и бронхиальной астмы [207]. Кроме того, важно отметить, что метод PNIF стандартизирован только для измерения показателей с двух сторон носовой полости одновременно, что не позволяет оценить функциональные показатели носового дыхания с каждой стороны в отдельности, а это является важным в диагностике причин назальной обструкции в том числе и у пациентов с АР [85].

Другим методом, позволяющим оценить объективные параметры носовой проходимости является акустическая ринометрия, которая представляет собой метод измерения объема и минимальной площади поперечного сечения полости носа. В результате с помощью данного метода возможно определить место и глубину сужений в носовой полости [86]. А данные, полученные в ходе дополнительно проведенного теста с деконгестантом позволяют оценить анатомические факторы, влияющие на диаметр поперечного сечения полости носа. Однако, и этот метод имеет ряд ограничений. Так, на результаты исследования могут повлиять такие факторы как внешний шум, положение звуковой трубки, а также наличие у пациента перфорации перегородки носа [252].

Кроме того, при проведении акустической ринометрии из-за вероятной утечки звуковой волны в открытые верхнечелюстные пазухи носа врач может получить завышенные значения площади поперечного сечения задних отделов полости носа [47].

В свою очередь, передняя активная риноманометрия является наиболее точным с физиологической и аэродинамической точки зрения объективным методом исследования и в настоящее время является «золотым» стандартом диагностики назальной обструкции [202]. ПАРМ предназначена для одновременного измерения потока воздуха в носовой полости и трансназального градиента давления, создаваемого этим потоком [127]. Передняя активная риноманометрия позволяет одновременно регистрировать величину суммарных значений объёмной скорости потока воздуха (мл/сек) и сопротивления (Па/мл/сек) на вдохе и выдохе, а также аналогичные показатели для каждой половины носа при давлении 150 Па. Данные анализируются программой и отображаются на экране монитора компьютера в виде параболы, отражающей экспираторную и инспираторную фазы дыхательного цикла. При проведении исследования активное дыхание осуществляется через одну сторону носовой полости, в то время как с противоположной стороны - оценивают назохоанальную разность давлений [86, 127]. Важно отметить, что при многих достоинствах данного метода ограничением использования ПАРМ является только наличие перфорации перегородки носа и полная непроходимость носовых путей [253].

Как и ранее упомянутые методы исследования функции носового дыхания ПАРМ также может быть использована для дифференциальной диагностики причин назальной обструкции. С этой целью проводится проба с деконгестантом. При этом, оценка показателей может учитывать не только суммарные параметры потока и сопротивления, но и односторонние показатели, тем самым увеличивая ценность данного метода. Так, в исследовании Будковой М.А. с соавт. продемонстрировано, что наличие обструкции по результатам односторонних показателей ПАРМ после пробы с деконгестантом у большинства пациентов были обусловлены наличием структурных нарушений в полости носа, что было

подтверждено результатами риноскопического и эндоскопического обследования [7, 30, 186].

Таким образом, подводя итог, можно сделать вывод, что ПАРМ, является высокоинформативным инструментом обследования пациентов с симптомами назальной обструкции и позволяет не только подтвердить наличие или отсутствие нарушения носового дыхания, но и дифференцировать причины его возникновения для последующего выбора оптимальной тактики ведения пациентов с АР.

## **1.2. Медикаментозная патогенетическая терапия АР. Современные представления об алгоритме выбора препаратов**

Современные стратегии терапии АР, предполагают реализацию ряда взаимодополняющих мер, которые включают проведение элиминационных мероприятий, направленных на исключение или ограничение контакта с причинно-значимым аллергеном, использование противовоспалительной патогенетической фармакотерапии заболевания, а также применение аллерген-специфической иммунотерапии, позволяющей достичь долгосрочной ремиссии АР. Кроме того, в случае наличия у пациента сопутствующих заболеваний носа и околоносовых пазух и/или анатомических деформаций внутриносовых структур рекомендуется рассмотреть хирургическое лечение указанной патологии. При этом главной целью терапии заболевания является достижение контроля АР.

Следует отметить, что на текущий момент достигнуты несомненные успехи в лечении аллергического ринита. В терапии заболевания используются многочисленные лекарственные средства, оказывающие влияние на различные звенья патогенеза АР и обладающие комплементарным эффектом. К ним относятся интраназальные глюкокортикостероиды, топические блокаторы H<sub>1</sub> гистаминовых рецепторов, системные антигистаминные препараты 2-го поколения, антагонисты лейкотриеновых рецепторов, назальные препараты кромоглициевой кислоты, а также фиксированные комбинации лекарственных

препаратов, такие как ИнГКС и топические блокаторы H1-гистаминовых рецепторов, АЛП и сАГП II, др. Кроме того, в настоящее время в лечении АР могут быть использованы генно-инженерные биологические препараты - моноклональные антитела против IgE (омализумаб).

Согласно современным международным и отечественным согласительным документам, лечение аллергического ринита основывается на ступенчатом подходе, в рамках которого выделено четыре ступени фармакотерапии. Каждая ступень предполагает возможность назначения определённого объёма средств медикаментозной и/или биологической терапии, а при наличии показаний, возможности проведения хирургического лечения сопутствующей патологии [2, 195]. Важно отметить, что отдельным направлением лечения АР является проведение аллерген-специфической иммунотерапии, которая представляет собой единственный вариант патогенетической терапии заболевания, который обладает болезнью-модифицирующим эффектом и рекомендуется всем пациентам с АР вне зависимости от ступени фармакотерапии [2, 108].

В настоящее время на основе данных рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследований убедительно доказана роль и обозначено место отдельных классов фармакотерапевтических препаратов в ступенчатом подходе к лечению АР. В частности, показано, что среди всех средств медикаментозной терапии заболевания, используемых в настоящее время в лечении АР, наиболее выраженным противовоспалительным действием обладают топические ГКС, которые за счет реализации геномного и внегеномного эффектов оказывают влияние как на раннюю, так и на позднюю фазы аллергического воспаления, снижая выраженность всех проявлений АР [40]. При этом в исследовании Takechiyo Yamada с соавт. была показана не только положительная динамика назальных симптомов на фоне применения топических ГКС, но и продемонстрировано улучшение качества жизни пациентов с АР [124]. Аналогичные данные были получены и в исследовании Meltzer E.O. с соавт., согласно которым улучшение назальных симптомов и качества жизни дополнительно сопровождалось увеличением утренних и вечерних показателей

функции носового дыхания [172]. Кроме того, в нескольких рандомизированных клинических исследованиях наряду с положительной динамикой назальных симптомов было показано влияние ИнГКС на глазные симптомы, которые у значительного количества пациентов, как известно, сопутствуют клинике АР [122, 160]. В этом случае эффект ИнГКС был связан с подавлением назоокулярного рефлекса [134].

Другим нередким вариантом сочетанной патологии является наличие у пациентов симптомов АР и БА. Проведенный метаанализ Lohia S. с соавт. показал, что ИнГКС у детей и взрослых, страдающих АР и бронхиальной астмой, способствовали улучшению не только симптомов АР, но и астмы, а также приводили к повышению некоторых показателей функции легких (ОФВ1, ПСВ) [178]. В свою очередь, популяционно-когортное исследование Yu C.-L. с соавт. продемонстрировало, что у пациентов с АР ИнГКС улучшали контроль и снижали риск обострений сопутствующей бронхиальной астмы [270].

Важно отметить, что к настоящему времени имеются данные сравнительных исследований эффективности ИнГКС и других лекарственных средств, применяемых в терапии АР, согласно которым ИнГКС показали более высокую эффективность в лечении пациентов с АР в частности в сравнении пероральными и интраназальными формами антигистаминных препаратов [75, 129]. Аналогичные данные были получены и в отношении АЛП [93, 266]. Более того, в исследовании R. Anolik было продемонстрировано, что использование ИнГКС в сочетании с сАГП II у пациентов с АР не приводило к улучшению динамики клинической симптоматики по сравнению с проведением монотерапии ИнГКС [57]. При этом следует отметить, что различные препараты, относящиеся к группе топических ГКС, демонстрируют сопоставимую эффективность, хотя могут отличаться параметрами системной биодоступности, а также органолептическими свойствами [181, 225, 267].

Таким образом, ИнГКС, несомненно, являются высокоэффективной группой препаратов в отношении всех симптомов АР, однако, несмотря на очевидные преимущества, их применение может иметь ряд ограничений,

связанных с вероятностью возникновения побочных эффектов, таких как носовое кровотечение, сухость и жжение слизистой полости носа, головная боль, др. [132, 171, 256]. Кроме того ИнГКС реализуют своё действие отсрочено: максимальный клинический эффект при их применении достигается не ранее чем через 6 - 48 часов в зависимости от использования конкретного препарата, что может негативно повлиять на приверженность пациента назначенному лечению [195].

Патогенетически обоснованным вариантом лечения АР является назначение препаратов блокаторов H1 гистаминовых рецепторов. Как известно, гистамин является одним из ключевых медиаторов реакции гиперчувствительности немедленного типа, индуцирующих аллергическое воспаление. В следствии селективной блокады H1-гистаминовых рецепторов назначение указанной группы препаратов предотвращает воздействие гистамина на клетки мишени и обеспечивает, тем самым, снижение интенсивности или полное нивелирование симптомов заболевания [58, 150, 188].

В настоящее время в лечении аллергического ринита используются пероральные и интраназальные формы антигистаминных препаратов. При этом топические препараты имеют ряд преимуществ в сравнении с препаратами системного действия. Так, при применении интраназальных форм высокие концентрации лекарственного средства поступают непосредственно в орган-мишень, что позволяет избежать системных эффектов или свести их к минимуму [58, 64, 209]. Кроме того, при интраназальном применении лекарственного средства действие обычно начинается быстрее, чем при приеме внутрь, что позволяет в более короткие сроки достичь желаемого клинического эффекта и, тем самым, повысить комплаентность пациента [65].

ИнаГП в этом плане не являются исключением. Об этом свидетельствуют результаты целого ряда исследований, в которые были включены пациенты с АР среднего и среднетяжелого течения [112, 159]. При этом в нескольких независимых исследованиях, ИнаГП оказались эффективны у пациентов, которые ранее не отмечали улучшения симптомов АР на фоне предыдущего использования сАГП II [71, 121].

Важно отметить, что ИнаГП подобно ИнГКС у пациентов с АР положительно влияли и на симптомы сопутствующего аллергического конъюнктивита, что приводило к улучшению качества их жизни по сравнению с группой плацебо [115]. При этом они обладали относительно хорошей переносимостью. Описанные нежелательные явления, возникающие при применении этой группы препаратов, были связаны преимущественно с возникновением горького привкуса в полости рта, головных болей, носовых кровотечений, редко пациентов беспокоили симптомы сонливости (менее 1%) [222]. Однако, в ходе проведенных сравнительных исследований было доказано, что по силе воздействия на аллергическое воспаление, а, следовательно, и на динамику клинических проявлений АР, ИнаГП уступают ИнГКС. Так, в исследовании Carr W.W. с соавт. было продемонстрировано, что ИнГКС (флутиказона пропионат) превосходил по эффективности ИнаГП (азеластин) в снижении выраженности такого симптома АР как ринорея [92]. В свою очередь, Berlin J.M. с соавт. констатировали, что топические ГКС оказались более эффективны и в отношении других симптомов АР, таких как чихание, зуд полости носа и глаз, а также заложенности носа. При этом пациенты отмечали улучшение ночного сна и устранение дневной сонливости [120]. А в исследовании Chennakeshavaraju N. с соавт. был продемонстрирован более выраженный противовоспалительный эффект ИнГКС по сравнению с ИнаГП, который был обусловлен более значимым снижением абсолютного количества эозинофилов по данным риноцитограммы [83].

В то же время, ИнаГП по сравнению с ИнГКС имеют определенные преимущества: в исследованиях, проведенных с использованием специализированных камер, применяемых для оценки эффективности лекарственных средств после воздействия причинно-значимого аллергена, ИнаГП обладали более быстрым началом действия. Так, исследование Patel P. с соавт. продемонстрировало, что наступление клинического эффекта в отношении назальных симптомов при использовании назального спрея азеластина отмечалось уже через 15 минут, что было существенно быстрее по сравнению с

группой плацебо и группой пациентов, использующих ИнГКС [204]. Аналогичное исследование было проведено в отношении другого ИнаГП – олопатадина, эффект от применения которого наступал в течении первых 30 минут, в то время как терапевтический эффект при применении ИнГКС отмечался только спустя 150 минут [198].

Таким образом, несмотря на то, что ИнаГП по степени выраженности противовоспалительного действия уступают ИнГКС, они способны обеспечить быстроту наступления эффекта, что, несомненно, является их преимуществом. Очевидно, что указанные обстоятельства, явились поводом для создания новой группы препаратов, содержащих фиксированную комбинацию ИнГКС и ИнаГП. Согласно современным данным, полученным в результате проведения многоцентровых рандомизированных клинических исследований, указанная комбинация лекарственных средств, в следствии комплементарности действия, обладает наибольшей эффективностью в лечении АР [5, 10, 117]. Так, двойное слепое плацебо контролируемое исследование, проведенное Hampel F. C. с соавт., в которое были включены пациенты со среднетяжелым течением АР, продемонстрировало, что комбинированный назальный спрей флутиказона пропионата/азеластина гидрохлорида обеспечивал статистически значимое улучшение назальных симптомов по сравнению с группой, получавшей плацебо, а также с группами пациентов, использующих монотерапию ИнГКС или ИнаГП [105]. Аналогичные данные были получены и в отношении другой фиксированной комбинации, где ИнГКС мометазона фураат сочетался с ИнаГП - олопатадином гидрохлоридом [117]. При этом в исследовании Vousquet J. с соавт. было подчеркнуто, что у пациентов с АР фиксированная комбинация обсуждаемых препаратов приводила к более быстрому купированию и назальных и глазных симптомов, уже в течении первых 5 минут, по сравнению с группой пациентов, получавших свободную комбинацию ИнГКС в сочетании с сАГП II, используемых per os [199]. В последующем быстрота наступления эффекта фиксированных комбинаций ИнГКС-ИнаГП была подтверждена в целом ряде исследований [119, 205].

Наряду с данными, полученными в ходе проведения рандомизированных клинических исследований, терапевтическая эффективность фиксированных комбинаций также была продемонстрирована и в реальной клинической практике. При анализе данных, сообщаемых пациентами с помощью приложения MASK-air, терапевтический эффект фиксированных комбинаций был ассоциирован с более низкими средними значениями ВАШ по сравнению с пациентами, получавшими монотерапию ИнГКС, сАГП II или ИнАГП, а также в сравнении с комбинацией ИнГКС и сАГП II, в том числе в сочетании с другими препаратами [94].

Таким образом, можно заключить, что синергизм действия комбинации препаратов способствует с одной стороны обеспечению выраженного противовоспалительного эффекта, с другой – быстрому началу действия препарата, что в совокупности приводит к более значимому улучшению клинической симптоматики. В связи с этим, применение фиксированной комбинации ИнГКС и ИнАГП в настоящее время является приоритетным направлением лечения пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением АР [25, 195].

В то же время, несмотря на очевидные преимущества использования топических препаратов в лечении АР, их эффективность может зависеть от целого ряда факторов: конструкции устройства доставки, техники использования, а также наличия у пациента анатомических деформаций внутриносовых структур, которые могут препятствовать адекватному распределению лекарственного средства на слизистой оболочке полости носа [91, 101, 208]

В настоящее время, имеются единичные исследования, направленные на изучение эффективности терапии интраназальными препаратами у пациентов имеющих внутриносовые структурные деформации в полости носа. В частности, в экспериментальном исследовании Frank D.O. и Kimbell J.S. с использованием компьютерной 3D-модели полости носа, было показано, что наличие таких структурных изменений как искривление перегородки носа и гипертрофия носовых раковин, могут значимо влиять на распределение частиц аэрозоля назального спрея [114]. В свою очередь, рандомизированное плацебо

контролируемое перекрестное исследование Rudy S.F. с соавт. в которое были включены пациенты с ИПН и клиническими проявлениями заложенности носа, показало отсутствие статистически значимого различия в отношении указанного симптома между группой плацебо и группой, в которой был использован ИнГКС. При этом, после проведенного хирургического лечения по поводу ИПН было отмечено значимое уменьшение заложенности носа, что свидетельствует о том, что ИПН являлось главной причиной развития назальной обструкции и отсутствия положительного клинического эффекта от применения ИнГКС [111]. Аналогичные данные были получены в многоцентровом рандомизированном контролируемом исследовании NAIROS (nasal airway obstruction study), в котором участвовали 307 пациентов с подтвержденной назальной обструкцией и ИПН. При этом было продемонстрировано, что более выраженное улучшение показателей валидизированных опросников (SNOT-22, NOSE и др.), а также объективных параметров функции носового дыхания было в группе пациентов, которым была проведена септопластика, по сравнению с группой пациентов, получающих только консервативное лечение с использованием ИнГКС [113]. Подобные данные были получены и в отношении пациентов с АР. Так, недавно проведенное исследование Ким И.А, Ненашевой Н.М. с соавт. в реальной клинической практике, продемонстрировало, что наличие ИПН у пациентов с АР негативно влияло не только на течение самого аллергического ринита, но и на эффективность лечения с применением топических глюкокортикостероидов. Кроме того, было отмечено, что у пациентов с АР и ИПН на фоне проводимой терапии топическими препаратами не наблюдалось положительной динамики и объективных параметров функции носового дыхания по данным ПАРМ [13].

Таким образом, можно заключить, что в случае применения у пациентов с АР исключительно препаратов топического действия их терапевтическая эффективность может быть ограничена или полностью отсутствовать, в связи с наличием сопутствующих внутриносовых структурных изменений, тем более что, согласно данным литературы частота встречаемости ИПН в популяции по данным различных авторов составляет 48% и выше [164, 193].

При подобном клиническом сценарии более перспективным может оказаться назначение сАГП II, которые к настоящему моменту имеют длительный опыт применения и доказали свою эффективность в терапии АР как в многочисленных рандомизированных клинических исследованиях, так и в реальной клинической практике. Следует отметить, что сАГП II включены в алгоритм лечения пациентов с АР на всех ступенях терапии заболевания и, как показывают данные различных авторов, являются наиболее назначаемой группой препаратов практикующими врачами различных стран. Так, проведенный фармакоэпидемиологический анализ Vousquet J. с соавт. в ряде Европейских стран показал высокую частоту назначений сАГП II в терапии аллергического риноконъюнктивита, которая превышала кратность использования ИнГКС. Доля затрат на приобретение сАГП II за 2018 г. в Польше составила 67%, в Италии – 45,8%, во Франции – 49,3%, в Германии и Испании – 57 и 59%, соответственно [149]. Недавно проведенное нами исследование, основанное на анализе базы данных пациентов с АР, проживающих на территории Республики Татарстан, также показало, что частота назначения сАГП II является высокой и достигает 72,4% [9]. Очевидно, это связано с тем, что сАГП II обладают выраженной эффективностью в отношении всех симптомов АР [51]. Проведенный сетевой метаанализ Hong D. с соавт. 18 рандомизированных клинических исследований показал, что все современные сАГП II (рупатадин, эбастин, фексофенадин, левоцетиризин, цетиризин, дезлоратадин, лоратадин) с различной эффективностью приводят к снижению выраженности назальных и конъюнктивальных проявлений аллергического риноконъюнктивита по сравнению с группой плацебо [123]. Однако, как ранее уже упоминалось, оральные антигистаминные препараты подобно ИнАГП по эффективности уступают ИнГКС и в качестве монотерапии рекомендуются к применению только у пациентов с легкими проявлениями АР, в случае среднетяжелого и тяжелого течения заболевания могут быть использованы в сочетании с ИнГКС [2].

Важно отметить, что современные антигистаминные препараты при использовании их в терапевтических дозировках обладают высоким профилем

безопасности [224]. В то же время при применении некоторых из них не исключено развитие седативного эффекта. Так, исследования с использованием позитронно-эмиссионной томографии показали, что цетиризин и левоцетиризин могут частично проникать через гематоэнцефалический барьер и связывать до 20% H<sub>1</sub>-гистаминных рецепторов головного мозга, обуславливая тем самым легкий седативный эффект [58, 79]. В свою очередь, лоратадин и дезлоратадин ввиду наличия в структуре аминогруппы могут оказывать антихолинергический эффект, в основном проявляющийся сухостью в полости рта [11, 58, 102, 201]. Таким образом, при назначении лечения пациенту с АР выбор сАГП II должен осуществляться не только с учетом его эффективности, но и индивидуальных особенностей по переносимости конкретного лекарственного средства [36, 58].

Среди препаратов системного действия наряду с сАГП II в терапии АР используются антагонисты лейкотриеновых рецепторов, которые подавляют развитие аллергического воспаления за счет блокады рецепторов цистеиниловых лейкотриенов (LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub>), что в свою очередь приводит к улучшению симптомов АР и позитивно влияет на качество жизни пациентов [2, 84]. Однако, данные препараты, согласно результатам проведенных исследований уступают по эффективности ИнГКС, а также антигистаминным препаратам, включая и их интраназальные формы [125, 183].

Кроме того, при назначении монтелукаста необходимо учитывать возможность развития у ряда пациентов побочных эффектов в форме нейропсихологических нарушений разной степени выраженности, о которых сообщалось ранее управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств (FDA) [133].

В связи с приведенными данными, а также ввиду существования более эффективных средств для контроля АР, АЛП в настоящее время не рекомендуются в качестве терапии первой линии [5, 222]. Однако, они могут быть использованы в случае сочетания АР и бронхиальной астмы, благодаря своему противовоспалительному, бронхопротективному действию, а также способности предотвращать ремоделирование дыхательных путей [2, 84].

Таким образом, в настоящее время в арсенале врача имеется достаточное количество средств медикаментозной патогенетической терапии АР. Для оптимизации фармакологического лечения и реализации главной цели терапии АР – достижения контроля заболевания, в международном согласительном документе ARIA и актуальных отечественных клинических рекомендациях предлагается пошаговый алгоритм по увеличению (step-up) или снижению (step-down) объема терапии в зависимости от уровня контроля АР, который предлагается оценивать с помощью ВАШ [2, 95, 195].

Однако, несмотря на то, что в последние десятилетия сформирован общий подход к лечению АР, тем не менее, контроля заболевания удается достичь только у 35% пациентов [41, 42, 226]. При этом сравнительная характеристика эффективности различных режимов лечения, в том числе у пациентов с сопутствующей патологией, требует уточнения [62, 70], а поиск новых схем терапии и оптимизация существующих режимов лечения АР продолжают оставаться актуальной проблемой.

### **1.3 Аллерген-специфическая иммунотерапия в стратегии лечения АР.**

#### **Механизмы реализации терапевтического эффекта**

Приоритетное значение в лечении АР принадлежит аллерген-специфической иммунотерапии, которая представляет собой уникальный метод патогенетического лечения IgE-опосредованных заболеваний, основанный на формировании иммунной толерантности к причинно-значимому аллергену, путем введения в организм возрастающих доз аллергена, ответственного за клинические проявления заболевания. АСИТ в сравнении с медикаментозной терапией имеет ряд неоспоримых преимуществ. Так, результатом завершения успешных курсов АСИТ является сохранение длительной ремиссии заболевания, снижение потребности в медикаментозной терапии АР, предупреждение дальнейшего расширения спектра сенсibilизации к другим аллергенам, а также профилактика формирования более тяжелых форм заболевания - развитие бронхиальной астмы

[50]. В связи с этим на современном этапе АСИТ в терапии аллергического ринита занимает особое место. Согласно документу ARIA данный метод рекомендуется применять у пациентов с подтвержденным диагнозом аллергического ринита от умеренной степени тяжести до тяжелого течения, который не удастся контролировать оптимальным объемом медикаментозного лечения и элиминационными мероприятиями [60]. В свою очередь, позиционный документ EAACI допускает возможность использования АСИТ и при менее тяжелых проявлениях АР, если целью пациента является предотвращение прогрессирования заболевания, предупреждение формирования симптомов БА и достижение долгосрочной ремиссии АР [61, 108]. В отечественных клинических рекомендациях АСИТ рекомендуется рассматривать для всех пациентов с АР, на любой ступени фармакотерпии заболевания, при условии доказанной сенсибилизации к причинно-значимому аллергену в период медикаментозной или клинической ремиссии заболевания [2].

В настоящее время, в клинической практике наиболее распространенными методами проведения АСИТ являются подкожный и сублингвальный варианты. Их эффективность и безопасность была продемонстрирована в нескольких крупных мета-анализах и систематических обзорах [49, 107, 110]. Так, мета-анализ целевой группы EAACI, в который были включены 132 рандомизированных клинических исследования, убедительно показал, что применение ПКИТ и СЛИТ у пациентов с аллергическим риноконъюнктивитом снижает выраженность симптомов заболевания, объем медикаментозного лечения, а также значительно улучшает качество жизни по сравнению с плацебо [49]. В свою очередь в другом мета-анализе, включавшем 46 рандомизированных клинических исследований, была продемонстрирована сопоставимая эффективность данных вариантов АСИТ [236]. При этом АСИТ в настоящее время позиционируется как единственный патогенетически обоснованный метод терапии АР, который обладает болезнью-модифицирующим эффектом, в основе механизма которого лежит ряд сложных взаимодействий между различными клетками врожденного и адаптивного иммунитета, реализуемых посредством

спектра продуцируемых ими цитокинов и приводящих к изменению иммунологических процессов, составляющих основу заболевания.

В частности, было показано, что введение высоких доз аллергена в ходе проведения АСИТ приводит к формированию пула толерогенных DC (DCreg), которые, играют значимую роль в инициации каскада реакций, приводящих к развитию иммунологической толерантности, индуцируя выработку IL-10 и способствуя формированию клона аллерген-специфических регуляторных Т-лимфоцитов (Treg). Другим важным цитокином, продуцируемым DCreg, является интерлейкин-12, который оказывает влияние на дифференцировку Th1-клеток, стимулирует секрецию ими IFN- $\gamma$  и ингибирует развитие Th2-лимфоцитов [39, 82, 218]. Однако ключевым событием в развитии иммунной толерантности при проведении АСИТ является генерация клона Treg лимфоцитов (Tr1, IL-35<sup>+</sup>Treg, TGF- $\beta$ <sup>+</sup>Treg), а также регуляторных В-лимфоцитов (Breg), продуцирующих «супрессорные» цитокины - IL-10 и трансформирующий ростовой фактор  $\beta$  (TGF- $\beta$ ), под воздействием которых отмечается подавление дифференцировки Th2-лимфоцитов с последующей поляризацией иммунного ответа в сторону Th1. Это приводит к изменению цитокинового профиля в сторону снижения уровней IL-4 и IL-13 и повышения концентрации IFN- $\gamma$ , что в дальнейшем способствует подавлению аллергического воспаления и снижению выработки asIgE [107]. Кроме того, под влиянием IL-10 и TGF- $\beta$ , происходит переключение В-клеток с синтеза IgE на синтез блокирующих asIgG4, которые конкурируя с IgE, блокируют его связывание с аллергеном [37, 106, 264].

Понимание основных механизмов реализации терапевтического эффекта АСИТ в лечении аллергических заболеваний в настоящее время позволило выделить ряд предиктивных биомаркеров ее эффективности. Позиционный документ ЕААСИ «Biomarkers for monitoring clinical efficacy of allergen immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis and allergic asthma» (2017) предлагает ряд показателей-кандидатов для оценки прогноза эффективности АСИТ, которые были разделены на 7 доменов: уровень общего (total) IgE (tIgE), аллерген-специфического IgE (asIgE) и их соотношение (asIgE/tIgE); IgG-субклассы

(asIgG4, включая соотношение asIgE/asIgG4); инактивирующая активность сыворотки для IgE (IgE-facilitating allergen binding и IgE-binding factor); активация базофилов и клеточные маркеры (Treg, Breg, DC), а также биомаркеры *in vivo* (включая провокационные тесты с аллергенами). Кроме того, среди предполагаемых биомаркеров оценки прогноза и эффективности АСИТ, значимое место отводится определению уровня отдельных цитокинов и хемокинов [73].

Ввиду широкой доступности в реальной клинической практике очевидным преимуществом в качестве биомаркеров эффективности АСИТ обладают tIgE и asIgE. В нескольких исследованиях было продемонстрировано увеличение asIgE на начальном этапе использования АСИТ с последующим постепенным снижением этого показателя спустя несколько лет терапии [155, 231].

В то же время в отношении параметров tIgE были получены неоднозначные данные. Если в исследовании Didier A. с соавт. после первого года АСИТ было продемонстрировано 2-х кратное увеличение данного показателя по сравнению с исходными значениями, то в другом исследовании было зарегистрировано статистически значимое снижение показателей tIgE в аналогичные сроки [87, 200]. Кроме того, результаты ряда исследований свидетельствуют об отсутствии изменений уровня tIgE после нескольких лет иммунотерапии [211, 240]. Важно отметить, что не удалось доказать и связь между изменением уровней asIgE и tIgE с клинической эффективностью АСИТ [131, 137, 213, 231]. В то же время, соотношение asIgE/tIgE в ряде ретроспективных исследований коррелировало с клинической эффективностью АСИТ, однако, в последующем при проведении рандомизированных исследований воспроизвести данный результат не удалось [89, 131, 216].

Потенциальным биомаркером эффективности АСИТ может также рассматриваться уровень asIgG4 в сыворотки крови пациентов, получающих АСИТ [46, 182]. В многочисленных исследованиях было продемонстрировано статистически значимое увеличение этого показателя при проведении АСИТ по сравнению с исходным уровнем [189, 223, 243, 251]. При этом, несколько исследований продемонстрировали корреляцию между показателями

сывороточного asIgG4 и клиническим исходом АСИТ [43, 136]. В то же время в других исследованиях данную взаимосвязь подтвердить не удалось [137, 235]. В дальнейшем в качестве биомаркера эффективности АСИТ было предложено определение соотношения asIgE/IgG4. При этом Lima M.T. с соавт. констатировали, что повышение asIgE/IgG4 связано с клинической эффективностью АСИТ [144]. Однако, другим авторам в аналогичном исследовании этот феномен воспроизвести не удалось [176]. Тем не менее, согласно позиционному документу ЕААСІ при проведении клинических исследований уровень IgG4 в сыворотке крови рекомендуется использовать как прогностический маркер иммунологического ответа на АСИТ [73].

К биомаркерам-кандидатам эффективности АСИТ относят методы определение фактора связывания IgE (IgE-binding factor, IgE-BF), а также регистрацию IgG-опосредованного ингибирования IgE (IgE-facilitating allergen binding, IgE-FAB). В исследовании Shamji M.H. с соавт. было показано, что биомаркер IgE-BF позволяет оценить в сыворотке крови пациентов, получающих АСИТ, блокирующий потенциал аллерген-специфических IgG4, которые препятствуют связыванию аллергена с asIgE [137]. Несколько исследований продемонстрировали увеличение IgE-BF во время проведения АСИТ, что было ассоциировано с положительным клиническим эффектом [116, 137, 250, 255].

Кроме того, перспективным маркером эффективности АСИТ можно считать регистрацию IgG-опосредованного ингибирования IgE с помощью метода проточной цитометрии (IgE-FAB). Данное исследование позволяет определить способность сыворотки пациента, получавшего АСИТ, ингибировать FcεRII-опосредованное связывания комплексов аллерген-IgE с В-лимфоцитами за счет аллерген-специфических IgG, что в последующем препятствует В-клеточной презентации антигена Т-хелперам и в конечном итоге способствует подавлению активации Th2 иммунного ответа [37, 78, 229]. При этом, согласно ограниченным данным, было показано, что снижение показателей IgE-FAB согласовывалось с улучшением клинических симптомов в ходе проведения АСИТ [137, 191].

Однако, регистрация IgE-VF и IgE-FAB являются сложными и часто недоступными методами исследования в реальной клинической практике.

В качестве биомаркера эффективности АСИТ может быть также рассмотрен тест активации базофилов. Установлено, что АСИТ снижает активацию и дегрануляцию эффекторных клеток вследствие наличия аллерген-блокирующих факторов в сыворотке, в частности IgG4, которые конкурируют с аsIgE за связывание с аллергеном и подавляют FcεRI-опосредованную активацию тучных клеток и базофилов.

Определить активацию базофилов возможно по высвобождению гистамина в процессе индуцированной дегрануляции указанных клеток, а также определяя их поверхностные маркеры, такие как CD63 (маркер дегрануляции) и CD203c (маркер активации) методом проточной цитометрии [29]. При этом, исследования, направленные на оценку результатов данного метода как клинического маркера эффективности АСИТ демонстрируют противоречивые результаты. Некоторым авторам удалось выявить корреляционную связь между снижением активации базофилов и клиническим ответом на проведение АСИТ [56, 68]. В других исследованиях данная взаимосвязь не была обнаружена [80].

В качестве кандидатов на роль биомаркеров эффективности АСИТ можно рассматривать определение Treg, Breg, DCreg, фенотипические поверхностные маркеры которых идентифицируют с использованием метода проточной цитометрии. Так в исследовании O'Hehir R.E. с соавт. было показано, что в процессе проведения АСИТ наблюдалось увеличение количества клеток, экспрессирующих маркеры Treg в сыворотке крови пациентов с аллергическим ринитом [151]. В свою очередь, другие исследователи продемонстрировали увеличение Treg и в слизистой оболочке полости носа [143]. При этом, Terada T. с соавт. доказали связь между клиническим исходом АСИТ и изменением количества Treg в периферической крови пациентов с АР, прошедших полный курс АСИТ. В целом аналогичные данные были получены и в отношении регистрации маркеров регуляторных дендритных клеток (DCreg), изменение количества которых в ходе проведения АСИТ, также коррелировали с её

клинической эффективностью, однако для Vreg-клеток подобные результаты продемонстрировать не удалось [45, 82, 239].

Таким образом, доказательная база результативности использования клеточных биомаркеров в оценке клинического эффекта АСИТ на данный момент является не достаточной, что свидетельствует о необходимости проведения дополнительных рандомизированных клинических исследований.

Наряду с тестами *in vitro*, в качестве биомаркеров клинического эффекта АСИТ предлагается использовать тесты *in vivo*, в частности провокационные пробы с аллергенами, которые активно используются в реальной клинической практике для верификации клинически-значимой сенсibilизации. В то же время с помощью данных методов исследования можно зафиксировать и те изменения реактивности организма на вводимый аллерген, которые происходят в ходе проведения АСИТ [109, 152, 254]. Однако, необходимо признать, что на текущий момент требуется стандартизация существующих протоколов провокационных тестов и это существенно ограничивает возможность их использования в качестве биомаркеров оценки клинической эффективности АСИТ [73].

Наконец, учитывая современные представления о механизмах АСИТ, её влияние на иммунологические процессы при аллергических заболеваниях перспективным направлением является изучение динамики расширенного спектра цитокинов Th1 (IFN- $\gamma$ , IL-12), Th2 (IL-4, IL-13, IL-5), а также супрессорных цитокинов (IL-10, TGF- $\beta$ ) в качестве прогностических биомаркеров эффективности АСИТ. Как ранее упоминалось, в процессе проведения АСИТ происходит генерация Treg и Vreg клеток и подавление активности Th2-лимфоцитов, что ожидаемо должно приводить к снижению синтеза IL-4, IL-5 и IL-13, смещению иммунного ответа в сторону Th1-профиля с увеличением продукции IFN- $\gamma$ , IL-12, а также повышением уровня супрессорных цитокинов (IL-10, TGF- $\beta$ ). В действительности, некоторые исследования подтвердили указанные изменения [154, 158]. Так, Faith A. с соавт. показали, что в процессе АСИТ ядом перепончатокрылых насекомых наблюдалось статистически значимое увеличение продукции аллерген-специфическими CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитами IFN- $\gamma$  и

IL-10, при снижении продукции IL-4 и IL-13 [162]. Аналогичные данные были получены и другими авторами в нескольких исследованиях [156, 241, 242]. В частности, в исследовании Xian M. с соавт. через 1 год от момента инициации ПКИТ аллергенами клещей домашней пыли отмечалось значительное увеличение уровня IFN- $\gamma$  в сыворотке крови по сравнению с группой плацебо. Данные изменения коррелировали с улучшением назальных проявлений АР [81]. Аналогичные результаты были получены и в отношении IL-10 [157, 177]. В то же время, другие исследователи не получили подобной динамики уровня супрессорных цитокинов, а также цитокинов Th1 и Th2 профиля в процессе проведения АСИТ [135, 142].

Таким образом, представленные данные свидетельствуют о том, что в настоящее время определенного консенсуса в отношении выделения надежных биомаркеров эффективности АСИТ, не существует, что диктует необходимость проведения дальнейших исследований в этой области.

#### **1.4. Современные инструменты оценки уровня контроля аллергического ринита**

В настоящее время контроль АР является целью терапии заболевания и подразумевает полное отсутствие у пациента всех симптомов АР: заложенности носа, ринореи, чихания, зуда в полости носа, а также нарушений сна и дневной активности, которые могут возникать в следствии указанной симптоматики [210].

На современном этапе в позиционном документе ARIA и актуальных клинических рекомендациях для определения уровня контроля АР предлагается использовать визуальную аналоговую шкалу [2, 5]. При этом в случае если результаты ВАШ у пациента соответствуют от 0 до 5 баллов, то состояние оценивается как контролируемое течение заболевания. Если же значения ВАШ достигают 5-ти и более баллов, то течение АР следует трактовать как неконтролируемое [2]. Кроме того, в некоторых странах предлагается дополнительно выделять группу пациентов с частично контролируемым течением

заболевания. Так, в позиционном документе общества по клинической иммунологии и проблемам аллергии Германии (Position Paper of the German Society of Allergology and the German Society of Allergy and Clinical Immunology) при оценке уровня контроля АР по ВАШ рекомендовано выделение 3-х вариантов течения заболевания: от 0 до 2 баллов – полный контроль АР, 2-5 балла – частичный контроль, 5 и более баллов – отсутствие контроля заболевания [263].

Следует отметить, что в настоящее время ВАШ как инструмент оценки контроля АР эффективно применяется в клинической практике. Кроме того, в ряде зарубежных стран с 2015 г. внедрено мобильное приложение «Дневник аллергии», разработанное системой информационно-коммуникационных технологий, ориентированных на пациента - MASK rhinitis (Mobile Airways Sentinel network), которое позволяет пациенту ежедневно самостоятельно с помощью ВАШ проводить оценку контроля заболевания. Результаты, получаемые с помощью данного приложения активно используются в разработке новых рекомендаций ARIA, основанных на методологии GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) [187, 260]. В Российской Федерации данное приложение недоступно, однако результаты ВАШ также используются специалистами как основной инструмент оценки уровня контроля АР при решении вопроса о необходимости коррекции терапии в соответствии со ступенчатым подходом к лечению заболевания [2].

В то же время, на современном этапе, помимо ВАШ, разработаны и другие валидизированные опросники оценки клинического исхода заболевания. Наиболее распространенными среди них являются тест для оценки контроля над ринитом – RCAT (The Rhinitis Control Assessment Test), шкала общей оценки назальных симптомов (Total nasal symptoms score - TNSS), а также опросники для оценки качества жизни пациентов с АР – SNOT22 (Sinonasal Outcome Test – 22), RQLQ (Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire). Кроме того, в случае, если пациенту с АР проводится АСИТ, для анализа ее эффективности используется шкала общей оценки симптомов риноконъюнктивита и потребности в медикаментозном лечении CSMS (Combined symptom medication score).

Тест RCAT был разработан для определения уровня контроля АР в реальной клинической практике и включает 6 вопросов, позволяющих проанализировать частоту встречаемости за последнюю неделю таких симптомов аллергического риноконъюнктивита как заложенность носа, чихание, слезотечение. Кроме того, RCAT включает вопросы, позволяющие оценить влияние указанных симптомов на сон и физическую активность, что в совокупности дает возможность определить уровень контроля заболевания. Таким образом, если результат RCAT превышает 21 балл, то это свидетельствует о хорошем контроле АР [194, 221]. Следует отметить, что данные целого ряда исследований продемонстрировали валидность указанного инструмента [48, 219, 257]. Однако, в сравнении с ВАШ RCAT является более громоздким тестом, что, несомненно, ограничивает его использование. Кроме того, к настоящему времени не разработаны рекомендации по алгоритмам коррекции терапевтических стратегий в лечении пациентов с АР с использованием результатов RCAT. В связи с этим на текущий момент данный инструмент широкого применения в реальной клинической практике не нашел [17].

Другим инструментом, позволяющим оценить степень выраженности клинических проявлений АР, является шкала TNSS, которая часто используется в клинических исследованиях, нацеленных на изучение эффективности различных вариантов терапии заболевания [44, 169]. Согласно шкале TNSS оценка тяжести основных симптомов АР - заложенности носа, ринореи, зуда в полости носа, приступообразного чихания осуществляется по 3-х балльной шкале: где 0 баллов – симптомы отсутствуют, а 3 балла соответствуют максимально выраженным проявлениям заболевания, однако данная шкала не используется для оценки контроля АР [55, 140, 165, 244].

В свою очередь, важной составляющей в определении уровня контроля АР является оценка качества жизни. С этой целью на современном этапе применяются валидизированные опросники - SNOT-22 и RQLQ.

SNOT-22 представляет собой стандартизированный тест, который включает 22 вопроса и широко используется во всем мире для оценки качества жизни

пациентов с риносинуситом. Пациенту предлагается оценить в баллах (от 0 до 5) выраженность назальных и отоларингических проявлений, а также степень снижения качества жизни, включая психологические проблемы, ограничение жизнедеятельности и эмоциональные расстройства, связанные с заболеванием. Суммарный показатель опросника SNOT-22 вычисляется путем сложения значений всех пунктов. Более высокий балл свидетельствует о большей выраженности симптомов риносинусита и значительном снижении качества жизни пациента [128, 184, 217]. В последующем SNOT-22 был одобрен к применению и для пациентов с АР. Так, исследование Qasim Husain в соав. подтвердило ценность использования SNOT-22 в качестве универсального инструмента для оценки качества жизни и контроля симптомов при клиническом обследовании пациентов с аллергическим ринитом [246]. При этом, следует отметить, что SNOT-22 в настоящее время рекомендован к применению как в реальной клинической практике, так и в исследованиях, направленных на оценку терапевтического результата лечения и качества жизни пациентов с АР [26].

Наряду с опросником SNOT-22 для оценки качества жизни пациентов с симптомами аллергического риноконъюнктивита был разработан опросник RQLQ, который позволяет провести комплексную оценку состояния пациента и определить влияние симптомов заболевания на его повседневную жизнь [173]. RQLQ состоит из 28 вопросов, оценивающих выраженность проявлений симптомов риноконъюнктивита, повседневную активность, сон, эмоциональные расстройства и другие проблемы, которые возникают у пациентов при контакте с причинно-значимыми аллергенами [104]. Однако, данный опросник широкого применения в клинической практике не нашел. В настоящее время он используется преимущественно при проведении клинических исследований [14, 119].

Наконец, для оценки эффективности аллерген-специфической иммунотерапии у пациентов с АР Европейской академией аллергологии и клинической иммунологии была предложена комбинированная шкала CSMS, которая представляет собой инструмент, содержащий вопросы о степени

выраженности назальных и глазных симптомов, а также потребности в медикаментозной терапии [220]. В настоящее время шкала CSMS используется в качестве первичной конечной точки во многих клинических исследованиях, направленных на оценку клинической эффективности АСИТ у пациентов с аллергическом риноконъюнктивитом [236, 237]. Проведенные исследования показывают, что результаты шкалы CSMS коррелирует с данными других опросников и шкал, таких как ВАШ, RCAT и RQLQ [99, 145, 220].

Таким образом, в настоящее время существует значительное количество валидизированных опросников и шкал, позволяющих охарактеризовать степень выраженности основных симптомов АР, их динамику на фоне проведения различных вариантов патогенетической медикаментозной терапии и АСИТ, оценить качество жизни пациентов с АР и определить уровень контроля заболевания.

В то же время необходимо отметить, что данные инструменты характеризуют исключительно субъективные параметры контроля АР и могут иметь потенциальный риск получения результатов, не соответствующих истинной картине течения заболевания [167]. В связи с этим в дополнение к данным, полученным в ходе заполнения опросников и шкал, эксперты рекомендуют проводить оценку и объективных показателей функции носового дыхания с помощью проведения таких методов исследования как тест «дыхания с закрытым ртом» и, в случае доступности, метода ПАРМ [210, 215]. При этом следует учитывать, что любое отклонение от данных критериев указывает на потерю контроля заболевания, что является поводом для проведения коррекции лечения, включая терапию step-up [2, 210].

На данный момент существуют немногочисленные исследования, направленные на изучение корреляции данных субъективных и объективных методов оценки носового дыхания у пациентов с заболеваниями носа и околоносовых пазух, сопровождающихся симптомами назальной обструкции, включая АР. Следует отметить, что результаты их неоднозначны [244, 245]. Так, в исследовании García-Paz V. с соавт. была выявлена значимая корреляция между

результатами ВАШ и данными суммарного потока, полученными при проведении ПАРМ у пациентов с аллергическим ринитом [54]. Аналогичные тенденции отмечали Ciprandi G. с соавт., которые у пациентов с АР выявили положительную сильную корреляционную связь между результатами ВАШ и показателями сопротивления носового потока по данным ПАРМ [88, 98, 261]. В то же время, проведенный систематический обзор Li A.R. с соавт., в который вошло 171 исследование, в том числе 10 исследований, оценивающих взаимосвязь между опросниками (TNSS, ВАШ и др.) и ПАРМ, показал отсутствие значимой корреляции ( $p > 0,05$  для всех данных взвешенного корреляционного анализа) между параметрами носового воздушного потока и данными опросников у пациентов с аллергическим ринитом [244].

Неоднозначными оказались и данные, полученные в ходе сопоставления результатов субъективных методов оценки носового дыхания и объективных параметров, измеренных с помощью метода акустической ринометрии. Если в исследовании Salapatek A.M. с соавт. с участием 310 пациентов с аллергическим ринитом была получена значимая отрицательная корреляция ( $0,3 < r < 0,9$ ) между субъективными данными, характеризующими степень выраженности симптома заложенности носа и параметрами акустической ринометрии, то в исследовании Castano R. с соавт. значимой корреляции между указанными параметрами продемонстрировать не удалось [77, 190].

Противоречивыми являются данные в отношении корреляции результатов ВАШ и параметров PNIF. Так, в исследовании Martins de Oliveira G.M. с соавт., проведенного с участием 64 пациентов с симптомами аллергического ринита, корреляцию между ВАШ и показателями максимального пикового потока на вдохе выявить не удалось [59]. В то же время, в исследовании Kirtsreesakul V. с соавт. была обнаружена статистически значимая корреляционная связь слабой силы между субъективной оценкой выраженности заложенности носа у пациентов с АР и показателями PNIF [174]. В целом можно заключить, что неоднозначность результатов, полученных в ходе проведенных исследований, свидетельствует о

ряде нерешенных проблем в этой области и требует дальнейшего изучения данного вопроса.

Таким образом, резюмируя представленные данные, следует признать, что, несмотря на наличие значительного количества опций, используемых в диагностике и терапии АР, сформулированных алгоритмов ведения пациентов с указанной патологией, достичь контроля заболевания у значительной части пациентов в настоящее время не удастся. В связи этим поиск новых терапевтических стратегий, позволяющих дифференцированно подойти к выбору средств патогенетической терапии АР, с учетом комплексной оценки показателей субъективных и объективных методов исследования продолжает оставаться актуальной задачей, решение которой позволит осуществить персонифицированный подход к терапии заболевания и достичь главной цели лечения – контроля АР.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. Дизайн исследования

Диссертационное исследование проведено на кафедре клинической иммунологии с аллергологией Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Казанский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации в период с 2022 по 2025 гг. на базе Республиканского центра клинической иммунологии ГАУЗ «Республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан» при поддержке гранта ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России №2/22-10 от 02.08.2022 г.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России (протокол № 3 от 21.03.2023).

Дизайн исследования включал 4 этапа (Рисунок 1):

**I этап** – анализ подходов к диагностике и лечению аллергического ринита у 251 пациента, обратившихся за медицинской помощью в Республиканский центр клинической иммунологии ГАУЗ «РКБ МЗ РТ» за период 2022 г. Для решения поставленной задачи была сформирована «База данных показателей клинической и специфической диагностики аллергического ринита с характеристикой проводимой терапии» и получено свидетельство о государственной регистрации №2023620660 от 21.02.2023 г.

**II этап** включал исследование объективных параметров носового дыхания с использованием передней активной риноманометрии, включая проведение теста с деконгестантом и последующей оценкой односторонних показателей ПАРМ, у 148 пациентов с АР. Кроме того, была проведена оценка взаимосвязи между показателями шкалы ВАШ и объективными параметрами функции носового дыхания, полученными в результате проведения ПАРМ.

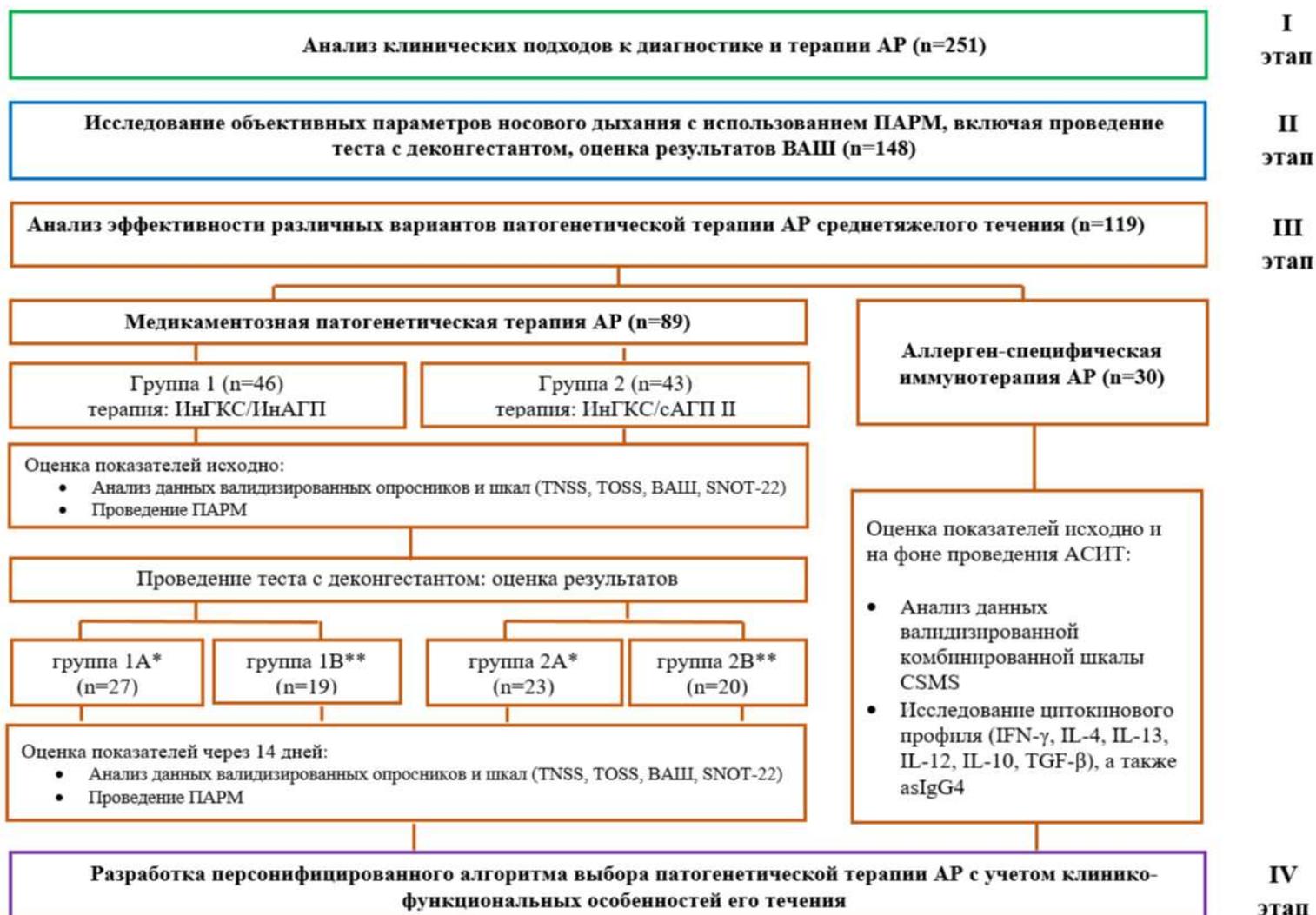


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Примечание: \* зафиксирована обратимость назальной обструкции, \*\* зафиксирована необратимость назальной обструкции

**III этап** подразумевал анализ эффективности различных вариантов патогенетической терапии АР средне-тяжелого течения. Медикаментозная терапия была назначена 89 пациентам, которые в последующем методом случайной выборки были разделены на 2 группы. Пациенты 1-й группы (n=46) получали фиксированную комбинацию ИнГКС-ИнаГП. Во 2-ю группу (n=43) вошли пациенты, которым были назначены ИнГКС в сочетании с сАГП II. Рекомендованные дозы препаратов соответствовали инструкции по применению лекарственных средств. Курс лечения составлял 14 дней. Пациенты каждой из указанных групп ежедневно фиксировали результаты ВАШ, а оценка баллов TNSS, TOSS, и SNOT-22, проводилась исходно и по окончании курса терапии. Кроме того, пациентам обеих групп была выполнена ПАРМ с проведением теста с деконгестантом, по результатам которого в каждой из обсуждаемых групп были выделены 2 подгруппы (1А и 1В; 2А и 2В, соответственно). Таким образом, группу 1А составили 27 пациентов, у которых была зафиксирована двусторонняя назальная обратимость, в свою очередь группа 1В (19 человек) включала пациентов, у которых результаты теста с деконгестантом были отрицательными (необратимая назальная обструкция). Аналогично были рандомизированы пациенты 2-й группы, получающие свободную комбинацию ИнГКС и сАГП II: у 23 человек (группа 2А) была обнаружена обратимость назальной обструкции, у 20 пациентов (группа 2В) – обратимость зарегистрировать не удалось. В последующем был проведен сравнительный анализ эффективности 2-х вариантов терапии: фиксированной комбинации ИнГКС-ИнаГП и свободной комбинации ИнГКС, назначенных в сочетании с сАГП II, используемых per os, у пациентов с обратимой (группа 1А и группа 2А) и необратимой (группа 2А и группа 2В) назальной обструкцией.

Для пациентов, получающих медикаментозную терапию АР, критериями включения являлись: возраст старше 18 лет, подтвержденный диагноз АР среднетяжелого течения, получение добровольного информированного согласия. Критерии не включения: проведение на момент осмотра АСИТ, биологической и медикаментозной терапии АР, наличие другой соматической патологии,

требующей систематического приема лекарственных средств, а также ОРВИ на момент обследования и за 14 дней до включения в исследование.

Кроме того, на данном этапе с использованием валидизированной шкалы CSMS была проведена оценка клинической эффективности АСИТ у 30 пациентов с АР, показатели которой фиксировались в предыдущий и текущий сезон пыления (до и после инициации АСИТ). Динамика отдельных биомаркеров эффективности АСИТ (IFN- $\gamma$ , IL-4, IL-13, IL-12, IL-10, TGF- $\beta$ , и asIgG4) осуществлялась исходно и на фоне АСИТ (через 6 месяцев от момента инициации).

Критериями включения для пациентов, которым с учетом показаний и противопоказаний назначался сублингвальный вариант АСИТ, являлись: возраст старше 18 лет, установленный диагноз сезонного АР среднетяжелого течения, полученное добровольное информированное согласие. Критериями не включения - проведение АСИТ на момент осмотра, использование АСИТ в течении последних 5 лет, сопутствующая бронхиальная астма.

**IV этап** включал разработку персонифицированного алгоритма подбора средств патогенетической терапии, включая АСИТ, у пациентов с АР, на который в последующем было получено свидетельство о государственной регистрации программы ЭВМ «Программа для реализации алгоритма выбора рациональной терапии аллергического ринита с учетом клинико-функциональных особенностей его течения» №2023683545 от 08.11.2023 г.

## **2.2. Методы исследования**

Диагноз «Аллергический ринит» устанавливался согласно существующим подходам к диагностике заболевания, регламентированных актуальными клиническими рекомендациями. Общеклиническое обследование включало анализ жалоб, анамнеза заболевания, данных объективного (физикального) осмотра, а также лабораторных и инструментальных методов обследования. Одновременно всем пациентам проводилось специфическое аллергологическое обследование.

### 2.2.1. Общеклинические методы обследования

1. Анализ данных жалоб и анамнеза заболевания учитывал: наличие характерных симптомов аллергического ринита (заложенности носа, приступообразного чихания, ринореи, зуда в полости носа), характер течения и степень тяжести заболевания, возраст пациента на момент дебюта клинических проявлений АР, возникновение проявлений заболевания при контакте с причинно-значимым аллергеном. Кроме того, учитывался анализ эффективности предшествующей терапии АР и наличие симптомов других сопутствующих заболеваний (аллергического конъюнктивита, бронхиальной астмы, атопического дерматита), а также наличие отягощенной наследственности (аллергических заболеваний у близких родственников).

2. Физикальный осмотр включал визуальное исследование верхних дыхательных путей, общетерапевтический осмотр.

3. Лабораторные методы исследования предусматривали проведение ОАК с подсчетом лейкоцитарной формулы, а также исследование риноцитограммы. Для выполнения общего анализа крови использовался гематологический анализатор Sysmex XN 1000 (Япония), подсчет лейкоцитарной формулы осуществлялся ручным методом, для этого проводилась микроскопия мазка периферической крови. Риноцитограмма представляла собой результат исследования клеточного состава секрета слизистой носа методом световой микроскопии с окрашиванием по Романовскому — Гимзе.

4. Инструментальные методы обследования включали проведение передней риноскопии врачом оториноларингологом, а также по показаниям эндоскопического исследования полости носа.

### 2.2.2. Аллергологическое обследование

Специфическое аллергологическое обследование включало анализ данных аллергологического анамнеза, проведение скарификационных кожных проб с

неинфекционными аллергенами, а также исследование уровня аллерген-специфических IgE в сыворотке крови.

Скарификационные кожные тесты с диагностическими аллергенами проводились в условиях процедурного аллергологического кабинета Республиканского Центра клинической иммунологии ГАУЗ «РКБ МЗ РТ» согласно инструкции производителя (АО НПО «Микроген», г. Ставрополь, Россия). Перед постановкой кожных тестов проводилась обработка кожных покровов гибательной поверхности предплечий 70% этиловым спиртом. Далее поочередно наносились капли раствора гистамина (0,01%), исследуемых аллергенов и тест-контрольной жидкости. В последующем через каждую каплю проводились парные скарификации длиной не более 5 мм на расстоянии 30-40 мм друг от друга. Результат оценивался через 20 минут. Тест считался положительным при наличии гиперемии и волдыря не менее 3 мм в местах нанесения раствора гистамина и раствора аллергенов при отсутствии реакции на тест-контрольную жидкость.

Регистрация asIgE производилась методом иммуноферментного анализа с помощью тест систем ООО «Компания АлкорБио» (г. Санкт-Петербург, Россия). Референсные значения, используемые при интерпретации результатов, представлены в Таблице 1.

Таблица 1 - Референсные значения для уровней аллергенспецифических IgE в сыворотке крови

Показатель	Референсное значение	Интерпретация
IgE специфический (МЕ/мл)	<0,5	Отсутствует
	0,51-1,0	Низкий
	5,1-25,0	Высокий
	25,0-75,0	Очень высокий
	>75,0	Исключительно высокий

### 2.2.3. Субъективные методы оценки выраженности симптомов АР

Субъективные методы оценки выраженности симптомов аллергического ринита включали использование валидизированных опросников и шкал: TNSS, TOSS, ВАШ, SNOT 22, CSMS.

- Шкала TNSS - инструмент, позволяющий оценить степень выраженности основных симптомов АР (чихания, ринореи, заложенности носа, зуда в полости носа) по 3-х бальной шкале, где 0 баллов – симптомы отсутствуют, 1 – легкие симптомы, 2 – умеренные симптомы, 3 – выраженные проявления. Регистрация показателей проводилась исходно, до назначения терапии, а также спустя 14 дней медикаментозной терапии АР [169].

- Визуальная аналоговая шкала - представляет собой градуированную шкалу от 0 до 10 см. Пациент оценивал степень выраженности симптомов АР: заложенности носа, чихания, ринореи, зуда в полости носа – от 0 до 10 баллов, где 0 – отсутствие жалоб и симптомов, а 10 – максимально выраженные проявления АР. Регистрация баллов ВАШ производилась на старте терапии, ежедневно в течении 14 дней медикаментозной патогенетической терапии АР и по окончании курса лечения. При этом полученные результаты от 0 до 5 баллов свидетельствовали о контролируемом течении заболевания, а значения 5 и более баллов соответствовали неконтролируемому течению АР [2].

- Шкала TOSS позволяет определить степень выраженности проявлений сопутствующего аллергического конъюнктивита. Пациент оценивал глазные симптомы (покраснение глаз, зуд/жжение в глазах, слезотечение) по 3-х бальной шкале, где 0 – симптомы отсутствуют, 1 балл – легкие симптомы, 2 – умеренные симптомы, 3 – выраженные проявления. Оценка симптомов проводилась исходно, до назначения терапии, а также через 14 дней, по окончании курса медикаментозной патогенетической терапии заболевания [140, 165].

- Опросник SNOT-22 предназначен для оценки качества жизни пациентов с заболеваниями носа и околоносовых пазух, включая больных с АР.

Данный опросник содержит 22 вопроса, которые позволяют оценить выраженность назальных и отоларингологических проявлений, а также степень снижения качества жизни. При ответе на каждый вопрос пациент оценивал своё состояние от 0 до 5 баллов: где 0 – симптомы не беспокоят, а 5 баллов соответствуют крайне выраженным проявлениям. Максимальная возможная сумма баллов - 110. Регистрация результатов проводилась исходно, а также спустя 14 дней лечения [246].

- Комбинированная шкала CSMS представляет собой инструмент для оценки клинической эффективности АСИТ. Содержит вопросы о степени выраженности назальных и глазных симптомов, которые оцениваются по трёхбалльной шкале, где 0 баллов — симптомы отсутствуют, 1 — лёгкие симптомы, 2 — умеренные симптомы, 3 — выраженные проявления, с последующим расчетом среднего балла выраженности клинических проявлений аллергического риноконъюнктивита – dSS (от 0 до 3 баллов). Кроме того, рассчитывается балл, характеризующий потребность в определенном объеме медикаментозной терапии – dMS (от 0 до 3 баллов). При этом общий балл представляет собой сумму dSS и dMS (от 0 до 6 баллов) [220]. Регистрация общего балла шкалы CSMS у пациентов с аллергическим ринитом проводилась до и после инициации АСИТ. Снижение значения общего балла данной шкалы свидетельствовало об уменьшении интенсивности симптомов заболевания и потребности в медикаментозной терапии.

#### **2.2.4. Объективные методы исследования назальной проходимости**

С целью объективизации выраженности нарушения носового дыхания при АР использовалась передняя активная риноманометрия, которая осуществлялась с использованием устройства «Ринолан» («Прессотахоспирограф ПТС-14П-01», Россия). Исследование проводилось до назначения терапии, а также по окончании 14 дней медикаментозной патогенетической терапии, с соблюдением

рекомендаций Европейского комитета по стандартизации риноманометрической методологии [86]. Аэродинамические показатели вычислялись и записывались с помощью имеющегося в комплекте прибора программного обеспечения «Регистратура v.2.233». При анализе степени нарушения носового дыхания учитывались следующие параметры: суммарный объем потока (СОП мл/сек) и сопротивления (СС Па/мл/сек) на вдохе и выдохе, а также аналогичные показатели для каждой половины носа при давлении 150 Па на вдохе и выдохе. Степень назальной непроходимости автоматически фиксировалась с помощью программного обеспечения, при этом нормой считался суммарный объемный поток, превышающий более 700 мл/сек на выдохе [18].

Односторонняя оценка степени назальной обструкции проводилась в соответствии с классификацией, предложенной G. Mlynski, A. Veule, согласно которой отсутствие назальной обструкции соответствовало значениям потока >500 мл/сек, сопротивления <0,3 Па/мл/сек. Слабая обструкция соответствовала значениям потока 300–500 мл/сек и сопротивления 0,3–0,5 Па/мл/сек. Умеренная обструкция регистрировалась при показателях потока 180–300 мл/сек и сопротивления 0,5–0,8 Па/мл/сек и, наконец, выраженная обструкция соответствовала потоку менее 180 мл/сек и сопротивлению более 0,8 Па/мл/сек [186].

Протокол пробы с деконгестантом предполагал исходное измерение односторонних показателей носовой проходимости с последующим использованием назального спрея с ксилометазолином 0,1% по 2 впрыскивания (200 мкг) в каждый носовой ход. Через 20 минут выполнялось повторное исследование ПАРМ. При этом положительным результатом пробы, свидетельствующим об обратимости назальной обструкции, считалось достижение нормальных значений одностороннего потока более 500 мл/сек и одностороннего сопротивления менее 0,3 Па/мл/сек при 150 Па.

### 2.2.5. Характеристика отдельных биомаркеров эффективности АСИТ

На III этапе исследования всем пациентам до начала инициации АСИТ, было проведено определение в сыворотке крови уровня IL-4, IL-13, IFN- $\gamma$ , IL-12, IL-10, TGF- $\beta$ , а также asIgG4. Забор венозной крови осуществлялся в вакуумные пробирки "VACUETTE" (с разделительным гелем и активатором свертывания) квалифицированным специалистом в условиях процедурного аллергологического кабинета Республиканского центра клинической иммунологии ГАУЗ «РКБ МЗ РТ». Центрифугирование проводилось с использованием медицинской центрифуги серии CM-6M (Elmi, Латвия) в течение 20 мин при 2700 rpm. Впоследствии с помощью дозатора образец сыворотки в объеме 100-150 мкл переносился в микропробирки (1,5 мл) для последующего хранения при низкой температуре (-80 °C) до момента проведения исследования.

Уровень содержания IL-4, IL-13, IFN- $\gamma$ , IL-12, IL-10, TGF- $\beta$  и asIgG4 в сыворотке крови определялся методом ИФА (ELISA) с применением следующих наборов реагентов и тест-систем: набор реагентов «IL-4, IL-10, IFN- $\gamma$  — ELISA kit», (пг/мл), Вектор-Бест, Россия; набор реагентов «IL-13, IL-12p70, TGF- $\beta$  — ELISA kit» (пг/мл), RayBiotech, США; тест-система с набором реагентов «sIgG4-ELISA», Dr. Fooke Laboratorien GmbH, Германия; аллергены (D. pteronyssinus, берёза белая, тимофеевка луговая), сорбированные в микрострипе для определения asIgG4 (нг/мл), Dr. Fooke Laboratorien GmbH, Германия.

Повторное определение уровня указанных биомаркеров в сыворотке крови у пациентов с аллергическим ринитом проводилось через 6 месяцев от начала проведения АСИТ.

### 2.3. Статистическая обработка данных

Статистический анализ полученных данных проводился с использованием программы STATISTICA 10 (TIBCO Software Inc., Palo Alto, США). Проверку на нормальность распределений признаков осуществляли с помощью W-теста

Шапиро–Уилка. Описательный анализ включал расчёт медианы и квартилей (Me [Q1; Q3]) для ненормально и несимметрично распределённых параметров. Сравнительный анализ для связанных групп проводился с использованием критерия Вилкоксона. Достоверность различия между несвязанными группами оценивалась по U-критерию Манна – Уитни. Критический уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез в исследовании принимался за 0,05.

Для оценки линейной зависимости между двумя непрерывными переменными использовали ранговый коэффициент корреляции Спирмена (r). Качественная характеристика силы связи осуществлялась с помощью шкалы Чеддока. При этом критический уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез в исследовании принимали равным 0,05 [28].

С целью оценки влияния АСИТ на уровень отдельных цитокинов и содержание аллергенспецифических IgG4 в сыворотке крови пациентов с аллергическим ринитом был применён метод многомерного анализа данных — метод главных компонент (МГК) [203]. В ходе проведения МГК-анализа учитывались непрерывные переменные - уровень цитокинов (IL-4, IL-13, IFN- $\gamma$ , IL-12, IL-10, TGF- $\beta$ ) и asIgG4, общий балл шкалы CSMS исходно и на фоне аллерген-специфической иммунотерапии, а также категориальные переменные: «АСИТ исходно» - данные пациентов до лечения, «АСИТ через 6 мес.» - результаты после 6 месяцев лечения. В последующем была построена МГК-модель на двух значимых главных компонентах, собственные значения которых содержали 70% объясненной общей дисперсии данных (Таблица 2).

Таблица 2 - Собственные значения МГК-модели

Главная компонента	Собственное значение	Общая дисперсия, %	Накопленное собственное значение	Накопленная общая дисперсия, %
1	4,959	49,59	4,96	49,6
2	2,032	20,32	6,99	69,9
3	0,885	8,85	7,88	78,8
4	0,550	5,50	8,43	84,3
5	0,468	4,68	8,89	88,9

## Продолжение таблицы 2

Главная компонента	Собственное значение	Общая дисперсия, %	Накопленное собственное значение	Накопленная общая дисперсия, %
6	0,443	4,43	9,34	93,4
7	0,349	3,49	9,69	96,9
8	0,189	1,89	9,87	98,7
9	0,125	1,25	10,00	100,0

Кроме того, метод главных компонент был использован для определения различий в параметрах ПАРМ между пациентами с нормальной внутриносовой архитектурой и пациентами, которые имели структурные изменения в полости носа. Для проведения МГК-анализа в этом случае учитывались односторонние показатели потока и сопротивления справа и слева на вдохе и выдохе после использования деконгестанта. В результате была построена МГК-модель на двух значимых главных компонентах, собственные значения которых содержали 88% объясненной дисперсии данных (Таблица 3)

Таблица 3 - Собственные значения МГК-модели

Главная компонента	Собственное значение	Общая дисперсия, %	Накопленное собственное значение	Накопленная общая дисперсия, %
1	5,32	66,57%	5,32	66,56%
2	1,73	21,72%	7,06	88,28%
3	0,36	4,58%	7,42	92,86%
4	0,27	3,41%	7,70	96,27%
5	0,14	1,87%	7,85	98,14%
6	0,06	0,81%	7,91	98,95%
7	0,05	0,66%	7,96	99,61%

Все изучаемые параметры пациентов были масштабированы в единицах стандартных отклонений. Проверка МГК-модели осуществлялась методом кросс-валидации. Интерпретация проводилась по двум графикам: счетов (координаты наблюдений) и нагрузок (координаты переменных) в пространстве 2-х главных компонент.

### **ГЛАВА 3. КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ И ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С АЛЛЕРГИЧЕСКИМ РИНИТОМ**

В соответствии с дизайном исследования на I-м этапе работы были изучены подходы к диагностике и лечению аллергического ринита у 251 пациента, обратившихся в Республиканский центр клинической иммунологии ГАУЗ «РКБ МЗ РТ» за период 2022 г. На основе полученных результатов была сформирована «База данных показателей клинической и специфической диагностики аллергического ринита с характеристикой проводимой терапии», включающая 41 параметр, и получено свидетельство о государственной регистрации №2023620660 от 21.02.2023 г.

Второй этап исследования включал анализ данных субъективных методов оценки функции носового дыхания, используемых в реальной клинической практике (ВАШ), а также объективных параметров ПАРМ у 148 пациентов, страдающих АР, с целью определения их роли в диагностическом алгоритме заболевания.

#### **3.1. Анализ подходов к диагностике и лечению АР в реальной клинической практике**

База данных включала 251-го пациента в возрасте от 18 до 72 лет с диагнозом «Аллергический ринит», из них 115 мужчин и 136 женщин. Медиана возраста составила 32 [23; 44] года. Дебют АР в детском возрасте (до 18 лет) отмечался у 39,8% пациентов (100 человек) и соответствовал 12 [10; 16] годам. Длительность периода от дебюта заболевания до постановки диагноза АР составляла 7 [3; 12] лет.

У подавляющего числа пациентов наблюдалось персистирующее течение АР - 210 (83,6%), и только в 16,4% случаев (41 пациент) была диагностирована интермиттирующая форма заболевания. При этом более чем у половины

наблюдаемых пациентов - 53,7% (135) АР имел среднетяжелое течение, а у 116 (46,3%) пациентов выявлялось легкое течение заболевания. По частоте встречаемости отдельных симптомов АР было обнаружено, что практически все пациенты на момент осмотра указывали на наличие заложенности носа (250 – 99,6%) и ринореи (239 - 95,6%), которые сопровождались приступообразным чиханием у 207 (82,8%) пациентов и зудом в полости носа у 162 (64,8%) (Таблица 4).

Таблица 4 - Клиническая характеристика пациентов с аллергическим ринитом

Показатели	n=251
Возраст, Ме [Q1; Q3]	32 [23; 44]
Возраст дебюта АР, Ме [Q1; Q3]	23 [14; 33]
Период времени от дебюта до постановки диагноза, Ме [Q1; Q3]	7 [3; 12]
Пол; абс. (%)	
- Женщины	136 (54,2%)
- Мужчины	115 (45,8%)
Течение АР; абс. (%)	
- интермиттирующее	41 (16,4%)
- персистирующее	210 (83,6%)
Степень тяжести АР; абс. (%)	
- легкая	116 (46,3%)
- средняя	135 (53,7%)
Частота встречаемости симптомов АР, абс. (%)	
- заложенность носа	250 (99,6%)
- ринорея	239 (95,6%)
- чихание	207 (82,8%)
- зуд в полости носа	162 (64,8%)
Сопутствующая патология; абс. (%)	
- Аллергический конъюнктивит	111 (44,2%)
- Атопическая бронхиальная астма	31 (12,3%)
- Атопический дерматит	17 (6,7%)
Отягощенная наследственность по аллергическим заболеваниям; абс. (%)	122 (48,6%)
Другие сопутствующие заболевания; абс. (%)	
- Хронический полипозный риносинусит	5 (1,9%)
- Инфекционный ринит	3 (1,2%)
- Медикаментозный ринит	4 (1,6%)

Анализ результатов ВАШ исходно у пациентов с персистирующим АР среднетяжелого течения, зафиксированных на первичном осмотре, был достоверно выше указанного параметра, полученного у пациентов, имеющих легкое течение заболевания (6, 6 [6; 7] и 5 [4; 5] соответственно,  $p=0,0001$ ). В то же время, при субъективной оценке симптомов АР по ВАШ у пациентов с интермиттирующей формой заболевания достоверной разницы указанного параметра у пациентов с легким и среднетяжелым течением ринита нами выявлено не было, показатели ВАШ не превышали 3 [3; 3] и 3 [3; 4] соответственно ( $p=0,26$ ). Кроме того, при анализе результатов показателей шкалы ВАШ, у пациентов с персистирующим и интермиттирующим АР, имеющим одинаковую степень тяжести течения заболевания, нами были обнаружены некоторые несоответствия. Так, при персистирующем АР легкой степени тяжести балл ВАШ был достоверно выше - 5 [4; 5] по сравнению с пациентами, имеющими интермиттирующее течение заболевания той же степени тяжести - 3 [3; 3] балла ( $p=0,000031$ ). Аналогичные данные были получены при сравнении степени выраженности симптомов АР по ВАШ интермиттирующего и персистирующего АР средней степени тяжести (3 [3; 4]; 6 [6; 7] соответственно,  $p=0,000001$ ) (Таблица 5).

Таблица 5 - Сравнительная характеристика результатов ВАШ с учетом течения и степени тяжести АР

Интермиттирующее течение АР (n=41)	ВАШ Me [Q1; Q3]	Персистирующее течение АР (n=210)	ВАШ Me [Q1; Q3]	p
Легкой степени тяжести	3 [3; 3]	Легкой степени тяжести	5 [4; 5]	0,000031
Средней степени тяжести	3 [3; 4]	Средней степени тяжести	6 [6; 7]	0,000001
p	0,26		0,0001	

Примечание: Статистическая значимость рассчитана с использованием теста

Манна – Уитни: \*-  $p < 0,05$

Следует отметить, что у значительного числа наблюдаемых пациентов аллергический ринит сочетался с другими аллергическими заболеваниями. Так, у 111 пациентов (44,2%) аллергическому риниту сопутствовал аллергический конъюнктивит, а у 17 (6,7%) пациентов наблюдались симптомы атопического дерматита. Важно отметить, что у 31 (12,3%) аллергическому риниту сопутствовала БА. При этом по данным анамнеза, практически у половины пациентов с АР (122 – 48,6%) была выявлена отягощенная наследственность по аллергическим заболеваниям. Существенно реже встречались другие сопутствующие заболевания. Так, 5 пациентов (1,9%) страдали хроническим полипозным риносинуситом, у 3-х (1,2%) был диагностирован ринит инфекционного происхождения, а у 4-х (1,6%) отмечался сопутствующий медикаментозный ринит (Таблица 4).

Согласно современным клиническим рекомендациям всем пациентам с АР в рамках общеклинического обследования необходимо проведение исследования ОАК и риноцитограммы. В нашем исследовании общий анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы был проведен только у 62,9% (158 пациентов). При этом относительная эозинофилия, достигающая 7 [6; 9,8] %, была выявлена в 17,7% случаев (28 пациентов). Кроме того, обращает на себя внимание факт, что исследование риноцитограммы было проведено лишь 6 пациентам (2,4%).

Важным этапом диагностического алгоритма АР является фиксация объективных признаков заболевания, а также возможных анатомических особенностей полости носа при проведении визуального осмотра врачом оториноларингологом. В нашем исследовании консультацию ЛОР врача прошли только 60 пациентов (23,9%). В ходе проведения передней риноскопии было выявлено, что практически все пациенты имели слизистое отделяемое в носовой полости (56 – 93,3%), у 52-х (86,7%) пациентов определялась отечность слизистых средних и нижних носовых раковин, а у 23-х (38,3%) имелась гипертрофия слизистой в указанных отделах. В половине случаев (34 – 56,6%) было выявлено искривление перегородки носа – у 18 (52,9%) пациентов вправо, у 11 (32,3%) – влево, а у 5 (14,7%) – двустороннее смещение перегородки носа. Кроме того, у 3

(5%) пациентов определялась деформация наружного носа. В последующем вследствие наличия указанных изменений по данным передней риноскопии, 23 пациентам (38,3%), было проведено эндоскопическое исследование полости носа, по данным которого было выявлено, что у 73,9 % (17 пациентов) наряду с ИПН определялся гребень, а у 5 (21,7%) пациентов присутствовало сочетание гребня и шипа перегородки носа. Кроме того, у 1 (4,3%) пациента было диагностировано полипозное разрастание слизистой в полости носа. Таким образом, дополнительное эндоскопическое исследование полости носа позволило детализировать имеющиеся у пациента структурные отклонения, что является принципиально важной информацией для выбора дальнейшей тактики лечения.

Проведенное аллергологическое обследование показало, что у значительной части пациентов с АР отмечалась сенсibilизация к пыльцевым аллергенам (181 - 72,1%). Из них более чем у половины, у 142 пациентов (56,6%), выявлялась сенсibilизация к аллергенам пыльцы деревьев. Сенсibilизация к аллергенам луговых и сорных трав наблюдалась также в значительном числе случаев (87 – 34,7% и 94 – 37,5%, соответственно). При этом сенсibilизация к бытовым и эпидермальным аллергенам наблюдалась несколько реже, и отмечались у 89 (35,5%) и 69 (27,5%) пациентов, соответственно. У небольшого количества пациентов была выявлена сенсibilизация к аллергенам плесневых грибов – 15 (6%) (Рисунок 2).

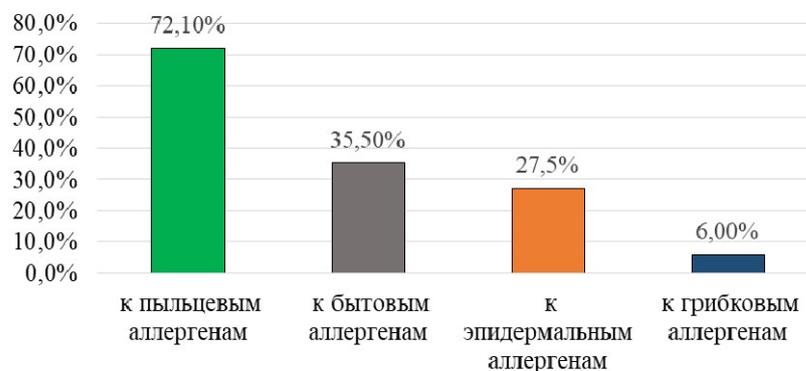


Рисунок 2 - Структура сенсibilизации к основным группам аллергенов у пациентов с аллергическим ринитом

Кроме того, известно, что специфическое аллергологическое обследование предполагает наряду с постановкой тестов *in vivo* использование тестов *in vitro*, в том числе определение специфических IgE. Согласно актуальным клиническим рекомендациям указанный метод должен быть использован в первую очередь при наличии противопоказаний к проведению кожного тестирования или при расхождении данных анамнеза с результатами КСП [2]. В нашем исследовании также наблюдались подобные клинические ситуации, в связи с которыми исследование sIgE было назначено 35 пациентам (14%) с целью выявления сенсibilизации к аллергенам пыльцы деревьев, 15 (6%) больным – к аллергенам луговых трав и 23 (9,2%) пациентам – к аллергенам сорных трав.

Кроме того, обязательным являлось исследование специфических IgE у пациентов с подозрением на наличие сенсibilизации к группе бытовых аллергенов и/или аллергенам животных ввиду объективных причин, связанных с отсутствием на территории РФ с 2021 года диагностических аллергенов указанных групп для постановки кожных проб. В результате определение соответствующих sIgE позволило подтвердить сенсibilизацию к аллергенам клещей домашней пыли у 89 (35,5%) пациентов, у 58 (23,1%) пациентов была выявлена сенсibilизация к эпителию кошки, а у 15 (6%) – к эпителию собаки. При этом важно отметить, что у подавляющего числа пациентов наблюдалась полисенсibilизация - 197 (78,4%), из которых явления полиаллергии отмечались у 166 (85%) пациентов. Моносенсibilизация регистрировалась только в 22% случаев (54 человека).

При исследовании уровня общего IgE, который был проведен у 133 пациентов (53%), его уровень был повышен у 99 человек (74,4%) и составил 321,8 [208; 500] МЕ/мл.

Установленный диагноз АР предполагал назначение одного из вариантов патогенетической терапии. Подавляющая часть пациентов, 104 (41,4%), независимо от степени тяжести заболевания в качестве стартовой терапии получали ИнГКС в сочетании с антигистаминными препаратами II поколения. Монотерапию ИнГКС получали 34 (13,5%) пациента, а 16 пациентам (6,3%) были

назначены исключительно сАГП II per os. При этом ожидаемо, что пациентам, имеющим среднетяжелое течение АР, наиболее часто назначалась комбинация ИнГКС и сАГП II - 57 случаев (42,2%). В то же время обращает внимание, что указанный вариант терапии назначался в значительном числе случаев пациентам и с легким течением заболевания - 47 пациентам (40,5%). Хотя, легкое течение АР предполагает возможность назначения одного из препаратов, регламентированных ступенями терапии I-II. В нашем исследовании объем терапии, соответствующий ступени II, назначали как пациентам с легким течением заболевания в 16% случаев (19 пациентов), так и со среднетяжелым АР - 11,1% пациентов (15 человек). В свою очередь терапию, регламентированную ступенью I, получали пациенты преимущественно с легким течением АР – 11 (9,5%). В последующем 77 пациентам (30,7%) независимо от степени тяжести АР дополнительно был назначен АЛП, из которых 73-м пациентам добавление АЛП было связано с отсутствием контроля АР на фоне назначенной терапии исходно, а у 4-х - с наличием сопутствующей БА (Рисунок 3).



Рисунок 3 - Терапевтические подходы к лечению пациентов с аллергическим ринитом в реальной клинической практике

Фиксированная комбинация ИнГКС-ИнАГП была назначена 29 пациентам (11,5%), преимущественно со средней степенью тяжести заболевания. Из них 4 (1,6%) пациента ввиду невозможности достижения контроля заболевания на

указанной комбинации препаратов дополнительно применяли АЛП, а 5 (1,99%) – фиксированную комбинацию сАГП II и АЛП, назначаемую per os (Рисунок 3).

Важно отметить, что аллерген-специфическая иммунотерапия, несмотря на известные преимущества метода, была назначена только 49 пациентам (19,5%), из которых подавляющее число пациентов (43 человека, 87,7 %) получали её сублингвальный вариант (Рисунок 3).

Таким образом, анализ параметров базы данных показал, что подавляющая часть пациентов, обращающихся к аллергологу, имеют персистирующие проявления АР средней степени тяжести. При этом для пациентов с АР характерна поздняя диагностика заболевания, срок от момента дебюта до постановки диагноза составлял 7 [3; 12] лет. Кроме того, обнаруженные нами несоответствия показателей ВАШ у пациентов с персистирующим и интермиттирующим АР, имеющими одинаковую степень тяжести течения заболевания, свидетельствуют о том, что субъективно пациенты с АР, имеющие персистирующую форму заболевания, оценивали свое состояние как более тяжелое. При этом, в большинстве случаев в реальной клинической практике отмечается нерациональное назначение патогенетической медикаментозной терапии АР. Крайне редко специалистами назначаются фиксированные комбинации ИнГКС и ИнАГП, хотя данный вариант лечения, согласно современным рекомендациям является наиболее эффективным методом достижения устойчивого контроля над всеми симптомами АР при среднем и среднетяжелом течении заболевания. И наконец, в реальной клинической практике отмечается низкий процент назначения аллерген-специфической иммунотерапии, несмотря на известные преимущества данного метода лечения в плане долгосрочного достижения контроля заболевания.

### **3.2. Значение субъективных и объективных методов оценки носового дыхания в диагностическом алгоритме у пациентов с АР**

С целью определения диагностической значимости субъективных и объективных методов оценки носового дыхания в алгоритме диагностики АР, нами были проанализированы результаты ВАШ и ПАРМ у 148 пациентов. Из них у 117 человек (79%) наблюдался персистирующий АР, интермиттирующая форма заболевания была диагностирована у 31 (21%) пациента. При этом подавляющая часть пациентов – 105 человек (70,9%), имели среднетяжелое течение АР, легкая степень тяжести заболевания отмечалась у 43 (29,1%) пациентов. Следует отметить, что степень тяжести АР у наблюдаемых пациентов была обусловлена преимущественно симптомом «заложенности носа», который согласно данным анамнеза наблюдался у 142-х (95,9%) пациентов и наиболее значимо влиял на качество их жизни. Симптомы ринореи, сопровождающейся приступообразным чиханием, наблюдались у 129 (87,2%) и 126 (85,1%) соответственно. В меньшей степени пациентов беспокоил зуд полости носа 62,8% (93) случаев.

На первичном приеме всем пациентам была проведена оценка степени выраженности проявлений аллергического ринита с использованием ВАШ. Анализ результатов показал, что значения ВАШ у пациентов с легким течением АР соответствовали 5 [3; 6] баллам, а в случае среднетяжелого течения заболевания - были выше и составляли 7 [6; 8] ( $p=0,035447$ ). Одновременно, с целью объективизации степени выраженности обструктивных нарушений в полости носа всем пациентам была проведена ПАРМ, согласно результатам которой у 117 (79, 1%) пациентов было зафиксировано нарушение носового дыхания по показателям СОП и СС на вдохе и выдохе, при этом умеренное и выраженное снижение назальной проходимости отмечалось у 62 (41,9%) и 29 (19,6%) пациентов соответственно. И только у 26 (17,6%) пациентов с АР регистрировалось незначительное снижение назальной проходимости (Таблица 6).

Таблица 6 - Показатели ПАРМ в зависимости от степени нарушения назальной проходимости

Проходимость	n	Исходные параметры носового дыхания, Me[Q1;Q2]			
		СОП (суммарный общий поток), мл/сек		СС (суммарное сопротивление), Па/мл/сек	
		Вдох	Выдох	Вдох	Выдох
<b>Норма</b>	31	882 [650; 1024]	778 [717; 944]	0,17 [0,15; 0,22]	0,19 [0,16; 0,21]
<b>Незначительное</b>	26	800,5 [625; 834]	652 [616; 678]	0,18 [0,18; 0,24]	0,23 [0,22; 0,24]
<b>Умеренное</b>	62	571 [473; 633]	494 [442; 548]	0,26 [0,23; 0,32]	0,30 [0,27; 0,34]
<b>Выраженное</b>	29	341 [268; 371]	298 [280; 337]	0,44 [0,40; 0,56]	0,50 [0,44; 0,53]

В последующем нами был проведен корреляционный анализ показателей ВАШ и ПАРМ. Полученные результаты свидетельствовали об отсутствии взаимосвязи между показателями ВАШ и значениями СОП на вдохе и выдохе ( $r = -0,066616$ ,  $p = 0,421145$ ;  $r = -0,002661$ ,  $p = 0,974398$  соответственно). Аналогичные данные были получены и в отношении СС на вдохе ( $r = 0,041496$ ,  $p = 0,622663$ ) и выдохе ( $r = 0,007830$ ,  $p = 0,925272$ ). Далее, нами был проведен корреляционный анализ в подгруппах пациентов, рандомизированных в зависимости от степени выраженности нарушений назальной проходимости. В итоге было сформировано 4 подгруппы: в первую подгруппу были включены пациенты, имеющие нормальные показатели назальной проходимости, вторую составили лица с незначительными нарушениями, в 3-ю и 4-ю подгруппы вошли пациенты с умеренными и выраженными проявлениями соответственно. Анализ полученных результатов показал, что только у пациентов с нормальными показателями проходимости носового дыхания была зарегистрирована значимая корреляция средней силы между показателями ВАШ и параметрами ПАРМ – СОП и СС на вдохе ( $r = 0,668784$ ,  $p = 0,000039$ ;  $r = 0,655885$ ,  $p = 0,000083$ , соответственно). В то же время у пациентов с нарушениями назальной проходимости различной степени выраженности корреляции между показателями объективных (ПАРМ) и

субъективных (ВАШ) методов оценки носового дыхания выявить не удалось (Таблица 7).

Таблица 7 - Взаимосвязь показателей ВАШ и параметров ПАРМ – суммарного потока (СОП) и суммарного сопротивления (СС) на вдохе и выдохе

<b>Выборка: все пациенты, n=148.</b>				
<b>Коэффициент ранговой корреляции Спирмена (r)</b>				
	<b>СОП вдох</b>	<b>СОП выдох</b>	<b>СС вдох</b>	<b>СС выдох</b>
<b>ВАШ</b>	-0,066616 (p=0,421145)	-0,002661 (p=0,974398)	0,041496 (p=0,622663)	0,007830 (p=0,925272)
<b>Выборка: пациенты с нормальной назальной проходимостью, n=31</b>				
	<b>СОП вдох</b>	<b>СОП выдох</b>	<b>СС вдох</b>	<b>СС выдох</b>
<b>ВАШ</b>	-0,668784* (p=0,000039)	-0,350517 (p=0,053208)	0,655885* (p=0,000083)	0,334916 (p=0,065519)
<b>Выборка: пациенты с незначительным снижением назальной проходимости, n=26</b>				
	<b>СОП вдох</b>	<b>СОП выдох</b>	<b>СС вдох</b>	<b>СС выдох</b>
<b>ВАШ</b>	0,169381 (p=0,408122)	0,138624 (p=0,499450)	-0,106397 (p=0,612723)	-0,172792 (p=0,408821)
<b>Выборка: пациенты с умеренным нарушением назальной проходимости, n=62</b>				
	<b>СОП вдох</b>	<b>СОП выдох</b>	<b>СС вдох</b>	<b>СС выдох</b>
<b>ВАШ</b>	0,187458 (p=0,144571)	0,054021 (p=0,676670)	-0,262702 (p=0,054064)	-0,028078 (p=0,828499)
<b>Выборка: пациенты с выраженным нарушением назальной проходимости, n=29</b>				
	<b>СОП вдох</b>	<b>СОП выдох</b>	<b>СС вдох</b>	<b>СС выдох</b>
<b>ВАШ</b>	0,037031 (p=0,848752)	0,094124 (p=0,627210)	-0,139890 (p=0,486475)	-0,062446 (p=0,752250)

Примечание: В таблице представлены коэффициент корреляции Спирмена (r) и статистическая значимость (p-value) корреляционной связи: \*- p < 0,05.

Далее, с целью детализации характеристики назальной проходимости у пациентов с АР нами была проведена оценка функции носового дыхания с каждой стороны полости носа. Так, при оценке значений ПАРМ правой половины носа была выявлена выраженная назальная обструкция у 41 (27,7%) пациента на вдохе и у 51 (34,5%) на выдохе. Умеренная степень нарушения носового дыхания отмечалась у 46 (31,1%) и 38 (25,7%) пациентов на вдохе и выдохе, соответственно. Незначительная степень обструкции регистрировалась у 36 (24,3%) больных на вдохе и у 44 (29,7%) на выдохе. Отсутствие затруднения носового дыхания по данным ПАРМ правой половины носа было зафиксировано

только у 25 (16,9%) обследуемых на вдохе и у 15 (10,1%) на выдохе. В свою очередь, при анализе степени нарушения носового дыхания с левой стороны носовой полости умеренная степень назальной обструкции была выявлена у 49 (33,1%) пациентов на вдохе и у 62 (41,9%) на выдохе, выраженная назальная обструкция отмечалась у 35 (23,6%) обследуемых на вдохе и у 30 (20,3%) на выдохе, незначительная степень нарушения носового дыхания – у 43 (29%) на вдохе и у 44 (29,7%) на выдохе. Отсутствие нарушения назальной проходимости слева на вдохе и выдохе отмечалось у 21 (14,1%) и 12 (8,1%) пациентов, соответственно (Таблица 8). Таким образом, приведенные данные свидетельствуют о расхождении результатов, характеризующих назальную проходимость у пациентов с АР, установленных при анализе суммарных показателей потока и сопротивления по отношению к значениям, зарегистрированным для каждой половины полости носа в отдельности. Все пациенты с нормальными показателями СОП и СС имели нарушение носового дыхания различной степени выраженности по показателям одностороннего потока и сопротивления при 150 Па. Следовательно, оценка односторонних показателей имеет более важное значение для объективизации назальной обструкции и поиска причин ее возникновения.

Далее для уточнения генеза назальной обструкции 136 пациентам с АР была проведена проба с деконгестантом, которая выявила обратимость указанных изменений только у 66 (48,5%) человек. У 70 (51,5%) пациентов по показателям ПАРМ признаки обструкции сохранялись (Таблица 8). В последующем 98 пациентов были осмотрены оториноларингологом, который по данным передней риноскопии и эндоскопического исследования полости носа зафиксировал внутриносые структурные нарушения у 48 (48,9%) пациентов: 31 – двусторонние, 9 – справа, 8 слева.

Так, у 31 пациента по результатам ПАРМ после введения деконгестанта отмечалась двусторонняя необратимость назальной обструкции. Поток на вдохе и выдохе слева соответствовал 340 [238; 473] мл/сек и 314 [261; 392] мл/сек, схожие результаты были получены справа – 387 [245; 505] мл/сек и 373 [281; 447] мл/сек.

Таблица 8 - Результаты односторонних показателей ПАРМ при различной степени выраженности назальной обструкции

Степень выраженности назальной обструкции	До деконгестанта (n=148)				После деконгестанта (n=136)			
	Вдох		Выдох		Вдох		Выдох	
	Поток, мл/сек	Сопротивле ние, Па/мл/сек	Поток, мл/сек	Сопротивле ние, Па/мл/сек	Поток, мл/сек	Сопротивле ние, Па/мл/сек	Поток, мл/сек	Сопротивл ение, Па/мл/сек
	Слева							
Норма	586 [536; 664] (n=21)	0,26 [0,23; 0,28] (n=21)	509 [506; 515] (n=12)	0,295 [0,29; 0,3] (n=12)	591 [542; 650] (n=86)	0,25 [0,23; 0,28] (n=86)	558 [509; 580] (n=66)	0,28 [0,26; 0,30] (n=66)
Незначительная	371 [315; 411] (n=43)	0,42 [0,37; 0,48] (n=43)	368 [337; 421] (n=44)	0,41 [0,36; 0,46] (n=44)	375 [343; 458] (n=28)	0,4 [0,33; 0,44] (n=28)	415 [340; 461] (n=50)	0,36 [0,33; 0,44] (n=50)
Умеренная	236 [215; 257] (n=49)	0,64 [0,58; 0,70] (n=49)	234 [207; 266] (n=62)	0,64 [0,56; 0,72] (n=62)	253 [232; 276] (n=17)	0,59 [0,54; 0,65] (n=17)	261 [233; 278] (n=17)	0,57 [0,54; 0,64] (n=17)
Выраженная	108 [88; 153] (n=35)	1,39 [1,02; 1,7] (n=35)	128 [80; 148] (n=30)	1,16 [0,97; 1,88] (n=30)	158 [111; 158] (n=5)	0,95 [0,95; 1,35] (n=5)	119 [72; 164] (n=3)	1,26 [0,91; 2,08] (n=3)
	Справа							
Норма	596 [576; 646] (n=25)	0,25 [0,23; 0,26] (n=25)	545 [526; 579] (n=15)	0,28 [0,26; 0,29] (n=15)	616 [575; 676] (n=87)	0,24 [0,22; 0,27] (n=87)	532 [515; 567] (n=74)	0,28 [0,27; 0,29] (n=74)
Незначительная	415 [370; 425,5] (n=36)	0,36 [0,33; 0,41] (n=36)	389 [341; 455] (n=44)	0,39 [0,33; 0,44] (n=44)	397 [372; 445] (n=33)	0,38 [0,34; 0,40] (n=33)	401 [359; 441] (n=49)	0,37 [0,34; 0,42] (n=49)
Умеренная	231 [211; 266] (n=46)	0,65 [0,56; 0,71] (n=46)	239 [233; 279] (n=38)	0,63 [0,54; 0,64] (n=38)	241 [197; 250] (n=10)	0,63 [0,6; 0,76] (n=10)	249 [200; 281] (n=10)	0,6 [0,53; 0,75] (n=10)
Выраженная	74 [24; 137] (n=41)	1,8 [1,09; 3,19] (n=41)	124 [55; 154] (n=51)	1,21 [0,97; 2,27] (n=51)	61 [0; 122] (n=6)	1,23 [1,09; 1,55] (n=6)	151 [30; 153] (n=3)	0,99 [0,98; 5] (n=3)

Аналогичные данные были получены и в отношении односторонних показателей сопротивления. Так, значения на вдохе и выдохе слева соответствовали 0,44 [0,32; 0,63] и 0,48 [0,38; 0,57] Па/мл/сек, справа - 0,39 [0,30; 0,59] и 0,40 [0,34; 0,53] Па/мл/сек (Таблица 9). По результатам проведенной передней риноскопии у 26 было обнаружено ИПН (у 6 – двустороннее, справа – 11, слева – 9), в 23 случаях сочетающееся с гипертрофией ННР/СНР. В свою очередь, 3 пациента имели гипертрофию ННР/СНР с двух сторон, из которых у 1 отмечалось полипозное разрастание слизистой в полости носа, в 2-х случаях данные передней риноскопии не выявили структурных нарушений. В последующем, 22 пациентам по назначению ЛОР врача дополнительно было выполнено эндоскопическое исследование полости носа. Результаты показали, что 19 пациентов имели ИПН (3 – двустороннюю, 11 – вправо, 5 - влево), сочетающегося в 12 случаев с двусторонней гипертрофией ННР/СНР, у 5 пациентов определялся шип перегородки носа (ПН) (1 – двусторонний, 3 – вправо, 1 – влево; в костном и хрящевом отделе ПН – 2, в костном отделе ПН – 3), у 15 пациентов был выявлен гребень перегородки носа (у 3 – двусторонний; влево – 5, право – 7; в костном и хрящевом отделе ПН – 5, в костном отделе ПН – 7, в хрящевом отделе ПН – 3), в 1 случае было также зарегистрировано полипозное разрастание слизистой в полости носа. У 2-х пациентов, не имеющих структурных изменений в полости носа по данным передней риноскопии, был выявлен двусторонний гребень перегородки носа в костном отделе. А у 1 пациента отмечалась гипертрофия ННР с двух сторон в задних отделах носовой полости.

В свою очередь, у 8 пациентов с внутриносowymi структурными нарушениями слева отмечалась левосторонняя необратимость назальной обструкции. Показатели потока слева на вдохе и выдохе соответствовали 283 [278; 445] и 357 [267; 432] мл/сек, при этом справа достигали нормальных значений – 590 [525; 671] и 571 [482; 599] мл/сек. Аналогичные результаты

Таблица 9 - Результаты односторонних показателей ПАРМ после применения деконгестанта в сопоставлении с данными объективного обследования у врача оториноларинголога

Наличие структурных нарушений	Односторонние показатели ПАРМ после применения деконгестанта							
	Слева				Справа			
	Поток (мл/сек)		Сопротивление (Па/мл/сек)		Поток (мл/сек)		Сопротивление (Па/мл/сек)	
	Вдох	Выдох	Вдох	Выдох	Вдох	Выдох	Вдох	Выдох
Двусторонних (n=31)	340 [238;473]	314 [261;392]	0,44 [0,32;0,63]	0,48 [0,38;0,57]	387 [245;505]	373 [281;447]	0,39 [0,30;0,59]	0,40 [0,34;0,53]
Слева (n=8)	283 [278;445]	357 [267;432]	0,53 [0,34;0,54]	0,43 [0,35;0,57]	590 [525;671]	571 [482;599]	0,26 [0,23;0,29]	0,26 [0,25;0,31]
Справа (n=9)	572 [556;589]	500 [500;556]	0,26 [0,25;0,27]	0,30 [0,27;0,30]	320 [250;431]	428 [200; 441]	0,47 [0,35;0,60]	0,35 [0,34;0,75]
Нет (n=50)	593 [542;667]	530 [509;576]	0,25 [0,22;0,28]	0,28 [0,26;0,30]	600 [575;659]	524 [512;544]	0,25 [0,23;0,26]	0,29 [0,28;0,29]

были получены и в отношении сопротивления: слева – 0,53 [0,34; 0,54] и 0,43 [0,35; 0,57] Па/мл/сек, справа – 0,26 [0,23; 0,29] и 0,26 [0,25; 0,31] Па/мл/сек (Таблица 9). Так по данным передней риноскопии у 7 пациентов отмечалось ИПН влево, сочетающегося с гипертрофией ННР/СНР в 2 случаях, у 1 пациента структурных нарушений по данным передней риноскопии выявлено не было. Эндоскопическое исследование было проведено 2-м пациентам, по итогу которого у 1 пациента с ИПН был выявлен гребень ПН в костном и хрящевом отделах с левой стороны. У 1 пациента, не имеющего по данным передней риноскопии структурных нарушений в полости носа, эндоскопическое исследование показало наличие гребня перегородки носа с левой стороны в костном и хрящевом отделах ПН.

Ожидаемо, что 9 пациентов со структурными нарушениями справа также имели необратимость назальной обструкции с аналогичной стороны полости носа. Показатели потока слева на вдохе и выдохе соответствовали нормальным значениям – 572 [556; 589] и 500 [500; 556] мл/сек, однако справа данные показатели не превышали 320 [250; 431] и 428 [200; 441] мл/сек. Схожая тенденция отмечалась в отношении значений сопротивления. На вдохе и выдохе слева показатели были не выше 0,26 [0,25; 0,27] и 0,30 [0,27; 0,30] Па/мл/сек, что соответствуют нормальным значениям, справа на вдохе и выдохе фиксировались значения больше 0,3 Па/мл/сек (норма) – 0,47 [0,35; 0,60] и 0,35 [0,34; 0,75] Па/мл/сек (Таблица 9). Так, по данным передней риноскопии ИПН вправо отмечалось у всех пациентов, при этом у 3-х отмечалась сопутствующая гипертрофия ННР/СНР со стороны выявляемых изменений. Эндоскопическое исследование полости носа прошли 4 пациента, у которых помимо ИПН вправо отмечался гребень ПН (2 – в костном и хрящевом отделах ПН, 2 – в костном отделе ПН), кроме того у 1 пациента дополнительно отмечался шип в костном и хрящевом отделах носовой перегородки, сопутствующая гипертрофия ННР/СНР была обнаружена лишь у 1 пациента.

Таким образом, согласно полученным данным в целом можно заключить, что пациенты, у которых фиксируются отрицательные результаты теста с

деконгестантом, одновременно имеют различные структурные деформации полости носа.

Далее нами были проанализированы различия в параметрах ПАРМ у пациентов с нормальной внутриносовой архитектурой, а также у пациентов со структурными изменениями в полости носа. Для реализации поставленной задачи был проведен многомерный анализ данных с использованием метода главных компонент. Интерпретация МГК-модели проводилась одновременно по двум графикам: счетов (координаты наблюдений) и нагрузок (координаты переменных) в пространстве 2-х главных компонент (Рисунок 4).

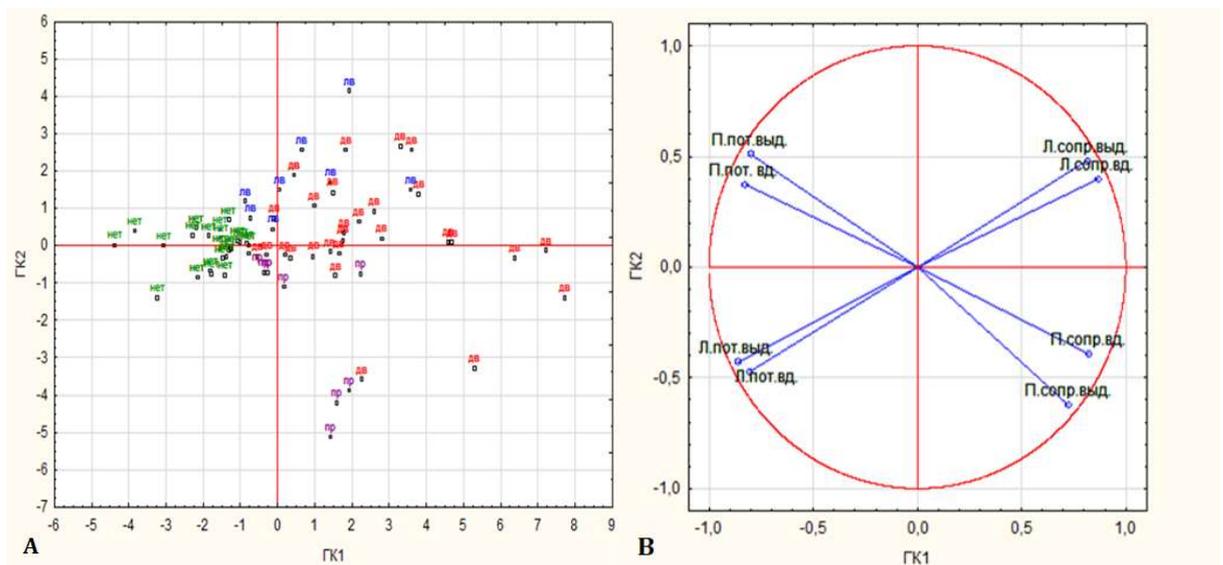


Рисунок 4 - График счетов (А) и нагрузок (В) в пространстве ГК1-ГК2

Примечание: ГК 1/2 - первая, вторая главная компонента. А - наблюдения: «нет» - пациенты с нормальной внутриносовой архитектурой; «дв» - пациенты, имеющие двусторонние структурные нарушения в полости носа; «лв» - пациенты с левосторонними структурными нарушениями в полости носа; «пр» - пациенты с правосторонними структурными нарушениями в полости носа; В – «П.пот.выд» – поток на выдохе справа, «П.пот.вд» – поток на вдохе справа, «П.сопр.выд» – сопротивление на выдохе справа, «П.сопр.вд» – сопротивление на вдохе справа, «Л.пот.выд» – поток на выдохе слева, «Л.пот.вд» – поток на вдохе слева, «Л.сопр.выд» – сопротивление на выдохе слева, «Л.сопр.вд» – сопротивление на вдохе слева

При анализе графика счетов в пространстве первой главной компоненты прослеживается четкое разделение пациентов на 2 кластера. Так, кластер зеленого цвета, расположенный в левой части графика, представляет собой координаты наблюдений, соответствующие пациентам, у которых по данным обследования у оториноларинголога не было выявлено структурных нарушений в полости носа. Напротив, в правой части графика визуализируются координаты наблюдений, соответствующие пациентам, у которых были зафиксированы деформации внутриносовых структур (Рисунок 4А).

В свою очередь, график нагрузок позволяет установить наличие различий в показателях ПАРМ у пациентов, относящихся к каждому из обозначенных кластеров (Рисунок 4В). Так, для пациентов, не имеющих структурных нарушений в полости носа были характерны высокие показатели потока справа и слева вследствие максимальной нагрузки данных переменных (менее  $-0,7$  по оси абсцисс) на левую часть оси ГК1. При этом показатели сопротивления с обеих сторон полости носа имели низкие значения ввиду ортогонального расположения данных переменных по отношению к переменным потока в противоположной части оси ГК1. Принципиально иные данные были получены в отношении пациентов, у которых в результате проведенного обследования были выявлены внутриносовые структурные нарушения. Как видно из рисунка 4В у данной категории пациентов отмечаются максимальные нагрузки переменных сопротивления справа и слева на ось ГК1 (более  $0,7$  по оси абсцисс - правая часть графика), что свидетельствует о высоких показателях данного параметра и низких значениях потока с соответствующих сторон полости носа.

В последующем, при более детальном изучении графика счетов в пространстве второй главной компоненты (ГК2) удастся отчетливо выявить разделение пациентов на подгруппы, соответствующих 3-м кластерам. (Рисунок 4А). Так, кластер синего цвета (в верхней части графика счетов) представляет собой наблюдения со структурными нарушениями слева, кластер фиолетового цвета (расположенный в нижней части графика счетов) – наблюдения, соответствующие пациентам, имеющих структурные нарушения справа.

Пациенты с двусторонними анатомическими дефектами в полости носа составляют кластер красного цвета, который расположен между кластерами пациентов с право- и левосторонними структурными нарушениями.

В последующем изучение графика нагрузок позволяет интерпретировать первопричину данной кластеризации (Рисунок 4В.). Так в верхней части графика нагрузок (в положительной части ГК2) расположены переменные потока справа и сопротивления слева, из чего следует что наблюдения с левосторонними и часть с двусторонними структурными нарушениями (расположенных в верхней части графика счетов) имеют высокие значения потока справа и сопротивления слева, а также низкие показатели потока слева и сопротивления справа (вследствие ортогонального расположения переменных потока и сопротивления на графике нагрузок). Обратная тенденция отмечается у пациентов со структурными нарушениями преимущественно справа. Так в нижней части графика нагрузок расположены переменные потока слева и сопротивления справа, вследствие чего пациенты с правосторонними, а также некоторые пациенты с двусторонними структурными нарушениями, имеют высокие значения потока слева и сопротивления справа, а также низкие параметры потока справа и сопротивления слева.

Таким образом, проведенный МГК анализ показал, что регистрация односторонних показателей ПАРМ после применения деконгестанта позволяет заподозрить соответствующие структурные нарушения в полости носа у пациентов с АР. Следовательно, данный метод исследования является полезным инструментом в диагностике АР, анализ результатов которого дает возможность осуществить дифференциальную диагностику причин назальной обструкции, заподозрить наличие внутриносовых структурных деформаций и правильно определить дальнейшую тактику ведения пациентов, включая обследование у ЛОР врача.

Кроме того, полученные данные об отсутствии корреляции показателей ВАШ и ПАРМ у пациентов с АР свидетельствуют о необходимости включения в диагностический алгоритм заболевания наряду с субъективными методами

оценки носового дыхания объективных методов исследования. Результаты ПАРМ в совокупности с результатами теста с деконгестантом позволяют получить дополнительную объективную информацию о состоянии назальной проходимости, наиболее точно охарактеризовать не только степень выраженности имеющихся нарушений, но дифференцировать причины назальной обструкции, что является принципиально важным для принятия верного решения в выборе дальнейшей тактики лечения пациента.

## **ГЛАВА 4. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТОВ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ АР С УЧЕТОМ КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ОСОБЕННОСТЕЙ ЕГО ТЕЧЕНИЯ**

К настоящему времени накоплен значительный опыт в лечении АР, обозначен круг препаратов патогенетической медикаментозной терапии, сформулирован ступенчатый подход к лечению заболевания. Однако, предлагаемые алгоритмы терапии учитывают исключительно субъективные характеристики степени выраженности клинических симптомов АР, не принимая во внимание объективные параметры назальной проходимости. В связи с этим остается актуальным поиск новых схем терапии у пациентов с АР, направленные на достижение контроля заболевания не только по данным существующих опросников и шкал, но и объективных параметров назальной проходимости.

Нами проведен сравнительный анализ эффективности различных вариантов патогенетической терапии АР с учетом клинико-функциональных особенностей течения заболевания. Для решения поставленной задачи методом случайной выборки были сформированы 2 группы. В первую группу вошли 46 человек, которым в качестве патогенетической медикаментозной терапии аллергического ринита была назначена фиксированная комбинация мометазона фуората/олопатадина гидрохлорида в дозе 25/600 мкг интраназально по 2 впрыскивания в каждую ноздрю 2 раза в день. Пациенты 2-й группы, в количестве 43 человек, использовали ИнГКС в сочетании с сАГП II согласно инструкции по применению лекарственных средств.

Следует отметить, что пациенты обеих групп исходно были сопоставимы по основным клиническим проявлениям АР, охарактеризованных с помощью валидизированных опросников и шкал (Таблица 10). Так, по данным шкалы TNSS медиана выраженности заложенности носа у пациентов обеих групп была одинаковой и соответствовала 3 баллам ( $p=0,469987$ ). Аналогичные данные были

получены и в отношении других клинических симптомов АР: у пациентов 1-й и 2-й групп идентичными оказались показатели, отражающие степень выраженности чихания и ринореи, медиана, характеризующая интенсивность указанных проявлений в обеих группах была максимальной и составила 3 балла ( $p=0,218123$  и  $0,397746$  соответственно). В свою очередь, зуд в полости носа пациентов беспокоил в меньшей степени: в первой группе показатели этого симптома соответствовали 1,5 [0; 3] баллам, во второй - 2 [1; 2] баллам ( $p=0,684444$ ). При этом данные шкалы TNSS согласовывались с результатами визуальной аналоговой шкалы, статистически значимых различий в исходных показателях которой у пациентов 1-й и 2-й групп также выявлено не было ( $p=0,657510$ ).

Таблица 10 - Сравнительная оценка исходных параметров валидизированных опросников и шкал у пациентов с аллергическим ринитом в 1-й и 2-й группе

Опросники и шкалы	До лечения		p
	Группа 1 n=46	Группа 2 n=43	
	Me [ Q1; Q3 ]	Me [ Q1; Q3 ]	
TNSS (шкала оценки выраженности носовых симптомов, от 0 до 3 баллов)			
Заложенность носа	3 [2; 3]	3 [3; 3]	0,469987
Чихание	3 [2; 3]	3 [2; 3]	0,218123
Водянистые выделения	3 [2; 3]	3 [2; 3]	0,397746
Зуд в полости носа	1,5 [0; 3]	2 [1; 2]	0,684444
TOSS (шкала оценки выраженности глазных симптомов, от 0 до 3 баллов)			
Покраснение	1 [0; 2]	0 [0; 2]	0,340901
Зуд/жжение	1 [0; 3]	1 [0; 2]	0,397746
Слезотечение	0,5 [0; 2]	1 [0; 2]	0,675419
ВАШ (от 0 до 10 баллов)			
ВАШ, балл	7 [7; 8]	7 [6; 8]	0,657510
SNOT-22 (от 0 до 110 баллов)			
SNOT-22, балл	39 [27; 55]	33 [28; 53]	0,821371

Примечание: Статистическая значимость рассчитана с использованием теста Манна – Уитни: \*-  $p < 0,05$

Аналогичные данные были получены и при анализе результатов, шкалы TOSS, параметры которой позволяют объективизировать степень выраженности

симптомов сопутствующего аллергического конъюнктивита. Так, интенсивность покраснения, зуда/жжения глаз и слезотечения в 1-й группе была оценена в 1 [0; 2], 1 [0; 3] и 0,5 [0; 2] балла, соизмеримые данные были получены и у пациентов 2-й группы - 0 [0; 2] ( $p=0,340901$ ), 1 [0; 2] ( $p=0,397746$ ) и 1 [0; 2] ( $p=0,675419$ ) балл соответственно.

В последующем дополнительно, для оценки влияния заболевания на качество жизни пациентов нами был использован опросник SNOT-22, результаты которого также не выявили статистически значимой разницы между параметрами пациентов 1-й (39 [27; 55]) и 2-й групп (33 [28; 53]), ( $p=0,821371$ ) (Таблица 10).

Одновременно с целью объективной оценки назальной проходимости всем пациентам была проведена передняя активная риноманометрия. Анализ исходных параметров ПАРМ предполагал регистрацию суммарных показателей потока (СОП – мл/сек) и сопротивления (СС – Па/мл/сек) на вдохе и выдохе, которые были сопоставимы у пациентов обеих групп. Так, у пациентов 1-й группы СОП на вдохе и выдохе соответствовал 624 [515; 721] мл/сек и 497 [436; 643] мл/сек, а у пациентов второй группы - 534 [371; 711] мл/сек и 534 [414; 693] мл/сек ( $p=0,102294$ ,  $p=0,593573$ ), соответственно. Аналогичные результаты были получены и в отношении исходных показателей СС на вдохе и выдохе ( $p=0,110291$ ,  $p=0,708727$ , соответственно) (Таблица 11).

Таблица 11 - Сравнительная оценка исходных параметров функции носового дыхания у пациентов с аллергическим ринитом в 1-й и 2-й группе

Параметры ПАРМ	До лечения		p
	Группа 1 n=46	Группа 2 n=43	
	Me [ Q1; Q3 ]	Me [ Q1; Q3 ]	
СОП вдох, мл/сек	624 [515; 721]	534 [371; 711]	0,102294
СОП выдох, мл/сек	497 [436; 643]	534 [414; 693]	0,593573
СС вдох, Па/мл/сек	0,24 [0,21; 0,29]	0,28 [0,21; 0,40]	0,110291
СС выдох, Па/мл/сек	0,30 [0,23; 0,34]	0,28 [0,22; 0,36]	0,708727

Примечание: Статистическая значимость рассчитана с использованием теста Манна – Уитни: \*-  $p < 0,05$

Дополнительно всем пациентам с целью оценки обратимости назальной обструкции была проведена регистрация односторонних параметров потока и сопротивления на вдохе и выдохе через 20 минут после использования деконгестанта (ксилометазолин 0,1%, 200 мкг). Анализ результатов показал, что у 50 (56%) пациентов назальная обструкция была обратима, а у 39 (44%) пациентов отмечалось отсутствие обратимости назальной обструкции: у 32 – двусторонняя, у 3 пациентов – слева, у 4 - справа (Таблица 12).

Таблица 12 - Односторонние показатели ПАРМ у пациентов после теста с деконгестантом на вдохе и выдохе с каждой стороны полости носа

Обратимость назальной обструкции	Слева				Справа			
	Поток (мл/сек)		Сопротивление (Па/мл/сек)		Поток (мл/сек)		Сопротивление (Па/мл/сек)	
	Вдох	Выдох	Вдох	Выдох	Вдох	Выдох	Вдох	Выдох
Необратимость с обеих сторон (n=32)	313 [197; 481]	307 [253; 415]	0,48 [0,31; 0,76]	0,49 [0,36; 0,59]	392 [209; 494]	365 [250; 444]	0,38 [0,3; 0,68]	0,41 [0,34; 0,6]
Необратимость слева (n=3)	345 [276; 389]	314 [164; 440]	0,43 [0,39; 0,54]	0,48 [0,34; 0,91]	640 [543; 696]	545 [521; 619]	0,23 [0,22; 0,28]	0,28 [0,24; 0,29]
Необратимость справа (n=4)	647 [564; 767]	529 [500; 579]	0,23 [0,19; 0,26]	0,28 [0,26; 0,3]	345 [229; 435]	320 [176; 441]	0,47 [0,35; 0,67]	0,54 [0,34; 0,87]
Обратимость с обеих сторон (n=50)	593 [542; 667]	530 [509; 576]	0,25 [0,22; 0,28]	0,28 [0,26; 0,3]	600 [575; 659]	524 [512; 544]	0,25 [0,23; 0,26]	0,29 [0,28; 0,29]

Примечание: необратимость назальной обструкции фиксировалась в случае односторонних показателей потока <500 мл/сек, сопротивления >0,3 Па/мл/сек

Кроме того, в рамках диагностического алгоритма все пациенты были консультированы врачом оториноларингологом, который выявил внутриносые структурные изменения у 39 (43,8 %) пациентов. Из них у 36 человек (92,3%) были диагностированы различные деформации перегородки носа (ДПН), у 3-х (7,7%) - гипертрофия средних/нижних носовых раковин, из которых у 1 пациента дополнительно были обнаружены полипы в полости носа. Искривление

перегородки носа (ИПН) было выявлено у 35 (89,7%) пациентов, при этом у 21 пациента (60%) из них также отмечалась гипертрофия средних/нижних носовых раковин. Кроме того, у 21 пациента (60%), имеющих ИПН, был обнаружен гребень, а у 5 (14,3%) – шип перегородки носа. У 1 пациента наряду с ДПН и гипертрофией носовых раковин также было выявлено полипозное разрастание слизистой в полости носа (Рисунок 4). При этом важно отметить, что именно у этой категории пациентов одновременно была зафиксирована и необратимость назальной обструкции.

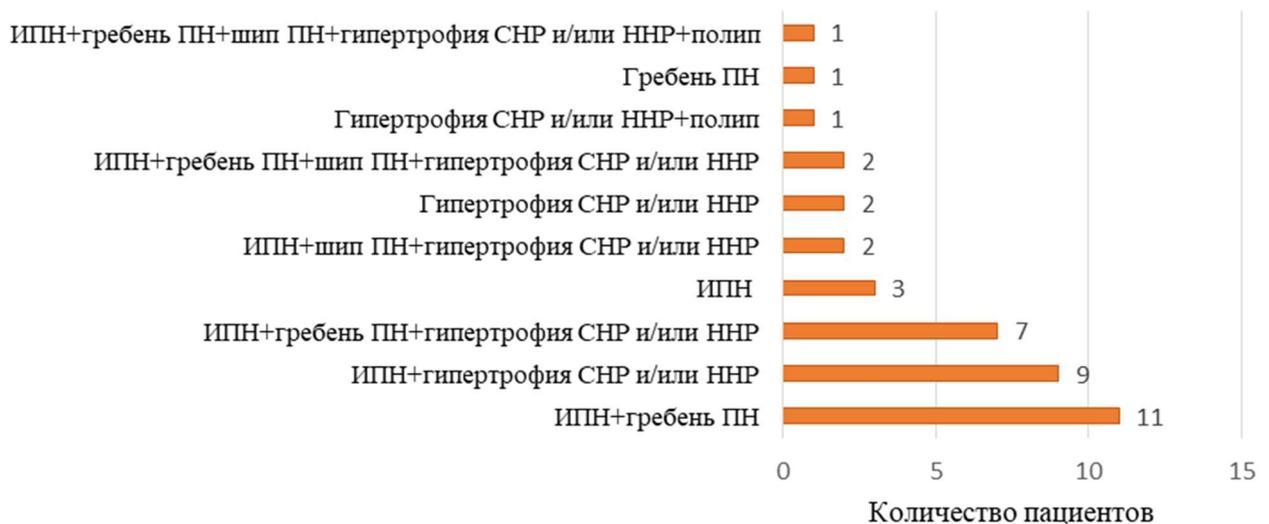


Рисунок 4 - Выявленные структурные нарушения в полости носа

Примечание: ИПН – искривление перегородки носа; СНР - средняя носовая раковина; ННР – нижняя носовая раковина, ПН – перегородка носа

В последующем на основе оценки результатов пробы с деконгестантом пациенты 1-й и 2-й групп были рандомизированы на 2 подгруппы. В подгруппу «А» были отнесены пациенты с обратимым вариантом назальной обструкции, а в подгруппу «В» - пациенты, имевшие необратимость назальной обструкции. Таким образом, из 46 пациентов первой группы у 27 (58,7%) пациентов была зафиксирована двусторонняя назальная обратимость (группа 1А), у 19 (41,3%) – необратимость назальной обструкции (группа В). В свою очередь у пациентов второй группы (43 человека), положительный результат пробы с деконгестантом

(группа 2А) был зафиксирован у 23-х человек (53,5%), у 20 пациентов (46,5%) отмечалась необратимость назальной обструкции (группа 2В). Далее был проведен анализ эффективности применяемой патогенетической терапии АР у пациентов каждой из указанных групп с учетом динамики субъективных данных и объективных параметров назальной проходимости.

#### **4.1. Оценка эффективности фиксированной комбинации интраназальных глюкокортикостероидов и интраназальных антигистаминных препаратов у пациентов с АР с учетом клинико-функциональных особенностей его течения**

Фиксированную комбинацию ИнГКС-ИнАГП получало 46 пациентов, из них 27 человек по результатам теста с деконгестантом имели обратимость обструкции (Группа 1А), у 19 пациентов обратимость обструкции зафиксировать не удалось (Группа 1В). При этом к концу назначенного курса лечения по данным валидизированных опросников и шкал положительная динамика клинических проявлений АР отмечалась у пациентов обеих групп. Так, у пациентов группы 1А по данным шкалы TNSS исходно наблюдались интенсивные проявления АР в форме заложенности носа, соответствующей 3 [2; 3] баллам, в одинаковой степени были выражены и проявления ринореи и зуда в полости носа - 3 [2; 3] и 3 [1; 3] балла соответственно. Интенсивность приступообразного чихания, на старте терапии, у пациентов этой группы было выражено несколько в меньшей степени и соответствовало 2 [2; 3] баллам. Однако уже через 14 дней от начала проводимой терапии отмечалось значимое улучшение в отношении всех симптомов АР. Так, показатели интенсивности заложенности носа и ринореи снизились до 1 [1; 0] ( $p=0,000018$ ) и 1 [0; 1] ( $p=0,000040$ ), соответственно. Также отмечалось статистически значимое уменьшение выраженности чихания и зуда в полости носа, показатели которых к концу лечения достигали нулевых значений - 0 [0; 1], ( $p=0,000008$ ) и 0 [0; 1] ( $p=0,000060$ ) (Таблица 13).

В целом данные шкалы TNSS согласовывались с показателями визуальной аналоговой шкалы. Если изначально пациенты оценивали выраженность симптомов АР по ВАШ в 8 [7; 8] баллов, то по окончании 2-х недель терапии этот показатель статистически значимо снизился до 2-х [1; 2] баллов ( $p=0,000006$ ), что соответствовало достижению контроля заболевания (Таблица 13).

Таблица 13 - Оценка эффективности фиксированной комбинации ИнГКС-ИнаГП у пациентов с обратимой назальной обструкцией

Группа 1А, n=27				
Субъективные методы оценки				
Результаты опросников и шкал		До лечения	После лечения	p
		Me [ Q1; Q3 ]	Me [ Q1; Q3 ]	
TNSS	Заложенность носа	3 [2; 3]	1 [1; 0]	0,000018*
	Чихание	2 [2; 3]	0 [0; 1]	0,000008*
	Водянистые выделения	3 [2; 3]	1 [0; 1]	0,000040*
	Зуд в полости носа	3 [1; 3]	0 [0; 1]	0,000060*
TOSS	Покраснение	1 [0; 3]	0 [0; 0]	0,000132*
	Зуд/жжение	2 [0; 3]	0 [0; 0]	0,000196*
	Слезотечение	1 [0; 2]	0 [0; 0]	0,000438*
ВАШ		8 [7; 8]	2 [1; 2]	0,000006*
SNOT-22		42 [27; 64]	7 [4; 18]	0,000006*
Объективная оценка функции носового дыхания				
Параметры ПАРМ		До лечения	После лечения	p
		Me [ Q1; Q3 ]	Me [ Q1; Q3 ]	
СОП вдох, мл/сек		635 [543; 741]	930 [870; 1202]	0,000006*
СОП выдох, мл/сек		498 [442; 668]	854 [691; 933]	0,000012*
СС вдох, Па/мл/сек		0,24 [0,20; 0,28]	0,16 [0,12; 0,17]	0,000008*
СС выдох, Па/мл/сек		0,30 [0,22; 0,34]	0,18 [0,16; 0,22]	0,000021*

Примечание: Статистическая значимость рассчитана с использованием критерия Вилкоксона: \*-  $p < 0,001$

Следует отметить, что на фоне проводимого лечения наряду с положительной динамикой симптомов аллергического ринита у пациентов отмечалось улучшение и в отношении проявлений сопутствующего

аллергического конъюнктивита. Так, согласно данным шкалы TOSS исходно у пациентов обсуждаемой группы в наибольшей степени были выражены симптомы зуда/жжения глаз, которые оценивались в 2 [0; 3] балла. В свою очередь, покраснение и слезотечение беспокоили в меньшей степени - 1 [0; 3] и 1 [0; 2], соответственно. Тем не менее по окончании курса терапии значения показателей TOSS в отношении всех симптомов аллергического конъюнктивита соответствовали 0 [0; 0] ( $p=0,000132$ ,  $p=0,000196$ ,  $p=0,000438$ ) (Таблица 13).

Закономерно, что улучшение клинической симптоматики АР и аллергического конъюнктивита согласно результатам опросника SNOT-22 привело к улучшению качества жизни пациентов. Так, если исходно балл SNOT-22 имел высокие значения - 42 [27; 64], то после 14 дней терапии фиксированной комбинацией ИнГКС и ИнАГП отмечалось существенное снижение этого показателя, который не превышал 7 [4; 18] ( $p=0,000006$ ) (Таблица 13).

Одновременно с применением субъективных методов оценки эффективности проводимой терапии у пациентов с ранее зафиксированной обратимой назальной обструкцией в качестве дополнительных критериев были изучены и объективные параметры носового дыхания. Первоначально у пациентов этой группы значения СОП на вдохе и выдохе соответствовали 635 [543; 741] и 498 [442; 668] мл/сек, а значения СС на вдохе - 0,24 [0,20; 0,28] Па/мл/сек и 0,30 [0,22; 0,34] Па/мл/сек на выдохе, что соответствует обструктивным изменениям. Однако по окончании курса терапии отмечалось статистически значимое улучшение всех показателей ПАРМ. Так, показатели СОП на вдохе и выдохе были статистически значимо выше по сравнению с исходными значениями и достигали 930 [870; 1202] ( $p=0,000006$ ) и 854 [691; 933] ( $p=0,000012$ ), соответственно. Аналогичные данные были получены и в отношении показателей СС на вдохе и выдохе, которые по окончании курса лечения уменьшились до 0,16 [0,12; 0,17] и 0,18 [0,16; 0,22] Па/мл/сек ( $p=0,000008$ ,  $p=0,000021$ ) (Таблица 13). Однако, следует отметить, что, несмотря на в целом положительную динамику клинических проявлений и объективных параметров носового дыхания после лечения у пациентов этой группы, в 7

случаях (25,9%) показатели суммарного потока на выдохе не достигали нормальных значений (СОП выдох – 595 [573; 644], при норме более 700 мл/сек), что, возможно, было связано с наличием более выраженного воспаления на слизистой оболочке полости носа у данных пациентов. В последующем назначение дополнительного средства патогенетической терапии АР, воздействующего на иные мишени каскада реакций аллергического воспаления - монтелукаста в дозе 10 мг в сутки, в течение 14 дней привело к нормализации показателей СОП у этих пациентов, которые достигли нормальных значений (СОП вдох – 1098 [849; 1384], СОП выдох – 1131 [789; 1181] ( $p=0,017961$ ,  $p=0,017963$ )).

Анализ субъективной оценки эффективности проводимой терапии у пациентов 1В группы, имеющих необратимость назальной обструкции, в целом показал аналогичные результаты. Исходно по шкале TNSS интенсивность заложенности носа и чихания пациенты этой группы оценивали одинаково в 3 [2; 3] балла. Высокие значения имели и показатели выраженности ринореи, которые соответствовали 3 [1; 3] баллам. В меньшей степени беспокоил зуд в полости носа - 1 [0; 2] балл. В последующем после 14 дней терапии фиксированной комбинацией ИнГКС и ИнАГП наиболее значимая динамика отмечалась в отношении таких симптомов АР как чихание, ринорея и зуд в полости носа, показатели которых по шкале TNSS соответствовали минимальным значениям - 0 [0; 1] ( $p=0,000196$ ), 0 [0; 0] ( $p=0,001123$ ) и 0 [0; 0] ( $p=0,003346$ ), соответственно. В меньшей степени прослеживалась динамика в отношении симптома заложенности носа, однако также были зафиксированы статистически значимые различия по сравнению с исходными данными ( $p=0,000293$ ). Кроме того, было отмечено статистически значимое уменьшение и балла шкалы ВАШ. Если на старте терапии степень выраженности симптомов АР по ВАШ пациенты оценивали в 7 [7; 8] баллов, то после проведенного курса лечения указанный показатель не превышал 2 [1; 4] баллов ( $p=0,000233$ ) (Таблица 14).

Положительная динамика прослеживалась также в отношении симптомов аллергического конъюнктивита. Анализ данных шкалы TOSS показал, что после

проведенного лечения отмечалось полное купирование всех симптомов аллергического конъюнктивита (зуда/жжения, покраснения глаз, слезотечения - 0 [0; 0] ( $p=0,005062$ ,  $p=0,017961$ ,  $p=0,027709$ , соответственно) (Таблица 14).

Таблица 14 - Оценка эффективности фиксированной комбинации ИнГКС-ИнаГП у пациентов с необратимой назальной обструкцией

Группа 1В, n=19				
Субъективные методы оценки				
Результаты опроников и шкал		До лечения	После лечения	p
		Me [ Q1; Q3 ]	Me [ Q1; Q3 ]	
TNSS	Заложенность носа	3 [2; 3]	1 [0; 2]	0,000293*
	Чихание	3 [2; 3]	0 [0; 1]	0,000196*
	Водянистые выделения	3 [1; 3]	0 [0; 0]	0,001123*
	Зуд в полости носа	1 [0; 2]	0 [0; 0]	0,003346*
TOSS	Покраснение	0 [0; 1]	0 [0; 0]	0,017961*
	Зуд/жжение	1 [0; 1]	0 [0; 0]	0,005062*
	Слезотечение	0 [0; 1]	0 [0; 0]	0,027709*
ВАШ		7 [7; 8]	2 [1; 4]	0,000233*
SNOT-22		36 [24; 53]	7 [4; 22]	0,000132*
Объективная оценка функции носового дыхания				
Параметры ПАРМ		До лечения	После лечения	p
		Me [ Q1; Q3 ]	Me [ Q1; Q3 ]	
СОП вдох, мл/сек		576 [384; 658]	613 [274; 663]	0,375980
СОП выдох, мл/сек		481 [307; 590]	506 [472; 622]	0,493902
СС вдох, Па/мл/сек		0,25 [0,22; 0,30]	0,24 [0,23; 0,54]	0,165030
СС выдох, Па/мл/сек		0,32 [0,25; 0,49]	0,30 [0,24; 0,32]	0,532790

Примечание: Статистическая значимость рассчитана с использованием критерия Вилкоксона: \*-  $p < 0,001$

Ожидаемо было и снижение балла опросника SNOT-22, исходные показатели которого соответствовали 36 [24; 53] баллам, а по окончании курса терапии данный показатель не превышал 7 [4; 22] баллов ( $p=0,000132$ ) (Таблица 14).

В то же время, несмотря на положительную динамику клинической картины заболевания на фоне проводимой терапии (согласно данным опросников), параметры объективной оценки функции носового дыхания по результатам ПАРМ у пациентов с необратимой назальной обструкцией не продемонстрировали значимого улучшения. Анализ полученных результатов показал, что на старте терапии значения СОП на вдохе и выдохе составляли 576 [384; 658] мл/сек и 481 [307; 590] мл/сек, соответственно. В свою очередь показатели СС на вдохе соответствовали 0,25 [0,22; 0,30] Па/мл/сек, на выдохе 0,32 [0,25; 0,49] Па мл/сек. После 14 дней терапии отмечался некоторый прирост показателей СОП, однако статистической значимости изменений как на вдохе, так и на выдохе выявить не удалось (СОП на вдохе – 613 [274; 663] мл/сек ( $p=0,375980$ ), на выдохе – 506 [472;622] мл/сек ( $p=0,493902$ ) (Таблица 14). Аналогичные тенденции прослеживалась и в отношении показателей СС на вдохе и выдохе. После завершения курса терапии указанный показатель не претерпевал изменений по сравнению с исходными значениями, как на вдохе ( $p=0,165030$ ), так и на выдохе ( $p=0,532790$ ) (Таблица 14).

В последующем нами была проведена сравнительная оценка субъективных и объективных параметров функции носового дыхания у пациентов с обратимой (Группа 1А) и необратимой (Группа 1В) назальной обструкцией после курса терапии фиксированной комбинацией ИнГКС и ИнАГП. Полученные результаты показали отсутствие значимого различия между группами в отношении показателей TNSS, ВАШ, TOSS и SNOT-22 (Таблица 15). Однако при анализе результатов ПАРМ были выявлены статистически значимые различия. Так, у пациентов группы 1А показатели СОП на вдохе и выдохе были статистически значимо выше - 930 [870; 1202] мл/сек и 854 [691; 933] мл/сек соответственно, в то время как у пациентов из группы 1В указанные параметры не превышали на вдохе 613 [274; 663] мл/сек и выдохе 506 [472;622] мл/сек ( $p=0,000000$ ,  $p=0,000014$ , соответственно). Аналогичные данные были получены и в отношении показателей СС на вдохе и выдохе, при этом наилучшие показатели были зафиксированы также у пациентов с обратимой назальной обструкцией (СС вдох -

0,16 [0,12; 0,17] Па/мл/сек, СС выдох - 0,18 [0,16; 0,22] Па/мл/сек), по сравнению с пациентами из группы 1В (СС вдох - 0,24 [0,23; 0,54] Па/мл/сек, СС выдох - 0,30 [0,24; 0,32] Па/мл/сек) ( $p=0,000000$ ,  $p=0,000017$ ) (Таблица 15).

Таблица 15 - Сравнительная оценка результатов субъективных и объективных параметров носового дыхания после лечения у пациентов с обратимой и необратимой назальной обструкцией

Субъективные методы оценки				
Результаты опросников и шкал		Группа 1А n=27	Группа 1В n=19	p
		Me [ Q1; Q3 ]	Me [ Q1; Q3 ]	
TNSS	Заложенность носа	1 [1; 0]	1 [0; 2]	0,982201
	Чихание	0 [0; 1]	0 [0; 1]	0,510462
	Водянистые выделения	1 [0; 1]	0 [0; 0]	0,126470
	Зуд в полости носа	0 [0; 1]	0 [0; 0]	0,434909
TOSS	Покраснение	0 [0; 0]	0 [0; 0]	0,535892
	Зуд/жжение	0 [0; 0]	0 [0; 0]	0,337412
	Слезотечение	0 [0; 0]	0 [0; 0]	0,532197
ВАШ		2 [1; 2]	2 [1; 4]	0,343059
SNOT-22		7 [4; 18]	7 [4; 22]	0,663542
Объективная оценка функции носового дыхания				
Параметры ПАРМ		Группа 1А n=27	Группа 1В n=19	p
		Me [ Q1; Q3 ]	Me [ Q1; Q3 ]	
СОП вдох, мл/сек		930 [870; 1202]	613 [274; 663]	0,000000*
СОП выдох, мл/сек		854 [691; 933]	506 [472; 622]	0,000014*
СС вдох, Па/мл/сек		0,16 [0,12; 0,17]	0,24 [0,23; 0,54]	0,000000*
СС выдох, Па/мл/сек		0,18 [0,16; 0,22]	0,30 [0,24; 0,32]	0,000017*

Примечание: Статистическая значимость рассчитана с использованием теста

Манна – Уитни: \*-  $p < 0,05$

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что, несмотря на положительную динамику клинических симптомов АР после 14 дней терапии фиксированной комбинацией ИнГКС-ИнаГП у пациентов обеих групп по данным опросников и шкал, объективная оценка функции носового дыхания продемонстрировала статистически значимое улучшение показателей ПАРМ

только в группе пациентов с обратимой назальной обструкцией, что обосновывает предпочтительность данного варианта терапии в первую очередь у пациентов с АР, имеющих положительный результат теста с деконгестантом.

#### **4.2 Оценка эффективности свободной комбинации топических глюкокортикостероидов и антигистаминных препаратов системного действия в терапии АР с учетом клинико-функциональных особенностей его течения**

Оценка эффективности свободной комбинации топических глюкокортикостероидов и антигистаминных препаратов системного действия была проведена у 43 пациентов с АР, из них 23 человека по результатам теста с деконгестантом имели обратимость назальной обструкции (группа 2А), а у 20 пациентов указанной группы обратимости назальной обструкции достичь не удалось (группа 2В).

Первоначально эффективность терапии оценивалась с помощью инструментов субъективной оценки выраженности основных клинических симптомов АР и сопутствующего аллергического конъюнктивита. Полученные результаты показали статистически значимую положительную динамику клинических проявлений заболевания как у пациентов с обратимой, так и необратимой назальной обструкцией.

Анализ показателей шкалы TNSS у пациентов группы 2А исходно выявил наиболее интенсивные проявления симптома заложенности носа, чихания и ринореи (3 [3; 3], 3 [2; 3] и 3 [3; 3] соответственно). В меньшей степени пациентов беспокоил зуд в полости носа, значения которого по шкале TNSS были оценены в 2 [1; 3] балла. Однако уже к концу лечения пациенты отмечали существенное уменьшение выраженности всех проявлений АР. Нулевые значения по данным шкалы TNSS фиксировались в отношении чихания - 0 [0; 1] ( $p=0,000027$ ), ринореи - 0 [0; 1] ( $p=0,000027$ ), а также зуда в полости носа - 0 [0; 1] ( $p=0,000060$ ). Кроме того, отмечалось статистически значимое уменьшение интенсивности проявлений

заложенности носа, балл которого по шкале TNSS не превышал 1 [0; 1] ( $p=0,000027$ ) (Таблица 16).

Таблица 16 - Оценка эффективности свободной комбинации ИнГКС и сАГП II у пациентов с обратимой назальной обструкцией

Группа 2А, n=23				
Субъективные методы оценки				
Результаты опросников и шкал		До лечения	После лечения	p
		Me [ Q1; Q3 ]	Me [ Q1; Q3 ]	
TNSS	Заложенность носа	3 [3; 3]	1 [0; 1]	0,000027*
	Чихание	3 [2; 3]	0 [0; 1]	0,000027*
	Водянистые выделения	3 [3; 3]	0 [0; 1]	0,000027*
	Зуд в полости носа	2 [1; 3]	0 [0; 1]	0,000060*
TOSS	Покраснение	0 [0; 1]	0 [0; 0]	0,007686*
	Зуд/жжение	1 [0; 1]	0 [0; 0]	0,001474*
	Слезотечение	1 [0; 2]	0 [0; 0]	0,001474*
ВАШ		7 [6; 9]	1 [1; 2]	0,000027*
SNOT-22		32 [28; 59]	6 [5; 13]	0,000027*
Объективная оценка функции носового дыхания				
Параметры ПАРМ		До лечения	После лечения	p
		Me [ Q1; Q3 ]	Me [ Q1; Q3 ]	
СОП вдох, мл/сек		473 [447; 832]	830 [819; 985]	0,000099*
СОП выдох, мл/сек		536 [442; 716]	780 [715; 859]	0,000040*
СС вдох, Па/мл/сек		0,32 [0,18; 0,34]	0,18 [0,15; 0,18]	0,000293*
СС выдох, Па/мл/сек		0,28 [0,21; 0,34]	0,19 [0,17; 0,21]	0,000060*

Примечание: Статистическая значимость рассчитана с использованием критерия Вилкоксона: \*-  $p < 0,001$

Наряду с положительной динамикой назальных проявлений АР у пациентов отмечалось улучшение симптомов сопутствующего аллергического конъюнктивита. Согласно исходным параметрам шкалы TOSS пациентов беспокоили такие проявления, как слезотечение - 1 [0; 2], зуд/жжение - 1 [0; 1], а также покраснение глаз - 0 [0; 1]. Однако после 2-х недель терапии у пациентов обсуждаемой группы отмечалось полное нивелирование проявлений АК (слезотечения, зуда/жжения, покраснения глаз - 0 [0; 0] ( $p=0,001474$ ,  $p=0,001474$ ,  $p=0,007686$ , соответственно) (Таблица 16).

Важно отметить, что положительная динамика клинических проявлений заболевания к концу курса терапии соответствовала достижению контроля заболевания по шкале ВАШ. Так, если исходные параметры по ВАШ соответствовали 7 баллам [6; 9] (неконтролируемое течение), то после проведенного лечения отмечалось статистически значимое снижение показателей до 1 [1; 2] балла ( $p=0,000027$ ) (Таблица 16).

Совокупность представленных результатов в целом согласуется и с данными опросника SNOT-22, позволяющего оценить качество жизни пациентов с АР, результаты которого по окончании курса терапии соответствовали 6 [5; 13] баллам, в то время как исходные его значения достигали 32-х [28; 59] баллов ( $p=0,000027$ ) (Таблица 16).

Далее нами были проанализированы объективные параметры носового дыхания у пациентов с обратимой назальной обструкцией. Исходные параметры СОП на вдохе и выдохе у пациентов этой группы были снижены и составляли 473 [447; 832] мл/сек и 536 [442; 716] мл/сек соответственно. Кроме того, отмечались высокие показатели суммарного сопротивления, которые составляли на вдохе 0,32 [0,18; 0,34] и на выдохе 0,28 [0,21; 0,34] Па/мл/сек, соответственно. В то же время после проведенного курса терапии с применением ИнГКС в сочетании с сАГП II, используемых per os, отмечалось улучшение всех изучаемых параметров ПАРМ. Так, показатели СОП на вдохе и выдохе были статистически значимо выше и достигали нормальных значений (более 700 мл/сек) - 830 [819; 985] ( $p=0,000099$ ) мл/сек и 780 [715; 859] мл/сек ( $p=0,000040$ ). Аналогичные данные были получены и в отношении параметров СС на вдохе и выдохе, которые были достоверно ниже исходных значений и соответствовали 0,18 [0,15; 0,18] Па/мл/сек ( $p=0,000293$ ) и 0,19 [0,17; 0,21] Па/мл/сек ( $p=0,000060$ ) (Таблица 16).

В целом, аналогичные результаты были получены у пациентов группы 2В, у которых согласно проведенному тесту с деконгестантом была обнаружена необратимость назальной обструкции.

Так, при анализе показателей шкалы TNSS исходные значения, характеризующие выраженность заложенности носа соответствовали 3 [2; 3]

баллам. Сопоставимые данные исходно отмечались и в отношении симптомов чихания и водянистых выделений из носа, интенсивность которых была оценена одинаково в 3 [2; 3] балла. Несколько в меньшей степени, на старте терапии, пациентов беспокоил зуд в полости носа - 2 [1; 2]. Однако в последующем, по окончании курса терапии отмечалось достоверное уменьшение выраженности всех симптомов АР: заложенности носа до 1 [0; 2] балла ( $p=0,000463$ ), чихания и водянистых выделений из носа до 0 [0; 1] ( $p=0,000196$ ) и 0,5 [0; 1,5] ( $p=0,002300$ ) баллов, соответственно. Также отмечалась положительная динамика в отношении интенсивности зуда в полости носа, проявления которого к концу 2-х недель терапии практически отсутствовали - 0 [0; 1] ( $p=0,000293$ ) (Таблица 17).

Таблица 17 - Оценка эффективности свободной ИнГКС и сАГП II у пациентов с необратимой назальной обструкцией

Группа 2В, n=20				
Субъективные методы оценки				
Результаты опросников и шкал		До лечения	После лечения	p
		Me [ Q1; Q3 ]	Me [ Q1; Q3 ]	
TNSS	Заложенность носа	3 [2; 3]	1 [0; 2]	0,000463*
	Чихание	3 [2; 3]	0 [0; 1]	0,000196*
	Водянистые выделения	3 [2; 3]	0,5 [0; 1,5]	0,002300*
	Зуд в полости носа	2 [1; 2]	0 [0; 1]	0,000293*
TOSS	Покраснение	1 [0; 2]	0 [0; 0]	0,003346*
	Зуд/жжение	1,5 [0; 3]	0 [0; 0]	0,002218*
	Слезотечение	1 [0; 2]	0 [0; 0]	0,005062*
ВАШ		7 [6; 8]	2 [1; 2,5]	0,000089*
SNOT-22		34 [30; 50]	10,5 [6; 24]	0,000088*
Объективная оценка функции носового дыхания				
Параметры ПАРМ		До лечения	После лечения	p
		Me [ Q1; Q3 ]	Me [ Q1; Q3 ]	
СОП вдох, мл/сек		555 [335; 654]	857 [728; 1081]	0,000089*
СОП выдох, мл/сек		511 [399; 595]	730 [624; 860]	0,000120*
СС вдох, Па/мл/сек		0,27 [0,3; 0,45]	0,17 [0,14; 0,21]	0,000089*
СС выдох, Па/мл/сек		0,30 [0,26; 0,38]	0,21 [0,17; 0,24]	0,000120*

Примечание: Статистическая значимость рассчитана с использованием критерия

Вилкоксона: \*-  $p < 0,001$

Кроме того, на фоне терапии отмечалось полное купирование симптомов аллергического конъюнктивита. Исходные показатели покраснения, зуда/жжение и слезотечения по шкале TOSS пациенты оценивали в 1 [0; 2], 1,5 [0; 3] и 1 [0; 2] балл, соответственно. Но уже по окончании 14 дней терапии указанные параметры соответствовали нулевым значениям: покраснение - 0 [0; 0] ( $p=0,003346$ ), зуд/жжение - 0 [0; 0] ( $p=0,002218$ ), слезотечение - 0 [0; 0] ( $p=0,005062$ ) (Таблица 17).

Аналогично пациентам группы 2А у пациентов с необратимой назальной обструкцией на фоне проводимого лечения также отмечалось достижение контроля АР по данным шкалы ВАШ. Исходно значения ВАШ соответствовали 7 [6; 8] баллам, а уже по окончании 14 дней терапии наблюдалось достоверное снижение указанного параметра до 2 [1; 2,5] баллов ( $p=0,000089$ ).

Закономерно, что явное улучшение клинической симптоматики АР и сопутствующего аллергического конъюнктивита привело к повышению качества жизни пациентов, которое было оценено с помощью опросника SNOT-22, показатели которого по окончании курса терапии соответствовали 10,5 [6; 24] баллам, в то время как исходно его значения достигали 34 [30; 50] баллов ( $p=0,000088$ ) (Таблица 17).

Особого внимания у пациентов этой группы заслуживает анализ динамики показателей объективных методов оценки носового дыхания на фоне проводимого лечения. Важно отметить, что по окончании курса терапии ИнГКС и сАГП II наряду с улучшением клинической симптоматики заболевания у пациентов данной группы отмечалось статистически значимая положительная динамика показателей носового дыхания по результатам ПАРМ. Так, если исходно значения СОП на вдохе и выдохе у пациентов группы 2В составляли 555 [335; 654] мл/сек и 511 [399; 595] мл/сек соответственно. А показатели СС на вдохе и выдохе были не ниже соответственно 0,27 [0,3; 0,45] Па/мл/сек и 0,30 [0,26; 0,38] Па/мл/сек, то после 14 дней терапии показатели СОП на вдохе и выдохе достигали 857 [728; 1081] мл/сек ( $p=0,000089$ ) и 730 [624; 860] мл/сек соответственно ( $p=0,000120$ ). Аналогичная тенденция наблюдалась в отношении

СС на вдохе и выдохе, значения которого по окончании лечения статистически значимо снизились и не превышали 0,17 [0,14; 0,21] Па/мл/сек ( $p=0,000089$ ) и 0,21 [0,17; 0,24] Па/мл/сек ( $p=0,000120$ ), соответственно (Таблица 17).

В последующем нами была проведена сравнительная оценка полученных результатов субъективных и объективных методов оценки носового дыхания, у пациентов с обратимой (Группа 2А) и необратимой (Группа 2В) назальной обструкцией после проведенного лечения. Анализ данных показал отсутствие значимого различия между показателями шкалы TNSS (заложенность носа -  $p=0,157876$ ; чихание -  $p=0,961160$ ; ринорея -  $p=0,487712$ ; зуд в полости носа -  $p=0,617667$ ), TOSS (покраснение -  $p=0,724041$ ; зуд/жжение -  $p=0,855097$ ; слезотечение -  $p=0,941768$ ), ВАШ ( $p=0,242500$ ) и SNOT-22 ( $p=0,113491$ ). Кроме того, важно отметить, что у пациентов обсуждаемых групп не было получено статистически значимых различий и между параметрами объективных методов оценки носового дыхания. Так, у пациентов группы 2А и 2В не было зафиксировано статистически значимого различия между показателями СОП как на вдохе ( $p=0,733187$ ), так и на выдохе ( $p=0,205457$ ). Сопоставимые данные были получены и в отношении СС на вдохе ( $p=0,990286$ ) и выдохе ( $p=0,144029$ ) (Таблица 18).

Таблица 18 - Сравнительная оценка результатов субъективных и объективных параметров носового дыхания после лечения у пациентов с обратимой и необратимой назальной обструкцией

Субъективные методы оценки				
Результаты опросников и шкал		Группа 2А	Группа 2В	p
		n=23	n=20	
		Me [ Q1; Q3 ]	Me [ Q1; Q3 ]	
TNSS	Заложенность носа	1 [0; 1]	1 [0; 2]	0,157876
	Чихание	0 [0; 1]	0 [0; 1]	0,961160
	Водянистые выделения	0 [0; 1]	0,5 [0; 1,5]	0,487712
	Зуд в полости носа	0 [0; 1]	0 [0; 1]	0,617667
TOSS	Покраснение	0 [0; 0]	0 [0; 0]	0,724041
	Зуд/жжение	0 [0; 0]	0 [0; 0]	0,855097
	Слезотечение	0 [0; 0]	0 [0; 0]	0,941768

Продолжение таблицы 18

Субъективные методы оценки			
Результаты опросников и шкал	Группа 2А n=23	Группа 2В n=20	p
	Me [ Q1; Q3 ]	Me [ Q1; Q3 ]	
ВАШ	1 [1; 2]	2 [1; 2,5]	0,242500
SNOT-22	6 [5; 13]	10,5 [6; 24]	0,113491
Объективная оценка функции носового дыхания			
Параметры ПАРМ	Группа 2А n=23	Группа 2В n=20	p
	Me [ Q1; Q3 ]	Me [ Q1; Q3 ]	
СОП вдох, мл/сек	830 [819; 985]	857 [728; 1081]	0,733187
СОП выдох, мл/сек	780 [715; 859]	730 [624; 860]	0,205457
СС вдох, Па/мл/сек	0,18 [0,15; 0,18]	0,17 [0,14; 0,21]	0,990286
СС выдох, Па/мл/сек	0,19 [0,17; 0,21]	0,21 [0,17; 0,24]	0,144029

Примечание: Статистическая значимость рассчитана с использованием теста Манна – Уитни: \* p < 0,05

Таким образом, можно заключить, что используемая в качестве патогенетической терапии АР комбинация интраназальных глюкокортикостероидов в сочетании с антигистаминными препаратами системного действия продемонстрировала свою эффективность как у пациентов с обратимой, так и необратимой назальной обструкцией.

#### **4.3. Сравнительный анализ эффективности различных вариантов медикаментозной патогенетической терапии АР**

Следующим этапом работы явилось проведение сравнительного анализа эффективности применения фиксированной комбинации ИнГКС с ИнаГП, и ИнГКС в сочетании с использованием сАГП II у пациентов с АР, имеющих по результатам теста с деконгестантом обратимую и необратимую назальную обструкцию.

Первоначально сравнительный анализ был проведен между пациентами группы 1А и 2А. Следует отметить, что исходно у пациентов обеих групп по

данным шкалы TNSS степень выраженности клинических проявлений аллергического ринита была сопоставима. Статистически значимой разницы в показателях, характеризующих такие симптомы АР как заложенность носа, чихание, водянистые выделения из носа, зуд в полости носа выявлено не было ( $p=0,280000$ ;  $p=0,131413$ ;  $p=0,275690$ ;  $p=0,718767$  соответственно). Некоторые различия отмечались в интенсивности проявлений сопутствующего аллергического конъюнктивита. В частности, по данным шкалы TOSS, исходные значения покраснения, зуда/жжения глаз были более выраженными у пациентов на старте терапии фиксированной комбинацией ИнГКС с ИнАГП ( $p=0,008594$ ;  $p=0,016656$  соответственно). При этом, между исследуемыми группами не было выявлено различий в отношении выраженности такого симптома аллергического конъюнктивита как слезотечение ( $p=0,495693$ ) (Таблица 19).

Таблица 19 - Сравнительный анализ эффективности фиксированной комбинации ИнГКС-ИнАГП (1А), и свободной комбинации ИнГКС и сАГП II (2А) у пациентов с обратимой назальной обструкцией

Субъективные методы оценки							
Результаты опросников и шкал		До лечения		p	После лечения		p
		Me [ Q1; Q3 ]			Me [ Q1; Q3 ]		
		Группа 1А n=27	Группа 2А n=23		Группа 1А n=27	Группа 2А n=23	
TNSS	Заложенность носа	3 [2; 3]	3 [3; 3]	0,280000	1 [1; 0]	1 [0; 1]	0,770303
	Чихание	2 [2; 3]	3 [2; 3]	0,131413	0 [0; 1]	0 [0; 1]	0,777755
	Водянистые выделения	3 [2; 3]	3 [3; 3]	0,275690	1 [0; 1]	0 [0; 1]	0,755463
	Зуд в полости носа	3 [1; 3]	2 [1; 3]	0,718767	0 [0; 1]	0 [0; 1]	0,572420
TOSS	Покраснение	1 [0; 3]	0 [0; 1]	0,008594*	0 [0; 0]	0 [0; 0]	0,538389
	Зуд/жжение	2 [0; 3]	1 [0; 1]	0,016656*	0 [0; 0]	0 [0; 0]	0,777755
	Слезотечение	1 [0; 2]	1 [0; 2]	0,495693	0 [0; 0]	0 [0; 0]	0,711502
ВАШ		8 [7; 8]	7 [6; 9]	0,953433	2 [1; 2]	1 [1; 2]	0,128943
SNOT-22		42 [27; 64]	32 [28; 59]	1,000000	7 [4; 18]	6 [5; 13]	0,838053

## Продолжение таблицы 19

Объективная оценка функции носового дыхания						
Параметры ПАРМ	До лечения Me [ Q1; Q3 ]		p	После лечения Me [ Q1; Q3 ]		p
	Группа 1A n=27	Группа 2A n=23		Группа 1A n=27	Группа 2A n=23	
СОП вдох, мл/сек	635 [543; 741]	473 [447; 832]	0,169971	930 [870; 1202]	830 [819; 985]	0,015792*
СОП выдох, мл/сек	498 [442; 668]	536 [442; 716]	0,647360	854 [691; 933]	780 [715; 859]	0,284355
СС вдох, Па/мл/сек	0,24 [0,20; 0,28]	0,32 [0,18; 0,34]	0,220083	0,16 [0,12; 0,17]	0,18 [0,15; 0,18]	0,012719*
СС выдох, Па/мл/сек	0,30 [0,22; 0,34]	0,28 [0,21; 0,34]	0,800231	0,18 [0,16; 0,22]	0,19 [0,17; 0,21]	0,254822

Примечание: Статистическая значимость рассчитана с использованием теста

Манна – Уитни: \*-  $p < 0,05$

Обе группы были сопоставимы по результатам исходных показателей ВАШ ( $p=0,953433$ ), а также данных опросника SNOT-22 ( $p=1,000000$ ) (Таблица 19).

Аналогичные результаты были получены у пациентов 1А и 2А групп и в отношении исходных данных объективных параметров назальной проходимости, исследованных с помощью метода передней активной риноманометрии: СОП вдох ( $p=0,169971$ ), СОП выдох ( $p=0,647360$ ), СС вдох ( $p=0,220083$ ), СС выдох ( $p=0,800231$ ) (Таблица 19).

Как нами ранее упоминалось после проведенного лечения по данным валидизированных опросников и шкал, в обеих группах отмечалась положительная динамика клинических проявлений АР. При этом сравнительный анализ показателей шкалы TNSS продемонстрировал отсутствие значимых различий в отношении всех назальных проявлений АР после проведенного курса терапии: заложенности носа ( $p=0,770303$ ), чихания ( $p=0,777755$ ), ринореи ( $p=0,755463$ ), зуда в полости носа ( $p=0,572420$ ) (Таблица 19).

Сопоставимыми оказались результаты и по шкале TOSS. Статистически значимой разницы в эффективности купирования таких симптомов аллергического конъюнктивита как покраснение, зуд/жжение глаз, слезотечение выявлено не было ( $p=0,538389$ ;  $p=0,777755$ ;  $p=0,711502$  соответственно) (Таблица 19).

Таким образом, в обеих группах положительная динамика субъективной оценки симптомов АР позволила по шкале ВАШ расценить течение АР как контролируемое ( $p=0,128943$ ), а по шкале SNOT-22 у пациентов и группы 1А и группы 2А было зарегистрировано улучшение качества жизни ( $p=0,838053$ ) (Таблица 19).

В то же время, важно отметить, что при проведении анализа динамики изменений значений ВАШ в каждой группе были выявлены определенные различия. Так, у пациентов с обратимой назальной обструкцией получающих фиксированную комбинацию ИнГКС и ИнАГП (группа 1А), было зафиксировано достижение контроля уже на 2-й день лечения, в то время как пациенты группы 2А достигли контроля только на 4-й день терапии. (Рисунок 5).

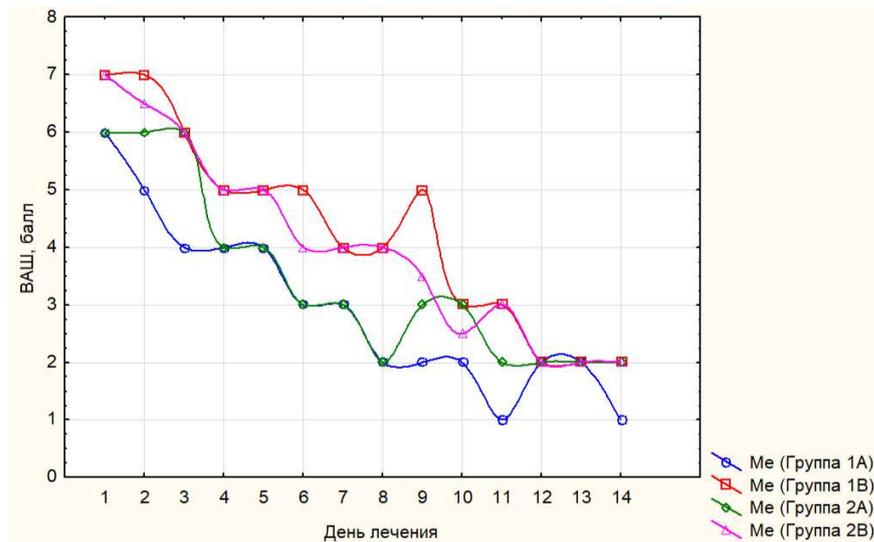


Рисунок 5 - Динамика изменения балла ВАШ у пациентов с обратимой и необратимой назальной обструкцией в зависимости от варианта лечения

Статистически значимые различия были выявлены и при анализе данных объективной оценки носового дыхания у пациентов обсуждаемых групп. Так,

пациенты, получающие фиксированную комбинацию ИнГКС-ИнаГП, продемонстрировали лучшие результаты СОП и СС на вдохе по сравнению с группой пациентов, использующих свободную комбинацию ИнГКС и сАГП II ( $p=0,015792$ ;  $p=0,012719$  соответственно) (Таблица 19).

Далее нами был проведен сравнительный анализ у пациентов с необратимой назальной обструкцией, получающих фиксированную комбинацию ИнГКС-ИнаГП (группа 1В), и свободную комбинацию ИнГКС в сочетании с сАГП II (группа 2В).

По результатам валидизированных опросников и шкал на старте терапии у пациентов обеих групп статистически значимых различий в интенсивности проявлений симптомов АР зафиксировано не было (Таблица 20).

Таблица 20 - Сравнительный анализ эффективности фиксированной комбинации ИнГКС-ИнаГП (1В) и свободной комбинации ИнГКС и сАГП II (2В) у пациентов с необратимой назальной обструкцией

Субъективные методы оценки							
Результаты опросников и шкал		До лечения		p	После лечения		p
		Me [ Q1; Q3 ]			Me [ Q1; Q3 ]		
		Группа 1В n=19	Группа 2В n=20		Группа 1В n=19	Группа 2В n=20	
TNSS	Заложенность носа	3 [2; 3]	3 [2; 3]	0,855085	1 [0; 2]	1 [0; 2]	0,391459
	Чихание	3 [2; 3]	3 [2; 3]	0,844076	0 [0; 1]	0 [0; 1]	0,683704
	Водянистые выделения	3 [1; 3]	3 [2; 3]	0,888275	0 [0; 0]	0,5 [0;1,5]	0,106180
	Зуд в полости носа	1 [0; 2]	2 [1; 2]	0,237962	0 [0; 0]	0 [0; 1]	0,456523
TOSS	Покраснение	0 [0; 1]	1 [0; 2]	0,122259	0 [0; 0]	0 [0; 0]	0,603200
	Зуд/жжение	1 [0; 1]	1,5 [0; 3]	0,151866	0 [0; 0]	0 [0; 0]	0,431439
	Слезотечение	0 [0; 1]	1 [0; 2]	0,196189	0 [0; 0]	0 [0; 0]	0,427568
ВАШ		7 [7; 8]	7 [6; 8]	0,683704	2 [1; 4]	2 [1;2,5]	0,332363
SNOT-22		36 [24; 53]	34 [30; 50]	0,955186	7[4; 22]	10,5[6;24]	0,407174

## Продолжение таблицы 20

Объективная оценка функции носового дыхания						
Параметры ПАРМ	До лечения Me [ Q1; Q3 ]		p	После лечения Me [ Q1; Q3 ]		p
	Группа 1В n=19	Группа 2В n=20		Группа 1В n=19	Группа 2В n=20	
СОП вдох, мл/сек	576 [384; 658]	555 [335; 654]	0,642928	613 [274;663]	857 [728;1081]	0,000012*
СОП выдох, мл/сек	481 [307; 590]	511 [399; 595]	0,391459	506 [472;622]	730 [624; 860]	0,000710*
СС вдох, Па/мл/сек	0,25 [0,22; 0,3]	0,27 [0,3; 0,45]	0,564615	0,24 [0,23; 0,54]	0,17 [0,14; 0,21]	0,000013*
СС выдох, Па/мл/сек	0,32 [0,25; 0,49]	0,30 [0,26; 0,38]	0,448072	0,30 [0,24; 0,32]	0,21 [0,17; 0,24]	0,000827*

Примечание: Статистическая значимость рассчитана с использованием теста Манна – Уитни: \*-  $p < 0,05$

Исходные показатели шкалы TNSS были сопоставимы: заложенность носа ( $p=0,855085$ ), чихание ( $0,844076$ ), водянистые выделения ( $p=0,888275$ ), зуд в полости носа ( $p=0,237962$ ) (Таблица 20).

Аналогичные данные были получены и в отношении проявлений аллергического конъюнктивита: покраснение ( $p=0,122259$ ), зуд/жжение ( $p=0,151866$ ), слезотечение ( $p=0,196189$ ). Кроме того, не было зарегистрировано достоверного различия в исходных показателях ВАШ ( $p=0,683704$ ) и SNOT-22 ( $p=0,955186$ ) (Таблица 20).

При сравнительном анализе объективных параметров носового дыхания обе группы также были сопоставимы по данным передней активной риноманометрии: СОП вдох ( $p=0,642928$ ), СОП выдох ( $p=0,391459$ ), СС вдох ( $p=0,564615$ ), СС выдох ( $p=0,448072$ ) (Таблица 20).

Следует отметить, что сопоставимыми оказались параметры субъективной оценки проявлений АР у пациентов обеих групп и после курса проведенной

терапии. Так, результаты шкалы TNSS в обеих группах не имели статистически значимых различий: заложенность носа ( $p=0,391459$ ), чихание ( $p=0,683704$ ), водянистые выделения из носа ( $p=0,106180$ ), зуд в полости носа ( $p=0,456523$ ). Аналогичные данные были получены и в отношении симптомов аллергического конъюнктивита, о чем свидетельствовали показатели шкалы TOSS: покраснение ( $p=0,603200$ ), зуд/жжение глаз ( $p=0,431439$ ), слезотечение ( $p=0,427568$ ) (Таблица 20).

Сопоставимыми оказались и данные шкалы ВАШ и SNOT-22 ( $p=0,332363$  и  $p=0,407174$ , соответственно). При этом результаты шкалы ВАШ, соответствующие 5 баллам (в отличие от пациентов группы 1А и 2А) были достигнуты пациентами обеих групп одновременно на 4-й день терапии (Рисунок 5).

Статистически значимые различия у пациентов групп 1В и 2В были обнаружены и при проведении сравнительного анализа объективных параметров носового дыхания. Так, пациенты с необратимой назальной обструкцией, получающие свободную комбинацию ИнГКС и системных АГП II, по окончании курса лечения имели более высокие показатели СОП на вдохе и выдохе, по сравнению с пациентами, которым была назначена топическая терапия с применением фиксированной комбинации ИнГКС и ИнАГП ( $p=0,000012$ ;  $p=0,000710$  соответственно). Аналогичные данные были получены и в отношении показателей суммарного сопротивления на вдохе и выдохе, значения которых были достоверно ниже у пациентов, получающих свободную комбинацию ИнГКС и системных АГП II ( $p=0,000013$ ;  $p=0,000827$  соответственно) (Таблица 20).

Таким образом, проведенный нами сравнительный анализ показал, что у пациентов с обратимой назальной обструкцией предпочтительным вариантом терапии является использование фиксированной комбинации ИнГКС и ИнАГП. Назначение указанного метода патогенетической терапии заболевания позволяет достичь полного контроля АР, как по данным субъективных методов оценки, так и по объективным параметрам ПАРМ в максимально короткие сроки, уже на 2-й день терапии. В свою очередь, у пациентов с необратимой назальной обструкцией

в качестве патогенетической медикаментозной терапии более эффективным вариантом лечения может быть назначение ИнГКС в сочетании с применением системных АГП II. Данная комбинация средств медикаментозной патогенетической терапии наряду с положительной динамикой основных симптомов АР и сопутствующего АК, оцененных с помощью валидизированных опросников и шкал, позволяет получить более значимое улучшение и объективных параметров носового дыхания и, тем самым, достичь полного контроля заболевания.

#### **4.4. Эффективность аллерген-специфической иммунотерапии у пациентов с АР. Характеристика прогностических маркеров эффективности АСИТ на этапе формирования ранней иммунологической толерантности**

Оценка клинической эффективности АСИТ у пациентов с АР осуществлялась с помощью валидизированной шкалы CSMS. В исследование с учетом критериев включения и невключения вошло 30 пациентов с аллергическим ринитом среднетяжелого течения в возрасте от 19 до 60 лет (27 [19; 35]), из них 16 (53,3%) женщин и 14 (46,7%) мужчин. Исходные показатели шкалы CSMS у наблюдаемых пациентов отражали высокий уровень выраженности клинических проявлений аллергического риноконъюнктивита и потребности в медикаментозной терапии - общий балл (dSS+dMS) соответствовал 3,75 [3,33; 4,5] баллам. При этом в наибольшей степени беспокоили такие клинические проявления АР как чихание и водянистые выделения из носа: исходно интенсивность чихания пациенты оценивали в 3,00 [2; 3] балла, что соответствует максимальным значениям шкалы CSMS, а степень выраженности водянистых выделений из носа - в 2,50 [1; 3] балла. В достаточно высокой степени была выражена и заложенность носа, которая также значимо влияет на качество жизни пациентов с АР, интенсивность данного симптома соответствовала 2,00 [2; 3] баллам. Аналогичные результаты были получены и в отношении другого

симптома АР - зуда в полости носа, выраженность которого соответствовала 2,00 [1; 2] баллам (Таблица 21).

Таблица 21 - Показатели шкалы CSMS исходно и через 6 месяцев от начала АСИТ

Показатели шкалы (CSMS)	Данные		p
	Исходно Me [Q1;Q2], n =30	Ч/з 6 мес. АСИТ Me [Q1;Q2], n =30	
Зуд в полости носа	2,00 [1; 2]	1,00 [0; 1]	0,000477*
Чихание	3,00 [2; 3]	1,00 [1; 2]	0,000270*
Ринорея	2,50 [1; 3]	1,00 [0; 1]	0,000201*
Заложенность носа	2,00 [2; 3]	1,00 [1; 1]	0,000099**
Зуд/покраснение глаз	2,50 [1; 3]	1,00 [0; 1]	0,000193*
Слезотечение	2,00 [1; 3]	0,00 [0; 1]	0,000080**
dSS	2,00 [1,5; 2,5]	0,83 [0,67; 1,17]	0,000003**
dMS	2,00 [1; 2]	1,00 [0; 2]	0,000196*
Общ.б. (dSS+dMS)	3,75 [3,33; 4,5]	1,83 [1,17; 2,67]	0,000002**

Примечание: Статистическая значимость рассчитана с использованием критерия Вилкоксона: \*- p <0,001 и \*\* - p < 0,0001

У 46,7% пациентов с АР (14 человек) были зафиксированы проявления сопутствующего аллергического конъюнктивита, которые согласно данным шкалы CSMS также имели достаточно высокую степень выраженности. Так, исходно такие симптомы как зуд/покраснение глаз, слезотечение пациенты оценивали в 2,50 [1; 3] и 2,00 [1; 3] балла соответственно (Таблица 21).

Однако, в последующем, на фоне проведения АСИТ у всех пациентов с АР было зарегистрировано значимое уменьшение выраженности назальных и конъюнктивальных симптомов, а также сокращение объема медикаментозной терапии АР. Общий балл CSMS соответствовал 1,83 [1,17; 2,67], (p=0,000002). При этом, было отмечено существенное уменьшение кратности чихания и интенсивности ринореи до 1,00 [1; 2], (p=0,000270) и 1,00 [0; 1], (p=0,000201) баллов, соответственно. Сопоставимые данные были получены и в отношении симптомов заложенности и зуда полости носа, интенсивность которых оценивалась не более чем в 1,00 [1; 1] балл, (p=0,000099) и 1,00 [0; 1] балл, (p=0,000477), соответственно (Таблица 21).

Важно отметить, что на фоне АСИТ также было зарегистрировано значимое уменьшение выраженности симптомов сопутствующего конъюнктивита: интенсивность слезотечения снизилась до 0,00 [0; 1] баллов, ( $p=0,000080$ ), а зуда/покраснения глаз до 1,00 [0; 1] баллов, ( $p=0,000193$ ) (Таблица 21).

Таким образом, полученные данные продемонстрировали высокую клиническую эффективность АСИТ уже через 6 месяцев от момента инициации терапии.

Одновременно с оценкой терапевтической эффективности АСИТ нами было осуществлено исследование уровня отдельных цитокинов, секретируемых основными адаптивными субпопуляциями лимфоцитов: Th1 (IFN- $\gamma$ ), Th2 (IL-4 и IL-13), IL-12, продуцируемого антиген-презентирующими дендритными клетками, а также IL-10 и TGF- $\beta$ , секретируемых Treg и Breg лимфоцитами. Кроме того, нами были исследованы уровни аллерген-специфических IgG4 исходно и через 6 месяцев от начала АСИТ.

Анализ полученных результатов показал, что уровень IL-12 и IFN- $\gamma$  исходно у пациентов с АР составил 0,140 [0,11; 0,22] пг/мл и 1,990 [1,39; 2,49] пг/мл, соответственно. Через 6 месяцев нами было отмечено статистически значимое повышение уровня IL-12 до 0,56 [0,30; 0,68] пг/мл ( $p=0,000002$ ), при этом отмечалась тенденция к повышению уровня IFN- $\gamma$  до 2,36 [1,88; 3,57] пг/мл, однако статистической значимости различий, полученных данных, нам выявить не удалось (Рисунок 6).

Ожидаемым оказалась динамика ключевого цитокина Th2 лимфоцитов – IL-4, исходный уровень которого у пациентов с АР соответствовал 2,24 [2,07; 2,52] пг/мл, а уже через 6 месяцев от момента инициации АСИТ его уровень статистически значимо снизился до 1,69 [1,46; 1,85] ( $p=0,000024$ ). В то же время, динамика другого цитокина Th2 лимфоцитов - IL-13 показала повышение этого показателя по сравнению с исходным уровнем. Так, если изначально уровень IL-13 соответствовал 0,030 [0,03; 0,05] пг/мл, то через 6 месяцев от начала АСИТ его значения увеличились до 0,08 [0,04; 0,11] пг/мл ( $p=0,000541$ ) (Рисунок 6).

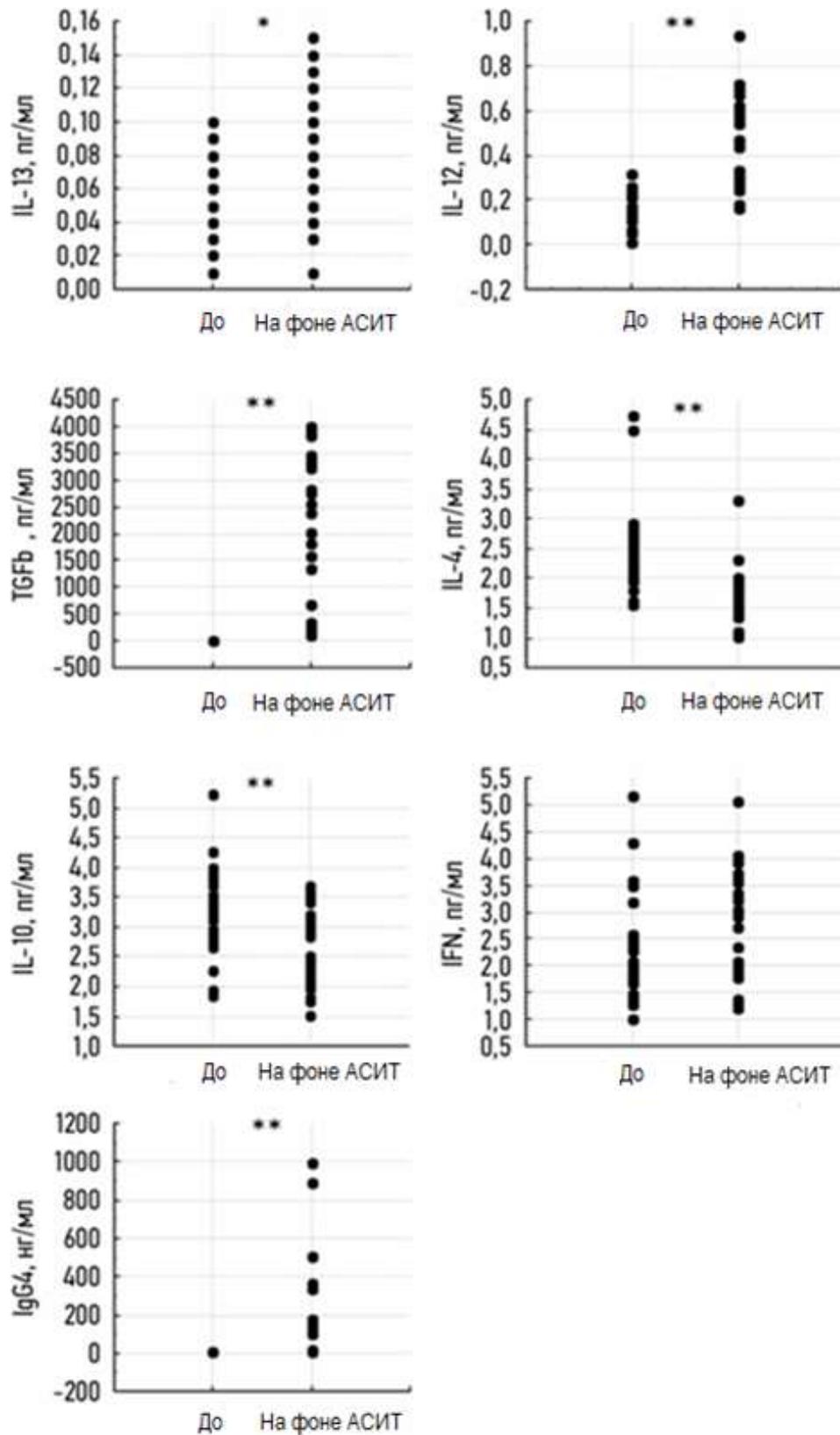


Рисунок 6 - Динамика цитокинового профиля и asIgG4 на фоне проведения АСИТ

Примечание: Статистическая значимость рассчитана с использованием критерия Вилкоксона: \*-  $p < 0,001$  и \*\* -  $p < 0,0001$

Учитывая известные механизмы влияния АСИТ на иммунологические процессы при аллергических заболеваниях, особое внимание нами было уделено исследованию уровня «супрессорных» противовоспалительных цитокинов TGF- $\beta$  и IL-10. Анализ полученных результатов показал, что исходно значения TGF- $\beta$  соответствовали 9,060 [7,90; 10,21] пг/мл, а IL-10 - 3,375 [2,91; 3,79] пг/мл. В последующем, через 6 месяцев от начала АСИТ нами было зарегистрировано существенное увеличение уровня TGF- $\beta$ , значения которого достигали 2008,51 [355,6; 3364,17] пг/мл ( $p=0,000002$ ), что косвенно может указывать на активацию в первую очередь Т-регуляторных клеток. В то же время ожидаемого повышения уровня IL-10 нам выявить не удалось. Напротив, отмечалась тенденция к его снижению до 2,38 [2,03; 3,00] пг/мл ( $p=0,000020$ ) (Рисунок 6).

Кроме того, проведенная аллерген-специфическая иммунотерапия привела к статистически значимому увеличению уровня другого известного биомаркера эффективности АСИТ – аллерген-специфического IgG4. Так, исходный уровень asIgG4 соответствовал 5,050 [4,30; 7,90] нг/мл, а уже через 6 месяцев лечения его значения достигали 14,95 [12,10; 163,35] нг/мл ( $p=0,000003$ ) (Рисунок 6).

Следующим этапом нашей работы стала попытка выявить взаимосвязь между полученными изменениями цитокинового профиля, уровнем asIgG4 и клиническими параметрами эффективности АСИТ. Так, было обнаружено наличие отрицательной корреляционной связи средней силы между баллом выраженности назальных и конъюнктивальных симптомов – dSS, и уровнем IL-12 ( $r= -0,536$ ,  $p=0,0000103$ ), TGF- $\beta$  ( $r= -0,641$ ,  $p=0,0000000$ ). Также была выявлена положительная корреляционная связь средней силы между dSS и уровнем IL-4 ( $r=0,553$ ,  $p=0,0000047$ ) (Рисунок 7).

Другие анализируемые цитокины – IL-10 и IL-13, а также IgG4, имели слабую корреляционную связь с показателями шкалы dSS ( $r= 0,306$ ,  $p=0,0174698$ ;  $r=-0,287$ ,  $p=0,0260302$ ;  $r=-0,496$ ,  $p=0,0000553$  соответственно). В свою очередь, между значениями балла шкалы dSS и уровнем IFN- $\gamma$  какой-либо взаимосвязи установить не удалось ( $r=-0,119$ ;  $p=0,3635124$ ) (Таблица 22).

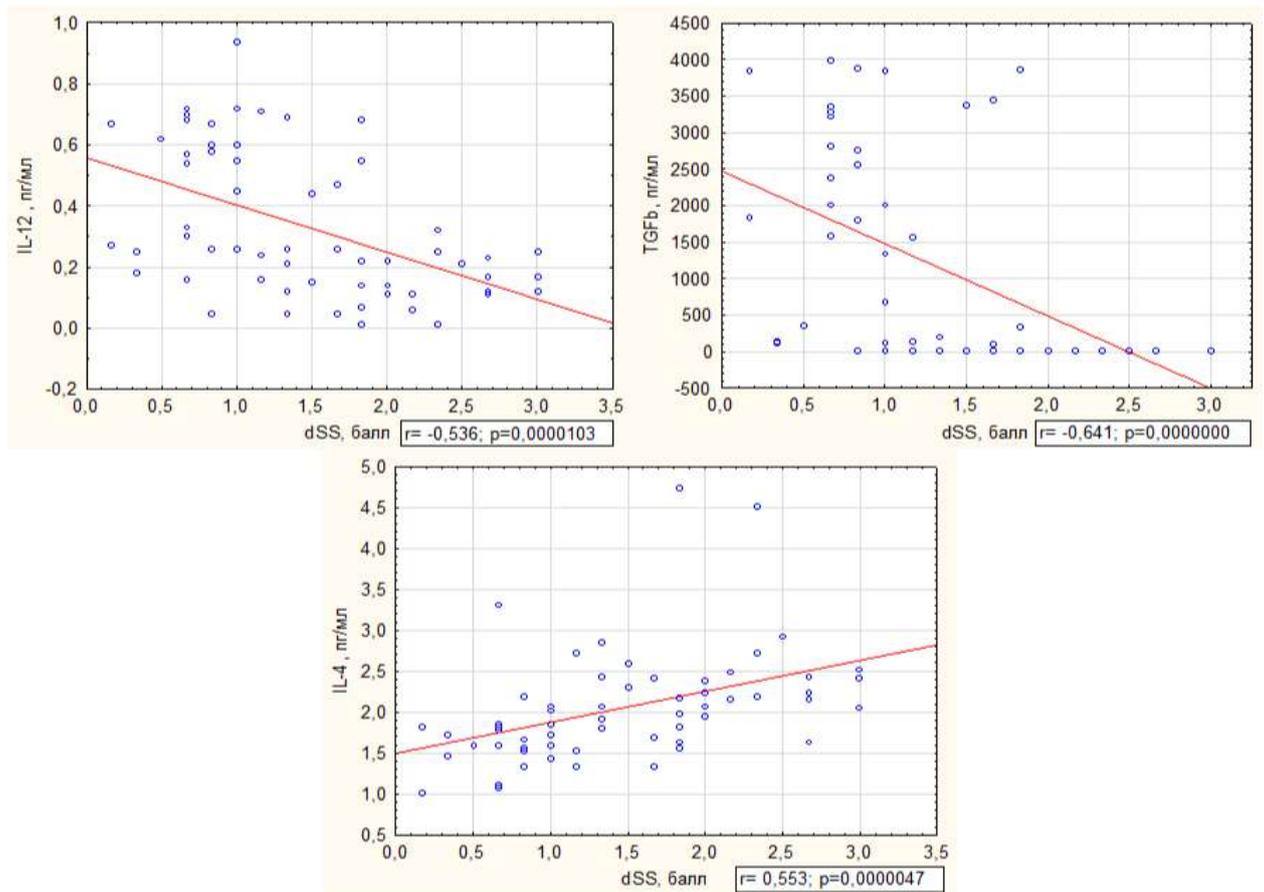


Рисунок 7 - Корреляционный анализ данных шкалы dSS и уровня интерлейкинов IL-12, TGF-β, IL-4

Таблица 22 - Корреляционный анализ содержания биомаркеров эффективности АСИТ и данных шкалы CSMS

Биомаркер эффективности АСИТ, n=30	Коэффициент корреляции Спирмена (r)		
	dSS	dMS	Общий балл (SS+MS)
IL-13	-0,287	-0,188	-0,296
	p=0,0260302*	p=0,1493700	p=0,0217631*
IL-12	-0,536	-0,472	-0,625
	p=0,0000103*	p=0,0001389*	p=0,0000001*
TGF-β	-0,641	-0,405	-0,640
	p=0,0000000*	p=0,0013316*	p=0,0000000*
IL-4	0,553	0,444	0,601
	p=0,0000047*	p=0,0003764*	p=0,0000004*

## Продолжение таблицы 22

Биомаркер эффективности АСИТ, n=30	Коэффициент корреляции Спирмена (r)		
	dSS	dMS	Общий балл (SS+MS)
IL-10	0,306	0,365	0,411
	p=0,0174698*	p=0,0041818*	p=0,0010953*
IFN- $\gamma$	-0,119	0,023	-0,055
	p=0,3635124	p=0,8635735	p=0,6776907
asIgG4	-0,496	-0,366	-0,529
	p=0,0000553*	p=0,0040692*	p=0,0000139*

Примечание: В таблице представлены коэффициент корреляции Спирмена (r) и статистическая значимость (p-value) корреляционной связи: \*- p < 0,05

Далее нами был проведен корреляционный анализ между показателем шкалы CSMS, характеризующим потребность в медикаментозной терапии (dMS), и уровнем изучаемых цитокинов и asIgG4. Согласно полученным данным была обнаружена отрицательная корреляционная связь слабой силы между баллом шкалы dMS и уровнем IL-12, TGF- $\beta$ , а также asIgG4 ( $r=-0,472$ ,  $p=0,0001389$ ;  $r=-0,405$ ,  $p=0,0013316$ ;  $r=-0,366$ ,  $p=0,0040692$  соответственно) и положительная корреляционная связь слабой силы между dMS и уровнем IL-4, IL-10 ( $r=0,444$ ,  $p=0,0003764$ ;  $r=0,365$ ,  $p=0,0041818$ ). При этом между значениями шкалы dMS и уровнем IFN- $\gamma$ , а также IL-13 взаимосвязь продемонстрировать не удалось ( $r=0,023$ ,  $p=0,8635735$ ;  $r=-0,188$ ,  $p=0,1493700$ ) (Таблица 22).

Однако, при анализе взаимосвязи общего балла шкалы CSMS (dSS+dMS) и изучаемых биомаркеров нами была выявлена отрицательная корреляционная связь умеренной силы между общим баллом шкалы CSMS и уровнем IL-12 ( $r=-0,625$ ;  $p=0,0000001$ ), TGF- $\beta$  ( $r=-0,640$ ;  $p=0,0000000$ ), а также asIgG4 ( $r=-0,529$ ;  $p=0,0000139$ ). Кроме того, была установлена положительная корреляционная связь умеренной силы между показателем общего балла шкалы CSMS и уровнем IL-4 ( $r=0,601$ ;  $p=0,0000004$ ) (Рисунок 8).

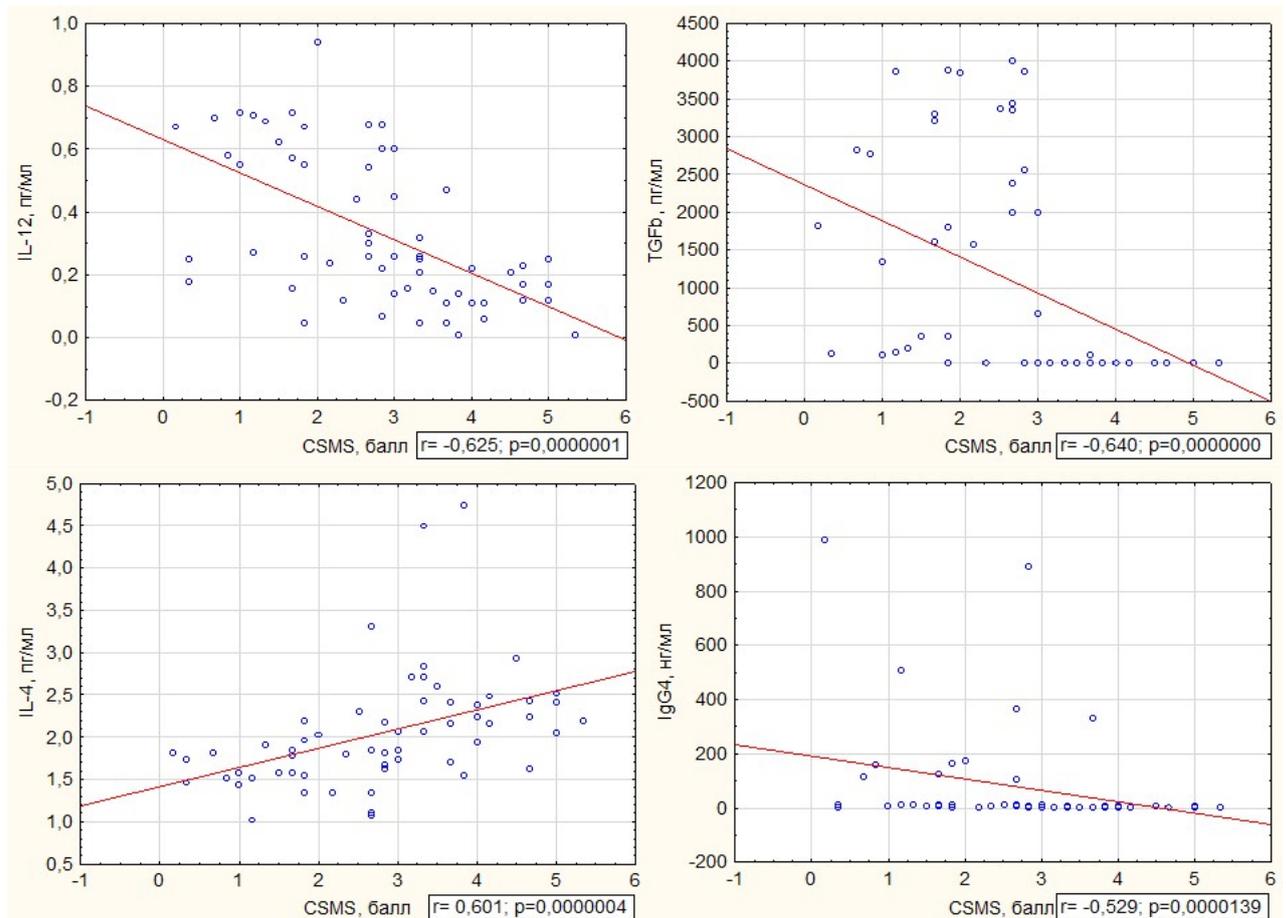


Рисунок 8 - Корреляционный анализ данных общего балла шкалы CSMS и уровня IL-12, TGF-β, IL-4, а также asIgG4

В свою очередь уровни IL-10 и IL-13 имели слабую корреляционную связь со значениями общего балла шкалы CSMS ( $r = 0,411$ ;  $p = 0,0010953$ , и  $r = -0,296$ ;  $p = 0,0217631$ , соответственно), а между значениями общего балла шкалы CSMS и IFN-γ какой-либо взаимосвязи установить не удалось ( $r = -0,055$ ;  $p = 0,6776907$ ) (Таблица 22).

В дополнении к корреляционному анализу для изучения взаимосвязи между наблюдениями и изучаемыми признаками был применен многомерный анализ данных - метод главных компонент, по результатам которого были получены графики счетов (координаты наблюдений) и нагрузок (координаты переменных). Исходя из графика счетов отчетливо прослеживается разделение наблюдений на 2 кластера. Так, кластер красного цвета представляет собой наблюдения до назначения АСИТ, а кластер зелёного цвета - на фоне проведения АСИТ.

Подобное расположение кластеров по разные стороны от начала координат свидетельствует о значимом изменении изучаемых параметров у наблюдаемых пациентов в процессе проведения АСИТ (Рисунок 9).

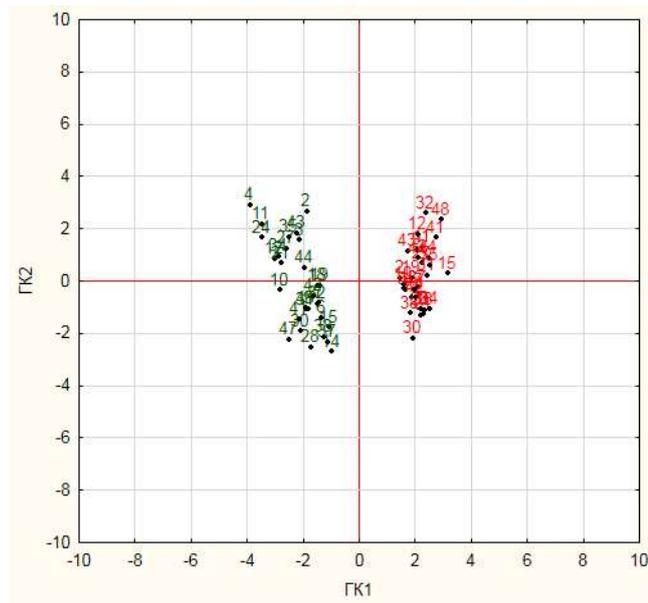


Рисунок 9 - График счетов в пространстве GK1–GK2

Примечание: GK1/2 — первая/вторая главная компонента

В свою очередь график нагрузок позволяет интерпретировать скрытую первую главную компоненту (GK1), которая показывает, каким образом АСИТ влияет на изучаемые параметры. Из рисунка видно, что в процессе проведения иммунотерапии аллергенами тесно взаимосвязанными оказались такие переменные, как показатель общего балла шкалы CSMS и уровни цитокинов IL-12 и TGF- $\beta$ , поскольку все они имеют нагрузки выше 0,7 по обе стороны оси GK1. Таким образом, мы видим, что через 6 месяцев после инициации АСИТ общий балл шкалы CSMS снижается, а показатели IL-12 и TGF- $\beta$ , напротив, возрастают (Рисунок 10).

Вторая главная компонента (GK2) перпендикулярна первой и, следовательно, свидетельствует об отсутствии связи отдельных изучаемых параметров с проводимой АСИТ. Так, значения IFN- $\gamma$ , имеющие максимальную нагрузку на эту ось, можно считать не изменяющимися в процессе лечения. В

свою очередь переменные, характеризующие уровни IL-10, IL-13 и IL-4, имеют перекрёстные нагрузки на обе главные компоненты, что свидетельствует о меньшей степени влияния изменений уровня указанных цитокинов на результат лечения. Наименьшую нагрузку на обе главные компоненты (ГК1 и ГК2) имеет asIgG4, из чего следует, что повышение указанного параметра на этапе формирования ранней толерантности к аллергену не столь значимо влияет на исход лечения пациентов с аллергическим ринитом. Кроме того, можно отметить, что близкое взаимное расположение на графике нагрузок таких пар цитокинов, как IL-10 и IL-4, а также IL-12 и TGF- $\beta$ , свидетельствует об их положительной корреляции (Рисунок 10).

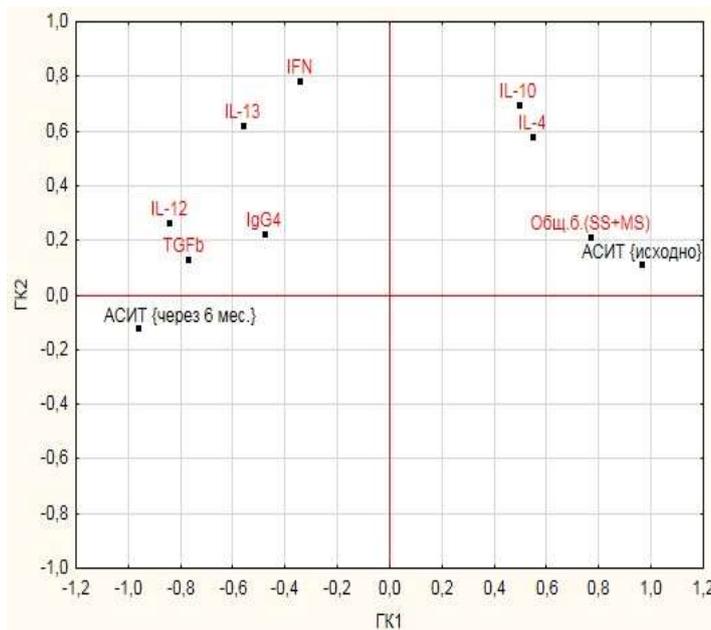


Рисунок 10 - График нагрузок в пространстве ГК1–ГК2

Примечание: ГК1/2 — первая/вторая главная компонента

Таким образом, анализ полученных результатов показал, что АСИТ является высокоэффективным методом патогенетического лечения пациентов с аллергическим ринитом. Положительная динамика всех симптомов аллергического ринита отмечается уже в первый сезон полликации после её инициации. Выраженный терапевтический эффект АСИТ у пациентов с

аллергическим ринитом был ассоциирован со статистически значимым повышением уровней TGF- $\beta$ , IL-12, а также умеренным повышением аллергенспецифических IgG4 при снижении уровня IL-4, что позволяет сделать заключение о клинической значимости указанных маркеров при формировании ранней толерантности к аллергенам.

#### **4.5. Алгоритм выбора средств патогенетической терапии АР с учетом клиничко-функциональных особенностей его течения**

Проведенный сравнительный анализ эффективности различных вариантов патогенетической терапии у пациентов с АР, позволил сформулировать алгоритм выбора средств патогенетической терапии заболевания с учетом клиничко-функциональных особенностей его течения в форме программы ЭВМ, на которую в последующем было получено свидетельство государственной регистрации №2023683545 от 08.11.2023 г. (Приложение 1).

Согласно данному алгоритму после установления диагноза АР интермиттирующего/персистирующего течения, средней/тяжелой степени тяжести предлагается оценить степень выраженности симптомов АР с помощью шкалы ВАШ, а также провести объективную оценку назальной проходимости с помощью ПАРМ (Приложение 2).

В последующем после фиксации назальной обструкции обязательным этапом диагностического алгоритма является проведение теста с деконгестантом, по результатам которого все пациенты с АР делятся на 3 группы. Первую группу составляют пациенты, имеющие обратимость назальной обструкции (тест с деконгестантом положительный). Во вторую группу входят пациенты, у которых получен отрицательный результат теста с деконгестантом (необратимая обструкция). И третью группу составляют пациенты, у которых после проведения теста с деконгестантом отмечается усиление назальной обструкции.

Для пациентов 1-й группы (выявлена обратимость назальной обструкции), на старте терапии препаратом выбора является назначение фиксированной

комбинации ИнГКС-ИнаГП. В последующем по окончании курса терапии необходимо вновь оценить уровень контроля заболевания с применением ВАШ и ПАРМ. В случае, если контроль заболевания удалось достичь, необходимо рассмотреть вопрос о проведении АСИТ причинно-значимым аллергеном. В случае же, если результаты ВАШ превышает 5 баллов, а по показателям ПАРМ имеются признаки назальной обструкции, или если значения ВАШ менее 5 баллов (контроль АР), но при этом нет или наблюдается недостаточный прирост воздушного потока и нет снижения сопротивления по данным ПАРМ – целесообразно продолжить применение фиксированной комбинации ИнГКС-ИнаГП и дополнительно рассмотреть вопрос назначения АЛП. В последующем необходимо вновь оценить уровень контроля заболевания по ВАШ и ПАРМ. Если контроль АР достигнут, необходимо решить вопрос о возможности проведения АСИТ. В том случае, если, несмотря на проведенный курс комбинированной медикаментозной терапии, достичь контроля заболевания не удалось, что, вероятно, свидетельствует о высокой степени выраженности аллергического воспаления у данного пациента - в этом случае целесообразно решить вопрос о назначении ГИБП – омализумаба и, в последующем, при достижении контроля АР вновь рассмотреть возможность проведения АСИТ, в том числе и на фоне продолжения терапии ГИБП.

Для пациентов 2-й группы, имеющих отрицательный результат теста с деконгестантом (назальная обструкция необратима) в рамках диагностического алгоритма до назначения патогенетической медикаментозной терапии обязательным этапом является назначение консультации врача оториноларинголога для проведения детального обследования на предмет выявления возможных структурных деформаций полости носа у данного конкретного пациента и решения вопроса о необходимости оперативного вмешательства. В случае выявления таковых и отсутствии показаний к оперативному лечению, у этих пациентов в качестве стартовой патогенетической медикаментозной терапии целесообразно выбрать назначение ИнГКС в сочетании сАГП II. В последующем, по окончании курса лечения необходимо оценить

уровень контроля АР с использованием шкалы ВАШ и ПАРМ. В случае, если контроля заболевания достичь удалось, необходимо решить вопрос о проведения АСИТ. В ситуации, если контроль АР отсутствует – целесообразно продолжить терапию указанной комбинацией и рассмотреть возможность увеличения объема медикаментозной терапии за счет назначения АЛП. Далее с применением субъективных и объективных методов оценки (ВАШ и ПАРМ) вновь необходимо решить вопрос о наличии или отсутствии контроля АР. Если контроль заболевания достигнут – врач должен решить вопрос о возможности проведения АСИТ. В случае отсутствия контроля целесообразно повторное направление к ЛОР врачу для решения вопроса о хирургическом лечении.

И, наконец, 3-я группа пациентов, у которых после проведения теста с деконгестантом было зафиксировано усиление назальной обструкции. У данной категории пациентов после исключения диагноза сопутствующего медикаментозного ринита также необходимо назначение консультации ЛОР врача для выявления возможных структурных изменений полости носа. Если таковые не диагностированы, то дальнейший алгоритм принятия решений соответствует пошаговому алгоритму, сформулированному для пациентов первой группы. Соответственно, если в ходе проведенного обследования были зафиксированы те или иные структурные деформации полости носа – в этом случае необходимо следовать пошаговому алгоритму, сформулированному для пациентов 2-й группы.

Таким образом, представленный алгоритм позволяет осуществить дифференцированный подход к выбору средств патогенетической терапии АР среднего/тяжелого течения с учетом клинико-функциональных особенностей его течения в цели достижения полного контроля заболевания в максимально короткие сроки.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Аллергический ринит, являясь одним из наиболее распространенных хронических заболеваний верхних дыхательных путей, существенно снижает качество жизни пациентов, приводит к значимым социально-экономическим проблемам и выступает одним из факторов риска развития бронхиальной астмы и других заболеваний ЛОР органов. В настоящее время в актуальных согласительных документах сформулированы основные подходы к диагностике и лечению АР, тем не менее, несмотря на существующие достижения в этой области, анализ данных реальной клинической практики, а также недавно проведенные эпидемиологические исследования, показывают актуальность ряда нерешенных вопросов. Так, высокая распространенность АР в популяции продолжает ассоциироваться с гиподиагностикой заболевания [259]. При этом проблема поздней диагностики АР включает несколько аспектов: часто имеет место отсроченное обращение пациентов за медицинской помощью, несмотря на существующие длительные симптомы заболевания, особенно при его интермиттирующем течении. В свою очередь, недооценка степени тяжести проявлений АР при установленном диагнозе заболевания, приводит к выбору неоптимальной тактики лечения и невозможности достижения контроля, что связано с доказанным негативным влиянием на качество жизни пациентов [126]. Проведенный нами анализ параметров созданной базы данных также показывает, что подавляющее большинство пациентов, обращающихся к аллергологу-иммунологу, имеют персистирующий АР, среднетяжелого или тяжелого течения. Пациенты с интермиттирующим течением заболевания составляли только 16,4% (41 пациент). Очевидно, непостоянное наличие симптомов АР, является одним из факторов, лежащих в основе позднего обращения пациентов за медицинской помощью и, как следствие, позднему установлению диагноза. В нашем исследовании период от дебюта АР до установления диагноза заболевания составил 7 [3; 12] лет, что в целом согласуется с данными других авторов. Так,

ранее опубликованные данные эпидемиологических исследований показали, что до трети всех пациентов с АР имеют историю легких эпизодических симптомов. При этом 24% пациентов отмечали исключительно сезонные проявления заболевания и только 10% больных сообщали о постоянных круглогодичных симптомах АР [166]. В связи с этим становится очевидным, что в реальной клинической практике врачам различных специальностей и, в первую очередь врачам «первичного звена», необходимо активнее осуществлять скрининг на наличие проявлений АР даже в случае отсутствия жалоб со стороны пациента. Это может повысить эффективность диагностики заболевания, предотвратить развитие более тяжелых форм и осложнений АР, позволит своевременно назначить медикаментозное лечение и направить к аллергологу для решения вопроса о возможности инициации АСИТ.

Установленный диагноз АР с определением формы и степени тяжести заболевания предполагает выбор адекватной тактики лечения согласно ступенчатому подходу к терапии заболевания. Эта позиция закреплена в международном гайдлайне ARIA, а также отечественных клинических рекомендациях последней редакции [2, 195]. При этом особенно важным этапом для первичного определения объема назначаемой противовоспалительной терапии является объективизация степени тяжести заболевания. Следует отметить, что в современных согласительных документах сформулированы основные критерии, характеризующие степень тяжести АР, кроме того для оценки указанного параметра допускается использование ВАШ. В то же время известно, что ВАШ, является инструментом субъективной оценки симптомов самим пациентом и его результаты могут не совпадать с оценкой симптомов АР врачом-аллергологом. Так, в исследовании Ненашевой Н.М с соавт., включающем анализ данных 328 пациентов, 52% респондентов имели легкую форму АР, симптомы АР у этих пациентов не нарушали дневную активность и сон [24]. В то же время, при использовании с целью оценки состояния этих же пациентов шкалы ВАШ, у абсолютного большинства респондентов её значения превышали 5 баллов, что соответствует средней или даже тяжелой форме заболевания. При

этом следует отметить, что особенно низкая чувствительность ВАШ отмечалась при характеристике степени тяжести АР у пациентов с интермиттирующей формой заболевания [103]. В нашем исследовании также у пациентов с интермиттирующим течением АР при анализе субъективной оценки симптомов с использованием шкалы ВАШ достоверной разницы указанного параметра при легком и среднетяжелом течении ринита выявлено не было. Показатели ВАШ не превышали 3 [3; 3] и 3 [3; 4] соответственно ( $p=0,26$ ). Кроме того, обнаруженные нами несоответствия показателей шкалы ВАШ у пациентов с персистирующим и интермиттирующим АР, имеющими одинаковую степень тяжести течения заболевания, установленную согласно актуальной классификации АР, свидетельствуют о том, что субъективно пациенты с АР, имеющие персистирующую форму заболевания, оценивали свое состояние как более тяжелое. Так, более высокие баллы ВАШ при легком течении АР были характерны для персистирующих форм, что неизбежно влечет за собой превышение объема необходимой базисной терапии для этих пациентов. Полученные нами данные показывают, что 47 пациентам (40,5%) с легким течением АР в качестве стартовой терапии была назначена комбинация ИнГКС и АГП II системного действия, что соответствует III ступени терапии АР. Хотя, согласно клиническим рекомендациям известно, что при легком течении заболевания эффективна и монотерапия, как топическими ГКС, так и H1-блокаторами [2]. Нерациональная терапия АР может повышать вероятность развития нежелательных побочных эффектов проводимого лечения. Так, дополнительное назначение сАГП II (лоратадина, цетиризина и эбастина) к ИнГКС может привести к развитию умеренного седативного эффекта [4]. А в отдельных клинических ситуациях, в случае наличия у пациента соответствующей сопутствующей патологии, при применении эбастина и рупатадина, имеется риск развития острых сердечно-сосудистых состояний ввиду возможного кардиотоксического эффекта данных групп препаратов [12]. В свою очередь топические глюкокортикостероиды могут являться причиной назальных кровотечений [27]. В анализируемой базе данных монотерапия ИнГКС, была

использована только у 13,5% больных, еще реже (в 11,5% случаев) назначалась фиксированная комбинация ИнГКС и ИнАГП [118, 197]. В подавляющем числе случаев независимо от степени тяжести АР использовалась комбинация ИнГКС и сАГП II.

На выбор варианта патогенетической терапии АР могут оказывать влияние и объективные данные, полученные при обследовании у оториноларинголога. Важно отметить, что консультация ЛОР, а также проведение риноцитограммы декларируется отечественными клиническими рекомендациями как важное и обязательное диагностическое мероприятие [2, 138]. Однако, согласно анализируемой базе данных в реальной клинической практике только 60 пациентам (23,9%) была назначена консультация ЛОР. При этом важно отметить, что дальнейшее детальное обследование у ЛОР врача с проведением дополнительных инструментальных методов обследования позволило диагностировать анатомические особенности полости носа у значительной части пациентов, что, в последующем, повлияло на выбор дальнейшей тактики лечения этих пациентов. Кроме того, консультация ЛОР может быть эффективна и в своевременном выявлении других коморбидных состояний. В свою очередь, исследование риноцитограммы, результаты которой важны в дифференциальной диагностике различных форм ринита, было проведено только у 2,4% пациентов. Аналогичные данные были получены и другими авторами. Так, ретроспективное исследование, проведенное Савлевич Е.Л. с соавт., продемонстрировало нерациональность диагностических мероприятий в отношении АР, проводимых в амбулаторных условиях: исследование риноцитограммы было осуществлено лишь у 10,2 % пациентов, а полный комплекс необходимого обследования, регламентированного клиническими рекомендациями, был реализован только у 6,5% пациентов с АР [3].

Несомненно, важным этапом диагностики АР является проведение аллергологического обследования. Программа аллергологического обследования должна быть определена врачом аллергологом-иммунологом [2, 53, 195]. При этом необходимо учитывать высокий уровень выявления при АР

полисенсibilизации и полиаллергии [233]. Безусловно, это значимо влияет как на выбор стратегии элиминационных мероприятий в отношении причинно-значимых аллергенов, так и выбора тактики проведения АСИТ. У наблюдаемых нами пациентов также выявлялся высокий уровень полисенсibilизации и полиаллергии (78,4% и 85%, соответственно). В отечественной клинической практике особую актуальность имеет сенсibilизация пылевыми аллергенами, а также повышенная чувствительность к аллергенам клещей домашней пыли, в свою очередь эти виды аллергии являются прямым показанием для начала АСИТ при достижении удовлетворительного контроля над симптомами на фоне фармакотерапии. В то же время, несмотря на имеющиеся убедительные данные исследований, которые показывают преимущества этого метода лечения в плане долгосрочного эффекта в цели достижения контроля АР, предупреждения развития более тяжелых форм атопических заболеваний, болезнь-модифицирующего эффекта, наконец, фармакоэкономической эффективности АСИТ в реальной клинической практике используется крайне редко [90, 100, 166]. Только 49 (19,5%) пациентам был назначен этот вариант терапии. Следовательно, становится очевидным, что продолжает сохранять свою актуальность необходимость разработки комплекса мер по повышению осведомленности врачей и пациентов в отношении данного варианта патогенетической терапии АР, достижения комплаенса, а также обеспечении доступности этого метода лечения.

Таким образом, в реальной клинической практике необходима оптимизация диагностического процесса АР с использованием всех опций, регламентированных клиническими рекомендациями. При этом при оценке степени тяжести заболевания с использованием ВАШ необходимо сопоставлять её результаты с традиционными методами определения этого параметра согласно принятой классификации АР, так как ВАШ является инструментом субъективной оценки симптомов самим пациентом, что в полной мере может не отражать истинную выраженность объективных признаков заболевания, которым в последнее время уделяется все большее внимание [214, 248]. Согласно последнему международному согласительному документу в области аллергологии

и ринологии, оценка объективных параметров носового дыхания дает важную информацию о выраженности симптомов заболевания, поскольку восприятие пациента часто не коррелирует с результатами объективных методов исследования [167].

Проведенное нами исследование также показало несоответствие результатов ВАШ и объективных параметров носового дыхания, измеренных с помощью ПАРМ. Показатели ВАШ и ПАРМ коррелировали только у пациентов с нормальными параметрами носового дыхания (СОП и СС на вдохе). Следовательно, полученные нами данные свидетельствуют о том, что объективная картина назальной обструкции у пациентов с АР может не соответствовать их субъективной оценке по ВАШ. Ранее об этом сообщалось и другими авторами. Так, Рязанцев С.В. с соавт. показали, что совпадение субъективной оценки степени назальной обструкции по ВАШ и объективных данных по результатам ПАРМ было установлено лишь у 50% обследуемых пациентов, имеющих хронические заболевания носа [30]. В этой ситуации объективные методы оценки носового дыхания приобретают особую значимость. Тем более, что именно показатели ПАРМ позволяют получить наиболее полную информацию о характере и степени выраженности обструктивных изменений в полости носа, что в последующем позволяет правильно спланировать диагностический алгоритм у пациента с симптомами АР, включая своевременное консультирование ЛОР врача. Кроме того, дополнительное проведение пробы с деконгестантом у пациентов с наличием субъективных жалоб на затрудненное носовое дыхание позволяет осуществить дифференциальную диагностику причин назальной обструкции. В нашем исследовании у 48,9% (48/98) пациентов по результатам проведенного теста с деконгестантом отмечалось отсутствие обратимости назальной обструкции, что позволило заподозрить у данных пациентов наличие структурных изменений в полости носа. Последующее проведение риноскопического и эндоскопического исследования подтвердили эти предположения. В целом, аналогичные данные были получены и другими авторами. Так, в исследовании Будковой М.А. с соавт. продемонстрировано, что

сниженные односторонние показатели ПАРМ у большинства пациентов были обусловлены наличием структурных нарушений в полости носа, что было подтверждено результатами риноскопического и эндоскопического обследования [6].

Таким образом, суммируя вышеизложенное, можно утверждать, что применение исключительно субъективных методов оценки выраженности симптомов АР (ВАШ) в диагностическом алгоритме при АР является недостаточным. Важно использовать объективные методы исследования, включая ПАРМ, которая является высокоинформативным инструментом обследования пациентов с симптомами назальной обструкции и позволяет не только подтвердить наличие или отсутствие нарушения носового дыхания, но и дифференцировать причины его возникновения для последующего выбора оптимальной тактики ведения пациентов.

Установленный диагноз АР предполагает назначение патогенетической противовоспалительной терапии. Согласно последнему позиционному документу ARIA, наиболее эффективным вариантом лечения АР в настоящее время является применение фиксированной комбинации ИнГКС и ИнАГП в форме назального спрея, использующегося при умеренно тяжелых проявлениях заболевания [195]. В нашем исследовании по результатам опросников TNSS, TOSS и ВАШ применение фиксированной комбинации ИнГКС и ИнАГП у пациентов с АР также приводило к значимому клиническому эффекту в отношении всех симптомов АР, а по данным опросника SNOT-22 и к улучшению качества жизни. Аналогичные данные были получены и у пациентов, получающих свободную комбинацию ИнГКС и сАГП II. При этом согласно данным шкалы ВАШ контроль АР у пациентов с обратимой назальной обструкцией, использующих фиксированную комбинацию, был достигнут уже ко 2 дню лечения. В случае же пациентов с необратимой назальной обструкцией, получающих ИнГКС и ИнАГП, а также пациентов использующих свободную комбинацию, целевые показатели контроля заболевания были получены несколько позже – к 4-му дню терапии [8, 33]. Следует отметить, что наступление более быстрого клинического эффекта на фоне

применения фиксированной комбинации ИнГКС и ИнаГП в терапии АР по сравнению с другими вариантами лечения был зафиксирован и другими авторами, что является безусловным преимуществом данного варианта лечения [170, 197]. Однако, валидизированные опросники и шкалы, включая ВАШ, являются инструментами субъективной оценки симптомов заболевания самим пациентом, что в полной мере может не отражать истинную степень выраженности объективных признаков назальной обструкции [97]. В свою очередь, оценка объективных параметров носового дыхания дает важную дополнительную информацию о выраженности симптомов заболевания [167]. В нашем исследовании, несмотря на позитивную субъективную оценку своего состояния в ходе проводимого лечения в обеих группах, объективные параметры назальной проходимости не имели однонаправленных статистически значимых изменений с данными опросников у пациентов с необратимостью назальной обструкции, получающих фиксированную комбинацию ИнГКС и ИнаГП (группа 1В): у них не было зафиксировано статистически значимого улучшения суммарного объемного потока как на вдохе, так и на выдохе ( $p=0,375980$ ,  $p=0,493902$ , соответственно). Аналогичные данные были получены и в отношении показателей суммарного сопротивления ( $p=0,165030$ ,  $p=0,532790$ , соответственно). В целом, полученные результаты можно объяснить наличием у данных пациентов внутриносовых структурных деформаций в полости носа согласно осмотру ЛОР, которые, безусловно, могли повлиять на эффективность применения топических препаратов, на что указывают ряд публикаций. Так, в экспериментальном исследовании Frank D.O. с соавт. с использованием компьютерной 3D-модели полости носа, было показано, что структурные изменения в полости носа, такие как ИПН и гипертрофия носовых раковин, могут влиять на распределение частиц аэрозоля назального спрея [114]. Аналогичные данные были получены и в реальной клинической практике. Исследование, проведенное Ким И.А., Ненашевой Н.М. с соавт., продемонстрировало, что наличие ИПН у пациентов с АР негативно влияло не только на течение самого аллергического ринита, но и на эффективность лечения топическими глюкокортикостероидами. При этом было

отмечено, что у пациентов с АР и ИПН на фоне проводимой терапии топическими препаратами не наблюдалось положительной динамики объективных параметров функции носового дыхания [13].

В свою очередь, у пациентов, получающих комбинацию ИнГКС с сАГП II, как с обратимой, так и необратимой назальной обструкцией, было зарегистрировано статистически значимое улучшение всех суммарных показателей ПАРМ. Вероятно, положительная динамика была связана с системным эффектом применяемого антигистаминного препарата.

Таким образом, наличие структурных деформаций полости носа может оказывать значимое влияние на эффективность лечения у пациентов с АР, что обосновывает необходимость дифференцированного подхода к выбору средств патогенетической терапии заболевания с учетом выявленных изменений. У пациентов с АР и нарушениями внутриносовых структур наиболее эффективным методом терапии является назначение комбинации топических ГКС в сочетании с сАГП II ввиду их системного эффекта, что позволяет достичь полного контроля заболевания, как по результатам субъективной оценки уровня контроля заболевания, так и по данным объективных параметров носового дыхания.

Несомненно, структурные изменения полости носа могут быть выявлены при осмотре врача оториноларинголога, однако, как показывают исследования, проведенные в реальной клинической практике, консультация ЛОР врача по различным причинам, как объективного, так и субъективного характера проводится далеко не каждому пациенту с АР [9]. При этом важно отметить, что деформации внутриносовых структур, как нами отмечалось ранее, возможно заподозрить и с помощью объективных методов исследования функции носового дыхания (ПАРМ) при условии проведения теста с деконгестантом еще до осмотра врача оториноларинголога. В нашем исследовании проведенный МГК-анализ продемонстрировал четкое разделение пациентов на 2 кластера в зависимости от показателей односторонних параметров ПАРМ, полученных в результате проведения теста с деконгестантом: пациентов с нормальной внутриносовой архитектурой, а также больных с внутриносовыми структурными нарушениями в

полости носа. Полученные данные свидетельствуют о том, что данный метод обследования позволяет своевременно выявить пациентов с АР, для которых консультация оториноларинголога является критически важной в плане выбора дополнительных методов детального обследования и определения оптимальной тактики терапии заболевания [7]. Тем более, что согласно современным представлениям учет в качестве критериев контроля аллергического ринита объективных параметров назальной проходимости является столь же важным этапом, как и данные субъективной оценки симптомов заболевания с помощью валидизированных опросников. При этом любое отклонение от данных критериев может указывать на утрату контроля заболевания [210].

Особое значение в терапии АР имеет АСИТ, которая представляет собой уникальный метод патогенетического лечения заболевания, обладающий болезнью-модифицирующим эффектом.

Высокая эффективность аллерген-специфической иммунотерапии у пациентов с АР к настоящему времени доказана в многочисленных клинических исследованиях и мета-анализах, однако, несмотря на это АСИТ в реальной клинической практике применяется недостаточно и, по оценкам специалистов, используется менее чем у 10% пациентов [20]. Полученные нами данные также свидетельствуют о положительном клиническом эффекте АСИТ у пациентов с АР. Так, согласно результатам анализа данных комбинированной шкалы CSMS, на фоне АСИТ у 100 % пациентов отмечалось значимое уменьшение выраженности всех клинических симптомов АР, а также сопутствующего аллергического конъюнктивита, что закономерно приводило к снижению потребности в медикаментозной терапии. В то же время, анализ сформированной базы данных показал, что количество пациентов с АР, получающих АСИТ в Республике Татарстан составляет не более 19,5 % [9]. А между тем известно, что аллерген-специфическая иммунотерапия является единственным методом патогенетической терапии АР, который способен привести к реконструкции иммунного ответа. В исследованиях последних лет были изучены клеточные и молекулярные механизмы, лежащие в основе формирования клинической

толерантности при проведении АСИТ. В соответствии с современными представлениями, известно, что в процессе проведения АСИТ происходит генерация адаптивных регуляторных Т-клеток (Treg), секретирующих супрессорные цитокины IL-10 и TGF- $\beta$ , что приводит к изменению баланса между клетками Th2 и Treg в пользу последних [228]. В проведенном исследовании нам также удалось продемонстрировать существенное увеличение уровня TGF- $\beta$ , значения которого достигали 2008,51 [355,6; 3364,17] пг/мл ( $p=0,000002$ ), уже через 6 месяцев от начала проведения АСИТ, что косвенно свидетельствует об активации Treg лимфоцитов. При этом важно отметить, что нами была обнаружена взаимосвязь между динамикой уровня TGF- $\beta$  и клиническим эффектом проводимого лечения, оцененного по шкале CSMS ( $r= -0,640$ ;  $p=0,0000000$ ), которая подтверждается при анализе графика нагрузок построенной МГК-модели. В целом аналогичные данные были получены и другими авторами. Так, в исследовании Ciprandi G. с соавт. было зарегистрировано статистически значимое повышение уровня TGF- $\beta$  в сыворотке крови пациентов уже после первого года проведения предсезонно-сезонного лечения сублингвального варианта АСИТ пыльцевыми аллергенами. В то же время увеличения уровня сывороточного IL-10 через 6 месяцев после инициации терапии авторам получить не удалось [238]. По данным других авторов, использующих метод регистрации цитокинов в стимулированных аллергеном культуре мононуклеаров периферической крови пациентов с АР, увеличение продукции IL-10 было зафиксировано только ко второму году проведения сублингвального варианта АСИТ. При этом на сроках 4, 6 и 12 месяцев от начала инициации АСИТ фиксировались исключительно низкие значения IL-10. В нашем исследовании уровень IL-10 через 6 месяцев после инициации АСИТ также соответствовал низким значениям. Исходя из приведенных данных, очевидно, следует предполагать, что статистически значимое увеличение IL-10 в сыворотке крови пациентов, получающих АСИТ, можно ожидать не ранее чем через 1 год от момента инициации терапии [151, 163]. Периферическая Т-клеточная толерантность на фоне проведения АСИТ характеризуется не только увеличением

числа регуляторных Т-клеток, но и поляризацией иммунного ответа в сторону Т1-типа [37, 228]. Подавление активности Th2 с последующей генерацией Th1 приводит к изменению цитокинового профиля в сторону снижения уровней IL-4 и IL-13 и повышения концентрации IFN- $\gamma$  в сыворотке крови, что способствует в дальнейшем подавлению аллергического воспаления и снижению выработки аллерген-специфических IgE [107]. В нашем исследовании также было зарегистрировано статистически значимое снижение уровня IL-4 ( $p=0,000024$ ). При этом, в ходе корреляционного анализа было выявлено, что полученная динамика уровня IL-4 в процессе АСИТ имела взаимосвязь с ее клиническим эффектом по данным шкалы CSMS ( $r= 0,601$ ;  $p=0,0000004$ ). В свою очередь, уровень другого цитокина, секретируемого Th2-лимфоцитами - IL-13 в нашем исследовании не только не снижался, но даже несколько повышался по сравнению с исходными значениями. Однако указанная тенденция согласно данным проведенного корреляционного и МГК-анализа не столь значимо влияла на исход проведенной АСИТ. Следует отметить, что аналогичные результаты сообщались ранее и другими авторами. Так, Keles S. с соавт. провели регистрацию уровня IL-13 в стимулированных аллергеном культуре мононуклеаров периферической крови пациентов, получающих сублингвальный вариант иммунотерапии аллергенами, и продемонстрировали высокую продукцию IL-13 через 4 и 12 месяцев от начала АСИТ [43].

В свою очередь, при регистрации уровня IL-12 через 6 месяцев от начала АСИТ нами было зафиксировано значимое повышение его уровня. Кроме того, согласно данным корреляционного анализа и интерпретации графика нагрузок построенной МГК-модели повышение уровня IL-12 было тесно взаимосвязано с изменением уровня TGF- $\beta$ , а также с клинической эффективностью проводимого лечения. Известно, что IL-12 вызывает дифференцировку Th1-клеток, ингибирует развитие Th2-лимфоцитов, стимулирует секрецию Th1-лимфоцитами IFN- $\gamma$  [39]. Однако в нашем исследовании статистически значимого повышения уровня сывороточного IFN- $\gamma$  нам получить не удалось, хотя он имел определенную тенденцию к увеличению. Повышение IFN- $\gamma$  не имело связи и с клиническим

исходом АСИТ. Следует отметить, что о подобных результатах ранее сообщалось и другими авторами, которые при исследовании динамики сывороточной концентрации IFN- $\gamma$  у пациентов с АР, получающих СЛИТ, также не обнаружили статистически значимого повышения указанного параметра через 6 месяцев применения СЛИТ, а проведенный корреляционный анализ не выявил связи между динамикой IFN- $\gamma$  и клиническим эффектом иммунотерапии аллергенами [81].

В дополнение к Treg в подавлении Th2 ассоциированного иммунного ответа существенное значение принадлежит В-регуляторным клеткам (Breg), которые играют важную роль в подавлении синтеза IgE и индукции выработки IgG4. В свою очередь, IgG4 могут индуцировать иммунологическую толерантность, предотвращая активацию базофилов и тучных клеток, за счет конкуренции со специфическими IgE за связь с аллергеном [37]. В нашем исследовании было продемонстрировано статистически значимое увеличение asIgG4 по сравнению с исходными данными ( $p=0,000003$ ). Кроме того, была установлена отрицательная корреляционная связь умеренной силы между значениями asIgG4 и показателями комбинированной шкалы CSMS. Эти данные были подтверждены и результатами проведенного в последующем МГК-анализа, который показал, что повышение концентрации asIgG4 через 6 месяцев от начала АСИТ влияет на клинических исход лечения, однако в меньшей степени, нежели чем изменение уровня TGF- $\beta$ . В целом, аналогичные данные были получены в исследовании, проведенном Насуновой А.Ю. и Ненашевой Н.М., которым удалось зарегистрировать статистически значимое увеличение IgG4 в сыворотке крови пациентов с АР и/или бронхиальной астмой в 1,6-2 раза. При этом, была выявлена корреляционная связь умеренной силы между увеличением уровня IgG4 и выраженностью клинических симптомов аллергического риноконъюнктивита [23]. Стойкое повышение уровня сывороточного asIgG4 в течении 3-х лет использования СЛИТ пыльцевыми аллергенами продемонстрировали Jorn J. Heeringa J.J. с соавт. [163].

Суммируя приведенные данные можно заключить, что АСИТ является высокоэффективным методом патогенетического лечения пациентов с АР. Положительная динамика всех симптомов АР отмечается уже в первый сезон полликации после её инициации. Выраженный терапевтический эффект АСИТ у пациентов с АР был ассоциирован со статистически значимым повышением уровня TGF- $\beta$ , IL-12, а также умеренным повышением аллерген-специфических IgG4 при снижении уровня IL4, что может свидетельствовать об определенной клинической значимости указанных маркеров при формировании ранней толерантности к аллергенам.

Таким образом, проведенный сравнительный анализ эффективности различных вариантов патогенетической терапии АР, с учетом клинико-функциональных особенностей его течения, включая анализ эффективности АСИТ, позволил сформировать алгоритм выбора оптимальной тактики лечения пациентов при различных клинических сценариях.

Согласно данному алгоритму после установления диагноза АР интермиттирующего/персистирующего течения, средней/тяжелой степени тяжести предлагается наряду с оценкой степени выраженности симптомов АР с помощью шкалы ВАШ, осуществить объективную оценку назальной проходимости с помощью ПАРМ с последующим проведением теста с деконгестантом. Далее по результатам анализа полученных данных следует выделить пациентов с обратимой и необратимой назальной обструкцией. У пациентов с обратимой назальной обструкцией, как было показано выше, препаратом выбора является назначение фиксированной комбинации ИнГКС и ИнАГП. В случае отрицательных результатов теста с деконгестантом, при наличии структурных изменений полости носа, выявленных при обследовании у ЛОР, предпочтительным вариантом терапии является комбинация ИнГКС в сочетании с АГП системного действия. Учитывая, системный характер воздействия АСИТ на иммунологическую основу патогенеза АР, а также её высокую клиническую эффективность, данный метод лечения рекомендуется

рассмотреть для всех пациентов с АР, вне зависимости от результатов теста с деконгестантом.

Следует отметить, что алгоритмы дифференцированного подхода к выбору патогенетической терапии АР предлагались и другими авторами [13, 31]. Так, И.А. Ким и Н.М. Ненашева сформулировали алгоритм лечения пациентов с АР, в основу которого было положено определение степени выраженности сопутствующих деформаций перегородки носа. Однако в данном алгоритме не учитывались объективные параметры носового дыхания [13]. В другом исследовании предполагалось определение показателей ПАРМ, однако оно было проведено у пациентов исключительно детского возраста, у которых наряду с АР была диагностирована другая сопутствующая патология, в частности острые воспалительные заболевания верхних дыхательных путей, гипертрофия аденоидов, пр. [16]. Предлагаемый нами алгоритм учитывает результаты как субъективных, так и объективных методов оценки назальной проходимости у пациентов с АР, включая обследование у ЛОР, что позволяет максимально оптимизировать выбор тактики лечения для каждого конкретного пациента с АР.

Таким образом, при назначении стартовой терапии, а также в последующем при оценке её эффективности у пациентов с АР наряду с использованием валидизированных опросников и шкал (ВАШ) целесообразно применять объективные методы оценки функции носового дыхания (ПАРМ) с проведением теста с деконгестантом. Предложенный алгоритм выбора рациональной терапии аллергического ринита с учетом клинико-функциональных особенностей его течения в форме программы ЭВМ позволяет в реальной клинической практике быстро и эффективно в рамках амбулаторного приема определить оптимальную тактику лечения пациента с АР и достичь контроля заболевания в максимально короткие сроки (Приложение 1) [32].

## ВЫВОДЫ

1. На основе анализа сформированной базы данных пациентов с АР (251 человек) установлено преобладание пациентов с персистирующим АР (83,6%) среднетяжелого течения (53,7%). Выявлено, что исследование ОАК, ринопитограммы, а также консультация оториноларинголога были осуществлены у 62,9%, 2,4% и 23,9% пациентов соответственно. В качестве стартовой терапии АР независимо от степени тяжести заболевания 41,4% пациентов получали ИнГКС в сочетании с сАГП II, АСИТ была назначена в 19,5% случаев.
2. Оценка односторонних показателей ПАРМ после применения деконгестанта у пациентов с АР позволяет дифференцировать причины возникновения назальной обструкции – отрицательный результат теста с деконгестантом ассоциирован с наличием структурных изменений в полости носа. Обнаружено отсутствие корреляционной связи между показателями ВАШ и параметрами СОП и СС на вдохе ( $r = -0,066616$ ,  $p = 0,421145$ ;  $r = 0,041496$ ,  $p = 0,622663$  соответственно) и выдохе ( $r = -0,002661$ ,  $p = 0,974398$ ;  $r = 0,007830$ ,  $p = 0,925272$  соответственно).
3. Сравнительный анализ показателей шкалы TNSS после проведенного курса терапии продемонстрировал отсутствие статистически значимых различий в выраженности проявлений АР у пациентов, получающих ИнГКС-ИнАГП и ИнГКС/сАГП II, имеющих обратимую и необратимую назальную обструкцию: заложенность носа ( $p = 0,770303$ ) и ( $p = 0,391459$ ); чихание ( $p = 0,777755$ ) и ( $p = 0,683704$ ); ринорея ( $p = 0,755463$ ) и ( $p = 0,106180$ ); зуд в полости носа ( $p = 0,572420$ ) и ( $p = 0,456523$ ) соответственно. По результатам шкалы ВАШ, контроль заболевания был достигнут у всех пациентов ( $p = 0,128943$ ,  $p = 0,332363$ , соответственно). Сопоставимыми являлись результаты TOSS и SNOT -22.
4. Анализ результатов ПАРМ выявил, что пациенты с обратимой назальной обструкцией, получающие фиксированную комбинацию ИнГКС-ИнАГП, продемонстрировали лучшие результаты СОП и СС на вдохе ( $p = 0,015792$ ,  $p = 0,012719$  соответственно) по сравнению с группой пациентов, использующих

комбинацию ИнГКС и сАГП II. В случае отрицательного результата теста с деконгестантом более высокие показатели СОП и низкие показатели СС на вдохе: ( $p=0,000012$ ,  $p=0,000013$  соответственно) и выдохе ( $p=0,000710$ ,  $p=0,000827$  соответственно) имели пациенты, получающие комбинацию ИнГКС и сАГП II.

5. У пациентов с АР, получающих АСИТ, по данным комбинированной шкалы CSMS на фоне проводимого лечения было зарегистрировано значимое уменьшение выраженности симптомов риноконъюнктивита и потребности в медикаментозной терапии ( $p=0,000002$ ). Терапевтический эффект был ассоциирован со статистически значимым повышением уровней TGF- $\beta$  ( $p=0,000002$ ), IL-12 ( $p=0,000002$ ), а также умеренным повышением asIgG4 ( $p=0,000003$ ) при снижении уровня IL-4 ( $p=0,000024$ ).

6. Разработан пошаговый алгоритм выбора патогенетической терапии АР: для пациентов с обратимой назальной обструкцией предпочтительным вариантом терапии является назначение фиксированной комбинации ИнГКС-ИнАГП. В случае необратимой назальной обструкции препаратами выбора являются ИнГКС в сочетании с сАГП II. Учитывая системность воздействия АСИТ на иммунологические основы формирования аллергического воспаления, возможность её проведения должна быть рассмотрена для каждого пациента с АР.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Метод ПАРМ, включая тест с деконгестантом, целесообразно использовать в диагностическом алгоритме АР для объективизации степени выраженности назальной обструкции у пациентов с АР, а также проведения дифференциальной диагностики причин её возникновения, что в совокупности с результатами ВАШ позволит в последующем сформировать персонифицированную стратегию лечения заболевания.
2. АСИТ является высокоэффективным методом терапии АР, который в отличие от медикаментозной терапии, обладает болезнью-модифицирующим эффектом. В связи с этим АСИТ как метод патогенетического лечения необходимо рассматривать для каждого пациента с АР.
3. Предложенный алгоритм выбора рациональной терапии аллергического ринита с учетом клинико-функциональных особенностей его течения в форме программы ЭВМ целесообразно использовать в реальной клинической практике, так как он позволяет практическому врачу быстро и эффективно в рамках амбулаторного приема определить оптимальную тактику лечения пациента с АР и достичь контроля заболевания в максимально короткие сроки.

## **ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ**

Целесообразно продолжение исследований, направленных на оценку диагностической значимости других объективных методов оценки носового дыхания, определении эффективности новых стратегий терапии, а также дальнейшее изучение динамики и клинической значимости различных биомаркеров терапевтической эффективности АСИТ, у пациентов с аллергическими респираторными заболеваниями.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

АГП – антигистаминные препараты

АК – аллергический конъюнктивит

АЛП – антилейкотриеновые препараты

АР – аллергический ринит

АСИТ – аллерген-специфическая иммунотерапия

БА – бронхиальная астма

ВАШ – визуальная аналоговая шкала

ГИБП – генно-инженерный биологический препарат

ГК – главная компонента

ГКС – глюкокортикостероиды

ДПН – деформации перегородки носа

ИнАГП – интраназальные антигистаминные препараты

ИнГКС – интраназальные глюкокортикостероиды

ИПН – искривление перегородки носа

КСП – кожные скарификационные пробы

МГК – метод главных компонент

ННР/СНР – нижние/средние носовые раковины

ОФВ1 – объем форсированного выдоха за 1 секунду

ПАРМ – передняя активная риноманометрия

ПКИТ – подкожный вариант аллерген-специфической иммунотерапии

ПН – перегородка носа

ППН – придаточные пазухи носа

ПСВ – пиковая скорость выдоха

сАГП II – системные антигистаминные препараты 2-го поколения

СЛИТ - сублингвальная иммунотерапия

СОП – суммарный объемный поток воздуха (мл/сек)

СС – суммарное сопротивление (Па/мл/сек)

ARIA - Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma

asIgE – аллерген-специфические IgE

asIgG4 – аллерген-специфические IgG4

Breg – регуляторные В-лимфоциты

CSMS - Combined symptom medication score

DCreg – регуляторные дендритные клетки

EAACI - European Academy of Allergy and Clinical Immunology

GRADE - Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation

IFN- $\gamma$  – интерферон-  $\gamma$

IgE-BF - IgE-binding factor

IgE-FAB - IgE-facilitating allergen binding

IL - интерлейкин

MASK-air – мобильное приложение для мониторинга аллергического ринита

NOSE - Nasal Obstruction Symptom Evaluation

PNIF – метод регистрации пикового носового инспираторного потока

RCAT - The Rhinitis Control Assessment Test

RQLQ - Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire

SNOT22 - Sinonasal Outcome Test – 22

TGF- $\beta$  – трансформирующий ростовой фактор-  $\beta$

tIgE – общий IgE

TNSS - Total nasal symptoms score

Treg – регуляторные Т-лимфоциты

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Аллергический ринит / Н. Г. Астафьева, А. А. Баранов, Е. А. Вишнева [и др.] // Российский аллергологический журнал. – 2022. – Т. 19, № 1. – С. 100-141.
2. Аллергический ринит. Клинические рекомендации / ред. совет: РААКИ, Национальная медицинская ассоциация оториноларингологов, Союз педиатров России. – Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2024. – 88 с.
3. Анализ алгоритма диагностики аллергического и неаллергического ринита по данным амбулаторной службы поликлиник Москвы / Е. Л. Савлевич, В. С. Козлов, Н. Э. Дорощенко [и др.] // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2017. – № 4-2. – С. 58-64.
4. Антигистаминные препараты в лечении хронической крапивницы обзор современных рекомендаций / М. В. Леонова, А. С. Дворников, П. А. Скрипкина [и др.] // Медицинский совет. – 2016. – № 19. – С. 48-57.
5. 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. – Т. 17, № 1. – С. 7-22.
6. Будковая, М. А. Объективная оценка функции носового дыхания у пациентов после ринохирургических вмешательств / М. А. Будковая, Е. С. Артемьева // Российская оториноларингология. – 2018. – № 1(92). – С. 25-33.
7. Будковая, М. А. Особенности нарушений носового дыхания у пациентов с назальной обструкцией / М. А. Будковая, Е. С. Артемьева // Российская оториноларингология. – 2019. – Т. 18, № 1(98). – С. 16-23.
8. Выбор оптимальной фармакотерапии аллергического ринита с позиций клинических рекомендаций и наблюдений в реальной клинической практике / О. В. Скороходкина, Д. А. Волкова, А. В. Лунцов [и др.] // Медицинский совет. – 2023. – Т. 17, № 7. – С. 80-88.
9. Диагностика и лечение пациентов с аллергическим ринитом в реальной клинической практике (на основе анализа базы данных) / Д. А. Волкова, О. В.

Скороходкина, А. В. Лунцов, Г. Р. Бикчантаева // Практическая аллергология. – 2023. – № 2. – С. 68-74.

10. Емельянов, А. В. Комбинированная терапия как современное направление лечения аллергического ринита / А. В. Емельянов // Терапевтический архив. – 2021. – Т. 93, № 8. – С. 986-990.

11. Жерносек, В. Ф. Дезлоратадин (Лордес®) как один из препаратов выбора в контроле симптомов аллергических заболеваний детей / В. Ф. Жерносек // Медицинские новости. – 2016. – № 10. – С. 29-34.

12. Карева, Е. Н. Выбор антигистаминного препарата: взгляд фармаколога / Е. Н. Карева // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2016. – Т. 24, № 12. – С. 811-816.

13. Ким, И. А. Алгоритм лечения аллергического ринита у пациентов с различными типами искривления носовой перегородки / И. А. Ким, Н. М. Ненашева, Г. А. Абушаева // Российская ринология. – 2023. – Т. 31, № 4. – С. 238-244.

14. Козулина, И. Е. Клиническая эффективность подкожной и сублингвальной аллерген-специфической иммунотерапии аллергического ринита и конъюнктивита / И. Е. Козулина, К. С. Павлова, О. М. Курбачева // Российский аллергологический журнал. – 2016. – № 6. – С. 63-69.

15. Коморбидность аллергического ринита - актуальность антигистаминной терапии в повседневной практике / Е. В. Носуля, И. А. Ким, Ю. В. Лучшева, Г. Н. Изотова // Профилактическая медицина. – 2019. – Т. 22, № 4. – С. 124-128.

16. Комплексный подход к диагностике детей с патологией полости носа и носоглотки. Первые результаты / Л. С. Намазова-Баранова, В. А. Ганковский, И. В. Зеленкова [и др.] // Педиатрическая фармакология. – 2022. – Т. 19, № 1. – С. 20-26.

17. Контроль аллергического ринита: современные инструменты оценки / Д. С. Тюфилин, И. А. Деев, О. С. Кобякова [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2019. – Т. 18, № 2. – С. 262-273.

18. Красавцева, Е. Г. Значение передней активной риноманометрии при предоперационном обследовании и оценке результатов хирургической коррекции

- асимметричных носов / Е. Г. Красавцева, Л. Л. Павлюк-Павлюченко, А. Ю. Дробышев // *Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии.* – 2014. – № 2. – С. 16-24.
19. Кудайбергенова, С. Ф. Состояние дыхательной функции носа у больных аллергическими ринитами с сопутствующей патологией ЛОР-органов / С. Ф. Кудайбергенова, А. А. Шортанбаев, Д. Е. Жайсакова // *Международный журнал по иммунореабилитации.* – 2009. – Т. 11, № 1. – С. 43.
20. Курбачева, О. М. Аллерген-специфическая иммунотерапия. Аналитический обзор современных международных и отечественных позиционных документов / О. М. Курбачева, К. С. Павлова, М. А. Галицкая // *Российский аллергологический журнал.* – 2017. – Т. 14, № 1. – С. 24-32.
21. Лопатин, А. С. Эпидемиология аллергического ринита в России и в мире / А. С. Лопатин, Н. Д. Чучуева // *Российский аллергологический журнал.* – 2013. – № 2. – С. 3-11.
22. Мустафаев Д. М. Аллергический ринит с позиции врача-оториноларинголога / Д. М. Мустафаев // *Медицинский совет.* – 2021. – № 6. – С. 126-132.
23. Насунова, А. Ю. Сравнительная эффективность разных методов аллерген-специфической иммунотерапии у пациентов с поллинозом: открытое рандомизированное испытание / А. Ю. Насунова, Н. М. Ненашева // *Российский аллергологический журнал.* – 2019. – Т. 16, № 3. – С. 35-45.
24. 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.
25. Ненашева, Н. М. Лечение аллергического ринита с позиции новых международных руководств: роль топической комбинированной терапии / Н. М. Ненашева // *Эффективная фармакотерапия.* – 2018. – № 6. – С. 40-49.
26. Оценка качества жизни пациентов с аллергическим ринитом / А. Влайков, Д. Вичева, П. Димов, В. Стоянов // *Российская ринология.* – 2016. – Т. 24, № 1. – С. 38-42.

27. Перич, Б. Риск возникновения побочных эффектов при применении интраназальных кортикостероидов / Б. Перич // Российская ринология. – 2017. – Т. 25, № 2. – С. 47-50.
28. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. – М.: МедиаСфера, 2002. – 312 с.
29. Романова, И. В. Тест активации базофилов: технология метода и его применение в клинической практике / И. В. Романова, А. Е. Гончаров // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2018. – № 1. – С. 26-34.
30. Рязанцев, С. В. Дыхательная функция носа: современные подходы к диагностике и лечению патологических состояний / С. В. Рязанцев, М. А. Будковая, Е. С. Артемьева // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2019. – Т. 3, № 9-2. – С. 73-76.
31. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2021661365 Российская Федерация. Программа для диагностики, подбора терапии и динамического наблюдения пациентов с аллергическим ринитом: № 2021660587: заявл. 05.07.2021: опубл. 09.07.2021 / О. М. Курбачева, К. С. Павлова, Д. С. Мдинарадзе [и др.]; заявитель Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства России.
32. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2023683545 Российская Федерация. Программа для реализации алгоритма выбора рациональной терапии аллергического ринита с учетом клинико-функциональных особенностей его течения: № 2023669395: заявл. 22.09.2023: опубл. 08.11.2023 / О. В. Скороходкина, Д. А. Волкова, А. В. Лунцов, С. А. Воронин; заявитель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
33. Скороходкина, О.В. Дифференцированный подход к выбору средств патогенетической медикаментозной терапии у пациентов с аллергическим

ринитом / О.В. Скороходкина, Д.А. Волкова, А.Э. Никитина // Российская ринология. – 2025. – Т. 33, № 1. – С. 18-26.

34. Скрининговое эпидемиологическое исследование по выявлению аллергических заболеваний и заболеваний органов дыхания в России /Н.И. Ильина, О.М. Курбачева, К.С. Павлова, Е.В. Ильина // Российский аллергологический журнал. - 2009. - № 3, вып. 1. - С. 486-487.

35. Современные диагностические исследования в ринологии: необходимое и достаточное / С. Г. Губанова, Л. С. Намазова-Баранова, А. В. Пашков [и др.] // Педиатрическая фармакология. – 2020. – Т. 17, № 5. – С. 450-454.

36. Сравнительная эффективность различных антигистаминных препаратов II поколения у взрослых больных сезонным аллергическим ринитом / О. С. Бодня, Н. М. Ненашева, Г. В. Андренова [и др.] // Consilium Medicum. – 2017. – Т. 19, № 3. – С. 101-108.

37. Тимошенко, Д. О. Поиск предиктивных биомаркеров эффективности аллергенспецифической иммунотерапии на основе современных представлений о механизмах её действия / Д. О. Тимошенко, К. С. Павлова, О. М. Курбачева // Российский аллергологический журнал. – 2023. – Т. 20, № 2. – С. 187-200.

38. Традиции, достижения и инновации в современной аллергологии / Р. М. Хаитов, Н. И. Ильина, О. М. Курбачева, К. С. Павлова // Физиология и патология иммунной системы. – 2010. – Т. 14, № 1. – С. 3-14.

39. Хаитов, Р. М. Иммунология : учебник / Р. М. Хаитов. - 4-е изд., перераб. и доп. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2023. - 520 с.

40. Харкевич, Д. А. Фармакология : учебник / Д. А. Харкевич. - 13-е изд. , перераб. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2022. - 752 с.

41. Шиленкова, В. В. Аллергический ринит: на чем основан выбор лекарственного препарата пациентом? Результаты российского исследования / В. В. Шиленкова, Н. М. Ненашева // Вестник оториноларингологии. – 2021. – Т. 86, № 2. – С. 54-61.

42. A multicenter real-life study on the multiple reasons for uncontrolled allergic rhinitis / P. Van Bulck, L. Cools, M. S. Soumya [et al.] // *International Forum of Allergy & Rhinology*. – 2021. – Vol. 11. – No 10. – Pp. 1452-1460.
43. A novel approach in allergen-specific immunotherapy: combination of sublingual and subcutaneous routes / S. Keles, E. Karakoc-Aydiner, A. Ozen [et al.] // *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2011. – Vol. 128. – No 4. – Pp. 808-815.e7.
44. A Real-World Observational Study to Evaluate the Safety and Effectiveness of Fluticasone Furoate-Oxymetazoline Fixed Dose Combination Nasal Spray in Patients with Allergic Rhinitis / M. R. Juvekar, G. K. Vaidya, A. Majumder [et al.] // *Clinical Drug Investigation*. – 2024. – Vol. 44. – No 2. – Pp. 123-130.
45. A regulatory dendritic cell signature correlates with the clinical efficacy of allergen-specific sublingual immunotherapy / A. Zimmer, J. Bouley, M. Le Mignon [et al.] // *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2012. – Vol. 129. – No 4. – Pp. 1020-1030.
46. Aalberse, R. C. IgG4 breaking the rules / R. C. Aalberse, J. Schuurman // *Immunology*. – 2002. – Vol. 105. – No 1. – Pp. 9-19.
47. Acoustic rhinometry in humans: accuracy of nasal passage area estimates, and ability to quantify paranasal sinus volume and ostium size / E. Tarhan, M. Coskun, O. Cakmak [et al.] // *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md.: 1985)*. – 2005. – Vol. 99. – No 2. – Pp. 616-623.
48. Adaptation to Spanish and Validation of the Rhinitis Control Assessment Test questionnaire / A. Del Cuvillo, J. Sastre, C. Colás [et al.] // *Journal of Investigational Allergology & Clinical Immunology*. – 2020. – Vol. 30. – No 3. – Pp. 175-181.
49. Allergen immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis: A systematic review and meta-analysis / S. Dhimi, U. Nurmatov, S. Arasi [et al.] // *Allergy*. – 2017. – Vol. 72. – No 11. – Pp. 1597-1631.
50. Allergen immunotherapy for the prevention of allergy: A systematic review and meta-analysis / M. Kristiansen, S. Dhimi, G. Netuveli [et al.] // *Pediatric Allergy and Immunology: Official Publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology*. – 2017. – Vol. 28. – No 1. – Pp. 18-29.

51. Allergic rhinitis / J. Bousquet, J. M. Anto, C. Bachert [et al.] // *Nature Reviews. Disease Primers*. – 2020. – Vol. 6. – No 1. – Pp. 95.
52. Allergic Rhinitis: A Clinical and Pathophysiological Overview / S. M. Nur Husna, H.-T. T. Tan, N. Md Shukri [et al.] // *Frontiers in Medicine*. – 2022. – Vol. 9. – Pp. 874114.
53. Allergic rhinitis: diagnosis and management / Z. A. Siddiqui, A. Walker, M. M. Pirwani [et al.] // *British Journal of Hospital Medicine (London, England: 2005)*. – 2022. – Vol. 83. – No 2. – Pp. 1-9.
54. Allergic rhinitis improvement after septorhinoplasty in a sample of allergic rhinitis patients with septal deviation: a quasi-experimental study / V. García-Paz, C. M. Chamorro-Petronacci, R. Paineira-Villar [et al.] // *Sao Paulo Medical Journal = Revista Paulista De Medicina*. – 2022. – Vol. 140. – No 1. – Pp. 17-23.
55. AM-301, a barrier-forming nasal spray, versus saline spray in seasonal allergic rhinitis: A randomized clinical trial / S. Becker, S. Deshmukh, F. De Looze [et al.] // *Allergy*. – 2024. – Vol. 79. – No 7. – Pp. 1858-1867.
56. Analyzing histamine release by flow cytometry (HistaFlow): a novel instrument to study the degranulation patterns of basophils / D. G. Ebo, C. H. Bridts, C. H. Mertens [et al.] // *Journal of Immunological Methods*. – 2012. – Vol. 375. – No 1-2. – Pp. 30-38.
57. Anolik, R. Clinical benefits of combination treatment with mometasone furoate nasal spray and loratadine vs monotherapy with mometasone furoate in the treatment of seasonal allergic rhinitis / R. Anolik, Mometasone Furoate Nasal Spray With Loratadine Study Group // *Annals of Allergy, Asthma & Immunology: Official Publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*. – 2008. – Vol. 100. – No 3. – Pp. 264-271.
58. Antihistamines for Allergic Rhinitis Treatment from the Viewpoint of Nonsedative Properties / H. Kawauchi, K. Yanai, D.-Y. Wang [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2019. – Vol. 20. – No 1. – Pp. 213.
59. Are measurements of peak nasal flow useful for evaluating nasal obstruction in patients with allergic rhinitis? / G. M. Martins de Oliveira, J. Â. Rizzo, P. A. M. Camargos, E. S. C. Sarinho // *Rhinology*. – 2015. – Vol. 53. – No 2. – Pp. 160-166.

60. ARIA 2019 care pathways for allergen immunotherapy / J. Bousquet, O. Pfaar, A. Togias [et al.] // *Allergy*. – 2019. – Vol. 74. – No 11. – Pp. 2087-2102.
61. ARIA-EAACI care pathways for allergen immunotherapy in respiratory allergy / J. Bousquet, O. Pfaar, I. Agache [et al.] // *Clinical and Translational Allergy*. – 2021. – Vol. 11. – No 4. – Pp. e12014.
62. As-needed versus regular intranasal corticosteroid for allergic rhinitis: A systematic review and meta-analysis / P. Phinyo, C. Wongsas, M. Sompornrattanaphan, T. Thongngarm // *Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology*. – 2022. – Vol. 40. – No 3. – Pp. 195-204.
63. Assessment of nasal obstruction with rhinomanometry and subjective scales and outcomes of surgical and medical treatment / H. Lara-Sánchez, C. Álvarez Nuño, E. Gil-Carcedo Sañudo [et al.] // *Acta Otorrinolaringologica Espanola*. – 2017. – Vol. 68. – No 3. – Pp. 145-150.
64. Assessment of the effects of antihistamine drugs on mood, sleep quality, sleepiness, and dream anxiety / P. G. Ozdemir, A. S. Karadag, Y. Selvi [et al.] // *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice*. – 2014. – Vol. 18. – No 3. – Pp. 161-168.
65. Azelastine nasal spray and desloratadine tablets in pollen-induced seasonal allergic rhinitis: a pharmacodynamic study of onset of action and efficacy / F. Horak, U. P. Zieglmayer, R. Zieglmayer [et al.] // *Current Medical Research and Opinion*. – 2006. – Vol. 22. – No 1. – Pp. 151-157.
66. Barnes, M. L. Removing nasal valve obstruction in peak nasal inspiratory flow measurement / M. L. Barnes, B. J. Lipworth // *Annals of Allergy, Asthma & Immunology: Official Publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*. – 2007. – Vol. 99. – No 1. – Pp. 59-60.
67. Barnes, M. L. Re: Correlation between subjective and objective evaluation of the nasal airway / M. L. Barnes, P. S. White, Q. Gardiner // *Clinical otolaryngology: official journal of ENT-UK; official journal of Netherlands Society for Oto-Rhino-Laryngology & Cervico-Facial Surgery*. – 2010. – Vol. 35. – No 2. – Pp. 152-153.

68. Basophilic histamine content and release during venom immunotherapy: insights by flow cytometry / S. Nullens, V. Sabato, M. Faber [et al.] // *Cytometry. Part B, Clinical Cytometry*. – 2013. – Vol. 84. – No 3. – Pp. 173-178.
69. Bauchau, V. Prevalence and rate of diagnosis of allergic rhinitis in Europe / V. Bauchau, S. R. Durham // *The European Respiratory Journal*. – 2004. – Vol. 24. – No 5. – Pp. 758-764.
70. Berger, W. E. Intranasal spray medications for maintenance therapy of allergic rhinitis / W. E. Berger, E. O. Meltzer // *American Journal of Rhinology & Allergy*. – 2015. – Vol. 29. – No 4. – Pp. 273-282.
71. Berger, W. E. Efficacy of azelastine nasal spray in patients with an unsatisfactory response to loratadine / W. E. Berger, M. V. White, Rhinitis Study Group // *Annals of Allergy, Asthma & Immunology: Official Publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*. – 2003. – Vol. 91. – No 2. – Pp. 205-211.
72. Bhattacharyya, N. Evaluating the diagnosis of chronic rhinosinusitis based on clinical guidelines and endoscopy / N. Bhattacharyya, L. N. Lee // *Otolaryngology--Head and Neck Surgery: Official Journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. – 2010. – Vol. 143. – No 1. – Pp. 147-151.
73. 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. – No 8. – Pp. 1156-1173.
74. Brunner, J. P. Polypoid Change of the Middle Turbinate and Paranasal Sinus Polyposis Are Distinct Entities / J. P. Brunner, B. A. Jawad, E. D. McCoul // *Otolaryngology--Head and Neck Surgery: Official Journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. – 2017. – Vol. 157. – No 3. – Pp. 519-523.
75. BSACI guideline for the diagnosis and management of allergic and non-allergic rhinitis (Revised Edition 2017; First edition 2007) / G. K. Scadding, H. H. Kariyawasam, G. Scadding [et al.] // *Clinical and Experimental Allergy: Journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. – 2017. – Vol. 47. – No 7. – Pp. 856-889.

76. Burden of allergic rhinitis: allergies in America, Latin America, and Asia-Pacific adult surveys / E. O. Meltzer, M. S. Blaiss, R. M. Naclerio [et al.] // *Allergy and Asthma Proceedings*. – 2012. – Vol. 33 Suppl 1. – Pp. S113-141.
77. Castano, R. Correlation between acoustic rhinometry and subjective nasal patency during nasal challenge test in subjects with suspected occupational rhinitis; a prospective controlled study / R. Castano, C. Trudeau, H. Ghezzi // *Clinical otolaryngology: official journal of ENT-UK; official journal of Netherlands Society for Oto-Rhino-Laryngology & Cervico-Facial Surgery*. – 2010. – Vol. 35. – No 6. – Pp. 462-467.
78. Cell-free detection of allergen-IgE cross-linking with immobilized phase CD23: inhibition by blocking antibody responses after immunotherapy / M. H. Shamji, J. N. Francis, P. A. Würtzen [et al.] // *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2013. – Vol. 132. – No 4. – Pp. 1003-1005.
79. Central effects of fexofenadine and cetirizine: measurement of psychomotor performance, subjective sleepiness, and brain histamine H1-receptor occupancy using <sup>11</sup>C-doxepin positron emission tomography / M. Tashiro, Y. Sakurada, K. Iwabuchi [et al.] // *Journal of Clinical Pharmacology*. – 2004. – Vol. 44. – No 8. – Pp. 890-900.
80. Changes in basophil activation during grass-pollen sublingual immunotherapy do not correlate with clinical efficacy / L. Van Overtvelt, V. Baron-Bodo, S. Horiot [et al.] // *Allergy*. – 2011. – Vol. 66. – No 12. – Pp. 1530-1537.
81. Changes in CD4+CD25+FoxP3+ Regulatory T Cells and Serum Cytokines in Sublingual and Subcutaneous Immunotherapy in Allergic Rhinitis with or without Asthma / M. Xian, M. Feng, Y. Dong [et al.] // *International Archives of Allergy and Immunology*. – 2020. – Vol. 181. – No 1. – Pp. 71-80.
82. 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.] // *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2016. – Vol. 137. – No 2. – Pp. 545-558.
83. Chennakeshavaraju, N. Comparative study of the efficacy and safety of intranasal azelastine hydrochloride and fluticasone furoate in the treatment of allergic rhinitis / N.

Chennakeshavaraju, S. Narayana, A. S. M. Mohiyuddin // *Journal of Family & Community Medicine*. – 2020. – Vol. 27. – No 3. – Pp. 186-191.

84. Choi, J. Leukotriene Receptor Antagonists / J. Choi, C. E. Azmat. – Текст : электронный // *StatPearls*. – Treasure Island (FL) : StatPearls Publishing, 2025. – URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554445/> (accessed: 12.02.2025).

85. Clarke, R. W. The limitations of peak nasal flow measurement / R. W. Clarke, A. S. Jones // *Clinical Otolaryngology and Allied Sciences*. – 1994. – Vol. 19. – No 6. – Pp. 502-504.

86. Clement, P. a. R. Consensus report on acoustic rhinometry and rhinomanometry / P. a. R. Clement, F. Gordts, Standardisation Committee on Objective Assessment of the Nasal Airway, IRS, and ERS // *Rhinology*. – 2005. – Vol. 43. – No 3. – Pp. 169-179.

87. Clinical and immunologic effects of sublingual immunotherapy in asthmatic children sensitized to mites: a double-blind, randomized, placebo-controlled study / K.-H. Lue, Y.-H. Lin, H.-L. Sun [et al.] // *Pediatric Allergy and Immunology: Official Publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology*. – 2006. – Vol. 17. – No 6. – Pp. 408-415.

88. Clinical assessment of a nasal decongestion test by visual analog scale in allergic rhinitis / G. Ciprandi, C. Klersy, F. Ameli, I. Cirillo // *American Journal of Rhinology*. – 2008. – Vol. 22. – No 5. – Pp. 502-505.

89. Clinical efficacy and immunological mechanisms of sublingual and subcutaneous immunotherapy in asthmatic/rhinitis children sensitized to house dust mite: an open randomized controlled trial / A. O. Eifan, T. Akkoc, A. Yildiz [et al.] // *Clinical and Experimental Allergy: Journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. – 2010. – Vol. 40. – No 6. – Pp. 922-932.

90. Comorbid allergic rhinitis and asthma: important clinical considerations / E. Nappi, G. Paoletti, L. Malvezzi [et al.] // *Expert Review of Clinical Immunology*. – 2022. – Vol. 18. – No 7. – Pp. 747-758.

91. Comparative study of nasal cavity drug delivery efficiency with different nozzles in a 3D printed model / S. Fang, X. Rui, Y. Zhang [et al.] // *PeerJ*. – 2024. – Vol. 12. – Pp. e17227.

92. Comparison of intranasal azelastine to intranasal fluticasone propionate for symptom control in moderate-to-severe seasonal allergic rhinitis / W. W. Carr, P. Ratner, U. Munzel [et al.] // *Allergy and Asthma Proceedings*. – 2012. – Vol. 33. – No 6. – Pp. 450-458.
93. Comparison of Outcomes Between Mometasone Furoate Intranasal Spray and Oral Montelukast in Patients with Allergic Rhinitis / S. Bhattachan, Y. Neupane, B. Pradhan, N. Thapa // *Journal of Nepal Health Research Council*. – 2020. – Vol. 18. – No 2. – Pp. 268-270.
94. Comparison of rhinitis treatments using MASK-air® data and considering the minimal important difference / B. Sousa-Pinto, H. J. Schünemann, A. Sá-Sousa [et al.] // *Allergy*. – 2022. – Vol. 77. – No 10. – Pp. 3002-3014.
95. Concepts for the Development of Person-Centered, Digitally Enabled, Artificial Intelligence-Assisted ARIA Care Pathways (ARIA 2024) / J. Bousquet, H. J. Schünemann, B. Sousa-Pinto [et al.] // *The Journal of Allergy and Clinical Immunology. In Practice*. – 2024. – Vol. 12. – No 10. – Pp. 2648-2668.e2.
96. Contemporary Incremental Healthcare Costs for Allergic Rhinitis in the United States / A. D. Workman, L. Dattilo, V. K. Rathi, N. Bhattacharyya // *The Laryngoscope*. – 2022. – Vol. 132. – No 8. – Pp. 1510-1514.
97. Correlation between subjective and objective evaluation of the nasal airway. A systematic review of the highest level of evidence / R. F. André, H. D. Vuyk, A. Ahmed [et al.] // *Clinical otolaryngology: official journal of ENT-UK; official journal of Netherlands Society for Oto-Rhino-Laryngology & Cervico-Facial Surgery*. – 2009. – Vol. 34. – No 6. – Pp. 518-525.
98. Correlation between subjective and objective nasal breathing assessments in examinees with nasal septum deformities / S. Savović, M. Smajić, S. Molnar [et al.] // *Vojnosanitetski Pregled*. – 2013. – Vol. 70. – No 4. – Pp. 380-385.
99. Correlation of the combined symptom and medication score with quality of life, symptom severity and symptom control in allergic rhinoconjunctivitis / B. Palathumpattu, U. Pieper-Fürst, C. Acikel [et al.] // *Clinical and Translational Allergy*. – 2022. – Vol. 12. – No 10. – Pp. e12191.

100. Cox, L. S. The Cost-Effectiveness of Allergen Immunotherapy Compared with Pharmacotherapy for Treatment of Allergic Rhinitis and Asthma / L. S. Cox, A. Murphey, C. Hankin // *Immunology and Allergy Clinics of North America*. – 2020. – Vol. 40. – No 1. – Pp. 69-85.
101. Deviated nasal septum hinders intranasal sprays: a computer simulation study / D. O. Frank, J. S. Kimbell, D. Cannon [et al.] // *Rhinology*. – 2012. – Vol. 50. – No 3. – Pp. 311-318.
102. Discovery of the novel and potent histamine H1 receptor antagonists for treatment of allergic diseases / Z. Chu, L. Cen, Q. Xu [et al.] // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2024. – Vol. 268. – Pp. 116197.
103. Discriminating severe seasonal allergic rhinitis. Results from a large nation-wide database / D. Caimmi, N. Baiz, S. Sanyal [et al.] // *PloS One*. – 2018. – Vol. 13. – No 11. – Pp. e0207290.
104. Disease-specific quality-of-life questionnaires in rhinitis and rhinosinusitis: review and evaluation / D. A. E. Dietz de Loos, C. L. Segboer, A. Gevorgyan, W. J. Fokkens // *Current Allergy and Asthma Reports*. – 2013. – Vol. 13. – No 2. – Pp. 162-170.
105. Double-blind, placebo-controlled study of azelastine and fluticasone in a single nasal spray delivery device / F. C. Hampel, P. H. Ratner, J. Van Bavel [et al.] // *Annals of Allergy, Asthma & Immunology: Official Publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*. – 2010. – Vol. 105. – No 2. – Pp. 168-173.
106. Durham, S. R. Allergen immunotherapy: past, present and future / S. R. Durham, M. H. Shamji // *Nature Reviews. Immunology*. – 2023. – Vol. 23. – No 5. – Pp. 317-328.
107. EAACI Allergen Immunotherapy User's Guide / M. Alvaro-Lozano, C. A. Akdis, M. Akdis [et al.] // *Pediatric Allergy and Immunology: Official Publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology*. – 2020. – Vol. 31. – No 25. – Pp. 1-101.

108. EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: Allergic rhinoconjunctivitis / G. Roberts, O. Pfaar, C. A. Akdis [et al.] // *Allergy*. – 2018. – Vol. 73. – No 4. – Pp. 765-798.
109. EAACI guidelines on allergen immunotherapy: Hymenoptera venom allergy / G. J. Sturm, E.-M. Varga, G. Roberts [et al.] // *Allergy*. – 2018. – Vol. 73. – No 4. – Pp. 744-764.
110. EAACI guidelines on allergen immunotherapy: Prevention of allergy / S. Halcken, D. Larenas-Linnemann, G. Roberts [et al.] // *Pediatric Allergy and Immunology: Official Publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology*. – 2017. – Vol. 28. – No 8. – Pp. 728-745.
111. Effect of Nasal Steroids on Nasal Obstruction in Septal Deviation: A Double-Blind Randomized Controlled Trial / S. F. Rudy, C. Kandathil, E. A. Spataro [et al.] // *Facial Plastic Surgery & Aesthetic Medicine*. – 2020. – Vol. 22. – No 4. – Pp. 243-248.
112. Effectiveness of azelastine nasal spray compared with oral cetirizine in patients with seasonal allergic rhinitis / J. Corren, W. Storms, J. Bernstein [et al.] // *Clinical Therapeutics*. – 2005. – Vol. 27. – No 5. – Pp. 543-553.
113. Effectiveness of septoplasty compared to medical management in adults with obstruction associated with a deviated nasal septum: the NAIROS RCT / S. Carrie, T. Fouweather, T. Homer [et al.] // *Health Technology Assessment (Winchester, England)*. – 2024. – Vol. 28. – No 10. – Pp. 1-213.
114. Effects of anatomy and particle size on nasal sprays and nebulizers / D. O. Frank, J. S. Kimbell, S. Pawar, J. S. Rhee // *Otolaryngology--Head and Neck Surgery: Official Journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. – 2012. – Vol. 146. – No 2. – Pp. 313-319.
115. Efficacy and safety of azelastine 0.15% nasal spray administered once daily in patients with allergy to Texas mountain cedar pollen / W. C. Howland, N. J. Amar, W. Wheeler, H. Sacks // *International Forum of Allergy & Rhinology*. – 2011. – Vol. 1. – No 4. – Pp. 275-279.

116. Efficacy and safety of timothy grass allergy immunotherapy tablets in North American children and adolescents / M. Blaiss, J. Maloney, H. Nolte [et al.] // *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2011. – Vol. 127. – No 1. – Pp. 64-71.
117. Efficacy and safety of twice-daily and once-daily olopatadine-mometasone combination nasal spray for seasonal allergic rhinitis / C. P. Andrews, D. Mohar, Y. Salhi, S. K. Tantry // *Annals of Allergy, Asthma & Immunology: Official Publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*. – 2020. – Vol. 124. – No 2. – Pp. 171-178.
118. Efficacy and safety of twice-daily olopatadine-mometasone combination nasal spray (GSP301) in the treatment of allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis / R. Chen, D. Zheng, Y. Zhang, G. Sima // *European archives of oto-rhino-laryngology: official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS): affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery*. – 2022. – Vol. 279. – No 4. – Pp. 1691-1699.
119. Efficacy of a Novel Intranasal Formulation of Azelastine Hydrochloride and Fluticasone Propionate, Delivered in a Single Spray, for the Treatment of Seasonal Allergic Rhinitis: Results from Russia / N. I. Ilyina, A. S. Edin, N. G. Astafieva [et al.] // *International Archives of Allergy and Immunology*. – 2019. – Vol. 178. – No 3. – Pp. 255-263.
120. Efficacy of a steroid nasal spray compared with an antihistamine nasal spray in the treatment of perennial allergic rhinitis / J. M. Berlin, S. J. Golden, S. Teets [et al.] // *The Journal of the American Osteopathic Association*. – 2000. – Vol. 100. – No 7. – Pp. 8-13.
121. Efficacy of azelastine nasal spray in seasonal allergic rhinitis patients who remain symptomatic after treatment with fexofenadine / C. F. LaForce, J. Corren, W. J. Wheeler [et al.] // *Annals of Allergy, Asthma & Immunology: Official Publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*. – 2004. – Vol. 93. – No 2. – Pp. 154-159.
122. Efficacy of daily intranasal fluticasone propionate on ocular symptoms associated with seasonal allergic rhinitis / P. Ratner, J. Van Bavel, D. Mohar [et al.] // *Annals of*

Allergy, Asthma & Immunology: Official Publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology. – 2015. – Vol. 114. – No 2. – Pp. 141-147.

123. Efficacy of different oral H1 antihistamine treatments on allergic rhinitis: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials / D. Hong, J. Weng, M. Ye, Y. Liu // *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*. – 2023. – Vol. 89. – No 4. – Pp. 101272.

124. Efficacy of mometasone furoate nasal spray for nasal symptoms, quality of life, rhinitis-disturbed sleep, and nasal nitric oxide in patients with perennial allergic rhinitis / T. Yamada, H. Yamamoto, S. Kubo [et al.] // *Allergy and Asthma Proceedings*. – 2012. – Vol. 33. – No 2. – Pp. 9-16.

125. Efficacy of Montelukast in Allergic Rhinitis Treatment: A Systematic Review and Meta-Analysis / M. Krishnamoorthy, N. Mohd Noor, N. Mat Lazim, B. Abdullah // *Drugs*. – 2020. – Vol. 80. – No 17. – Pp. 1831-1851.

126. Estimate of the total costs of allergic rhinitis in specialized care based on real-world data: the FERIN Study / C. Colás, M. Brosa, E. Antón [et al.] // *Allergy*. – 2017. – Vol. 72. – No 6. – Pp. 959-966.

127. European position paper on diagnostic tools in rhinology / J. Rimmer, P. Hellings, V. J. Lund [et al.] // *Rhinology*. – 2019. – Vol. 57. – No 28. – Pp. 1-41.

128. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2007 / W. Fokkens, V. Lund, J. Mullol, European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps group // *Rhinology. Supplement*. – 2007. – Vol. 20. – Pp. 1-136.

129. Evaluating approved medications to treat allergic rhinitis in the United States: an evidence-based review of efficacy for nasal symptoms by class / M. Benninger, J. R. Farrar, M. Blaiss [et al.] // *Annals of Allergy, Asthma & Immunology: Official Publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*. – 2010. – Vol. 104. – No 1. – Pp. 13-29.

130. Evaluation of nasal patency by visual analogue scale/nasal obstruction symptom evaluation questionnaires and anterior active rhinomanometry after septoplasty: a retrospective one-year follow-up cohort study / H. C. Hsu, C. D. Tan, C. W. Chang [et al.] // *Clinical otolaryngology: official journal of ENT-UK; official journal of*

Netherlands Society for Oto-Rhino-Laryngology & Cervico-Facial Surgery. – 2017. – Vol. 42. – No 1. – Pp. 53-59.

131. Evaluation of serum s-IgE/total IgE ratio in predicting clinical response to allergen-specific immunotherapy / G. Di Lorenzo, P. Mansueto, M. L. Pacor [et al.] // The Journal of Allergy and Clinical Immunology. – 2009. – Vol. 123. – No 5. – Pp. 1103-1110.

132. Factors affecting adherence to intranasal treatment for allergic rhinitis: A qualitative study / M. G. Fox, L. M. Cass, K. J. Sykes [et al.] // Laryngoscope Investigative Otolaryngology. – 2023. – Vol. 8. – No 1. – Pp. 40-45.

133. FDA requires Boxed Warning about serious mental health side effects for asthma and allergy drug montelukast (Singulair); advises restricting use for allergic rhinitis // U.S. Food and Drug Administration (FDA): website. - URL: <https://www.fda.gov/media/135840/download?attachment> (accessed: 11.02.2025).

134. Fluticasone furoate nasal spray reduces the nasal-ocular reflex: a mechanism for the efficacy of topical steroids in controlling allergic eye symptoms / F. M. Baroody, D. Shenaq, M. DeTineo [et al.] // The Journal of Allergy and Clinical Immunology. – 2009. – Vol. 123. – No 6. – Pp. 1342-1348.

135. Francis, J. N. Induction of IL-10+CD4+CD25+ T cells by grass pollen immunotherapy / J. N. Francis, S. J. Till, S. R. Durham // The Journal of Allergy and Clinical Immunology. – 2003. – Vol. 111. – No 6. – Pp. 1255-1261.

136. Functional and Immunoreactive Levels of IgG4 Correlate with Clinical Responses during the Maintenance Phase of House Dust Mite Immunotherapy / M. Feng, Q. Su, X. Lai [et al.] // Journal of Immunology (Baltimore, Md.: 1950). – 2018. – Vol. 200. – No 12. – Pp. 3897-3904.

137. Functional rather than immunoreactive levels of IgG4 correlate closely with clinical response to grass pollen immunotherapy / M. H. Shamji, C. Ljørring, J. N. Francis [et al.] // Allergy. – 2012. – Vol. 67. – No 2. – Pp. 217-226.

138. Gelardi, M. Nasal cytology / M. Gelardi, C. Cavaliere, L. Jannuzzi // Journal of Biological Regulators and Homeostatic Agents. – 2018. – Vol. 32. – No 1. – Pp. 37-40.

139. Geographical distribution of atopic rhinitis in the European Community Respiratory Health Survey I / P.-J. Bousquet, B. Leynaert, F. Neukirch [et al.] // *Allergy*. – 2008. – Vol. 63. – No 10. – Pp. 1301-1309.
140. Gherasim, A. The use of environmental exposure chambers in studies related to ocular surface effects / A. Gherasim, L. Bielory // *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*. – 2023. – Vol. 23. – No 5. – Pp. 409-414.
141. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2024 // Global Initiative for Asthma: website. - URL: [https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2024/05/GINA-2024-Strategy-Report-24\\_05\\_22\\_WMS.pdf](https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2024/05/GINA-2024-Strategy-Report-24_05_22_WMS.pdf) (accessed: 11.02.2025).
142. Grass pollen immunotherapy for hayfever is associated with increases in local nasal but not peripheral Th1:Th2 cytokine ratios / P. A. Wachholz, K. T. Nouri-Aria, D. R. Wilson [et al.] // *Immunology*. – 2002. – Vol. 105. – No 1. – Pp. 56-62.
143. Grass pollen immunotherapy induces Foxp3-expressing CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> cells in the nasal mucosa / S. Radulovic, M. R. Jacobson, S. R. Durham, K. T. Nouri-Aria // *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2008. – Vol. 121. – No 6. – Pp. 1467-1472.
144. Grass pollen sublingual immunotherapy for seasonal rhinoconjunctivitis: a randomized controlled trial / M. T. Lima, D. Wilson, L. Pitkin [et al.] // *Clinical and Experimental Allergy: Journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. – 2002. – Vol. 32. – No 4. – Pp. 507-514.
145. Guideline on allergen immunotherapy in IgE-mediated allergic diseases: S2K Guideline of the German Society of Allergology and Clinical Immunology (DGAKI), Society of Pediatric Allergology and Environmental Medicine (GPA), Medical Association of German Allergologists (AeDA), Austrian Society of Allergology and Immunology (ÖGAI), Swiss Society for Allergology and Immunology (SSAI), German Dermatological Society (DDG), German Society of Oto-Rhino-Laryngology, Head and Neck Surgery (DGHNO-KHC), German Society of Pediatrics and Adolescent Medicine (DGKJ), Society of Pediatric Pulmonology (GPP), German Respiratory Society (DGP), German Professional Association of Otolaryngologists (BVHNO), German Association

of Paediatric and Adolescent Care Specialists (BVKJ), Federal Association of Pneumologists, Sleep and Respiratory Physicians (BdP), Professional Association of German Dermatologists (BVDD) / O. Pfaar, T. Ankermann, M. Augustin [et al.] // *Allergologie Select.* – 2022. – Vol. 6. – Pp. 167-232.

146. Haavisto, L. E. Acoustic rhinometry, rhinomanometry and visual analogue scale before and after septal surgery: a prospective 10-year follow-up / L. E. Haavisto, J. I. Sipilä // *Clinical otolaryngology: official journal of ENT-UK; official journal of Netherlands Society for Oto-Rhino-Laryngology & Cervico-Facial Surgery.* – 2013. – Vol. 38. – No 1. – Pp. 23-29.

147. Having concomitant asthma phenotypes is common and independently relates to poor lung function in NHANES 2007-2012 / R. Amaral, J. A. Fonseca, T. Jacinto [et al.] // *Clinical and Translational Allergy.* – 2018. – Vol. 8. – Pp. 13.

148. Health, absence, disability, and presenteeism cost estimates of certain physical and mental health conditions affecting U.S. employers / R. Z. Goetzel, S. R. Long, R. J. Ozminkowski [et al.] // *Journal of Occupational and Environmental Medicine.* – 2004. – Vol. 46. – No 4. – Pp. 398-412.

149. Heterogeneity of the pharmacologic treatment of allergic rhinitis in Europe based on MIDAS and OTCims platforms / J. Bousquet, D. Schröder-Bernhardi, C. Bachert [et al.] // *Clinical and Experimental Allergy: Journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology.* – 2021. – Vol. 51. – No 8. – Pp. 1033-1045.

150. Histamine H1 Receptor Gene Expression and Drug Action of Antihistamines / H. Fukui, H. Mizuguchi, H. Nemoto [et al.] // *Handbook of Experimental Pharmacology.* – 2017. – Vol. 241. – Pp. 161-169.

151. House dust mite sublingual immunotherapy: the role for transforming growth factor-beta and functional regulatory T cells / R. E. O’Hehir, L. M. Gardner, M. P. de Leon [et al.] // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.* – 2009. – Vol. 180. – No 10. – Pp. 936-947.

152. Hurst, D. S. Clinical Relevance and Advantages of Intradermal Test Results in 371 Patients with Allergic Rhinitis, Asthma and/or Otitis Media with Effusion / D. S. Hurst, A. B. McDaniel // *Cells.* – 2021. – Vol. 10. – No 11. – Pp. 3224.

153. Iinuma, T. Radio-opacity of the paranasal sinuses. Conventional views and CT / T. Iinuma, Y. Hirota, Y. Kase // *Rhinology*. – 1994. – Vol. 32. – No 3. – Pp. 134-136.
154. IL-10 and TGF-beta cooperate in the regulatory T cell response to mucosal allergens in normal immunity and specific immunotherapy / M. Jutel, M. Akdis, F. Budak [et al.] // *European Journal of Immunology*. – 2003. – Vol. 33. – No 5. – Pp. 1205-1214.
155. Immunologic effects and tolerability profile of in-season initiation of a standardized-quality grass allergy immunotherapy tablet: a phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial in adults with grass pollen-induced rhinoconjunctivitis / K. Reich, C. Gessner, A. Kroker [et al.] // *Clinical Therapeutics*. – 2011. – Vol. 33. – No 7. – Pp. 828-840.
156. Immunological mechanisms involved in the human response to a dog dander allergoid / D. Calzada, T. Aranda, G. M Gallego [et al.] // *Molecular Immunology*. – 2022. – Vol. 145. – Pp. 88-96.
157. Immunological parameters as biomarkers of response to MicroCrystalline Tyrosine-adjuvanted mite immunotherapy / J. L. Justicia, C. Padró, A. Roger [et al.] // *The World Allergy Organization Journal*. – 2021. – Vol. 14. – No 6. – Pp. 100545.
158. Immunoregulatory Effects of Subcutaneous Immunotherapy on Lymphocyte Subgroups and Cytokines in Children with Asthma / Y.-T. He, Y. Zhou, Q. Shao [et al.] // *Journal of Immunology Research*. – 2019. – Vol. 2019. – Pp. 7024905.
159. Impact of azelastine nasal spray on symptoms and quality of life compared with cetirizine oral tablets in patients with seasonal allergic rhinitis / W. Berger, F. Hampel, J. Bernstein [et al.] // *Annals of Allergy, Asthma & Immunology: Official Publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*. – 2006. – Vol. 97. – No 3. – Pp. 375-381.
160. Impact of mometasone furoate nasal spray on individual ocular symptoms of allergic rhinitis: a meta-analysis / L. Bielory, Y. Chun, B. P. Bielory, G. W. Canonica // *Allergy*. – 2011. – Vol. 66. – No 5. – Pp. 686-693.

161. Impact of Rhinitis on Work Productivity: A Systematic Review / O. Vandenplas, D. Vinnikov, P. D. Blanc [et al.] // *The Journal of Allergy and Clinical Immunology. In Practice.* – 2018. – Vol. 6. – No 4. – Pp. 1274-1286.
162. Impaired secretion of interleukin-4 and interleukin-13 by allergen-specific T cells correlates with defective nuclear expression of NF-AT2 and jun B: relevance to immunotherapy / A. Faith, D. F. Richards, A. Verhoef [et al.] // *Clinical and Experimental Allergy: Journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology.* – 2003. – Vol. 33. – No 9. – Pp. 1209-1215.
163. 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. – No 5. – Pp. 1121-1132.
164. Influence of nasal septum deformity on nasal obstruction, disease severity, and medical treatment response among children and adolescents with persistent allergic rhinitis / F. Mariño-Sánchez, M. Valls-Mateus, P. Cardenas-Escalante [et al.] // *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology.* – 2017. – Vol. 95. – Pp. 145-154.
165. Interest of environmental exposure chambers in the evaluation of allergic conjunctivitis / M. Ehret, T. Bourcier, N. Domis [et al.] // *Journal Francais D'ophtalmologie.* – 2020. – Vol. 43. – No 9. – Pp. 920-928.
166. International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Allergic Rhinitis / S. K. Wise, S. Y. Lin, E. Toskala [et al.] // *International Forum of Allergy & Rhinology.* – 2018. – Vol. 8. – No 2. – Pp. 108-352.
167. International consensus statement on allergy and rhinology: Allergic rhinitis - 2023 / S. K. Wise, C. Damask, L. T. Roland [et al.] // *International Forum of Allergy & Rhinology.* – 2023. – Vol. 13. – No 4. – Pp. 293-859.
168. International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Rhinosinusitis / R. R. Orlandi, T. T. Kingdom, P. H. Hwang [et al.] // *International Forum of Allergy & Rhinology.* – 2016. – Vol. 6. – No 1. – Pp. 22-209.

169. Intranasal antihistamines and corticosteroids in the treatment of allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis protocol / B. Sousa-Pinto, R. J. Vieira, J. Brozek [et al.] // *BMJ open*. – 2023. – Vol. 13. – No 11. – Pp. e076614.
170. Intranasal combo: fixed-dose combination of mometasone furoate and olopatadine hydrochloride in therapeutic strategies for rhinosinusitis / B. Samoliński, O. Wojas, A. Lipiec [et al.] // *Otolaryngologia Polska = The Polish Otolaryngology*. – 2023. – Vol. 77. – No 6. – Pp. 43-50.
171. Intranasal Corticosteroid Therapy: Systematic Review and Meta-analysis of Reported Safety and Adverse Effects in Adults / A. M. Donaldson, G. Choby, D. H. Kim [et al.] // *Otolaryngology--Head and Neck Surgery: Official Journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. – 2020. – Vol. 163. – No 6. – Pp. 1097-1108.
172. Intranasal mometasone furoate therapy for allergic rhinitis symptoms and rhinitis-disturbed sleep / E. O. Meltzer, D. A. Munafo, W. Chung [et al.] // *Annals of Allergy, Asthma & Immunology: Official Publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*. – 2010. – Vol. 105. – No 1. – Pp. 65-74.
173. Juniper, E. F. Development and testing of a new measure of health status for clinical trials in rhinoconjunctivitis / E. F. Juniper, G. H. Guyatt // *Clinical and Experimental Allergy: Journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. – 1991. – Vol. 21. – No 1. – Pp. 77-83.
174. Kirtsreesakul, V. Nasal peak inspiratory and expiratory flow measurements for assessing nasal obstruction in allergic rhinitis / V. Kirtsreesakul, J. Leelapong, S. Ruttanaphol // *American Journal of Rhinology & Allergy*. – 2014. – Vol. 28. – No 2. – Pp. 126-130.
175. Krzych-Fałta, E. Objectification of the nasal patency assessment techniques used in nasal allergen provocation testing / E. Krzych-Fałta, B. K. Samoliński // *Postepy Dermatologii I Alergologii*. – 2020. – Vol. 37. – No 5. – Pp. 635-640.
176. Lack of detectable alterations in immune responses during sublingual immunotherapy in children with seasonal allergic rhinoconjunctivitis to grass pollen / C.

Rolinck-Werninghaus, M. Kopp, C. Liebke [et al.] // *International Archives of Allergy and Immunology*. – 2005. – Vol. 136. – No 2. – Pp. 134-141.

177. Liu, W. Predictors for Short-Term Efficacy of Allergen-Specific Sublingual Immunotherapy in Children with Allergic Rhinitis / W. Liu, Q. Zeng, R. Luo // *Mediators of Inflammation*. – 2020. – Vol. 2020. – Pp. 1847061.

178. Lohia, S. Impact of intranasal corticosteroids on asthma outcomes in allergic rhinitis: a meta-analysis / S. Lohia, R. J. Schlosser, Z. M. Soler // *Allergy*. – 2013. – Vol. 68. – No 5. – Pp. 569-579.

179. Long-term trends of asthma, allergic rhinitis and atopic eczema in young Finnish men: a retrospective analysis, 1926-2017 / J. Reijula, J. Latvala, M. Mäkelä [et al.] // *The European Respiratory Journal*. – 2020. – Vol. 56. – No 6. – Pp. 1902144.

180. MACVIA clinical decision algorithm in adolescents and adults with allergic rhinitis / J. Bousquet, H. J. Schünemann, P. W. Hellings [et al.] // *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2016. – Vol. 138. – No 2. – Pp. 367-374.

181. May, J. R. Evaluation of Intranasal Corticosteroid Sensory Attributes and Patient Preference for Fluticasone Furoate for the Treatment of Allergic Rhinitis / J. R. May, W. K. Dolen // *Clinical Therapeutics*. – 2019. – Vol. 41. – No 8. – Pp. 1589-1596.

182. Mechanism of immunoglobulin G4 Fab-arm exchange / T. Rispeens, P. Ooijevaar-de Heer, O. Bende, R. C. Aalberse // *Journal of the American Chemical Society*. – 2011. – Vol. 133. – No 26. – Pp. 10302-10311.

183. Meta-analyses of the efficacy of pharmacotherapies and sublingual allergy immunotherapy tablets for allergic rhinitis in adults and children / E. O. Meltzer, D. Wallace, H. S. Friedman [et al.] // *Rhinology*. – 2021. – Vol. 59. – No 5. – Pp. 422-432.

184. Minimal clinically important difference for the 22-item Sinonasal Outcome Test in medically managed patients with chronic rhinosinusitis / K. M. Phillips, L. P. Hoehle, D. S. Caradonna [et al.] // *Clinical otolaryngology: official journal of ENT-UK ; official journal of Netherlands Society for Oto-Rhino-Laryngology & Cervico-Facial Surgery*. – 2018. – Vol. 43. – No 5. – Pp. 1328-1334.

185. Minimal clinically important differences in nasal peak inspiratory flow / D. Timperley, A. Srubisky, N. Stow [et al.] // *Rhinology*. – 2011. – Vol. 49. – No 1. – Pp. 37-40.
186. Mlynski, G. Diagnostic methods of nasal respiratory function / G. Mlynski, A. Beule // *HNO*. – 2008. – Vol. 56. – No 1. – Pp. 81-99.
187. Mobile technology offers novel insights into the control and treatment of allergic rhinitis: The MASK study / A. Bédard, X. Basagaña, J. M. Anto [et al.] // *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2019. – Vol. 144. – No 1. – Pp. 135-143.
188. Molecular mechanism of antihistamines recognition and regulation of the histamine H1 receptor / D. Wang, Q. Guo, Z. Wu [et al.] // *Nature Communications*. – 2024. – Vol. 15. – No 1. – Pp. 84.
189. Molecular reactivity profiling upon immunotherapy with a 300 IR sublingual house dust mite tablet reveals marked humoral changes towards major allergens / E. Potapova, V. Bordas-Le Floch, T. Schlederer [et al.] // *Allergy*. – 2022. – Vol. 77. – No 10. – Pp. 3084-3095.
190. Mometasone furoate nasal spray provides early, continuing relief of nasal congestion and improves nasal patency in allergic patients / A. M. Salapatek, P. Patel, G. Gopalan, S. T. Varghese // *American Journal of Rhinology & Allergy*. – 2010. – Vol. 24. – No 6. – Pp. 433-438.
191. 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.] // *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2019. – Vol. 143. – No 3. – Pp. 1067-1076.
192. Nasal peak inspiratory flow (NPIF) as a diagnostic tool for differentiating decongestable from structural nasal obstruction / D. Chin, G. Marcells, J. Malek [et al.] // *Rhinology*. – 2014. – Vol. 52. – No 2. – Pp. 116-121.
193. Nasal septal deformities in ear, nose, and throat patients: an international study / R. Mladina, E. Cujčić, M. Subarić, K. Vuković // *American Journal of Otolaryngology*. – 2008. – Vol. 29. – No 2. – Pp. 75-82.

194. Nathan, R. A. The rhinitis control assessment test: implications for the present and future / R. A. Nathan // *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*. – 2014. – Vol. 14. – No 1. – Pp. 13-19.
195. Next-generation Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma (ARIA) guidelines for allergic rhinitis based on Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) and real-world evidence / J. Bousquet, H. J. Schünemann, A. Togias [et al.] // *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2020. – Vol. 145. – No 1. – Pp. 70-80.
196. Ocular and nasal allergy symptom burden in America: the Allergies, Immunotherapy, and RhinoconjunctivitiS (AIRS) surveys / L. Bielory, D. P. Skoner, M. S. Blaiss [et al.] // *Allergy and Asthma Proceedings*. – 2014. – Vol. 35. – No 3. – Pp. 211-218.
197. Olopatadine-mometasone combination nasal spray: Evaluation of efficacy and safety in patients with seasonal allergic rhinitis / F. C. Hampel, A. J. Pedinoff, R. L. Jacobs [et al.] // *Allergy and Asthma Proceedings*. – 2019. – Vol. 40. – No 4. – Pp. 261-272.
198. Onset and duration of action of nasal sprays in seasonal allergic rhinitis patients: olopatadine hydrochloride versus mometasone furoate monohydrate / D. Patel, R. Garadi, M. Brubaker [et al.] // *Allergy and Asthma Proceedings*. – 2007. – Vol. 28. – No 5. – Pp. 592-599.
199. Onset of Action of the Fixed Combination Intranasal Azelastine-Fluticasone Propionate in an Allergen Exposure Chamber / J. Bousquet, E. O. Meltzer, P. Couroux [et al.] // *The Journal of Allergy and Clinical Immunology. In Practice*. – 2018. – Vol. 6. – No 5. – Pp. 1726-1732.
200. Optimal dose, efficacy, and safety of once-daily sublingual immunotherapy with a 5-grass pollen tablet for seasonal allergic rhinitis / A. Didier, H.-J. Malling, M. Worm [et al.] // *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2007. – Vol. 120. – No 6. – Pp. 1338-1345.
201. Orzechowski, R. F. Comparative anticholinergic activities of 10 histamine H1 receptor antagonists in two functional models / R. F. Orzechowski, D. S. Currie, C. A.

- Valancius // *European Journal of Pharmacology*. – 2005. – Vol. 506. – No 3. – Pp. 257-264.
202. Ottaviano, G. Measurements of nasal airflow and patency: a critical review with emphasis on the use of peak nasal inspiratory flow in daily practice / G. Ottaviano, W. J. Fokkens // *Allergy*. – 2016. – Vol. 71. – No 2. – Pp. 162-174.
203. Otto M. *Chemometrics: Statistics and computer application in analytical chemistry, third edition.* / M. Otto. - G: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co, 2017. - 385 p.
204. Patel, P. Onset of action of azelastine nasal spray compared with mometasone nasal spray and placebo in subjects with seasonal allergic rhinitis evaluated in an environmental exposure chamber / P. Patel, C. D'Andrea, H. J. Sacks // *American Journal of Rhinology*. – 2007. – Vol. 21. – No 4. – Pp. 499-503.
205. Patel, P. Effect of olopatadine-mometasone combination nasal spray on seasonal allergic rhinitis symptoms in an environmental exposure chamber study / P. Patel, A. M. Salapatek, S. K. Tantry // *Annals of Allergy, Asthma & Immunology: Official Publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*. – 2019. – Vol. 122. – No 2. – Pp. 160-166.
206. Patient-centered digital biomarkers for allergic respiratory diseases and asthma: The ARIA-EAACI approach - ARIA-EAACI Task Force Report / J. Bousquet, M. H. Shamji, J. M. Anto [et al.] // *Allergy*. – 2023. – Vol. 78. – No 7. – Pp. 1758-1776.
207. Peak nasal inspiratory flow in chronic obstructive pulmonary disease / W. M. Thorstensen, M. Rystad Oie, M. Sue-Chu [et al.] // *Rhinology*. – 2023. – Vol. 61. – No 3. – Pp. 255-262.
208. Personalized Medicine in Nasal Delivery: The Use of Patient-Specific Administration Parameters To Improve Nasal Drug Targeting Using 3D-Printed Nasal Replica Casts / Z. N. Warnken, H. D. C. Smyth, D. A. Davis [et al.] // *Molecular Pharmaceutics*. – 2018. – Vol. 15. – No 4. – Pp. 1392-1402.
209. Pharmacogenomics for the efficacy and side effects of antihistamines / L. Li, R. Liu, C. Peng [et al.] // *Experimental Dermatology*. – 2022. – Vol. 31. – No 7. – Pp. 993-1004.

210. Phenotypes and endotypes of rhinitis and their impact on management: a PRACTALL report / N. G. Papadopoulos, J. A. Bernstein, P. Demoly [et al.] // *Allergy*. – 2015. – Vol. 70. – No 5. – Pp. 474-494.
211. Phoenix sylvestris Roxb pollen allergy: a 2-year randomized controlled trial and follow-up study of immunotherapy in patients with seasonal allergy in an agricultural area of West Bengal, India / P. Chakraborty, I. Roy, S. Chatterjee [et al.] // *Journal of Investigational Allergology & Clinical Immunology*. – 2006. – Vol. 16. – No 6. – Pp. 377-384.
212. Pirilä, T. Acoustic rhinometry and rhinomanometry in the preoperative screening of septal surgery patients / T. Pirilä, J. Tikanto // *American Journal of Rhinology & Allergy*. – 2009. – Vol. 23. – No 6. – Pp. 605-609.
213. Pollen-specific rush immunotherapy: clinical efficacy and effects on antibody concentrations / R. Movérare, E. Vesterinen, T. Metso [et al.] // *Annals of Allergy, Asthma & Immunology: Official Publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*. – 2001. – Vol. 86. – No 3. – Pp. 337-342.
214. Poor sleep is highly associated with house dust mite allergic rhinitis in adults and children / D. Leger, B. Bonnefoy, B. Pigearias [et al.] // *Allergy, Asthma, and Clinical Immunology: Official Journal of the Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology*. – 2017. – Vol. 13. – Pp. 36.
215. Position paper on nasal obstruction: evaluation and treatment / A. Valero, A. M. Navarro, A. Del Cuvillo [et al.] // *Journal of Investigational Allergology & Clinical Immunology*. – 2018. – Vol. 28. – No 2. – Pp. 67-90.
216. Predictive factors for clinical response to allergy immunotherapy in children with asthma and rhinitis / Q. Li, M. Li, W. Yue [et al.] // *International Archives of Allergy and Immunology*. – 2014. – Vol. 164. – No 3. – Pp. 210-217.
217. Psychometric validity of the 22-item Sinonasal Outcome Test / C. Hopkins, S. Gillett, R. Slack [et al.] // *Clinical otolaryngology: official journal of ENT-UK ; official journal of Netherlands Society for Oto-Rhino-Laryngology & Cervico-Facial Surgery*. – 2009. – Vol. 34. – No 5. – Pp. 447-454.

218. Pulendran, B. Programming dendritic cells to induce T(H)2 and tolerogenic responses / B. Pulendran, H. Tang, S. Manicassamy // *Nature Immunology*. – 2010. – Vol. 11. – No 8. – Pp. 647-655.
219. RCAT reflects symptom control and quality of life in allergic rhinoconjunctivitis patients / J.-P. Liedtke, A. Mandl, J. Köther [et al.] // *Allergy*. – 2018. – Vol. 73. – No 5. – Pp. 1101-1109.
220. 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. – No 7. – Pp. 854-867.
221. Reliability, validity, and responsiveness of the Rhinitis Control Assessment Test in patients with rhinitis / E. O. Meltzer, M. Schatz, R. Nathan [et al.] // *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2013. – Vol. 131. – No 2. – Pp. 379-386.
222. Rhinitis 2020: A practice parameter update / M. S. Dykewicz, D. V. Wallace, D. J. Amrol [et al.] // *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2020. – Vol. 146. – No 4. – Pp. 721-767.
223. Salivary IgG4 Levels Contribute to Assessing the Efficacy of Dermatophagoides pteronyssinus Subcutaneous Immunotherapy in Children with Asthma or Allergic Rhinitis / J. Liu, M. Hu, X. Tao [et al.] // *Journal of Clinical Medicine*. – 2023. – Vol. 12. – No 4. – Pp. 1665.
224. Sánchez-Borges, M. Second generation antihistamines: an update / M. Sánchez-Borges, I. J. Ansotegui // *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*. – 2019. – Vol. 19. – No 4. – Pp. 358-364.
225. Sastre, J. Local and systemic safety of intranasal corticosteroids / J. Sastre, R. Mosges // *Journal of Investigational Allergology & Clinical Immunology*. – 2012. – Vol. 22. – No 1. – Pp. 1-12.
226. SCUAD and chronic rhinosinusitis. Reinforcing hypothesis driven research in difficult cases / E. P. Prokopakis, I. M. Vlastos, B. J. Ferguson [et al.] // *Rhinology*. – 2014. – Vol. 52. – No 1. – Pp. 3-8.

227. Severity of allergic rhinitis impacts sleep and anxiety: results from a large Spanish cohort / R. Muñoz-Cano, P. Ribó, G. Araujo [et al.] // *Clinical and Translational Allergy*. – 2018. – Vol. 8. – Pp. 23.
228. Shamji, M. H. Mechanisms of allergen immunotherapy for inhaled allergens and predictive biomarkers / M. H. Shamji, S. R. Durham // *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2017. – Vol. 140. – No 6. – Pp. 1485-1498.
229. Shamji, M. H. Measurement of Allergen-Specific Inhibitory Antibody Activity / M. H. Shamji, J. N. Francis // *Methods in Molecular Biology (Clifton, N.J.)*. – 2019. – Vol. 2020. – Pp. 33-43.
230. Shargorodsky, J. What is the role of nasal endoscopy in the diagnosis of chronic rhinosinusitis? / J. Shargorodsky, N. Bhattacharyya // *The Laryngoscope*. – 2013. – Vol. 123. – No 1. – Pp. 4-6.
231. Short-term preseasonal immunotherapy: is early clinical efficacy related to the basophil response? / S. Kepil Özdemir, B. A. Sin, D. Güloğlu [et al.] // *International Archives of Allergy and Immunology*. – 2014. – Vol. 164. – No 3. – Pp. 237-245.
232. Singh, K. The epidemiology of ocular and nasal allergy in the United States, 1988-1994 / K. Singh, S. Axelrod, L. Bielory // *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2010. – Vol. 126. – No 4. – Pp. 778-783.
233. Skin sensitisation profiles to inhalant allergens for patients in Tétouan city (North West of Morocco) / F. Bardei, H. Bouziane, M. Kadiri [et al.] // *Revue De Pneumologie Clinique*. – 2016. – Vol. 72. – No 4. – Pp. 221-227.
234. Skoner, D. P. Allergic rhinitis: definition, epidemiology, pathophysiology, detection, and diagnosis / D. P. Skoner // *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2001. – Vol. 108. – No 1. – Pp. 2-8.
235. Specific IgE and IgG4 Profiles of House Dust Mite Components in Allergen-Specific Immunotherapy / L. Yang, Y. Yang, Q. Xu [et al.] // *Frontiers in Immunology*. – 2021. – Vol. 12. – Pp. 786738.
236. Subcutaneous Versus Sublingual Immunotherapy for Adults with Allergic Rhinitis: A Systematic Review with Meta-Analyses / K. Tie, C. Miller, A. M. Zanation, C. S. Ebert // *The Laryngoscope*. – 2022. – Vol. 132. – No 3. – Pp. 499-508.

237. Sublingual allergen immunotherapy with a liquid birch pollen product in patients with seasonal allergic rhinoconjunctivitis with or without asthma / O. Pfaar, C. Bachert, P. Kuna [et al.] // *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2019. – Vol. 143. – No 3. – Pp. 970-977.
238. Sublingual immunotherapy affects specific antibody and TGF-beta serum levels in patients with allergic rhinitis / G. Ciprandi, M. De Amici, M. A. Tosca [et al.] // *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*. – 2009. – Vol. 22. – No 4. – Pp. 1089-1096.
239. Sublingual immunotherapy for 4 years increased the number of Foxp3+ Treg cells, which correlated with clinical effects / T. Terada, M. Matsuda, M. Inaba [et al.] // *Inflammation Research: Official Journal of the European Histamine Research Society*. – 2021. – Vol. 70. – No 5. – Pp. 581-589.
240. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis: subjective versus objective tools to evaluate its success / D. Sakurai, S. Yonekura, T. Iinuma [et al.] // *Rhinology*. – 2016. – Vol. 54. – No 3. – Pp. 221-230.
241. Sublingual immunotherapy induces IL-10-producing T regulatory cells, allergen-specific T-cell tolerance, and immune deviation / B. Bohle, T. Kinaciyan, M. Gerstmayr [et al.] // *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2007. – Vol. 120. – No 3. – Pp. 707-713.
242. Sublingual immunotherapy with Dermatophagoides monomeric allergoid down-regulates allergen-specific immunoglobulin E and increases both interferon-gamma- and interleukin-10-production / L. Cosmi, V. Santarlaschi, R. Angeli [et al.] // *Clinical and Experimental Allergy: Journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. – 2006. – Vol. 36. – No 3. – Pp. 261-272.
243. Suppression function against environmental dust exposure after Dermatophagoides pteronyssinus immunotherapy is associated with production of specific and cross-reactive immunoglobulin G4 / M. Feng, T. Luo, M. Xian [et al.] // *Clinical and Experimental Allergy: Journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. – 2022. – Vol. 52. – No 7. – Pp. 878-887.

244. Systematic review of measures of disease severity in rhinitis / A. R. Li, K. Zhang, P. D. Reddy [et al.] // *International Forum of Allergy & Rhinology*. – 2021. – Vol. 11. – No 9. – Pp. 1367-1377.
245. Ta, N. H. A systematic review to examine the relationship between objective and patient-reported outcome measures in sinonasal disorders: recommendations for use in research and clinical practice / N. H. Ta, J. Gao, C. Philpott // *International Forum of Allergy & Rhinology*. – 2021. – Vol. 11. – No 5. – Pp. 910-923.
246. The 22-Item Sinonasal Outcome Test as a Tool for the Assessment of Quality of Life and Symptom Control in Allergic Rhinitis / Q. Husain, L. Hoehle, K. Phillips [et al.] // *American Journal of Rhinology & Allergy*. – 2020. – Vol. 34. – No 2. – Pp. 209-216.
247. The association between allergic rhinitis and sleep: A systematic review and meta-analysis of observational studies / J. Liu, X. Zhang, Y. Zhao, Y. Wang // *PloS One*. – 2020. – Vol. 15. – No 2. – Pp. e0228533.
248. The control of allergic rhinitis in real life: a multicenter cross-sectional Italian study / F. Gani, C. Lombardi, L. Barrocu [et al.] // *Clinical and molecular allergy: CMA*. – 2018. – Vol. 16. – Pp. 4.
249. The cost of rhinitis in the United States: a national insurance claims analysis / L. T. Roland, S. K. Wise, H. Wang [et al.] // *International Forum of Allergy & Rhinology*. – 2021. – Vol. 11. – No 5. – Pp. 946-948.
250. The effects of house dust mite sublingual immunotherapy tablet on immunologic biomarkers and nasal allergen challenge symptoms / N. C. Gunawardana, Q. Zhao, L. N. Carayannopoulos [et al.] // *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2018. – Vol. 141. – No 2. – Pp. 785-788.
251. The IgE Blocking Activity Induced by *Dermatophagoides pteronyssinus* Subcutaneous Immunotherapy Does Not Correlate with Specific IgA but with IgG4 in both Serum and Saliva / Y. He, J. Liu, D. Zhao [et al.] // *International Archives of Allergy and Immunology*. – 2021. – Vol. 182. – No 12. – Pp. 1231-1244.

252. The influence of septal perforation on measurement by acoustic rhinometry / H. Mishima, Y. Kase, F. Hiraiwa, T. Inuma // *Nihon Jibiinkoka Gakkai Kaiho.* – 2001. – Vol. 104. – No 8. – Pp. 815-823.
253. The new agreement of the international RIGA consensus conference on nasal airway function tests / K. Vogt, G. Bachmann-Harildstad, A. Lintermann [et al.] // *Rhinology.* – 2018. – Vol. 56. – No 2. – Pp. 133-143.
254. The skin prick test response after allergen immunotherapy in different levels of tIgE children with mite sensitive Asthma/Rhinitis in South China / W. Sun, L. Pan, Q. Yu [et al.] // *Human Vaccines & Immunotherapeutics.* – 2018. – Vol. 14. – No 10. – Pp. 2510-2515.
255. Tolerability during double-blind randomized phase I trials with the house dust mite allergy immunotherapy tablet in adults and children / J. L. Corzo, T. Carrillo, C. Pedemonte [et al.] // *Journal of Investigational Allergology & Clinical Immunology.* – 2014. – Vol. 24. – No 3. – Pp. 154-161.
256. Towards definitive management of allergic rhinitis: best use of new and established therapies / L. Hossenbaccus, S. Linton, S. Garvey, A. K. Ellis // *Allergy, Asthma, and Clinical Immunology: Official Journal of the Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology.* – 2020. – Vol. 16. – Pp. 39.
257. Translation into Portuguese and validation of the Rhinitis Control Assessment Test (RCAT) questionnaire / P. H. Fernandes, F. Matsumoto, D. Solé, G. F. Wandalsen // *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology.* – 2016. – Vol. 82. – No 6. – Pp. 674-679.
258. Use of rhinomanometry in common rhinologic disorders / D. Demirbas, C. Cingi, H. Cakli, E. Kaya // *Expert Review of Medical Devices.* – 2011. – Vol. 8. – No 6. – Pp. 769-777.
259. Using the Internet Big Data to Investigate the Epidemiological Characteristics of Allergic Rhinitis and Allergic Conjunctivitis / H. Qiu, R. Zheng, X. Wang [et al.] // *Risk Management and Healthcare Policy.* – 2021. – Vol. 14. – Pp. 1833-1841.
260. Validity, reliability, and responsiveness of daily monitoring visual analog scales in MASK-air® / B. Sousa-Pinto, P. Eklund, O. Pfaar [et al.] // *Clinical and Translational Allergy.* – 2021. – Vol. 11. – No 7. – Pp. e12062.

261. Visual analog scale (VAS) and nasal obstruction in persistent allergic rhinitis / G. Ciprandi, F. Mora, M. Cassano [et al.] // *Otolaryngology--Head and Neck Surgery: Official Journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. – 2009. – Vol. 141. – No 4. – Pp. 527-529.
262. Visual analog scales can assess the severity of rhinitis graded according to ARIA guidelines / P. J. Bousquet, C. Combescure, F. Neukirch [et al.] // *Allergy*. – 2007. – Vol. 62. – No 4. – Pp. 367-372.
263. Visual analogue scales (VAS): Measuring instruments for the documentation of symptoms and therapy monitoring in cases of allergic rhinitis in everyday health care: Position Paper of the German Society of Allergology (AeDA) and the German Society of Allergy and Clinical Immunology (DGAKI), ENT Section, in collaboration with the working group on Clinical Immunology, Allergology and Environmental Medicine of the German Society of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery (DGHNOKHC) / L. Klimek, K.-C. Bergmann, T. Biedermann [et al.] // *Allergo Journal International*. – 2017. – Vol. 26. – No 1. – Pp. 16-24.
264. Wachholz, P. A. Mechanisms of immunotherapy: IgG revisited / P. A. Wachholz, S. R. Durham // *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*. – 2004. – Vol. 4. – No 4. – Pp. 313-318.
265. Wheatley, L. M. Clinical practice. Allergic rhinitis / L. M. Wheatley, A. Togias // *The New England Journal of Medicine*. – 2015. – Vol. 372. – No 5. – Pp. 456-463.
266. Wilson, A. M. Leukotriene receptor antagonists for allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis / A. M. Wilson, P. M. O’Byrne, K. Parameswaran // *The American Journal of Medicine*. – 2004. – Vol. 116. – No 5. – Pp. 338-344.
267. Wolthers, O. D. Relevance of pharmacokinetics and bioavailability of intranasal corticosteroids in allergic rhinitis / O. D. Wolthers // *Recent Patents on Inflammation & Allergy Drug Discovery*. – 2010. – Vol. 4. – No 2. – Pp. 118-123.
268. Worldwide prevalence of rhinitis in adults: A review of definitions and temporal evolution / M. Savouré, J. Bousquet, J. J. K. Jaakkola [et al.] // *Clinical and Translational Allergy*. – 2022. – Vol. 12. – No 3. – Pp. e12130.

269. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys / M. I. Asher, S. Montefort, B. Björkstén [et al.] // *Lancet*. – 2006. – Vol. 368. – No 9537. – Pp. 733-743.

270. Yu, C.-L. Treatment of allergic rhinitis reduces acute asthma exacerbation risk among asthmatic children aged 2-18 years / C.-L. Yu, W.-T. Huang, C.-M. Wang // *Journal of Microbiology, Immunology, and Infection = Wei Mian Yu Gan Ran Za Zhi*. – 2019. – Vol. 52. – No 6. – Pp. 991-999.

## ПРИЛОЖЕНИЯ

### ПРИЛОЖЕНИЕ 1. Программа «АлТерАР» для реализации алгоритма выбора рациональной терапии аллергического ринита с учетом клинико-функциональных особенностей его течения

АлТерАР

Общеклиническое и специфическое аллергологическое обследование <input checked="" type="checkbox"/> Проведено	Диагноз аллергического ринита (интермиттирующее/персистирующее течение, средней/тяжелой степени тяжести) <input checked="" type="checkbox"/> Установлен	<input checked="" type="checkbox"/> Субъективный метод оценки выраженности симптомов АР - ВАШ $\geq 5$ баллов <input checked="" type="checkbox"/> Объективный метод фиксации назальной обструкции - ПАРМ	<input checked="" type="checkbox"/> Фиксация назальной обструкции по данным ПАРМ
---	--	---	--

Проведение теста с деконгестантом  
 Положительный       Усиление назальной обструкции       Отрицательный

Результат

Проведено общеклиническое и специфическое аллергологическое обследование  
 Установлен диагноз аллергического ринита (интермиттирующее/персистирующее течение, средней/тяжелой степени тяжести)  
 Фиксация назальной обструкции по данным ПАРМ  
 Проведение теста с деконгестантом:

Сброс

18:34 03.01.2025

АлТерАР

Общеклиническое и специфическое аллергологическое обследование <input checked="" type="checkbox"/> Проведено	Диагноз аллергического ринита (интермиттирующее/персистирующее течение, средней/тяжелой степени тяжести) <input checked="" type="checkbox"/> Установлен	<input checked="" type="checkbox"/> Субъективный метод оценки выраженности симптомов АР - ВАШ $\geq 5$ баллов <input checked="" type="checkbox"/> Объективный метод фиксации назальной обструкции - ПАРМ	<input checked="" type="checkbox"/> Фиксация назальной обструкции по данным ПАРМ
---	--	---	--

Проведение теста с деконгестантом  
 Положительный       Усиление назальной обструкции       Отрицательный

Контроль ВАШ, ПАРМ  
 Достижение контроля АР  
 Нет контроля АР  
 Нормализация ПАРМ при ВАШ  $\geq 5$  баллов

Результат

Проведено общеклиническое и специфическое аллергологическое обследование  
 Установлен диагноз аллергического ринита (интермиттирующее/персистирующее течение, средней/тяжелой степени тяжести)  
 Фиксация назальной обструкции по данным ПАРМ  
 Проведение теста с деконгестантом:  
 Результат теста положительный  
 Назначение фиксированной комбинации ИнГКС + ИнаГП на 2-4 недели

Сброс

18:37 03.01.2025

**АлТерАР**

Общеклиническое и специфическое аллергологическое обследование	Диагноз аллергического ринита (интермиттирующее/персистирующее течение, средней/тяжелой степени тяжести)	<input checked="" type="checkbox"/> Субъективный метод оценки выраженности симптомов АР - ВАШ $\geq 5$ баллов <input checked="" type="checkbox"/> Объективный метод фиксации назальной обструкции - ПАРМ	Фиксация назальной обструкции по данным ПАРМ
<input checked="" type="checkbox"/> Проведено	<input checked="" type="checkbox"/> Установлен		<input checked="" type="checkbox"/>

Проведение теста с деконгестантом

Положительный
  Усиление назальной обструкции
  Отрицательный

Контроль ВАШ, ПАРМ

Достижение контроля АР  
 Нет контроля АР  
 Нормализация ПАРМ при ВАШ  $\geq 5$  баллов

Контроль ВАШ, ПАРМ

Достижение контроля АР  
 Нет контроля АР

**Результат**

Проведено общеклиническое и специфическое аллергологическое обследование

Установлен диагноз аллергического ринита (интермиттирующее/персистирующее течение, средней/тяжелой степени тяжести)

Фиксация назальной обструкции по данным ПАРМ

Проведение теста с деконгестантом:

Результат теста положительный

Назначение фиксированной комбинации ИнГКС + ИнАГП на 2-4 недели

Продолжить назначение фиксированной комбинации ИнГКС + ИнАГП на 2-4 недели

Продолжить применение фиксированной комбинации ИнГКС + ИнАГП на 2-4 недели. Дополнительно рассмотреть назначение АЛП.

Рассмотреть АСИТ

Сброс

## ПРИЛОЖЕНИЕ 2. Алгоритм выбора рациональной терапии аллергического ринита с учетом клинико-функциональных особенностей его течения

