

Е.А. Вишнёва<sup>1</sup>, Л.С. Намазова-Баранова<sup>1, 2, 3</sup>, А.А. Алексеева<sup>1, 2</sup>, К.Е. Эфендиева<sup>1, 2</sup>, Ю.Г. Левина<sup>1, 2</sup>, А.Ю. Томилова<sup>1, 2</sup>, Н.И. Вознесенская<sup>1</sup>, К.С. Волков<sup>1</sup>, В.А. Баранник<sup>1</sup>, О.И. Мурадова<sup>1</sup>, Л.Р. Селимзянова<sup>1, 2</sup>, Е.А. Добрынина<sup>1</sup>, Е.А. Промыслова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Российская Федерация

<sup>3</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

# Аллергенспецифическая иммунотерапия у детей с ринитом и риноконъюнктивитом — стандартизация подходов к оценке эффективности

## Контактная информация:

Вишнёва Елена Александровна, заведующая отделом стандартизации и клинической фармакологии ФГБНУ НЦЗД, врач аллерголог-иммунолог отделения восстановительного лечения детей с аллергическими болезнями и заболеваниями органов дыхания НИИ профилактической педиатрии и восстановительного лечения ФГБНУ НЦЗД

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (499) 134-03-92, e-mail: vishneva@nczd.ru

Статья поступила: 09.02.2015 г., принята к печати: 04.03.2015 г.

Статья посвящена вопросу стандартизованного подхода к определению эффективности аллергенспецифической терапии (АСИТ) у детей с ринитом и риноконъюнктивитом. АСИТ занимает особое место в лечении аллергии: только данный метод способен индуцировать клиническую и иммунологическую толерантность к причинно-значимому аллергену; достаточно безопасен и высокоэффективен; уменьшает продолжительность обострений; снижает потребность как в препаратах базисной терапии, так и в дополнительной симптоматической терапии; способен предотвращать прогрессирование аллергических болезней, снижая спектр сенсибилизации и формирования бронхиальной астмы у больных аллергическим ринитом; улучшает контроль над заболеванием и положительно влияет на качество жизни пациента и членов его семьи. В настоящее время оценка медицинских технологий является одной из самых важных задач в здравоохранении, а подтверждение эффективности и безопасности любого медицинского вмешательства должно быть получено в соответствии с требованиями доказательной медицины. Для определения эффективности АСИТ у детей следует проводить комбинированную клинико-фармакотерапевтическую оценку, в качестве вторичной точки — определять качество жизни пациента, а также оценивать тяжесть симптомов по визуальной аналоговой шкале и вести подсчет количества дней с симптомами болезни и без них.

**Ключевые слова:** дети, аллергический ринит, аллергический риноконъюнктивит, аллергенспецифическая иммунотерапия, определение эффективности медицинского вмешательства, стандартизованная оценка эффективности АСИТ.

(Для цитирования: Вишнёва Е. А., Намазова-Баранова Л. С., Алексеева А. А., Эфендиева К. Е., Левина Ю. Г., Томилова А. Ю. и др. Аллергенспецифическая иммунотерапия у детей. Стандартизация подходов к оценке эффективности. Педиатрическая фармакология. 2015; 12 (2): 173–179. doi: 10.15690/pf.v12i2/1280)

E.A. Vishneva<sup>1</sup>, L.S. Namazova-Baranova<sup>1, 2, 3</sup>, A.A. Alekseeva<sup>1, 2</sup>, K.E. Enfendieva<sup>1, 2</sup>, J.G. Levina<sup>1, 2</sup>, A.U. Tomilova<sup>1, 2</sup>, N.I. Voznesenskaya<sup>1</sup>, K.S. Volkov<sup>1</sup>, V.A. Barannik<sup>1</sup>, O.I. Muradova<sup>1</sup>, L.R. Selimzanova<sup>1, 2</sup>, E.A. Dobrynina<sup>1</sup>, E.A. Promyslova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Scientific Center of Children's Health, Russia

<sup>2</sup> Sechenov First Moscow State Medical Institute, Russia

<sup>3</sup> Pirogov Russian National Medical Research Institute, Moscow, Russia

## Allergen-Specific Immunotherapy in Children. Standardizing the Efficacy Evaluation Approaches

The article is concerned with the issue of a standardized approach to determining the effectiveness of allergen-specific therapy (AST) in children. AST has a special role in treating allergy: only this method can induce clinical and immunological tolerance to the cause-significant allergen; is safe enough and highly effective; reduces the duration of acute conditions; reduces the necessity for both basic therapy medicines and additional symptomatic therapy; is capable of preventing the progression of allergic diseases by reducing the sensibility spectre and the formation of bronchial asthma in those suffering from allergic rhinitis; improves the control over the disease and has a positive effect on the patient's and his family quality of life. At the moment evaluating the effectiveness of medical technologies is one of the most important tasks in medicine while the effectiveness and safety of any medical intervention should be obtained in accordance with the requirements of evidence-based medicine. In order to determine the effectiveness of AST in children, a combined clinical and pharmaceutical evaluation should be performed and as a second point — determine the patient's life quality and also evaluate the gravity of symptoms according to the visual analogue scale, and to count the number of days with the symptoms and without them.

**Key words:** children, allergic rhinitis, allergic rhinoconjunctivitis, allergen-specific immunotherapy, evaluating the effectiveness of medical intervention, standardized AST evaluation.

(For citation: Vishneva E. A., Namazova-Baranova L. S., Alekseeva A. A., Efendieva K. E., Levina J. G., Tomilova A. U. and others. Allergen-specific immunotherapy in children. Standardizing the efficacy evaluation approaches. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2015; 12 (2): 173–179. doi: 10.15690/pf.v12i2/1280)

## ВВЕДЕНИЕ

В последние десятилетия отмечается выраженная тенденция роста распространенности аллергических болезней, что обусловило возникновение устойчивого понятия «эпидемия аллергии». Это подтверждает ежегодное увеличение численности детей, страдающих аллергическим ринитом (АР), самой малодиагностируемой в РФ аллергической болезни. Однако, данные разных центров сильно различаются [1].

Так, по сведениям Международного исследования бронхиальной астмы и аллергии в детском возрасте (International Study of Asthma and Allergy in Childhood, ISAAC), распространенность симптомов АР в среднем составляет 8,5% (1,8–20,4) у 6–7-летних и 14,6% (1,4–33,3) у 13–14-летних детей [2].

Частота симптомов АР у детей в Российской Федерации колеблется от 18 до 38%. В возрастной группе до 5 лет распространенность АР наиболее низкая, подъем заболеваемости отмечают в раннем школьном возрасте [3]. По результатам российского исследования, проведенного согласно протоколу Глобальной сети по аллергии и астме в Европе (Global Allergy and Asthma European Network, GA<sub>2</sub>LEN), распространенность симптомов аллергического ринита у подростков 15–18 лет составила 34,2%. При углубленном обследовании у 1/3 подростков диагноз АР был подтвержден в 10,4% случаев, что значительно превышает (до 20 раз) данные официальной статистики [3].

Существуют данные, подтверждающие, что наличие АР в возрасте до 5 лет является фактором риска для развития в дальнейшем бронхиальной астмы (особенно при сенсibilизации к бытовым и эпидермальным аллергенам). У пациентов с впервые выявленной бронхиальной астмой в 41,5% случаев (95% доверительный интервал 20,0–61,3) имеется сопутствующий АР. При этом если терапия АР назначена своевременно — сразу после установления диагноза, то риск развития бронхиальной астмы относителен (3,79;  $p < 0,001$ ) [4].

Однако, несмотря на доказанную взаимосвязь и влияние на бронхиальную астму, проблеме АР зачастую уделяется слишком мало внимания [4, 5]. В результате большинство пациентов детского возраста либо вовсе не получают необходимой терапии, либо лечатся неадекватно, хаотично принимая симптоматические препараты, либо лекарственные средства, не соответствующие современным рекомендациям по терапии АР.

Участие различных патогенетических механизмов в реализации аллергического воспаления обуславливает единую цель терапевтических подходов — достижение контроля над болезнью [3–5]. Звенья сложной цепи комплексного лечения аллергических заболеваний, кроме адекватной базисной терапии и достижения иммунологической толерантности, составляют профилактические мероприятия и исключение воздействия триггеров. При этом выбор медикаментозной терапии может фокусироваться как на блокаде определенных ключевых медиаторов воспаления, так и быть обусловленным широким спектром противовоспалительного действия, отключая цепь активации цитокинов, усиливающих и поддерживающих аллергические реакции [3–5].

## АЛЛЕРГЕНСПЕЦИФИЧЕСКАЯ ИММУНОТЕРАПИЯ

**Характеристика.** Несомненно, что особое место в лечении аллергии занимает аллергенспецифическая иммунотерапия (АСИТ), которая способна индуцировать клиническую и иммунологическую толерантность к причинно-значимому аллергену. АСИТ имеет продолжительную эффективность; способна предотвращать прогрессирование аллергических болезней, уменьшая вероятность расширения спектра сенсibilизации и формирования бронхиальной астмы у боль-

ных АР и аллергическим конъюнктивитом (АК), а также улучшает контроль заболевания [3–5]. Показано положительное влияние АСИТ на качество жизни пациента и членов его семьи [3–5].

На сегодняшний день АСИТ — один из самых эффективных методов лечения АР и риноконъюнктивального синдрома, что подтверждено многочисленными рандомизированными двойными слепыми плацебоконтролируемыми клиническими исследованиями. Это единственная патогенетическая этиотропная общедоступная иммуномодулирующая терапия для пациентов, страдающих аллергическими заболеваниями, обусловленными IgE-опосредованным иммунным воспалением [3–7].

АСИТ назначается при наличии четких доказательств связи между экспозицией аллергена, симптомами болезни и IgE-зависимым механизмом (результаты кожных тестов и/или уровень специфических IgE 2-го и выше класса реакции) при соблюдении всех элиминационных мероприятий, вне обострения сопутствующей патологии [3–7].

**Классификация АСИТ.** АСИТ может быть предсезонной, предсезонно-сезонной, круглогодичной. Существуют инъекционные (подкожный, когда аллерген вводится подкожно в область плеча) и неинъекционные (сублингвальный, когда аллерген рассасывается в подъязычной области; или пероральный, когда аллерген проглатывается) методы АСИТ [6, 7].

**Протокол проведения АСИТ** включает в себя два этапа:

- 1) достижение максимальной терапевтической дозы (фаза наращивания дозы);
- 2) поддерживающая терапия (фаза основной терапии).

Проведение АСИТ **противопоказано** в следующих случаях:

- тяжелые иммунопатологические состояния и иммунодефициты;
- онкологические заболевания;
- тяжелые психические расстройства;
- лечение  $\beta$ -блокаторами, включая топические формы;
- прием ингибиторов моноаминоксидазы в комбинации с симпатомиметиками;
- обострение любого сопутствующего заболевания;
- любые интеркуррентные заболевания в стадии обострения;
- вакцинация (на этапе наращивания дозы АСИТ).

Временными противопоказаниями для проведения АСИТ являются:

- обострение основного заболевания;
- обострение любого сопутствующего заболевания;
- любые интеркуррентные заболевания в стадии обострения;
- вакцинация.

**Иммунизация в условиях АСИТ.** Вопрос активной иммунизации в условиях длительной терапии АСИТ особенно актуален для пациентов детского возраста. Конечно, желательно провести плановую вакцинацию за 1 мес до начала АСИТ или, при наличии такой возможности, после окончания терапии [7].

При наличии показаний вакцинацию проводят на этапе поддерживающей (основной) терапии с соблюдением следующих условий:

- не ранее чем через 7–10 дней после инъекции аллергена;
- очередную инъекцию аллергена осуществляют не ранее чем через 3 нед после вакцинации.

Вакцинация не проводится в случае проведения АСИТ инъекционным методом в период наращивания дозы [7]. При неинъекционной (сублингвальной) АСИТ для осуществления активной иммунизации прием аллергенного препарата временно прерывают: за 3 дня до предполагаемой вакцинации, в день введения вакцины и в течение 10–14 дней после профилактической прививки.

Кроме того, при проведении АСИТ сублингвальным методом следует помнить о дополнительных временных противопоказаниях, которыми являются [7]:

- повреждения и раны слизистой оболочки ротовой полости;
- персистирующие язвы и эрозии полости рта;
- заболевания пародонта;
- недавняя экстракция зуба, другие хирургические манипуляции в полости рта;
- тяжелые воспалительные заболевания слизистой оболочки ротовой полости (красный плоский лишай, микозы и др.).

**Клинические результаты.** За период использования накоплен длительный опыт применения АСИТ как у взрослых пациентов, так и у детей, что позволяет считать данный метод достаточно безопасным и высокоэффективным [3–7]. АСИТ уменьшает продолжительность обострений, снижает потребность не только в препаратах базисной терапии, но и в дополнительной симптоматической терапии. Использование АСИТ позволяет значительно снизить выраженность проявлений клинических симптомов при естественной экспозиции аллергена, предупредить трансформацию АР в бронхиальную астму и увеличение спектра сенсibilизации [3–7]. Действуя как на раннюю, так и на позднюю фазу аллергического ответа, АСИТ приводит к торможению не только аллергенспецифической реакции, но и к угнетению тканевой гиперреактивности, проявляющейся повышенной чувствительностью к медиатору аллергии — гистамину. Подавлением миграции эффекторных клеток в зону аллергического воспаления реализуется генерация регулирующих Т лимфоцитов, способствующих индукции иммунологической толерантности, что проявляется снижением пролиферативного и цитокинового отклика в ответ на воздействие причинно-значимых аллергенов.

К настоящему времени имеется огромное количество исследований, проведенных как по протоколу слепой рандомизации с выполненным плацебо-контролем, так и долгосрочного наблюдательного характера с использованием различных препаратов и методов их введения. Однако, затруднение вызывает отсутствие единого методологического подхода к оценке результатов эффективности АСИТ [8]. Обсуждается множество подходов для решения данного вопроса как у взрослых пациентов, так и больных детской возрастной категории. Ведущими мировыми профессиональными ассоциациями и агентствами (WAO, EAACI, FDA, IMEA), а также экспертными сообществами обсуждается возможность использования различных шкал анализа симптомов, опросников оценки качества жизни, анкет использования медикаментозных препаратов. Европейской академией аллергологии и клинической иммунологии была сформирована целевая группа для создания позиционного документа по стандартизации оценки результатов проведенной АСИТ (для аллергического риноконъюнктивального синдрома) [8]. Однако, далеко не все перечисленные в данном документе критерии и, к сожалению, не во всех случаях могут широко применяться специалистами в регионах Российской Федерации — как вследствие территориальных (преимущественно лингвистических), так и возрастных особенностей пациентов. Несомненно, что при проведении рандомизированных исследований и наблюдений в условиях реальной жизни крайне важно использовать единый методологический подход. Поэтому актуальным является выработка единого алгоритма, учитывающего особенности популяций пациентов.

На сегодняшний день клинические результаты проведенной АСИТ можно оценивать с использованием следующих критериев [8]:

- общая оценка симптомов;

- оценка используемых лекарственных препаратов (ЛП);
- комбинированная клиничко-фармакотерапевтическая оценка;
- оценка качества жизни пациента на фоне проводимой АСИТ;
- оценка тяжести симптомов по визуальной аналоговой шкале (ВАШ);
- количество (подсчет) дней без симптомов и дней в обострении;
- общая оценка и удовлетворенность пациентов;
- контроль над симптомами ринита;
- провокационные тесты с аллергенами.

## ОБЩАЯ ОЦЕНКА СИМПТОМАТИКИ

### Оценка тяжести клинических симптомов

Аллергический риноконъюнктивит, или риноконъюнктивальный синдром (РКС), проявляется сочетанием глазных и назальных симптомов [9]. Оценку этих проявлений логично было бы проводить после качественной и количественной оценки воздействия причинно-значимого аллергена. Однако, в реальной жизни осуществить это крайне трудно — продолжительность и интенсивность такого воздействия может изменяться. Например, при поллинозе имеют значение начало, длительность и интенсивность сезона цветения в зависимости от погодных условий, в то время как при сенсibilизации к бытовым аллергенам присутствие триггерного фактора, как правило, круглогодичное [8].

В качестве критерия оценки можно использовать *общую среднюю оценку симптомов РКС* за весь период воздействия аллергена. Общая средняя оценка РКС вычисляется на основании ежедневного балльного подсчета тяжести симптомов за период воздействия аллергена.

Отдельно оценивают глазные (зуд/раздражение/гиперемия, слезотечение) и назальные (зуд, чихание, ринорея, заложенность носа) проявления РКС [8, 10].

Степень выраженности каждого симптома оценивается в баллах от 0 до 3 [8].

- 0 — нет симптомов (нет проявлений);
- 1 — легкие симптомы (минимальные проявления; легко переносятся);
- 2 — умеренные симптомы (умеренная выраженность симптомов);
- 3 — выраженные симптомы (симптомы, которые трудно терпеть; ухудшают качество жизни и/или нарушают сон; табл. 1).

### Оценка используемой фармакотерапии

Пациентам с аллергическим РКС, получающим курс АСИТ, могут быть назначены такие лекарственные средства для купирования симптомов, как антигистаминные препараты, топические глюкокортикостероиды или блокаторы антилейкотриеновых рецепторов (АЛТР) [5–7]. Применение АСИТ уменьшает симптоматику РКС, впрочем, как и использование симптоматической терапии [3]. Таким образом, использование лекарственных препаратов влияет на выраженность симптомов, что должно отражаться на балльной оценке результативности АСИТ [10, 11].

В настоящий момент сравнительных данных по использованию симптоматических средств при РКС недостаточно, в связи с чем предлагаем использовать ступенчатый подход:

- 1-я ступень: системные и/или местные (в глаза или нос) антигистаминные препараты II поколения;
- 2-я ступень: если недостаточно ступени 1, назначают интраназально глюкокортикостероиды;
- 3-я ступень: если недостаточно ступени 2, добавить блокаторы АЛТР.

Такой ступенчатый подход основан на клинических рекомендациях по ведению аллергического ринита

Таблица 1. Оценка симптомов

Балл	Симптомы	Балл	Симптомы
<b>Назальные</b>		0	Отсутствуют
0–3	Зуд	1	Слабые (признак/симптом присутствует, но минимален; легко переносится)
0–3	Чихание	2	Умеренные (среднетяжелый признак/симптом, который беспокоит, терпимый)
0–3	Насморк	3	Тяжелые (признак/симптом, который трудно терпеть; ухудшает качество жизни и/или сон)
0–3	Заложенность		
<b>Глазные</b>			
0–3	Зуд/Красные глаза		
0–3	Слезотечение		
Средний ежедневный балл = $[(0-3) + (0-3) + (0-3) + (0-3) + (0-3) + (0-3)] / 6$			

Таблица 2. Оценка используемых лекарственных препаратов

Лекарственные препараты	Баллы
Системные и/или местные (в глаза или нос) антигистаминные препараты II поколения	1
Добавить интраназально кортикостероиды, если недостаточно ступени 1	2
Добавить блокаторы АЛТР (либо комбинация АГ/АЛТР), если недостаточно ступени 2	3
Средний ежедневный балл = 0–3	

Примечание. АГ — антигистаминные препараты, АЛТР — антилейкотриеновые рецепторы.

и риноконъюнктивита [4–5] и обусловлен эффективностью (активностью) действия соответствующих ЛП [12]. Для стандартизации оценки используемой фармакотерапии рекомендуется пользоваться суммарной суточной дозой предложенных групп препаратов [8].

Проводится оценка ежедневного использования ЛП, которые применяют в соответствии со ступенчатым подходом (табл. 2).

#### Комбинированная (суммарная) клиничко-фармакотерапевтическая оценка

Ранее не существовало единого подхода к оценке тяжести клинических симптомов и одновременным анализом количества применяемых лекарственных средств [13], поэтому инициация создания сбалансированной системы — закономерный этап стандартизации подхода оценки эффективности проводимой АСИТ [8]. Суммарная оценка складывается из подсчета баллов ежедневной симптоматики и баллов применяемой фармакотерапии. Таким образом, комбинированная клиничко-фармакотерапевтическая оценка представляет собой суммарную оценку тяжести клинических симптомов и применяемых ЛП [10–12].

Расчет комбинированной клиничко-фармакотерапевтической оценки основан на суммировании количества баллов, отражающих тяжесть 6 ежедневно наблюдаемых клинических симптомов (4 назальных и 2 глазных). Максимальное количество баллов для каждого симптома — 3 (из расчета  $18 \div 6 = 3$ ). Кроме того, в итоговый результат включаются баллы оценки использования лекарственных препаратов (в соответствии со ступенчатым подходом).

Суммарная клиничко-фармакотерапевтическая оценка:  $(0-3) + (0-3) = 0-6$ .

При исследовании круглогодичной аллергии (например, аллергический ринит, обусловленный сенсibilизацией к клещам домашней пыли в отсутствии глазных проявлений) оценку симптомов проводят лишь по 4 назальным симптомам. При этом максимальный итоговый балл составляет также 3 (из расчета  $12 \div 4 = 3$ ).

#### Оценка качества жизни

Качество жизни — один из важнейших критериев оценки эффективности терапии. Для его определения разрабо-

таны и широко используются различные опросники [14, 15], позволяющие анализировать общие, в том числе психологические и социальные аспекты данного критерия для любых групп пациентов и при различных нозологиях, включая аллергические болезни. Разработаны и валидированы соответствующие опросники для пациентов, страдающих АР: например, Опросник по качеству жизни для пациентов с риноконъюнктивальным синдромом (Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire, RQLQ) [16], с помощью которого можно оценить, с какими проблемами сталкиваются пациенты вследствие наличия АР, как курс АСИТ может предотвратить ухудшение состояния и снижение качества жизни в период воздействия причинно-значимого аллергена. Существуют вариации данного опросника для разных возрастных групп: для взрослых [17], мини-RQLQ (mini-RQLQ) [18], для детей [19] и подростков [20]. Данные опросники широко используются в исследованиях АСИТ.

Кроме того, в настоящее время разрабатывается опросник, объединяющий оценку ринита и астмы — RHINASTHMA [21], однако, он все еще находится на стадии изучения [22, 23].

Преимущества опросников по оценке качества жизни в том, что они достаточно чувствительны и отражают минимальные изменения в течении болезни на фоне терапии. Это крайне актуально для дальнейшего анализа данного критерия, особенно в клинических исследованиях новых лекарственных средств при подтверждении эффективности и безопасности. Другое их преимущество — опросники переведены на разные языки, вследствие чего их повседневное использование не вызывает лингвистических проблем [8].

#### Визуальная аналоговая шкала

Визуальная аналоговая шкала, являясь наглядным субъективным методом оценки общего дискомфорта пациента вследствие проявлений аллергического РКС, отражает не только выраженность каждого симптома, но и эффективность проводимой терапии [24]. Такой метод широко используется при оценке субъективных симптомов, например боли [25].

В ходе психометрического теста пациент и/или его родители (законный представитель) оценивают симптомы



РКС по степени тяжести на вертикальной линии высотой 10 см, где значение 0 соответствует отсутствию симптомов, а 10 — резко выраженным проявлениям [11]. Таким образом, «аналоговый» вид отличает данный метод от других и позволяет провести «количественную» оценку тяжести проявлений заболевания [24] в сравнении с показателями оценки общих симптомов и результатами опросников качества жизни (RQLQ) [26].

#### Количество дней с/без симптомов

Подсчет дней без симптомов («хороших») и дней с выраженными клиническими проявлениями («плохих/тяжелых») используется как вспомогательный критерий [27–34]. Оптимально проводить одновременно оценку количества дней без клинических проявлений, числа дней с контролируемыми проявлениями, дней без приема лекарственных препаратов неотложной помощи параллельно со шкалами оценки симптомов, которые были приведены выше [8]. Критерием определения дней с выраженными/тяжелыми клиническими проявлениями принято считать наличие любых 3 из 6 симптомов аллергического РКС [34, 35]. Проанализировать данный критерий легко при условии, что уже имеются данные по общей оценке симптомов, а также результаты анализа использования лекарственных препаратов.

#### Удовлетворенность пациентов лечением

Ранее пациенту задавался всего один вопрос: «Как вы оцениваете ваши симптомы по сравнению с предыдущим сезоном, и как вы чувствовали себя в целом в этом сезоне?» [31].

В настоящее время для оценки удовлетворенности проведенным лечением у пациентов с аллергическим ринитом разработан опросник, содержащий 16 пунктов — Шкала удовлетворенности для пациента, получающего АСИТ (Satisfaction Scale for Patients Receiving Allergen Immunotherapy, ESPIA) [36]. Также разработан Индекс преимуществ пациента (Patient Benefit Index, PBI) [37], который состоит из 25 вопросов, на которые необходимо ответить дважды — до и после терапии. Опросники ретроспективно дают возможность оценить ответ на терапию у конкретного пациента; анкеты просты и быстры в использовании, валидированы, коррелируют с клиническим улучшением и с показателями качества жизни [36–38].

#### Контроль над симптомами

На этапе лечения уровень контроля над болезнью на сегодняшний день рассматривается как альтернатива оценки тяжести заболевания. Анкеты по оценке тяжести течения аллергических ринитов созданы и валидированы: Тест по контролю аллергического ринита и астмы (Control of Allergic Rhinitis and Asthma Test, CARAT10), Тест по контролю аллергического ринита (Allergic Rhinitis Control Test, ARCT), Перспектива пациента с астмой и аллергическим ринитом (Rhinitis Asthma Patient Perspective, RAPP) [23, 38–41]. Некоторые из этих новых тестов, такие как CARAT, представлены в электронном виде, быстро и легко заполняются, учитывают психометрические особенности. К сожалению, опросники по контролю над аллергическим РКС не используются в исследованиях АСИТ и не подтверждены в детской популяции.

#### Провокационные тесты с аллергенами

Провокационные тесты с аллергенами заключаются в воздействии одной или нескольких концентраций аллергена местно на кожу или слизистую оболочку органа-мишени (конъюнктивы, носа или бронхов) и вызы-

вают как субъективные, так и объективные проявления аллергического воспаления. В исследованиях по оценке АСИТ разными исследователями применялись следующие провокационные тесты: кожное тестирование, конъюнктивальные, эндоназальные и эндобронхиальные провокации, а также тест экологической симуляционной комнаты; для некоторых из них были описаны методологические подходы и проведены попытки стандартизации полученных результатов [8]. Однако, из всех перечисленных в детской практике возможно применение лишь кожного тестирования как вспомогательного критерия. При этом в некоторых исследованиях показано, что результат кожного теста не всегда коррелирует с терапевтическим действием АСИТ [42–47].

#### ОБСУЖДЕНИЕ

Несмотря на простоту применения, итоговый результат оценки симптомов РКС по 6 признакам в отсутствии универсальности терминологии и единой шкалы градации тяжести может быть истолкован по-разному, в связи с чем достаточно высока вероятность расхождений между заключениями к исследованиям, проведенным в разных организациях, либо к неоднородным показателям при анализе эффективности проведенной АСИТ. Кроме того, вычисление среднего балла ежедневных показателей может привести к недооценке тяжести состояния в дни, когда симптомы наименее выражены.

Оценка использования лекарственных препаратов на фоне АСИТ является не только показателем эффективности проведенного курса, но и может использоваться при фармакоэкономическом анализе. Однако, следует помнить, что назначение ЛП проводится не просто по потребности, а в соответствии со ступенчатой схемой, и подсчет баллов осуществляется при приеме каждого препарата. В то же время пациенты детского возраста могут по-разному реагировать на прием того или иного ЛП даже в пределах одной фармакотерапевтической группы, что обусловлено особенностями лекарственного метаболизма и/или индивидуальным ответом на фармакотерапию.

Несомненны и преимущества комбинированного подхода: параллельная оценка симптомов и используемых ЛП в дальнейшем [6] предоставит возможность проводить стандартизованный анализ АСИТ при аллергическом РКС и напрямую сравнивать результаты клинических исследований.

Изучение качества жизни пациентов с аллергическим РКС, получающих АСИТ, отражает даже минимальные изменения в течении болезни, что необходимо для полноценного анализа клинических проявлений заболевания. Недостаток данного метода — достаточно большое количество вопросов, а также тот факт, что опросник RQLQ оценивает симптоматику болезни за короткий период (1 нед), поэтому возникает закономерный риск возможной недооценки состояния, так как могут быть пропущены именно тяжелые дни.

Визуальная аналоговая шкала используется в исследованиях АСИТ как у взрослых [48, 49], так и у детей, но еще не полностью валидирована [50, 51] и может рассматриваться как дополнительный критерий. ВАШ, благодаря простоте и доступности использования, отсутствию расхождений в терминологии и интерпретации результатов, имеет широкие перспективы дальнейшего применения с использованием новых технологий, особенно при удаленном наблюдении за состоянием пациентов.

В условиях экспрессивного развития информационно-коммуникационных технологий, широкого использования сетей связи портативные инструменты мобиль-

ного телемедицинского мониторинга могли бы помочь дальнейшему развитию направления постмаркетинговых исследований, особенно в проспективных наблюдениях эффективности и безопасности при долгосрочных круглогодичных схемах АСИТ.

Подсчет количества дней с/без симптомов осуществлялся и ранее в достаточно большом количестве исследований [27, 30–32, 52, 53], однако результаты «клинически допустимой величины» критерия неоднородны [54]. При этом надо отметить, что перспективы использования подсчета «хороших/плохих» дней сохраняются: по данным RQLQ установлена прямая корреляция между количеством дней с выраженными симптомами и низким качеством жизни [8].

Определение показателя удовлетворенности пациента лечением в настоящее время затруднено в условиях отсутствия детских вариантов, перевода и валидации опросников на русский язык. Сходная ситуация и с опросниками по контролю над симптомами РКС для детей. Использование провокационных тестов для оценки эффективности АСИТ у детей затруднено по целому ряду причин, а применение в качестве критерия кожного тестирования не имеет подтверждения корреляции с терапевтической эффективностью АСИТ.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Большие надежды в настоящее время возлагаются на развитие информационно-коммуникационных технологий, возможностей телемедицины и систем клинической поддержки принятия решений как в целях оценки медицинской технологии (АСИТ), так и для осуществления синхронного контроля за состоянием пациента. Их использование поможет оценить распространенность и тяжесть аллергических заболеваний; определить фенотипы пациентов с аллергией; выделить из общей группы и оценить больных с неконтролируемым тяжелым персистирующим течением аллергии; наблюдать

за пациентами в период проведения АСИТ и после завершения курсов. Кроме того, применение этих методов даст возможность по заранее определенным, доказанным критериям провести отбор больных, которые с наивысшей долей вероятности ответят на терапию АСИТ, что особенно актуально с фармакоэкономической точки зрения.

Оценка медицинских технологий на сегодняшний день является одной из самых важных задач в здравоохранении. Подтверждение эффективности и безопасности любого медицинского вмешательства должно быть получено в соответствии с требованиями доказательной медицины. Решение этой важнейшей задачи — в разработке и внедрении единого методологического подхода при проведении стандартизированной оценки результатов, полученных в исследованиях.

Для используемой уже более 100 лет аллергенспецифической иммунотерапии существует целый ряд критериев, получивших подтверждение чувствительности и положительной корреляции. По уже рассмотренным веским причинам не все они могут быть использованы в детской популяции пациентов с аллергическим РКС.

При проведении оценки эффективности курса АСИТ у детей, страдающих аллергическим риноконъюнктивальным синдромом как сезонного, так и круглогодичного течения, следует придерживаться единой методологии. При осуществлении анализа в качестве первичных конечных точек следует проводить комбинированную клинко-фармакотерапевтическую оценку, в качестве вторичных — оценку тяжести симптомов по визуальной аналоговой шкале и подсчет количества дней с симптомами и без них, а также определять качество жизни пациента.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Global atlas of allergy. Editors: Cezmi A. Akdis, Ioana Agache. Published by the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. 2014. 388 p.
2. Ant K., Pearce N., Anderson H. R., Ellwood P., Montefort S., Shah J. Global map of the prevalence of symptoms of rhinoconjunctivitis in children. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood ISAAC Phase Three. *Allergy*. 2009; 64: 123–148.
3. Аллергия у детей: от теории — к практике. Под ред. Л. С. Намазовой-Барановой. М.: Союз педиатров России. 2010–2011. 668 с.
4. Roberts G., Xatzipsalti M., Borrego L. M., Custovic A., Halken S., Hellings P. W., Papadopoulos N. G., Rotiroli G., Scadding G., Timmermans F., Valovirta E. Paediatric rhinitis: position paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy*. 2013; 68: 1102–1116.
5. Вишнёва Е. А., Намазова-Баранова Л. С., Алексеева А. А., Эфендиева К. Е., Левина Ю. Г., Вознесенская Н. И., Томилова А. Ю., Мурадова О. И., Селимзянова Л. Р., Промыслова Е. А. Современные принципы терапии аллергического ринита у детей. *Педиатрическая фармакология*. 2014; 11 (1): 6–14.
6. Курбачева О. М., Павлова К. С., Козулина И. Е. Аллергенспецифическая иммунотерапия: история, методы и новые возможности. *Медицинский совет*. 2013; 3–2: 10–19.
7. Федеральные клинические рекомендации по проведению аллергенспецифической иммунотерапии. РААКИ. 2013. 14 с. URL: <http://www.raaci.ru/ClinRec/7.ASIT.pdf>
8. Pfaar O., Demoly P., Gerth van Wijk R., Bonini S., Bousquet J., Canonica G. W., Durham S. R., Jacobsen L., Mallon H. J., Mosges R., Papadopoulos N. G., Rak S., Rodriguez del Rio P., Valovirta E., Wahn U., Calderon M. A. Recommendations for the standardization of clinical outcomes used in allergen immunotherapy trials for allergic rhinoconjunctivitis: an EAACI Position Paper. *Allergy*. 2014; 69: 854–867.
9. Bousquet J., Khaltaev N., Cruz A. A., Denburg J., Fokkens W. J., Togias A. et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA<sub>2</sub>LEN and AllerGen). *Allergy*. 2008; 63 (Suppl. 86): 8–160.
10. European Medicines Agency. (CHMP). Guideline on the Clinical Development of Products for Specific Immunotherapy for the Treatment of Allergic Diseases. Committee for Medicinal Products for Human Use. 2008.
11. Canonica G. W., Baena-Cagnani C. E., Bousquet J., Bousquet P. J., Lockey R. F., Mallon H. J. et al. Recommendations for standardization of clinical trials with Allergen Specific Immunotherapy for respiratory allergy. A statement of a World Allergy Organization (WAO) taskforce. *Allergy*. 2007; 62: 317–324.
12. Clark J., Schall R. Assessment of combined symptom and medication scores for rhinoconjunctivitis immunotherapy clinical trials. *Allergy*. 2007; 62: 1023–1028.
13. Wilson A. M., O'Byrne P. M., Parameswaran K. Leukotriene receptor antagonists for allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. *Am J Med*. 2004; 116: 338–344.
14. Bousquet J., Bullinger M., Fayol C., Marquis P., Valentin B., Burtin B. Assessment of quality of life in patients with perennial allergic rhinitis with the French version of the SF-36 Health Status Questionnaire. *J Allergy Clin Immunol*. 1994; 94: 182–188.

15. Laforest L., Bousquet J., Pietri G., Sazonov Kocevar V., Yin D., Pacheco Y. et al. Quality of life during pollen season in patients with seasonal allergic rhinitis with or without asthma. *Int Arch Allergy Immunol.* 2005; 136: 281–286.
16. Juniper E.F., Guyatt G.H. Development and testing of a new measure of health status for clinical trials in rhinoconjunctivitis. *Clin Exp Allergy.* 1991; 21: 77–83.
17. Juniper E.F., Thompson A.K., Ferrie P.J., Roberts J.N. Validation of the standardized version of the Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire. *J Allergy Clin Immunol.* 1999; 104: 364–369.
18. Juniper E.F., Thompson A.K., Ferrie P.J., Roberts J.N. Development and validation of the mini Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire. *Clin Exp Allergy.* 2000; 30: 132–140.
19. Juniper E.F., Howland W.C., Roberts N.B., Thompson A.K., King D.R. Measuring quality of life in children with rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol.* 1998; 101: 163–170.
20. Juniper E.F., Guyatt G.H., Dolovich J. Assessment of quality of life in adolescents with allergic rhinoconjunctivitis: development and testing of a questionnaire for clinical trials. *J Allergy Clin Immunol.* 1994; 93: 413–423.
21. Baiardini I., Pasquali M., Giardini A., Specchia C., Passalacqua G., Venturi S. et al. Rhinasthma: a new specific QoL questionnaire for patients with rhinitis and asthma. *Allergy.* 2003; 58: 289–294.
22. Sieber J., Gross A., Shah-Hosseini K., Mosges R. The RHINASTHMA GAV scores without SLIT, at the beginning and at the end of seasonal SLIT. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2010; 28: 232–236.
23. Braidó F., Baiardini I., Stagi E., Scichilone N., Rossi O., Lombardi C. et al. Rhin Asthma patient perspective: a short daily asthma and rhinitis QoL assessment. *Allergy.* 2012; 67: 1443–1450.
24. Bousquet P.J., Combescure C., Klossek J.M., Daures J.P., Bousquet J. Change in visual analog scale score in a pragmatic randomized cluster trial of allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2009; 123: 1349–1354.
25. Langley G.B., Sheppard H. The visual analogue scale: its use in pain measurement. *Rheumatol Int.* 1985; 5: 145–148.
26. Demoly P., Bousquet P.J., Mesbah K., Bousquet J., Devillier P. Visual analogue scale in patients treated for allergic rhinitis: an observational prospective study in primary care: asthma and rhinitis. *Clin Exp Allergy.* 2013; 43: 881–888.
27. Worm M. «Well days» after sublingual immunotherapy with a high-dose 6-grass pollen preparation. *Allergy.* 2009; 64: 1104–1105.
28. Wahn U., Klimek L., Ploszczuk A., Adelt T., Sandner B., Trebas-Pietras E. et al. High-dose sublingual immunotherapy with single-dose aqueous grass pollen extract in children is effective and safe: a double-blind, placebo-controlled study. *J Allergy Clin Immunol.* 2012; 130: 886–893.
29. Durham S.R., Yang W.H., Pedersen M.R., Johansen N., Rak S. Sublingual immunotherapy with once-daily grass allergen tablets: a randomized controlled trial in seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2006; 117: 802–809.
30. Dahl R., Stender A., Rak S. Specific immunotherapy with SQ standardized grass allergen tablets in asthmatics with rhinoconjunctivitis. *Allergy.* 2006; 61: 185–190.
31. Dahl R., Kapp A., Colombo G., de Monchy J.G., Rak S., Emminger W. et al. Efficacy and safety of sublingual immunotherapy with grass allergen tablets for seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2006; 118: 434–440.
32. Bufe A., Eberle P., Franke-Beckmann E., Funck J., Kimmig M., Klimek L. et al. Safety and efficacy in children of an SQ-standardized grass allergen tablet for sublingual immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2009; 123: 167–173.
33. Didier A., Mallin H.J., Worm M., Horak F., Jager S., Montagut A. et al. Optimal dose, efficacy, and safety of once-daily sublingual immunotherapy with a 5-grass pollen tablet for seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2007; 120: 1338–1345.
34. Durham S.R., Birk A.O., Andersen J.S. Days with severe symptoms: an additional efficacy endpoint in immunotherapy trials. *Allergy.* 2011; 66: 120–123.
35. Durham S.R., Emminger W., Kapp A., de Monchy J.G., Rak S., Scadding G.K. et al. SQ-standardized sublingual grass immunotherapy: confirmation of disease modification 2 years after 3 years of treatment in a randomized trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2012; 129: 717–725.
36. Justicia J.L., Cardona V., Guardia P., Ojeda P., Olaguibel J.M., Vega J.M. et al. Validation of the first treatment-specific questionnaire for the assessment of patient satisfaction with allergen-specific immunotherapy in allergic patients: the ESPIA questionnaire. *J Allergy Clin Immunol.* 2013; 131: 1539–1546.
37. Franzke N., Schafer I., Jost K., Blome C., Rustenbach S.J., Reich K. et al. A new instrument for the assessment of patient-defined benefit in the treatment of allergic rhinitis. *Allergy.* 2011; 66: 665–670.
38. Nogueira-Silva L., Martins S.V., Cruz-Correia R., Azevedo L.F., Morais-Almeida M., Bugalho-Almeida A. et al. Control of allergic rhinitis and asthma test — a formal approach to the development of a measuring tool. *Respir Res.* 2009; 10: 52.
39. Fonseca J.A., Nogueira-Silva L., Morais-Almeida M., Sa-Sousa A., Azevedo L.F., Ferreira J. et al. Control of Allergic Rhinitis and Asthma Test (CARAT) can be used to assess individual patients over time. *Clin Transl Allergy.* 2012; 2: 16.
40. Nathan R.A., Dalal A.A., Stanford R.H., Meltzer E.O., Schatz M., Derebery J. et al. Qualitative Development of the Rhinitis Control Assessment Test (RCAT), an Instrument for Evaluating Rhinitis Symptom Control. *Patient.* 2010; 3: 91–99.
41. Demoly P., Jankowski R., Chassany O., Bessah Y., Allaert F.A. Validation of a self-questionnaire for assessing the control of allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy.* 2011; 41: 860–868.
42. Dreborg S., Frew A. Allergen standardization and skin tests. EAACI Position paper. *Allergy.* 1993; 48 (Suppl. 44): 49–82.
43. Mallin H.-J., Weeke B. Immunotherapy. Position Paper of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology (EAACI). *Allergy.* 1993; 48 (Suppl. 14): 9–35.
44. Francis J.N., James L.K., Paraskevopoulos G., Wong C., Calderon M.A., Durham S.R. et al. Grass pollen immunotherapy: IL-10 induction and suppression of late responses precedes IgG4 inhibitory antibody activity. *J Allergy Clin Immunol.* 2008; 121: 1120–1125.
45. Des Roches A., Paradis L., Knani J., Hejjoui A., Dhivert H., Chanez P. et al. Immunotherapy with a standardized Dermatophagoides pteronyssinus extract. V. Duration of the efficacy of immunotherapy after its cessation. *Allergy.* 1996; 51: 430–433.
46. Bousquet J., Maasch H., Martinot B., Hejjoui A., Wahl R., Michel F.B. Double-blind, placebo-controlled immunotherapy with mixed grass-pollen allergoids. II. Comparison between parameters assessing the efficacy of immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol.* 1988; 82: 439–446.
47. Horst M., Hejjoui A., Horst V., Michel F.B., Bousquet J. Double-blind, placebo-controlled rush immunotherapy with a standardized Alternaria extract. *J Allergy Clin Immunol.* 1990; 85: 460–472.
48. Corrigan C.J., Kettner J., Doemer C., Cromwell O., Narkus A. Efficacy and safety of preseasonal-specific immunotherapy with an aluminium-adsorbed six-grass pollen allergoid. *Allergy.* 2005; 60: 801–807.
49. Frew A.J., Powell R.J., Corrigan C.J., Durham S.R. Efficacy and safety of specific immunotherapy with SQ allergen extract in treatment-resistant seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2006; 117: 319–325.
50. Kuna P., Kaczmarek J., Kupczyk M. Efficacy and safety of immunotherapy for allergies to Alternaria alternata in children. *J Allergy Clin Immunol.* 2011; 127: 502–508.
51. Moller C., Dreborg S., Ferdousi H.A., Halken S., Host A., Jacobsen L. et al. Pollen immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal rhinoconjunctivitis (the PAT-study). *J Allergy Clin Immunol.* 2002; 109: 251–256.
52. DuBuske L.M., Frew A.J., Horak F., Keith P.K., Corrigan C.J., Aberer W. et al. Ultrashort-specific immunotherapy successfully treats seasonal allergic rhinoconjunctivitis to grass pollen. *Allergy Asthma Proc.* 2011; 32: 239–247.
53. Pfaar O., Urry Z., Robinson D.S., Sager A., Richards D., Hawrylowicz C.M. et al. A randomized placebo-controlled trial of rush preseasonal depigmented polymerized grass pollen immunotherapy. *Allergy.* 2012; 67: 272–279.
54. Pfaar O., Kleine-Tebbe J., Hormann K., Klimek L. Allergen-specific immunotherapy: which outcome measures are useful in monitoring clinical trials? *Immunol Allergy Clin North Am.* 2011; 31: 289–309.