

# СУБЛИНГВАЛЬНАЯ ИММУНОТЕРАПИЯ В РАМКАХ ПРОГРАММЫ ПО СОВЕРШЕНСТВОВАНИЮ КАЧЕСТВА КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ В АЛЛЕРГОЛОГИИ: РЕЗУЛЬТАТЫ ДОЛГОСРОЧНОГО ОБСЕРВАЦИОННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

М. Марогна, доктор медицины<sup>1</sup>, А. Массоло<sup>2</sup>

<sup>1</sup> - Отделение пульмонологической реабилитации, Больница Куассо-аль-Монтэ Фондационе Мачи, Варезе, Италия

<sup>2</sup> - Кафедра поведенческой экологии, этологии и природопользования, Факультет Наук об окружающей среде, Университет Сиены, Италия.

## Резюме

Целью настоящего исследования было оценить эффективность и безопасность сублингвальной иммунотерапии (СЛИТ) в рамках программы Модернизации Клинической Практики (МКП) в аллергологии.

Это исследование проводилось в период с 1992 по 2001 г., в соответствии со стандартной клинической практикой использовался наблюдательный метод. Программа состояла из 4 основных этапов:

- запуск в действие «дерева принятия решений»;
- стандартизация основных диагностических и терапевтических аспектов;
- сбор данных;
- определение и оценка основных клинических показателей.

В исследовании участвовало 1 508 пациентов с респираторной аллергией на пыльцу трав и/или клещей домашней пыли, 350 пациентам из тех, для кого фармакологическое лечение на протяжении года оказалось безуспешным, была назначена иммунотерапия инъекционным способом (111 пациентов) или альтернативным путем (239 пациентов). Каждой из трех групп иммунотерапии (назальной, СЛИТ и инъекционной) соответствовала контрольная группа пациентов, которые, несмотря на слабый ответ на фармакологическое лечение, продолжали лечиться только фармакологическим путем (всего 314 пациентов: 68, 192 и 54, соответственно). Наблюдение за 130 пациентами СЛИТ группы, 106 из которых лечились, не менее 36 месяцев, при сравнении с контрольной группой, показало, что такая терапия помимо эффективного результата и особой безопасности, имеет неизменный защитный эффект по предотвращению развития астмы и новых аллергических сенсibilизаций.

**Ключевые слова:** респираторная аллергия, сублингвальная иммунотерапия, программа модернизации клинической практики.

## ВВЕДЕНИЕ

В наши дни респираторные аллергические заболевания чаще всего носят хронический характер, и обусловлены множеством патогенных факторов («инфекции», «окружающая среда» и т. п.).

Картина, часто обескураживает, в любом Рефренс-центре, специализирующемся по аллергологии, имеются больные слабо приверженные лечению, склонные к самолечению и/или альтернативной медицине, для которых даже специфическая иммунотерапия (СИТ) не будет действенна без обеспечения соответствующей поддержки, состоящей из образовательной программы и клинической оценки через короткие интервалы.

Эти наблюдения, наряду с наличием новых не инъекционных антиаллергических вакцин, а также глубокие знания об особенностях иммуноаллергических профилей пациентов, побудили нас, в ранние девяностые, разработать алгоритм принятия решения по назначению СИТ и последующему врачебному наблюдению.

Целью создания этого инструмента было сделать возможным индивидуальный выбор типа вакцины, на основе клинических и функциональных особенностей каждого отдельного пациента (см. Рис. 1).

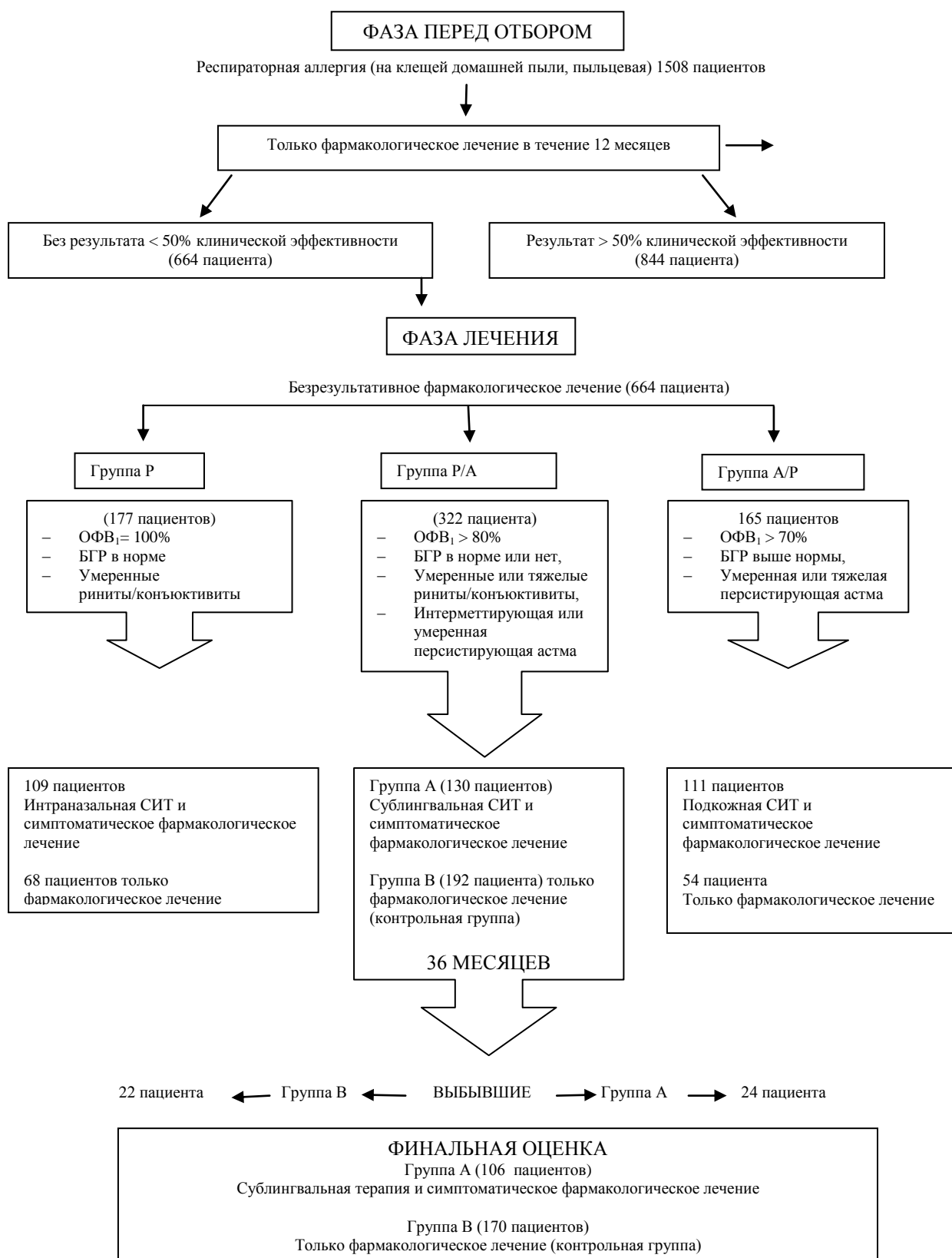


Рисунок 1. Дерево принятия решений.

Итак, были выделены три группы пациентов, из числа тех, для кого стандартная фармакологическая терапия оказалась безрезультатной, и тех, кому может быть предложена СИТ. Группа 1 состояла из пациентов с чистым ринитом, без каких-либо функциональных поражений нижних дыхательных путей и с жалобами на умеренные симптомы конъюнктивита (Р). Группа 2 состояла из пациентов с умеренными до тяжелых

симптомами конъюнктивита и, возможно, сопутствующей гиперреактивностью бронхов (ГРБ) и/или интермиттирующей астмой (Р/А). Группа 3 состояла из пациентов с персистирующей, от легкой до умеренной, астмой, связанной или нет с умеренным или тяжелым конъюнктивитом и ГРБ (А/Р). После определения степени тяжести астмы или ринита, для назначения лечения были приняты во внимание последние рекомендации по этому вопросу (1,2). Р, Р/А и А/Р пациентам была назначена интраназальная (ИНИТ), сублингвальная (СЛИТ) или подкожная (ПИТ) иммунотерапия, соответственно. В каждой отдельной группе пациентов была выделена подгруппа, в качестве контрольной, которая состояла из пациентов, принявших решение о продолжении стандартного фармакологического лечения, несмотря на его недостаточную эффективность (см. также раздел «Пациенты»).

Цель у этого исследования была двойная. Что касается пациентов СЛИТ:

- установить обоснованность такого практического клинического подхода к лечению пациентов с респираторной аллергопатологией;
- сравнить результаты СЛИТ и фармакологического лечения, и дать оценку СЛИТ, проводившейся не менее 36 месяцев у пациентов, для которых стандартное фармакологическое лечение оказалось безрезультатным.

Возможности:

- Улучшить от тяжелого до умеренного риноконъюнктивит и/или интерметтирующую астму до, в значимой степени, статистической;
- Скорректировать гиперреактивность бронхов;
- Предотвратить БГР, астму и развитие новых сенсбилизаций.

Реализация Программы Модернизации Клинической Практики (МКП) (3, 4, 5) представляет собой инновационный подход в аллергологической практике. Для оценки программы с точки зрения соответствия пациенту, на каждом этапе диагностического и терапевтического курса должно выполняться следующее:

- стандартизация отбора пациентов и методов лечения;
- однородность выборки и анализ инструментов, насколько данные соответствуют категориям, имеющим большое клиническое и прогностическое значение (клинические точки);
- выполнение обсервационных исследований большого количества случаев и возможность адаптации корректирующих методов на обоих, диагностическом и терапевтическом, уровнях.

Потребность действовать в обсервационном контексте зависит от низкой степени адаптации результатов контролируемых, рандомизированных клинических исследований к практической медицине, на которую нелегко экстраполировать экспериментальные симплификации (6,7). В связи с этим внимание должно быть уделено проблеме, связанной с приверженностью к лечению, которую часто трудно оценить в ежедневной клинической практике (8). Кроме этого, имеется несколько специфических вопросов аллергологической практики, которые могут быть неправильно поняты или недооценены. Среди них внимание должно быть уделено:

- субстанциональной мультидисциплинарной природе аллергологической практики;
- необходимости индивидуального подхода к человеку с целью оптимизации множества сложных терапевтических действий;
- частичному отсутствию объективного и стандартизованного инструментария по оценке пациентов;
- необходимости длительного (не менее 3-х лет) клинического исследования.

Поэтому, внедрение такого инструмента, как Программа МКП, использование наблюдательной методологии, даст возможность оценить эффективность и переносимость принимаемых медикаментов и удовлетворение некоторых вышеупомянутых потребностей.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось в период с 1992 по 2001 г.г., с использованием наблюдательной методологии. Такое решение принято по следующим причинам:

- лучшее соответствие реальной клинической практике;
- оценка на большом числе случаев основных диагностических и терапевтических показателей;
- возможность исследования довольно большой популяции с минимальной длительностью 36 месяцев.

Основными этапами этого процесса были:

- создание алгоритма принятия решения по отбору пациентов для назначения СИТ;
- определение клинических показателей;
- установление критериев стандартизации диагностики, назначения лечения и оценки клинических показателей;
- статистическая оценка результатов и внедрение корректирующих мер в диагностическую и терапевтическую практику.

## ПАЦИЕНТЫ

Все пациенты, включенные в исследование и получавшие СИТ, лечились амбулаторно от респираторных аллергопатологий. Они были разделены на три группы, с учетом преобладающих клинических особенностей, как описано ранее, и специально предназначенных типов СИТ:

- группа Р (n = 109) получала ИИТ;
- группа Р/А (n = 130) получала СЛИТ;
- группа А/Р (n = 111) получала ПИТ.

Для каждой из трех групп иммунотерапии (ИИТ, СЛИТ и ПИТ) была сформирована контрольная группа пациентов, которые, несмотря на то, что они не были восприимчивы к фармакологическому лечению, продолжали только фармакологическую терапию (n = 314 всего, 68, 192 и 54, соответственно). Итак, Р/А группа, о которой говорится в настоящей статье, состояла из двух подгрупп: группа А - 130 пациентов, получавших СЛИТ (Лайс<sup>©</sup>, Лофарма С.п.А., Милан, Италия) и группа В (контрольная) - из 192 пациентов, получавших только лекарства. Пятьдесят пять из 130 пациентов, которым изначально назначалась СЛИТ (средний возраст 19,5 лет, 50 – м., 56 – ж.), имели аллергию на клещей домашней пыли, в то время как остальные 75 страдали аллергией на пыльцу. Среди этих последних у 43 пациентов была аллергия на пыльцу трав и у 32 аллергия на пыльцу березы. 106 пациентов, продолжавших лечение не менее 3 лет, принимали следующие препараты: 44 - Лайс<sup>©</sup> *Dermatophagoides*, 38 - Лайс<sup>©</sup> *grass* и 32 - Лайс<sup>©</sup> *birch tree*. В частности, использовались следующие, наиболее важные аспекты «дерева принятия решения»:

- сублингвальная СИТ назначалась тем пациентам, которые прошли фармакологическое лечение в период не менее 1 года с безуспешным результатом (т.е. менее 50 %);

- назначение одной СИТ, а не другой, было основано на данных многомерного анализа, который учитывал преобладающую патологию (конъюнктивит и/или астму), анамнез пациента, а также некоторые параметры исследования (объем форсированного выдоха (ОФВ<sub>1</sub>) и неспецифичное исследование гиперреактивности бронхов);
- контрольная группа, лечаемая только лекарствами, состояла из пациентов имеющих те же самые характеристики, как и субъекты, которым назначили СИТ, и желающих продолжать лечение медикаментами, хотя эффективность была не такой, как должна была быть.

На протяжении «периода окна» 2-3-4 месяца, соответствующего периоду максимальной экспозиции аллергена в конкретной географической области (9) осуществлялось наблюдение за всеми основными клиническими параметрами пациентов.

До момента включения в исследование все пациенты должны были пройти следующие диагностические тесты:

- кожный прик-тест (КПТ), в соответствии с последними руководствами (10);
- всестороннее обследование функции внешнего дыхания (ФВД), включая метахолиновый тест (МХ), в соответствии с последними руководствами (11,12).

В частности, нужно отметить следующее:

1. Определение общего бронхиального сопротивления ( $R_{AW}$ ) и специфической проводимости дыхательных путей ( $Sg_{AW}$ ) были выполнены методом плетизмографии с постоянным объемом, а спирометрические параметры были определены пневмотахографом с модифицированной трубкой Флейша (для обоих методов использовался аппарат комплексной диагностики «MASTERLAB-JAEGER», компании «Erich Jager»);

2. Бронхиальная реактивность определялась с помощью 1% метахолина производства Лофарма<sup>©</sup>, при использовании дозиметра постоянного давления. 0,1 % раствор метахолина и время распыления 0,69 с. = 30 мкл на один вдох = 30 микрограмм метахолина на вдох, в результате получается кумулятивная кривая (доза-ответ): 30-60-120-240-390-690 микрограмм. Метахолиновый тест выполнялся в тех случаях, когда в анамнезе пациента были симптомы астмы (кашель).

Критериями исключения, применительно к настоящему исследованию, были:

- возраст младше 5 лет и старше 60 лет;
- множественные сенсбилизации аллергенами, значительно препятствующие оценке отобранных показателей (иные аллергены, чем клещи или пыльца, содержащиеся в тот же самый «период окна» наблюдения/оценки);
- ОФВ<sub>1</sub> < 70% теоретического объема;
- тяжелая астма;
- предыдущее и/или длительное лечение кортикостероидами;
- абсолютные, или относящиеся к СИТ, противопоказания, такие как: беременность, использование бета-блокаторов, сердечно-легочные заболевания, аутоиммунные заболевания, неврологические расстройства, первичные или вторичные иммунодефициты.

Назначение СИТ выполнялось в соответствии с последними рекомендациями ВАО (16, 17). Что касается аллергенных экстрактов, использованных в терапевтических целях, их особенности описаны далее. Оромукозальная СИТ (код Лайс<sup>©</sup> Лофарма С.п.А., Милан, Италия) заключалась в приеме аллергенов, химически модифицированных калия цианатом (карбамилирование аминокрупп) с целью получения мономерных аллергоидов, как описано Мистрелло и соавт. (Mistrello et al.) в 1996 году (13), титрованных в

Аллергенных Единицах (АЕ) и представленных в виде растворимых во рту таблеток. Аллергенные единицы – это биологические единицы, определяемые как среднее 1/40 назальной провокационной дозы для группы добровольцев аллергиков (как описано Джаннарини с соавт. (Giannarini et al.) в 1998 г) (14). Лечение включает начальный период повышения дозы в течение 14 недель, во время которого доза принимается трижды в неделю в соответствии со стандартной схемой, установленной производителем. По окончании этого периода, следует поддерживающая фаза, в которой максимальная переносимая доза (которая составляет 1 000 АЕ для всех пациентов) принимается один раз в неделю. Среднегодовая доза в период поддерживающей фазы составляет примерно 60 000 АЕ.

### **Клинические показатели**

Было выбрано 5 клинических показателей. Результаты по всем отображенным показателям могут быть сгруппированы как в положительное по существу, так и в отрицательное окончательное заключение. Каждые шесть месяцев проводилось клиническое обследование пациентов.

#### **◆ Клиническая эффективность лечения:**

Этот показатель оценивался посредством ежемесячного дневника самонаблюдения в «период окна», принимая во внимание следующие пункты: назальный зуд, ринорея, чихание, назальная обструкция, слезотечение, головная боль, кашель, одышка. Каждый из симптомов оценивался в соответствии со следующей шкалой: 0 = отсутствует, 1 = мягкий, 2 = интенсивный, 3 = очень интенсивный. К концу периода наблюдения, данные были стандартизованы на основе следующей шкалы рейтинга симптомов:

- недостаточный ответ: < 25 % (= 0);
- слабый ответ: 25 - < 50 % (= 1);
- хороший ответ: 50 - < 74% (= 2);
- очень хороший ответ: > 75 % (= 3).

**◆ Потребность в медикаментах:** этот показатель оценивался в «период окна» посредством специального ежемесячного дневника самонаблюдения. С целью стандартизации терапевтического подхода, использовалась следующая многоэтапная фармакологическая стратегия, применявшаяся ко всем пациентам с симптомами, затрагивающими лишь верхние дыхательные пути (назальная и конъюнктивная слизистая):

- 1-ый этап: постоянное введение кромонов (или аналогичных медикаментов);
- 2-ой этап: местные или системные антигистамины длительного действия;
- 3-ий этап: топические кортикостероиды;
- 4-ый этап: системные кортикостероиды.

Для пациентов с симптомами, затрагивающими нижние дыхательные пути (прерывистая астма), в случае необходимости ничего кроме бета-миметиков короткого действия не использовалось.

К концу периода наблюдения данные были классифицированы на основе следующей рейтинговой шкалы:

- недостаточный ответ: постоянное использование системных медикаментов на основе кортизона, более 5 дней, возможно, связано с другой терапией (=0);
- слабый ответ: постоянное использование антигистаминов, топических стероидов или бета-агонистов, менее 5 дней (=1);

- хороший ответ: непостоянное использование антигистаминов или топических стероидов или бета-агонистов, более чем 7 дней (=2);
- очень хороший ответ: только кромоны и/или антигистамины, максимально 7 дней (=3).

♦ **Переносимость/безопасность:** этот показатель оценивался посредством ежемесячного дневника самонаблюдения пациента и специального опроса при каждом контрольном визите с использованием следующей шкалы:

- недостаточная: системные реакции (=0);
- слабая: местные реакции от умеренных до тяжелых и необходимость в медицинском лечении (=1);
- хорошая: легкие местные реакции и отсутствие необходимости в медицинском лечении (=2);
- очень хорошая: нет реакции (=3).

Также для группы, получающей только фармакологическое лечение, использовалась 4-х бальная шкала оценок (от 0 до 3) с теми же самыми пунктами (неудовлетворительно, удовлетворительно, хорошо, очень хорошо) в зависимости от мнения пациента.

♦ **Приверженность:** этот показатель оценивался посредством специального дневника самонаблюдения и проверялось, соответствует ли количество оставшихся вакцин ожидаемому количеству. Приверженность оценивалась по следующей классификации:

- недостаточная: < 40 % (=0);
- слабая: 40 - <60 % (=1);
- хорошая: 60 - <80% (=2);
- очень хорошая: >80 % (=3).

♦ **Респираторная функция (РФ) и исследование бронхиальной гиперреактивности:** этот показатель оценивался с помощью спирометрии методом пневмотахометрии и исследованием респираторной мышечной функции методом плетизмографии до и после метахолинового провокационного теста. В начале и в конце периода наблюдения результаты были категоризированы на основе следующих критериев:

- норма;
- гиперреактивность бронхов;
- астма.

Симптомы оценивались с течением времени с точки зрения улучшения (нормализация) или ухудшения (активация гиперреактивности бронхов/астмы) картины респираторной функции.

## СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

В соответствии с основными международными рекомендациями по этой теме, было решено провести оценку результата обсервационного исследования через 36 месяцев лечения (16, 17). Для оценки эффективности с точки зрения определения частоты случаев сопоставимых результатов различного терапевтического лечения, была проведена серия испытаний, основанных на методе критерия Пирсона (Chi-квадрат) (Сигель и Кастельян,

1988 (Siegel&Castellan)). Уровень значений вычислялся с помощью полной рандомизации (случайные перестановки или точный критерий). Этот способ позволяет точно оценить уровень значений, при этом максимальная мощность, связанного теста, обеспечивается, по крайней мере, такая же, как в классических параметрических или непараметрических тестах. Сила и мощность перестановочных тестов обеспечивается сравнением наблюдаемых распределений с точными распределениями анализируемых образцов (вычисляется с помощью *специальных* перестановок), избегая любых сравнений с теоретическим распределением (Гуд, 2000 (Good)). С целью гарантировать высокую сохранность результатов тестов, величина первого типа ошибки была привязана к *альфа* = 0,01. В случае множественных сравнений, уровни значимости были скорректированы с использованием метода Данна-Сайдака (Dunn-Sidak). Такой метод предусматривает, что новый уровень значений привязан к *альфа* = 1- (1-альфа) возрастает до 1/к, где «к» - количество выполненных сравнений, а *альфа* - эталонная величина (0,01) (Сокаль, Рольф, 1995 (Sokal, Rohlf) (27, 28, 29). Предел значимости был зафиксирован  $p = 0 < 0,01$ .

Для анализа данных, относящихся к основным демографическим параметрам, использовался непараметрический дескриптивный анализ. При оценке величины симптомов, потребности в медикаментах, переносимости и приверженности лечению, учитывались не только результаты, подтверждающие улучшение, но и увеличение числа больных, попадающих в каждую из следующих четырех категорий мнений: недостаточно = 0, слабо = 1, хорошо = 2, очень хорошо = 3. После этого, были выделены две группы пациентов: пациенты в большей степени с негативным результатом (недостаточно или слабо) и пациенты в большей степени с позитивным результатом (хорошо или очень хорошо). В дальнейшем, используя вышеуказанные методы анализа, результаты сравнивались с соответствующими данными контрольной группы. При анализе данных, соответствующих исследованию респираторной функции, сравнивались баллы, полученные в начале и в конце периода наблюдения, и результат оценивался, как улучшение или ухудшение между группами с различной терапией. При анализе данных, соответствующих возникновению новых форм сенсбилизаций, между группами с различным лечением, использовались некоторые вышеупомянутые методы анализа.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Анализ выбывших субъектов

В течение 36 месяцев наблюдения 24 из 134 пациентов, получавших СЛИТ (18%) выбыли из исследования. Причины выбывания были следующими:

- нет ожидавшихся улучшений: 5 пациентов;
- отсутствие приверженности: 3 пациента;
- отказ пациента, без очевидного обоснования: 5 пациентов;
- слабое сотрудничество с дизайном исследования: 4 пациента;
- причины, не имеющие отношения к лечению (переезд и т.д.): 2 пациента;
- противопоказания, возникшие в период исследования (1 случай беременности): 1 пациент;
- жалобы на состояние, связанное с отмеченным улучшением симптомов: 1 пациент;
- завышенные ожидания улучшения: 2 пациента;
- наконец, 1 пациент, который не начал лечение, так как не был убежден в его целесообразности.

В контрольной группе, получавшей фармакологическое лечение, было 22 случая выбывания (соответствует 11 %) по следующим причинам:

- нет ожидавшихся улучшений: 14 пациентов;
- отсутствие приверженности: 4 пациента;

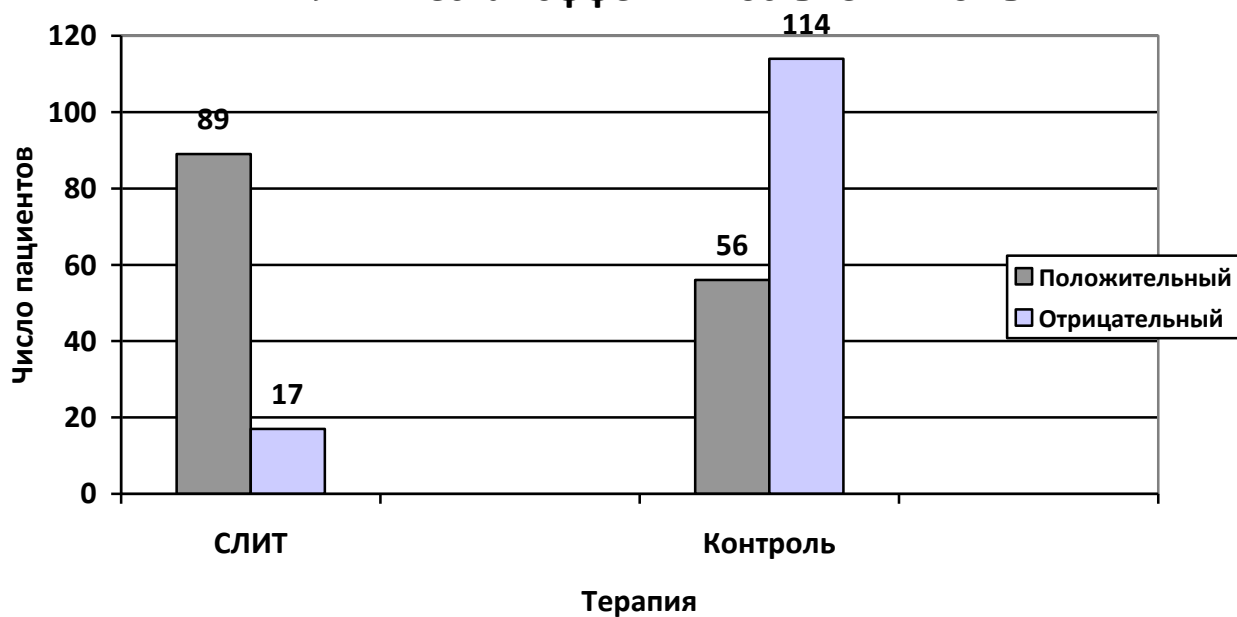


- отказ пациента, без очевидного обоснования: 2 пациента;
- слабое сотрудничество с дизайном исследования: 2 пациента.

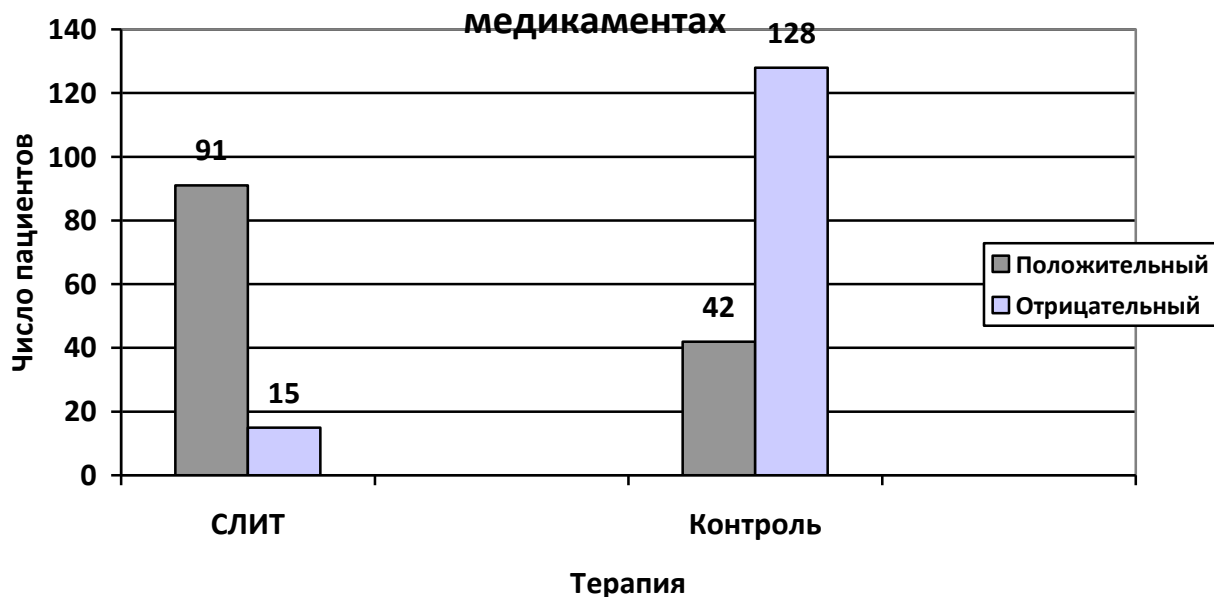
### **Оценка эффективности**

Анализ результатов 36 месяцев наблюдения демонстрирует статистически значимую разницу ответа ( $p < 0,001$ ) между группой пациентов принимавших СЛИТ и контрольной группой. В дополнение, эффективность СИТ подтверждает совпадение данных по уменьшению симптомов с данными по степени потребности в медикаментах (см. Рис. 2).

### А. Клиническая эффективность: Симптомы



### В. Клиническая эффективность: Потребность в медикаментах



Положительный результат – хорошая или отличная эффективность,

Отрицательный результат – плохая эффективность,

СЛИТ – сублингвальная иммунотерапия и при необходимости фармакологическое лечение

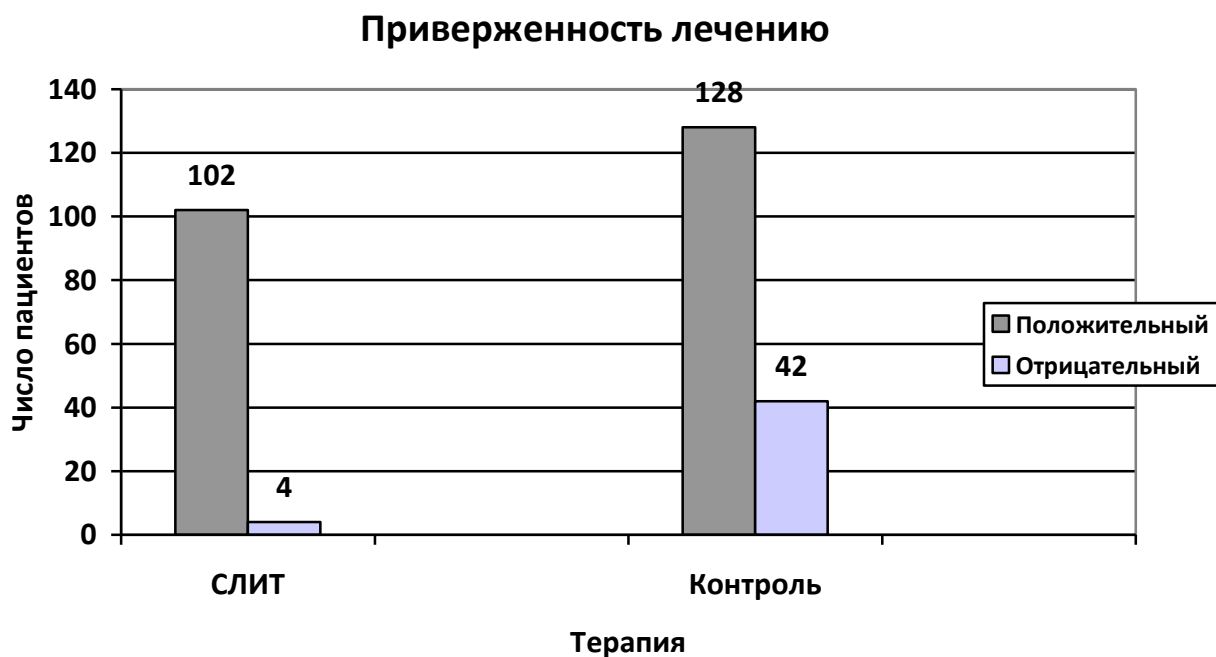
Контроль – только фармакологическое лечение

Рисунок 2. Клиническая эффективность: оценка пациентами величины симптомов (а) и потребности в лекарствах (б) после 36 месяцев лечения.

Итого, у 89 из 106 пациентов, получавших СЛИТ на протяжении трех лет (84 %), показано значительное клиническое улучшение. С другой стороны, в группе контроля эффективность была намного ниже: только 56 из 170 пациентов, кто продолжил фармакологическое лечение в течение 36 месяцев, могли быть определены, как пациенты, у которых достигнут лечебный эффект (32,9 %). Соответственно, потребность в медикаментах была резко снижена у пациентов, получавших СЛИТ (у 91 из 106 пациентов, соответствует 85,8 %), в то время как она оставалась по прежнему высокой у контрольной группы (128 из 170 пациентов, соответствует 75,3 %).

### **Оценка переносимости/безопасности и приверженности**

В СЛИТ группе не было отмечено ни одной серьезной нежелательной реакции, и ни один пациент не выбыл из программы последующего наблюдения по причине нежелательных реакций. Было отмечено только два случая диффузного зуда, прошедших после назначения антигистаминов. Два пациента, «под вопросом», однако, завершили 3-х летний период лечения. Разница по частоте побочных эффектов между СЛИТ и контрольной группами была в пределах статистической значимости ( $p=0,012$ ) (см. Рис. 3). Анализ данных, относящихся к приверженности, показывает почти у всех СЛИТ пациентов приверженность выше 90 %, против 75 % у пациентов с фармакологическим лечением, при статистически значимой разнице между двумя группами ( $p<0,001$ ) (см. Рис. 3).



Положительный результат – хорошая или отличная эффективность,  
 Отрицательный результат – плохая эффективность,  
 СЛИТ – сублингвальная иммунотерапия и при необходимости фармакологическое лечение  
 Контроль – только фармакологическое лечение

Рисунок 3. Оценка пациентами безопасности (а) и приверженности (б) после 36 месяцев лечения.

### Оценка гиперреактивности бронхов

В результате СЛИТ количество пациентов с нормальными результатами респираторной функции было почти удвоено; количество пациентов страдающих от астмы сократилось с 34 % до 5 % и количество субъектов с гиперреактивностью бронхов изменилось с 21 % до 6 % (см. Таблицу 1). Таким образом, поражение периферических дыхательных путей было уменьшено настолько, что оно наблюдалось только у 1/5 пациентов, показавших изначальные функциональные патологии. С другой стороны, не наблюдалось значительных изменений в контрольной группе. Роль СЛИТ по предотвращению «продвижения аллергии» от ринита до астмы, по сравнению с фармакологическим лечением в чистом виде, очевидна, даже со статистической точки зрения. В действительности, не наблюдалось развития чистого ринита ни в гиперреактивность бронхов ( $p < 0,001$ ), ни в астму ( $p < 0,001$ ). Гиперреактивность бронхов была значительно скорректирована и у гиперреактивных пациентов ( $p = 0,002$ ), и у страдающих (Класс 1) от интермиттирующей астмы, в целом, наблюдались значительная нормализация тонуса гладкой мускулатуры бронхов и индекса бронхиальной проницаемости ( $p = 0,001$ ) (см. Таблицу 2).

**Таблица 1. Функциональное исследование ответной реакции**

Лечение	Период	Нормальное состояние	Астма	Гиперреактивность
СЛИТ	до	n = 48 (% = 46)	n = 36 (% = 34)	n = 22 (% = 21)
	после	n = 95 (% = 89)	n = 5 (% = 5)	n = 6 (% = 6)
КОНТРОЛЬ	до	n = 64 (% = 38)	n = 55 (% = 32)	n = 51 (% = 30)
	после	n = 75 (% = 44)	n = 51 (% = 30)	n = 44 (% = 25)

n – количество пациентов

**Таблица 2. Функциональное исследование ответной реакции через 36 месяцев лечения**

От	До	СЛИТ		КОНТРОЛЬ		$\chi^2$	Степень свободы	p значение (два хвоста)
		n	%	n	%			
Ринит	Норм. состояние	48	100	33	51,5	32,148	1	$p < 0,001$
	Гиперреактивность	0	0	14	21,9	12,000	1	$p = 0,001$
	Астма	0	0	17	26,6	15,132	1	$p < 0,001$
	Всего:	48	100	64	100	-	-	-
Гиперреактивность	Норм. состояние	19	86,4	23	45,1	10,712	1	$p = 0,002$
	Гиперреактивность	2	9,1	18	35,3	5,305	1	НЗ ( $p = 0,024$ )
	Астма	1	4,5	10	19,6	2,725	1	НЗ ( $p = 0,156$ )
	Всего:	22	100	51	100	-	-	-
Астма	Норм. состояние	28	77,8	19	34,6	16,284	1	$p < 0,001$
	Гиперреактивность	4	11,1	12	21,8	1,721	1	НЗ ( $p = 0,263$ )
	Астма	4	11,1	24	43,6	10,806	1	$p = 0,001$
	Всего:	36	100	55	100	-	-	-

n – количество пациентов

НЗ – нет статистической значимости

## Оценка появления новых форм сенсibilизации

В течение трех лет наблюдения, в группе В постепенно возрастало количество пациентов, у которых развивались новые формы аллергических сенсibilизаций, в то время как пациенты группы А оказались значительно более защищенными ( $p < 0,001$ ) (см. Таблицу 3).

Таблица 3. Частота новых сенсibilизаций

	n	Новые сенсibilизации		$\chi^2$	Степень свободы	p значение (два хвоста)
		n	%			
СЛИТ	106	3	2,8	47,021	2	p < 0,001
КОНТРОЛЬ	170	64	37,6			

n – количество пациентов

## ОБСУЖДЕНИЕ И ВЫВОДЫ

Целью этого исследования было оценить эффективность и безопасность СИТ, уделяя особое внимание сублингвальной иммунотерапии, в рамках программы Модернизации Клинической Практики в аллергологии. Основными этапами этого процесса были: настройка «дерева принятия решения», использование обсервационного метода, которого придерживается стандартная клиническая практика, определение контрольной группы, измерение специфических показателей и оценка результатов со статистической точки зрения, в соответствии с ранее заданным образцом. Решение работать в «периоды окна» вызвано необходимостью гомогенизации случаев наибольшего беспокойства от экспозиции аллергенов, что позволяет, тем не менее, наблюдать за пациентами по всем выбранным параметрам. Практическое значение имеет подбор контрольных случаев, когда пациентам, по желанию, назначают стандартное фармакологическое лечение. Исследование само по себе имеет клиническую значимость, даже если недостатки рандомизации и искажающие факторы не позволяют делать каких-либо обобщений или экстраполяций на всех пациентов аллергиков (18). Решение действовать в обсервационном контексте было выбрано потому, что основной целью исследования было отладить инструменты, подходящие для обычной ежедневной клинической работы и также потому, что исследование предусматривает минимальный обсервационный период 36 месяцев. С другой стороны, известно, что долгосрочные наблюдения, необходимые при исследованиях пациентов аллергиков, делают намного более трудным выполнение крупных рандомизированных клинических исследований. Доля пациентов, получающих СИТ, больше, чем встречающаяся в стандартной клинической практике. Возможное объяснение этому может быть следующее: пациенты обращаются в специализированные аллергологические центры, имея опыт диагностики и терапии, который не всегда соответствует последним научным достижениям. Поэтому, отбираются именно эти случаи, но нужно помнить, что чем выше сложность, тем выше клиническая значимость с практической точкой зрения. С учетом всех этих предпосылок, результаты настоящего обсервационного исследования подтверждают данные по эффективности и переносимости СИТ, имеющиеся в литературе (19, 20, 21, 22). Исследование респираторной функции показывает явное защитное действие СИТ,

проводимой сублингвальным путем и находится в соответствии с последними экспериментальными данными (23, 24). Дополнительно, анализ данных, соответствующих приверженности пациентов, показывает, что установление соответствующей программы наблюдения за пациентами из специализированных центров, даже, если учитывать при этом методологические ограничения налагаемые исследованием, особенно, в отношении оценки фармакологического лечения, способно довести приверженность до оптимального уровня. В частности, приверженность к СИТ представляется, безусловно, высокой, если сравнивать с другими экспериментами, описанными в литературе (25,26).

В заключение, по результатам этого исследования, можем сделать следующие предположения:

1) СИТ должна начинаться настолько рано, насколько это возможно, даже у пациентов без видимой патологии периферических дыхательных путей. Действительно, было замечено, что это имело защитное действие, предотвращающее развитие ринитов в астму и появление новых форм сенсibilизации.

2) Возможность широкого использования СИТ для пациентов со слабой приверженностью к фармакологическому лечению.

#### REFERENCES

1. Canonica G.-W., Holgate S.-T. (Eds.). - The impact of allergic rhinitis on quality of life and other airways diseases. *Allergy* 1998;53 (41 Suppl):1-30.
2. NHLBI/WHO-Workshop report. - Global strategy for asthma management and prevention. National Heart, Lung and Blood Institute, Publication n° 95-3569, Jan 1995.
3. Horn S.-D. - CPI (clinical practice improvement) : improving quality and decreasing cost in managed. *Med Interface* 1995;8:60,70.
4. Katon W. - Improvement of outcomes in chronic illness. *Arch. Family Med.* 2000;9:709.
5. Curry S.-J. - Organizational interventions to encourage guidelines implementation. *Chest* 2000;118:40.
6. Concato J., Shah N., Horwitz R.-I. - Randomized, controlled trials, observational studies, and their hierarchy of research designs. *N Engl J Med* 2000;342:1887.
7. Benson K., Hartz A.-J. - A comparison of observational studies and randomized, controlled trials. *N Engl J Med* 2000;342:1878.
8. Bender B., Milgram H., Rand C. - Non adherence in asthmatic

- patients : is there a solution to the problem ? *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 1997;79:177.
9. SIAIC. - Memorandum su : diagnostica delle allergopatie. *Bollettino della Società Italiana di Allergologia e Immunologia Clinica* 1992;4:9
  10. Dreborg S., Frew A. (Eds.) - EAACI Subcommittee on Allergen Standardization and Skin Tests. Position Paper : allergen Standardization and Skin Tests. *Allergy* 1993;48 (Suppl.):48-82.
  11. Sterk P.-J., Fabbri L.-M., Quanjer Ph.-H. *et al.* - Airway responsiveness standardized challenge testing with pharmacological, physical and sensitizing stimuli in adults. Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur. Resp. J.* 1993;6(Suppl.):53-83.
  12. Magyar P., Dervaderies M., Toth A., Lantos A. - Inhalation of hypertonic potassium chloride solution: a specific bronchial challenge for asthma. *Giorn. It. Mal Tor* 1983;37:29.
  13. Mistrello G., Brenna O., Ranciarolo D., Zanoni D., Gentili M., Falagiani P. - Monomeric chemically modified allergens: immunologic and physicochemical characteristics. *Allergy* 1996;51:8-15.
  14. Giannarini L., Maggi E. - Decrease of allergen-specific T-cell response induced by local nasal immunotherapy. *Clin Exp Allergy* 1998;28:404-12.
  15. Marogna M., Tiri A., Riva G. - Clinical practice improvement program for immunotherapy of respiratory allergic diseases. *Intern J Immunopath Pharm* 2001;14:93-101.
  16. Malling H.-J., Weeke B. - Immunotherapy position paper. *Allergy* 1993;48(Suppl):14.
  17. WHO position paper. - Allergen immunotherapy : therapeutic vaccines for allergic disease. *Allergy* 1998;53:1.
  18. Horwitz R.-I., Viscoli C.-M., Clemens J.-D., Sadock R.-T. - Developing improved observational methods for evaluating therapeutic effectiveness. *Am J Med* 1990;89:630.
  19. Passalacqua G., Canonica G.-W. - Alternative route for allergen specific immunotherapy. *J Invest Allergol Clin Immunol* 1996;6:81.
  20. Tari M.-G., Mancino M., Monti G. - Efficacy of sublingual immunotherapy in patients with rhinitis and asthma due to the house mite. A double-blind study. *Allergol Immunopathol* 1990;18:277.
  21. Giovane A.-L., Bardare M., Passalacqua G., Canonica G.-W. - A three-year double-blind placebo-controlled study with specific oral immunotherapy to dermatophagoides: evidence of safety and efficacy in pediatric patients. *Clin Exp Allergy* 1993;24:53.
  22. Caffarelli C., Sensi L.-G., Marucci F., Cavagni G. - Preseasonal local allergoid immunotherapy to grass pollen in children: a double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Allergy* 2000;55:1142.
  23. Clavel R., Bousquet J., André C. - Clinical efficacy of sublingual swallow immunotherapy: a double-blind, placebo-controlled trial of a standardized five grass pollen extract in rhinitis. *Allergy* 1998;53:493.
  24. Bousquet J., André C., Schelman P. - Double blind placebo controlled sublingual immunotherapy in house dust mite asthma. *J All Clin Immunol* 1997;89:572.
  25. Rhodes B.-J. - Patient dropouts before completion of optimal dose, multiple allergen immunotherapy. *Ann. Allergy Asthma Immunol* 1999;82:281.
  26. Lower T., Henry J., Mandik L., Janosky J., Jr.Friday G.-A. - Compliance with allergen immunotherapy. *Ann. Allergy* 1993;70:480.
  27. Good P. - Permutation tests : a practical guide to resampling methods for testing hypotheses. 2<sup>nd</sup> Ed. Springer Verlag. 2000;270 pp.
  28. Siegel S., Castellan N.-J. - Nonparametric statistics for the behavioral sciences. Second Edition. McGraw Hill Book Company, New York 1998;477 pp.
  29. Sokal R.-R., Rohlf F.-J. - Biometry. The principles and practice of statistics in biological research. Third Edition. W.H.Freeman&C., New York, USA 1995.