«Қарағанды медицина университеті» КеАҚ

Философия докторы дәрежесін алуға арналған диссертациялық жұмыстың

**АННОТАЦИЯСЫ**

Тақырыбы: «Маусымдық аллергиялық аурулары бар науқастарда аллерген-спецификалық иммунотерапияның тиімділігінің биомаркерлері»

Мамандығы: 6D110100 Медицина

Орындаушы: «Медицина» мамандығы

бойынша Ph.D. докторант Измайлович М.Р.

Ғылыми жетекші:

медицина ғылымдарының докторы, профессор,

«МУА» КеАҚ клиникалық жұмыс жөніндегі

проректоры Газалиева М.А.

Ғылыми кеңесші: PhD,

Әл-Фараби атындағы ҚазҰУ

эпидемиология, биостатистика және

дәлелді медицина

кафедралары профессорының м.а.,

Денсаулық ғылыми-зерттеу

институтының директоры Глушкова Н.Е.

Шетелдік ғылыми кеңесші:

медицина ғылымдарының кандидаты,

профессор, медицина және денсаулық

сақтау ғылымы мектебінің деканы

БАУ Батуми халықаралық университеті Ахвледиани Л.Т.

Қарағанды, 2023

**Зерттеу тақырыбының өзектілігі**

Бүгінгі таңда маусымдық аллергиялық аурулар жаһандық медициналық-әлеуметтік проблема болып табылады [1]. Дүниежүзілік денсаулық сақтау ұйымының (ДДСҰ) статистикасына сәйкес, біздің планета тұрғындарының шамамен 40% аллергиядан зардап шегеді [2–4]. Байланыссыз аллергендерге сенсибилизация спектрінің кеңеюімен ауыр формалардың пайда болып сырқаттанушылықтың тұрақты өсуі байқалады [5,6].

Маусымдық аллергиялық аурулардың ішінде қазіргі проблемалық жағдай маусымдық аллергиялық риниттің (АР) жиілігі болып табылады [4]. Қазіргі уақытта бүкіл әлемде 500 миллионнан астам адам АР-мен ауырады [7-10]. Еуропада халықтың 23-30%, Америка Құрама Штаттарында халықтың 12-30%, Ресейде ересек тұрғындардың 17-35% АР зардап шегеді [11-16]. Сонымен қатар, 40-70% жағдайда өсімдік тектес тамақ өнімдеріне, соның ішінде кросс-аллергендерге жатпайтын аллергиялық реакциялар анықталады [17], бұл диагностикалық бағытты айтарлықтай қиындатады. Қазақстан Республикасында аллергиялық ринитпен сырқаттанушылықтың жағдайы келесідей: қала тұрғындары арасында 15-20%, ауыл тұрғындары арасында – 10-15% [18]. Сонымен қатар, бұл көрсеткіштердің барлығы әлемдік тенденцияларға толық сәйкес өсуде [19].

Қазақстанда ең көп тараған маусымдық аллергиялық ауру – поллиноз, планетаның әрбір төртінші тұрғыны одан зардап шегеді [20]. Поллиноздың ең жиі кездесетін клиникалық көрінісі маусымдық аллергиялық ринит болып табылады, ол ринореямен, мұрынның бітелуімен, мұрын қуысының қышуымен және түшкірумен сипатталады, олар аллергендердің экспозициясын тоқтатқаннан кейін немесе емдеу кезінде қайтымды болады [21-23]. Маусымдық аллергиялық ринит Қазақстанда соңғы онжылдықтарда күрделі мәселеге айналды. Көптеген факторлар ауруды асқындыра алады, олардың ішінде климаттық-географиялық ерекшеліктер, экологиялық жағдай, аймақтың әлеуметтік-экономикалық даму деңгейі [18,19]. Соңғы жылдары аллергиялық аурулардың Д дәруменінің төмен деңгейімен байланысы бүкіл әлемде зерттелуде және қан сарысуындағы Д витаминінің төмен деңгейі мен иммундық бұзылулардың жоғарылауы арасындағы байланыс кездейсоқ емес екені анықталды [24]. Бұл ерекшеліктер біздің өңірдегі халықтың Д дәруменінің деңгейі бойынша аз қамтылғанымен байланысып респираторлық аллергиялық аурулардың өсуін күшейтеді [25].

Бүгінгі таңда маусымдық аллергиялық ауруларды емдеудің негізгі патогенетикалық әдісі аллерген спецификалық иммунотерапия (АСИТ) болып табылады [6, 7, 8]. Бұл емдеу әдісі аллергиялық процестің барлық патогенетикалық байланыстарына әсер етеді, ұзақ мерзімді профилактикалық әсерге және емдеу курстарын аяқтағаннан кейін тұрақты ремиссияға ие [26]. Соңғы АСИТ зерттеулерінде Д дәрумені емдеу нәтижесіне әсер ететін әлеуетті фактор ретінде ұсынылды [9]. Осылайша, Д дәруменінің жетіспеушілігі АСИТ тиімділігіне әсер ететін факторлардың бірі болып табылады және Д дәруменін емдеу режиміне қосу терапияның нәтижесін жақсарта алады [10]. Алайда, Д дәрумені және АСИТ реакциясының өзара әрекеттесуі туралы мәліметтер даулы болып қалады және жеткілікті зерттелмеген.

АСИТ-тің патогенетикалық деңгейде әсер ету механизмін ескере отырып, зерттеуге АСИТ тиімділігінің биомаркерлері ретінде жалпы және спецификалық иммуноглобулин Е және эозинофильді катиондық ақуыздың деңгейін анықтау қосылды [11, 12, 13]. Қазіргі кезеңде полисенсибилизацияланған пациенттерге АСИТ препаратын таңдау үшін шынайы сенсибилизация мен айқаспалы реактивтілікті дифференциалды диагностикалаудың ең сенімді әдісі молекулалық аллергодиагностика (МА) болып табылады [4]. Бұл әдіс бір мезгілде жүзден астам рекомбинантты аллергенді молекулаларға аллерген-спецификалық иммуноглобулин Е анықтауға мүмкіндік береді, бұл аллерген спецификалық иммунотерапияны таңдау үшін себеп-салдарлық аллергенді анықтауда маңызды рөл атқарады [5].

Жоғарыда аталған мәселелерге сәйкес, маусымдық аллергиялық ринит терапиясында дербестендірілген тәсілмен оңтайлы АСИТ протоколын құру жолдарын іздеу қажеттілігі туындады. Қойылған тапсырманы шешу осы санаттағы науқастарды емдеуге жағымды болады және осылайша олардың өмір сапасына әсер етеді.

**Жұмыс гипотезасы -** маусымдық аллергиялық ринит мысалында, аллерген спецификалық иммунотерапияның емдеу режиміне гидроксивитамин Д (25OHD) қосу маусымдық аллергиялық ауруларды емдеудің тиімділігін арттырады.

**Зерттеу мақсаты -** маусымдық аллергиялық ринит мысалында, маусымдық аллергиялық аурулар үшін аллерген спецификалық иммунотерапия алгоритмін оңтайландыру.

**Зерттеу мақсаттары**

1. Аллергенге спецификалық иммунотерапия зерттеулеріне жүйелі шолу жүргізу.
2. Рандомизацияланған клиникалық зерттеудің нәтижелері негізінде әртүрлі аллерген спецификалық иммунотерапия режимдерінің клиникалық және зертханалық тиімділігін зерттеу.
3. Д витаминімен бірге аллергенге тән иммунотерапияның тиімділігінің болжамды маңызды зертханалық маркерлерін анықтаңыз.
4. Маусымдық аллергиялық ринит мысалында, маусымдық аллергиялық аурулары бар науқастарға клиникалық-диагностикалық менеджментінің алгоритмін жасау.

**Ғылыми жаңалық**

Алғаш рет қатаң әдіснамалық негізді сақтай отырып, 2011 жылдан 2021 жылға дейінгі кезеңдегі зерттеулерге жүйелі шолу жүргізілді, онда МАД көмегімен белгіленген себеп-салдарлық аллергені бар пациенттерде АСИТ тиімділігінің жоғарылауын растайтын деректер жиналды.

Алғаш рет маусымдық аллергиялық риниті бар емделушілерде емге дейін, емдеуден кейін және қоздырғыш аллергеннің тозаңдану маусымында Д дәруменімен біріктірілген бейімделген аллерген спецификалық иммунотерапия (AСИТ) режимін қолдану арқылы, клиникалық (симптомдарды жалпы бағалау, фармакотерапия қажеттілігін бағалау, өмір сүру сапасын бағалау) және зертханалық өзгерістерге (жалпы иммуноглобулин Е (ИГЕ), эозинофильді катиондық ақуыз (ЭКА), спецификалық иммуноглобулин Е, қан сарысуындағы Д дәрумені) салыстырмалы кешенді бағалау жүргізілді.

Алғаш рет молекулярлық аллергодиагностика тұрғысынан маусымдық аллергиялық ауруларға арналған аллерген-спецификалық иммунотерапия алгоритмін оңтайландыру жүргізілді. АСИТ тағайындауға дербестендірілген тәсіл енгізілді және зерттеу нәтижелері бойынша аллергиялық ринитпен ауыратын науқастарды емдеу тактикасы жетілдірілді.

Алғаш рет ҚР-да Д дәруменімен біріктірілген аллерген-спецификалық иммунотерапияның тиімділігінің зертханалық маркерлері ең жоғары болжамдық мәнге ие жалпы ИГЕ және қандағы Д дәруменінің деңгейі екенін дәлелдейтін нәтижелер алынды.

Алғаш рет ҚР-да Д дәруменімен біріктірілген АСИТ қабылдаған науқастардың өмір сүру сапасы зерттелді.

**Қорғауға шығарылатын негізгі ережелер:**

1. Молекулярлық аллергодиагностика – аллерген спецификалық иммунотерапия үшін аллергенді профильді таңдаудың өте дәл әдісі, бұл аллерген спецификалық иммунотерапияның тиімділігін болжаушыларды анықтауға мүмкіндік береді.
2. Д дәруменімен біріктірілген АСИТ классикалық АСИТ схемасымен салыстырғанда тиімдірек терапия болып табылады, ол клиникалық (симптомдардың ауырлық дәрежесінің төмен деңгейі, өмір сүру сапасының жоғары көрсеткіші) және зертханалық түрде (жалпы және спецификалық Е иммуноглобулинінің, эозинофильді катиондық ақуыздың төмен деңгейі және қандағы Д витаминінің жоғары деңгейі) расталған.
3. Аллерген-спецификалық иммунотерапияның тиімділігінің зертханалық маркерлерінің ең жоғары болжамдық мәні бар Д дәрумені мен жалпы иммуноглобулин Е деңгейі болып табылады.
4. Маусымдық аллергиялық ринитті басқарудың әзірленген және ұсынылған клиникалық-диагностикалық алгоритмі өмір сапасын арттыратын және пациенттердегі симптомдардың ауырлығын іс жүзінде төмендететін тиімді құрал болып табылады.

**Теориялық маңыздылығы**

Диссертациялық жұмыста жүргізілген зерттеулер аллерголог-иммунолог дәрігерлері үшін маусымдық аллергиялық ринитті диагностикалау және емдеу туралы бар түсініктерді кеңейтеді;

Диссертациялық зерттеудің нәтижелері бойынша аллерголог-иммунолог дәрігерлерге арналған «Аллерген спецификалық иммунотерапия аясында маусымдық аллергиялық ринитпен ауыратын науқастардың жағдайын бағалау» әдістемелік ұсынымдар құрастырылды, ол практикалық дәрігерлердің теориялық білімдерін кеңейтіп және амбулаториялық деңгейде аллерголог-иммунолог дәрігерлердің практикалық қызметіне түрлендіріледі («Қарағанды қаласының №1 емханасы» КМК, «Қарағанды қаласының №3 емханасы» КМК, «Қарағанды қаласының №4 емханасы» КМК, «Қарағанды қаласының №5 емханасы» КМК енгізу актілері) (А, Б қосымшасы);

«Аллерген-спецификалық иммунотерапия фонында маусымдық аллергиялық ринитпен ауыратын науқастардың жағдайын бағалау» әдістемелік ұсынымдар «ҚМУ» КеАҚ ішкі аурулар кафедрасында интерндерді, резиденттерді, аллерголог-иммунолог дәрігерлерді оқыту бағдарламаларына енгізілген (А, Б қосымшасы).

**Практикалық маңыздылығы**

Аллерголог-иммунолог дәрігерлері үшін маусымдық аллергиялық ринитпен ауыратын пациенттерде симптомдардың ауырлығын және өмір сүру сапасын бағалаудың тиімді құралы құрастырылды және медициналық ұйымдардың қызметіне енгізілді (19.01.2021 жылғы № 14535 авторлық куәлік; «Қарағанды қаласының №1 емханасы» КМК, «Қарағанды қаласының №5 емханасы» КМК енгізу актілері) (В қосымшасы);

Маусымдық аллергиялық ринитіне Д дәруменімен біріктірілген аллерген-спецификалық иммунотерапия схемасы құрастырылды және аллерголог-иммунолог дәрігерлері үшін енгізілді (29.01.2021 19.01.2021 жылғы № 14750 авторлық куәлік; «Қарағанды қаласының №1 емханасы» КМК, «Қарағанды қаласының №5 емханасы» КМК енгізу актілері) (В қосымшасы);

Аллерголог-иммунолог дәрігерлері үшін амбулаториялық пациенттерде маусымдық аллергиялық ринит менеджментінің алгоритмі құрастырылды және медициналық ұйымдардың қызметіне енгізілді (01.02.2021 жылғы № 14774 авторлық куәлік; «Қарағанды қаласының №1 емханасы» КМК, «Қарағанды қаласының №5 емханасы» КМК енгізу актілері) (В қосымшасы).

**Автордың жеке үлесі**

Зерттеу өз бетінше жүргізілді: материалдарды жинау, бастапқы және статистикалық өңдеу, талдау, зерттеу нәтижелерін жалпылау және оларды сипаттау, диссертацияның барлық тарауларын жазу, конференцияларға қатысу, авторлық куәліктерді, енгізу актілерін алу, сондай ақ басылымдармен жұмыс, материалды жазудан бастап ғылыми журналдарға жіберуге дейін.

**Жұмысты апробациялау**

Диссертацияның негізгі ережелері баяндалып, талқыланды: «Студенттік ғылым және денсаулық» халықаралық қатысуымен 62-ші ғылыми-тәжірибелік студенттік конференция, «Семей медицина университеті» КЕАҚ (15 мамыр 2020 ж., Семей қ.); 8th International Conference on Research in Life-Sciences & Healthcare (ICRLSH) (26-27 маусым 2021 ж., Сингапур); «Қарағанды ​​қаласының медициналық университеті» КЕАҚ ішкі аурулар кафедрасының кеңейтілген отырысы.

**Жарияланымдар**

Диссертация материалдары негізінде 14 ғылыми жұмыс жарияланды, оның ішінде: Қазақстан Республикасы Білім және ғылым министрлігі Білім және ғылым саласындағы бақылау комитеті ұсынған ғылыми журналдарда 4 жарияланым; Scopus ақпараттық базасында мақалалар жарияланған кезде енгізілген халықаралық ғылыми журналдардағы 2 жарияланым («Жасушалар» және «Русский Open Medical Journal» журналдары); в РИНЦ де индекстелген және BAK тізіміне енгізілген халықаралық ғылыми журналдарда 1 жарияланым; Халықаралық конференциялар материалдарында 3 жарияланым; Авторлық құқықпен қорғалатын объектілерге құқықтардың мемлекеттік тізіліміне мәліметтерді енгізу туралы 3 куәлік; Дәрігерлерге арналған әдістемелік нұсқаулар әзірленді: Измайлович М.Р., Газалиева М.А., Глушкова Н.Е. «Аллерген-спецификалық иммунотерапия фонында маусымдық аллергиялық ринитпен ауыратын науқастардың жағдайын бағалау».

**Диссертацияның құрылымы мен көлемі**

Диссертация 126 бетте машинада басылған мәтінде ұсынылған, 20 кесте мен 12 суреттен тұрады. Диссертация келесі бөлімдерден тұрады: кіріспе, әдебиеттерге шолу, материалдар мен әдістер, өз зерттеулерінің нәтижелері, нәтижелерді талқылау, қорытынды, нормативтік сілтемелер, белгілеулер мен қысқартулар, әдебиеттер тізімі, қосымшалар. Библиографияға орыс және ағылшын тілдеріндегі 180 дереккөз кіреді.

**Жобалау және зерттеу әдістері**

Диссертациялық жұмыстың тақырыбы бойынша зерттеу 2020 жылдың 1 маусымынан 2021 жылдың 31 тамызына дейін «DiVera» аймақтық аллергологиялық орталығының базасында жүргізілді.

Зерттеу жұмысының барысында маусымдық аллергиялық ринитпен ауыратын науқастарда Д витаминімен біріктірілген аллергенге спецификалық иммунотерапия кезінде клиникалық және зертханалық өзгерістер зерттелді.

Зерттеуге 18 бен 60 жас аралығындағы барлығы 55 ер және әйел пациент қатысты.

Зерттеу құрылымы 3 негізгі кезеңге бөлінді:

Зерттеудің 1-кезеңі: аллергенге спецификалық иммунотерапияны жүргізу бойынша зерттеулерге жүйелі шолу.

Дизайн: жүйелі шолу.

Зерттеудің 2-кезеңі: рандомизацияланған клиникалық сынақ (1-топ: гидроксивитамин Д (25OHD) және 2-топ: классикалық аллергенге спецификалық иммунотерапия режимі) біріктірілген бейімделген аллергендік иммунотерапия режимі маусымдық аллергиялық ринитпен 55 пациенттен кездейсоқ іріктеу. Осы кезеңде біз ең үлкен болжамдық мәні бар аллергенге спецификалық иммунотерапияның тиімділігінің негізгі клиникалық және зертханалық маркерлерін анықтадық.

Дизайн: рандомизацияланған клиникалық сынақ.

Зерттеудің 3-ші кезеңі маусымдық аллергиялық риниттің клиникалық басқаруын кейіннен жетілдіру үшін маусымдық аллергиялық ринит диагностикасы мен емдеуінің клиникалық диагностикалық алгоритмін құру бойынша аналитикалық зерттеумен ұсынылған.

Дизайн: аналитикалық зерттеу.

**Оқу дизайны**

Бірінші кезеңде біз аллергенге спецификалық иммунотерапияны жүргізу бойынша зерттеулерге жүйелі шолу жасадық. Әдебиеттерді іздеу PubMed, Google Scholar және e-library электронды базаларында аллергенге тән иммунотерапия, эозинофильді катионды ақуыз, жалпы иммуноглобулин Е, молекулалық аллергия диагностикасы кілт сөздерін қолдану арқылы жүргізілді. Іздеу тереңдігі 14 жылды құрады (2008 жылдың 1 қаңтарынан 2021 жылдың 31 желтоқсанына дейін). Рецензияға сипаттама үшін мәселенің сипаттамаларын көрсететін тиісті құжаттар қабылданды.

Жұмыстың келесі кезеңінде рандомизацияланған бақыланатын клиникалық сынақ жүргізілді (1-сурет).

1 сурет – Рандомизацияланған клиникалық зерттеудің бақылау нүктелерінің сипаттамалары

Зерттеуге енгізілген барлық пациенттерге пациенттердің клиникалық жағдайын бағалау және зертханалық тексеру жүргізе отырып, аллерголог кеңес алды.

Маусымдық аллергиялық ринит симптомдарының ауырлығын және аурумен байланысты өмір сүру сапасының өзгеруін анықтау үшін сауалнама жүргізу арқылы клиникалық жағдай объективті бағаланды. Осы мақсатта маусымдық аллергиялық ринитпен ауыратын науқастардың симптомдарының ауырлығын және өмір сүру сапасын бағалау үшін бейімделген сауалнама қолданылды (19.01.2021 жылғы №14535 авторлық құқық туралы куәлік).

Зертханалық зерттеу ISAC сынағы арқылы жалпы иммуноглобулин Е, эозинофильді катиондық ақуыз, Д витамині және спецификалық Е иммуноглобулинін анықтауды қамтыды. АСИТ кезінде маусымдық аллергиялық ринитпен ауыратын науқастардың иммунологиялық көрсеткіштерін динамикалық бағалау рекомбинантты аллергендерге спецификалық Е иммуноглобулинін, Е жалпы иммуноглобулинін, эозинофильді катионды ақуызды және Д витаминін (25OHD) анықтау арқылы жүзеге асырылды.

**Сынақ кезеңдері**

Сынақтың I кезеңі. Зерттеудің бірінші фазасындағы барлық емделушілер, жалпы қарау, клиникалық симптомдардың ауырлығын және өмір сүру сапасын бағалауға арналған сауалнамадан (2.1.3 бөліміндегі әдістеме), эозинофильді катионды ақуыздың сарысу деңгейін анықтаумен зертханалық тексеруден өтті, спецификалық иммуноглобулин Е (ISAC сынағы), Д дәрумені, жалпы иммуноглобулин Е [27]. Осыдан кейін антиполлин бір топқа классикалық схема бойынша, ал екінші топқа бейімделген схема бойынша Д витаминімен біріктірілген.

Сынақтың II кезеңі. Екінші нүкте (2,5 айдан кейін немесе 10 аптадан кейін) екі топтың пациенттері дәрігерге келгенде, тексеру жүргізілді, эозинофильді катионды ақуыздың, спецификалық иммуноглобулин Е Е (ISAC сынамасы) сарысулық деңгейін анықтаумен зертханалық зерттеу жүргізілді. дәрумені Д, жалпы иммуноглобулин Е маусымнан тыс өршу.

Сынақтың III кезеңі. Үшінші нүкте (8 айдан кейін немесе 32 аптадан кейін) екі топтағы науқастар үшін, олар дәрігерге барған кезде, тексеру, анамнез жинау, шиеленісу белгілерінің ауырлығын және өршу маусымындағы өмір сапасын анықтау үшін сауалнамалар жүргізіледі. Бақылау нуктесі науқасты қайта тексерумен және нәтижелерін жазумен қатар жүрді. Егер пациент бақылау нүктесін өткізіп алса, ол автоматты түрде зерттеуден шығарылды. Егер өршу белгілері пайда болса, емделушілерге препаратты қабылдауды тоқтатып, 3 күн бойы антигистаминді қолдануды көрсетті, содан кейін емдеу жалғасады.

**Араласудың сипаттамасы**

Аллерген спецификалық иммунотерапия «Антиполлин» препаратымен өндірушінің нұсқаулығына қоса берілген схема бойынша «Бурли» фирмасының аллергендердің таблеткаланған сублингвальды сығындылары түрінде жүргізілді. Препарат Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігі ҚКМФД төрағасының 2012 жылғы 6 қарашадағы № 845 бұйрығы негізінде Қазақстан Республикасының аумағында қолдануға рұқсат етілген [28].

Антиполлин үш компоненттен тұратын стандартталған кешен. Біріншісі - өсімдік тозаңының стандартталған сығындысы (бір, екі немесе үш аллергендер). Оның көлемі таблетка салмағының 15% құрайды. Екіншісі - аскорбин қышқылы 0,05 г дозада - таблетка салмағының 15%; үшіншісі - 70% қосалқы заттардың пайызымен ауызда қатты, оңай еритін таблетканы жасауға арналған тасымалдаушы. «Антиполлин» таблеткаларының ассортименті әртүрлі қоспаларды қоса алғанда шамамен 20 түрді құрайды. «Антиполлин аралас жусан», «Антиполлин шалғындық тимоти шөбі», «Антиполлин салбыраған қайың», «Антиполлиндік жусан» композицияларын қолдандық**.**

Әрбір науқас үшін емдеуді толық ремиссия кезеңінде және қоздырғыш аллергеннің гүлденуі басталғанға дейін кемінде 2 ай бұрын аллерголог тағайындайды. Планшетті щекке немесе тілдің астына қойып, толық ерігенше, ауыз сусыз ұстайды. Препаратты бір мезгілде аш қарынға жағыңыз. Препараттың бірінші дозасы емдеуші дәрігердің қатысуымен жүзеге асырылады, содан кейін пациент белгілі бір схемаға сәйкес емдеуші дәрігерге бақылау сапарымен дәрі-дәрмекті дербес қабылдады.

Аллерген спецификалық иммунотерапия стандартты схема бойынша 3 кезеңде жүргізілді [28]: 1 кезең – бастапқы курс, оның барысында 0,0001 дозадан бастап 1 ай бойы аллерген концентрациясының тұрақты жоғарылауымен доза ұлғайтылды. PNU 1 PNU жеткенше; 2-кезең - негізгі курс, 26 күн ішінде аллерген концентрациясы 10-нан 1000 PNU ең жоғары рұқсат етілген дозаға жетуге дейін артады; 3-кезең - күтім курсы, ең жоғары рұқсат етілген дозаны және 1000 PNU аллерген концентрациясын қолданудан тұрады, бір таблеткадан 1 рет 2 күннен кейін 16 күн. Өңдеу өсімдіктердің күтілетін гүлдену маусымына дейін 2 апта бұрын аяқталды, оның тозаңына сезімталдық жоғарылады.

Бақылау тобына сублингвальды аллергенге спецификалық иммунотерапияның классикалық режимі енгізілді. Араласу тобына екі жарым ай бойы Д витаминімен біріктірілген бейімделген аллерген спецификалық иммунотерапия режимі тағайындалды. Араласу тобындағы Д витаминінің дозасын таңдау (АСИТ + Д витамині) 40 нг/мл күтілетін деңгейге жету үшін пациенттің қан сарысуындағы тапшылық деңгейіне сәйкес схема бойынша жүргізілді.

**Статистикалық зерттеу процедуралары**

Барлық статистикалық процедуралар «Statistica for Windows v. 13.0" (StatSoftInc, АҚШ) және https://stattech.ru/databases онлайн бағдарламалары. Нәтижелер сипаттамалық статистикалық әдістерді қолдану арқылы талданды. Бөлу сипатын бағалау үшін барлық айнымалылар талданды (Шапиро-Вилк сынағы, Куртозис коэффициенті және Колмогоров-Смирнов сынағы). p<0,05 тең критикалық маңыздылық деңгейінде таралу қалыптылығы туралы нөлдік гипотеза қабылданбады. Сандық белгілер үшін таралу қалыпты деп есептелсе, орташа және стандартты ауытқу есептелді. Егер таралу қалыптыдан өзгеше болса, медиана, 25% және 75% квартилдер есептелді

Сапалық көрсеткіштер мәндерінің пайда болу жиілігін анықтау үшін жиіліктер кестелері құрастырылды. Категориялық деректер абсолютті сандар ретінде және бүкіл топтың пайызы түрінде беріледі. Пациенттердің таралу жиілігін топтар арасындағы сапалық сипаттамалары бойынша салыстыру үшін хи-квадрат статистикалық тесті қолданылды. p <0,05 кезінде топтарда жиілік айырмашылықтары жоқ деген нөлдік гипотеза қабылданбады. Сапалық көрсеткіштер мәндерінің пайда болу жиілігін анықтау үшін жиіліктер кестелері құрастырылды. Категориялық деректер абсолютті сандар ретінде және бүкіл топтың пайызы түрінде беріледі. Пациенттердің таралу жиілігін топтар арасындағы сапалық сипаттамалары бойынша салыстыру үшін хи-квадрат статистикалық тесті қолданылды. p <0,05 кезінде топтарда жиілік айырмашылықтары жоқ деген нөлдік гипотеза қабылданбады.

Салыстыру топтарындағы айырмашылықтарды сандық айнымалылармен көрсетілген параметрлер бойынша іздеу үшін Манн-Уитни тестінің есебі қолданылды. Салыстыру топтарындағы айырмашылықтарды есептеу үшін сапалық айнымалыларда көрсетілген параметрлерге сәйкес Хи-квадрат тестінің есебі қолданылды. Wilcoxon тесті екі байланысты (тәуелді) топтағы айырмашылықтарды іздеу үшін қолданылды. 2 бақылау нүктесіне тәуелді сапалы деректерді салыстыру кезінде МакНимардың статистикалық тесті қолданылды. Сандық және сапалық екілік көрсеткіштер арасындағы сызықтық байланыстарды анықтау үшін корреляциялық талдау жүргізілді. Спирменнің статистикалық корреляциялық тестін есептеу арқылы жұптық корреляцияларды талдау жүргізілді. Нәтиженің әртүрлі көрсеткіштердің мәндеріне тәуелділігін табу үшін, сондай-ақ болжаушы көрсеткіштерді анықтау үшін көп өзгермелі логистикалық регрессия көмегімен талдау жүргізілді. p<0,05-те болжаушы мен нәтиже арасындағы байланыстың жоқтығы туралы нөлдік гипотеза қабылданбады. Expβ мәні 1,0-ден асатын болса, болжаушы алынған сандық мәнді әрі қарай түсіндіре отырып, нәтижеге әсер етуші ретінде қарастырылды.

**Қорытынды**

1. Аллерген спецификалық иммунотерапияда молекулалық диагностиканы қолдану бойынша зерттеулерге жүйелі шолу молекулалық диагностика АСИТ-тің аллергендік құрамын таңдауда шешуші рөл атқаратынын және АСИТ тиімділігі мен нәтижелеріне айтарлықтай әсер ететінін көрсетті.

2. Д витаминімен біріктірілген АСИТ режимі стандартты хаттамамен салыстырғанда жоғары клиникалық және зертханалық тиімділікке ие болды, бұл клиникалық және зертханалық деректермен расталады: АСИТ + витамин Д тобында, АСИТ тобымен салыстырғанда, симптомдардың жалпы ұпайы. ауырлық дәрежесі төмендеудің ең үлкен динамикасын көрсетті (тиісінше 6 балл және 9 балл; p<0,04), өмір сүру сапасының жалпы көрсеткіші (тиісінше 7 балл және 9,5 балл; p<0,001), эозинофильді катиондық ақуыз деңгейі (32,61 нг/мл және 40,28 нг). /мл, тиісінше; p <0,001), жалпы ИГЕ (тиісінше 209,6 U/ml және 299,75 U/ml; p<0,01). Терапиядан кейін қан сарысуындағы Д дәрумені АСИТ + витамин Д тобында АСИТ тобымен салыстырғанда жоғарырақ болды (тиісінше 37,6 нг/мл және 13,4 нг/мл; p<0,001), терапия кезінде эталондық нормаларға жетті.

3. Ең жоғары болжамды мәні бар Д витаминімен АСИТ тиімділігінің зертханалық маркерлері жалпы ИГЕ деңгейі және қан сарысуындағы Д витаминінің концентрациясы болып табылады. Маусымдық аллергиялық ринит симптомдарының ауырлығын болжау үшін жалпы ИГЕ шекті мәндері 368,7 ХБ/мл, ал Д витамині үшін - 18,6 нг/мл болды. Жалпы ИГЕ жоғары деңгейлері және Д дәруменінің төмен концентрациясы ауыр белгілермен байланысты. Жалпы ИГЕ деңгейі 368,7 ХБ/мл-ден төмен және Д дәруменінің деңгейі 18,6 нг/мл-ден жоғары болса аурудың тұрақты ағымын көрсетеді, бірақ тәуекел тобы ретінде қарастырылуы керек. Д витаминімен бірге асит тиімділігінің зертханалық маркерлерінің корреляциялық талдауы аллергиялық ринит белгілерінің ауырлығы Д витаминінің базалық деңгейінің төмендеуімен (r=-0,8; р=0,00000), жалпы иммуноглобулин Е (r=0,9; p=0,00000) көрсеткіштерінің жоғарылауымен жоғарылайтынын көрсетті, эозинофильді катиондық ақуыз (r=0,8; p<0,001), тимоти sIgE rPhlp1 (R=0,7; p<0,0008), sIgE rPhlp 5 (r=0,7; p=0,1428), қайың sIgE rBet v1 (R=0,7; p=0,1866), жусан sIgE nArt v1 (r=0,7; p <0,00001).

4. Маусымдық аллергиялық ринитті емдеуге арналған әзірленген клиникалық диагностикалық алгоритм клиникалық жақсару түріндегі D витаминімен біріктірілген аллергенге спецификалық иммунотерапияны тәжірибелік енгізудің тиімділігін көрсетті: симптомдардың ауырлық көрсеткіші орташа есеппен 11-ден 6 баллға дейін төмендеді ( p<0,001) ; және зертханалық биомаркерлер негізінде тажке: жалпы ige 387,2 бірлік/мл-ден 209,6-ға дейін төмендеді Бірлік/мл (p<0,005), Д витаминінің деңгейі көрсеткіштің 16,32 нг/мл-ден 37,6 нг / л-ге дейін (p<0,001) өсуін көрсетті.

**Әдебиеттер тізімі**

 1. Tsabouri S. et al. Omalizumab for the Treatment of Inadequately Controlled Allergic Rhinitis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials // J. Allergy Clin. Immunol. Pract. Elsevier Inc, 2014. Vol. 2, № 3. P. 332–340.

2. Calderon M.A. et al. EAACI: A European Declaration on Immunotherapy. Designing the future of allergen specific immunotherapy // Clin. Transl. Allergy. 2012. Vol. 2, № 1. P. 20.

3. Morjaria J.B. et al. Treatment of Allergic Rhinitis as a Strategy for Preventing Asthma // Curr. Allergy Asthma Rep. Current Allergy and Asthma Reports, 2018. Vol. 18, № 4. P. 23.

4. Brożek J.L. et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines—2016 revision // J. Allergy Clin. Immunol. 2017. Vol. 140, № 4. P. 950–958.

5. Jutel M. et al. International Consensus on Allergen Immunotherapy II: Mechanisms, standardization, and pharmacoeconomics // J. Allergy Clin. Immunol. 2016. Vol. 137, № 2. P. 358–368.

6. Плахина К.В., Минаева Н.В. Организационные аспекты сублингвальной аллергенспецифической иммунотерапии // Социальная медицина. 2016. Vol. 33, № 4. P. 82–86.

7. Cox L. The role of allergen immunotherapy in the management of allergic rhinitis // Am. J. Rhinol. Allergy. 2016. Vol. 30, № 1. P. 48–53.

8. Reddel H.K. et al. GINA 2019: a fundamental change in asthma management: Treatment of asthma with short-acting bronchodilators alone is no longer recommended for adults and adolescents // Eur. Respir. J. 2019. Vol. 53, № 6. P. 1–7.

9. Banerjee K. et al. Homeopathy for Allergic Rhinitis: A Systematic Review // J. Altern. Complement. Med. 2017. Vol. 23, № 6. P. 426–444.

10. Durham S.R. et al. Treatment effect of sublingual immunotherapy tablets and pharmacotherapies for seasonal and perennial allergic rhinitis: Pooled analyses // J. Allergy Clin. Immunol. Elsevier Inc., 2016. Vol. 138, № 4. P. 1081-1088.e4.

11. Насунова А.Ю. Эффективность различных методов аллерген-специфической иммунотерапии при бронхиальной астме и аллергическом рините // диссертация к.м.н. 2020. P. 129.

12. Klimek L. et al. Current therapeutical strategies for allergic rhinitis // Expert Opin. Pharmacother. Taylor & Francis, 2019. Vol. 20, № 1. P. 83–89.

13. Larsson O. et al. Novel strategies for the treatment of grass pollen-induced allergic rhinitis // Expert Opin. Biol. Ther. 2016. Vol. 16, № 9. P. 1143–1150.

14. Maspero J. et al. Quality of life and control of allergic rhinitis in patients from regions beyond western Europe and the United States // Clin. Exp. Allergy. 2012. Vol. 42, № 12. P. 1684–1696.

15. May J.R., Dolen W.K. Management of Allergic Rhinitis: A Review for the Community Pharmacist // Clin. Ther. Elsevier HS Journals, Inc., 2017. Vol. 39, № 12. P. 2410–2419.

16. Meltzer E.O. Allergic Rhinitis. Burden of Illness, Quality of Life, Comorbidities, and Control // Immunol. Allergy Clin. North Am. Elsevier Inc, 2016. Vol. 36, № 2. P. 235–248.

17. Сновская М.А. et al. Диагностическое определение sIgE к аллергенам пыльцы деревьев тест- системой «Алкор-Био» и методом ImmunoCAP // Клиническая лабораторная диагностика. 2017. Vol. 62, № 4. P. 225–229.

18. Нурпеисов Т.Т. Аллергология казахстана: успехи и перспективы // Вестник КазНМУ. 2017. № 4. P. 416–418.

19. Измайлович М.Р. et al. Иммунологические аспекты эффективности аллерген- специфической иммунотерапии. Обзор литературы. // Наука и Здравоохранение. 2020. Vol. 22, № 2. P. 38–48.

20. Дикарева Т.В., Румянцев В.Ю., Щербакова В.В. Распространение аллергенных растений на территории России и Казахстана: проблемы изучения и некоторые результаты // Экосистемы экология и динамика. 2019. Vol. 3, № 4. P. 99–132.

21. Семенова И.В., Выхристенко Л.Р. Комплексная оценка клинической эффективности при пыльцевой аллергии // Вестник ВГМУ. 2014. Vol. 13, № 1. P. 91–97.

22. Кунельская Н.Л., Лучшева Ю.В., Г.Н. И. Аллергический ринит как одна из граней поллиноза // Медицинский совет. 2015. Vol. 3. P. 28–34.

23. Рязанцев С.В., Гончаров О.И. Аллергический ринит // Медицинский совет. 2018. № 20. P. 76–79.

24. Thakkar B. et al. Deficiency of vitamin D in allergic rhinitis: A possible factor in multifactorial disease // Clin. Rhinol. 2014. Vol. 7, № 3. P. 112–116.

25. Gromova O. et al. Vitamin D deficiency in Kazakhstan: Cross-Sectional study // J. Steroid Biochem. Mol. Biol. Elsevier Ltd, 2020. Vol. 199, № 19. P. 105565.

26. Casale T.B. et al. Safety Review of 5-Grass Pollen Tablet from Pooled Data of Clinical Trials // J. Allergy Clin. Immunol. Pract. Elsevier Inc, 2017. Vol. 5, № 6. P. 1717-1727.e1.

27. Izmailovich M.R. et al. Allergen-specific immunotherapy in combination with vitamin D in patients with seasonal allergic rhinitis // Russ. Open Med. J. 2022. Vol. 11, № 2. P. 1–7.

28. Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства Антиполлин (утверждена приказом председателя ККМФД МЗ РК от 6 ноября 2012 года № 845). Номер регистрации в РК: № РК-ЛС-5№019347.