НЕКОММЕРЧЕСКОЕ АКЦИОНЕРНОЕ ОБЩЕСТВО

«МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ КАРАГАНДЫ»

**АННОТАЦИЯ**

диссертационной работы на соискание степени доктора философии

Тема: «Биомаркеры эффективности аллерген-специфической иммунотерапии у больных с сезонными аллергическими заболеваниями»

Специальность: 6D110100 Медицина

Исполнитель: докторант Ph.D.

по специальности «Медицина» Измайлович М.Р.

Научный руководитель:

д.м.н., профессор,

проректор по клинической работе НАО «МУА» Газалиева М.А.

Научный консультант: доктор Ph.D., и.о. профессора

кафедры эпидемиологии, биостатистики и

доказательной медицины, директор НИИ Здоровья

КазНУ имени Аль-Фараби Глушкова Н.Е.

Зарубежный научный консультант: к.м.н., профессор,

декан Школы Медицины и Наук Здравоохранения

БАУ Батумский Международный Университет Ахвледиани Л.Т.

Караганда, 2023

**Актуальность темы исследования**

На сегодняшний день сезонные аллергические заболевания являются глобальной медико-социальной проблемой [1]. Согласно статистическим данным Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ), аллергией страдают около 40% населения нашей планеты [2–4]. Наблюдается постоянный рост заболеваемости с формированием более тяжелых форм с расширением спектра сенсибилизации к неродственным аллергенам [5,6].

Среди сезонных аллергических заболеваний настоящей проблемной ситуацией сейчас рассматривается заболеваемость сезонным аллергическим ринитом (АР) [4]. В настоящее время более 500 млн. человек страдают АР во всем мире [7–10]. В Европе АР страдают 23-30% населения, в Соединенных штатах Америки 12-30% населения, в России 17-35% взрослого населения [11–16]. К тому же в 40–70% случаев обнаруживаются аллергические реакции на пищевые продукты растительного происхождения, в том числе, не относящиеся к перекрестным аллергенам [17], что существенно осложняет диагностическую ориентированность. В Республике Казахстан ситуация с заболеваемостью аллергическим ринитом обстоит следующим образом: среди городских жителей 15-20%, сельских – 10-15% [18]. Причем все эти показатели растут в полном соответствии с мировыми тенденциями [19].

Самым распространенным сезонным аллергическим заболеванием на территории Казахстана является поллиноз, которым страдает каждый четвертый житель планеты [20]. Наиболее частым клиническим проявлением поллиноза является сезонный аллергический ринит, характеризующийся ринореей, заложенностью носа, зудом в носовой полости и чиханием, которые носят обратимый характер после прекращения экспозиции аллергенов или при лечении [21–23]. Сезонные аллергические риниты стали серьезной проблемой для Казахстана за последние десятилетия. Многочисленные факторы, среди которых наиболее значимыми являются климато-географические особенности, экологическая обстановка, уровень социально-экономического развития региона усугубляют картину заболеваемости [18,19]. В последние годы во всем мире изучается взаимосвязь аллергических заболеваний с низким содержанием витамина Д, и было обнаружено, что связь между низким уровнем витамина D в сыворотке крови и увеличением иммунных расстройств не случайна [24]. Данные особенности в совокупности с малообеспеченностью населения нашего региона по уровню витамина Д усугубляет рост респираторных аллергических заболеваний [25].

На сегодняшний день основным патогенетическим методом лечения сезонных аллергических заболеваний является аллерген-специфическая иммунотерапия (АСИТ) [6, 7, 8]. Данный метод лечения воздействует на все патогенетические звенья аллергического процесса, обладает длительным профилактическим эффектом и стойкой ремиссией после завершения лечебных курсов [26]. В недавних исследованиях АСИТ было высказано предположение о витамине Д в качестве потенциального фактора, влияющего на исход лечения [9]. Таким образом, недостаточность витамина Д является одним из возможных факторов, влияющих на эффективность АСИТ и подключение витамина Д в схему лечения может улучшить исход терапии [10]. Однако, данные о взаимодействии витамина Д и реакции на АСИТ остаются противоречивыми и недостаточно изученными.

Учитывая механизм воздействия АСИТ на патогенетическом уровне, в исследование добавлено определение общего и специфического иммуноглобулина Е и эозинофильного катионного белка в качестве биомаркеров эффективности АСИТ [11, 12, 13]. На современном этапе для подбора препарата для АСИТ наиболее достоверным методом дифференциальной диагностики истинной сенсибилизации и перекрестной реактивности у полисенсибилизированных пациентов является молекулярная аллергодиагностика (МА) [4]. Данный метод позволяет определить аллерген-специфический иммуноглобулин Е к более сотне рекомбинантных аллергенных молекул одномоментно, что играет важную роль в установлении причинно-значимого аллергена для подбора аллерген-специфической иммунотерапии [5].

Согласно вышеизложенным проблемам в терапии сезонных аллергических ринитов назрела необходимость поиска путей по созданию оптимального протокола АСИТ, имеющего персонифицированный подход. Решение поставленной задачи благоприятно скажется на лечении данной категории больных и таким образом отразится на его качестве жизни.

**Рабочая гипотеза -** включение гидроксивитамина Д (25ОНD) в схему лечения аллерген-специфической иммунотерапии повышает эффективность проведения терапии при сезонных аллергических заболеваниях, на примере сезонного аллергического ринита.

**Цель исследования -** оптимизация алгоритма аллерген-специфической иммунотерапии при сезонных аллергических заболеваниях, на примере сезонного аллергического ринита.

**Задачи исследования**

1. Провести систематический обзор исследований аллерген-специфической иммунотерапии.
2. Изучить клинико-лабораторную эффективность разных режимов аллерген-специфической иммунотерапии на основании результатов рандомизированного клинического исследования.
3. Определить прогностически значимые лабораторные маркеры эффективности аллерген-специфической иммунотерапии в комплексе с витамином Д.
4. Разработать клинико-диагностический алгоритм менеджмента больных с сезонными аллергическими заболеваниями, на примере сезонного аллергического ринита.

**Научная новизна**

Впервые, соблюдая строгую методологическую основу, проведён систематический обзор исследований за период с 2011 до 2021 года, где собраны данные, подтверждающие повышение эффективности АСИТ у пациентов с установленным причинно-значимым аллергеном с использованием МАД.

Впервые проведена сравнительная комплексная оценка изменений клинических (общая оценка симптомов, оценка потребности в фармакотерапии, оценка качества жизни) и лабораторных (общий иммуноглобулин Е (ИГЕ), эозинофильный катионный белок (ЭКБ), аллерген-специфический ИГЕ, витамин Д в сыворотке крови) при применении адаптированной схемы аллерген-специфической иммунотерапии (АСИТ) в комплексе с витамином Д у больных с сезонным аллергическим ринитом до лечения, после лечения и в сезон пыления причинного аллергена.

Впервые проведена оптимизация алгоритма аллерген-специфической иммунотерапии при сезонных аллергических заболеваниях с позиции молекулярной аллергодиагностики. Введен персонализированный подход к назначению АСИТ и усовершенствована тактика лечения пациентов с аллергическим ринитом на основании результатов проведенного исследования.

Впервые в РК получены результаты, доказывающие что лабораторными маркерами эффективности аллерген-специфической иммунотерапии в комплексе с витамином Д с наибольшей прогностической значимостью, являются общий ИГЕ и уровень витамина Д в крови.

Впервые в РК исследовано качество жизни пациентов, получавших АСИТ в комплексе с витамином Д.

**Основные положения, выносимые на защиту:**

1. Молекулярная аллергодиагностика является высокоточным методом подбора аллергенного профиля для проведения аллерген-специфической иммунотерапии, что позволяет выявить предикторы эффективности аллерген-специфической иммунотерапии.
2. АСИТ в комплексе с витамином Д является более эффективной терапией по сравнению с классической схемой АСИТ, что подтверждено клинически (более низким баллом симптомов тяжести, более высоком баллом качества жизни) и лабораторно (более низкими результатами общего и специфического иммуноглобулина Е, эозинофильного катионного белка и более высоким уровнем витамина Д в крови).
3. Лабораторными маркерами эффективности аллерген-специфической иммунотерапии в комплексе с витамином Д с наибольшей прогностической значимостью являются уровень витамина Д и общего иммуноглобулина Е.
4. Разработанный и предложенный клинико-диагностический алгоритм менеджмента сезонного аллергического ринита является эффективным инструментом, повышающим качество жизни и снижающим тяжесть симптомов у пациентов на практике.

**Теоретическая значимость**

Проведенные в диссертационной работе исследования расширяют имеющиеся представления о диагностике и лечении сезонного аллергического ринита для врачей аллергологов-иммунологов;

По результатам диссертационного исследования разработаны методические рекомендации для врачей аллергологов-иммунологов «Оценка состояния пациентов с сезонным аллергическим ринитом на фоне проведения аллерген-специфической иммунотерапии», которые расширяют теоретические знания практикующих врачей и конвертируются в практическую деятельность врачей аллергологов-иммунологов на амбулаторном уровне (акты внедрения в КГП «Поликлиника №1 города Караганды», КГП «Поликлиника №3 города Караганды», КГП «Поликлиника №4 города Караганды», КГП «Поликлиника №5 города Караганды») (Приложение А, Б);

Методические рекомендации «Оценка состояния пациентов с сезонным аллергическим ринитом на фоне проведения аллерген-специфической иммунотерапии» включены в программы обучения интернов, резидентов, врачей аллергологов-иммунологов на кафедре внутренних болезней НАО «МУК» (Приложение А, Б).

**Практическая значимость**

Разработан эффективный инструмент оценки тяжести симптомов и качества жизни у пациентов с сезонными аллергическими ринитами для врачей аллергологов-иммунологов и внедрён в деятельность медицинских организаций (Авторское свидетельство № 14535 от 19.01.2021 года; акты внедрения КГП «Поликлиника №1 города Караганды», КГП «Поликлиника №5 города Караганды») (Приложение В);

Разработана схема аллерген-специфической иммунотерапии в комплексе с витамином Д при сезонных аллергических ринитах и внедрена для врачей аллергологов-иммунологов (Авторское свидетельство № 14750 от 29.01.2021 19.01.2021 года; акты внедрения акты внедрения КГП «Поликлиника №1 города Караганды», КГП «Поликлиника №5 города Караганды») (Приложение В);

Разработан алгоритм менеджмента сезонного аллергического ринита у амбулаторных пациентов для врачей аллергологов-иммунологов и внедрён в деятельность медицинских организаций (Авторское свидетельство № 14774 от 01.02.2021 года; акты внедрения КГП «Поликлиника №1 города Караганды», КГП «Поликлиника №5 города Караганды») (Приложение В).

**Личный вклад автора**

Исследование проведено самостоятельно: набор, первичная и статистическая обработка материалов, анализ, обобщение результатов исследования и их описание, написаны все главы диссертационной работы, участие в конференциях, получение авторских свидетельств, актов внедрения, а также работа с публикациями от написания материала до подачи в научные журналы.

**Апробация работы**

Основные положения диссертации доложены и обсуждены: 62 научно-практической студенческой конференция с международным участием «Студенческая наука и здоровье», НАО «Медицинский университет Семей» (15 мая 2020, Семей); 8th International Conference on Research in Life-Sciences & Healthcare (ICRLSH) (26-27 June 2021, Singapore); расширенном заседании кафедры внутренних болезней НАО «Медицинский университет Караганды».

**Публикации**

По материалам диссертации опубликовано 14 научных работ, из них: 4 публикации в научных изданиях, рекомендованных Комитетом по контролю в сфере образования и науки МОН РК; 2 публикации в международных научных изданиях, входящих на момент публикации статей в информационную базу Scopus ( журналы «Cells» и «Russian Open Medical Journal»); 1 публикация в международных научных изданиях, индексируемых в РИНЦ и входящих в перечень BAK; 3 публикации в материалах международных конференций; 3 свидетельства о внесении сведений в государственный реестр прав на объекты, охраняемые авторским правом; Разработаны методические рекомендации для врачей: Измайлович М. Р., Газалиева М. А., Глушкова Н. Е. «Оценка состояния пациентов с сезонным аллергическим ринитом на фоне проведения аллерген-специфической иммунотерапии».

**Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на 126 страницах машинописного текста, содержит 20 таблиц и 12 рисунков. Диссертация включает в себя следующие разделы: введение, обзор литературы, материалы и методы, результаты собственных исследований, обсуждение результатов, заключение, нормативные ссылки, обозначения и сокращения, список литературы, приложения. Библиография включает 180 источников на русском и английском языках.

**Дизайн и методы исследования**

Исследование по теме диссертационной работы проводилось в период с й июня 2020 года по 31 августа 2021 года на базе Областного аллергологического центра «DiVera».

В ходе исследовательской работы изучали клинические и лабораторные изменения при аллерген-специфической иммунотерапии у пациентов с сезонным аллергическим ринитом в комплексе с витамином Д.

Всего в исследовании принимали участие 55 пациентов в возрасте с 18 до 60 лет мужского и женского полов.

В структуре исследования было выделено 3 основных этапа:

1 этап исследования: систематический обзор исследований, посвященных проведению аллерген-специфической иммунотерапии.

Дизайн: систематический обзор.

2 этап исследования: рандомизированное клиническое исследование (1 группа: адаптированная схема аллерген-специфической иммунотерапии в комплексе с гидроксивитамином Д (25ОНD) и 2 группа: классическая схема аллерген-специфической иммунотерапии) случайной выборки 55 пациентов с сезонным аллергическим ринитом. В процессе выполнения данного этапа нами были определены основные клинико-лабораторные маркеры эффективности аллерген-специфической иммунотерапии, обладающие наибольшей прогностической значимостью.

Дизайн: рандомизированное клиническое исследование.

3 этап исследования представлен проведением аналитического исследования с целью создания клинико-диагностического алгоритма диагностики и лечения сезонного аллергического ринита для последующего усовершенствования клинического менеджмента сезонного аллергического ринита.

Дизайн: аналитическое исследование.

**Дизайн исследования**

На первом этапе нами был проведен систематический обзор исследований, посвященных проведению аллерген-специфической иммунотерапии. Поиск литературы был осуществлен в электронных базах PubMed, Google Scholar и e-library, по ключевым словам - аллерген-специфическая иммунотерапия, эозинофильный катионный белок, общий иммуноглобулин Е, молекулярная аллергодиагностика. Глубина поиска составила 14 лет (с 1 января 2008 по 31 декабря 2021 годы). Релевантные работы, отражающие характеристики проблемы были приняты для описания в обзоре.

На следующем этапе работы было проведено рандомизированное контролируемое клиническое исследование (рисунок 1).



Рисунок 1 – Характеристика контрольных точек рандомизированного клинического исследования

Всем пациентам, вошедшим в исследование, проводилась консультация аллерголога с оценкой клинического состояния пациентов и лабораторное обследование.

Клиническое состояние оценивалось объективно доктором и путем проведения анкетирования для определения степени тяжести симптомов сезонного аллергического ринита и изменений качества жизни, связанных с заболеванием. С данной целью была использована адаптированная анкета для оценки тяжести симптомов и качества жизни пациентов с сезонным аллергическим ринитом (Свидетельство об объекте авторского права № 14535 от 19.01.2021).

Лабораторное обследование включало определение общего иммуноглобулина Е, эозинофильного катионного белка, витамина Д, а также специфического иммуноглобулина Е к компонентам аллергенов путем проведения ISAC теста. Динамическая оценка иммунологических показателей у пациентов, страдающих сезонным аллергическим ринитом в процессе АСИТ проводилась путем определения специфического иммуноглобулина Е к рекомбинантным аллергенам, общего иммуноглобулина Е, эозинофильного катионного белка и витамина Д (25OHD).

**Фазы испытания**

I фаза испытания. Всем больным в первой фазе исследования проводился осмотр, анкетирование для оценки степени тяжести клинических симптомов и качества жизни (методология в разделе 2.1.3), лабораторное обследование с определением в сыворотке крови уровней эозинофильного катионного белка, специфического иммуноглобулина Е (ISAC тест), витамина Д, общего иммуноглобулина Е [27]. После чего был назначен препарат Антиполлин одной группе по классической схеме и другой группе по адаптированной схеме в комплексе с витамином Д.

II фаза испытания. Вторая точка (через 2,5 месяца или 10 недель) при явке к врачу пациентов обоих групп проводился осмотр, лабораторное обследование с определением в сыворотке крови уровней эозинофильного катионного белка, специфического иммуноглобулина Е (ISAC тест), витамина Д, общего иммуноглобулина Е вне сезона обострения.

III фаза испытания. Третья точка (через 8 месяцев или 32 недели) пациентам обоих групп при явке к врачу проводится осмотр, сбор анамнез, анкетирование на определение степени тяжести симптомов обострение и качества жизни в сезон обострения.

Контрольная точка сопровождалась повторным обследованием пациента и регистрацией результатов. Если пациент пропускал контрольную точку, то он был автоматически исключен из исследования. При возникновении признаков обострения больным была показана отмена препарата и применение антигистаминных препаратов в течение 3 дней, после чего лечение продолжалось.

**Характеристика вмешательства**

Аллерген-специфическая иммунотерапия проводилась препаратом «Антиполлин» в виде таблетированных сублингвальных экстрактов аллергенов компании «Бурли» по схеме, прилагающейся к инструкции производителя. Препарат разрешен для использования на территории Республики Казахстан на основании приказа председателя ККМФД МЗ РК от 6 ноября 2012 года № 845 [28].

Антиполлин представляет собой стандартизированный комплекс, состоящий из трех компонентов. Первый – стандартизированный экстракт из пыльцы растений (одного, двух или трех аллергенов). Его объем составляет 15% от массы таблетки. Второй – аскорбиновая кислота в дозе 0,05 г – 15% от массы таблетки; третий – носитель для создания твердой, легкорастворимой во рту таблетки с процентным содержанием вспомогательных веществ 70%. Ассортимент таблеток «Антиполлин» составляет около 20 видов, в том числе различные миксты. Нами были использованы составы «Антиполлин микст полыней», «Антиполлин тимофеевка луговая», «Антиполлин береза повислая», «Антиполлин амброзия полыннолистная», «Антиполлин микст сорных трав №1».

Лечение каждому больному назначает врач-аллерголог в период полной ремиссии и не менее чем за 2 месяца до начала цветения причинного аллергена. Таблетку помещают за щеку или под язык и держат до полного растворения, не запивая водой. Применяют препарат натощак в одно и то же время. Первый прием препарата осуществляется в присутствии лечащего врача, далее пациент по определенной схеме самостоятельно принимал препарат с контрольными визитами к лечащему врачу.

Аллерген-специфическая иммунотерапия проводилась по стандартной схеме в 3 этапа [28]: 1 этап – начальный курс, во время которой производилось наращивание дозы с постоянным повышением концентрации аллергена в течение 1 месяца, начиная с дозы 0,0001 PNU до достижения 1 PNU; 2 этап – основной курс, в течение 26 дней продолжается наращивание концентрации аллергена с 10 до достижения максимально допустимой дозы 1000 PNU;3 этап - поддерживающий курс, заключается в применении максимально допустимой дозы и концентрации аллергена в 1000 PNU, по одной таблетке 1 раз через 2 дня в течение 16 дней. Лечение заканчивали за 2 недели до предполагаемого сезона цветения растений, к пыльце которых имелась повышенная чувствительность.

Классическая схема сублингвальной аллерген-специфической иммунотерапии была назначена группе контроля. Группе вмешательства была назначена адаптированная схема аллерген-специфической иммунотерапии в комплексе с витамином Д на протяжении двух с половиной месяцев. Подбор дозы витамина Д в группе вмешательства (АСИТ + витамин Д) был осуществлен по схеме, в соответствии с уровнем дефицита в сыворотке крови пациента для достижения ожидаемого уровня в 40 нг/мл.

**Статистические процедуры исследования**

Все статистические процедуры были выполнены с использованием программного обеспечения «Statistica for Windows v. 13.0» (StatSoftInc, США) и онлайн-программы https://stattech.ru/databases. Результаты были проанализированы с использованием методов описательной статистики. Все переменные были проанализированы для оценки характера распределения (Тест Шапиро-Вилка, коэффициента Эксцесс и критерия Колмогорова-Смирнова). При критическом уровне значимости равном p<0,05 нулевая гипотеза о нормальности распределения отклонялась. Для количественных признаков, если распределение признавалось нормальным – рассчитывались среднее и стандартное отклонение. Если распределение отличалось от нормального, рассчитывались медиана, 25% и 75% квартили.

Для определения частоты встречаемости значений качественных показателей строились таблицы частот. Категориальные данные представлены в виде абсолютных чисел и процентного соотношения ко всей группе. Для сравнения частот распределения пациентов по качественным признакам между группами использовался статистический критерий Хи-квадрат. При p < 0,05 нулевая гипотеза об отсутствии различий частот внутри групп отклонялась.

Для поиска различий в группах сравнения, по параметрам, выраженным в количественных переменных использовался расчет критерия Манна-Уитни. Для расчета различий в группах сравнения, по параметрам, выраженных в качественных переменных использовался расчет критерия Хи-квадрат. Для поиска различий в двух связанных (зависимых) группах использовался критерий Вилкоксона. При сравнении качественных данных, являющихся зависимыми для 2 точек наблюдения применяли статистический критерии Мак-Нимара.

Для определения линейных связей между количественными и между количественными и качественными бинарными показателями проводился корреляционный анализ. Анализ корреляций в парах выполнялся с помощью расчета статистического критерия корреляции Спирмена. С целью поиска зависимостей исхода от величин различных показателей, а также для определения показателей-предикторов проводился анализ с использованием многофакторной логистической регрессии. При p<0,05 нулевая гипотеза об отсутствии зависимости предиктора и исхода отклонялась. При значении Expβ более 1,0 предиктор рассматривался, как имеющий влияние на исход, с дальнейшей интерпретацией полученного количественного значения.

**Выводы:**

1. Проведённый систематический обзор исследований, посвященных использованию молекулярной диагностики при аллерген-специфической иммунотерапии показал, что молекулярная диагностика играет решающее значении в подборе аллергенного состава АСИТ и оказывает существенное влияние на эффективность и исходы АСИТ.
2. Схема АСИТ в комплексе с витамином Д показала высокую клинико-лабораторную эффективность относительного стандартного протокола АСИТ, что подтверждается клинико-лабораторными данными: продемонстрирована эффективная динамика снижения общего балла симптомов тяжести (6 баллов и 9 баллов соответственно, p<0,04), общего балла качества жизни (7 баллов и 9,5 баллов соответственно, p<0,001), уровня ЭКБ (32,61 нг/мл и 40,28 нг/мл соответственно, р=0,006), общего ИГЕ (209,6 Ед/мл и 299,75 Ед/мл соответственно, р=0,004). Уровень витамина Д в группе вмешательства был повышен после проведенного лечения, в группе контроля уровень витамина Д в крови продолжал снижаться (37,6 нг/л и 13,4 нг/л соответственно, p<0,001).
3. Лабораторными маркерами эффективности АСИТ с витамином Д с наибольшей прогностической значимостью являются уровень общего ИГE и концентрация витамина Д в сыворотке крови. Пороговые значения общего ИГЕ для прогнозирования тяжести симптомов сезонного аллергического ринита и эффективности АСИТ составили 368,7 МЕ/мл, а для витамина Д – 18,6 нг/мл. Более высокий уровень общего ИГЕ и более низкая концентрация витамина Д ассоциированы с более тяжелыми симптомами и низкой эффективностью АСИТ. Корреляционный анализ лабораторных маркеров эффективности АСИТ в комплексе с витамином Д показал, что тяжесть симптомов аллергического ринита нарастает при снижении базового уровня витамина Д (r=-0,8; p=0,00000), при возрастании показателей общего иммуноглобулина Е (r=0,9; p=0,00000), эозинофильного катионного белка (r=0,8; p<0,001) и специфического иммуноглобулина Е к компонентам аллергена тимофеевки sIgE rPhlp1 (r=0,7; p<0,0008), sIgE rPhlp5 (r=0,7; p=0,1428), берёзы sIgE rBet v1 (r=0,7; p=0,1866), полыни sIgE nArt v1 (r=0,7; p<0,00001).
4. Разработанный клинико-диагностический алгоритм менеджмента сезонного аллергического ринита продемонстрировал эффективность внедрения аллерген-специфической иммунотерапии в комплексе с витамином Д в виде клинического улучшения: балл симптомов тяжести в среднем снижен с 11 до 6 баллов (p<0,001); а тажке на основании лабораторных биомаркеров: общий ИГЕ снижен с 387,2 Ед/мл до 209,6 Ед/мл (p<0,005), уровень витамина Д показал прирост показателя с 16,32 нг/мл до 37,6 нг/л (p<0,001).

**Список литературы**

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.