

УДК 615.218.3

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ РАЗНЫХ МЕТОДОВ АЛЛЕРГЕН-СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ИММУНОТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ПОЛЛИНОЗОМ: ОТКРЫТОЕ РАНДОМИЗИРОВАННОЕ ИСПЫТАНИЕ

Насунова А.Ю.¹, Ненашева Н.М.²¹ ООО «Клиники Чайка»; РФ, 123317, г. Москва, Пресненская наб., д. 8, стр. 1² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; РФ, 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

Ключевые слова: аллерген-специфическая иммунотерапия, сублингвальная иммунотерапия, подкожная иммунотерапия, аллергоиды, сравнительная эффективность разных методов, биомаркеры

Аллерген-специфическая иммунотерапия (АСИТ) является единственным методом, способным влиять на все патогенетически значимые звенья аллергического процесса, на раннюю и позднюю фазы IgE-опосредованной аллергической реакции и тем самым видоизменять характер иммунного ответа организма на аллерген. В настоящее время в клинической практике наиболее часто используют подкожный (ПКИТ) и сублингвальный методы (СЛИТ) АСИТ. Несмотря на доказанную эффективность подкожной и сублингвальной аллерген-специфической иммунотерапии, остаются нерешенными вопросы предпочтительного метода сравнительной эффективности АСИТ посредством измерения биомаркеров в сыворотке крови и в других биологических жидкостях у пациентов с аллергическим ринитом (с/без астмы).

Цель. Провести сравнительный анализ эффективности разных методов АСИТ (ПКИТ и СЛИТ экстрактами аллергенов) на основании клинических и иммунологических параметров.

Материалы и методы. В исследование включены 60 пациентов с аллергическим ринитом (с/без астмы) в возрасте от 18 до 50 лет. Все пациенты случайным способом были распределены на 3 группы в зависимости от метода проведения АСИТ: группа 1 — пациенты, получавшие сублингвальную АСИТ экстрактами аллергенов; группа 2 — пациенты, получавшие подкожную АСИТ экстрактами аллергенов; группа 3 — пациенты, получавшие подкожную АСИТ модифицированными аллергенами (аллергоидами).

Результаты. Продемонстрирована эффективность предсезонной АСИТ (ПКИТ и СЛИТ) экстрактами аллергенов и аллергоидами в контроле симптомов аллергического риноконъюнктивита (с/без астмы). Анализ данных шкал (Total Symptom Score — TSS, Medication Score — MS) после окончания 1-го курса предсезонной АСИТ выявил статистически значимые различия между группами пациентов, получавших ПКИТ аллергоидами, и пациентами, получавшими СЛИТ аллергенами: по шкалам TSS ($p=0,023$), MS ($p=0,002$). Кроме того, у пациентов, получавших ПКИТ аллергоидами, к концу поддерживающей фазы АСИТ уровень эозинофильного катионного протеина (ЕСР) в назальном лаваже снизился на 22% ($p=0,012$), секреторного иммуноглобулина А (sIgA) в назальном лаваже увеличился на 70% ($p=0,001$), интерлейкина-10 (ИЛ-10) в сыворотке крови увеличился на 126% ($p=0,006$), аллерген-специфического IgG4 увеличился на 42% ($p=0,01$) от исходных значений, что коррелирует с уменьшением выраженности клинических проявлений. В сезон естественной экспозиции аллергенов уровень ЕСР в назальном лаваже статистически значимо ($p=0,007$) ниже в группе больных, получавших ПКИТ аллергоидами, по сравнению со СЛИТ аллергенами. Статистически значимо более высокие показатели сывороточного уровня ИЛ-10 в сезон цветения также отмечены в группе больных, получавших ПКИТ аллергоидами, по сравнению с группами, получавшими СЛИТ ($p=0,013$) и ПКИТ ($p=0,001$) экстрактами аллергенов.

Заключение. Результаты исследования углубляют имеющиеся представления о механизмах ПКИТ и СЛИТ. Они позволяют разработать схему комплексной оценки эффективности данной терапии, базирующейся на мониторинге клинических параметров, а также локальных (ЕСР, sIgA) и системных биомаркеров (ИЛ-10, аллерген-специфический IgG4).

Адрес для корреспонденции

Насунова Айса Юрьевна
E-mail: aysulia@mail.ru

История возникновения, развития и применения аллерген-специфической иммунотерапии (АСИТ) берет начало еще с 1911 г., когда Noon и Freeman впервые опубликовали результаты собственных исследований о влиянии введения возрастающих доз экстрактов пыльцевых аллергенов на течение аллергического риноконъюнктивита [1]. Более 105 лет успешного применения подтверждают, что АСИТ является единственной модифицирующей терапевтической стратегией лечения IgE-опосредованных аллергических заболеваний, так как вызывает длительную иммунную и клиническую толерантность к причинному аллергену [1–4]. Классическим методом применения АСИТ является подкожный [1]. Однако, несмотря на доказанную эффективность, применение ПКИТ все еще ограничено в связи с необходимостью частых повторных визитов к врачу, болезненных инъекций в течение не менее 3 лет и возможных системных побочных явлений. Риск системных реакций выше у пациентов с неконтролируемой бронхиальной астмой, а также у пациентов, получающих АСИТ по ускоренной схеме [5]. Учитывая эти ограничения, в последнее время значительно возрос интерес к СЛИТ. СЛИТ позволяет избежать частых повторных визитов к врачу, болезненных инъекций и возможных системных побочных реакций. Выбор метода АСИТ зависит от доступности и стоимости препаратов для лечения, возраста пациента, а также от предпочтений врача и пожеланий самого пациента [6].

ПКИТ и СЛИТ уменьшают аллергические симптомы путем модуляции IgE-опосредованного ответа, вызванного воздействием аллергена. АСИТ влияет на врожденный и адаптивный иммунный ответ, регуляторные Т-клетки и В-клетки, продукцию антител разных изотипов, уменьшает высвобождение медиаторов аллергического воспаления, а также трансэпителиальную миграцию воспалительных клеток в ткань [7–9].

Ключевым механизмом в развитии иммунной толерантности является активация регуляторных Т-клеток (Treg) и регуляторных В-клеток (Breg), которые ингибируют Th2-ответы [10]. В частности, регуляторные клетки ингибируют активацию аллерген-специфических Th2-лимфоцитов, подавляют аллергическое воспаление и сдвигают иммунный ответ в сторону Th1-профиля, высвобождая регуляторные цитокины – ИЛ-10 и трансформирующий ростовой фактор – β (TGF- β) [11].

После введения высокой дозы аллергена дендритные клетки (DC) продуцируют ИЛ-12, ИЛ-27 и ИЛ-10, генерируя и активируя различные фенотипы Treg: нативные (nTreg) и индуцибельные (iTreg) [8, 10]. И nTreg, и iTreg подавляют аллергический ответ посредством прямых и непрямых механизмов: высвобождают регуляторные цитокины (ИЛ-10, TGF- β , ИЛ-35), напрямую индуцируют

толерогенные подтипы DC, вызывают супрессию аллерген-специфических Th2-лимфоцитов, подавляют экспрессию рецепторов Fc ϵ RII на тучных клетках, снижают аллерген-специфическую IgE продукцию и стимулируют производство IgG4 В-клетками [8, 10].

ИЛ-10 непосредственно ингибирует цитокины, ассоциированные с Т-клетками, включая ИЛ-4 и ИЛ-5, снижает высвобождение провоспалительных цитокинов из тучных клеток и эозинофилов, снижает выработку аллерген-специфического IgE и повышает уровни IgA и IgG4 [10]. Конкурентно связываясь с эпитопами того же сайта, распознаваемого IgE, IgG4 ингибируют дегрануляцию тучных клеток и базофилов. Кроме того, предполагают, что IgG4 стимулирует ингибиторный рецептор IgGFc γ RIIb, который может блокировать передачу сигналов на Fc ϵ RII и в свою очередь ингибировать активацию эффекторных клеток. IgG4 также подавляет IgE-опосредованную презентацию аллергена Т-лимфоцитам [11].

TGF- β подавляет как активность, так и пролиферацию клеток Th2-профиля и врожденных лимфоидных клеток типа 2 (ILC2), таким образом, ингибируя Th2-цитокины (IL-4, IL-5, IL-9 и IL-13), и, следовательно, снижается активация эозинофилов, базофилов, тучных клеток и В-лимфоцитов, секретирующих IgE [1, 9].

Breg играют ключевую роль в индукции иммунной толерантности к аллергенам, непосредственно стимулируя синтез аллерген-специфического IgG4, ингибируя активацию и пролиферацию эффекторных Т-лимфоцитов, подавляя Th2-зависимое воспаление, увеличивая количество клеток Treg [9].

Благодаря сложным молекулярным и клеточным механизмам, индуцирующим иммунную толерантность, эффективная АСИТ может изменять естественное течение аллергического заболевания, предотвращая возникновение новых сенсibilизаций и прогрессирование клинического заболевания (от ринита до астмы). АСИТ может контролировать аллергические симптомы, которые не полностью контролируются на фоне элиминационных мероприятий и адекватной фармакотерапии, что позволяет уменьшить использование симптоматических средств и улучшить качество жизни в долгосрочной перспективе после прекращения лечения аллергенами [12, 13].

Более глубокое понимание механизма АСИТ может помочь в поиске прогностических биомаркеров эффективности АСИТ, что может быть полезным для подбора кандидатов на АСИТ и позволит мониторировать клиническую эффективность, опираясь не только на субъективные критерии.

Целевая рабочая группа ЕААСИ недавно рассмотрела все возможные биомаркеры АСИТ, используемые в клинических исследованиях пациентов

с аллергическим ринитом в сочетании с бронхиальной астмой или без [7, 14]. Биомаркеры могут быть клеточными (Treg, Vreg, DC), гуморальными (аллерген-специфический IgG4, соотношение аллерген-специфических IgE/IgG4, соотношение аллерген-специфического IgE к общему IgE), молекулярными (интерлейкины) или функциональными (IgE-FAB, IgE-FB). Хотя некоторые исследования включали биомаркеры в качестве вторичных конечных точек, тем не менее необходимы дополнительные исследования, чтобы подтвердить возможную связь биомаркеров как с клиническим ответом, так и с сохранением долгосрочной эффективности после прекращения АСИТ [14].

Целью настоящего исследования являлось изучение механизмов формирования клинической и иммунной толерантности к аллергенам в результате применения разных методов АСИТ, выявление и проверка потенциальных биомаркеров, прогнозирующих клинический ответ, а также сравнительная эффективность разных методов АСИТ посредством измерения уровня локальных и системных биомаркеров до лечения, после лечения и непосредственно в сезон естественной экспозиции причинного аллергена.

Материалы и методы

Исследование проводили на кафедре клинической аллергологии РМАНПО на базе ГКБ № 52. Протокол исследования и другие материалы были одобрены независимым этическим комитетом ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ. В сравнительном

хроническими воспалительными заболеваниями дыхательных путей с частыми обострениями, анатомическими аномалиями носа и околоносовых пазух, хроническими заболеваниями полости рта (для СЛИТ), с любыми тяжелыми декомпенсированными заболеваниями. В исследование не включались пациенты, получающие лечение β -блокаторами, включая местное применение, и ингибиторами АПФ, с $ОФВ_1 < 70\%$ от должного значения, несмотря на адекватную фармакотерапию. Не подходили для исследования пациенты, которые по каким-то причинам не могли и/или не желали соблюдать схему и режим лечения.

Таким образом, отобраны 60 пациентов, соответствующие критериям включения/невключения, средний возраст составил $29,31 \pm 1,41$ года, из них 31 мужчина и 29 женщин с аллергическим ринитом (с/без астмы), с положительными кожными пробами на пыльцевые аллергены. Пациенты в дальнейшем случайным образом методом конвертов рандомизированы на 3 группы по 20 человек в зависимости от метода АСИТ.

Общая характеристика больных, включенных в исследование, представлена в табл. 1.

Дизайн исследования

Исследование было разделено на период скрининга (в течение 6 мес), период лечения (в течение 4–6 мес), период наблюдения в сезон пыления причинно-значимого аллергена (в течение 6 мес). Общая продолжительность участия в исследовании 12 мес. Все пациенты завершили исследование.

Таблица 1. Общая характеристика пациентов, включенных в исследование

Показатель		Группа 1 (СЛИТ аллергенами)	Группа 2 (ПКИТ аллергенами)	Группа 3 (ПКИТ аллергоидами)
Общее количество пациентов (n)		n=20	n=20	n=20
Возраст (M \pm SD)		28,6 \pm 9	30,2 \pm 7,96	28,6 \pm 9,1
Пол	М	40% (n=8)	40% (n=8)	75% (n=15)
	Ж	60% (n=12)	60% (n=12)	25% (n=5)

исследовании по оценке эффективности разных методов АСИТ (ПКИТ и СЛИТ) участвовали взрослые пациенты обоего пола от 18 до 50 лет, подписавшие информированное согласие.

Помимо возраста, подписанного информированного согласия, подтвержденного диагноза аллергического ринита (с/без астмы) в течение не менее 2 лет и наличием доказанной IgE-сенсibilизации к неинфекционным аллергенам (бытовые, пыльцевые и т. д.) критериями включения являлись показатели спирометрии ($ОФВ_1 \geq 70\%$ от должных величин на фоне адекватной фармакотерапии).

Из исследования исключались беременные и кормящие женщины, пациенты, страдающие

Группа 1: пациенты, получавшие СЛИТ сублингвальными экстрактами аллергенов производства «Sevapharma» (n=20).

Группа 2: пациенты, получавшие ПКИТ экстрактами аллергенов производства АО НПО «Микроген» (n=20).

Группа 3: пациенты, получавшие ПКИТ модифицированными аллергенами (аллергоидами) производства АО НПО «Микроген» (n=20).

Критериями эффективности являлись оценка влияния разных методов АСИТ на выраженность клинических проявлений аллергического риноконъюнктивита, которая проводилась по шкале TSS (Total Symptom Score – балл дневных симптомов),

и потребность в медикаментах симптоматической терапии, которая проводилась по шкале MS (Medication Score – балл потребности в медикаментах) в предыдущий и в текущий сезон цветения до и после АСИТ.

Дополнительным параметром оценки эффективности являлась оценка качества жизни больных аллергическим риноконъюнктивитом с помощью вопросника Rhinokonjunctivitis Quality of Life Questionnaire (RQLQ).

В качестве биомаркеров эффективности оценивали изменения содержания эозинофильного катионного белка (ЕСР) и секреторного иммуноглобулина А (sIgA) – в назальном лаваже, определение интерлейкина-10 (ИЛ-10) и аллерген-специфического иммуноглобулина G4 (IgG4) – в сыворотке крови.

Определение уровня ЕСР в назальном лаваже проводили иммунохемилюминесцентным методом на приборе «UniCAP 100» (точность $\pm 1\%$, Phadia, Швеция) с применением реагентов для определения ЕСР в сыворотке крови производства компании AdipoBioscience (США) (чувствительность – 5 пг/мл, согласно инструкции производителя).

Измерение уровня sIgA в назальном лаваже проводили иммуноферментным анализом на приборе SF-4300-Chromate (точность $\pm 1\%$, Awareness, США) с использованием набора реагентов для количественного определения sIgA в биологических жидкостях человека производства компании Вектор-Бест (Новосибирск) (чувствительность – 0,35 мг/мл, согласно инструкции производителя).

Измерение уровня ИЛ-10 в сыворотке крови проводили иммуноферментным анализом на приборе SF-4300-Chromate (точность $\pm 1\%$, Awareness, США) с использованием набора реагентов компании Вектор-Бест (Новосибирск) (чувствительность – 1 пг/мл, согласно инструкции производителя).

Определение содержания аллерген-специфического IgG4 в сыворотке крови человека проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа на приборе SF-4300-Chromate (точность $\pm 1\%$, Awareness, США) с использованием набора реагентов производства ООО НПО «Иммунотэкс» (чувствительность – 15 нг/мл, согласно инструкции производителя).

Заборы назального лаважа осуществляли с использованием стандартизированной методики Rossen и соавт. [15]. С помощью назальных канюль больным промывали поочередно каждую носовую полость 0,9% физиологическим раствором, полученный материал объемом 10 мл переливали в стерильную пробирку и замораживали в морозильной камере при температуре -25°C .

Протокол обследования больных выглядел следующим образом.

Визит 0 (скрининговый). Обследованы 150 пациентов, согласно критериям включения/невклю-

чения, отобраны 60 пациентов. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Всем пациентам выполнены общеклиническое обследование, специфическое аллергологическое обследование, спирометрия, оценка выраженности симптомов аллергического риноконъюнктивита, заполнение опросников качества жизни, выдача дневников самоконтроля.

Визит 1 (рандомизационный). Во время визита вновь проверяли соответствие критериям включения/невключения. Пациентам проведено измерение ЕСР и sIgA в назальном лаваже, определение ИЛ-10 и аллерген-специфического IgG4 в сыворотке крови, а также выдача/контроль дневников самоконтроля.

Визит 2 проводился в конце периода поддерживающей фазы АСИТ. Всем пациентам были выполнены спирометрия, измерение ЕСР и sIgA в назальном лаваже, определение ИЛ-10 и аллерген-специфического IgG4 в сыворотке крови, а также контроль дневников самоконтроля и оценка безопасности терапии.

Визит 3 проводился в сезон естественной экспозиции причинного аллергена. На визите проводились спирометрия, измерение ЕСР в назальном лаваже, определение ИЛ-10 в сыворотке крови, оценка выраженности симптомов аллергического риноконъюнктивита, контроль дневников самоконтроля, заполнение опросников качества жизни.

Статистическая обработка полученных результатов

Статистическая обработка данных производилась с помощью пакета «Statistica» версии 6.0 компании «StatSoft, Inc.». Полученные в ходе исследования данные прошли проверку на нормальное распределение с помощью критерия согласия Колмогорова–Смирнова. В случае нормального распределения данных использовали параметрические статистические методы, основанные на таких значениях, как средние арифметические значения и стандартное отклонение ($M+SD$). В случае отличного от нормального распределения использовали стандартные методы непараметрической статистики в виде медианы и квартилей ($Me [Q_1; Q_3]$).

Сравнения трех независимых групп по количественным и балльным шкалам проводилось на основе непараметрического критерия Краскела–Уоллиса. Для сравнения показателей в независимых группах использовался тест Манна–Уитни, для сравнения показателей между визитами (динамики) использовался тест Уилкоксона. Для установления наличия взаимосвязи между двумя или более переменными использован непараметрический корреляционный анализ по Спирмену. За пороговый уровень статистической значимости принималась величина $p=0,05$.

Методика проведения АСИТ

ПКИТ экстрактами аллергенов проводили пациентам, используя классическую схему [16]. Начинали лечение с 0,1 мл в разведении 10^{-6} . На этапе достижения максимальной терапевтической дозы первые инъекции делали через день, последующие — с интервалами 5 дней. Максимально достигнутую дозу (0,5 мл в разведении 10^{-1}) повторяли с интервалами в 7 дней до начала сезона цветения растений.

Пациентам, обратившимся за 4 мес до начала сезона цветения, использовали ускоренную схему [16]. В этом случае наращивание дозы осуществлялось в условиях стационара. Пациенты получали инъекции аллергена 2 раза в день с интервалом в 4 ч. Начинали лечение с 0,2 мл в разведении 10^{-6} . После выписки из стационара 0,2 мл в разведении 10^{-2} вводили 1 раз в 5 дней, затем максимально достигнутую дозу (0,5 мл в разведении 10^{-1}) повторяли с интервалами 7 дней до начала сезона цветения растений.

Пациенты, получавшие ПКИТ аллергоидами, на этапе набора дозы первые инъекции получали ежедневно или через день, а инъекции в разведении 1:100 и 1:10 получали с интервалом 1 раз в три дня. При хорошей переносимости лечение продолжали неразведенными аллергоидами с интервалом 1 раз в 7 дней и заканчивали за 2 нед до предполагаемого

сезона цветения растений, к пыльце которых имелась повышенная чувствительность [16].

СЛИТ проводили сублингвальными экстрактами аллергенов компании «Sevapharma» по схеме, прилагающейся к инструкции производителя. С целью безопасности пациентам, получавшим лечение сублингвально, первую дозу каждой концентрации аллергена вводили в присутствии врача-аллерголога. Набор дозы происходил в течение 5 мес.

Пациентам, обратившимся за 3–4 мес до начала сезона цветения, период набора дозы происходил в течение 50 дней.

Вне зависимости от пути введения аллергена лечение заканчивали за 2 нед до предполагаемого сезона цветения растений, к пыльце которых имелась повышенная чувствительность.

Результаты исследования

Сравнительный анализ с использованием критерия Краскела–Уоллиса показал, что по общим показателям группы пациентов, у которых в лечебный период применялись разные методы АСИТ, исходно сопоставимы ($p > 0,05$): пациенты всех 3 групп не различались по клиническим и лабораторным параметрам (табл. 2).

Все пациенты завершили 1-й курс предсезонной АСИТ (ПКИТ и СЛИТ экстрактами аллергенов) и

Таблица 2. Клиническая и иммунологическая характеристика больных аллергическим ринитом (с астмой/без), для групп 1–3 перед началом лечения (n=60)

Показатель	Группа 1 (СЛИТ аллергенами; n=20)	Группа 2 (ПКИТ аллергенами; n=20)	Группа 3 (ПКИТ аллергоидами; n=20)
Аллергический ринит (число пациентов)	15 (75%)	12 (60%)	13 (65%)
Длительность заболевания АР, Ме [Q ₁ ; Q ₃]	6,5 [4; 14,25]	9,5 [4; 15,75]	13 [7,5; 16,5]
Бронхиальная астма (число пациентов)	5 (25%)	8 (40%)	7 (35%)
Длительность заболеваниям БА, Ме [Q ₁ ; Q ₃]	5 [3; 6]	5 [5; 7]	5 [4; 10]
TSS, Ме [Q ₁ ; Q ₃]	2,5 [2,17; 2,83]	2,5 [2,33; 2,84]	2,67 [2,33; 2,87]
MS, Ме [Q ₁ ; Q ₃]	3 [3; 3]	1 [1; 2,25]	3 [3; 3]
RQLQ, Ме [Q ₁ ; Q ₃]	78,5 [73,5; 87]	83 [73,75; 87,5]	74,5 [64,75; 87]
Эозинофильный катионный протеин ЕСР, мкг/л, Ме [Q ₁ ; Q ₃]	191 [171,5; 225,75]	203,5 [166; 223,25]	175,5 [125; 187,5]
sIgA, мг/л, Ме [Q ₁ ; Q ₃]	82,8 [71,75; 100,25]	86,5 [64,35; 101]	87,9 [67,2; 101,25]
ИЛ-10, пг/мл, Ме [Q ₁ ; Q ₃]	7,95 [7,2; 10,65]	7,5 [6,35; 10,15]	9,8 [9,4; 10,7]
Аллерген-специфический IgG4, мкг/мл, Ме [Q ₁ ; Q ₃]	1,8 [1,4; 2,05]	1,4 [0,7; 1,95]	1,2 [0,575; 2]

Примечание. TSS — средний балл выраженности назальных и конъюнктивальных симптомов; MS — средний балл потребности в медикаментах симптоматической терапии; RQLQ — опросник качества жизни больных аллергическим риноконъюнктивитом; Ме [Q₁; Q₃] — медиана и квартили; n — количество наблюдений в выборке.

были удовлетворены результатами лечения. Так, во всех группах лечения произошло уменьшение выраженности назальных и конъюнктивальных симптомов (табл. 3).

Результаты поперечного сравнения групп показывают, что есть статистически значимые различия по данным шкал TSS ($p < 0,001$ по кр. Краскела–Уоллиса), MS ($p = 0,028$ по кр. Краскела–Уоллиса) на

демонстрирует улучшение качества жизни у пациентов всех трех групп и свидетельствует о сравнимой эффективности по данному показателю.

В качестве маркера тяжести аллергического воспаления выбран ЕСР. Уровень ЕСР определяли в назальном лаваже до начала терапии, в конце поддерживающей фазы АСИТ и непосредственно в период естественной экспозиции аллергенов.

Таблица 3. Динамика назальных и конъюнктивальных симптомов, индекса качества жизни от 1-го к 3-му визиту после проведения разных методов АСИТ у пациентов с аллергическим ринитом

Показатели	Группа 1 (СЛИТ аллергенами; n=20)			Группа 2 (ПКИТ аллергенами; n=20)			Группа 3 (ПКИТ аллергоидами; n=20)		
	Визит 1	Визит 3	P*	Визит 1	Визит 3	P*	Визит 1	Визит 3	P*
TSS, (Me [Q ₁ ; Q ₃])	2,5 [2,17; 2,83]	1,415 [1,29; 1,67]	<0,001	2,5 [2,33; 2,84]	1,67 [1,33; 1,67]	<0,001	2,67 [2,33; 2,87]	1,33 [1,17; 1,5]	<0,001
MS, (Me [Q ₁ ; Q ₃])	3 [3; 3]	1,5 [0,75; 3]	0,004	3 [3; 3]	1 [1; 2,25]	0,001	3 [3; 3]	0,5 [0; 1]	<0,001
RQLQ, (Me [Q ₁ ; Q ₃])	78,5 [73,5; 87]	40 [34,75; 53,25]	<0,001	83 [73,75; 87,5]	41 [34,75; 46,25]	<0,001	74,5 [64,75; 87]	37,5 [25; 41,5]	<0,001

Примечание. TSS – средний балл выраженности назальных и конъюнктивальных симптомов; MS – средний балл потребности в медикаментах симптоматической терапии; RQLQ – опросник качества жизни больных аллергическим риноконъюнктивитом; * P вычислены с использованием критерия Уилкоксона.

визите 3, в сезон цветения. Результаты попарных сравнений данных шкал TSS, выполненных с помощью критерия Манна–Уитни, показали, что достигнутый уровень статистической значимости (p) составил между группами 1 и 2 – 0,534; между группами 2 и 3 – 0,102; между группами 1 и 3 – 0,023. Результаты попарных сравнений данных шкал MS на основании критерия Манна–Уитни показали, что достигнутый уровень статистической значимости (p) составил между группами 1 и 2 – 0,096; между группами 2 и 3 – 0,142; между группами 1 и 3 – 0,002. Таким образом, клиническая эффективность, по данным шкал TSS и MS, различается только между группами 3, получавшими ПКИТ аллергоидами, и 1, получавшими СЛИТ экстрактами аллергенов.

Одним из критериев клинической эффективности были данные, полученные в ходе заполнения опросников по качеству жизни больных аллергическим риноконъюнктивитом. В результате проведения АСИТ у всех больных групп 1, 2, 3, получавших СЛИТ и ПКИТ аллергенами и аллергоидами, индекс качества жизни повысился по всем 7 доменам (основные виды деятельности, сон, общие симптомы, практические проблемы, носовые симптомы, глазные симптомы, эмоциональное состояние) и сопровождался восстановлением трудоспособности, нормализацией сна и повышением настроения, что отразилось в статистически значимом уменьшении величин индекса RQLQ (см. табл. 3). При этом статистической разницы ($p = 0,174$ по кр. Краскела–Уоллиса) между группами на визите 3 не выявлено, что

Согласно литературным данным, диагностически более показательное определение уровня ЕСР непосредственно в «органе-мишени», что позволяет объективно оценить интенсивность и характер воспаления в различные фазы заболевания [17, 18]. В нашем исследовании анализ содержания ЕСР у пациентов с поллинозом продемонстрировал статистически значимое ($p = 0,012$; критерий Уилкоксона) снижение показателя к концу поддерживающей фазы АСИТ только в группе 3, получавшей ПКИТ аллергоидами.

Кроме того, мы провели сравнительный межгрупповой анализ в сезон цветения после АСИТ (рис. 1). В текущий сезон цветения (визит 3) показатели ЕСР в назальном лаваже имеют статистически значимые различия в трех группах лечения ($p = 0,010$ по кр. Краскела–Уоллиса) (см. рис. 1). Для того чтобы узнать, какие группы различаются между собой, проведены попарные сравнения с помощью критерия Манна–Уитни. Результаты показали, что в текущий сезон цветения (визит 3) показатели ЕСР в назальном лаваже 133 мкг/л [1,25; 185,25] в группе 3 (ПКИТ аллергоидами) были статистически значимо ниже ($p = 0,007$ по кр. Манна–Уитни) по сравнению с группой 1 – 218,5 мкг/л [170,25; 341,25].

Проведение корреляционного анализа в 3-й группе лечения на визите 3 подтверждает наличие слабой взаимосвязи между уровнем ЕСР в назальном лаваже и тяжестью клинических проявлений по шкале TSS (коэффициент корреляции Спирмена – 0,296; $p = 0,016$; $n = 20$).

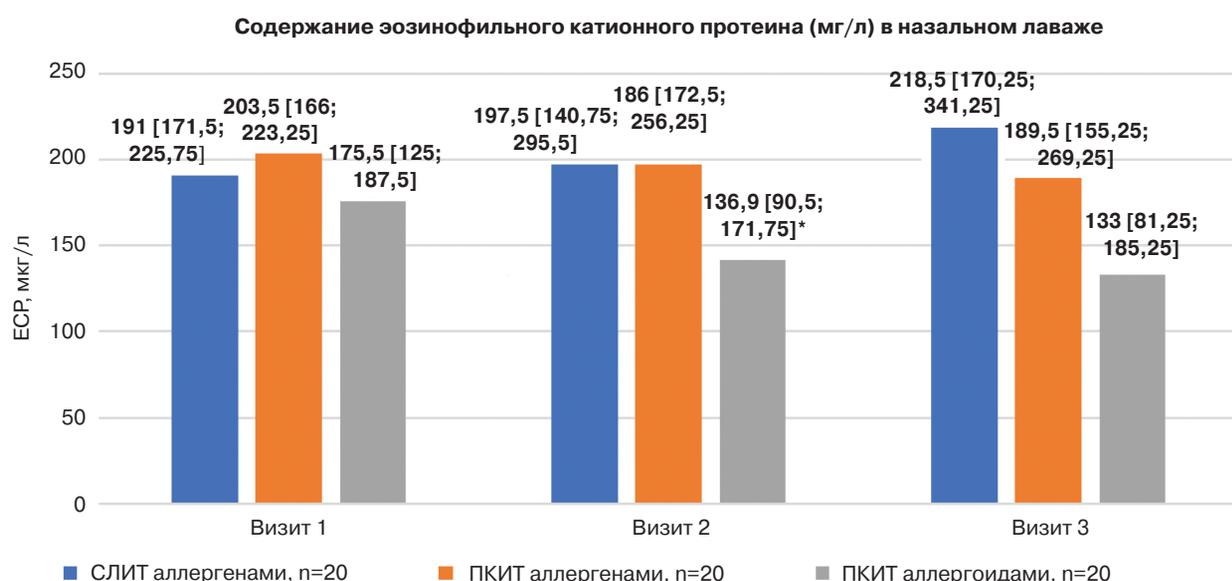


Рис. 1. Анализ содержания ЕСР в назальном лаваже после проведения разных методов АСИТ у пациентов с аллергическим ринитом в динамике (медианы). * $p=0,012$ по критерию Уилкоксона по сравнению с результатами до лечения; $p=0,010$ по критерию Краскела–Уоллиса между группами на визите 3

Кроме того, оценивался sIgA в назальном лаваже. Накопленный опыт свидетельствует о том, что в процессе АСИТ происходят изменения в мукозальном иммунитете, направленные на усиление адаптивных свойств организма. Исследование содержания sIgA в назальном лаваже у больных аллергическим риноконъюнктивитом позволило выявить, что в период ремиссии у всех больных содержание sIgA в назальном лаваже было снижено в 1,6 раза.

При проведении сравнительного межгруппового анализа статистически значимых различий между группами на визите 2 получено не было ($p=0,842$ по кр. Краскела–Уоллиса) (рис. 2). В результате проведенного лечения в группе 3 sIgA повысился на 70% от исходных значений ($p=0,001$ по кр. Уилкоксона), в то время как в группе 1 повысился на 50% от исходных значений ($p=0,001$ по кр. Уилкоксона), а в группе 2 – на 49% от исходных значений ($p=0,001$ по кр.

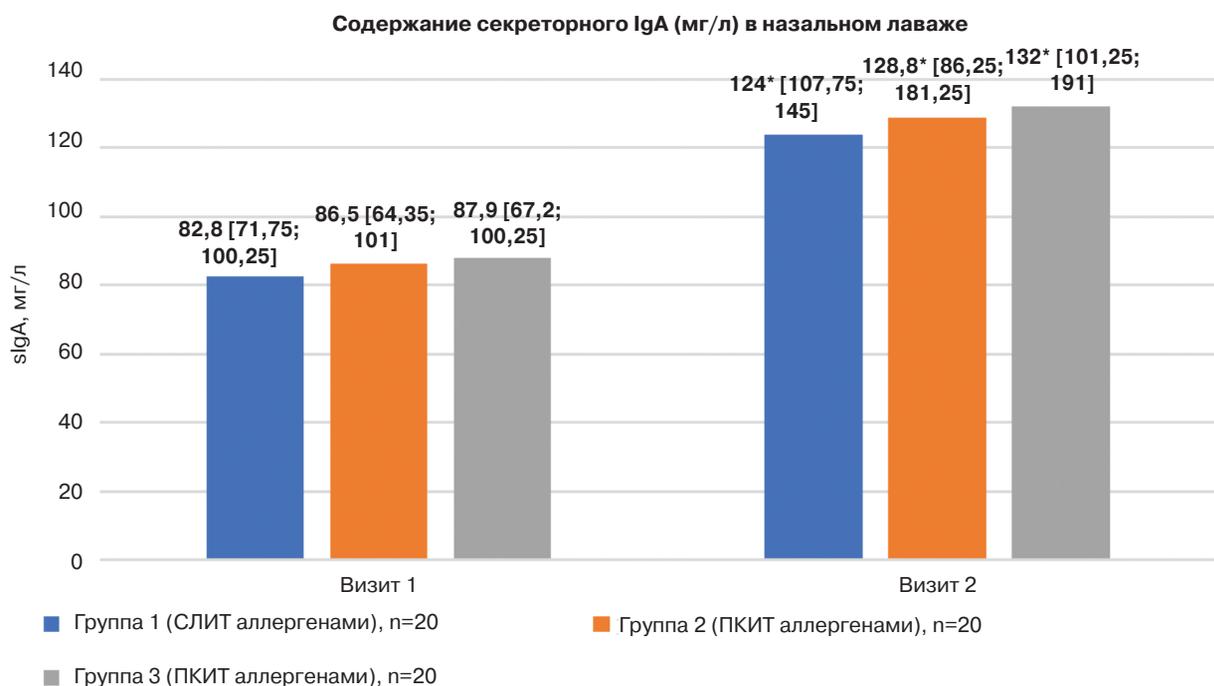


Рис. 2. Анализ содержания sIgA в назальном лаваже после проведения разных методов АСИТ у пациентов с аллергическим ринитом в динамике (медианы). * Статистически значимые различия ($p=0,001$ по кр. Уилкоксона) по сравнению с результатами до лечения

Уилкоксона). Корреляционный анализ подтвердил наличие связи средней силы между выраженностью аллергического риноконъюнктивита по шкале TSS и уровнем sIgA в назальном лаваже в общей группе лечения на визите 2 (коэффициент корреляции Спирмена — $-0,432$; $p=0,001$; $n=60$).

Также в качестве маркера эффективности АСИТ проанализирован уровень ИЛ-10 в сыворотке крови (рис. 3). В нашем исследовании только в группе

В качестве иммунологического критерия эффективности проведенной терапии проанализирован уровень аллерген-специфического IgG4 в сыворотке крови больных аллергическим риноконъюнктивитом (с/без астмы). В проведенном нами исследовании уровень аллерген-специфического IgG4 в сыворотке крови увеличился ($p=0,01$ по кр. Уилкоксона) в 1,6–2 раза, независимо от метода АСИТ (рис. 4), что средне коррелирует с уменьшением степени

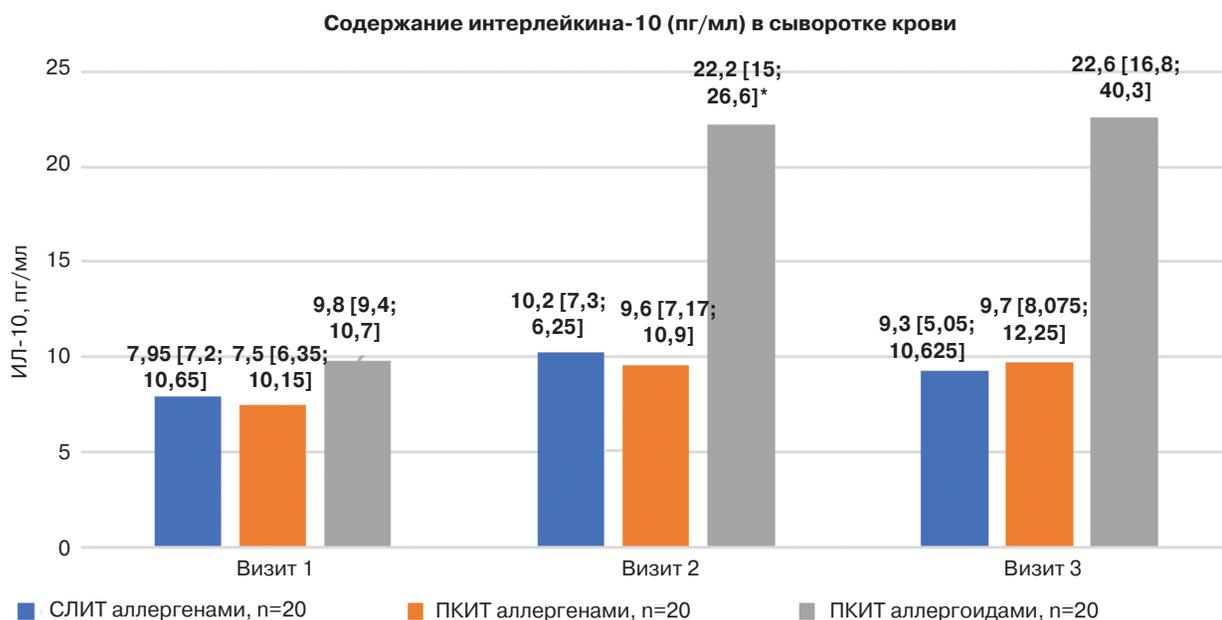


Рис. 3. Анализ содержания ИЛ-10 в сыворотке крови после проведения разных методов АСИТ у пациентов с аллергическим ринитом в динамике (медианы)

пациентов, получавших ПКИТ аллергоидами, к концу поддерживающей фазы АСИТ уровень ИЛ-10 в сыворотке крови (визит 2 — $22,2$ пг/мл [15; 26,6]) статистически значимо увеличился ($p=0,006$ по кр. Уилкоксона) — в 2 раза по сравнению с исходными значениями (визит 1 — $9,8$ пг/мл [9,4; 10,7]).

При проведении межгруппового анализа в сезон цветения (визит 3) выявлены статистически значимые различия между группами лечения ($p=0,004$ по кр. Краскела–Уоллиса). При проведении попарного сравнения только в группе 3, получавшей ПКИТ аллергоидами, отмечено статистически значимо более высокое значение ИЛ-10 в сыворотке крови ($22,6$ пг/мл [16,8; 40,3]) по сравнению с группами 1 ($9,3$ пг/мл [5,05; 13,55]; $p=0,013$ по кр. Манна–Уитни) и 2 ($9,7$ пг/мл [8,075; 11,325]; $p=0,001$ по кр. Манна–Уитни), получавшими СЛИТ и ПКИТ экстрактами аллергенов соответственно. Корреляционный анализ подтверждает наличие обратной связи между степенью выраженностью симптомов аллергического риноконъюнктивита по данным шкалы TSS и уровнем ИЛ-10 в сыворотке крови в общей группе лечения на визите 3 (коэффициент корреляции Спирмена — $-0,291$; $p=0,024$; $n=60$).

выраженности клинических симптомов аллергического риноконъюнктивита по данным шкалы TSS в общей группе лечения на визите 2 (коэффициент корреляции Спирмена — $-0,261$; $p=0,044$; $n=60$). Статистически значимых различий между группами лечения на визите 2 получено не было ($p=0,510$ по кр. Краскела–Уоллиса).

Обсуждение

Результаты нашего исследования убедительно демонстрируют высокую клиническую эффективность проведения предсезонной ПКИТ и СЛИТ экстрактами аллергенов с единым стандартом PNU у моно- и полисенситизированных пациентов с аллергическим риноконъюнктивитом (с/без астмы). Вместе с тем наиболее выраженный клинический эффект был достигнут при применении ПКИТ аллергоидами. Высокая эффективность ПКИТ аллергоидами связана со сниженными аллергенными свойствами и повышенной иммуногенностью лечебных препаратов, что подтверждено данными исследований [19–21].

Для контроля эффективности АСИТ применяются различные провокационные тесты (конъюнк-

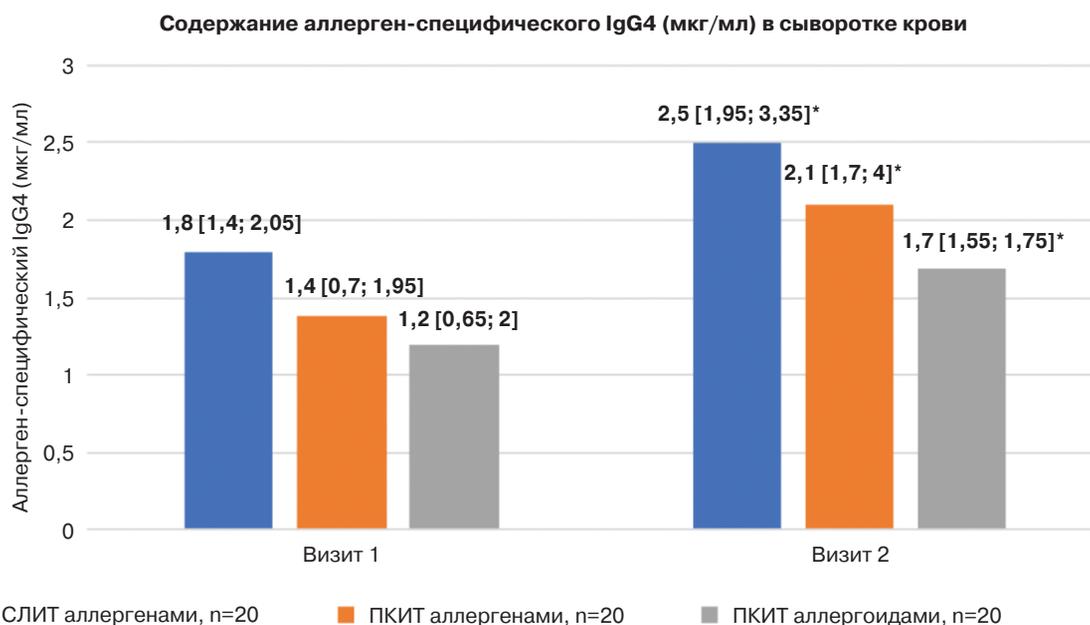


Рис. 4. Анализ содержания аллерген-специфического IgG4 в сыворотке крови после проведения разных методов АСИТ у пациентов с аллергическим ринитом в динамике (медианы). * $p=0,01$ по критерию Уилкоксона по сравнению с результатами до лечения

ктивальные, назальные, бронхиальные), а также используются камеры контролируемого воздействия аллергена, которые позволяют провести сравнительный анализ до лечения и после лечения. Однако проведение подобных тестов является трудоемким, требует соответствующего оборудования и опыта. Они подходят в основном для клинических испытаний, а не для рутинного использования в практике врача-аллерголога. Поэтому существует потребность в простых лабораторных маркерах, которые позволят на ранних этапах скорректировать лечение. Согласно литературным данным, в качестве потенциальных биомаркеров могут рассматриваться локальный и системный уровни IgE, IgG4, IgA, ИЛ-10, Т-клетки (IL-10⁺Т-клетки, Th1, Th2), В-клетки (IL-10⁺В-клетки, CD24^{hi}, CD38^{hi}, CD73-CD25⁺CD71⁺, базофилы (CD63, CD203c, DAO), молекулярные маркеры (DC2, GATA-3, CD141, RIPK4, DC reg: C1qA, Fc RI) [14, 22].

В настоящем исследовании для контроля эффективности ПКИТ и СЛИТ использовали не только клинические критерии, но и изучена динамика таких биомаркеров, как ЕСР, sIgA в назальном лаваже и сывороточные уровни ИЛ-10 и аллерген-специфического IgG4 в результате проведения АСИТ. Так, у больных, лечившихся ПКИТ аллергоидами, уровень ЕСР в назальном лаваже снизился на 22% ($p=0,012$), sIgA в назальном лаваже увеличился на 70% ($p=0,001$), ИЛ-10 в сыворотке крови увеличился на 126% ($p=0,006$), аллерген-специфический IgG4 увеличился на 42% ($p=0,01$).

Обязательным условием оценки эффективности АСИТ является оценка выраженности симптомов

и потребности в фармакотерапии в сезон цветения [23]. В отличие от естественной экспозиции аллергена оценка эффективности АСИТ с помощью камер контролируемого воздействия аллергена имеет ряд недостатков: не учитывает погодные условия, загрязняющие вещества, широкий спектр различных источников аллергена [23], а также отсутствие сезонного праймирующего эффекта, короткий период воздействия, снижение физической активности испытуемых [23, 24]. Кроме оценки симптомов и потребности в лекарственной терапии в сезон цветения, нами проведена оценка уровня ЕСР в назальном лаваже и ИЛ-10 в сыворотке крови непосредственно в сезон цветения. Естественная экспозиция аллергена в течение сезона цветения приводит к заметному повышению концентрации ЕСР, что подтверждено данными других исследований [17, 18]. На фоне АСИТ происходит снижение сывороточного уровня ЕСР в сезон цветения у пациентов с сезонным аллергическим риноконъюнктивитом [17, 18]. Отсутствие сезонного подъема ЕСР в биологических жидкостях является одним из эффектов АСИТ. В нашем исследовании уровень ЕСР в назальном лаваже в текущий сезон цветения был статистически значимо ($p=0,007$) ниже в группе больных, получавших ПКИТ аллергоидами, по сравнению с СЛИТ аллергенами, что свидетельствует об уменьшении аллергического воспаления под воздействием АСИТ. Статистически значимые изменения сывороточного уровня ИЛ-10 в сезон цветения также произошли в группе больных, получавшей ПКИТ аллергоидами, по сравнению со СЛИТ ($p=0,001$) и ПКИТ ($p=0,013$) экстрактами аллергенов.

Все эти наблюдения свидетельствуют о том, что ПКИТ и СЛИТ экстрактами аллергенов с единым стандартом PNU у моно- и полисенситизированных пациентов с аллергическим риноконъюнктивитом (с/без астмы) оказывают иммуномодулирующее воздействие, приводят иммунологические параметры (IL-10, аллерген-специфические IgG4, sIgA), маркеры местного аллергического воспаления (ЕСР) к среднепопуляционным значениям здорового человека. Определение этих показателей в качестве критериев эффективности АСИТ представляется достаточно перспективным. Данные исследования могут быть легко выполнены в большинстве лабораторий. Тем не менее актуальность использования этих методов диагностики должна быть подтверждена у большего количества моно- и полисенситизированных пациентов с поллинозом. Клиническая эффективность ПКИТ и СЛИТ продемонстрирована редукцией симптомов риноконъюнктивита и улучшением качества жизни пациентов.

Информация об источниках финансирования

Статья подготовлена без привлечения источников финансирования.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов

- Концепция и дизайн исследования – А.Ю. Насунова, Н.М. Ненашева.
- Сбор и обработка материала – А.Ю. Насунова.
- Статистическая обработка материала – А.Ю. Насунова.
- Написание текста – А.Ю. Насунова, Н.М. Ненашева.

ЛИТЕРАТУРА

- Noon L. Prophylactic inoculation against hay fever. *Lancet*. 1911;177:1572-1573. DOI: 10.1016/s0140-6736(00)78276-6.
- Bousquet J, Pfaar O, Togias A, Schünemann HJ, Anstotegui I, Papadopoulos NG et al. 2019 ARIA Care pathways for allergen immunotherapy. *Allergy*. 2019. DOI: 10.1111/all.13805.
- Global Initiative for Asthma – GINA. Pocket guide for asthma management and prevention. Update 2019. Available from: <http://www.ginasthma.org/>.
- Jutel M, Agache I, Bonini S, Burks AW, Calderon M, Canonica W et al. International consensus on allergy immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136:556-568. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.04.047.
- Pitsios C, Demoly P, Bilò MB, Gerth van Wijk R, Pfaar O, Sturm GJ et al. Clinical contraindications to allergen immunotherapy: an EAACI position paper. *Allergy*. 2015;70:897-909. DOI: 10.1111/all.12638.
- Burks AW, Calderon MA, Casale T, Cox L, Demoly P, Jutel M et al. Update on allergy immunotherapy: American Academy of Allergy, Asthma & Immunology (European Academy of Allergy and Clinical Immunology) PRACTALL consensus report. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131:1288-1296.e3. DOI: 10.1016/j.jaci.2013.01.049.
- Berings M, Karaaslan C, Altunbulakli C, Gevaert P, Akdis M, Bachert C et al. Advances and highlights in allergen immunotherapy: on the way to sustained clinical and immunologic tolerance. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140:1250-1267. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.08.025.
- Shamji MH, Durham SR. Mechanisms of allergen immunotherapy for inhaled allergens and predictive biomarkers. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140:1485-1498. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.10.010.
- Van de Veen W, Wirz OF, Globinska A, Akdis M. Novel mechanisms in immune tolerance to allergens during natural allergen exposure and allergen-specific immunotherapy. *Curr Opin Immunol*. 2017;48:74-81. DOI: 10.1016/j.coi.2017.08.012.
- Akdis CA, Akdis M. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy and immune tolerance to allergens. *World Allergy Organ J*. 2015;8:17. DOI: 10.1186/s40413-015-0063-2.
- Kappen JH, Durham SR, Veen HI, Shamji MH. Applications and mechanisms of immunotherapy in allergic rhinitis and asthma. *Ther Adv Respir Dis*. 2017;11:73-86. DOI: 10.1177/1753465816669662.
- Jutel M, Agache I, Bonini S, Burks AW, Calderon M, Canonica W et al. International Consensus on Allergen Immunotherapy II: Mechanisms, standardization, and pharmacoeconomics. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137:358-368. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.12.1300.
- Halken S, Larenas-Linnemann D, Roberts G, Calderón MA, Angier E, Pfaar O et al. EAACI guidelines on allergen immunotherapy: prevention of allergy. *Pediatr Allergy Immunol*. 2017;28:728-745. DOI: 10.1111/pai.12807.
- Shamji MH, Kappen JH, Akdis M, Jensen-Jarolim E, Knol EF, Kleine-Tebbe J et al. Biomarkers for monitoring clinical efficacy of allergen immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis and allergic asthma: an EAACI Position Paper. *Allergy*. 2017;72:1156-1173. DOI: 10.1111/all.13138.
- Rossen RD, Butler WT, Gate TR, Szwed CF, Couch RB. Protein composition of nasal secretion during respiratory virus infection. *Exp Biol Med*. 1965;119:1169-1176. DOI: 10.3181/00379727-119-30406.
- Гущин ИС, Курбачева ОМ. Аллергия и аллергенспецифическая иммунотерапия. М.: Фармарус Принт Медиа. 2010 [Gushchin IS, Kurbacheva OM. *Allergiya i allergenspecificheskaya immunoterapiya*. М.: Farmarus Print Media. 2010 (In Russ.)].
- Sensi LG, Marccuci F, Migali E, Coniglio G. Eosinophil cationic protein and specific IgE in serum and nasal mucosa of patients with grass-pollen-allergic rhinitis and asthma. *Allergy*. 2001;56:231-236. DOI: 10.1034/j.1398-9995.2001.056003231.x.
- Ohashi Y, Nakai Y, Kakinoki Y, Ohno Y, Okamoto H, Sakamoto H et al. The effect of immunotherapy on the serum levels of eosinophil cationic protein in seasonal allergic rhinitis. *Clin Otolaryngol Allied Sci*. 1997;22:100-105. DOI: 10.1046/j.1365-2273.1997.00861.x.
- Bousquet J, Marsch H, Martinot B, Hejjoui A, Wahl R, Michel FB. Doubleblind placebo-controlled immunotherapy with mixed grass-pollen allergoids. II. Comparison between parameters assessing the efficacy of immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 1988;82:439-446. DOI: 10.1016/0091-6749(88)90017-6.
- Cosmi L, Santarlasci V, Angeli R, Liotta F, Maggi L, Frosali F et al. Sublingual immunotherapy with *Dermatophagoides* monomeric allergoid down-regulates allergen-specific immunoglobulin E and increases both interferon-gamma- and interleukin-10-production. *Clin Exp Allergy*. 2006;36:261-272. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2006.02429.x.
- Norman P, Lichtenshtein L, Kageyabotka A, Marsh D. Controlled evaluation of allergoid in the immunotherapy of ragweed hay fever. *J Allergy Clin Immunol*. 1982;70:248-260. DOI: 10.1016/0091-6749(82)90061-6.
- Kouser L, Kappen J, Walton RP, Shamji MH. Update on biomarkers to monitor clinical efficacy response during and post treatment in allergen immunotherapy. *Curr Treat Options*

- Allergy. 2017;4:43-53. DOI: 10.1007/s40521-017-0117-5.
23. Durham SR, Nelson HS, Nolte H, Bernstein DI, Creticos PS, Li Z et al. Magnitude of efficacy measurements in grass allergy immunotherapy trials is highly dependent on pollen exposure. *Allergy*. 2014;69:617-623. DOI: 10.1111/all.12373.
24. Rosner-Friese K, Kaul S, Vieths S, Pfaar O. Environmental exposure chambers in allergen immunotherapy trials: Current status and clinical validation needs. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135:636-643. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.10.045.

Статья поступила 15.05.2019 г., принята к печати 11.09.2019 г.
Рекомендована к публикации К.С. Павловой, О.Ю. Ребровой

Информационная страница

Насунова Айса Юрьевна, врач аллерголог-иммунолог,
ООО «Клиники Чайка», г. Москва.

Ненашева Наталья Михайловна, профессор кафедры клинической аллергологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва.

Дополнительные утверждения

Авторы согласны на публикацию представленной работы.

Авторы подтверждают, что данная рукопись в настоящее время не представлена для публикации в другие издания и не была принята для публикации в других изданиях.

A COMPARISON OF DIFFERENT METHODS OF THE ALLERGEN-SPECIFIC IMMUNOTHERAPY IN PATIENTS WITH POLLINOSIS: THE RESULTS OF OPEN RANDOMIZED STUDY

Nasunova A.Y.¹, Nenasheva N.M.²

¹ LLC clinic «Seagull»; bld. 1, 8, Presnenskaya naberezhnaya, Moscow, 123317, Russian Federation

² Russian State Academy of Continued Medical Education, Healthcare Ministry of Russia; 2/1, ul. Barrikadnaya, 123995, Moscow, Russian Federation

Key words: allergen-specific immunotherapy, sublingual immunotherapy, subcutaneous immunotherapy, allergoid, comparative effectiveness, different methods of allergen-specific immunotherapy, biomarkers

Background. Allergen-specific immunotherapy (ASIT) is viewed as the only treatment that influences all pathogenetically significant parts of the allergic process in the initial and late phases of the IgE-mediated allergic reaction and modifies the abnormal immune reactivity to a specific allergen. Currently, sublingual (SLIT) and subcutaneous (SCIT) immunotherapy are most commonly used in clinical practice. Despite long experience of sublingual and subcutaneous immunotherapy application, questions remain about the preferred ASIT method and comparative effectiveness of different ASIT methods. This article evaluates the efficacy, benefits of SCIT and SLIT and highlights new findings related mechanisms and potential biomarkers.

The aim of the study. To evaluate the comparative efficacy of different methods of ASIT (subcutaneous and sublingual) based on clinical data and biomarkers in the blood serum and other biological fluids in adult patients with allergic rhinoconjunctivitis (with/without asthma).

Materials and methods. 60 patients with allergic rhinoconjunctivitis (with/without asthma) aged 18 to 50 were randomly assigned to 3 groups treated by sublingual immunotherapy with extracts of allergens, subcutaneous immunotherapy with extracts of allergens and subcutaneous with modified allergens (allergoids) respectively.

Results. The efficiency of the first course of pre-season ASIT (SCIT and SLIT) with extracts of allergens and allergoids in the control of symptoms of allergic rhinoconjunctivitis (with/without asthma) was demonstrated. After the end of the first year pre-season ASIT data analysis scales (Total Symptom Score – TSS, Medication Score – MS) revealed the best performance in the group of patients receiving SCIT with allergoids compared with patients receiving the SLIT with extracts of allergens: the scales of the TSS ($p=0.023$), MS ($p=0.002$). In addition, at the end of the maintenance phase of ASIT in patients treated with SCIT with allergoids the level of eosinophilic cationic protein (ECP) in the nasal lavage decreased by 22% ($p=0.012$), secretory immunoglobulin A (sIgA) in the nasal lavage increased by 70% ($p=0.001$), interleukin-10 (IL-10) in serum increased by 126% ($p=0.006$), allergen-specific IgG4 increased by 42% ($p=0.01$) from the initial values, that correlates with a decrease in the severity of clinical manifestations. In pollen season ECP level in nasal lavage was significantly ($p=0.007$) lower in a group of patients who received SCIT with allergoids compared with patients who received the SLIT with extracts of allergens. The most significant changes of serum level of IL-10 in the pollen season occurred in a group of patients receiving SCIT with allergoids compared with patients who received SLIT ($p=0.013$) and SCIT ($p=0.001$) with extracts of allergens.

Conclusion. The study results deepen the existing understanding of the mechanisms of SCIT and SLIT. They allow to develop a comprehensive assessment of the therapy efficacy scheme based on clinical parameters and on monitoring of local (ECP, sIgA) and systemic biomarkers (IL-10, allergen-specific IgG4) as well.