

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1385>

## План ведения пациентов, получающих сублингвальную аллерген-специфическую терапию аллергеном пыльцы березы, и поддержание комплаентности пациентов

© О.В. Трусова, А.В. Камаев, И.В. Макарова

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

**ВВЕДЕНИЕ:** К недостаточному эффекту сублингвальной аллерген-специфической иммунотерапии (сЛАСИТ) приводит в первую очередь несоблюдение режима лечения и преждевременное прекращение лечения.

**ЦЕЛЬ:** Определение частоты выбывания пациентов при проведении сЛАСИТ пыльцой березы по предсезонно-сезонному протоколу у детей и проведение анализа причин досрочного прерывания терапии, а также апробация повизитного Плана ведения пациента.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ:** Проанализировано 332 случая проведения сЛАСИТ пыльцой березы у детей. У 290 пациентов (72,1% мальчики) в возрасте 5–18 лет (9,82 года [5,93; 14,67]) проведена сЛАСИТ пыльцой березы в 2012–2019 гг. 42 пациента получали в 2017–2019 гг. сЛАСИТ в соответствии с Планом (69% мальчики), возраст 8,95 года [5,38; 11,79].

**РЕЗУЛЬТАТЫ:** Отмечена низкая частота выбывания с лечения в 1-й и 2-й год терапии (через 2 года от начала лечения 85% пациентов продолжают его). Однако лишь 63,1% завершают 3 года терапии, и 11% – 4 года терапии. Показана большая эффективность сохранения пациентов у опытных аллергологов. Внедрение Плана повысило удержание пациентов в лечении на 3-м году лечения до 82,9% ( $p=0,02$ ).

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ:** Подтверждены основные причины выбывания пациентов с лечения: сомнения в эффективности, стоимость и побочные действия. Показана низкая частота выбывания пациентов с лечения сЛАСИТ пыльцой березы по результатам 1 и 2 лет терапии, но лишь небольшая доля пациентов (11%) получает 4 и более курсов терапии. Повизитный план оптимизирует график ведения пациента на сЛАСИТ пыльцой березы; позволяет снизить выбывание пациентов с лечения и может быть рекомендован для практического здравоохранения.

**Ключевые слова:** аллерген-специфическая иммунотерапия, аллергический ринит, бронхиальная астма, комплаенс, дети

**Для цитирования:** Трусова О.В., Камаев А.В., Макарова И.В. План ведения пациентов, получающих сублингвальную аллерген-специфическую терапию аллергеном пыльцы березы, и поддержание комплаентности пациентов // *Российский Аллергологический Журнал*. 2020. Т. 17. № 3. С. 64–73. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1385>

## Patient management plan for sublingual allergen specific immunotherapy with birch pollen allergen and the maintenance of patient compliance

© O.V. Trusova, A.V. Kamaev, I.V. Makarova

Pavlov First Saint Petersburg Medical University; Saint Petersburg, Russian Federation

**BACKGROUND:** Sublingual allergen-specific immunotherapy (SLIT) inefficiency is mainly caused by non-compliance with the treatment regimen and premature treatment termination.

**AIM:** Frequency and causes of dropouts determination in children receiving SLIT with birch pollen according to the pre-seasonal protocol, and approbation of the developed visit-to-visit patient management plan (Plan).

### Для корреспонденции

Трусова Ольга Валерьевна,  
Российская Федерация, 197022,  
г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8.  
E-mail: o-tru@mail.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0854-1536>

### For correspondence

Olga V. Trusova,  
6–8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022,  
Russian Federation.  
E-mail: o-tru@mail.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0854-1536>

Статья поступила 19.06.2020 г.  
Received: 19.06.20  
Принята к печати 24.06.2020 г.  
Accepted: 24.06.2020.

Рекомендована к публикации  
Е.С. Феденко

**MATERIALS AND METHODS:** 332 cases of treatment with birch pollen in children are analyzed. 290 patients (72.1% boys, aged 5–18 years (9.82 years [5.93; 14.67]), received SLIT with birch pollen in 2012–2019. 42 patients received SLIT according to the Plan (69% boys, 8.95 years old [5.38; 11.79]) in 2017–2019.

**RESULTS:** A low dropout frequency was noted in the 1st and 2nd year of therapy (2 years after the start of treatment, 85% patients continue it). However, only 63.1% complete 3 years of therapy, and 11% – 4 years of therapy. It has been shown that experienced allergists have more efficient patient retention. The implementation of the Plan increased patient retention in treatment at the 3<sup>rd</sup> year of treatment up to 82.9% ( $p=0.02$ ).

**CONCLUSION:** The study confirmed the main reasons for the withdrawal of patients from SLIT: doubts about the effectiveness, cost and side effects. A low dropout frequency was shown according to the results of the 1<sup>st</sup> and 2<sup>nd</sup> years of therapy, but only a small proportion of patients (11%) receive 4 or more courses of therapy. Visit-to-visit Plan optimizes the patient's management, reduces patients' withdrawal from treatment and can be recommended for practical healthcare.

**Keywords:** allergenspecific immunotherapy, allergic rhinitis, bronchial asthma, compliance, children

**For citation:** Trusova OV, Kamaev AV, Makarova IV. Patient management plan for sublingual allergen specific immunotherapy with birch pollen allergen and the maintenance of patient compliance. *Russian Journal of Allergy*. 2020;17(3):64–73.

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1385>

Аллергический ринит (АР) и бронхиальная астма (БА) – неизлечимы на современном уровне медицинских возможностей. Для правильного восприятия этих хронических заболеваний важно понятие «естественное течение заболевания».

При БА и АР течение заболевания после дебюта и становления болезни характеризуется как постоянное или волнообразное на протяжении многих лет. Также характерно прогрессирование: нарастание тяжести симптомов со временем, удлинение периодов обострения, расширение спектра сенсибилизации, нарастание потребности в фармакопрепаратах, необходимых для поддержания контроля заболевания [1, 2].

Типичный вариант прогрессирования у больного АР – это формирование БА [2]. В частности, при пылевом рините у детей характерная динамика заболевания состоит в присоединении кашля, бронхообструктивного синдрома на 3-й, 4-й сезоны цветения от дебюта заболевания, что сопровождается в дальнейшем развитием типичной картины пылевой БА [3].

Фармакологические средства (глюкокортикостероиды, антилейкотриеновые препараты, моноклональные антитела, комбинированные препараты) эффективны для купирования обострений и поддержания контроля АР и/или БА, но не влияют на естественное течение заболевания. Не существует доказательств того, что применение любого из видов фармакотерапии позволяет затормозить формирование БА у пациентов с АР [1, 2].

Данные об эффективности аллерген-специфической иммунотерапии (АСИТ) при АР и БА у взрослых и у детей в равной степени относятся к инъекционной и к сублингвальной АСИТ (слаСИТ) [4–7]. Эффект АСИТ выражается в уменьшении клинических симптомов у больного при контакте с аллергеном [4]. Более того, АСИТ – единственный способ изменить естественное течение

заболевания и затормозить прогрессирование, что прямо указано в современном определении метода: «АСИТ – повторяющееся с правильными интервалами введение аллергена больному для изменения иммунного ответа с целью снизить выраженность симптомов, потребность в медикаментозном лечении, а также для предотвращения формирования новой сенсибилизации и развития астмы» [4, 5].

Особенность метода АСИТ – медленное формирование стойкого терапевтического эффекта и необходимость в длительном систематическом лечении.

Убедительно показана дозозависимость эффекта АСИТ: для получения максимального, долгосрочного эффекта необходимы и достаточно высокая ежедневная доза терапии, и поддержание лечения без неоправданных перерывов [5]. Большинство экспертов на основании проведенных мета-анализов считают, что АСИТ должна проводиться не менее 3 лет (и, как правило, не более 5 лет) [5].

Наиболее значимые «технические» проблемы при проведении слаСИТ – комплаентность пациентов и продолжение лечения на протяжении нескольких лет. Эта проблема одинаково существенна для пациентов всех возрастов [8]. Факторы, отрицательно влияющие на продолжительность лечения, – сопутствующие заболевания, перемена места жительства пациента, стоимость лечения, отсутствие эффекта, побочные действия АСИТ [8].

По данным контролируемых клинических исследований, комплаенс пациентов, получающих слаСИТ, довольно высок, а процент выбывания невелик. Так, по данным 81 исследования (суммарно 9998 пациентов), выбывание пациентов составило 14% [9].

Однако ситуация в реальной клинической практике принципиально отличается от контролируемых исследований.

По данным Savi, в первые 4 мес слаСИТ (пыльцевыми аллергенами по предсезонно-сезонному

протоколу) прекращают лечение не менее 30% пациентов, преимущественно в связи с побочными эффектами терапии [10].

По данным производителей, имеющих возможность проследить выдачу именных рецептов на аллерговакцины пациентам, многие пациенты прекращают начатую слАСИТ и, как правило, на первом году терапии. В Италии количество выкупленных препаратов по рецептам уменьшалось со 100% до 43,7% в первый год терапии (выбывание пациентов 56,3%), до 27,7% во второй год лечения и до 13,2% через 3 года. Таким образом, менее 15% пациентов закончили 3 года терапии [11].

В исследовании, проведенном в Голландии, оценены данные 3690 пациентов, начавших слАСИТ в 1994–2009 гг. Лишь 7% пациентов, находившихся на слАСИТ, выполнили требуемый минимум (3 года терапии), а средняя продолжительность терапии составила 7 мес (для сравнения: у пациентов на инъекционной АСИТ в том же исследовании – 20 мес). Авторы подчеркивают крайнюю необходимость разработки методов сохранения пациентов в лечении [12].

В мире предлагаются инструменты поддержания комплаенса пациентов, получающих слАСИТ (будильник на мобильном телефоне, напоминания через SMS, мобильные приложения) [5]. Однако эти инструменты направлены на профилактику пропуска ежедневной дозы, а не на сохранение пациента в лечении в целом.

Для профилактики выбывания пациентов с лечения ключевым моментом считают образование пациента и взаимопонимание пациента и врача, проводящего АСИТ [5].

Savi и соавт. внедрили комплексный план поддержания пациентов в лечении, включавший образовательные материалы для пациентов и строгий график контрольных визитов. Показано, что выбывание пациентов за первые 4 мес лечения составило всего 5% (в контрольной группе 18%, различия статистически значимы), а после 1 года АСИТ выбывание оставило 12 и 35% соответственно (различия статистически значимы) [10].

В крупном проспективном («в реальной жизни») исследовании, проведенном Vita и соавт., 300 детей получали слАСИТ пылью трав и клещами домашней пыли. В группе пациентов, совершавших плановые визиты к врачу каждые 3 мес (4 раза в год), выбывание из лечения составило на первом году лечения 8%, на втором году лечения – 10%. Выбывание у пациентов, которым был назначен лишь один контрольный визит в год, составило 29 и 41% соответственно. При оценке полученных данных необходимо учесть, что все пациенты в этом исследовании получали полную (!) компенсацию стоимости аллерговакцин от государства (Сицилия, Италия). Таким образом, сохранение пациентов в лечении намного лучше, если пациент чаще совершает плановые визиты к врачу [13].

Современные руководства рекомендуют: образовательную работу, раскрывающую для пациента принципы АСИТ, напоминания о ежедневных домашних дозах, плановые контакты с пациентом не реже 1 раза в 3 мес при проведении слАСИТ для поддержания мотивации к лечению и профилактики выбывания [5].

Необходимо отметить, что крупных отечественных исследований по данной проблеме не проводилось. Российские Федеральные клинические рекомендации не регламентируют частоту осмотров и бесед с пациентом, получающим слАСИТ. Согласно клиническим рекомендациям, важно, чтобы пациент посещал врача как минимум три раза в год для подтверждения эффективности лечения и выявления возможных нежелательных эффектов [4], но эта рекомендация относится к теме обеспечения высокой безопасности терапии.

**Целью** нашего исследования стало определение частоты выбывания пациентов при проведении слАСИТ пылью березы по предсезонно-сезонному протоколу у детей и проведение анализа причин досрочного прерывания терапии, а также апробация разработанного повизитного плана ведения пациента, находящегося на слАСИТ (далее – «План»), для оптимизации клинического наблюдения и сохранения пациентов в лечении.

### Материалы и методы

Исследование проведено в детских аллергологических кабинетах г. Санкт-Петербурга (главный внештатный детский аллерголог – канд. мед. наук доцент И.В. Макарова).

В исследование включали детей в возрасте от 5 до наступления 18 лет с поллинозом (ринит, риноконъюнктивит) и БА, вызванными сенсibilизацией к пыльце березы. Диагноз устанавливали согласно клиническим рекомендациям [1, 2]. Отбор пациентов на лечение методом слАСИТ, оценку показаний и противопоказаний к лечению проводили согласно Федеральным клиническим рекомендациям по проведению АСИТ [4]. слАСИТ проводили по предсезонно-сезонному протоколу (начало курса лечения: январь; окончание курса лечения: июнь) с применением стандартизованных сублингвальных капель с экстрактом пыльцы березы 300 ИР/мл, применяемых по методике, рекомендованной производителем. Поддерживающую дозу определяли индивидуально, максимально – 240 ИР/сут, ежедневно.

Данные для обработки собирали методом сплошного анкетирования детских аллергологов Санкт-Петербурга, проводящих слАСИТ, с выборочной верификацией данных анкеты.

К анализу принимали истории болезни пациентов, получивших как минимум 1 дозу терапии (то есть начавших лечение).

Собирали сведения о выбывании пациентов с лечения с оценкой сроков и основных причин выбывания.

Разработанная анкета позволяла установить, какие методы удержания пациентов в лечении предпочитает врач. Фиксировали также опыт проведения слАСИТ у врача (в годах к моменту начала лечения пациента, вошедшего в статистическую обработку).

Для сравнения результатов формировали группы пациентов в зависимости от стажа наблюдающего врача; группа 1 — пациенты «опытных» аллергологов, имеющих стаж проведения слАСИТ от 6 лет и более, группа 2 — пациенты «начинающих» аллергологов, при стаже работы с слАСИТ от 0 до 5 лет включительно.

Для оптимизации проведения слАСИТ пылью березы разработан План ведения пациента (рис. 1).

План выполнен в лаконичном дизайне и может быть частью истории болезни. Формат чек-листа позволяет, не затрачивая время на письмо от руки или набор текста, создать отчет о визите пациента и убедиться в выполнении необходимых шагов. Так, на предварительном визите, до начала лечения, врач отмечает помимо данных о показаниях к АСИТ и

отсутствии противопоказаний, что с пациентом обсуждены ближайшие вакцинации от инфекционных заболеваний, выдан рецепт на алерговакцину, разъяснены условия хранения алерговакцины. В конце визита заложено напоминание пациенту о явке для первого введения алерговакцины под наблюдением аллерголога.

В шаблоне визита 2 (для первого введения алерговакцины) фиксируются необходимые параметры безопасности: допуск пациента к введению 1-й дозы, наблюдение в течение 30 мин после введения. На этом визите врач показывает пациенту, как активировать флакон, как ввести капли в подъязычную область, как правильно дозировать препарат. Выполнение всех шагов фиксируется в чек-листе, что требует минимальных затрат времени врача.

Визит 3 проводят через 9–28 дней от введения первой дозы. Цели визита: определение оптимального режима поддерживающей терапии, выявление нежелательных явлений терапии и рекомендации по их преодолению, профилактика выбывания пациента с лечения. Пациенту разъясняют продолжительность курса (обычно до июня).

**Повизитный план ведения пациента на курсе АСИТ Staloral берёза**

**Визит 1:** «\_\_» \_\_\_\_\_ 20\_\_



ОКОНЧАНИЕ ОБСЛЕДОВАНИЯ И НАЗНАЧЕНИЕ АСИТ

Пациенту (ФИО) \_\_\_\_\_ установлен диагноз:

Аллергический ринит  тяжелый  среднетяжелый  легкий, ремиссия

Бронхиальная астма  среднетяжелая  легкая, ремиссия

Подтверждена сенсibilизация к пыльце берёзы  КАП (\_\_\_/\_\_\_мм),  sIgE (\_\_\_МЕ/мл)

Противопоказаний к АСИТ (в т. ч. новообразований, аутоиммунных заболеваний, поражения слизистой рта) не выявлено  Проверка ближайших вакцинаций

Выдан рецепт на Сталораль береза 10 ИР/мл флакон 10мл №1 + 300 ИР/мл флакон 10мл №2

Даны рекомендации по хранению и транспортировке

Явка с препаратом, вне ОРВИ (минимум 7 дней), для первого введения в кабинете аллерголога

Врач \_\_\_\_\_ (подпись, м.п.)

**Повизитный план ведения пациента на курсе АСИТ Staloral берёза**

**Визит 3:** «\_\_» \_\_\_\_\_ 20\_\_



НАЗНАЧЕНИЕ ПОДДЕРЖИВАЮЩЕЙ ДОЗЫ

Нежелательные реакции на лечение Сталораль пылью березы выявлены?  Да  Нет

Если да, укажите дату, длительность и форму реакции: \_\_\_\_\_

Пациент допущен к приему очередной дозы;  демонстрирует адекватную технику применения препарата

Даны рекомендации по **ежедневному** приему препарата в дозе \_\_\_ нажатий фиолетового флакона 300 ИР/мл, не менее, чем до начала июня текущего года

Явка с использованным препаратом, в интервале **25 апреля – 20 мая 20\_\_**

Врач \_\_\_\_\_ (подпись, м.п.)

---

**Повизитный план ведения пациента на курсе АСИТ Staloral берёза**

**Визит 2:** «\_\_» \_\_\_\_\_ 20\_\_ НАЧАЛО АСИТ



По результатам физикального осмотра (в т.ч. слизистой полости рта) пациент допущен к приему первой дозы Сталораль пылью березы.

Совместно с врачом вскрыт флакон 10 ИР/мл, установлен и заполнен дозатор. В \_\_\_:\_\_\_ принята первая доза препарата: 0,2 мл 10 ИР/мл (1 **НАЖАТИЕ**, не капли).

Повторный осмотр через 30+ минут от первой дозы, время \_\_\_:\_\_\_

Даны рекомендации по **ежедневному** приему препарата в соответствии с индивидуальной схемой лечения; прекращать прием при появлении реакции на препарат либо при ОРВИ

Явка с препаратом через 9-28 дней от приема первой дозы, «\_\_» \_\_\_\_\_ 20\_\_

Врач \_\_\_\_\_ (подпись, м.п.)

**Повизитный план ведения пациента на курсе АСИТ Staloral берёза**

**Визит 4:** «\_\_» \_\_\_\_\_ 20\_\_



ОСМОТР В ПИК ЦВЕТЕНИЯ (может быть заключительным)

Нежелательные реакции на лечение Сталораль пылью березы выявлены?  Да  Нет

Если да, укажите дату, длительность и форму реакции: \_\_\_\_\_

**Терапия поллиноза:**

Препарат	Доза	Сроки начала и окончания

Перерывы в применении Сталораль  Да  Нет. Если да, суммарно длительность перерывов \_\_\_ недель. **Использовано \_\_\_ флаконов 300 ИР/мл.**

Рекомендован ежедневный прием \_\_\_ нажатий фиолетового флакона 300 ИР/мл Сталораль береза, не менее, чем до «\_\_» июня текущего года

Явка с использованным препаратом, в интервале 10-30 июня 20\_\_

Врач \_\_\_\_\_ (подпись, м.п.)

---

**Повизитный план ведения пациента на курсе АСИТ Staloral берёза**

**Визит 5:** «\_\_» \_\_\_\_\_ 20\_\_



ОКОНЧАНИЕ ЛЕЧЕНИЯ (может быть проведен по телефону)

Составлен Эпикриз по результатам курса лечения препаратом Сталораль алерген пылью березы

Врач \_\_\_\_\_ (подпись, м.п.)

Рис. 1. План ведения пациента, получающего слАСИТ пылью березы

Визит 4 назначается в разгар цветения березы (конец апреля – первая декада мая для Санкт-Петербурга). Цели визита: оценка состояния пациента, обострения поллиноза и потребности в фармакотерапии (эти данные будут использованы при оценке эффективности слАСИТ). Оценивается приверженность лечению по расходу флаконов аллерговакцины.

При завершении курса лечения составляется Эпикриз в качестве необходимой документации на пациента, получающего длительное, этапное лечение (рис. 2).

**Этапный эпикриз после курса АСИТ Staloral берёза**

Дата «\_\_» \_\_ 20\_\_ г.

Пациенту \_\_\_\_\_ «\_\_» \_\_ г.

В 20\_\_ году проведен 1 2 3 4 5 курс лечения Staloral береза, с «\_\_» \_\_ 20\_\_ г.

Поддерживающая доза: 2 3 4 нажатия 300 ИР/мл,  ежедневно /другое \_\_\_\_\_

Переносимость лечения:  отличная  хорошая  удовлетворительная

Прерывания  нет  да, указать длительность и причины: \_\_\_\_\_

Дата окончания терапии «\_\_» июня 20\_\_ г. Истрачено \_\_\_\_\_ флаконов 300 ИР/мл

Жалобы в пик цветения:  не было  единичные контролируемые  яркая клиника поллиноза

Фармакотерапия (укажите дозы и сроки использования):  антигистаминны  инГКС  АЛТР

Эффект лечения:  отличный  хороший  удовлетворительный  отсутствует

Рекомендации:  явка в январе 20\_\_ г. для \_\_ курса АСИТ  лечение завершено после \_\_ курсов.

Врач \_\_\_\_\_ (подпись, м.п.)

Рис. 2. Этапный эпикриз после курса АСИТ Staloral береза

Эпикриз также содержит минимальную область для заполнения и облегчает выбор ответа из готовых вариантов, что экономит время врача. Формат эпикриза позволяет при начале нового курса слАСИТ мгновенно восстановить все необходимые сведения о проведенном ранее лечении (даты, рабочие дозы, переносимость, эффективность и особенности). Сведения о количестве истраченных флаконов аллерговакцины сохраняют для оценки комплаенса и для лучшей организации лечения в следующем году. Эпикриз содержит рекомендацию пациенту о сроках начала следующего курса слАСИТ.

План ведения применяли в течение трех лет (2017–2019 гг.) в 5 аллергологических кабинетах г. Санкт-Петербурга. В этих 5 кабинетах работают

6 детских аллергологов, имеющих различный (от 3 до 10 лет) опыт проведения слАСИТ.

Полученные результаты обрабатывались с использованием пакета Statistica for Windows 10.0 (Statsoft Inc., USA). Данные представлены в виде средней арифметической (M) и ее стандартной ошибки ( $\pm s$ ), в некоторых случаях в виде медианы (Me) с указанием первого и третьего квартилей [ $Q_{25}$ ;  $Q_{75}$ ]. Для оценки различий результатов выборок, учитывая вероятность отклонений от нормальности распределения, использовали непараметрический критерий Манна–Уитни (U-критерий). Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты

В основную группу включены 290 пациентов детского возраста: 72,1% (209 человек) мальчики, 27,9% – девочки, медиана возраста 9,82 года [5,93; 14,67], доля пациентов с БА – 31% (90 детей, 90% из них, 81 человек, мальчики), получавших лечение слАСИТ пылью березы в период с 2012 по 2019 г.

42 пациента получали лечение у аллергологов, применявших при ведении пациентов План: 69% (29 человек) мальчики, 31% – девочки, медиана возраста 8,95 года [5,38; 11,79], доля пациентов с БА – 40,5% (17 детей, 88,2% мальчики). Эти пациенты прошли 3 предсезонно-сезонных курса слАСИТ пылью березы в 2017–2019 гг.

Таким образом, всего проанализировано 332 клинических случая.

Обработка полученных данных анкетирования и выборочная верификация историй болезни проведены в период с октября 2018 г. по май 2019 г.

Данные о сохранении пациентов на лечении слАСИТ пылью березы представлены в табл. 1. За 100% приняты все пациенты, начавшие лечение (то есть получившие как минимум первую дозу аллерговакцины).

В целом по группе пациентов необходимо отметить низкую частоту выбывания с лечения по результатам 1 и 2 лет терапии (через 2 года от начала лечения 85% пациентов продолжают его). Однако далеко не все пациенты (лишь 63,1%) завершают 3 года терапии. Лишь небольшая часть пациентов (в среднем 11%) проходит 4 года терапии.

Таблица 1. Сохранение пациентов на лечении слАСИТ пылью березы

Сохранение пациентов на лечении, % от исходного числа		1 год	2 года	3 года	4 года
Группа пациентов в целом (n=290)	Среднее значение	92,75862	85	63,10892	11,03448
	SD	6,2	5,7	5,1	4,4
Пациенты опытных врачей (n=130)	Среднее значение	92,30769	85,12821	69,97863	18,46154
	SD	5,9	5,1	4,3	2,9
Пациенты «начинающих» врачей (n=160)	Среднее значение	93,125	84,89583	57,52728	5
	SD	7,3	6,9	6,2	1,8

В графическом представлении данных (рис. 3) становится очевидной бóльшая эффективность сохранения пациентов у опытных аллергологов. Различия достигают статистической значимости на сроках лечения в 3 и 4 года (при сравнении результатов группы 1 и группы 2 в 3-й год лечения  $p=0,031$ ; в 4-й год лечения  $p=0,0001$ ).

ности представляют недисциплинированность пациента, финансовые затраты семьи на лечение, а также сомнения в эффективности лечения. Нежелательные явления терапии имеют одинаково существенное значение для опытных и начинающих врачей.

Основные причины выбывания пациентов с терапии на 3-м и 4-м году лечения представлены в

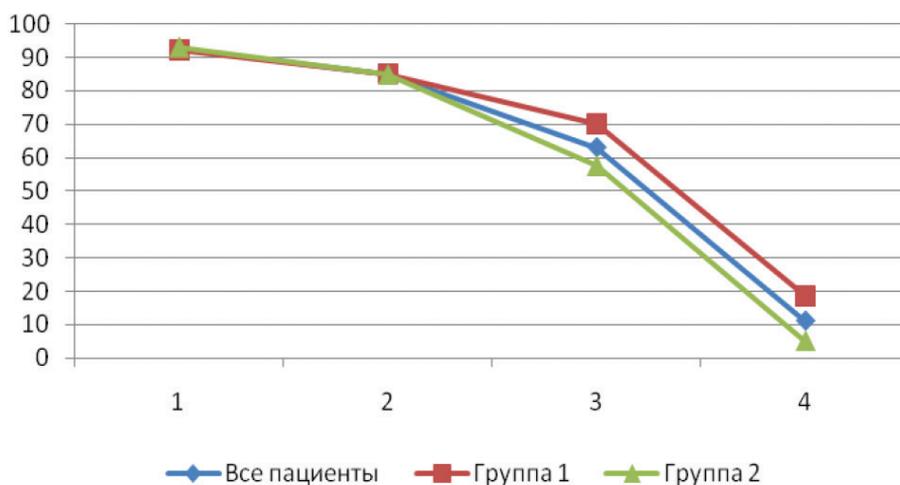


Рис. 3. Сохранение пациентов на лечении слАСИТ пылью березы в общей группе пациентов и у пациентов, наблюдающихся у «опытных» аллергологов (группа 1) и «начинающих» аллергологов (группа 2); \*  $p=0,03$ ; \*\*  $p=0,0001$

Основные причины выбывания пациентов с терапии на 1-м и 2-м году лечения представлены в табл. 2. Для пациента могло иметь значение более одной причины одновременно.

табл. 3. Для пациента могло иметь значение более одной причины одновременно.

Среди причин выбывания пациентов в третий и четвертый год лечения наибольшее значение име-

**Таблица 2. Причины выбывания пациентов с лечения слАСИТ пылью березы в первый и второй год лечения (в %)**

Причины	A	B	C	D	E	F	G
Группа пациентов в целом (n=290)	24,1	37,9	48,3	37,9	20,7	41,4	24,1
Пациенты «опытных» врачей (n=130)	15,4	38,5	38,5	53,8	23,1	30,8	30,8
Пациенты «начинающих» врачей (n=160)	31,3	37,5	56,3	25	18,8	50	18,8

Примечание. А – неэффективность лечения; В – нежелательные явления; С – финансовые затруднения; D – частые респираторные инфекции; E – упорные обострения аллергических заболеваний; F – недисциплинированность пациента; G – организационные причины (например, переезд пациента).

Среди возможных причин выбывания пациентов в первые 2 года лечения нет отчетливо лидирующей причины. Наибольшее значение имеют финансовые трудности (48,3% в общей группе пациентов), недисциплинированность пациента (41,6%), нежелательные явления и частые респираторные инфекции (по 37,9%).

На рис. 4 представлены основные причины выбывания пациентов с терапии в первые 2 года лечения в зависимости от стажа лечащего аллерголога.

При сравнении основных причин, значимых для опытных и начинающих врачей, заметны различия (см. рис. 4). Для начинающих врачей бóльшие труд-

ют прекращение лечения в связи с наступлением эффекта после 3 курсов терапии слАСИТ (55,2%), а также финансовые трудности (44,8% в общей группе пациентов).

На рис. 5 представлено сравнение основных причин выбывания пациентов с терапии в третий и четвертый год лечения в зависимости от стажа лечащего аллерголога.

При сравнении причин, значимых для опытных и начинающих врачей, заметны различия (см. рис. 5). Для начинающих врачей бóльшие трудности представляют финансовые затраты семьи на лечение, а также сомнения в эффективности лечения. Роль нежелатель-

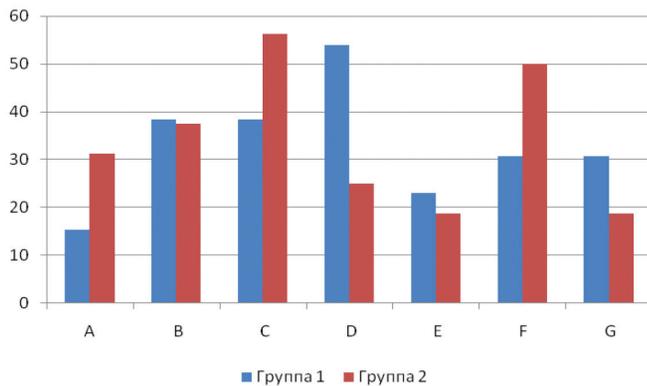


Рис. 4. Основные причины выбывания пациентов с лечения слАСИТ пыльцой березы в первые два года лечения у пациентов, наблюдающихся у «опытных» аллергологов (группа 1) и «начинающих» аллергологов (группа 2). А – неэффективность лечения; В – нежелательные явления; С – финансовые затруднения; D – частые респираторные инфекции; E – упорные обострения аллергических заболеваний; F – недисциплинированность пациента; G – организационные причины (например, переезд пациента); \* различия статистически значимы ( $p < 0,05$ )

ных явлений терапии и интеркуррентных заболеваний на 3-м и 4-м году лечения падает до незначительной и для опытных, и для начинающих врачей.

Практикующие детские аллергологи применяют следующие способы удержания в лечении пациентов на слАСИТ (в порядке убывания):

- доступность врача на мобильной связи – 75,9%;
- доступность для пациента быстрого попадания на осмотр в кабинет (особые условия приоритета для пациентов, получающих АСИТ) – 72,6%;
- регулярные визиты пациента на осмотр по установленному врачом графику – 62,1%;
- активные телефонные контакты с семьей, которые выполняет медсестра или врач по установленному графику, – 48,3%;
- выдача письменных обучающих материалов (памяток, листовок) – 48,3% врачей.

Таким образом, до начала апробации Плана 62% аллергологов поддерживали мысль о важности регулярных визитов пациента по установленному графику.

Таблица 3. Причины выбывания пациентов с лечения слАСИТ пыльцой березы в третий и четвертый год лечения (в %)

Причины	A	B	C	D	E	F	G	H
Группа пациентов в целом (n=290)	31	3,5	44,8	10,3	6,9	27,6	34,5	55,2
Пациенты опытных врачей (n=130)	23,1	7,7	30,8	15,4	15,4	23,1	30,8	61,5
Пациенты «начинающих» врачей (n=160)	37,5	0	56,25	6,25	0	31,25	37,5	50

Примечание. А – неэффективность лечения; В – нежелательные явления; С – финансовые затруднения; D – частые респираторные инфекции; E – упорные обострения аллергических заболеваний; F – недисциплинированность пациента; G – организационные причины (например, переезд пациента); H – наступление эффекта терапии, решено не проводить 4-й курс.

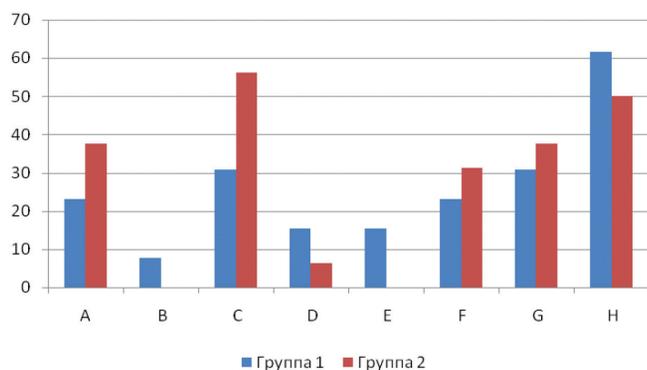


Рис. 5. Основные причины выбывания пациентов с лечения слАСИТ пыльцой березы в третий и четвертый год лечения у пациентов, наблюдающихся у «опытных» аллергологов (группа 1) и «начинающих» аллергологов (группа 2). А – неэффективность лечения; В – нежелательные явления; С – финансовые затруднения; D – частые респираторные инфекции; E – упорные обострения аллергических заболеваний; F – недисциплинированность пациента; G – организационные причины (например, отъезд, переезд пациента); H – наступление эффекта терапии, решено не проводить 4-й курс

В группе аллергологов, применявших при ведении пациентов План в течение 3 лет, отмечено улучшение удержания пациентов в лечении на 2-й и в особенности на 3-й год терапии в сравнении с общей группой (на 3-й год терапии: «удержание» пациентов 82,9% против 63,1% у пациентов, в ведении которых не применяли План, различие статистически значимо,  $p = 0,02$ ).

Результаты представлены на рис. 6.

100% врачей, участвовавших в апробации, отметили удобство и рациональность применения Плана.

## Обсуждение

Исследование подтвердило основные известные в мировой практике причины выбывания пациентов с лечения слАСИТ [8, 14] – сомнения в эффективности, стоимость и побочные действия.

Необходимо отметить низкую частоту выбывания с лечения пациентов детских аллергологов Санкт-Петербурга по результатам 1-го и 2-го года

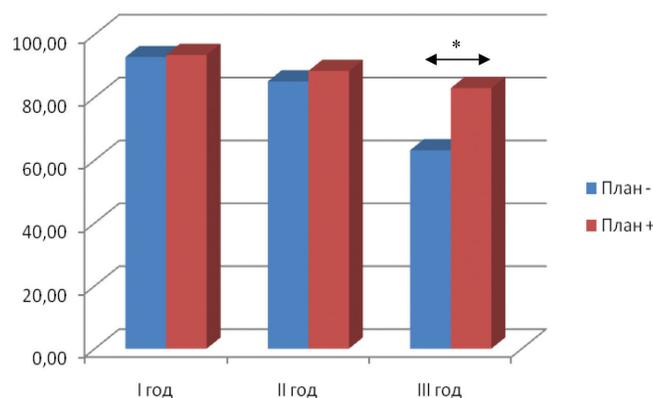


Рис. 6. Сохранение пациентов на лечении слАСИТ пылью березы в общей группе пациентов и у пациентов аллергологов, применявших План. \*  $p=0,02$ , различия статистически значимы.

терапии (через 2 года от начала лечения 85% пациентов продолжают его). На этой временной отсечке сохранение пациентов в лечении слАСИТ сопоставимо с данными международных контролируемых исследований и существенно лучше данных клинической практики в странах Европы. Полученные данные отражают в первую очередь тщательность в отборе пациентов на лечение слАСИТ и эффективность применяемых методов удержания в лечении.

Однако далеко не все пациенты (лишь 63,1%) завершают необходимый «минимум» в 3 года терапии, позволяющий рассчитывать на значительный и стойкий эффект лечения.

Лишь очень небольшая часть пациентов (11%) проходит 4 года терапии. Таким образом, большинство аллергологов прекращают курс терапии по достижении явных признаков эффективности проведенного лечения после необходимого минимума в 3 года. Не случайна, на наш взгляд, полученная разница (в 13%) между «начинающими» и опытными аллергологами. Опытные врачи существенно чаще (различия статистически значимы с  $p=0,0001$ ) считают необходимым проведение 4-го курса терапии и закрепление эффекта.

При сравнении основных причин выбывания на 1-м и 2-м году отмечено большее значение для начинающих врачей таких факторов, как недисциплинированность пациента, финансовые затраты семьи на лечение, а также сомнения в эффективности лечения (см. рис. 4). Это отражает, на наш взгляд, одну проблему – умение врача создавать и поддерживать мотивацию пациента к лечению. Наше исследование показало отсутствие различий по значимости нежелательных явлений терапии (общая значимость довольно высокая, что совпадает с европейскими данными).

По данным исследования Savi, в первые 4 мес прекращают лечение слАСИТ пыльцевыми аллергенами около 30% пациентов. Таким образом,

пациент не только не завершает 1-й курс терапии, но, в сущности, не начинает его совсем. При детальном анализе выяснилось, что ряд пациентов выбыл с лечения в первые недели и в самые первые дни лечения по причине побочных эффектов терапии. Эффективность лечения на этих сроках терапии еще не может быть оценена. Некоторые пациенты прекратили лечение в первые месяцы лечения, просто упустив момент повторного визита к врачу для получения рецепта на новую упаковку аллерговакцины [10].

Поэтому в разработанном Savi плане ведения пациента на сроках 7–10 дней от начала АСИТ предусмотрен телефонный контакт, а после него, если выявлены жалобы или проблемы с проведением АСИТ, возможная консультация медсестры либо врача [10].

Причины выбывания пациентов и дефектура их ведения в приведенных Savi материалах для нас очевидны. Считаю необходимым подчеркнуть легкость преодоления большинства побочных эффектов слАСИТ на ранних сроках лечения благодаря изменению дозового режима терапии, коррекции диеты и фармакотерапии пациента. Для этого достаточно лишь создать доступность для своевременной консультации пациента с лечащим аллергологом. Аллерговакцина в форме капель предоставляет широкие возможности для индивидуализированного набора дозы, который может быть при необходимости замедлен. Критическим периодом следует считать первый месяц терапии. По данным нашего исследования, 75,9% детских аллергологов считают важной доступность врача на мобильной связи и возможность для пациента попадания на осмотр в кабинет при возникновении вопросов, требующих быстрого разрешения. Характерные для слАСИТ нежелательные явления (зуд, дискомфорт в полости рта) не должны приводить к отказу от лечения. В некоторой степени их появление у пациента – положительный признак, свидетельство правильности выбора аллергена для лечения. Этот момент следует обсудить с семьей пациента либо до начала терапии, либо при появлении жалоб на локальные нежелательные явления.

До начала апробации Плана 62,1% врачей считали необходимыми регулярные визиты пациента на осмотр по установленному врачом графику. Однако общепринятого графика визитов не существовало. После введения Плана его целесообразность и удобство подтвердили 100% врачей – участников апробации. В частности, План содержит контрольный визит на этапе достижения высокой поддерживающей дозы терапии (Визит 3, см. рис. 1). Этот визит на сроках 9–28 дней от начала терапии предназначен для определения режима поддерживающей терапии, выявления нежелательных явлений, профилактики выбывания пациента с лечения.

В заключение следует подчеркнуть следующие обстоятельства.

В амбулаторной практике детских аллергологов г. Санкт-Петербурга отмечается низкая частота выбывания пациентов с лечения сЛАСИТ пыльцой березы по результатам 1 и 2 лет терапии (через 2 года от начала лечения 85% пациентов продолжают лечение). В то же время лишь небольшая доля пациентов (11%) получает 4 и более курсов терапии.

К эффективным способам сохранения пациентов в лечении относится предоставление пациенту возможности связаться с аллергологом по телефону или посетить кабинет аллерголога при возникновении вопросов, требующих быстрого решения.

Разработан и прошел апробацию повизитный план ведения пациента. Он представляет собой методически выверенный план, максимально адаптированный к отечественной амбулаторной практике аллерголога и сезонным особенностям проведения сЛАСИТ пыльцой березы. План позволяет оптимизировать график ведения пациента, находящегося на сЛАСИТ пыльцой березы; снизить выбывание пациентов с лечения; экономить время и трудозатраты практикующего врача. Повизитный план пациента, получающего сЛАСИТ пыльцой березы по предсезонно-сезонному протоколу, может быть рекомендован для практического здравоохранения.

Ежегодный этапный эпикриз может быть рекомендован для практического здравоохранения как инструмент, сберегающий время врача на приеме и улучшающий качество ведения медицинской документации.

#### ЛИТЕРАТУРА

- ginasthma.org [Internet]. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2018 [дата обращения: 10.12.2018]. Доступ по ссылке: <https://ginasthma.org/>
- Bousquet J., Khaltaev N., Cruz A.A., Denburg J., Fokkens W.J., Togias A., et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen) // *Allergy*. 2008. Vol. 63. Suppl 86. P. 8–160. doi: 10.1111/j.1398-9995.2007.01620.x
- Зисельсон А.Д. *Поллиноз у детей*. Ленинград: Медицина, 1989. 160 с.
- Федеральные клинические рекомендации по проведению аллерген-специфической иммунотерапии [интернет]. 2013 [дата обращения: 10.12.2018]. Доступ по ссылке: <https://raaci.ru/>
- Roberts G., Pfaar O., Akdis C.A., Ansotegui I.J., Durham S.R., Gerth van Wijk R., et al. EAACI Guidelines on allergen immunotherapy: allergic rhinoconjunctivitis // *Allergy*. 2018. Vol. 73. N 4. P. 765–798. doi: 10.1111/all.13317
- Dhami S., Kakourou A., Asamoah F., Agache I., Lau S., Jutel M., et al. Allergen immunotherapy for allergic asthma: a systematic review and meta-analysis // *Allergy*. 2017. Vol. 72. N 12. P. 1825–1848. doi: 10.1111/all.13208
- Dhami S., Nurmatov U., Arasi S., Khan T., Asaria M., Zaman H., et al. Allergen immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis: a systematic review and meta-analysis // *Allergy*. 2017. Vol. 72. N 11. P. 1597–1631. doi: 10.1111/all.13201
- Nam Y.H., Lee S.K. Physician's recommendation and explanation is important in the initiation and maintenance of allergen immunotherapy // *Patient Prefer Adherence*. 2017. Vol. 11. P. 381–387. doi: 10.2147/PPA.S118368
- Makatsori M., Scadding G.W., Lombardo C., Bisoffi G., Ridolo E., Durham S.R., et al. Dropouts in sublingual allergen immunotherapy trials – a systematic review // *Allergy*. 2014. Vol. 69. N 5. P. 571–580. doi: 10.1111/all.12385
- Savi E., Peveri S., Senna G., Passalacqua G. Causes of SLIT discontinuation and strategies to improve the adherence: a pragmatic approach // *Allergy*. 2013. Vol. 68. N 9. P. 1193–1195. doi: 10.1111/all.12198
- Senna G., Lombardi C., Canonica G.W., Passalacqua G. How adherent to sublingual immunotherapy prescriptions are patients? The manufacturers' viewpoint // *J Allergy Clin Immunol*. 2010. Vol. 126. N 3. P. 668–669. doi: 10.1016/j.jaci.2010.06.045
- Kiel M.A., Röder E., van Wijk R.G., Al M.J., Hop W.C., Rutten-van Mölken M.P. Real-life compliance and persistence among users of subcutaneous and sublingual allergen immunotherapy // *J Allergy Clin Immunol*. 2013. Vol. 132. N 2. P. 353–360. doi: 10.1016/j.jaci.2013.03.013
- Vita D., Caminiti L., Ruggeri P., Pajno G.B. Sublingual immunotherapy: adherence based on timing and monitoring control visits // *Allergy*. 2010. Vol. 65. N 5. P. 668–669. doi: 10.1111/j.1398-9995.2009.02223.x
- Scurati S., Frati F., Passalacqua G., Puccinelli P., Hilaire C., Incorvaia C. Adherence issues related to sublingual immunotherapy as perceived by allergists // *Patient Prefer Adherence*. 2010. Vol. 4. P. 141–145. doi: 10.2147/ppa.s10217

#### REFERENCES

- ginasthma.org [Internet]. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2018 [cited 2018 Dec 10]. Available from: <https://ginasthma.org/>
- Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A, et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy*. 2008;63 Suppl 86:8–160. doi: 10.1111/j.1398-9995.2007.01620.x
- Ziselson AD. *Pollinoz u detei*. Leningrad: Meditsina; 1989. 160 p. (In Russ.).
- Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po provedeniyu allergen-spetsificheskoi immunoterapii [Internet]. 2013 [cited 2018 Dec 10]. Available from: <https://raaci.ru/> (In Russ.).
- Roberts G, Pfaar O, Akdis CA, Ansotegui IJ, Durham SR, Gerth van Wijk R, et al. EAACI Guidelines on allergen immunotherapy: allergic rhinoconjunctivitis. *Allergy*. 2018;73(4):765–798. doi: 10.1111/all.13317
- Dhami S, Kakourou A, Asamoah F, Agache I, Lau S, Jutel M, et al. Allergen immunotherapy for allergic asthma: a systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2017;72(12):1825–1848. doi: 10.1111/all.13208
- Dhami S, Nurmatov U, Arasi S, Khan T, Asaria M, Zaman H, et al. Allergen immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis: a systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2017;72(11):1597–1631. doi: 10.1111/all.13201
- Nam YH, Lee SK. Physician's recommendation and explanation is important in the initiation and maintenance of allergen immunotherapy. *Patient Prefer Adherence*. 2017;11:381–387. doi: 10.2147/PPA.S118368
- Makatsori M, Scadding GW, Lombardo C, Bisoffi G, Ridolo E, Durham SR, et al. Dropouts in sublingual allergen immunother-

- apy trials – a systematic review. *Allergy*. 2014;69(5):571–580. doi: 10.1111/all.12385
10. Savi E, Peveri S, Senna G, Passalacqua G. Causes of SLIT discontinuation and strategies to improve the adherence: a pragmatic approach. *Allergy*. 2013;68(9):1193–1195. doi: 10.1111/all.12198
11. Senna G, Lombardi C, Canonica GW, Passalacqua G. How adherent to sublingual immunotherapy prescriptions are patients? The manufacturers' viewpoint. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(3):668–669. doi: 10.1016/j.jaci.2010.06.045
12. Kiel MA, Röder E, van Wijk RG, Al MJ, Hop WC, Rutten-van Mölken MP. Real-life compliance and persistence among users of subcutaneous and sublingual allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132(2):353–360. doi: 10.1016/j.jaci.2013.03.013
13. Vita D, Caminiti L, Ruggeri P, Pajno GB. Sublingual immunotherapy: adherence based on timing and monitoring control visits. *Allergy*. 2010;65(5):668–669. doi: 10.1111/j.1398-9995.2009.02223.x
14. Scurati S, Frati F, Passalacqua G, Puccinelli P, Hilaire C, Incorvaia C. Adherence issues related to sublingual immunotherapy as perceived by allergists. *Patient Prefer Adherence*. 2010;4:141–145. doi: 10.2147/ppa.s10217

#### Информация об авторах / Information about the authors

**Трусова Ольга Валерьевна**, доцент кафедры терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии имени академика Черноруцкого с клиникой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, кандидат медицинских наук, доцент. Адрес: Российская Федерация, 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8.

E-mail: o-tru@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0854-1536>

**Камаев Андрей Вячеславович**, доцент кафедры общей врачебной практики (семейной медицины), Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, кандидат медицинских наук, доцент. Адрес: Российская Федерация, 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8.

E-mail: andykkam@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9654-3429>

**Макарова Ирина Вадимовна**, доцент кафедры терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии имени академика Черноруцкого с клиникой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, кандидат медицинских наук, доцент. Адрес: Российская Федерация, 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8.

E-mail: allergist\_PI@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4740-880X>

**Olga V. Trusova**, associate professor, Department of Therapy with the course on Allergy and Immunology, Pavlov First Saint Petersburg Medical University, MD, PhD. Address: 6–8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russian Federation.

E-mail: o-tru@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0854-1536>

**Andrey V. Kamaev**, associate professor, Department of General Practice (Family Medicine), Pavlov First Saint Petersburg Medical University, MD, PhD. Address: 6–8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russian Federation.

E-mail: andykkam@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9654-3429>

**Irina V. Makarova**, associate professor, Department of Therapy with the course on Allergy and Immunology, Pavlov First Saint Petersburg Medical University, MD, PhD. Address: 6–8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russian Federation.

E-mail: allergist\_PI@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4740-880X>

#### Участие авторов

Концепция и дизайн исследования – О.В. Трусова, А.В. Камаев, И.В. Макарова; сбор и обработка материала – О.В. Трусова, И.В. Макарова; статистическая обработка данных – А.В. Камаев; написание текста – О.В. Трусова; редактирование – О.В. Трусова, А.В. Камаев.

Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

#### Информация об источниках финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования и утверждают, что работа выполнена самостоятельно, по собственной инициативе, без поддержки компании STALLERGENES.

#### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### Author contributions

O.V. Trusova, A.V. Kamaev, I.V. Makarova conceptualized and designed the study. O.V. Trusova, I.V. Makarova contributed to data collection, interpreted the results. A.V. Kamaev conducted the statistical analyses. O.V. Trusova drafted the manuscript. O.V. Trusova, A.V. Kamaev edited the draft of the manuscript.

All authors were involved in the study and manuscript preparation and approved it before the publication.

#### Funding information

The study had no sponsorship. The authors state that they have carried out the study themselves on their own initiative without STALLERGENES support.

#### Conflict of interest

The authors have no conflict of interest to disclose in relation to this article.