

ПОСТРОЕНИЕ ДИСПЕРСИОННЫХ КОМПЛЕКСОВ ДЛЯ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ИММУНОТЕРАПИИ АЛЛЕРГИЧЕСКОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

В.В. Гольяпин¹

к.ф.-м.н, доцент, e-mail: golyapin@mail.ru

В.А. Шовин¹

научный сотрудник, e-mail: v.shovin@mail.ru

Е.В. Надей²

ассистент, e-mail: elenanadei@gmail.com

В.И. Совалкин²

д.м.н., профессор, e-mail: vsovalkin@gmail.com

Г.В. Нечаева²

д.м.н., профессор, e-mail: elenanadei@gmail.com

¹Институт математики им. С.Л. Соболева СО РАН (Омский филиал), Россия

²ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет»

Минздрава России

Аннотация. В данной статье проведена оценка эффективности аллерген-специфической иммунотерапии (АСИТ) аллергической бронхиальной астмы (БА), коморбидной с аллергическим ринитом (АР) и атопическим дерматитом (АтД) за трёхлетний период посредством однофакторного дисперсионного анализа многоградиционных признаков.

Ключевые слова: корреляционное отношение, организованные факторы, дискретные величины, дисперсионный анализ, бронхиальная астма, аллергия, аллергенспецифическая иммунотерапия.

Введение

Лечение и профилактика бронхиальной астмы (БА) является одним из актуальных приоритетов Всемирной организации здравоохранения в области неинфекционных заболеваний. С 1995 г. неоднократно проводился пересмотр рекомендаций ВОЗ по лечению больных БА, касающихся тактики противовоспалительной терапии.

В структуре бронхиальной астмы лёгкая форма болезни, которая успешно контролируется, составляет от 50 до 75 % пациентов. Больные с наличием среднетяжёлой и тяжёлой формы БА, коморбидной с аллергопатологией, составляют 25–40 % и вызывают большие трудности в достижении контроля над заболеванием.

К распространённым сопутствующим заболеваниям при бронхиальной астме относят, прежде всего, аллергический ринит (АР), который имеет ряд схожих

признаков с астмой, и атопический дерматит (АД). Медицинским сообществом активно обсуждается тема сочетания аллергического ринита и бронхиальной астмы. До 80-90 % больных БА страдают АР. В отсутствие терапии АР у больных БА возрастают частота её обострений и количество обращений за неотложной медицинской помощью, то есть не леченный АР негативно отражается на течении БА [1].

Аллергенспецифическая иммунотерапия (АСИТ), применяемая для лечения больных, страдающих атопическими IgE-опосредованными заболеваниями, с 1911 г. и в настоящее время остаётся одним из основных патогенетически обоснованных методов. Однако, несмотря на клинические исследования и мета-анализы, доказывающие эффективность АСИТ, она всё ещё применяется недостаточно и используется менее чем у 10 % пациентов с АР и БА. Оперативная группа ЕААСИ продолжает исследование стандартизованного метода эффективности АСИТ, который одновременно учитывает и симптомы заболевания, и потребность в противоаллергической терапии [2].

Многолетний положительный опыт, накопленный отечественными и зарубежными аллергологами по АСИТ атопических заболеваний, получил строго научное подтверждение её эффективности [3-5]. Согласно рекомендациям по АР и его влиянию на БА (ARIA), АСИТ используется для лечения среднетяжёлых и тяжёлых симптомов АР [6]. При этом можно достичь существенных клинических результатов и снизить потребность в симптоматических лекарственных препаратах, а также добиться сохранения клинической эффективности в течение нескольких лет после прекращения АСИТ [7].

АСИТ позволяет уменьшить симптомы и увеличить эффект противовоспалительной терапии БА, причём стероидсберегающий эффект АСИТ имеет первостепенное значение [8,9].

Всё ещё противоречивыми остаются мнения о потенциальной роли АСИТ в качестве терапевтического средства у пациентов с АтД. Однако имеются доказательства эффективности АСИТ у пациентов с выраженными симптомами АтД (индекс SCORAD > 50 баллов) [10, 11].

Таким образом, по литературным данным имеются указания на клиническую эффективность АСИТ атопической БА (БА), БА в сочетании с аллергическим ринитом (АР), изолированного атопического дерматита (АтД) [12–15]. Однако данные по клинической эффективности пациенториентированной АСИТ больных с БА средней степени тяжести, коморбидной с АР и АтД, при наличии поливалентной сенсibilизации отсутствуют.

В связи с этим была поставлена цель: оценить эффективность аллергенспецифической иммунотерапии в комбинации с базисной противовоспалительной терапией аллергической бронхиальной астмы средней тяжести, коморбидной с аллергическим ринитом и атопическим дерматитом при поливалентной сенсibilизации посредством дисперсионного анализа.

Математический аппарат дисперсионного анализа и алгоритм построения дисперсионных комплексов

Факторы — это любое воздействие или состояния, вариация которых может так или иначе влиять на вариации результативного признака.

Организация факторов заключается в подборе дискретных параметров или характеристик, которые оказывают статистическое влияние на результативный признак, при этом каждому изучаемому фактору придаётся несколько значений. В соответствии с этими значениями каждый фактор разбивается на несколько градаций, для каждой градации подбирается по принципу случайной выборки несколько объектов, у которых впоследствии и измеряется величина результативного признака [16, 17].

Для того, чтобы выяснить степень и достоверность влияния изучаемых, изучают и оценивают ту часть общей вариации, которая вызывается этими факторами. Основным коэффициентом, показывающим степень влияния того или иного организованного фактора, является квадрат корреляционного отношения [18]. Корреляционное отношение для непрерывных случайных величин рассчитывается по формуле (1), а для дискретных — по формуле (2).

$$\eta_{\xi\varphi}^2 = \frac{1}{\sigma_{\xi}^2} \int_{-\infty}^{\infty} \int_{-\infty}^{\infty} (M(\xi|\varphi=x) - M(\xi))^2 p_{\xi\varphi} dy dx, \quad (1)$$

$$M(\xi|\varphi=x) = \int_{-\infty}^{\infty} y \frac{p_{\xi\varphi}(y, x)}{p_{\varphi}(x)} dy, \quad M\xi = \int_{-\infty}^{\infty} y p_{\xi}(y) dy,$$

$$\sigma_{\xi}^2 = M\xi^2 - (M\xi)^2 = \int_{-\infty}^{\infty} y^2 p_{\xi}(y) dy - \left(\int_{-\infty}^{\infty} y p_{\xi}(y) dy \right)^2,$$

$$\eta_{\xi\varphi}^2 = \frac{1}{\sigma_{\xi}^2} \sum_{i=0}^{n_{\varphi}} \sum_{j=0}^{n_{\xi}} (M(\xi|x_i) - M(\xi))^2 p(y_j, x_i), \quad (2)$$

$$M(\xi|x_i) = \sum_{j=0}^{n_{\xi}} y_j p(y_j|x_i), \quad M\xi = \sum_{j=0}^{n_{\xi}} y_j p(y_j),$$

$$\sigma_{\xi}^2 = M\xi^2 - (M\xi)^2 = \sum_{j=0}^{n_{\xi}} y_j^2 p(y_j) - \left(\sum_{j=0}^{n_{\xi}} y_j p(y_j) \right)^2.$$

Дисперсионный комплекс — это совокупность градаций с привлечёнными для исследования дискретными переменными или характеристиками, средними по каждой градации (частные средние) и по всему комплексу (общая средняя). Если изучается действие одного фактора, комплекс называется однофакторным, двух факторов — двухфакторным, трёх и более факторов — многофакторным.

Основными величинами однофакторного дисперсионного комплекса являются:

C_ξ — общая вариационная мера результативного признака;

C_x — факториальная мера вариации результативного признака;

C_z — случайная вариационная мера результативного признака.

В целях компактной записи основных формул дисперсионного комплекса введём следующие вспомогательные величины:

$$S_1 = \sum_{j=0}^g \sum_{i=0}^k f_{ij} \xi_i, \quad (3)$$

$$S_2 = \sum_{j=0}^g \sum_{i=0}^k f_{ij} \xi_i^2, \quad (4)$$

$$S_3 = \sum_{j=0}^g \frac{\left(\sum_{i=0}^k f_{ij} \xi_i \right)^2}{n_j}, \quad (5)$$

где ξ_i — значение результативного признака (дискретная случайная величина), изменяющегося в результате статистического влияния организованных и неорганизованных факторов, $i = 0, \dots, k$, k — количество возможных исходов результативного признака, а f_{ij} — значение частоты результативного признака ξ_i при j -ой градации, g — количество всевозможных градаций организованного факта. Как будет видно далее, в рамках построения дисперсионного комплекса квадрат корреляционного отношения сводится к отношению соответствующих вариационных мер.

Используя выше введённые обозначения, запишем для вариационных мер основные формулы однофакторного дисперсионного комплекса:

$$C_\xi = C_z + C_x;$$

$$C_\xi = S_2 - H; \quad (6)$$

$$C_z = S_2 - S_3; \quad (7)$$

$$C_x = S_3 - H. \quad (8)$$

Если любую вариационную меру разделить на общую вариационную меру, то получим коэффициент влияния фактора или сочетания факторов, равный квадрату корреляционного отношения:

$$\eta_z^2 = \frac{C_z}{C_\xi}, \quad \eta_x^2 = \frac{C_x}{C_\xi}. \quad (9)$$

А если поделить вариационную меру на соответствующее число степеней свободы, получим дисперсию:

$$\sigma_z^2 = \frac{C_z}{n - g}, \quad \sigma_x^2 = \frac{C_x}{g - 1}, \quad \sigma_\xi^2 = \frac{C_\xi}{n - 1}. \quad (10)$$

Для проверки достоверности влияния фактора или сочетания факторов используется критерий Фишера в виде отношения соответствующей факториальной дисперсии к случайной дисперсии:

$$F_x = \frac{\sigma_x^2}{\sigma_z^2}. \quad (11)$$

Алгоритм построения однофакторного дисперсионного комплекса.

1. Из исходной таблицы данных объект-свойство, размерности $n \times 2$, вычисляем значения f_{ij} .
2. По формулам (3)–(5) вычисляем вспомогательные величины S_1, S_2, S_3 .
3. Используя вычисленные S_1, S_2, S_3 по формулам (6)–(8), вычисляем вариационные меры C_x, C_y, C_z .
4. Находим квадрат корреляционного отношения η_x^2 по формуле (9), определяющий степень влияния организованного фактора.
5. Вычисляем общую σ_ξ^2 , факториальную σ_x^2 и случайную σ_z^2 дисперсии по формуле (10).
6. Для проверки достоверности влияния проводим расчёт критерия Фишера F_x , как отношение факториальной дисперсии к общей дисперсии (формула 11).
7. Проводим расчёт уровня значимости α по F_x при степенях свободы $g - 1$ и $n - g$.

Вычислительный эксперимент и полученные результаты

Тяжесть течения БА, АР и АтД на момент обследования представляли в баллах, субъективно оцениваемых самими больными. Учитывали выраженность приступов удушья, чихания, заложенности носа, зуда кожи и интенсивность кожных проявлений по шкале: 0 – отсутствие клинических симптомов, 1 – лёгкая степень выраженности симптомов, 2 – средняя (умеренная) степень выраженности, 3 – выраженные проявления. В исследовании участвовали 119 пациентов в возрасте от 18 до 32 лет. Результаты вычислительного эксперимента представлены ниже следующими таблицами.

Однофакторные дисперсионные комплексы рассчитывались и анализировались по каждому симптому в отдельности, за организованный фактор была выбрана АСИТ, проводимая в течении трёх лет в одной из групп и не проводимая в другой, получающей базисную противовоспалительную терапию без АСИТ.

Таблица 1. Таблица распределения симптома (η) «ринорея» по годам (ξ) у пациентов коморбидной аллергической БА

Распределение симптома «ринорея» по годам									
1-ая группа					2-ая группа				
$\xi \setminus \eta$	0	1	2	3	$\xi \setminus \eta$	0	1	2	3
1	2	28	25	33	1	0	10	9	12
2	45	35	8	0	2	9	11	8	3
3	68	19	1	0	3	17	12	2	0
4	77	11	0	0	4	19	6	6	0

Таблица 2. Таблица двух однофакторных дисперсионных комплексов, рассчитанных по симптому «ринорея» у пациентов аллергической БА, коморбидной с АР и АтД

Аллергический симптом – ринорея							
1-ая группа				2-ая группа			
S_1	S_2	S_3	H	S_1	S_2	S_3	H
260	526	391.9545	192.0454	134	274	192.6451	144.8064
C_ξ	C_x	C_z	η_x	C_ξ	C_x	C_z	η_x
333.9545	199.9090	134.0454	0.7737	129.1935	47.8387	81.3548	0.6085
σ_ξ^2	σ_x^2	σ_z^2	η_x^2	σ_ξ^2	σ_x^2	σ_z^2	η_x^2
0.9514	66.6363	0.3851	0.5986	1.2601	15.9462	0.67795	0.3702
F	α	$g - 1$	$n - g$	F	α	$g - 1$	$n - g$
172.9969	1	3	349	23.5210	1	3	90

Таблица 3. Таблица распределения симптома (η) «заложенность носа» по годам (ξ) у пациентов с аллергической БА, коморбидной с АР и АтД

Распределение симптома «заложенность носа» по годам лечения									
1-ая группа					2-ая группа				
$\xi \setminus \eta$	0	1	2	3	$\xi \setminus \eta$	0	1	2	3
1	0	0	35	53	1	0	0	11	20
2	14	48	20	6	2	2	17	12	0
3	42	37	9	0	3	3	18	10	0
4	57	25	6	0	4	7	19	5	0

Таблица 4. Таблица двух однофакторных дисперсионных комплексов, рассчитанных по симптому «заложенность носа» у пациентов аллергической БА, коморбидной с АР и АтД

Аллергический симптом – «заложенность носа»							
1-ая группа				2-ая группа			
S_1	S_2	S_3	H	S_1	S_2	S_3	H
427	921	773.5340	517.9801	190	386	344.8387	291.1290
C_ξ	C_x	C_z	η_x	C_ξ	C_x	C_z	η_x
403.01988	255.5539	147.4659	0.7963	94.8709	53.7096	41.1612	0.7524
σ_ξ^2	σ_x^2	σ_z^2	η_x^2	σ_ξ^2	σ_x^2	σ_z^2	η_x^2
1.1482	85.1846	0.4237	0.63409	0.7713	17.9032	0.343011	0.5661
F	α	$g - 1$	$n - g$	F	α	$g - 1$	$n - g$
201.0245	1	3	349	52.1943	1	3	90

Таблица 5. Таблица распределения симптома (η) «приступ удушья» по годам (ξ) у пациентов с аллергической БА, коморбидной с АР и АтД

Распределение симптома «приступ удушья» по годам лечения									
1-ая группа					2-ая группа				
$\xi \setminus \eta$	0	1	2	3	$\xi \setminus \eta$	0	1	2	3
1	0	0	32	56	1	0	0	9	22
2	18	46	20	4	2	1	10	14	6
3	38	41	9	0	3	1	12	17	1
4	61	23	4	0	4	1	12	11	7

Таблица 6. Таблица двух однофакторных дисперсионных комплексов, рассчитанных по симптому «приступ удушья» у пациентов с аллергической БА, коморбидной с АР и АтД

Аллергический симптом – «приступ удушья»							
1-ая группа				2-ая группа			
S_1	S_2	S_3	H	S_1	S_2	S_3	H
420	910	771.25	501.1363	244	562	503.8064	480.1290
C_ξ	C_x	C_z	η_x	C_ξ	C_x	C_z	η_x
408.8636	270.1136	138.75	0,8128	81.8709	23.6774	58.1935	0,53777
σ_ξ^2	σ_x^2	σ_z^2	η_x^2	σ_ξ^2	σ_x^2	σ_z^2	η_x^2
1.1648	90.0378	0.3987	0.6606	0.6656	7.8924	0.343011	0.4849
F	α	$g - 1$	$n - g$	F	α	$g - 1$	$n - g$
225.8247	1	3	349	16.2749	1	3	90

Таблица 7. Таблица распределения симптома (η) «зуд кожи» по годам (ξ) у пациентов с аллергической БА, коморбидной с АР и АтД

Распределение симптома «зуд кожи» по годам лечения									
1-ая группа					2-ая группа				
$\xi \setminus \eta$	0	1	2	3	$\xi \setminus \eta$	0	1	2	3
1	0	22	54	12	1	0	9	15	7
2	36	39	12	1	2	0	15	14	2
3	61	25	2	0	3	6	9	13	3
4	67	21	0	0	4	3	11	12	5

Таблица 8. Таблица двух однофакторных дисперсионных комплексов, рассчитанных по симптому «зуд кожи» у пациентов с аллергической БА, коморбидной с АР и АтД

Аллергический симптом – «зуд кожи»							
1-ая группа				2-ая группа			
S_1	S_2	S_3	H	S_1	S_2	S_3	H
282	496	377.2045	225.9204	203	413	336.6774	332.3306
C_ξ	C_x	C_z	η_x	C_ξ	C_x	C_z	η_x
270.0795	151.2840	118.7954	0,7484	80.6693	4.3467	76.3225	0,2321
σ_ξ^2	σ_x^2	σ_z^2	η_x^2	σ_ξ^2	σ_x^2	σ_z^2	η_x^2
0.7694	50.4280	0.3413	0.56014	0.6558	1.4489	0.6360	0.053884
F	α	$g - 1$	$n - g$	F	α	$g - 1$	$n - g$
225.8247	1	3	349	2.2781	1	3	90

Таблица 9. Таблица распределения симптома (η) «выраженность кожных проявлений» по годам (ξ) у пациентов с аллергической БА, коморбидной с АР и АтД

Распределение симптома «выраженность кожных проявлений» по годам лечения									
1-ая группа					2-ая группа				
$\xi \setminus \eta$	0	1	2	3	$\xi \setminus \eta$	0	1	2	3
1	0	4	70	14	1	0	0	30	1
2	17	46	17	8	2	2	10	16	3
3	45	41	2	0	3	1	12	16	2
4	60	27	1	0	4	1	10	17	3

Таблица 10. Таблица двух однофакторных дисперсионных комплексов, рассчитанных по симптому «выраженность кожных проявлений» у пациентов с аллергической БА, коморбидной с АР и АтД

Аллергический симптом – «выраженность кожных проявлений»							
1-ая группа				2-ая группа			
S_1	S_2	S_3	H	S_1	S_2	S_3	H
364	676	548.6136	376.4090	217	429	383.1935	379.75
C_ξ	C_x	C_z	η_x	C_ξ	C_x	C_z	η_x
299.5909	172.2045	127.3863	0,7581	49.25	3.4435	45.8064	0,2644
σ_ξ^2	σ_x^2	σ_z^2	η_x^2	σ_ξ^2	σ_x^2	σ_z^2	η_x^2
0.8535	57.4015	0.3660	0.5748	0.4004	1.1478	0.3817	0.0699
F	α	$g - 1$	$n - g$	F	α	$g - 1$	$n - g$
156.8121	1	3	349	3.007	1	3	90

Таблица 11. Таблица распределения уровней фармакотерапии (η) по годам (ξ) у пациентов с аллергической БА, коморбидной с АР и АтД

Распределение уровней фармакотерапии по годам лечения							
1-ая группа				2-ая группа			
$\xi \setminus \eta$	0	1	2	3	$\xi \setminus \eta$	2	3
1	0	0	77	11	1	24	7
2	2	21	65	0	2	29	2
3	33	15	40	0	3	29	2
4	53	3	32	0	4	23	8

Таблица 12. Таблица двух однофакторных дисперсионных комплексов, рассчитанных по уровням к требованию в фармакотерапии у пациентов с аллергической БА, коморбидной с АР и АтД

Уровни требуемой фармакотерапии							
1-ая группа				2-ая группа			
S_1	S_2	S_3	H	S_1	S_2	S_3	H
500	994	810.0454	3710.2272	267	591	575.9032	574.9112
C_ξ	C_x	C_z	η_x	C_ξ	C_x	C_z	η_x
283.7727	99.8181	183.9545	0,5930	16.0887	0.9919	15.0967	0,2483
σ_ξ^2	σ_x^2	σ_z^2	η_x^2	σ_ξ^2	σ_x^2	σ_z^2	η_x^2
0.8084	33.2727	0.5286	0.351754	0.1308	0.9919	0.123744	0.0616
F	α	$g - 1$	$n - g$	F	α	$g - 1$	$n - g$
62.9444	1	3	349	3.007	0.994575	2	90

Анализ полученных результатов и выводы

В 1-ой группе (пациенты на фоне базисной противовоспалительной терапии (БПВТ) получали аллергенспецифическую иммунотерапию (АСИТ)) по всем клиническим проявлениям бронхиальной астмы, аллергического ринита и атопического дерматита к окончанию 3-хлетнего периода наблюдения прослеживаются достоверные различия по отношению к исходным показателям.

При этом во 2-ой группе отмечено отсутствие статистически значимых различий частоты обострений БА, степени выраженности кожного зуда, объёма фармакотерапии, показателей ОФВ₁ и АСТ к окончанию третьего года терапии. В частности: в динамике ежегодно в 2 раза увеличивается количество пациентов с купированием ринореи как одного из симптомов АР, который к окончанию третьего года комбинированной терапии (БПВТ+АСИТ) полностью исчезает у 87,5 % пациентов, а у 12 % остаётся лёгкая эпизодическая его форма.

У пациентов 2-ой группы также отмечен хороший эффект на фоне продолжающейся БПВТ, к концу третьего года базисной противовоспалительной терапии ринорея купирована в 61 % случаях, лёгкая её форма зарегистрирована у 19 % больных, однако ещё у 19 % пациентов остаётся средне-выраженная её интенсивность. Статистически значимое снижение выраженности симптомов заложенности носа у пациентов 1-ой группы по сравнению с пациентами 2-ой группы проявлялось к концу второго курса терапии и сохранялось к окончанию 3-го курса. У половины пациентов обеих групп к концу второго года лечения достигнуто купирование заложенности носа. К окончанию исследования процент отличных результатов в 1-ой группе увеличился с 50,4 % до 64,8 %, у 28 % сохранялись лёгкие проявления, в 7 % случаев — заложенность носа была средней степени выраженности, требующая непрерывной противовоспалительной терапии. При этом у 35,8 % пациентов 2-ой группы к окончанию исследования заложенность носа возобновилась, лёгкая её форма регистрировалась в 61 % случаев, среднетяжёлая — в 16 %.

Динамика частоты приступов бронхиальной астмы показательна спустя два года терапии у пациентов обеих групп. У 52 % больных 1-ой группы и 33 % — 2-ой группы достигнуто купирование приступов удушья. В последующем количество пациентов с полным купированием удушья увеличивается в 1-ой группе и к окончанию 3-го года терапии достигает 69,4 %, при этом во 2-ой группе число пациентов с отсутствием приступов бронхиальной астмы резко уменьшается и достигает 3 %, практически равномерно распределяясь в лёгкую, умеренную и выраженную степень (38,7 %, 35,5 %, 22,6 % соответственно).

Данные по анализу интенсивности зуда кожи свидетельствуют об эффективности проводимой терапии у пациентов 1-ой группы — так, к концу 3 курса терапии 76,1 % пациентов отметили полное его купирование, при этом 23,9 % человек беспокоило эпизодическое его возобновление. У пациентов 2-ой группы добиться купирования зуда удалось лишь в 10 % случаях, в 35,5 % — зуд носил эпизодический характер, однако у 38,7 и 16 % больных кожный зуд сохранялся с умеренной и высокой степенью выраженности.

Использование однофакторного дисперсионного анализа позволило зафиксировать положительную динамику уменьшения клинических проявлений БА и коморбидной с ней патологии (АР и АтД) на протяжении всего трёхлетнего периода АСИТ в комплексе с БПВТ. Особый интерес вызвала возможность проследить изменения качественных признаков по степени выраженности, а не только по наличию или отсутствию симптома.

Комбинированная терапия (БПВТ+ АСИТ) у пациентов с аллергической БА средней степени тяжести, коморбидной с АР и АтД, при наличии поливалентной сенсибилизации к бытовым и пыльцевым аллергенам, через 3 года от начала комплексной терапии позволяет достичь полного купирования клинических проявлений БА (86,3 %), с отменой БПВТ в 63,6 % случаев.

Улучшение течения коморбидной патологии на фоне комбинированной БПВТ и АСИТ к окончанию 3-го курса терапии даёт максимальный клинический эффект в виде отсутствия обострений кожных проявлений (76,1 %) и полного купирования назальной обструкции (64,8 %).

ЛИТЕРАТУРА

1. Bousquet J., Gaugris S., Kocevar V.S. et.al. Increased risk of asthma attacks and emergency visits among asthma patients with allergic rhinitis: a subgroup analysis of the investigation of montelukast as a partner agent for complementary therapy // Clin Exp Allergy. 2005. V. 35(6). P. 723–727. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2005.02251.x.
2. Pfaar O., Demoly P., Gerth van Wijk R. et al.; European Academy of Allergy and Clinical Immunology. Recommendations for the standardization of clinical outcomes used in allergen immunotherapy trials for allergic rhinoconjunctivitis: an EAACI Position Paper // Allergy. 2014. V. 69(7). P. 854–67. DOI: 10.1111/all.12383.
3. Павлова К.С., Курбачева О.М. Патогенетическая терапия аллергических заболеваний: возможности АСИТ в России // Эффективная фармакотерапия. Аллергология и иммунология. 2012. № 2(2). P. 10–35.
4. Козулина И.Е., Павлова К.С., Курбачева О.М. Клиническая эффективность подкожной и сублингвальной аллергенспецифической иммунотерапии аллергического ринита и конъюнктивита // Российский аллергологический журнал. 2016. № 6. С. 63–69.
5. Zielen S., Kardos P., Madonini E. Steroid-sparing effects with allergen-specific immunotherapy in children with asthma: a randomized controlled trial // J. Allergy Clin Immunol. 2010. V. 126(5). P. 942–951. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.06.002.
6. Brozek J.L., Bousquet J., Baena-Cagnani C.E. et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision // J. Allergy Clin Immunol. 2010. V. 126(3). P. 466–542. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.06.047.
7. Canonica G.W., Cox L., Pawankar R. et al. Sublingual immunotherapy: World Allergy Organization position paper 2013 update // World Allergy Organ J. 2014. V.7(1). DOI: 10.1186/1939-4551-7-6.
8. Гущин И.С., Курбачева О.М. Аллергия и аллергенспецифическая иммунотерапия. М. : «Фармарус Принт Медиа», 2010. 228 с.
9. Черняк Б.А., Сукманская Е.О. Эффективность специфической иммунотерапии в сочетании с ингаляционными кортикостероидами при атопической бронхиальной астме среднетяжёлого течения // Аллергология. 1999. № 1. С. 4–10.

10. Compalati E., Rogkakou A., Passalacqua G. et al. Evidences of efficacy of allergen immunotherapy in atopic dermatitis: an updated review // *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2012. V. 12(4). P. 427–460. DOI: 10.1097/ACI.0b013e328354e540.
11. Novak N., Bieber T., Hoffmann M. Efficacy and safety of subcutaneous allergen-specific immunotherapy with depigmented polymerized mite extract in atopic dermatitis // *J. Allergy Clin Immunol*. 2012. V. 130(4). P. :925–956. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.08.004
12. Nelson H.S. Subcutaneous injection immunotherapy for optimal effectiveness // *Immunol Allergy Clin North Am*. 2011. V. 31(2). P. 211–237. DOI: 10.1016/j.iac.2011.02.010.
13. Jutel M., Agache I., Bonini S. et al. International consensus on allergy immunotherapy // *J. Allergy Clin Immunol*. 2015. V. 136(3). P. 556–624. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.04.047.
14. Abramson M.J., Puy R.M., Weiner J.M. Injection allergen immunotherapy for asthma // *Cochrane Database Syst Rev*. 2010. V. 4(8). DOI: 10.1002/14651858.
15. Jacobsen L., Wahn U., Bilo M.B. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy // *Clin Transl Allergy*. 2012. V. 2. DOI: 10.1186/2045-7022-2-8.
16. Плохинский Н.А. Алгоритмы биометрии. М. : Изд-во Моск. гос. ун-та, 1980. 150 с.
17. Плохинский Н.А. Биометрия. Новосибирск : СО АН СССР, 1961. 364 с.
18. Крамер Г. Математические методы статистики. М. : Мир, 1975. 648 с.

BUILDING OF DISPERSION COMPLEXES FOR ESTIMATION OF EFFICIENCY OF IMMUNOTHERAPY OF ALLERGIC BRONCHIAL ASTHMA

V.V. Golyapin¹

Ph.D. (Phys.-Math.), Associate Professor, e-mail: golyapin@mail.ru

V.A. Shovin¹

Researcher, e-mail: v.shovin@mail.ru

E.V. Nadey²

Assistant, e-mail: elenanadei@gmail.com

V.I. Sovalkin²

M.D., Professor, e-mail: vsovalkin@mail.ru

G.I. Nechaeva²

M.D., Professor, e-mail: profnechaeva@yandex.ru

¹Omsk Branch of the Federal State budget institution S.L. Sobolev Institute of Mathematics of Siberian Branch of the RAS, Omsk, Russia

²Federal State Budget Educational Institution of Higher Education "Omsk State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation

Abstract. In this article, the efficacy of allergen-specific immunotherapy (ASIT) of allergic bronchial asthma (BA), comorbid with allergic rhinitis (AP) and atopic dermatitis (ATD) over a three-year period by means of a single-factor variance analysis of multigradation features was evaluated

Keywords: correlation relation, organized factors, discrete values, variance analysis, bronchial asthma, allergy, allergen-specific immunotherapy.

Дата поступления в редакцию: 01.03.2018