

**МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ
КАТЕДРА ПО АЛЕРГОЛОГИЯ**

Д-р ПЛАМЕНА ИВАНОВА НОВАКОВА-ТРАЯНОВА

**„ КЛИНИЧНА И ИМУНОЛОГИЧНА ОЦЕНКА НА
ДЪЛГОСРОЧЕН ЕФЕКТ ОТ АЛЕРГЕН
СПЕЦИФИЧНА ИМУНОТЕРАПИЯ ПРИ
ПАЦИЕНТИ С АЛЕРГИЧЕН РИНИТ”**

**АВТОРЕФЕРАТ НА ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД
за присъждане на научна и образователна
степен ”ДОКТОР”**

Научен ръководител:

проф. д-р Мария Тончева Стаевска, дм

Научно жури:

**Вътрешни членове: Проф. Д-р Венцислава
Пенчева Пенчева- Генова, д.м; Катедра по
пропеедвтика на вътрешните болести на
Медицински факултет при МУ**

Външни членове:

- 1. Доц. Д-р Емил Славовов Славов, дм;
Тракийски университет- Стара Загора**
- 2. Доц. Д-р Димитър Димитров Пазарджиклиев,
дм; Медицински университет- Пловдив**

3. Доц. Д-р Георги Стоянов Николов, дм;
Национален център по заразни и паразитни
болести, гр. София

4. Проф. Д-р Димо Митев Димов, дм;
Тракийски университет- Стара Загора

Резервни членове:

1. Проф. Д-р Огнян Георгиев, дм

2. Проф д-р Карен Джамбазов, дм

София
2023 год.

Дисертационният труд е написан на 193 сандартни страници А4.
Онагледен е с 34 фигури, 32 таблици и 5 приложения. Цитирани са 173
литературни източника.

Във връзка с дисертационния труд са направени 3 публикации в
списания и 6 научни съобщения на международни конгреси.

Защитата на дисертационния труд ще се проведе на 23.04.2024 год.
от 11:00ч. в аудоторията на Катедра по Алергология на открито заседание
на научното жури.

Докторантът е зачислен към Клиничен Център по Алергология на Медицински Факултет при Медицински Университет - София със Заповед № РК36-85/24.01.2019 год на Ректора на МУ – София.

Дисертационният труд е обсъден, одобрен и насрочен за защита от катедрен съвет на Катедра по Алергология, проведен на 12.12.2023 год.

Съдържание:	стр.
Увод	4
Цел.....	6
Задачи.....	6
Материал и методи.....	6
Резултати.....	11
I. Валидиране на въпросник за оценка на удовлетвореност от алергенна имунотерапия.....	11
II Оценка на дългосрочен ефект от алергенна имунотерапия при алергичен ринит чрез стандартизирани клинични показатели.....	12
1. Тежест на алергичен ринит – оценка.....	12
2. Оценка на качество на живот.....	21
3. Оценка на контрол на алергичен ринит.....	25
4. Удовлетвореност от алергенна имунотерапия.....	26
III. Оценка на имунологични биомаркери за мониториране на дългосрочна клинична ефикасност на алергенна имунотерапия.....	31
1. Оценка на серумни нива на sIgG4.....	31
2. Оценка на серумни нива на общи и специфични IgE.....	33
3. Съотношение sIgG4/sIgE.....	35
IV Установяване и анализиране на връзка между имунологични биомаркери и клинични изходи от алергенна имунотерапия.....	37
Генерални изводи и препоръки.....	44
Приноси.....	45
Публикации свързани с дисертационния труд.....	46

УВОД

Алергичният ринит- Ig-E медирано възпаление на носната лигавица, което възниква при контакт с алерген и е най-честото алергично заболяване. Засяга до 40% от общата популация. Ринитът е съществен здравен проблем, но не само заради големия брой пациенти, които страдат от него. Значимостта на ринита се определя и от сериозното неблагоприятно въздействие, което той оказва както върху здравето на пациентите, така и върху качеството им на живот. Алергичният ринит е свързан със значителни директни разходи и има висока здравна и социална цена. Той е и значим рисков фактор за развитие на бронхиална астма. Всичко това обяснява големия интерес в разкриването на подлежащите механизми на алергичния ринит и възможностите за лечение. Сериозно място в това лечение заема алергенната имунотерапия, която е един от стълбовете в терапевтичния подход към пациенти с IgE-медирана алергия.

Проведена субкутанно или сублингвално, алергенната имунотерапията е доказано ефикасно лечение на алергичния ринит. Тя води до сигнификантно намаляване на симптомите, на нуждите от фармакотерапия, както и до значително подобряване на качеството на живот. До момента това е и единствената модифицираща заболяването стратегия, която може да индуцира имунологичен толеранс и да осигурява дълготраен ефект и след приключване на лечението. Съществуващите сложните взаимодействия между имунна система, алергени, симптоми и алергенни ваксини обаче, обуславят разликите в терапевтичния отговор при различните пациенти, провеждащи имунотерапия. Това определя и нуждата от биологични маркери, които да са предиктивни за успешен терапевтичен отговор и да служат за проследяване на клиничен ефект на алергенна имунотерапия.

В тази връзка Европейската Академия по Алергология и Клинична Имунология препоръча клинични изходи и имунологични биомаркери за отчитане на ефект от алергенна имунотерапия при алергичен ринит. При целенасоченото търсене в медицинската литература обаче бяха установени сравнително малко публикации, свързани с дългосрочна клинична оценка на ефекта от алергенна имунотерапия при алергичен ринит. Още по-ограничени на брой се оказаха проучванията, оценяващи корелация между клинични и имунологични показатели. В световната литература все още няма и достатъчно публикувани данни върху комплексната дългосрочна оценка на клиничните показатели и корелацията им с имунологичните биомаркери. Недостатъчни са и проучванията тип „реален живот” върху дългосрочен ефект на алергенната имунотерапия при пациенти с алергичен ринит. За България такива изследвания не са публикувани.

Поради тези причини беше взето решение, чрез проучване под формата на дисертационен труд, да оценим дългосрочния ефект на алергенната имунотерапия при пациенти с алергичен ринит като използваме препоръчани от Европейската Академия клинични и имунологични показатели и като изследваме корелационната зависимост между тях. Такъв тип проучване се провежда за пръв път в нашата страна, а за някои от анализиранияте корелации до момента няма намерени публикации в достъпната медицинска литература. Считаме, че с резултатите от дисертационния труд значително ще се обогатят наличните към момента данни върху ефекта на имунотерапията и нейните дългосрочни ползи при алергичен ринит. Желанието ни е и да бъде насърчено по-широкото прилагане на такъв вид терапия за повлияване на алергичните заболявания.

ЦЕЛ НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

Целта на дисертационния труд е оценка на дългосрочен ефект от алергенна имунотерапия при пациенти с алергичен ринит чрез клинични и имунологични показатели.

ЗАДАЧИ НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

За постигане на целта на дисертационния труд, бяха поставени следните за решаване задачи:

1. Валидиране на въпросник за оценка на удовлетвореност от алергенна имунотерапия.
2. Оценка на дългосрочен ефект от алергенна имунотерапия при алергичен ринит чрез стандартизирани клинични показатели.
3. Оценка на имунологични биомаркери за мониториране на дългосрочна клинична ефикасност на алергенна имунотерапия.
4. Установяване и анализиране на връзка между имунологични биомаркери и клинични изходи от алергенна имунотерапия.

МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

I. Обект на наблюдение.

Група пациенти с диагностициран алергичен ринит (риноконюнктивит) с/без астма и проведена алергенна имунотерапия (АИТ). Пациентите са подбрани по метода на случайния подбор.

За обособяване на обекта на наблюдение бяха използвани следните включващи и изключващи критерии:

1. Включващи критерии:

1.1. Пациенти ≥ 18 години, мъже и жени;

1.2. Пациенти с алергичен ринит, които са провеждали поне три годишен курс на АИТ.

Според типа на имунотерапия, пациентите бяха обособени в следните групи:

1.2.1. Пациенти, провели субкутанна имунотерапия (СКИТ)

1.2.2. Пациенти, провели сублингвална имунотерапия (СЛИТ)

Според вида на АИТ пациентите бяха обособени в следните групи:

1.2.3. Проведена АИТ с тревен полен

1.2.4. Проведена АИТ с микрокърлежи.

1.3. Пациенти с алергичен ринит, приключили АИТ преди две или повече години.

Допълнително, според срока от приключване на имунотерапията, пациентите бяха разделени на три групи:

1.3.1. Пациенти, приключили до 4 години,

1.3.2. Пациенти, приключили от 5 до 7 години,

1.3.3. Пациенти, приключили преди 8 или повече години

1.4. Подписано от участниците информирано съгласие

За реализиране на имунологичната част от дисертационния труд беше обособена подгрупа от 85 пациента, дали съгласие за изследване на имунологични биомаркери за оценка на АИТ.

2. Изключващ критерии:

2.1. Пациенти с алергичен ринит, които са провеждали имунотерапия по-малко от три години.

2.2. Пациенти с алергичен ринит, приключили АИТ в срок под две години.

2.1. Алергенна имунотерапия с алергени, различни от посочените по-горе.

В реализацията на настоящия дисертационен труд бяха включени 153 пациента с алергичен ринит, които отговаряха на включващите и нямаха изключващи критерии.

Възрастовата и полова характеристика на пациентите е представени в **табл. 1**. От тях 70 (45,75%) са били с диагностицирана съпътстваща бронхиална астма преди началото на алергенна имунотерапия.

Пациенти: възрастово-полова характеристика.		Таблица 1.		
пол	брой (%)	възраст (в години)		
		интервал	средна	Std. dev
мъже	101 (66,01 %)	18 - 62	34,08	11,67
жени	52 (39,99 %)	19 - 58	33,54	11,09
total: 153				
Std. dev. – стандартно отклонение				

Както беше посочено по-горе, според срока на приключване на имунотерапия бяха обособени три групи пациенти. Разпределение на пациентите според този обективен фактор е представено в табл. 2.

Пациенти: разпределение според срока на приключване	Таблица 2.
Срок (в години):	брой
до 4-ри	37
5 - 7	60
≥ 8	56
	Общо: 153

Втори обективен фактор, по който беше направено разпределение на пациентите, е вида на алергенната имунотерапия – микрокърлежи и тревен полен. Разпределение на пациентите според този критерий е представено в

табл. 3. При 89 пациента е провеждана имунотерапия с тревен полен, а при останалите 64 тя е била с микрокърлежи.

Всяка от двете групи, беше допълнително разделена според типа на прилаганата имунотерапия: СЛИТ или СКИТ. СЛИТ е била прилагана при 117 от пациентите, а при останалите 36 - СКИТ. Разпределението е представено на таблица 3.

Пациенти с алергичен ринит: вид и тип на проведена имунотерапия			Таблица 3.
вид имунотерапия	брой (%)	тип имунотерапия	
		СЛИТ	СКИТ
микрокърлежи	64 (41,83 %)	36 (56,25 %)	28 (43,75 %)
тревен полен	89 (58,17 %)	81 (91,30 %)	8 (8,7 %)
	общо: 153	117 (76,47 %)	36 (23,53 %)

II. Единици на наблюдение:

1. База за провеждане (Техническа единица):

1.1. Клиника по Клинична Алергология, УМБАЛ „Александровска“, гр. София

1.2. Национална референтна лаборатория по имунология.- Национален център по заразни и паразитни болести, гр. София

2. Логическа единица:

Пациенти с алергичен ринит и проведена АИТ, преминали през техническата единица

III. Признаци на наблюдение:

1. Факториални признаци:

1.1. Пол;

1.2. Възраст;

1.3. Коморбидна астма преди начало на АИТ;

1.4. Вид на провеждана АИТ;

1.5. Тип на провеждане на АИТ;

1.6. Време от приключване на АИТ;

2. Резултативни признаци

2.1. Комбиниран симптоматичен и медикаментозен скор;

2.2. Тежест на алергичен ринит;

2.3. Качество на живот;

2.4. Контрол на алергичен ринит;

2.5. Удовлетвореност на пациентите от проведена АИТ;

2.6. Серумни нива на специфични IgG4 (sIgG4); общи IgE (tIgE) и специфични IgE (sIgE0, както и на съотношението sIgE/tIgE и sIgG4/sIgE;

2.7. Асоциация между клинични и имунологични показатели за оценка на ефект от АИТ.

IV. Време на наблюдение:
Януари 2019 - Февруари 2022

МЕТОДИ.

I. Клиничен метод:

1. Метод за установяване на здравословното състояние на пациентите

1.1. Анамнеза

1.2. Физикален преглед

2. Метод за валидиране на въпросник Satisfaction Scale for Patients Receiving Allergen Immunotherapy (ESPIA) за оценка на удовлетвореност от АИТ

3. Методи за оценка на тежест на алергичен ринит

3.1. Оценка на комбиниран симптомни и медикаментозен скор

Оценката на комбинирания симптомни и медикаментозен скор (CSMS) в дисертационния труд е извършена според препоръките на Европейската академия по алергология и клинична имунология (EAACI).

3.1.1. Измерване на дневен симптомни скор (dSS).

3.1.2. Измерване на дневен медикаментозен скор (dMS).

Стойността на CSMS може да варира от 0 до 6. Получените стойности за всеки оценен ден се сумират и разделят на броя на дните.

3.2. Самооценка на пациента за тежестта на ринит по визуално – аналогова скала (BAS)

Използван е класическият модел на BAS като психометрична оценка на дискомфорт. Алергичен ринит, оценен със стойност по психометричната скала < 5 см. се приема за „лек“, а ≥ 5 см. - за „умерено тежък/тежък“.

4. Метод за оценка на качеството на живот на пациентите с алергичен ринит

За оценка на качеството на живот на пациентите с алергичен ринит беше използван въпросникът за качество на живот при риноконюнктивит - Quality of Life Questionnaire (RQLQ®) на Elizabeth Juniper.

За нуждите на дисертационния труд беше избрана версията, прилагана от интервюиращ, валидирана на български език през месец юли 2004г. след получено лично съгласие от автора.

5. Метод за оценка на контрол на алергичен ринит

Оценката на контрола на алергичния ринит беше проведена с помощта на официално валидиран на български език тест за оценка на контрола на ринит - Rhinitis Control Assessment Test (RCAT).

6. Методи за оценка на удовлетвореност на пациентите от алергенната имунотерапия

6.1. Оценка, извършена посредством въпросника ESPIA - болест-специфичен въпросник за оценка на удовлетвореността от алергенна имунотерапия както субкутанна, така и сублингвална.

Предназначен е за пациенти ≥ 18 год, провеждащи както субкутанна, така и сублингвална имунотерапия. Използвана беше версия на български език, валидирана при разработване на дисертационния труд.

6.2. Самооценка на пациента за удовлетвореност от алергенна имунотерапия по визуално – аналогова скала.

Използван е класическият модел на VAS като психометрична оценка на удовлетвореност. Скалата представлява хоризонтална линия с дължина 10 см. без включване на вертикални линии и допълнителна информация. Върху нея пациентите маркират с вертикална линия своята глобална оценка на удовлетвореност от „0” – неудовлетворен до „10” – максимално удовлетворен.

II. Имунологичен метод:

За постигане на поставените задачи в дисертационния труд бяха изследвани следните имунологични биомаркери в серум:

- специфични IgG4 (в mgA/L) към тревен полен
- специфични IgG4 (в mgA/L) към микрокърлежи на домашния прах
- специфични IgE (в kUA/L) към тревен полен
- специфични IgE (в kUA/L) към микрокърлежи на домашния прах
- общи IgE (в kU/L).

Бяха използвани реактиви на фирма Phadia. Изследването на изброените биомаркери беше осъществено с апарат ImmunoCAP 100 посредством fluorimetric enzyme-linked immunoassay метод.

След получаване на апаратните резултати бяха калкулирани следните съотношения:

- специфични (s) към общи (t) IgE. Съотношението беше изчислено както следва: $sIgE / tIgE \times 100$,
- $sIgG4/sIgE$. Преди изчисляване на това съотношение, стойностите както на $sIgG4$, така и на $sIgE$ бяха конвертирани в $\mu g/L$ Конвертирането на IgE беше изчислено като $1 kU/L = 2.42 \mu g/L$.

III. Социологичен метод:

1. Стандартно интервю
2. Самооценка на тежест
3. Самооценка на качество на живот
4. Самооценка на контрол;
5. Самооценка на удовлетвореност.

III. Статистически метод

1. Вариационен анализ;
2. Алтернативен анализ;
3. Дисперсионен анализ;
4. Корелационен анализ.

Статистическата обработка на данните в дисертационния труд е осъществена чрез компютърните програми Microsoft Office Excel и IBM SPSS Statistics 20.

РЕЗУЛТАТИ

ЗАДАЧА I ВАЛИДИРАНЕ НА ВЪПРОСНИК ЗА ОЦЕНКА НА УДОВЛЕТВОРЕНОСТ ОТ АЛЕРГЕННА ИМУНОТЕРАПИЯ

I. ПРОЦЕС НА ВАЛИДИРАНЕ НА ВЪПРОСНИК ЗА ОЦЕНКА НА УДОВЛЕТВОРЕНОСТ ОТ АЛЕРГЕННА ИМУНОТЕРАПИЯ

За да стане възможна цялостна оценка на АИТ според препоръките на ЕААСІ беше необходимо да разполагаме със стандартизирани и валидирани инструменти за оценка, което би позволило сравнение на резултати с други проучвания и формулиране на изводи. По тази причина беше взето решение за извършване на превод и лингвистично валидиране на въпросник за оценка на удовлетвореност от АИТ - Sataction Scale for Patients Receiving Allergen Immunotherapy (ESPIA), предложен в консенсус на ЕААСІ като специфичен инструмент за оценка на този показател [9].

За реализиране на тази задача, беше осъществен контакт с водещия автор на колектива, създаде оригиналния въпросник- Justicia JL. След комуникация и обсъждане на целите, беше получено разрешение за започване на процедурата.

Реализацията на настоящата задача премина през няколко етапа и процедури.

1. Лингвистично валидиране

1.1. Превод от испански на български език (forward – прав превод)

Беше изпълнено изискването преводите да се извършват от поне двама независими преводачи, които превеждат на майчин език – български за правия (forward) превод. Успоредно беше извършен превод на публикувания от авторите на въпросника вариант на английски език.

1.2. Анализ от комисия за оценка

Задачата на комисията беше да оцени направените преводи, сравнени с първичните източници. За точното изпълнение на задачата в състава на комисията бяха включени медицински психолог, медицински специалисти с владеене на английски и испански език, лингвист и графичен дизайнер.

Според протоколите за лингвистично валидиране целта на комисията е да избере окончателен вариант, който трябва точно да предаде смисъла на оригиналния текст по достъпен и разбираем за таргетната група пациенти в дадена страна, в случая България, начин. От комисията беше предложена окончателна версия на превод.

1.3. Превод от български на испански език (backward)

Преводът беше извършен от преводач с майчин език испански.

1.4. Когнитивен дебрифинг

Когнитивният дебрифинг беше следваща важна и задължителна процедурата по лингвистично валидиране. Тя имаше за цел да установи

дали предложеният от комисията по оценка вариант е разбираем и ясен за групата пациенти, за които е предназначен и дали съвпада с идеята на авторите на оригинала.

За провеждането на тази оценка въпросникът беше предоставен на пациенти ≥ 18 годишна възраст, които са провеждали или провеждат АИТ, за да го попълнят. След това беше осъществен разговор с цел анализ и оценка на начина на формулиране на въпроси и отговори, затруднения в разбиране на смисъла им. След всеки отговор бяха задавани въпроси като: „Как разбирате този въпрос/отговор?“, „Кое Ви затрудни във въпроса?“ и др. Всеки отговор беше записван и в последствие анализиран.

1.5. Хармонизация.

Процедурата завърши с изработване на окончателна българска версия на въпросника ESPIA.

2. Контакт с авторите на оригиналния въпросник.

2.1. Протоколът от цялата процедура, анализът от когнитивния дебрифинг, обратният превод и окончателната българска версия бяха предоставени на авторския колектив.

2.2. Екипът, извършил лингвистичното валидиране на въпросника, получи разрешение от авторите за неговото прилагане и съответно публикуване на резултати.

Оригиналният въпросник, и българският му вариант са представени в приложения 4 и 5.

Анализът на резултатите от задачата за валидиране на въпросник за оценка на удовлетвореност от АИТ ESPIA дава основание да бъдат направени следните изводи:

- 1.** Лингвистичното валидиране на ESPIA осигурява инструмент за обективизиране и измерване на удовлетвореността според европейските стандарти.
- 2.** Предложеният вариант на оригиналния въпросник ESPIA е ясен, разбираем и лесен за попълване.
- 3.** Валидирането на въпросника го прави достъпен за използване и на български език.

ЗАДАЧА II

ОЦЕНКА НА ДЪЛГОСРОЧЕН ЕФЕКТ ОТ АЛЕРГЕННА ИМУНОТЕРАПИЯ ПРИ АЛЕРГИЧЕН РИНИТ ЧРЕЗ СТАНДАРТИЗИРАНИ КЛИНИЧНИ ПОКАЗАТЕЛИ

I. ТЕЖЕСТ НА АЛЕРГИЧЕН РИНИТ - ОЦЕНКА

1. СИМПТОМЕН, МЕДИКАМЕНТОЗЕН И КОМБИНИРАН СИМПТОМЕН И МЕДИКАМЕНТОЗЕН СКОР

При всеки от пациентите, включени в дисертационния труд, беше определен симптом, медикаментозен и съответно комбиниран

симптомен и медикаментозен скор. Анализът на всеки един от тези три вариращи признака беше осъществен спрямо няколко определящи фактора. Първият от тези фактори беше “срок от приключване на имунотерапия”. Средните стойности на вида скор, спрямо продължителността на периода след приключване на АИТ са представени в табл. 4, а тяхното графично изображение е демонстрирано чрез фигури 1,2,3.

Симптомен, медикаментозен и комбиниран скор според срока от приключване на имунотерапия.				Таблица 4.
срок от приключване на имунотерапия		симптомен скор	медикаментозен скор	комбиниран скор
до 4-ри години	средна стойност	0,49	0,63	1,12
	брой пациенти	37	37	37
	Std.Dev.	0,38	0,74	1,01
5 - 7 години	средна стойност	0,51	0,46	0,97
	брой пациенти	60	60	60
	Std.Dev.	0,55	0,65	0,98
>/= 8 години	средна стойност	0,43	0,36	0,79
	брой пациенти	56	56	56
	Std.Dev.	0,49	0,60	1,02
общо	средна стойност	0,47	0,46	0,93
	брой пациенти	153	153	153
	Std.Dev.	0,49	0,66	1,01

Вариационният анализ на симптомния скор (според срок от приключване на имунотерапия) не установи сигнификантно различие между която и да е от групите пациенти ($p = 0,435$).

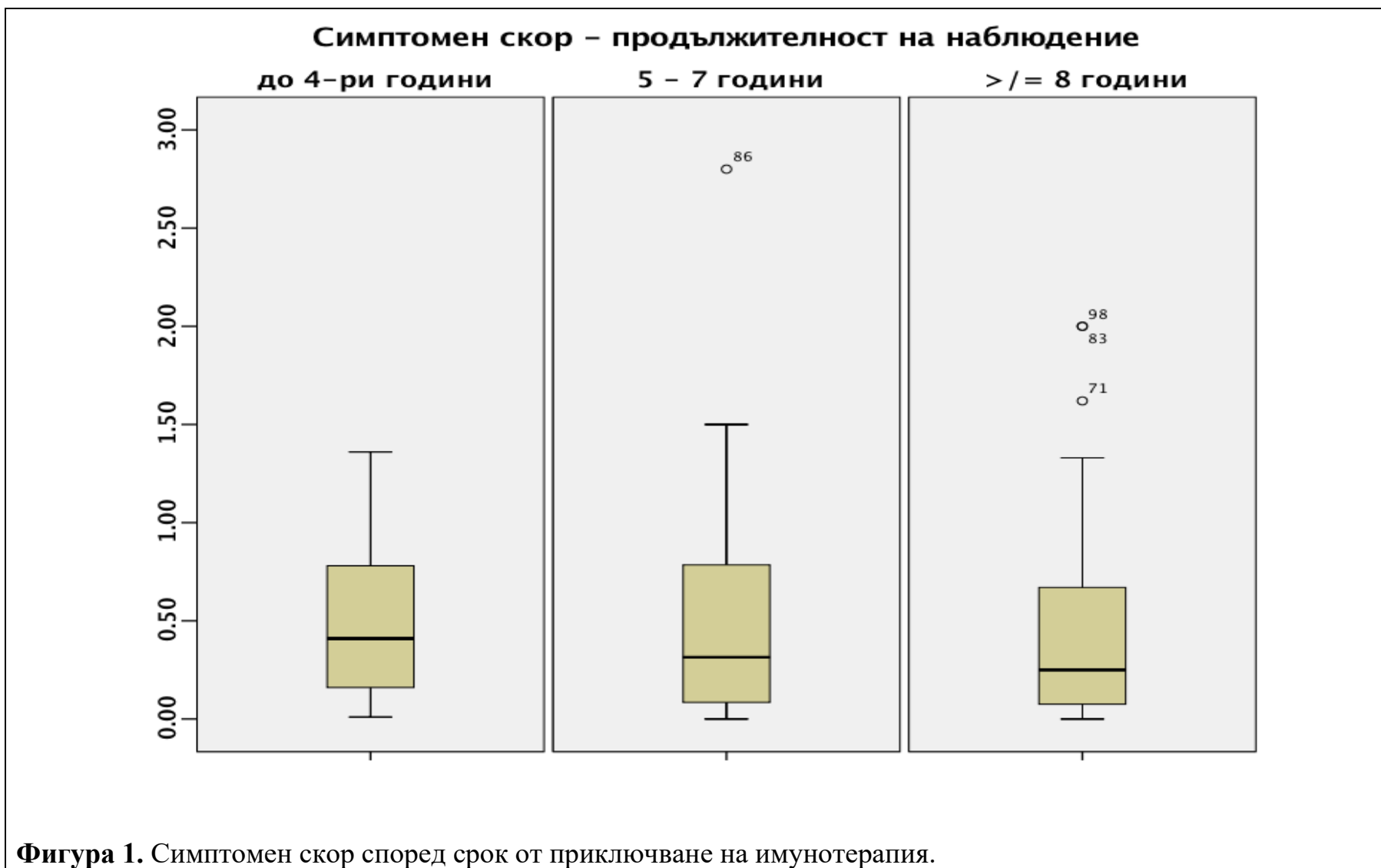
При анализа на медикаментозния скор също не беше установено сигнификантно различие между пациентите от която и да е група (според срок от приключване на имунотерапия) – $p = 0,724$ (табл. 5).

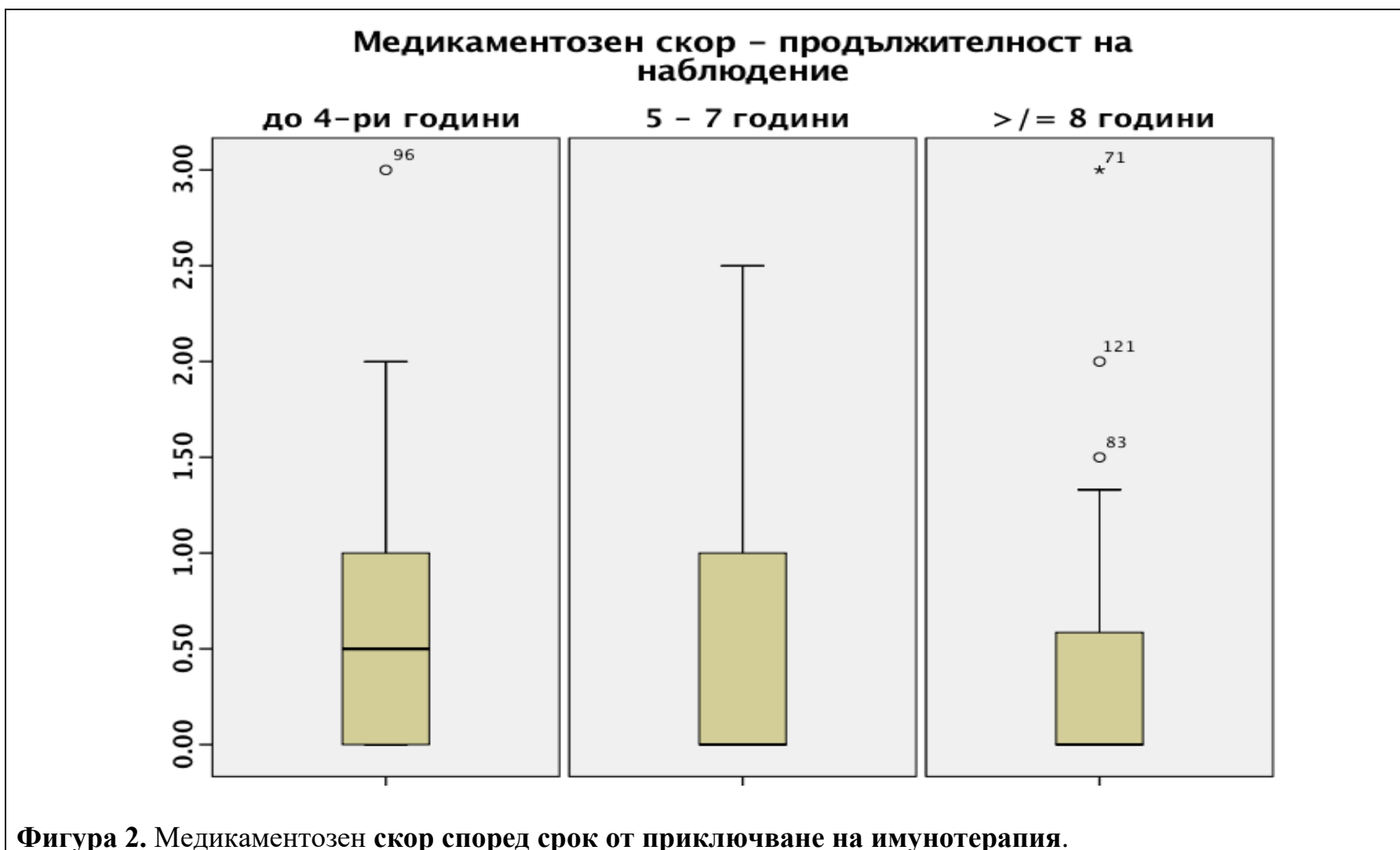
Медикаментозен скор според срок от приключване на имунотерапия (Chi-Square Tests). Таблица 5.				
	срок от приключване на имунотерапия			
	до 4-ри години	5 - 7 години	≥ 8 години	общо
	37	60	56	153
Pearson Chi-Square	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)	
	53,094	60	0,724	

Втори определящ фактор, според който бяха анализирани признаците симптомен, медикаментозен и комбиниран симптомен и медикаментозен скор беше “тип имунотерапия” (СЛИТ/СКИТ). Средните стойности на всеки скор спрямо типа на имунотерапията са представени в табл. 6. Графично изображение беше направено само за признака “комбиниран симптомен и медикаментозен скор”, което е показано на фигура 4. По отношение на стойностите на комбинирания симптомен и медикаментозен скор, също не бяха установени сигнификантни различия между която и да е от трите групи – $p = 0,436$ (табл. 6).

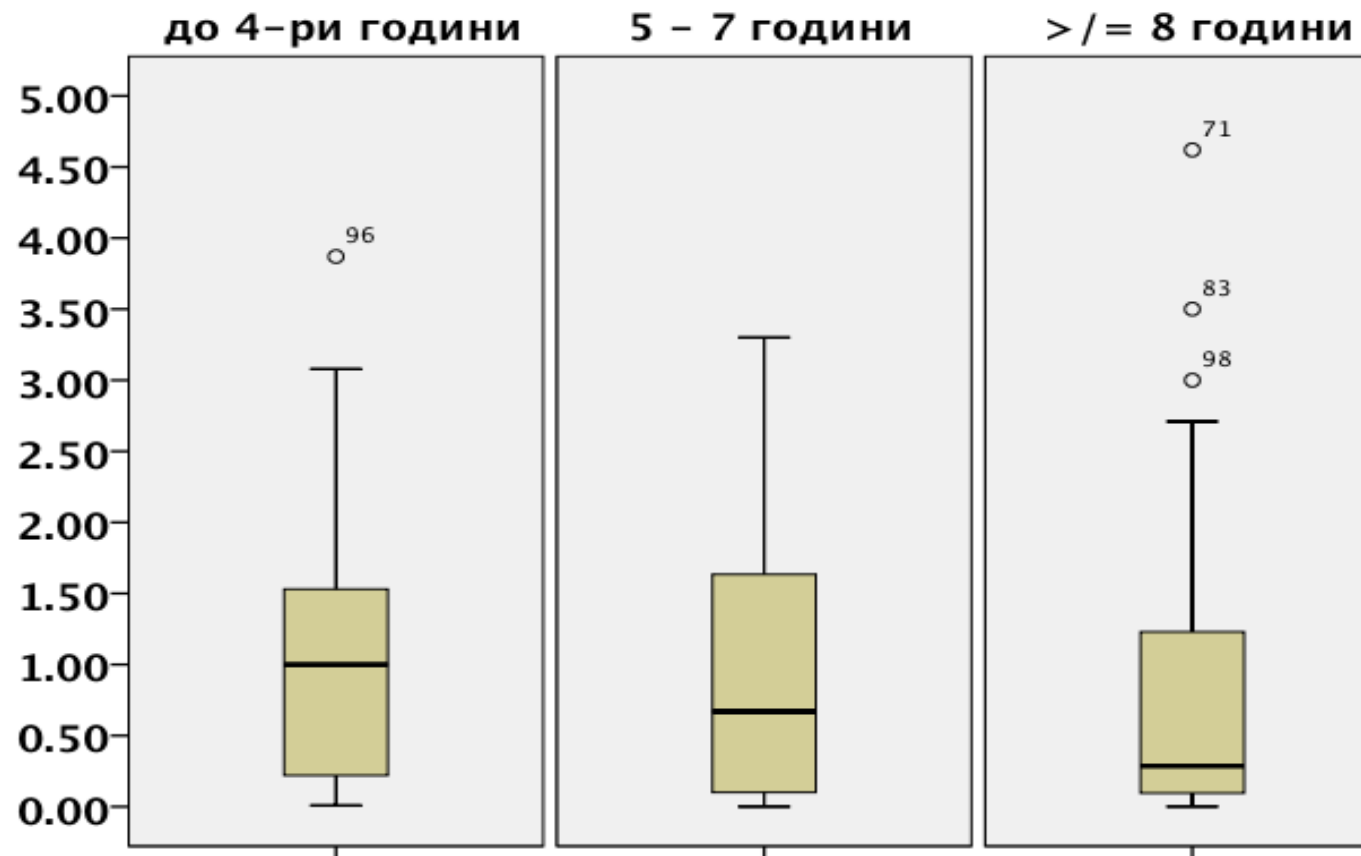
Симптомен, медикаментозен и комбиниран скор според тип на имунотерапия. Таблица 6.				
скор	имунотерапия	средно	Std. Error Mean	p
симптомен	SLIT	0,49	0,048	0,37
	SCIT	0,41	0,068	
медикаментозен	SLIT	0,49	0,063	0,38
	SCIT	0,38	0,100	
комбиниран	SLIT	0,96	0,096	0,35
	SCIT	0,78	0,146	

И при трите типа скор вариационният анализ не установи сигнификантни различия в стойностите им спрямо типа на провежданата имунотерапия (табл. 6).



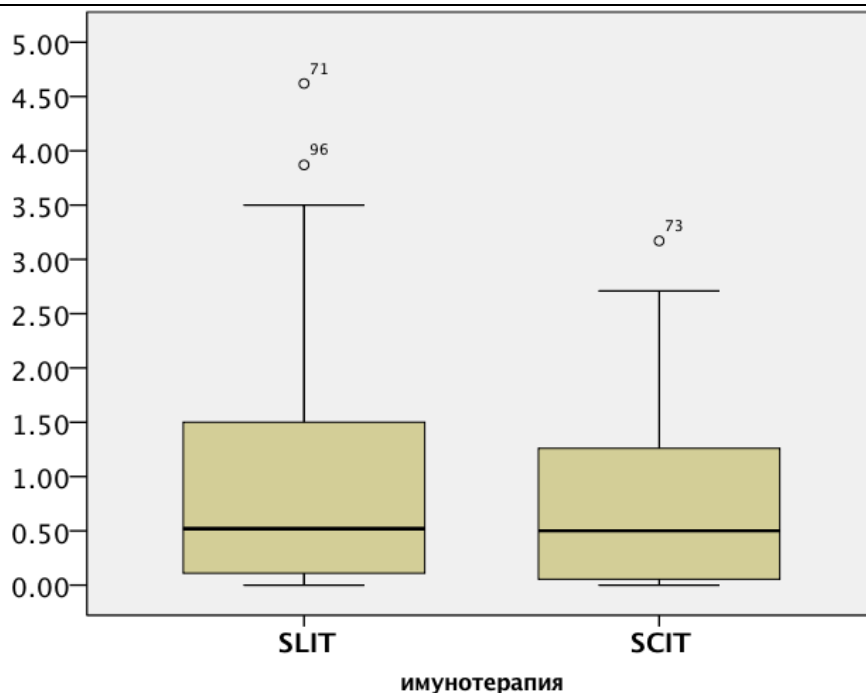


Комбиниран скор – продължителност на наблюдение



Фигура 3. Комбиниран скор според срок от приключване на имунотерапия.

Фигура 4.
Комбиниран
скор според
тип на
имуноterapia.



2. ОЦЕНКА НА ТЕЖЕСТ НА АЛЕРГИЧЕН РИНИТ ПО ВИЗУАЛНО-АНАЛОГОВА СКАЛА

Оценката на вариабилния признак “тежест на алергичен ринит” беше извършвана и чрез визуално - аналогова скала (ВАС). Средната стойност на ВАС за групата пациенти, включени в проучването беше 2,44 см. (SD 2,41).

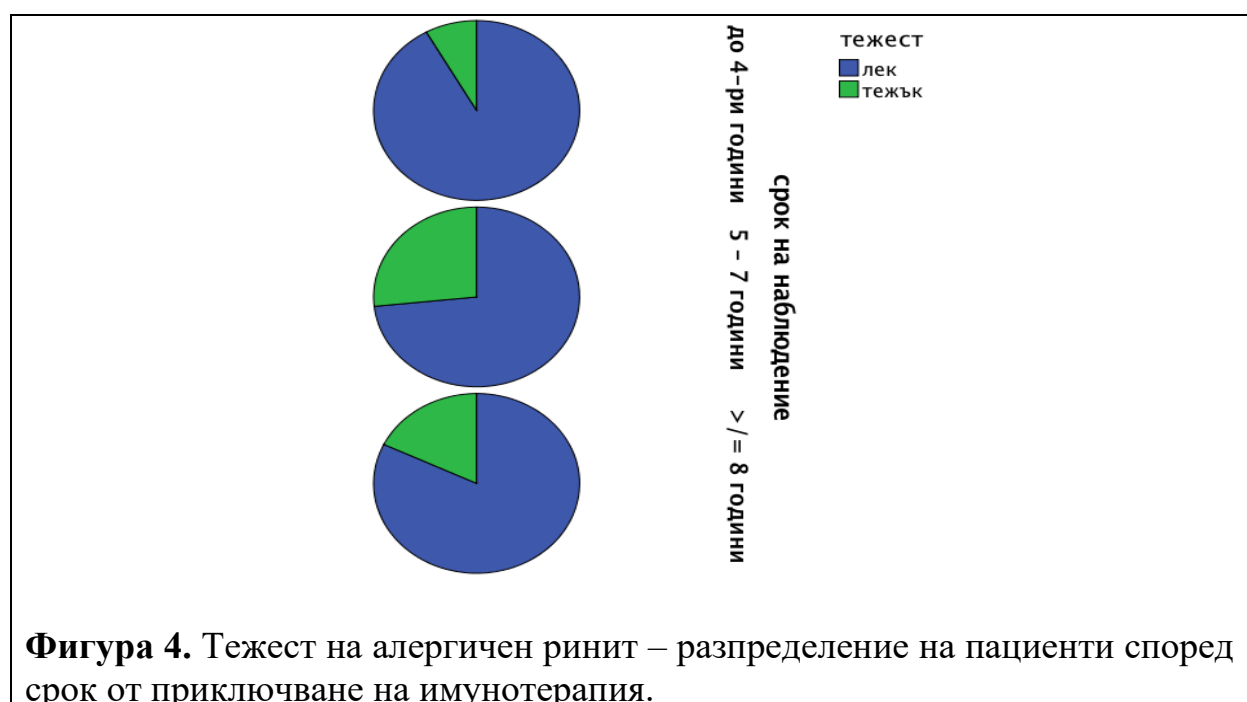
При 124 (81 %) от пациентите, ринитът беше класифициран като “лек”, с оценка <5 см,

Извършен беше анализ на тежестта на заболяването по ВАС според фактора “срок от приключване на имуноterapia”. Разпределението на пациентите по този обективен фактор е представено в табл. 7 и чрез фиг. 4.

Алтернативният анализ по отношение честотата на случаите с лек (съответно умерено тежък/тежък) алергичен ринит през трите периода след приключване на АИТ показва, че няма статистическо значимо различие в разпределението на случаите лек (съответно умерено тежък/тежък) ринит между която и да е от трите групи на наблюдение - $p = 0,074$ (табл. 7).

Осъществен беше и анализ на тежестта на заболяването според фактора “тип на имуноterapia”. Разпределението на пациентите по този обективен фактор е представено в табл. 8 и фиг. 5. Не бяха установени сигнификантни различия в честотата на лек (съответно умерено тежък/тежък) ринит между двата типа на имуноterapia ($p = 0,93$).

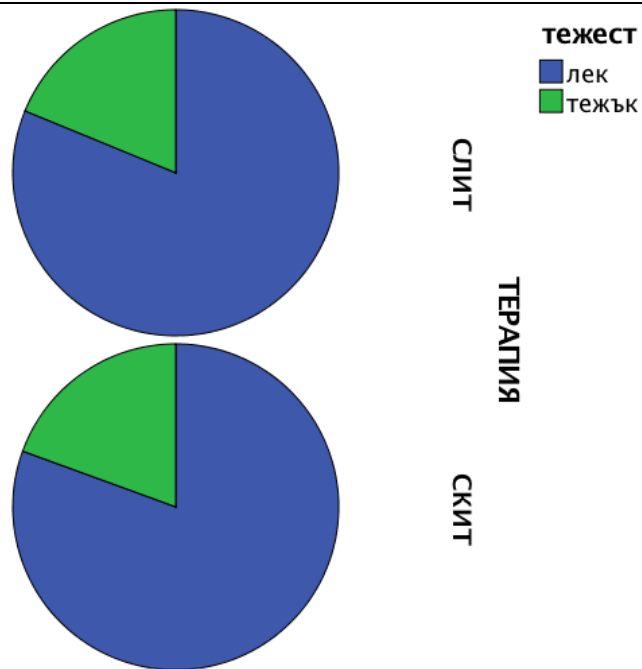
Тежест на алергичен ринит .			Таблица 7.		
		тежест		общо	
		лек	тежък		
срок на приключване на имунотерапия	до 4-ри години	34 (91,89 %)	3 (8,11 %)	37	
	5 - 7 години	44 (73,33 %)	16 (26,67 %)	60	
	>/= 8 години	46 (82,15 %)	10 (17,85%)	56	
Общо		124	29	153	
Pearson Chi-Square test - Value – 5,201(df – 2)			Asymptotic Significance (2-sided) – 0,074		



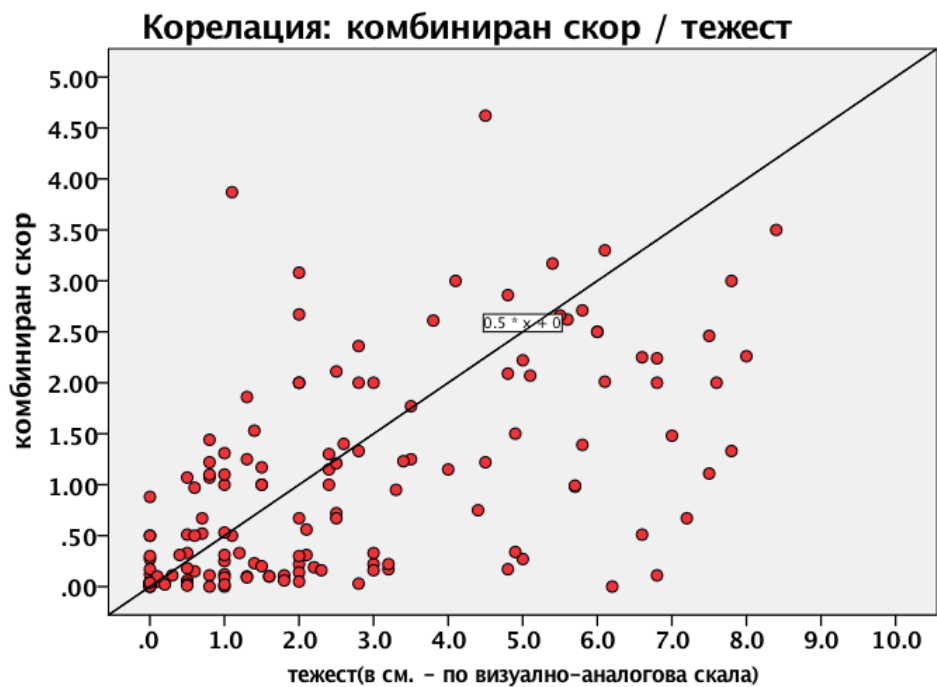
Извършен беше корелационен анализ между показателите “комбиниран симптомен и медикаментозен скор” и “тежест на ринита”. Използван беше непараметричния показател “коефициент на Спирман”. Установено беше, че между тези два количествени признака има права, значителна корелация [коефициентът на корелация (r) = +0,61] / (фиг. 6).

Тежест на алергичен ринит според тип на имунотерапия.			Таблица 8.	
		терапия		Total
		СЛИТ	СКИТ	
тежест	лек	95 (76,61 %)	29 (23,39 %)	124
	тежък	22 (75,86 %)	7 (24,14%)	29
общо		117	36	153
Pearson Chi-Square test -Value – 0,007 (df – 1)			Asymptotic Significance (2-sided) – 0,932	

Фигура 5.
Тежест на алергичен ринит – разпределение на пациенти според тип на имунотерапия.



Фигура 6.
Корелационен анализ между комбиниран скор и тежест на ринит по ВАС / ($r = +0,61$).



На базата на собственото проучване върху тежестта на алергичния ринит и представеното по-горе обсъждане могат да се направят няколко обобщаващи извода, свързани с алергенната имунотерапия и перспективите за пациенти с алергичен ринит, а именно:

1. Доказваният в дисертационния труд продължителен ефект на АИТ с тревен полен и микрокърлежи по отношение тежестта на симптоми и

нуждата от облекчаваща терапия може да бъде приет като индикатор за дългосрочна клинична полза.

2. Има основание да се приеме, че дългосрочната клинична полза от СКИТ и СЛИТ надхвърля тази, доказана в рандомизирани клинични проучвания.

3. Дългосрочна полза по отношение на тежестта на алергичен ринит може да бъде постигната както със СКИТ, така и със СЛИТ.

4. Оценката на тежест чрез ВАС е надежна за отчитане на дългосрочен ефект от АИТ и може да се препоръча нейното използване в ежедневната клинична практика.

II. ОЦЕНКА НА КАЧЕСТВО НА ЖИВОТ

Извършена беше оценка на всеки един от седемте елемента (домейна), включени във въпросника RQLQ и определящи качеството на живот. Първият обективен фактор, според който беше анализирано качеството на живот беше срокът от приключване на имунотерапия. Резултатите от този вариационен анализ са представени в таблица 9, като общата оценка на качество на живот е демонстрирана и чрез фигура 9.

Не бяха установени сигнификантни различия в стойностите на всеки един от домейните през отделните срокове от приключването на имунотерапията (табл. 9).

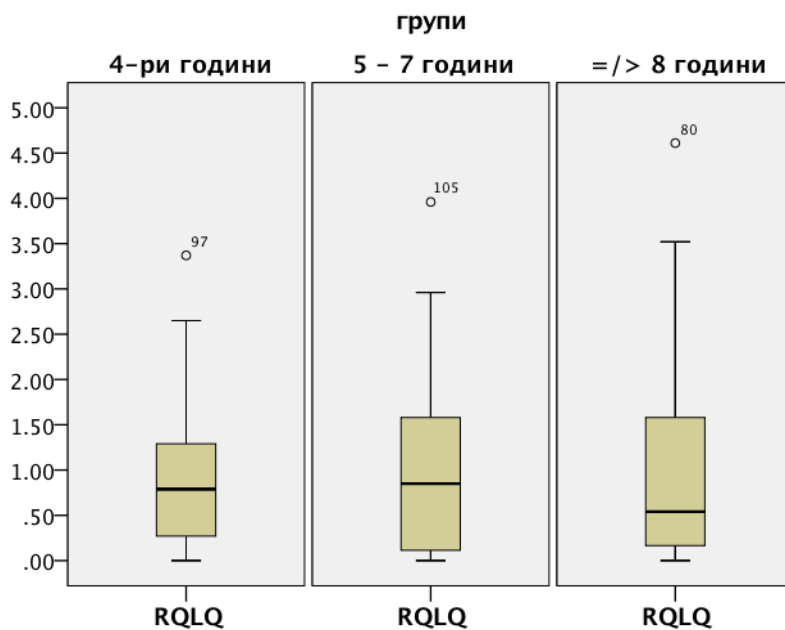
Допълнително освен по фактора “срок от приключване на имунотерапията”, при анализа на резултатите относно качеството на живот към този фактор беше включен и факторът “вид имунотерапия - микрокърлежи/треви”. Беше установено, че няма значими различия в стойностите на всеки един от домейните през отделните срокове на наблюдение след приключването на имунотерапията, независимо от нейния вид (фиг. 7, 8, 9, 10; табл. 10, табл. 11).

На базата на собствени резултати върху качеството на живот при пациентите с алергичен ринит и представената по-горе дискусия могат да се направят следните обобщаващи извода, свързани с алергенната имунотерапия и перспективите за пациенти с това заболяване, а именно:

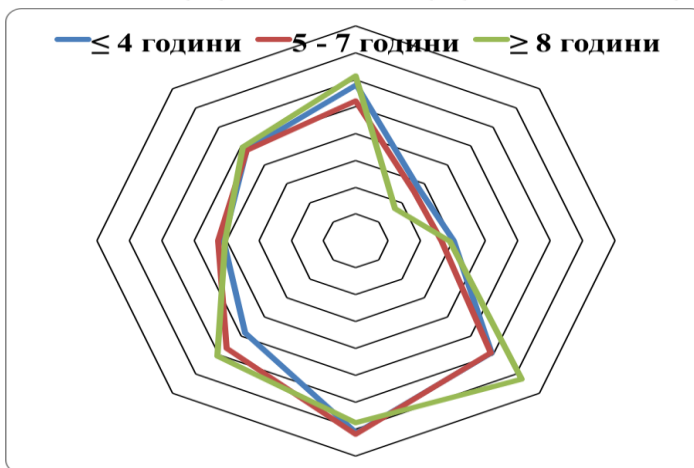
1. При пациенти с алергичен ринит в реалната практика, провеждането на АИТ осигурява дългосрочна полза върху качество на живот.

2. Установеното добро качество на живот, получено както от СКИТ, така и от СЛИТ, ги прави обнадеждаващи терапевтични възможности за пациенти с алергичен ринит.

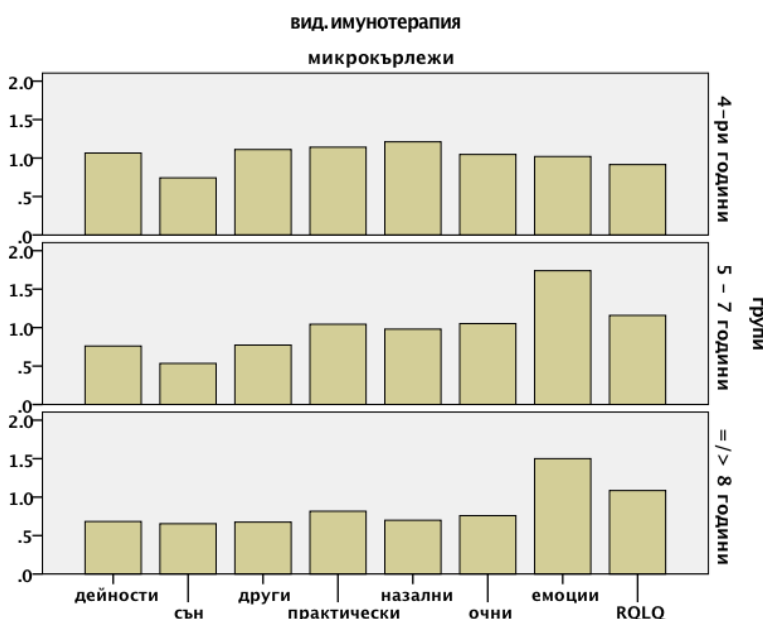
Фигура 7.
 Качество на живот (RQLQ) според срок от приключване на имунотерапия.



Фигура 8.
 Сравнителен анализ на елементи, определящи качество на живот според фактора “срок от приключване на имунотерапия”.



Фигура 9.
 Качеството на живот според “срок от приключване на имунотерапия” при пациенти с АИТ с микрокърлежи.

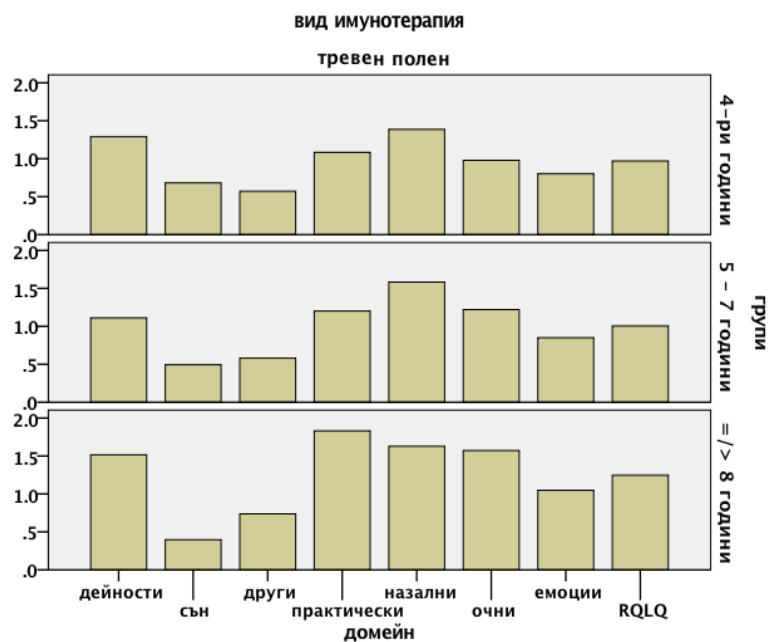


Оценка на качество на живот според срок от приключване на имунотерапия.

Таблица 9.

Групи		дейности	сън	други	практически	назални	очни	емоции	RQLQ
4-ри години	Средно	1.16	0.55	0.60	1.18	1.43	0.97	0.82	0.96
	Брой	37	37	37	37	37	37	37	37
	Std. Dev.	1.24	1.09	0.78	1.23	1.19	1.05	1.06	0.87
5 - 7 години	Средно	1.04	0.51	0.53	1.18	1.44	1.13	0.85	0.95
	Брой	60	60	60	60	60	60	60	60
	Std. Dev.	1.09	0.84	0.71	1.37	1.37	1.37	1.03	0.92
=/> 8 години	Средно	1.23	0.34	0.58	1.45	1.35	1.21	0.81	0.99
	Брой	56	56	56	56	56	56	56	56
	Std. Dev.	1.29	0.69	0.87	1.75	1.391	1.49	1.30	1.11
Pearson Chi-Square test		32.92	17.37	45.45	42.92	59.15	42.17	34.63	199.55
p value		0.42	0.74	0.66	0.68	0.76	0.63	0.53	0.46

Фигура 10.
Качеството на живот според “срок от приключване на имунотерапия” при пациенти с АИТ с тревен полен.



Pearson Chi-Square-test за оценка качество на живот при пациенти с АИТ микрокърлежи (според срок от приключване на имунотерапия).

Таблица 10.

домейн	Pearson Chi-Square test	p value
дейности	43,56	0,31
сън	18,97	0,74
други	56,85	0,13
практически	33,15	0,65
назални	30,20	0,34
очни	76,33	0,46
емоции	23,68	0,17
RQLQ	65,95	0,41

Pearson Chi-Square-test за оценка качество на живот при пациенти с АИТ с тревен полен (според срок от приключване на имунотерапия).

Таблица 11.

домейн	Pearson Chi-Square test	p value
дейности	23,46	0,61
сън	19,22	0,51
други	36,39	0,63
практически	38,87	0,34
назални	45,86	0,13
очни	38,61	0,44
емоции	26,95	0,72
RQLQ	137,97	0,44

III. ОЦЕНКА НА КОНТРОЛ НА АЛЕРГИЧЕН РИНИТ

Като анализирахме този клиничен изход установихме, че при 116 (75,8 %) от пациентите след проведена алергенна имунотерапия, алергичният ринит е контролиран. Извършен беше анализ на контрола на ринита според определящия фактор “срок от приключване на имунотерапията”. Разпределението на случаите „контролиран – неконтролиран ринит” според този фактор е представено в табл. 12. Не бяха установени сигнификантни различия в разпределението “контролиран–неконтролиран ринит” между трите групи пациенти (табл. 12; фиг. 11).

Контрол на алергичен ринит, според срок от приключване на имунотерапия (резултатите са представени като брой пациенти) Таблица 12				
Контрол	групи			общо
	до 4-ри години	5- 7 години	8 =/>години	
контролиран	27	46	43	116
неконтролиран	10	14	13	37
общо	37	60	56	153

Pearson Chi-Square test (p value = 0,89)

Фигура 11.
Разпределение на случаи “контролиран–неконтролиран” алергичен ринит, според срок от приключване на имунотерапия.

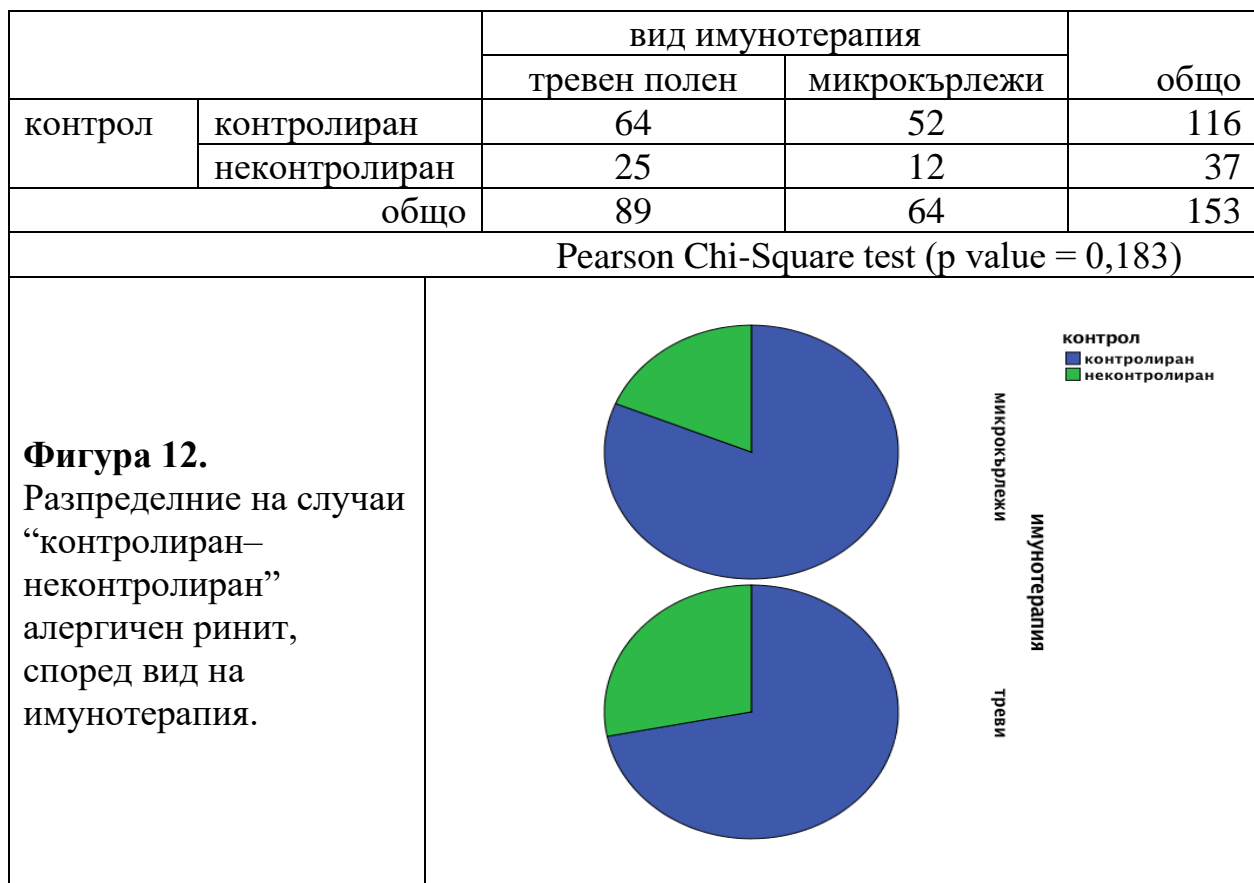
контрол
■ контролиран
■ неконтролиран

до 4-ри години 5- 7 години 8 =/>години

групи

Освен според “срок от приключване на имунотерапията”, контролът на ринита беше анализиран и според фактора “вид имунотерапия: микрокърлежи /тревен полен”. Установи се, че няма значимо статистическо различие в относителния дял “контролиран – неконтролиран” алергичен ринит между двата вида имунотерапия. Разпределението на случаите контролиран – неконтролиран ринит, според този фактор е представено в табл. 13. и фиг. 12.

Контрол на алергичен ринит, според вид имунотерапия (резултатите са представени като брой пациенти) Таблица 13	
---	--



На базата на получените резултати от оценка на контрол на алергичния ринит и последващия им анализ, може да се направят следните обобщаващи извода, свързани с алергенната имунотерапия, а именно:

1. Алергенната имунотерапия с микроекърлежи и тревен полен осигурява дългосрочен контрол на алергичен ринит.
2. Срокът от приключване на имунотерапия не е фактор, от който зависи контролът на заболяването.

IV. УДОВЛЕТВОРЕНОСТ НА ПАЦИЕНТА ОТ АЛЕРГЕННА ИМУНОТЕРАПИЯ

Дейностите по реализирането на последната част от настоящата задача бяха върху оценката на удовлетвореността на пациентите от проведената имунотерапия. Тези дейности бяха осъществени както чрез вече валидирания на български езика въпросник ESPIA, описан в първа задача, така и чрез ВАС.

Анализът на показателя “удовлетвореност” по посочените по-горе два метода беше извършен на основата на два обективни фактора: “срок от приключване на имунотерапия” и “вид имунотерапия”.

Според фактора “срок от приключване на имунотерапия”, при оценката на удовлетвореността чрез въпросника ESPIA, не бяха установени статистически значими различия както във всяка една от неговите четири категории, така и в крайната оценка. Независимо, че

различията в стойностите на отделните категории между трите периода на наблюдение не са сигнификантни, беше установено, че най-висока оценка е дадена от групата пациенти, приключили АИТ преди 8 и повече години (табл. 14, фиг. 13).

При анализа на категориите от въпросника ESPIA спрямо фактора “вид имунотерапия” беше установено сигнификантно различие при всяка една от категориите, както и в при общата оценка. (табл. 15, фиг. 14). Повисоки стойности на отделните категории бяха установени при групата пациенти, провели имунотерапия с микрокърлежи.

Получената средна стойност за оценка на удовлетвореност по ВАС за всички пациенти, включени в проучването, беше 8.46 (SD 1,94). Анализът на удовлетвореността по ВАС установи, че според фактора “срок от приключване на имунотерапия” няма статистическо значимо различие в стойностите между отделните периоди на наблюдение: $p=0,39$ (табл. 16). Не бяха установени сигнификантни различия в удовлетвореността, определена по ВАС и между пациентите с двата вида на имунотерапия: $p=0,28$ (табл.16)

Удовлетвореност (по “ESPIA”) според фактора “срок от приключване на имунотерапия” Таблица 14.						
категории (в %)						
групи		ефективност	дневна. активност	цена/полза	обща удовлетвореност	ESPIA
</= 4 години	средно	79.65	83.89	84.70	87.30	84.14
	Std. dev.	20.54	16.43	18.65	16.28	15.87
5 - 7 години	средно	80.50	82.32	86.48	88.60	83.40
	Std. dev.	20.41	20.13	17.78	17.18	20.30
>/= 8 години	средно	86.79	89.79	91.25	92.71	89.70
	Std. dev.	17.38	15.64	15.79	13.51	14.79
p-value		0.13	0.07	0.16	0.20	0.12
Удовлетвореност (по “ESPIA”) според фактора “вид имунотерапия”. (Std. dev. – стандартно отклонение; Std. err. mean - средна грешка на средна аритметична) Таблица 15						
категории	вид имунотерапия	брой	Средно (%)	Std. dev.	Std. err. mean	p value
ефективност	тревен полен	88	78.92	19.83	2.11	0.006
	микрокърлежи	65	87.57	18.09	2.24	
	общо	153	82.59	19.52	1.57	
дневна активност	тревен полен	88	81.48	18.29	1.95	0.001
	микрокърлежи	65	90.78	16.04	1.99	
	общо	153	85.43	17.92	1.44	
цена/полза	тревен полен	88	84.19	19.38	2.06	0.003
	микрокърлежи	65	92.68	12.90	1.60	

	общо	153	87.80	17.40	1.40	
обща.удовлетвореност	тревен полен	88	87.00	16.56	1.76	0.01
	микрoкърлежи	65	93.57	13.86	1.72	
	общо	153	89.79	15.76	1.27	
ESPIA	тревен полен	88	82.60	17.44	1.85	0.044
	микрoкърлежи	65	90.32	16.77	2.08	
	общо	153	85.88	17.53	1.41	

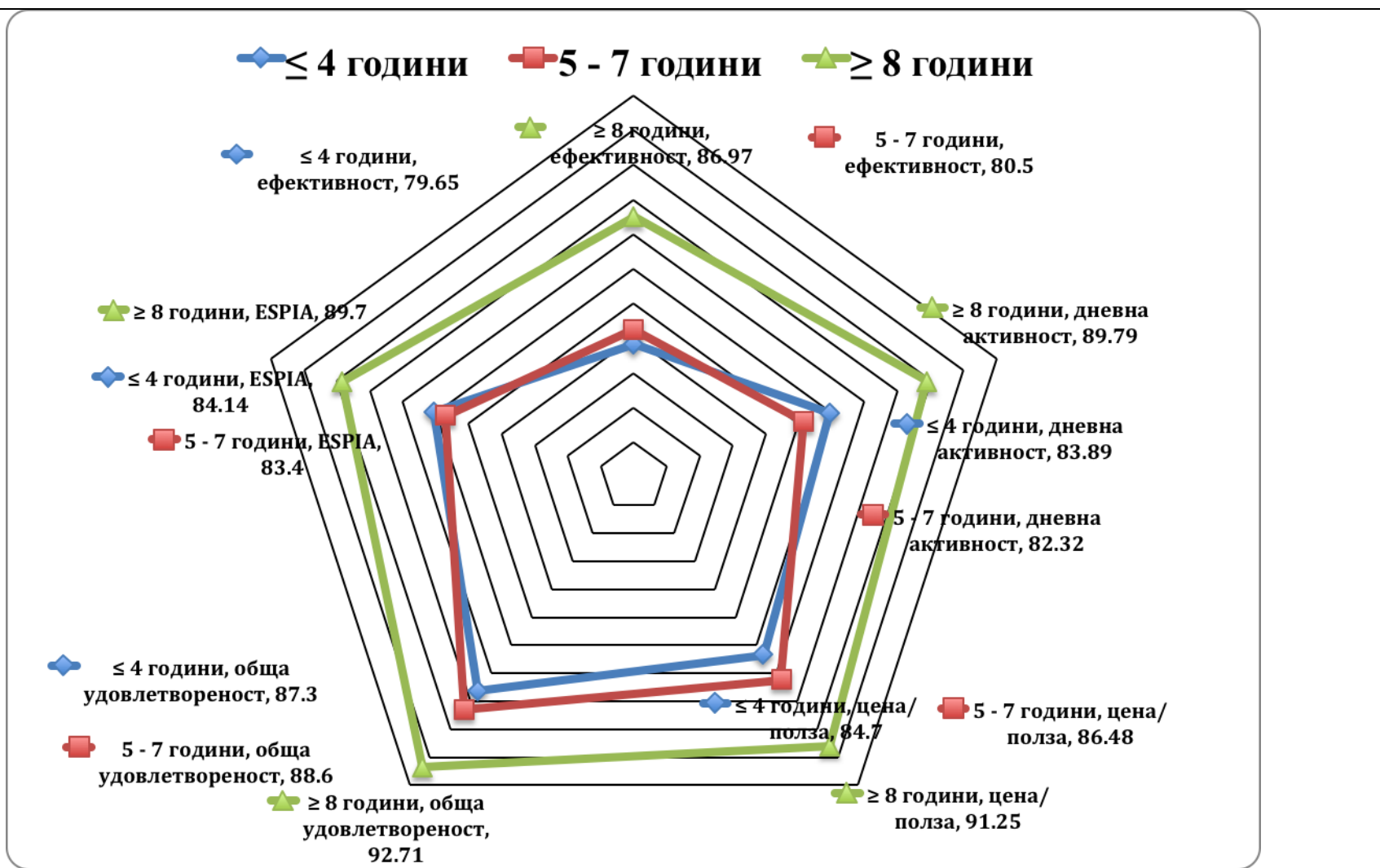
Удовлетвореност по ВАС според факторите “срок от приключване на имунотерапия” и “вид имунотерапия”. (Std. dev. – стандартно отклонение; Std.err.m. - средна грешка на средна аритметична). **Таблица 16.**

Фактор	брой	Средно (в см)	Std. dev.	Std. err. m.	
срок от приключване на имунотерапията	<= 4 години	37	8.44	1.78	0.29
	5 - 7 години	60	8.22	1.91	0.24
	>= 8 години	56	8.72	2.06	0.27
	общо	153	8.46	1.93	0.15
			p value	0.39	
Вид имунотерапия					
	тревен полен	88	8.31	1.97	0.21
	микрoкърлежи	65	8.66	1.88	0.23
	общо	153	8.46	1.93	0.16
			p value	0.28	

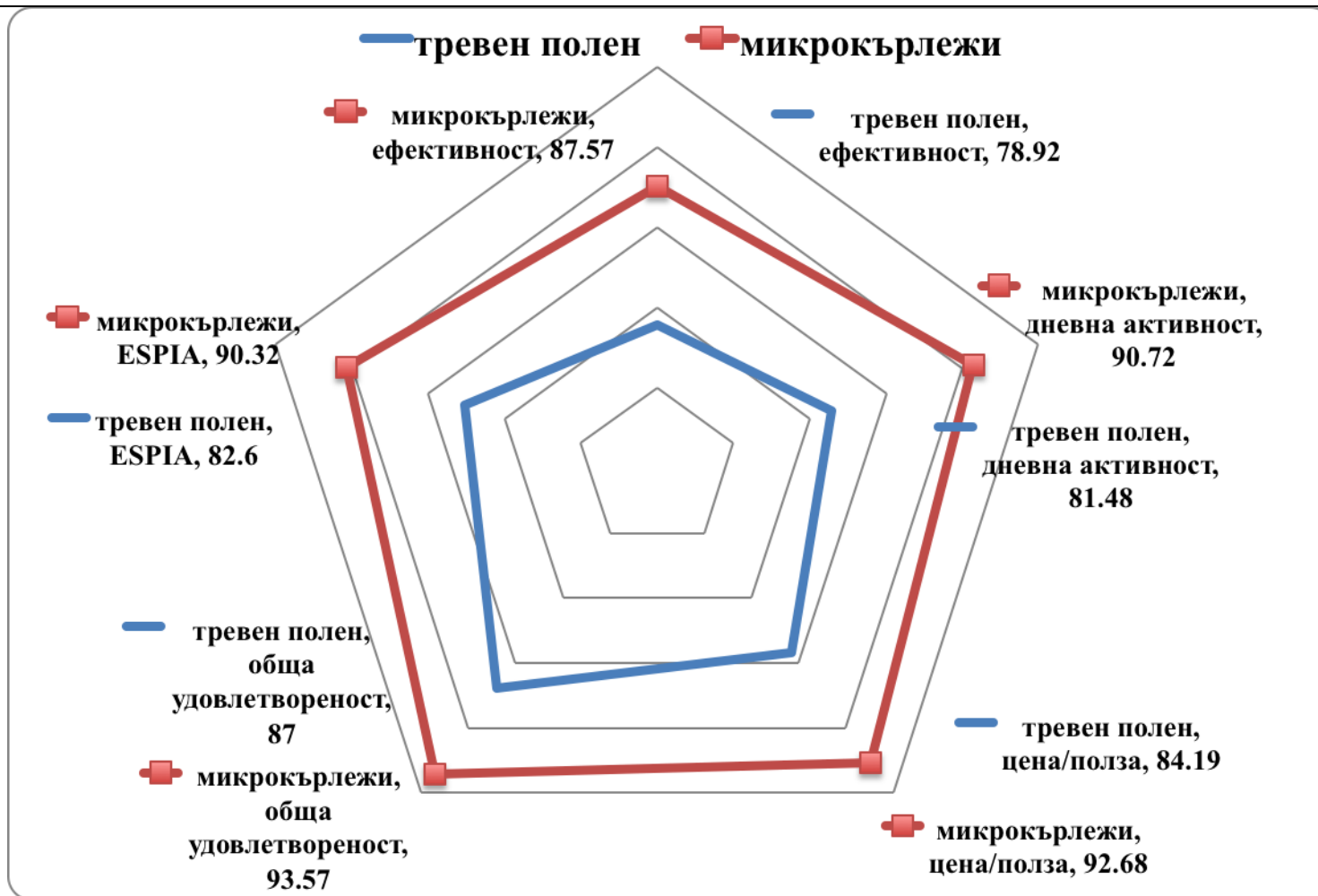
Осъществен беше и непараметричен корелационен анализ (по Спирман) между показателите “обща оценка за удовлетвореност по ESPIA” и “удовлетвореност по ВАС. Установено беше, че между тези два количествени признака има права, значителна корелация [коефициентът на корелация $r = (+) 0,69$] / (фиг. 15).

На основата на получените резултати от оценка на оценка на удовлетвореност от алергенна имунотерапия и последващия им анализ, може да се направят следните обобщаващи извода, а именно:

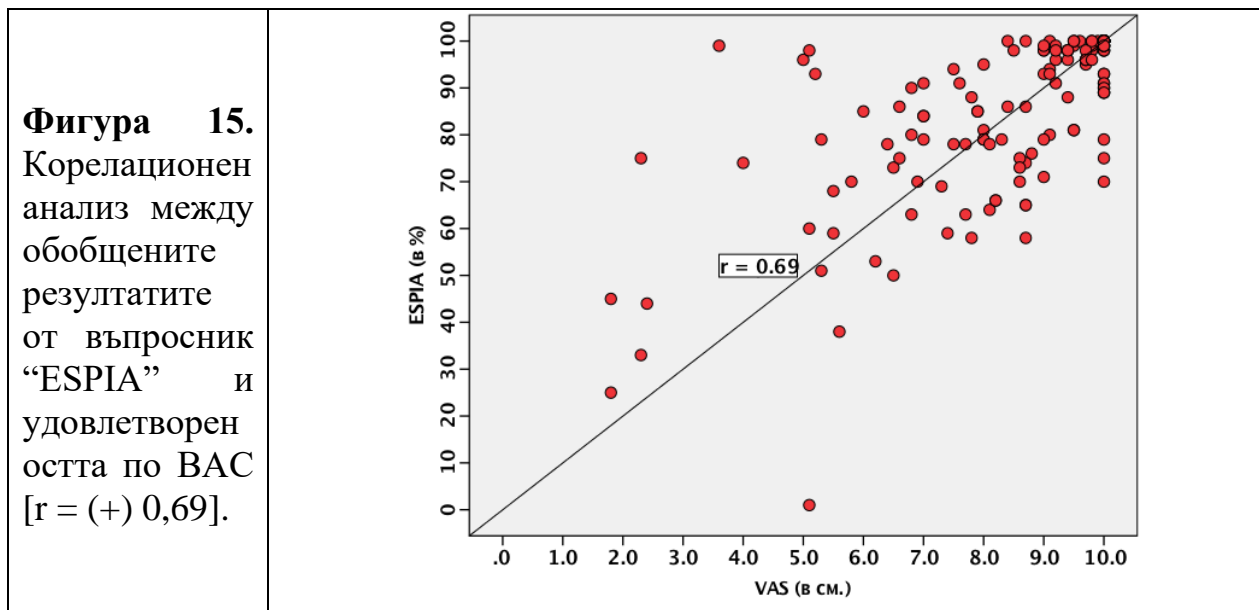
1. Резултатите от проведен три годишен курс на СКИТ и СЛИТ са свързани с дългосрочна удовлетвореност на пациенти с алергичен ринит от АИТ.
2. С увеличаване на срока след приключване на АИТ нараства перцепцията на пациента за полза от нея.
3. Повишаване на информираността на пациентите за дългосрочна полза, която оправдава разходите по провеждане и има потенциала да повиши приложението на АИТ в клиничната практика.
4. ESPIA и ВАС са две възможности за клинична оценка на показателя „удовлетвореност” от АИТ. Изборът между двата метода трябва да зависи от нуждата или не за детайлна оценка на този показател.



Фигура 13. Удовлетвореност (по “ESPIA”) – сравнителен анализ според фактора “срок от приключване на имунотерапия”



Фигура 14. Удовлетвореност (по “ESPIA”) – сравнителен анализ според фактора “вид имунотерапия”.



На основата на получените резултати от оценка на оценка на удовлетвореност от алергенна имунотерапия и последващия им анализ, може да се направят следните обобщаващи извода, а именно:

1. Резултатите от проведен три годишен курс на СКИТ и СЛИТ са свързани с дългосрочна удовлетвореност на пациенти с алергичен ринит от АИТ.
2. С увеличаване на срока след приключване на АИТ нараства перцепцията на пациента за полза от нея.
3. Повишаване на информираността на пациентите за дългосрочна полза, която оправдава разходите по провеждане и има потенциала да повиши приложението на АИТ в клиничната практика.
4. ESPIA и ВАС са две възможности за клинична оценка на показателя „удовлетвореност” от АИТ. Изборът между двата метода трябва да зависи от нуждата или не за детайлна оценка на този показател.

ЗАДАЧА III

ОЦЕНКА НА ИМУНОЛОГИЧНИ БИОМАРКЕРИ ЗА МОНИТОРИРАНЕ НА ДЪЛГОСРОЧНА КЛИНИЧНА ЕФИКАСНОСТ НА АЛЕРГЕННА ИМУНОТЕРАПИЯ

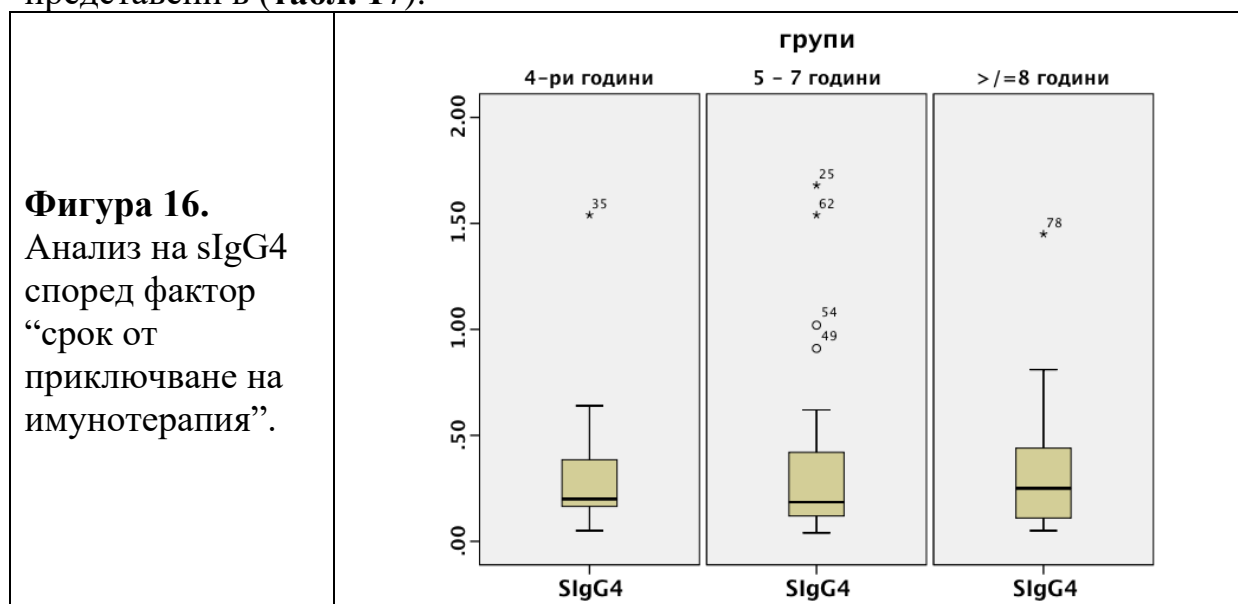
I. ОЦЕНКА НА СЕРУМНИ НИВА НА sIgG4

По отношение на резултатите и тяхното обсъждане по трета задача, най-напред бяха анализирани вариационните признаци „серумни нива на специфични IgG4” (sIgG4) за тревен полен и микрокърлежи. Първият обективен фактор, според който се извърши анализът на sIgG4, беше “срок от приключване на имунотерапия”. Резултатите от нивата на sIgG4 за двата вида АИТ за всяка една от трите групи са представени в **табл. 17**.

Извършен беше и непараметричен анализ на Mann-Whitney, при който се потвърди нулевата хипотеза, че няма статистическо значимо различие между стойностите на sIgG4 за трите групи пациенти според “срок от приключване на имунотерапия” – p value = 0,111 (фиг. 16).

Стойности на специфични IgG4 според срок на приключване и тип на имунотерапия. Таблица 17			
Фактор:	Специфични IgG4 (mgA/L)		
	средно	Std. dev.	p value
1. срок от приключване на имунотерапия:			
4-ри години	0.37	0.42	0,111
5 - 7 години	0.34	0.38	
>/=8 години	0.35	0.31	
2. тип имунотерапия:			
СЛИТ	0.39	0.38	0.026
СКИТ	0.19	0.12	

Вторият обективен фактор при анализа на sIgG4, беше “тип имунотерапия: СКИТ/СЛИТ”. Стойностите на sIgG4 според този фактор са представени в (табл. 17).

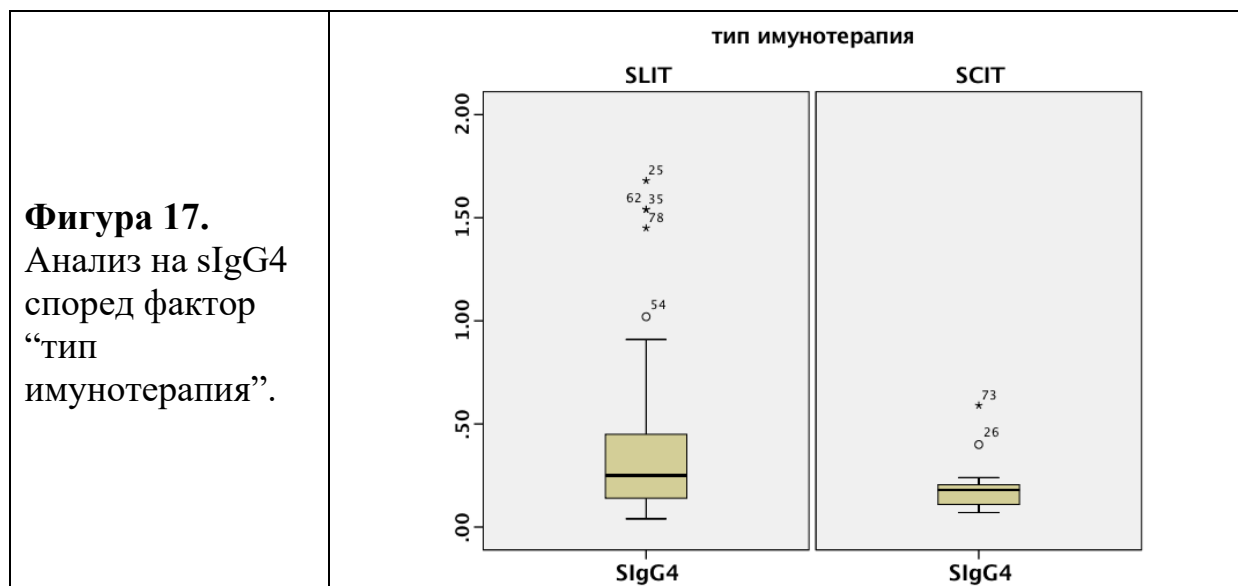


И по отношение на този фактор, също беше извършен непараметричен анализ на Mann-Whitney. Непараметричният анализ отхвърли нулевата хипотеза (p value = 0,026). Потвърдена беше алтернативната хипотеза, със сигнификантно различие в стойностите на sIgG4 за двете групи пациенти – значимо по-високи при тези, провели СЛИТ (фиг. 17).

На основата на получените резултати от оценка на па серумни нива на sIgG и последващия им анализ, може да се направят следните обобщаващи извода, а именно:

1. Серумните нива на sIgG4, достигнати на третата година от приключване на АИТ с тревен Polen и микрокърлежи се запазват.

2. Самостоятелно изследване на серумни нива на sIgG4 след проведена АИТ не е достатъчно за формулиране на заключения относно нейната ефективност.



II. ОЦЕНКА НА СЕРУМНИ НИВА НА ОБЩИ И СПЕЦИФИЧНИ IgE

Към оценката на имунологични биомаркери за мониториране на дългосрочна клинична ефикасност на алергенна имунотерапия в дисертационния труд беше включена и такава, отнасяща се до серумни нива на IgE. Бяха оценени нивата както на общи IgE (tIgE), така и на специфични IgE (SIgE). Обобщените данни по отношение на стойностите им за цялата група пациенти с осъществен имунологичен анализ са представени в табл 18.

Серумни нива на общи и специфични IgE.						Таблица 18.
	интервал	мин.	макс.	средно	Std.err.м.	Std.dev.
Общи IgE	1147.0	2.0	1149.0	295.5	36.7	290.98
Специфични IgE	108.19	0.0	108.19	28.26	5.02	33.71

Стойностите са представени в kUA/L. (Std.err.м. – средна грешка на средна аритметична, Std.dev – средно стандартно отклонение).

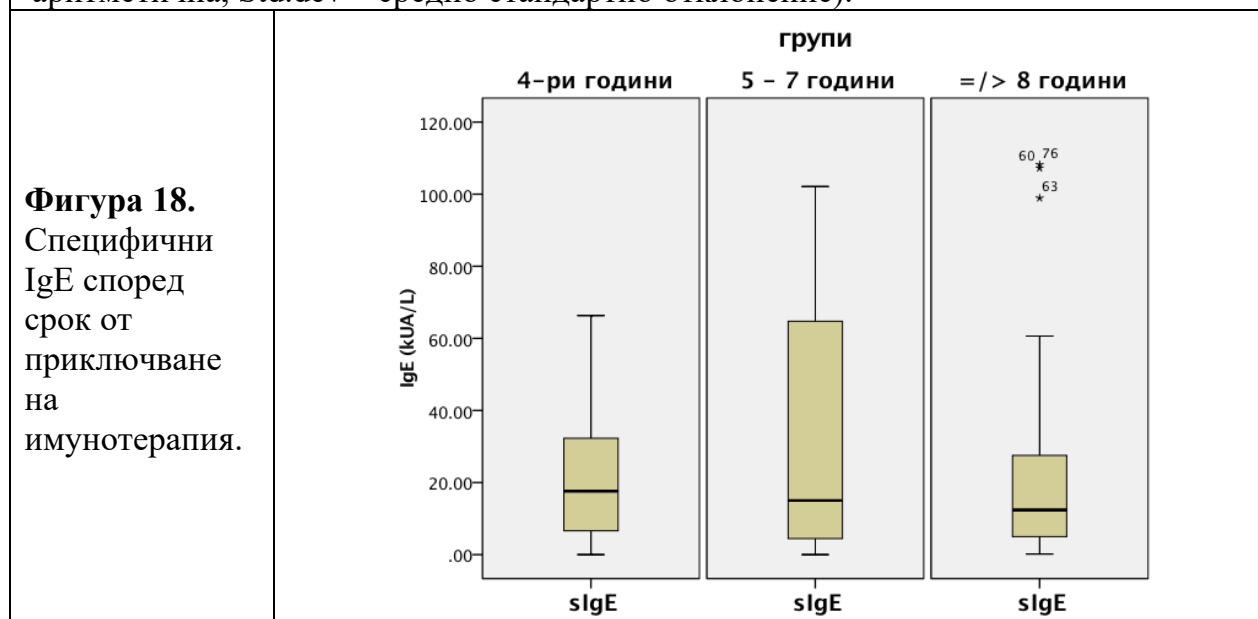
Допълнително вариационният признак “специфични IgE” беше анализиран според обективния фактор “срок от приключване на имунотерапия”. Резултатите от този анализ са представени в табл. 19 и фиг. 18. Непараметричният анализ чрез “Chi-square test” потвърди нулевата хипотеза: за липса на статистическо значимо различие между стойностите на sIgE за трите групи пациенти според фактора “срок от приключване на

имунотерапия” (p value = 0,48).

Стойности на специфични IgE според срок от приключване на имунотерапия.						Таблица 19.
Групи	средно	Std.dev.	минимум	максимум	интервал	Std.err.м.
4-ри години	23.11	24.41	0.0	66.30	66.30	9.23
5 - 7 години	33.87	38.06	0.0	102.14	102.14	9.83
=/> 8 години	26.153	33.96	0.16	108.19	108.03	7.09

Chi-Square test = 78.09 --- p value = 0,48

Стойностите са представени в kUA/L. (Std.err.м. – средна грешка на средна аритметична, Std.dev – средно стандартно отклонение).



За всеки от пациентите от групата с осъществен имунологичен анализ беше определено и съотношението “sIgE/tIgE”. Обобщените данни по отношение на този показател са представени по-долу в табл. 20.

Съотношение “sIgE / tIgE”.					Таблица 20.
средно	Std.Dev.	Std.err.м.	минимум	максимум	интервал
11.11	11.57	1.81	0.00	65.43	65.43

Std.err.м. – средна грешка на средна аритметична, Std.dev. – средно стандартно отклонение

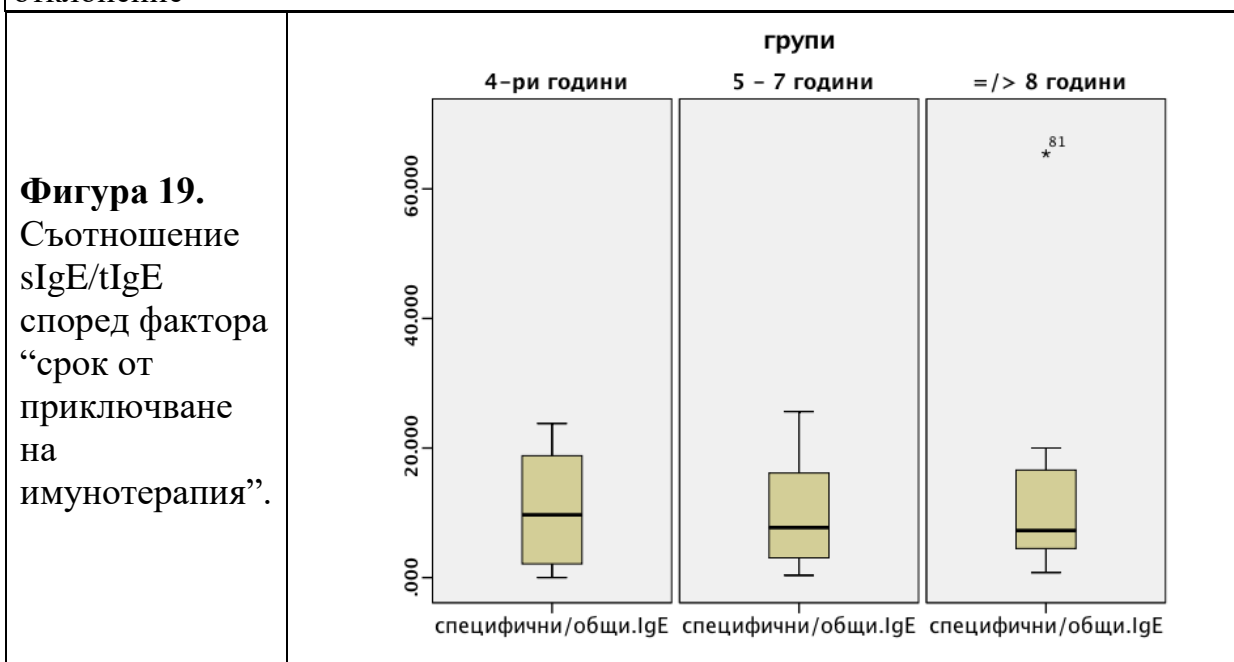
Допълнително съотношението “sIgE/tIgE” беше анализирано според обективния фактор “срок от приключване на имунотерапия”. Резултатите от този анализ са представени в табл. 21 и фиг. 19. Непараметричният анализ чрез “Chi-square test” потвърди нулевата хипотеза за липса на статистическо значимо различие между стойностите на sIgE за трите групи пациенти по отношение на съотношението sIgE/tIgE според фактора “срок от приключване на имунотерапия” (p value = 0,48).

Съотношение sIgE/tIgE според фактора “срок от приключване на имунотерапия”. **Таблица 21.**

Групи	средно	Std.dev.	Std.err.m.	минимум	максимум	интервал
4-ри години	10.76	9.81	3.71	0.00	23.79	23.79
5 - 7 години	9.77	8.15	2.04	0.30	25.64	25.29
=/> 8 години	12.42	14.79	3.49	0.79	65.43	64.64

Chi-Square test = 82.00 --- **p value = 0,42**

Std.err.m. – средна грешка на средна аритметична, Std.dev. – средно стандартно отклонение



На основата на получените резултати от оценка на серумни нива на sIgE и съотношението sIgE/tIgE и последващия анализ, може да се направи следния **обобщаващ извод**:

- Три годишен курс алергенна имунотерапия при алергичен ринит осигурява постоянни във времето нива на sIgE в серум и sIgE/tIgE .

III. СЪОТНОШЕНИЕ sIgG4/sIgE

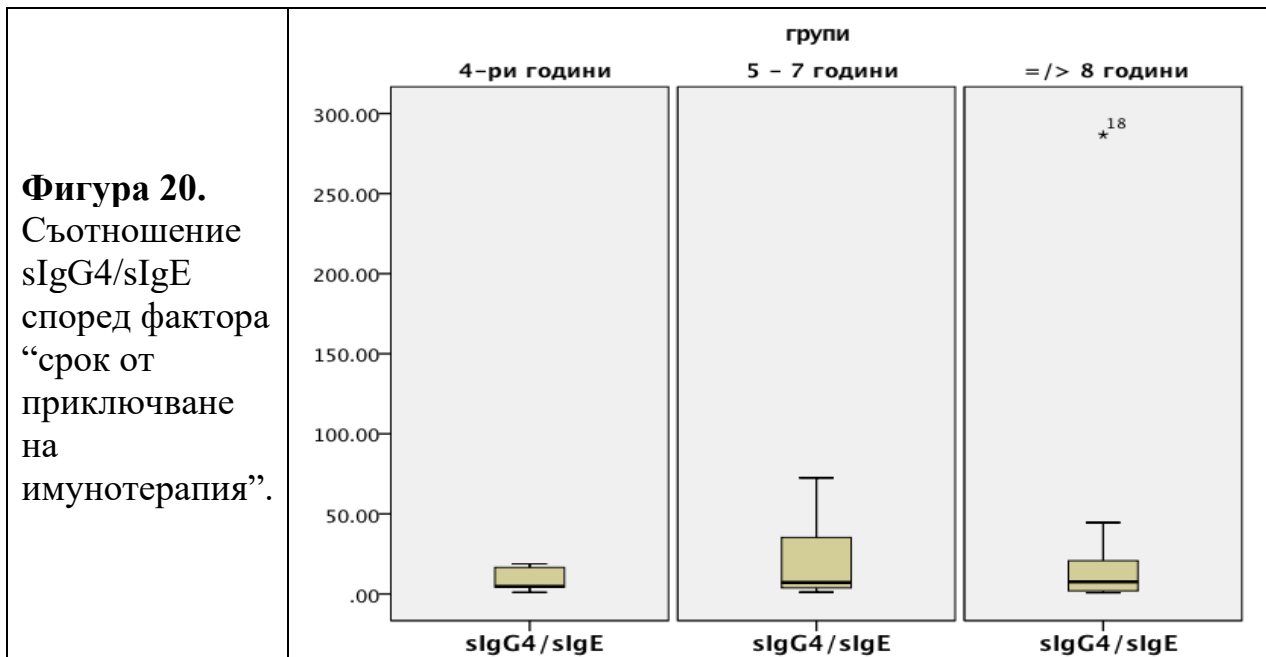
Друг имунологичен показател с потенциал за оценка спрямо клинични изходи и оценка на ефекта от алергенната имунотерапия беше съотношението между специфични IgG4 и специфични IgE (sIgG4/sIgE). Това съотношение беше определяно за всеки от пациентите, включен в групата с осъществен имунологичен анализ. Обобщените данни по отношение на този показател са представени в **табл. 22**.

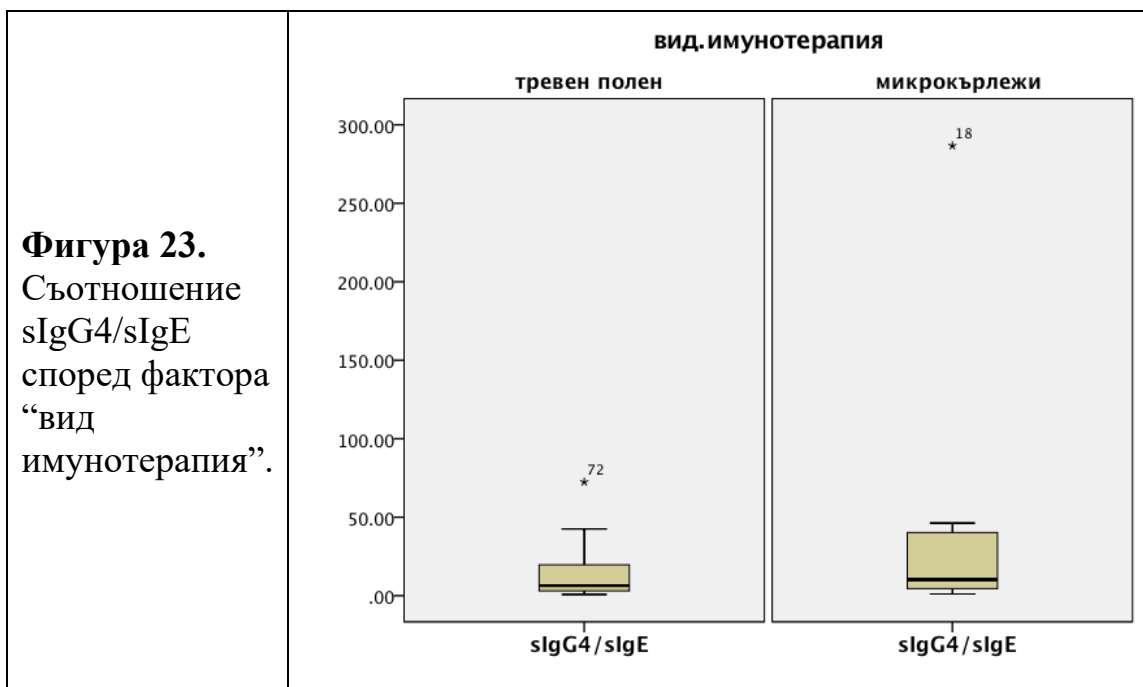
Съотношение sIgG4 / sIgE					Таблица 22.
средно	Std.Dev.	Std.err.m.	минимум	максимум м	интервал
21.78	46.64	7.47	0.75	286.67	285.92
Std.err.m. – средна грешка на средна аритметична, Std.dev. – средно стандартно отклонение					

Съотношението sIgG4/sIgE беше анализирано според два обективни фактора: срок от приключване на имунотерапия и вид на имунотерапия (табл. 23, табл. 24; фиг. 20, фиг. 21).

Спрямо фактора “срок от приключване на имунотерапия” беше установено, че няма статистическо значимо различие за съотношението sIgG4/sIgE между трите групи пациенти (p value = 0,52). Няма статистическо значимо различие в съотношението sIgG4/sIgE и според фактора “вид на имунотерапия”.

Съотношение sIgG4/sIgE според вид на имунотерапията						Таблица 24.
вид имунотерапия	средно	Std.Dev.	Std.err.m.	минимум м	максимум м	интервал
тревен полен	14.01	17.09	3.29	0.75	72.44	71.69
микроекърлежи	39.25	79.65	22.99	1.06	286.67	285.61
Mann-Whitney test = 1.04 ----- p value = 0,32						
Std.err.m. – средна грешка на средна аритметична, Std.dev. – средно стандартно отклонение.						





На основата на получените резултати от съотношението в серумните нива на sIgG4 и sIgE (sIgG4/sIgE) може да се направят следните обобщаващи извода, а именно:

1. Получените резултати дават основание да бъде направен изводът, че минимум тригодишен курс алергенна имунотерапия с тревен полен и микрокърлежи при алергичен ринит осигурява постоянни във времето нива на sIgE, sIgG4 и sIgG4/IgE в серум.
2. Самостоятелното изследване на тези най – достъпни за количествена оценка имунологични показатели след проведена АИТ не е достатъчно за формулиране на заключения относно дългосрочна полза от терапията.

ЗАДАЧА IV

УСТАНОВЯВАНЕ И АНАЛИЗИРАНЕ НА ВРЪЗКА МЕЖДУ ИМУНОЛОГИЧНИ БИОМАРКЕРИ И КЛИНИЧНИ ИЗХОДИ ОТ АЛЕРГЕННА ИМУНОТЕРАПИЯ

I. ОЦЕНКА НА ИМУНОЛОГИЧНИ ПОКАЗАТЕЛИ КАТО ПРЕДИКТОРИ ЗА ДЪЛГОСРОЧЕН КОНТРОЛ НА АЛЕРГИЧЕН РИНИТ СЛЕД АЛЕРГЕННА ИМУНОТЕРАПИЯ - РЕЗУЛТАТИ.

На основата на собствените резултати, беше извършен анализ относно възможността за използване на имунологични показатели като предиктори за дългосрочен контрол на алергичен ринит след проведена имунотерапия.

Чрез логистична регресия (ROC – анализ) бяха анализирани три имунологични показателя: sIgG4, съотношение sIgG4/sIgE, както и съотношение sIgE/tIgE. Беше използвана оценката за контрол, направена посредством RCAT, резултатите от които са представени във втора задача.

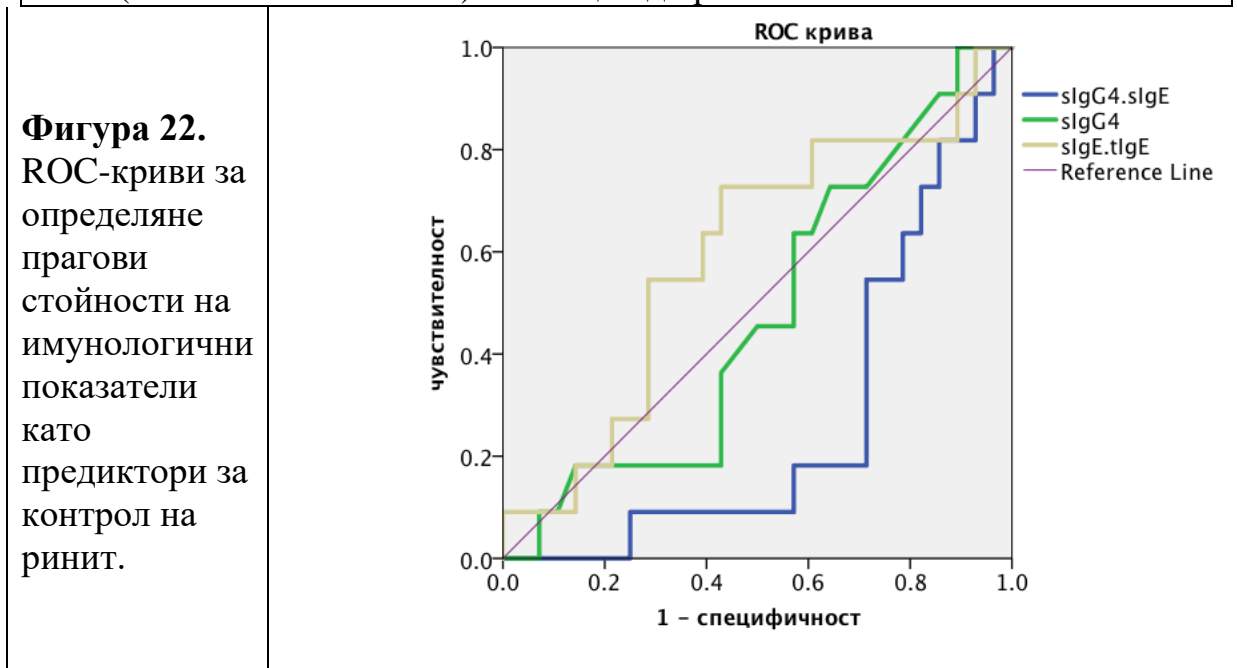
На основата на чувствителност и специфичност за всеки от имунологичните показатели е представена съответната ROC-крива - диаграма, илюстрираща истинската положителна честота (чувствителност), срещу фалшиво положителна честота (1- специфичност) / (таблица 25, фигура 22).

Получените стойности за площта под кривата (AUC) за sIgG4 и за sIgG4/sIgE са по-малки от 0.5, което означава, че тези два имунологични показателя не могат да бъдат използвани като предиктори за контрол на АИТ (табл. 25; фиг. 22). Макар че стойността на площта под ROC-кривата за показателя sIgE/tIgE е по-висока (0.594), тя не е сигнификантно различна от AUC=0.5. Следователно и този имунологичен показател не можем да използваме като надежден класификатор за предсказване контрола на ринита след имунотерапия.

ROC-анализ на имунологични показатели като предиктори за контрол на алергичен ринит **Таблица 25.**

показател	AUC	Std. Err.	Asymptotic 95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
sIgG4/sIgE	0.269	0.084	0.106	0.433
sIgG4	0.477	0.099	0.283	0.671
sIgE/tIgE	0.594	0.103	0.393	0.796

AUC (Area Under the Curve) = площ под кривата



II. КОРЕЛАЦИЯ МЕЖДУ ИМУНОЛОГИЧНИ И КЛИНИЧНИ ПОКАЗАТЕЛИ ЗА ИЗХОД ОТ АЛЕРГЕНА ИМУНОТЕРАПИЯ - РЕЗУЛТАТИ

В тази втора част на настоящата четвърта задача беше взето решение да се определи и анализира силата и посоката на линейната връзка между sIgG4

в серум и sIgG4/sIgE и докладваните от пациента клинични изходи, анализирани във втора задача на дисертационния труд:

- комбиниран симптомни и медикаментозен скор (КСМС)
- тежест на ринит по визуално-аналогова скала (ВАС)
- контрол на ринит, оценен чрез въпросник RCAT
- качество на живот, оценено според въпросника RQLQ.
- удовлетвореност, оценена чрез ESPIA

Това беше постигнато чрез извършване на корелационен анализ при изчисляване на коефициента на корелация на Pearson.

Корелационен анализ между специфични IgG4 и клинични изходи **Таблица 26.**

корелация - показатели	Pearson Correlation	
	r	p value
sIgG4 / ESPIA	(+) 0.039	0.723
sIgG4 / КСМС	(-) 0.034	0.723
sIgG4 / RCAT	(-) 0.108	0.331
sIgG4 / ВАС	(+) 0.060	0.591
sIgG4 / RQLQ	(+) 0.010	0.932

sIgG4 = специфичен IgG4; ESPIA = въпросник удовлетвореност; КСМС = комбиниран симптомни и медикаментозен скор; RCAT = тест за оценка на контрол на ринит; ВАС = визуално-аналогова скала; RQLQ = въпросник за качество на живот; r = коефициент на корелация; p value = уровень на значимост.

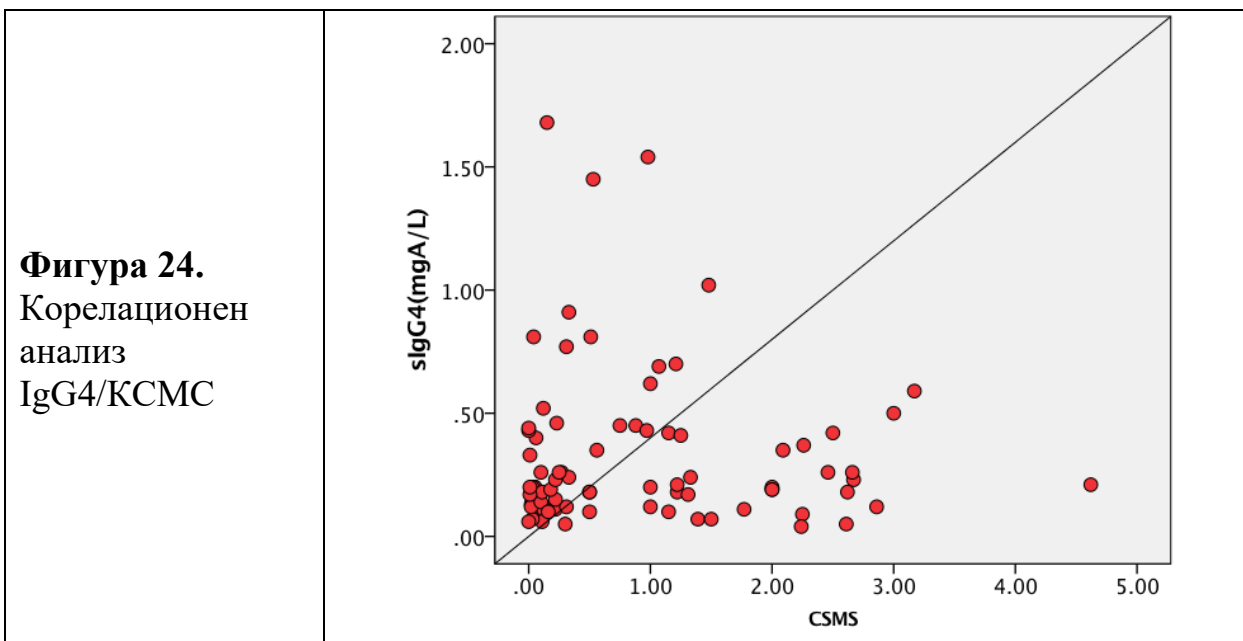
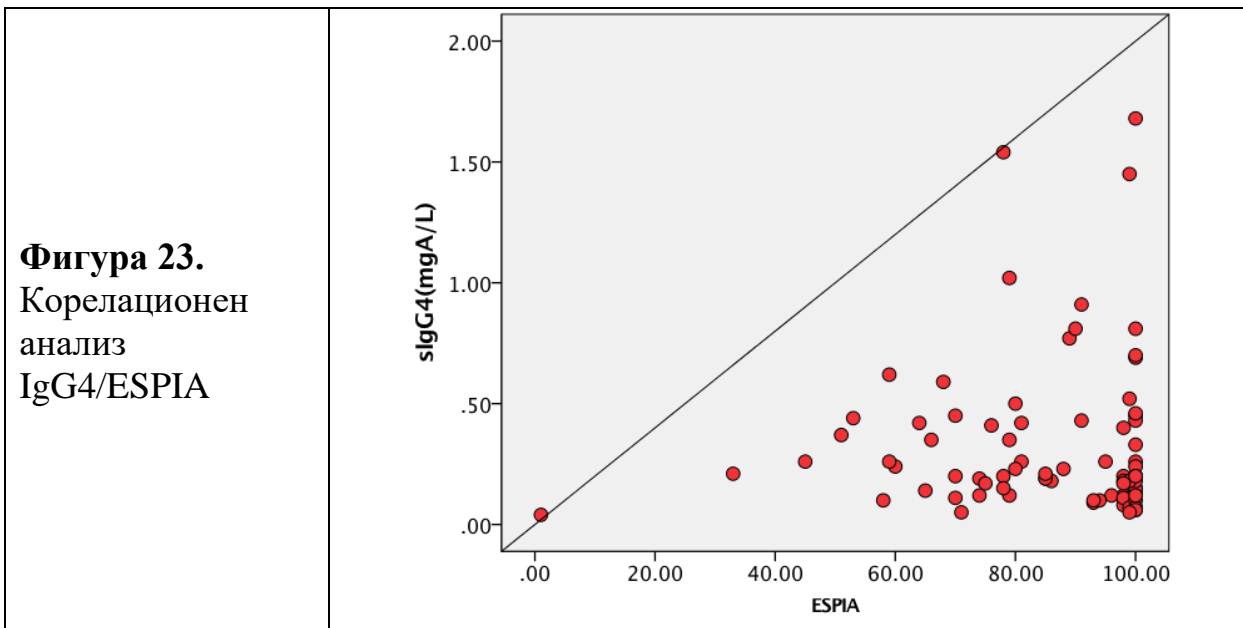
Корелационен анализ между sIgG4/sIgE и клинични показатели. **Таблица 27.**

корелация - показатели	Pearson Correlation	
	r	p value
sIgG4/sIgE / ESPIA	(+) 0.118	0.476
sIgG4/sIgE / КСМС	(-) 0.214	0.191
sIgG4/sIgE / RCAT	(+) 0.252	0.121
sIgG4/sIgE / ВАС	(-) 0.207	0.205
sIgG4/sIgE / RQLQ	(-) 0.220	0.178

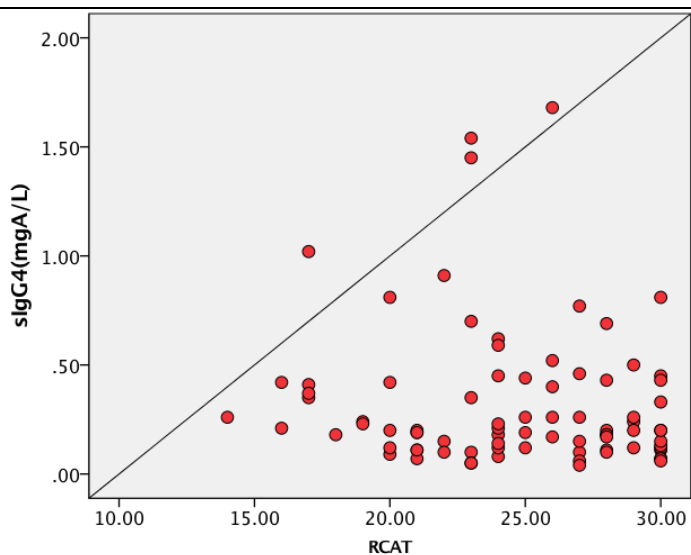
ESPIA=въпросник удовлетвореност; КСМС=симптомни и медикаментозен скор; RCAT=въпросник контрол на ринит; ВАС=визуално-аналогова скала; RQLQ=въпросник за качество на живот; r=коефициент на корелация; p value=уровен на значимост.

Установено беше, че няма сигнификантна корелационна зависимост между sIgG4 и sIgG4/sIgE и който и да е от петте клинични показателя. При всеки от петте анализа корелационната връзка беше слаба, съответно обратна при показателите “комбиниран симптомни и медикаментозен скор” и “контрол на ринит” и права при останалите три показателя. Резултатите от

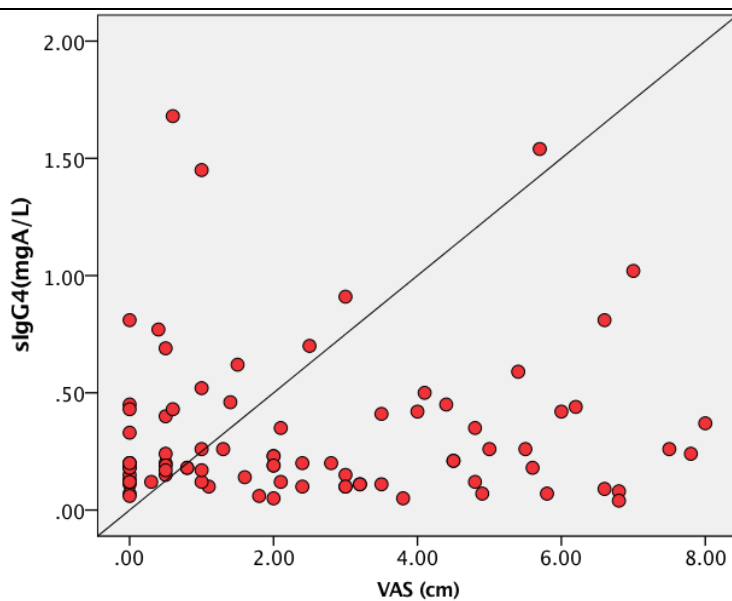
тези анализи са представени в табл. 26 и 27 и демонстрирани чрез фигури 23 - 32.



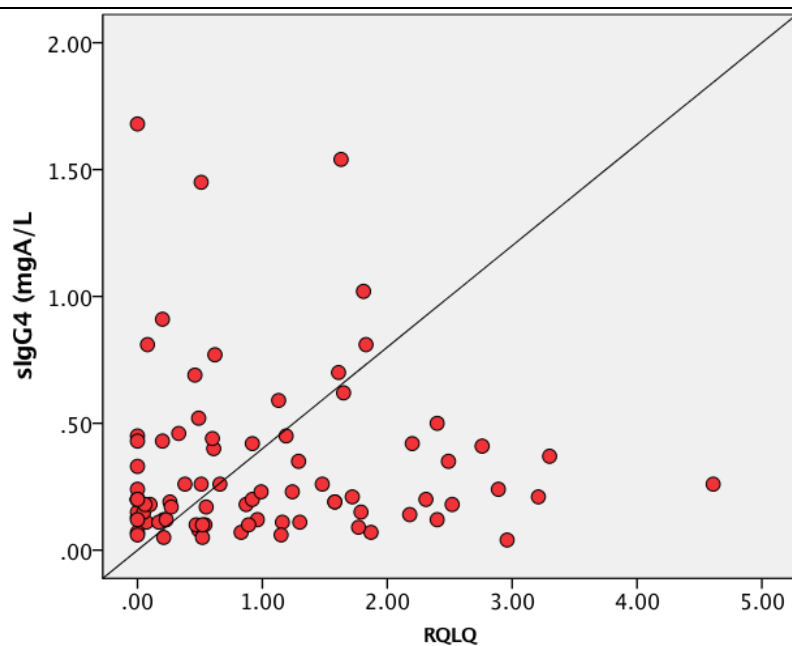
Фигура 25.
Корелационен анализ IgG4 / RCAT.



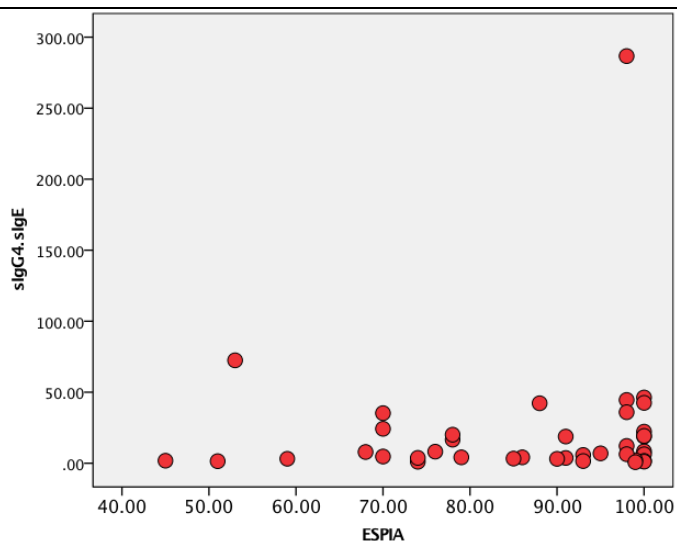
Фигура 26.
Корелационен анализ IgG4 / ВАС.



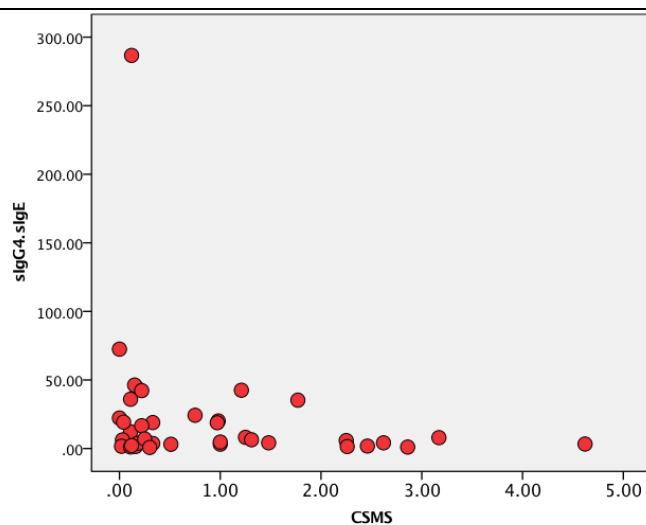
Фигура 27.
Корелационен анализ IgG4 / RQLQ.



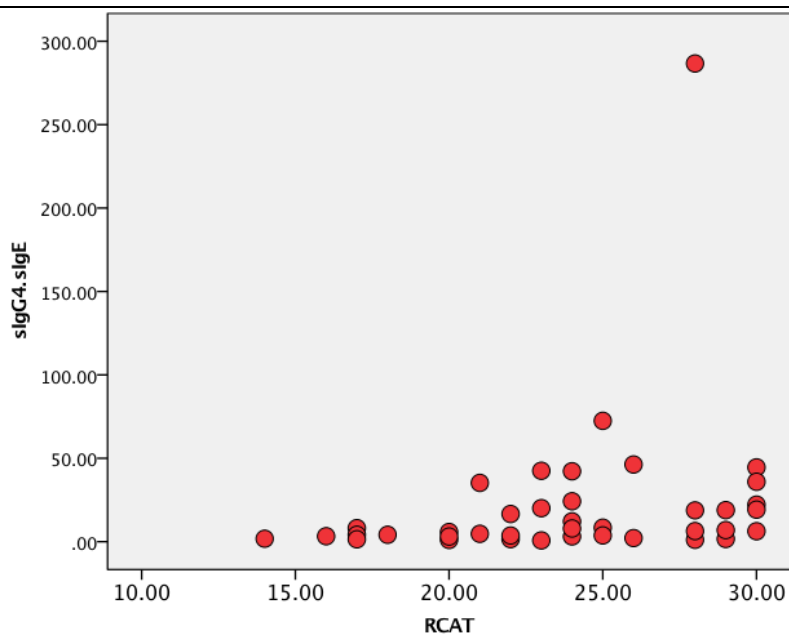
Фигура 28.
Корелационен анализ sIgG4/sIgE / ESPIA.



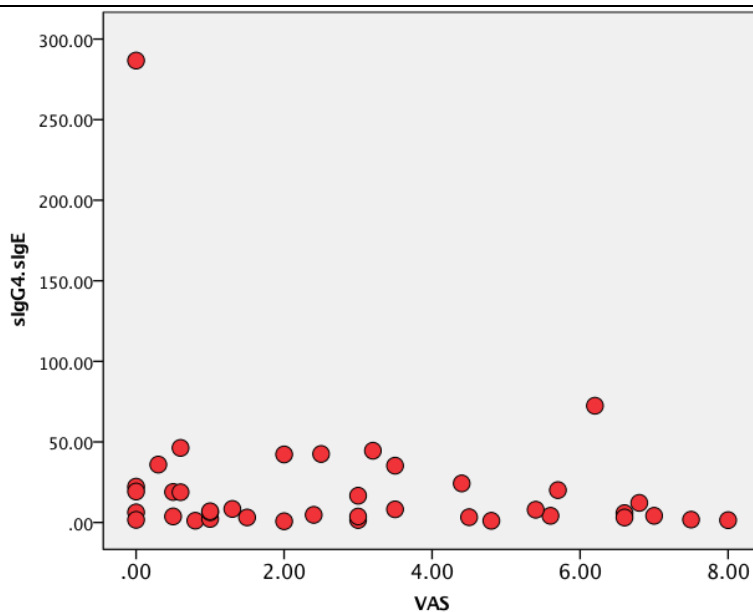
Фигура 29.
Корелационен анализ sIgG4/sIgE / КСМС.



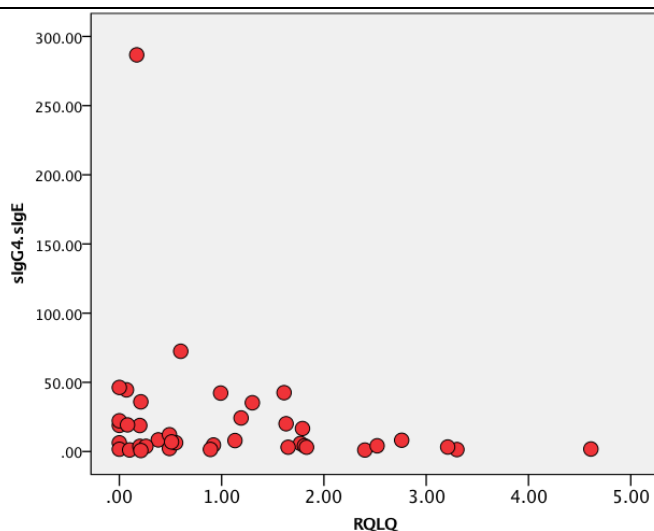
Фигура 30.
Корелационен анализ sIgG4/sIgE / RCAT.



Фигура 31.
Корелационен анализ sIgG4/sIgE / ВАС.



Фигура 32.
Корелационен анализ sIgG4/sIgE / RQLQ.



На основата на получените резултати за връзката между имунологични биомаркери и клинични изходи от алергенна имуноотрапия и техният анализ, може да се направят следните обобщаващи извода, а именно:

1. sIgG4 в серум, както и sIgE/tIgE и sIgG4/sIgE, изследвани след провеждане АИТ, не могат да бъдат използвани като предиктори за дългосрочен контрол на алергичен ринит.
2. Серумните нива на sIgG4 не корелират с доказаната дългосрочна клинична полза от АИТ и затова изследването им след провеждане АИТ няма практическа стойност.
3. Количественото изследване на серумни sIgG4, както и съотношението sIgG4/sIgE след проведена АИТ не могат да бъдат приети за надеждни биомаркери за дългосрочна клинична полза.

ГЕНЕРАЛНИ ИЗВОДИ И ПРЕПОРЪКИ НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

- 1.** Въпросникът ESPIA и във валидираната за нашата страна версия се доказва, че е надежден способ за обективизиране и измерване на удовлетвореността от алергенна имунотерапия при пациентите с алергичен ринит.
- 2.** Изборът между двата метода за клинична оценка на удовлетвореност от алергенна имунотерапия при пациентите с алергичен ринит - въпросникът ESPIA и визуално-аналоговата скала трябва да зависи от нуждата или не за детайлна оценка на този показател.
- 3.** Алергенната имунотерапия с микрокърлежи и тревен полен, проведена в двете си форми – субкутанна и сублингвална, осигурява дългосрочна клинична полза за пациентите с алергичен ринит, надхвърляща тази, доказана в рандомизираните клинични проучвания.
- 4.** С увеличаване на срока след приключване на алергенна имунотерапия нараства перцепцията на пациента за ползата от нея.
- 5.** Количеството на sIgG4 в серум, както и sIgE/tIgE и sIgG4/sIgE, изследвани след провеждана алергенна имунотерапия не могат да бъдат използвани като предиктори за дългосрочен контрол на алергичен ринит.
- 6.** Серумните нива на sIgG4 не корелират с доказаната дългосрочна клинична полза от алергенна имунотерапия и затова изследването им след нейното провеждане няма практическа стойност.
- 7.** Определянето на дългосрочния ефект от алергенна имунотерапия при пациентите с алергичен ринит в реалната практика става чрез клинични показатели, при все още липсващ надежден и достъпен биомаркер за тази цел.

Собствените проучвания, с представените на тази база по-горе генерални изводи на дисертационния труд позволяват да се направят и следните препоръки.

На първо място дисертационният труд доказва, че разполагаме с достатъчно надеждни, достъпни и лесни за приложение инструменти за оценка на клиничния изход от алергенната имунотерапия при пациенти с алергичен ринит. В този смисъл първата препоръка е за тяхното по-широко прилагане в реалната клинична практика.

Категорично беше доказана дългосрочната ефективност на алергенната имунотерапия с тревен полен и микрокърлежи, приложена както субкутанно, така и сублингвално. Това дава основание да се препоръча

разработване на стратегия за повишаване на информираността относно тази терапевтична възможност както на пациентите с алергичен ринит, така и на медицинските специалисти ангажирани с тяхното здраве.

ПРИНОСИ НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

Резултатите от собствените проучвания и техният анализ дават възможност да се формулират и приносите на настоящия дисертационен труд

I. ОРИГИНАЛНИ ПРИНОСИ

- 1.** За първи път в България беше валидиран и приложен въпросник за оценка на удовлетвореност от алергенна имунотерапия. Това позволи удовлетвореността като клиничен изход да бъде определяна чрез стандартизиран инструмент.
- 2.** За първи път в България беше извършена оценка на дългосрочен ефект от алергенна имунотерапия с тревен полен и микрокърлежи при пациенти с алергичен ринит.
- 3.** Това е първото реализирано и публикувано проучване върху дългосрочен ефект от алергенна имунотерапия при пациенти с алергичен ринит оценен посредством комплекс от стандартизирани клинични изходи в корелация с някои имунологични биомаркери.
- 4.** Това е първото проучване, което предоставя доказателства от реалната практика за дългосрочен ефект от алергенна имунотерапия върху качество на живот, контрол и удовлетвореност от алергенна имунотерапия с тревен полен и микрокърлежи

II. ПОТВЪРДИТЕЛНИ ПРИНОСИ

- 1.** Потвърдено беше лесното приложение на въпросника ESPIA и за българската популация от пациенти с алергичен ринит, както и неговата висока стойност в комплексната оценка на удовлетвореността от алергенна имунотерапия.
- 2.** Потвърден беше дългосрочният положителен ефект на алергенната имунотерапия с тревен полен и микрокърлежи при пациенти с алергичен ринит, още повече, че в дисертационния труд бяха изследвани пациенти в срок от приключване на имунотерапията по-дълъг от този цитиран от други авторски колективи.
- 3.** Потвърдено беше, че все още няма лесно достъпен имунологичен биомаркер за оценка дългосрочния ефект на алергенна имунотерапия на алергичен ринит в реалната клинична практика.

ПУБЛИКАЦИИ, УЧАСТИЯ В НАУЧНИ ФОРУМИ И ГРАНТОВЕ, СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

1. Novakova P, Tiotiu A, Baiardini I, Krusheva B, Chong-Neto H, Novakova S. Allergen immunotherapy in asthma: current evidence. *J Asthma*. 2021 Feb;58(2):223-230. IF 2,0
2. Новакова П. Имунологични маркери за проследяване и оценка на клиничния ефект от алергенната имунотерапия. *Алергии, Хиперсензитивност, Астма*. Том 16, N1, 2020, 48-58.
3. Новакова П, Стаевска М. Оценка на удовлетвореност от алергенна имунотерапия- въпросникът ESPIA. *Алергии, Хиперсензитивност, Астма*. Том 15, N2, 2019: 50-57.

Участия на международни научни форуми:

1. Novakova P, Novakova S, Staevska M. Long-term clinical effectiveness of sublingual immunotherapy in allergic rhinitis. EAACI Congress 2019 Lisbon, Portugal
2. Novakova P, Justicia J.L., Novakova S, Staevska M. Patient satisfaction with five grass sublingual immunotherapy. EAACI Congress 2020 London, United Kingdom
3. Novakova P, Justicia JL, Staevska M, Novakova S. Satisfaction with grass pollen sublingual immunotherapy assessed by ESPIA questionnaire- first results from Bulgaria, World Allergy Congress 2019, Lyon, France
4. Novakova P, Justicia JL, Staevska M, Novakova S. Long term satisfaction with house dust mite allergen immunotherapy in patients with allergic rhinitis. EAACI Hybrid Congress, 2021 Madrid, Spain
5. Novakova P, Nikolov G, Novakova S, Staevska M. Evaluation of the effect of allergen immunotherapy by clinical and biological markers in patients with allergic rhinitis in real life- first results from Bulgaria. EAACI Hybrid Congress 2022, Prague, The Czech Republic
6. Novakova P, Novakova S, Staevska M, Justicia JL. Long-term effectiveness of sublingual grass immunotherapy in allergic rhinitis: patients' perspectives. EAACI Congress 2023, Hamburg, Germany

Спечелен научен грант, свързани с темата на дисертационния труд

Одобрен изследователски проект на Конкурс „Млад Изследовател-2020“ с Вх. №8293/19.11.2019 год. Тема на изследователския проект: „Оценка ефективността на алергенна имунотерапия чрез клинични и биологични показатели при алергичен ринит“. Проектът беше оценен от Съвет по Медицинска Наука с Протокол 493/2020 с оценка: -За Основните критерии: 19 точки (при максимална 19 точки); За допълнителните критерии: 10 точки (при максимална 11 точки) 46

