МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ

КЛИНИЧЕН ЦЕНТЪР ПО АЛЕРГОЛОГИЯ

Дисертационен труд

Д-р Силвия Михайлова Новакова

Тема: „ Ефект на сублингвална имунотерапия върху основни клинични показатели при пациенти с алергичен ринит”

за присъждане на научна степен ”ДОКТОР”

Научен ръководител:

доц. д-р Мария Тончева Стаевска; дм.

София

2017 год.

„Не можеш да разбереш достатъчно един феномен, докато не го измериш”

Лорд Келвин

С БЛАГОДАРНОСТ!

На своя научен ръководител – доц. д-р Мария Стаевска и колектива на Клиничен център по алергология за доверието и възможността да реализирам настоящия дисертационен труд.

На д-р Пламен Яковлиев за активното съдействие в подбора и оценката на пациенти.

На д-р Гаина Илиева от Библиотечно – Информационен център на Медицински Университет – гр. Пловдив за помощта при извършване на литературния обзор.

На моето семейство за мотивацията и оказаната подкрепата.

Д-Р Силвия Новакова

Съдържание:

	стр.
Увод	7
Литературен обзор.....	9
I. Епидемиология на алергичен ринит.....	9
II.Определение. Етиология. Патотогенеза.....	13
III.Класификация на алергичен ринит.....	16
IV.Лечение на алергичен ринит.....	18
V.Алергичен ринит – качество на живот.....	23
VI.Тежест на алергичен ринит.....	32
VII.Сублингвална имунотерапия и качество на живот....	41
VIII.Алергичен ринит – контрол.....	45
IX.Удовлетвореност от лечение.....	50
x. Основни изводи от литературния обзор.....	53
Цел......	54
Задачи.....	54
Материал и методи.....	55
Резултати и обсъждане.....	64
I. Характеристика на пациенти с новодиагностициран алергичен ринит.....	65
II. Ефект на сублингвална имунотерапия върху тежестта на алергичен ринит.....	84
III. Ефект на сублингвална имунотерапия върху качество на живот при алергичен ринит.....	97
IV. Удовлетвореност на пациенти с алергичен ринит от сублингвална имунотерапия.....	111
V. Контрол на алергичен ринит от сублингвална имунотерапия.....	126
Генерални изводи.....	133
Заключение и приноси.....	135
Приложения	141
Литературни източници.....	152

Увод

Алергичните заболявания представляват глобален здравен проблем. Даказана е тенденция за епидемичното им нарастване както в развитите, индустриализирани държави, така и в развиващите се страни. Високата честота и сериозният ефект върху качеството на живот ги превръща в сериозно социално – икономическо бреме. До 40% от световната популация е засегната от едно или повече алергични заболявания. Нарастването е особено проблемно при децата, които понасят огромната тежест на проблема и тенденцията към растеж през последните две десетилетия. Според прогнозни данни на Европейската Академия по Алергология и Клинична имунология, до 2025 година всеки втори европеец ще страда от алергичен пороблем.

Алергичният ринит е най – честото алергично заболяване, което засяга около 100 милиона европейци. Това е сериозно бреме както за отделния пациент и семейството му, така и за обществото като цяло. Но не само високата честота определя неговата значимост, а и рисковете, с които е свързан – риск от развитие на бронхиална астма и сериозен неблагоприятен ефект върху качеството на живот.

Алерген специфичната имунотерапия е ефективно лечение на алергията. Проведена под формата на субкутанна или сублингвална имунотерапия, тя дава шанс за промяна в имунния отговор към алергени, спира прогресията на алергичното заболяване и риска от развитие на нова сенсибилизация. Сублингвалната имунотерапия е по – нова форма на имунотерапия, чиято клиничне ефективност

продължава да е тема на изследвания. А очакванията към тази терапия са големи, включително за онези, близо 20% от пациентите с тежък алергичен ринит, които все още остават неконтролирани.

Именно това беше в основата на решението ни, чрез проучване под формата на дисертационен труд, да оценим ефектите на сублингвалната имунотерапия, като сравнително нова форма на специфична имунотерапия при пациентите с алергичен ринит върху изключително важни аспекти, като например „ Качество на живот”, „Контрол на заболяването” и други, Някои от тези аспекти се оказаха изключително нови и неразработени до момента.

ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР

I. Епидемиология на алергичен ринит

Алергичният ринит е най-честото алергично заболяване. което засяга до 30% от общата популация. Около 500 милиона в света страдат от него[1]. Голям брой национални и международни проучвания изучават заболяемостта и потенциалните рискови фактори.

Честотата на IgE сенсибилизацията към аероалергени, измерена чрез специфични IgE в серум или положителни кожни тестове е около 40% - 50% от населението [4-6]. Повечето, макар и не всички сенсибилизирани, страдат от алергичен ринит и/или астма. Епидемиологични проучвания на базата само на определението за алергичен ринит са трудно изпълними, поради невъзможност за получаване на такъв голям брой изследвания, доказващи наличие на алергия[7,8].

1. Моноцентрични проучвания:

Повечето епидемиологични данни касаят сезонния алергичен ринит. Заболяемостта от сезонен алергичен ринит, оценена на база на въпросници варира от 1% до 40% [9]. Заболяемостта от целогодишен алергичен варира от 1% до 13%. Проучвания при пациенти с ринитни оплаквания, съчетаващи въпросници и прилагане на кожно – алергични проби със стандартен набор от осем алергена доказват, че целогодишният ринит обикновено е алергичен. В изследване на Tuscon и колектив този резултат е установен при 42% от децата на 6 годишна възраст[10].

Заболяемостта от сезонен алергичен ринит е по – висока при деца и подрастващи, от колкото при възрастни. Според някои проучвания, целогодишният ринит е по – чест при възрастни, но данните за това са недостатъчни [12].

2. Проучвания, базирани на класификацията на ARIA

В проучвания сред общата популация в Европа се установява заболяемост около 25% [12 – 14]. Данните за доказан алергичен ринит при възрастни варират от 17% в Италия до 28,5% в Белгия.

3. Проучване SAPALDIA

Проучването обхваща 9651 възрастни. Заболяемост, оценена по наличие на симптоми, асоциирани с атопия, се изчислява на 13.5% (14,3% мъже, 12,6% жени [15 – 17].

4. Проучване SCARPOL

Проучва ефекта от продължително излагане на замърсен въздуха върху респираторни и алергични заболявания при деца в училищна възраст и доказва, че сенсибилизацията най – често се асоцира с алергичен ринит [18,19]. Децата, растящи във ферми са по – рядко сенсибилизирани от онези, които живеят в нефермерски семейства [20].

5. Проучване ISAAC

Това проучване се провежда в няколко фази [21 – 24].

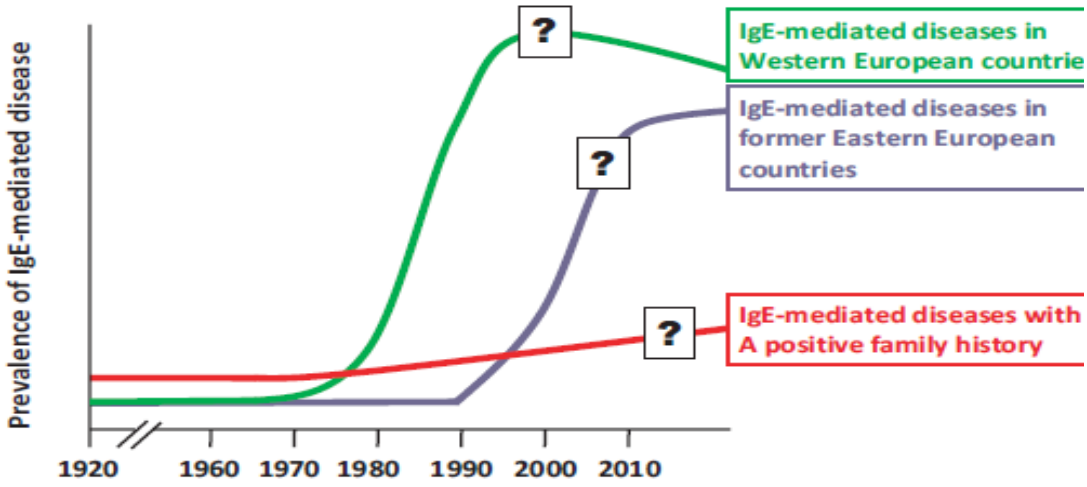
Фаза I оценява заболяемост и тежест на астмата и алергичните заболявания за две възрастови групи. Проучването е проведено в 56 държави и обхваща 463 801 деца на възраст 13 - 14 години и 257 800 на възраст 6 – 7 години.

Фаза II проучва потенциални етиологични фактори, рискови за атопично заболяване.

Фаза III повтаря фаза I за оценка на тенденциите в заболяемостта. По данни на ISAAC I фаза честота на алергичния ринит при деца се променя от 14,9% на възраст 6 - 7 години до 39,7% на възраст 13 – 14 години. В ISAAC III се установи глобално увеличаване на заболяемостта от алергичен ринит както във възрастта 6 -7 години, така и при 13 – 14 годишните. Демонстрира се тенденция за увеличаване на атопичните заболявания в държави, в които честотата е била по – ниска и плато в държави с първоначално установена висока честота [25].

The European Community Respiratory Health Survey изчислява честота за Европа от 4% до 32% [26, 27]

Тенденцията при Ig-E медиираните заболявания в Европа е представена на фиг.1 [28].



Фигура 1. Тенденцията при Ig-E медиираните заболявания в Европа. (по Bousquet J et al. Mechanisms of the Development of allergy: an integrated approach from phenotypes to systems medicine. Allergy 2011; 66:596-604).

Според единственото епидемиологично проучване за България от 2000г. честотата на алергичния ринит е 18, 2% от популацията [29]. Проучванията показват тенденция към нарастване в световен мащаб [30-32].

Епидемиологичните проучвания потвърждават връзката на ринита с бронхиалната астма, заложена в идеята за единен дихателен път, както и системния характер на алергичнот възпаление[33]

II. Алергичен ринит – Определение. Етиология. Патогенеза

1. Определение

Алергичният ринит е Ig-E медиирано възпалително заболяване на носната лигавица, което възниква в резултат на контакт с алерген и протича с кихане, ринорея и назална конгестия [33]. Тези симптоми продължават два или повече последователни дни за повече от един час през повечето дни.

2. Етиология

Алергичният ринит е IgE медиирано заболяване. Основните антигени, които индуцират производство на специфични IgE антитела са аероалергени [34-36]. Това са протеини или гликопротеини и по - рядко гликани [37].

Най – често алергените се класифицират като: indoor (основно акари, домашни любимци, фунгиални алергени, растения, напр. *Ficus benjamina*); outdoor алергени (полени, фунгиални) и професионални алергени [38].

Bousquet и колектив изследва географските вариации в сенсибилизацията към аероалергени [39]. Проучването доказва, най – висока честота на сенсибилизация към D. Pteronyssinus (21,7%), тревен полен (16,9) и котка (8.8%). Сред полените най – висока според авторите е сенсибилизацията към тимотейка. Тези изводи за най – честа сенсибилизация в Европа са сходни с резултати, получени чрез изследване на.специфични IgE [40].

Важен за клиничната практика аспект по отношение алергичния ринит е наличието при пациентите на полисенсибилизация [41-44]. Този имунологичен феномен е както клинично, така и епидемиологично значим.

3. Патогенеза

Алергичният ринит е I тип реакция към протеини и гликопротеини компоненти на инхалаторни алергени, като полени, плесени, акари, животни, хлебарки [45]. След инхалиране алергените попадат в назалната мукоза. След депозирането им те се фагоцитират от антиген – представящи клетки и се представят на CD4 T - клетки в локалните лимфни възли. Алерген – стимулираните Т клетки пролиферират към Th 2 имунен отговор и освобождават цитокини като IL-3, Il–4, IL–5, IL-13 и други. Тези цитокини предизвикват локална и системна продукция на IgE антитела от плазматични клетки. Антителата се свързват с рецептори от повърхността на мастоцити и базофили. Това е процесът на сенсибилизация. При повторен контакт, алергенът се разпознава от IgE антителата, свързани с мастоцити и базофили. Разпознаването и последващото свързване води до дегранулация на мастоцити и базофили, отделяне на преформирани медиатори – хистамини, ензими, като триптаза и цимаза. Отделят се и de novo синтезирани други медиатори като цистеинилови левкотриени (левкотриен D4), простадландин D2 (PGD2). Медиаторите предизвикват вазодилатация на артерио – венозни анастомози, изтичане на плазма от кръвоносните съдове, повишена мукусна секреция и стимулиране на аферентни нерви с последваща назална обструкция. Отделеният хистамин предизвиква сърбеж, ринорея и кихане, зачервяване, сълзене, а левкотриените и простагландините причиняват назална конгестия. Това е механизмът на ранната фаза на имунен отговор. Освободените през тази фаза цитокини медиират последваща имунна каскада през

следващите 4 – 8 часа – късна фаза на алергична реакция. Освободените медиатори промотират експресия на адхезионни молекули, които активират миграция на еозинофили, неутрофили, базофили и накрая – макрофаги и CD4 Th2 клетки. В lamina propria на носната кухина. Стимулирани, тези клетки продуцират допълнително медиатори на възпалението, сходни с тези от ранната фаза, с изключение на мастоцитна триптаза, цимаза и PGD2. Клиничните изяви на късната фаза са сходни, кихането и сърбежа са по – слабо проявени, за сметка на назалната конгестия.

Въпреки, че връх на болестността е сред младежи, заболяемостта от алергичен ринит е висока и в зряла възраст [46, 47]. Наред с анатомичните и физиологични промени на носа, неспецифични имунни промени като намалена мукосна продукция и неефективен кашличен механизъм, допринасят за персистиране или късно стартиране на алергичния ринит в зряла възраст, тъй като тези механизми са необходими за адекватен клиърънс на алергени и иританти. Няма промяна в нивото на специфични IgE срещу тревен полен, независимо от свързаното с възрастта намаляване на общи IgE [48]. Атопичната предиспозиция персистира и атопично заболяване, включително алергичен ринит, може да стартира по всяко време.

III. Класификация на алергичен ринит

1. Класификация според продължителността на заболяването

По – ранна класификация разделя алергичния ринит на сезонен, целогодишен и професионален. Сезонният алергичен ринит се свързва с outdoor алергени, напр. полени. Целогодишният алергичен ринит се разглежда като резултат от сенсибилизация към indoor алергени – микрокърлежи, хлебарки, домашни любимци.

Koncенсусът ARIA – първият, базиран на доказателства консенсус, предложи нова класификация на алергичния ринит, разделяйки го на интермитентен и персистиращ [7, 49]. Вече е доказано, че „сезонен" и „целогодишен" не са заменяеми с „интермитентен' и „персистиращ [50-53]. „Интермитентен" алергичен ринит е ринит със симптоми до четири дни в седмицата или до четири седмици. „Персистиращ" алергичен ринит е ринит със симптоми над четири дни в седмицата и над четири седмици[8].

2. Класификация според тежестта на заболяването

2.1. На база на класически симптоми и прояви

Алергичният ринит се характеризира със субективни симптоми, чиято тежест може трудно да бъде определена, защото зависи от перцепцията на пациента [8].

2.2 На база на ефект върху качеството на живот

Установено е, че алергичният ринит включва не просто класическите симптоми кихане, ринорея и назална конгестия.

Той е свързан с нарушения в дневната активност, социалната дейност и съня както при децата, така и при възрастните. Лошо контролираният алергичен ринит можа да доведе до загуба или нарушаване на съня и дневна сънливост[54-55]. В няколко проведени клинични проучвания се доказва, че тежестта на алергичния ринит не зависи от неговата продължителност[56-58}.

Както интермитентният, така и персистиращ алергичен ринит се дели на лек, умерено тежък/тежък в зависимост от това до колко симптомите оказват влияние върху дневната активност, работата и обучението, съня и дали създават затруднения. При лекия алергичен ринит няма влияние на симптомите върху качеството на живот, за разлика от умерено тежките/тежи форми, при които той е сериозно повлиян[8].
(Фиг. 2)



Фигура 2. Класификация на Алергичен ринит по ARIA.
(по Bousquet J. et al. ARIA. J Allergy Clin Immunol 2001; 108: 147-158.)

IV. Лечение на алергичен ринит според ARIA и място на имунотерапията (сублингвална)

Поведението при алергичен ринит /AP/ е определено в консенсуса ARIA [8]. Медикаментозното лечение е стъпаловидно и зависи от вида и тежестта на ринита. При пациентите с умерено тежък и тежък интермитентен и всички форми на персистиращ алергичен ринит е показано провеждане на специфична имунотерапия.(фиг. 3)



Фигура 3. Препоръки за лечение на алергичен ринит
(по Bousquet J. et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma update *Allergy* 2008; 63;Supl 86 9 -160).

Субкутанната имунотерапия е стандарт за имунотерапия с категорично доказана клинична ефективност [59,60]. Този

метод на лечение е въведен през 1911 година от Noon и Freeman за лечение на „полиноза" или алергичен ринит [61]. От тогава датира субкутанната имунотерапия.

Първите описания на „орално приложение" на имунотерапия започват от началото на 1900 [62]. Първото рандомизирано двойно – сляпо плацебо - контролирано проучване със сублингвална имунотерапия (SLIT) е публикувано през 1986 година. Основна причина да бъде предложена SLIT е да се подобри безопасността и удобството при провеждане на имунотерапията [63]. През 1998 SLIT е прието като обещаваща и надеждна алтернатива на субкутанната имунотерапия от WAO, а след това включена в консенсуса ARIA.

Факторите, които се отчитат при назначаване на имунотерапия според Световната алергологична организация и ARIA. са представени в таблица 1.

Според препоръките на ARIA, сублингвална имунотерапия е индицирана при сладните случаи, представени на таблица 2.

Според WAO Position Paper 2009 [63]:

- възрастта не може да бъде ограничение за провеждане на SLIT
- идеални кандидати за SLIT са пациенти с моносенсибилизация или при полисенсибилизирани пациенти, при които определен алерген е определен за клинично значим
- SLIT може да бъде начална терапия. Провалът във предхождащо фармакологичното лечение не е задължително условие за стартиране на SLIT

- SLIT може да се предложи като начално лечение в терапевтичната стратегия при респираторна алергия
- Особено индицирани за SLIT са следните пациенти:
  - ✓ Пациенти, неконтролирани с оптимална фармакотерапия (SCUAD)
  - ✓ Пациенти, при които фармакотерапията предизвиква нежелани странични ефекти
  - ✓ Пациенти, отказващи инжекции
  - ✓ Пациенти, които на желаят да бъдат на постоянна или продължителна фармакотерапия

Имунотерапията е ефективно лечение на алергичен ринит и потенциално може да модифицира заболяването [71}. Клиничните ползи могат да бъдат значими години след спиране на лечението, Това лечение предпазва от развитие на нови сенсибилизации и намалява риска от развитие на бронхиална астма.

През 2010 година беше публикувана последната ревизия на ARIA [72]. Тя е резултат на повторен преглед на наличните доказателства. Следван е новият – GRADE подход за утвърждаване на препоръки. GRADE подходът е изграден върху медицина, базирана на доказателства и е приет от WAO и много други организации за стандарт при създаване на директиви.

В ARIA 2010 се разглежда въпросът „ Трябва ли сублингвална имунотерапия да се използва за лечение на алергичен ринит при възрастни пациенти без съпътстваща астма?”, ARIA препоръчва сублингвална имунотерапия при възрастни с ринит, причинен от полени или акари. Тази препоръка са базира на относително значимата полза по

отношение на облекчаването на симптомите на алергичен ринит при ниска сериозност на странични реакции. Ако има такива, те са относително чести (около 35%), но са локални и преодолими.

Съображения за стартиране на имунотерапия по WAO Position Paper on Allergen Vaccines [69, 70] **Таблица 1.**

№	характеристика
1	Наличие на IgE медиирано заболяване. Положителен кожен тест и/или специфични
2	Документирана връзка между доказаната сенсибилизация и поява на симптоми
3	Изследване на други тригери, които могат да имат отношение към симптомите
4	Тежест и продължителност на симптомите 4.1. Субективни симптоми 4.2. Обективни параметри, напр. пропуснати работни или учебни дни
5	Повлияване на симптомите от фармакотерапия
6	Налични стандартизирани или висококачествени ваксини
7	Контраиндикации: 7.1. Лечение с В- блокери 7.2. Други имунологични заболявания 7.3. Неспособност на пациента за съдействие 7.4.Стартиране на имунотерапия по време на бременност
8	Социологически фактори 8.1. Цена 8.2. Професия
9	Обективни доказателства за ефективност на имунотерапията за конкретния пациент (наличие на рандомизирани – контролирани проучвания)

Индикации за SLIT{ според ARIA 2008 [4]}.	**Таблица 2.**
Показания	**характеристика**
1	Внимателно подбрани пациенти с ринит, конюнктивит и/или астма, причинени от алергия към полени или акари
2	Пациенти, недобре контролирани с конвенционална фармакотерапия
3	Пациенти със системни реакции при провеждане на инжекционна имунотерапия
4	Пациенти с лош комплайънс или отказ от инжекционна имунотерапия

V. Алергичен ринит - качеството на живот

1. Качеството на живот – определение

“Качеството на живот” е обобщаващо понятие, което предполага богата информация за това *как живеят хората* и *как те възприемат и оценяват* този си живот. Най-синтезирано изразено, качеството на живот е благосъстоянието на хората. Много фактори: финансови, здравни, духовни, допринасят за качеството на живот и взаимодействат помежду си. Един от компонентите, определящи качеството на живот е „ Свързано със здравето качество на живот – HRQOL”. Schipper дефинира HRQOL като „ функционален ефект на заболяването върху пациента и свързаната с него терапия, по начин, възприет от самия пациент” [73]. Най – важна е крайната фраза на определението, защото подчертава, че има нарушения, които самият пациент възприема като важни.

“Качеството на живот” включва следните ключови измерения: заетост; икономически ресурси; семеен живот; общностен живот и социално участие; здраве и здравни грижи; образование и обучение.

2. Качество на живот и алергичен ринит.

Широко е възприето становището, че алергичният ринит и риноконюнктивит са много повече от класически симптоми от страна на носа и очите. В проспективно, интернационално европейско проучване, Canonica и колектив изследват начина на възприемане на симптомите на алергичен ринит от пациенти и лекари и влиянието на тези симптоми. Изводът от проучването е, че алергичният ринит е значим здравен проблем поради значителното бреме на самите симптоми и техния

ефект върху цялостното благополучие и свързано със здравето качество на живот [74].

Алергичният ринит е свързан със сериозен негативен ефект върху благополучието на пациентите [75]. Влошеното качество на живот е един от основните рискове на заболяването[76]

Преценката за наличието и тежестта на определено заболяване традиционно се извършва чрез изследване на определени симптоми и обективни функционални параметри. Подобна е и преценката за наличие или липса на ефект от лечение. Няма съмнение, че подобни подходи са изключително важни и не бива да се подценяват. Капацитетът им обаче за определяне на ефекта на заболяването върху здравето на отделния пациент често е недостатъчен [77].

През последните години се увеличават доказателствата, че пациенти и лекари се различават в перцепцията за забопяването. Доказва се, че интензивността на симптомите не корелира задължително с оценката за влошено или подобрено качество на живот [78].

Макар, че често алергичният ринит се приема от лекари и пациенти като „тривиален" проблем, той сериозно влошава качеството на живот на боледуващите [79, 80]. Той често се асоциира и с други заболявания, като конюнктивит и бронхиална астма, което също оказва влияние върху качеството на живот [81].

Meltzer и колектив измерват качество на живот при пациенти с алергичен ринит. и доказа , че те имат намален здравен статус, сравнени със здрави контроли[82]. 96% от нелекуваните пациенти съобщават, че алергичният ринит засяга

възможностите им да изпълняват дневните си активности, а 70% са затруднени и разстроени от наличието на алергични симптоми и имат емоционални проблеми [83, 84].

Алергичният ринит води до сигнификантна умора и промяна в настроението. Редица проучвания демонстрират депресия и тревожност [85].

Научните публикации за връзката между алергичния ринит и психологическите нарушения датират от 1959 година [86]. След обследване на 6836 пациента на възраст от 20 до 39 години Hurwitz и колектив изказват предположение, че

„ хиперсензитивните реакции могат да отключат хипоталамо – хипофизаро надбъбречната ос за аберантен отговор, водещ до физикални и поведенчески отклонения”[87].

Не толкова провокативни обяснения за връзката на алергичния ринит с психологически промени разглеждат заболяването като един стресов фактор[88]. В определен период на годината, иначе здрави хора, които считат за себе си че нямат проблеми, се оказват в състояние на невъзможност да работят, да извършват ежедневни дейности, да спят добре. Delgardo и колектив установява, че качеството на живот на пациенти с алергия на дихателната система зависи от вида на алергена[89]. Сезонните алергени, напр полени, по – сериозно влошават качеството на живот в сравнение с целогодишните, напр. микрокърлежи. Тези наблюдения се свързват и рязкото покачване на концентрацията на полени в определени периоди на годината, в сравнение с алергените на акарите. Сенсибилизацията на пациентите към акари е свързана със симптоми през цялата година, което редуцира перцепцията за тях [90].

Дразнещият характер на симптомите на алергичен ринит могат сериозно да повлияят върху дневната активност, изразено чрез възможността за работа , проявите в училище и резултатите при изпитване , качеството на живот и психосоциалното благополучие [91-94].

Над 80% от пациентите с умерено тежък/ тежък алергичен ринит съобщават за нарушена дневна активност, сравнено с 40 % от пациентите с лек алергичен ринит. Съобщават за сигнификантна умора и промяна в настроението[84].

Добавянето на симптоми от страна на очите при пациентите с алергичен ринит, влошава качеството на живот, води до по – голяма загуба на производителност и утежнява разходите [95,96].

Един от най – често изпитваните симптоми на алергичен ринит както при деца, така и при възрастни е назалната конгестия. Този симптом присъства при 70% от пациентите с алергичен ринит[74]. Назалната конгестия влошава изключително сериозно качеството на живот[97].

Назалната конгестия е най - притеснителният симптом на алергичния ринит. Stull и колектив. в редица проучвания чрез регресионен анализ доказва, че назалната конгестия най – значимо корелира със съня и производителността [98].

По данни от проучването SNIFF, назалната конгестия е водещ симптом при пациенти в България с оплаквания от носа, за който търсят медицинска помощ [99].

Проучване на Stull и колектив демонстрира, че при 73% от пациентите, назалната конгестия се оказва най – сериозна причина за влошения им сън, намалена работоспособност и пропуснати работни дни[100].

Конгестията е свързана със сигнификантно нарушаване на съня [101-104]. Степента на това нарушение е директно зависима от тежестта на заболяването. Самата назална конгестия има циркаден ритъм, сходен, с малко забавяне. на този при бронхиална астма[105]. Мащабни проучвания сред пациенти с алергичен ринит доказват пик на влошаване около 6 часа сутринта [104].

Алергичният ринит влияе върху всички компоненти на съня [104].

Медиатори на алергичното възпаление участват в патофизиологията на нарушения сън. Така например IL -4, iL-10, PGD2 променя REM фазата на съня и резултат на това е умората, намалена концентрация. Хистаминовите рецептори в мозъка регулират фазите на сън и бодърстване, памет и когнитивни функции[105].

Алергичният ринит в независим рисков фактор за нарушение в продължителността на съня, преждевременно събуждане и дневна сънливост [106, 107].

Bousquet и колектив изследва тежестта на алергичния ринит сред 3052 пациента , като използва класификацията на ARIA и установява, че над 80% от пациентите с умерено тежък – тежък ринит са с нарушен сън [57]. Тежестта, а не продължителността на ринита се оказва решаваща за тези нарушения.

Legar и колектив демонстрират, че 43.7% от пациентите с алергичен ринит съобщават за чувство на умора при събуждане въпреки нормален сън [103].

Алергичният ринит е рисков фактор за хабиутално хъркане при децата [108-110]. Проучването CAPS (The Childhood

Asthma prevention Study) определя ролята на алергичния ринит за хъркане и установява, че сред деца на възраст 5 години със симптоми на ринит 60% хъркат.

Алергичните заболявания са една от основните причини за пропуснати учебни часове в САЩ, отговорни за повече от 2 милиона изгубени учебни дни годишно [111, 112]. Тези загуби могат сериозно да повлияят върху изявите в училище. При проучване сред подрастващи на възраст 12 -17 години, 78% съобщават , за затруднения в училищните занимания, 75% имат намалена концентрация, 70% не участват активно в училищните занимания. Както добиването, така и излагането на нови знания е забавено и е намалена краткосрочната памет [113]. Резултатите демонстрират, че алергичният ринит влияе върху много аспекти на когнитивната функция [114].

Категорично е доказано, че при провеждане на изпити през поленовия сезон, учениците с поленова алергия показват по – лоши изпитни резултати**,** от колкото резултати при изпити, извън този сезон [115-117].

Децата с алергичен ринит понякога страдат и от емоционална нестабилност и социални проблеми. Част от тях се притесняват от симптомите си. Това води до влошени взаимоотношения със съученици и затруднени изяви в училище [118].

Алегргичният ринит оказва влияние върху социалния живот[119, 120]. Пациентите са подложени на социална изолация и намалена активност. Изпитват ограничения в посещения при близки и роднини, както и престой на открито – паркове и градини и в затворени помещения – зали, ресторанти [121]. Алергичният ринит сериозно пречи на работата [122 -

124]. Проучвания чрез анкетен метод сред повече от 2000 работника с алергичен ринит доказва, че способността им да се включват активно и да участват в производствения процес е в пряка корелационна зависимост от съня. специфичните симптоми и използваните за лечение антихистамини [125].

Алергичните заболявания са водещи по отношение свързаните със здравето абсантиизъм и презантиизъм [126]. Алергичният ринит се оказва на първо място сред тези заболявания. 55% от работещите с алергичен ринит съобщават, че изпитват симптоми средно 52,5 дни, като отсъстват 3,6 дни годишно поради заболяването си и са непродуктивни 2,3 часа дневно тогава, когато имат оплаквания.

Алергичният ринит води приблизително до 811 000 пропуснати работни и 823 000 учебни дни [127]. Алергичните заболявания допринасят най – много за цената на свързаните със здравето презантиизъм и абсантиизъм.

Лошо контролираният алергичен ринит оказва психологическо въздействие върху пациентите, повлиява социалната им активност и оказва сериозна икономическа тежест върху тях и семействата им, както и върху обществото като цяло[128]. Те често се налага да избират как да организират личния и семеен бюджет между разходите за стандартни дневни нужди и плащанията за лечение, което е продължително [129].

Един от компонентите, определящ качеството на живот е свързан с налични икономически ресурси. Разходите по заболяването са важни за вникване в икономическата му тежест. Те са свързани с медицинското лечение (директни разходи) и такива, свързани с немедицински загуби, като

последица от заболяването – отсъствие от работа, загуба на време за визити при лекар, намалена производителност (индиректни разходи). Скрити разходи, свързани с психологическото въздействие на заболяването също се вземат под внимание, макар че все още няма стандартизирани методи за изследването им.

Повечето проучвания върху цената на заболяването са провеждани в САЩ. Изчислената годишна цена на алергичен ринит е между 2 и 5 милиарда $ [130].

По данни на The National Health Interview Survey (NHIS) са изчислени пропуснати работни дни и намалена производителност поради алергичен ринит [131]. Производствените загуби, свързани с диагнозата „алергичен ринит" през 1995 са изчислени от NHIS на 601 милиона долара. Цена на сезонен алергичен ринит е изчислена в Германия от Schramm и колектив, публикувана през 2003 година [132]. Средна годишна цена е изчислена на 1089 € при подрастващи деца и 1543 € при възрастни.

В Япония всички граждани са включени в различни здравноосигурителни системи. Това прави възможно добиване на прецизни и точни анализи за медицинските разходи. През 1994 година общите разходи за алергичен ринит са били 1,15 милиарда долара, включващи директни и индиректни разходи, както и свободни за продажба (OTC) продукти. Среден годишен разход на пациент е бил 118 $ [133].

Една от още не достатъчно изследвани последици на алергичния ринит е свързана със сексуалната функция на пациентите. Има няколко проучвания върху връзката на алергичния ринит и сексуалната дисфункция. Kirmaz и колектив,

на базата на въпросници, попълвани персонално от пациенти с алергичен риноконюнктивит съобщава за установено нарушение в сексуалната функция, която се подобрява след лечение [134]. Друго проучване обобщава резултати от въпросници, получени от няколко кохорти и анализира отговорите на въпроса: „Моята сексуална активност е засегната от моя проблем?”. Направен е изводът, че алергичният ринит може да е свързан с нарушена сексуална функция и качество на живот[135, 136].

Натрупани са сериозни доказателства във връзка с това, че алергичният ринит е системно алергично заболяване. Все повече литературни данни доказват, че клетките и медиаторите, участващи във възпалението при алергичния ринит имат отношение към процеса на атеросклероза. която има отношение към проявите на еректилна дисфункция [137, 138].

На базата на сравнително проучване на кохорта от 64059 мъже на възраст 18 – 55 години с новодиагностициран алергичен ринит и сходна контролна група е установен повишен риск от еректилна дисфункция при пациенти с тежък алергичен ринит[139. 140].

VI. Тежест на алергичен ринит. Методи за определяне

1. Симптомен скор

Стандартен начин за оценка на тежестта на алергичния ринит е записване на интензивността на всеки отделен симптом: сърбеж, кихане, течащ нос, запушен нос, симптоми от страна на очите, чрез степенна скала. Резултатът от такава оценка се получава като общ симптомен скор: назален симптомен скор (NSS); тотален назален симптомен скор (TNSS). Класически се използва степенна скала от 0 до 3 с определени критерии за избор на степен на тежест:

0 = липсва симптом

1= лек симптом (има симптом, но той не е смущаващ)

2 = умерен симптом (симптомът е смущаващ, но не пречи на дневната активност)

3 = тежък симптом (симптомът е смущаващ и пречи на дневната активност или нарушава съня)

Този метод се използва широко в клинични проучвания за алергичен ринит[141,142]

2. Визуално – аналогова скала (VAS)

.Консенсусът ARIA препоръча нова класификация на алергичния ринит. „Интермитентен” и „Персистиращ” замениха класификацията „Сезонен” и „Целогодишен”, като термините не са взаимнозаменяеми. Консенсусът предложи и нова класификация на тежестта на ринита – лек и умерено тежък/тежък [8]. Тежестта на ринита според ARIA се определя чрез няколко въпроса и не може да бъде измерена количествено [79]. Количествено измерване, при много заболявания, се извършва чрез визуално – аналогова скала

(VAS). – психомертична скала, представляваща хоризонтална линия с дължина 10 сантиметра. Използването на VAS е предложено от работна група на ARIA като лесен инструмент за оценка на тежестта на симптомите на алергичен ринит [143].

Bousquet и колектив установяват, че резултатите по VAS сигнификантно корелират с данните от въпросника за качество на живот – RQLQ ($p < 0,0001$) [144]. Пациенти с VAS скор < 5 см. могат да бъдат класифицирани като с „лек" алергичен ринит, а тези, с VAS ≥ 5 см са с „умерено тежък/ тежък" алергичен ринит.

На базата на мащабно проучване е доказано, че VAS може да се използва като лесен, даващ количествена оценка метод за определяне на тежестта както на интермитентен, така и на персистиращ ринит при лекувани и нелекувани пациенти [79]. Тежестта на симптомите се оказва, че има по – голямо значение за стойностите на VAS от колкото тяхната продължителност.

В ревизията на ARIA от 2008 година беше включена класификация, според която „лек"алергичен ринит отговаря по VAS на размер 0 - 3 см, „умерено тежък" алергичен ринит - 3.1 – 7 см. и „тежък „ алергичен ринит - 7,1 – 10 см.

Американската Joint Task Force on Practice Parameters предложи шест визуално – аналогови скали (VAS) - за кихане, ринорея, назална конгестия, сърбеж на носа, постназален дрип, обши назални симптоми да бъдат използвани за оценка на тежестта. [145]. Работната група обаче не докладва резултати от използването на тези VAS и валидирането им е несигурно.

Rouve и колектив сравняват резултати по VAS с числов скор за тежест (и двата оценени от лекари) при 36 000

пациента с диагностициран, неусложнен, нелекуван интермитентен алергичен ринит. Макар че между двата скора е установена корелация, абсолютните стойности се оказват с различия и 23.86% от пациентите са класифицирани като с „тежък" ринит според единия, но не и според другия метод [146].

3. ARIA класификация

ARIA определя ринита като „лек" и „умерено тежък/тежък" [4].. Класифицирането е лесно за извършване, защото се базира на отговори „да" и „не" на следните твърдения:

- ✓ „ Моите симптоми нарушават моя сън"
- ✓ „Моите симптоми ограничават дневната ми активност (спорт, свободно време и др.)"
- ✓ „Моите симптоми ограничават моя учебен процес или работа."
- ✓ „ Моите симптоми ми създават дискомфорт."

Според класификацията на ARIA „ лек" алергичен ринит е онзи, при който отговорът и на четирите твърдения е „не". Наличието на един положителен отговор на някое от твърденията квалифицира ринита като „умерено тежък/тежък."

Класификацията на ARIA е заложена в различни проучвания, които установяват, че симптомите, въпросникът за качество на живот (RQLQ), и резултатите от VAS са сигнификантно по – високи при „умерено тежък/ тежък" алергичен ринит [144, 147].

Bousquet и колектив изследва 3052 пациента, класифицирани според ARIA. Доказва се. че нарушенията корелират по - силно с тежестта. от колкото с продължителността [98].

4. Тежест и оценка на качеството на живот

През последните години се увеличават доказателствата, че пациенти и лекари се различават в перцепцията за заболяване [148]. Проучвания в тази насока често предоставят данни, различни от онези, отчитащи изолирано само обективни симптоми и параметри. Оказва се, че медицинските специалисти все по – често се интересуват и са загрижени за важността на оценката на качеството на живот, повлияно от заболяването и лечението [149].

Много компоненти са ангажирани в „Свързаното със здравето качество на живот" и затова има различни начини за измерването му. Разработени са разнообразни валидирани и стандартизирани въпросници за такава оценка.

През 1990 година се въвежда въпросник, оценяващ свързано със здравето качество на живот при пациенти с алергичен ринит [150]. От тогава оценката върху качеството на живот става важен компонент при алергологичните изследвания. Клиничните проучвания се фокусират върху ефекта на ринита върху съня, работоспособността, изявите в училище, социалните отношения и семеен живот. В зависимост от целите на проучванията, два типа въпросници оценят свързаното със здравето качеството на живот при алергичния ринит – генерични и специфични.

4.1. Генерични въпросници за качество на живот

Генеричните въпросници изследват физикални, ментални и психосоциални функции, независимо от подлежащото заболяване и могат да се използват в общата популация. Предимството на генеричните въпросници е, че тежестта на

болестите сред общата патология и общата популация могат да бъдат сравнявани. Такива въпросници са: Sickness Impact Profile; the Nottingham Health Profile, както и the Medical Outcomes Survey Short – Form 36 (SF–36) [151, 152] SF – 36 е използван за оценка на пациенти със сезонен и с целогодишен алергичен ринит. Pariente и Bousquet изследват пациенти с целогодишен алергичен ринит [153-155] . В независими проучвания Meltzer, Nishiike и Ciprandi определят качество на живот със същия въпросник при пациенти със сезонен алергичен ринит [156,157] . През 2004 година Bachert публикува изследване за качество на живот при лечение на персистиращ алергичен ринит [158]. SF-36 се използва и от Canonica при изследване на същата форма на ринит [159].

Свързаното с ринит качество на живот умерено корелира с класически променливи, отчитани при клинични проучвания, като например дневният симптомен скор и назалната хиперреактивност [160]. Тези наблюдения са сходни с резултати от проучвания, сравняващи свързано със здравето качество на живот при астматици (HRQOL) и астматични симптоми, върхов експираторен дебит или бронхиалната хиперреактивност [161].

Има и педиатрични въпросници. какъвто е педиатричната версия за подрастващи – PedsQL. Чрез него е доказано, че алергичният ринит нарушава качеството на живот и при деца [162].

Установено е, че нарушенията в качеството на живот при пациенти с умерено тежък/тежък алергичен ринит са съизмерими с онези, които изпитват пациентите с умерено тежка/ тежка бронхиална астма. Доказва се, че алергичният

ринит повлиява главно социалния живот, докато астмата влошава физическата активност [163].

Ciprandi и колектив доказват, че лечението с назални кортикостероиди подобрява качеството на живот, оценено с генеричен въпросник[157].

Meltzer доказва чрез генеричен въпросник SF-36, че лечението с орални антихистамини подобрява качеството на живот при пациенти със сезонен алергичен ринит [164]. Bousquet потвърждава в свое проучване този извод. Canonica установява такова подобрение и при лечение с орални антихистамини на пациенти с персистиращ алергичен ринит [159].

Генеричните въпросници измерват качеството на живот (QoL) цялостно. Те позволяват да се правят сравнения между състояния и лечения и поради това могат да се използват за определяне не само на ефекта на определено заболяване върху групи от пациенти, но също и сравнителната полза от различни лечебни подходи. По този начин могат да влияят при вземане на терапевтични решения. Генеричните въпросници обаче се оказват недобре приложими към малки, но важни за пациента промени в свързаното със здравето качество на живот. Това ги прави не достатъчно удобни за измерване на индивидуални клинични постижения [165].

4.2. Специфични въпросници за качество на живот

Специфичните въпросници са създадени за оценка на определено заболяване или на специфична функция или проблем. Въпросници за свързано със здравето качество на живот (HRQL) обикновено използвани за оценка на алергичните

заболявания, са органно специфични. Следователно те не вземат под внимание системните аспекти на алергичното заболяване. Тези въпросници имат предимството да осигуряват прецизна оценка на свързаните със заболяването проблеми на пациента. Още повече, тези въпросници показват по – голяма чувствителност към промените в HRQOL, от колкото генеричните и оценяват по – прецизно настъпилите промени.

Тяхната специфичност не позволява сравняване между различни заболявания, но са много ценни за проследяване на един и същи пациент по различно време, напр. преди и след лечение. Към настоящия момент има различни въпросници за оценка качеството на живот при алергичен ринит [166 - 168].

RQLQ – въпросник

The Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire (RQLQ) и the Rhinitis Quality of Life Questionnaire на Elizabeth Juniper са най – често използвани за нуждите на клиничните проучвания. Те са приложими както за ринита, класифициран като сезонен и целогодишен, така и за новата класификация – интермитентен и персистиращ. Разработени са възрастови варианти: педиатричен – PRQLQ – за деца на възраст 6 – 12 години и вариант за подрастващи 12 – 17 години – ARQLQ [169].

Валидирана е и стандартизирана версия на въпросника за качество на живот при риноконюнктивит – стандартизирани дейности / RQLQ(s) [170 - 172].

RQLQ и RQLQ(s) са преведени на 16 езика, включително и на български. Използват се широко както за проучвания, така и за определени нужди на клиничната практика с разрешение от автора [173].

AdolRQLQ въпросник

Въпросникът за подрастващи – AdolRQLQ, включва 25 въпроса в шест домена [174]. Установено е, че проблемите, които изпитват подрастващите с алергичен риноконюнктивит са много сходни с онези, които изпитват и възрастните. Отчетени са различия по отношение на съня и Отчетени са различия по отношрние на съня и работата в училище.

PRQLQ въпросник

Въпросникът съдържа 23 въпроса, обединени в пет домена. Оценяват се симптоми от страна на носа и очите и симптоми, несвързани пряко с тях, практически проблеми и ограничения в активността. Децата отговарят, като сравняват с предишната седмица [175].

PADQLQ въпросник

За комплексна оценка на очни, ушни, носни, белодробни и кожни проблеми, емоции и ежедневни дейности при алергични деца е разработен The pediatric Allergic disease quality of life questionnaire (PADQLQ) [176]

MiniRQLQ въпросник

Удобен за големи клинични проучвания е MiniRQLQ. Това е кратка и бърза версия на RQLQ. Съдържа 14 въпроса, в пет домена [177]. Удобен и добре възпроизводим, този вариант не е така детайлизиран и прецизен.

NRQLQ въпросник

Въпросник за качество на живот при риноконюнктивит – нощни симптоми (NRQLQ), е създаден за измерване на нощните оплаквания на алергичен ринит, които затрудняват пациентите. Шестнадесет въпроса са групирани в четири

домена – проблеми със съня, симптоми по време на сън, симптоми при събуждане и практически проблеми [178].

NOSE въпросник

Скалата NOSE (Nasal Obstruction Symptom Evaluation) е създадена за специфично отчитане на симптома назална обструкция. Строго погледнато, това не е специфичен въпросник за качество на живот защото отчита само един симптом. Назалната обструкция обаче е онзи симптом на алергичен ринит, който най – сериозно влошава качеството на живот. [180].

RHINASTHMA въпросник

Общият подход към единния дихателен път е заложен в разработването на въпросник за качество на живот едновременно за астма и ринит [181]. RHINASTHMA дава възможност за диференциране на пациентите с ринит от тези, които са едновременно с ринит и астма.

За изследване качеството на живот при алергичен ринит. специфичните въпросници, като инструмент, се оказват по – дискриминативни и оценъчни, в сравнение с генеричните [182]. От друга страна, генеричните въпросници позволяват сравняване на различни популации, а също така здрави и болни [183]. Само интегриран и комплексен подход към пациента, неговите симптоми, качеството на живот и удовлетвореността му, дават комплексна оценка за бремето на алергичния ринит и успеха от лечението [184].

VII. Сублингвална имунотерапия и качество на живот

В периодичния медицински печат са публикувани резултати от множество клинични проучвания относно симптомния скор и ефективността на сублингвалната имунотерапия (SLIT) при пациентите с алергичен ринит [185]. За ефекта на SLIT върху качеството на живот при пациентите с алергичен ринит обаче бяха намерени само няколко публикации, първата от които е от 2010 година.
(Табл. 3).

Ciprandi и колектив изследват ефекта на SLIT върху качеството на живот при полисенсибилизирани пациенти с алергичен ринит в проспективно real – life проучване [186]. Обследвани са 167 пациента на средна възраст 28,2 години. Използван е Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire (RQLQ) в началото и след една година SLIT. Терапията е провеждана с една (73,6 %), две (18,6%) и три (7,8%) алергенни ваксини. Отчетено е сигнификантно намаляване на RQLQ скора от 3,96 в началото на 2,89 след една година ($p < .01$). Демонстрирано е сигнификантно намаляване на всеки един от седемте домена, включени във въпросника за качество на живот. Особено значима е промяната в домени „ дейности”; „практически проблеми”; „ носни симптоми” и „очни симптоми”. Авторите правят заключението, че качеството на живот при полисенсибилизирани пациенти с алергичен ринит може да се подобри чрез SLIT. Друг извод от проучването е, че значимо подобряване при полисенсибилизирани ,може да се постигне чрез лечение със само един или два алергена.

Първото голямо проучване за Северна Америка върху ефикасност и безопасност на сублингвална имунотерапия с Thimothy grass таблетки при възрастни, при което е изследвано и качеството на живот, е публикувано от Nelson и колектив [187]. Проучването е проведено с 439 пациента с алергичен ринит с или без астма и сенсибилизация към тимотейка. Проучването е плацебо контролирано. Качеството на живот е изследвано чрез RQLQ((s) – стандартни дейности. Отчита се намаляване на скора за качество на живот със 17% (p=.02). Изводът, направен от авторите е, че качеството на живот при пациенти с алергия към тимотейка се подобрява сигнификантно след един сезон специфична имунотерапия, приложена сублингвално чрез таблетки.

Blaiss и колектив публикуват сходни данни от проучване със същия дизайн, цел, и методи, както в цитираното проучване на Nelson и колектив за възрастова група 5 – 17 години [188].

Рандомизирано, двойносляпо плацебо – контролирано проучване върху дългосрочната ефективност на SLIT, сравнена с плацебо, е публикувано от Didier и колектив[189].

Проучването е проведено с 633 пациента над 18 години с риноконюнктивит. Прилагани са два дозови режима (съответно два и четири месеца) SLIT таблетки 5 треви и група плацебо. Проследяването са извършва три последователни сезона. Авторите отбелязват статистически значимо подобряване в скора за качеството на живот, отчетено чрез RQLQ още през първи сезон и за двете активно лекувани групи, сравнено с плацебо. Отчетено е увеличаване на този ефект през втори сезон и задържане на резултата през третия. Извод от проучването е, че лечението със SLIT орални таблетки 5 треви

дава продължителен положителен ефект върху качеството на живот.

Durham и колектив са първите, които демонстрират, че две години след приключване на SLIT орални таблетки тревен полен (5 години след началото на лечението) продължава сигнификантният ефект върху качеството на живот. Това е едно от първите проучвания, което потвърждава възможността на сублингвалната имунотерапия да модифицира хода на алергичния ринит и да осигури продължително подобряване в качеството на живот дори след спирането ú [190].

Проучвания върху ефект на SLIT върху качеството на живот(QOL) no Laury [185]. **Таблица 3**

Автор	**брой пациенти**	**QOL въпросник**	**Вид алергенна ваксина**	**Резултат**
Ciprandi и съавт.(2010)	167	RQLQ	капки: *микрокърлежи полени Alternaria*	QOL се подобрява при полисенсибилизирани пациенти; подобрението може да е сигнификантно дори само с един или два алергена
Nelson и съавт. (2011)	439	RQLQ((s)	таблетки: *Timothy grass Placebo*	QOL се подобрява с един сезон лечение
Blaisis и съавт. (2011)	345	PRQLQ AdolRQLQ	таблетки: *Timothy grass placebo*	QOL се подобрява с един сезон лечение
Didier и съавт. (2011)	633	RQLQ	таблетки: *5 – grasses Placebo*	SLIT сигнификантно подобрява QOL, сравнено с плацебо; подобрението се увеличава след първите две години и се задържа през третата
Duhram и съавт. (2012)	238	RQLQ	таблетки: *5 – grasses placebo*	Подобрението на QOL се задържа 2 години след спиране на SLIT

VIII. Алергичен ринит – контрол

При извършване на обзор на клинични проучвания върху алергичните заболявания – астма и ринит, разгледани хронологично, могат да се разграничат три фази. Първата е свързана с класически изследвания на ефект върху симптоми – тяхната тежест и обективни методи на изследване, напр. спирометрия, риноманометрия и др.

Добиването на познания, че алергичните заболявания оказват влияние върху живота далеч повече от това, което предизвикват класическите симптоми, доведе до развитие на втората фаза. Тя е свързана с разработване на специфични инструменти за определяне на свързано със здравето качество на живот. Понастоящем е немислимо да се провежда клинично проучване върху алергично заболяване, без де е включена оценка върху качество на живот. Вниманието към бремето, каквото са тези заболявания, е основен акцент в повишаване на загрижеността към тях. Все пак загрижеността, сама по себе си не води до по – добро справяне. Още повече, че инструментите за оценка на качеството на живот са създадени за нуждите на клиничните проучвания и анализ на групово ниво.

Въвеждането на въпросници, оценяващи контрола – трета фаза, добавя друга величина, насочваща вниманието от тежестта на симптомите към адекватното им повлияване [191]. Понастоящем консенсусът GINA определя контролът на астмата като инструмент и цел за ръководене на поведението спрямо пациентите с бронхиална астма. За разлика от астмата обаче, контролът на алергичния ринит не се разглежда в консенсуса ARIA от 2008 [8]. Там все пак са споменава, че „

както при астмата, един от проблемите за решаване е замяната на „тежест” с „контрол”. Все пак авторите на ARIA отбелязват, че тогава, когато е подготвяна ревизията на консенсуса, „ все още наличните данни не са били достатъчни” и че „въпросниците за контрол или методите все още подлежат на валидиране”. От тогава до сега определен брой въпросници са създадени и валидирани [192].

1. Проблеми, свързани с контрола на алергичен ринит

Възприетият единен подход към тежките хронични алергични и свързаните с тях заболявания дава по – добри възможности по отношение на теорията и практиката, касаещи тези заболявания [193]. Цел на всяко едно лечение е постигане и поддържана на клиничен контрол. Контролът са дефинира като състояние на заболяването, при което няма повече симптоми или останалите симптоми не се считат за притеснителни. При алергичния ринит симптомите са в резултат на алергично възпаление и контрол на заболяването се постига със средства, насочени срещу това възпаление. Но до сега концепцията за контрол не е наложена по отношение на алергичния ринит [194].

Bousquet и колектив предлагат отчетени по визуално – аналогова скала 5 см и повече като мярка за неконтролирано заболяване [195].

Макар, че при повечето пациенти с хронични заболявания на горните дихателни пътища, включително алергичен ринит се постига контрол на заболяването, много остават с тежко хронично заболяване (SCUAD). SCUAD обединява онези пациенти, чийто симптоми са неадекватно контролирани,

независимо от адекватното, фармакологично лечение, базирано на консенсуси [196]. Счита се, че симптомите при 20% от пациентите с тежък персистиращ алергичен ринит остават неконтролирани. Вероятно алерген – специфичната имунотерапия може да подобри контрола, но за такива твърдения са необходими повече проучвания.

2. Въпросници за оценка на контрола на алергичен ринит

2.1. CARAT

Въпросникът CARAT (The Control of Allergic Rhinitis and Asthma Test) е разработен за оценка на контрола едновременно на астма и рини [197]. Конструиран е за самостоятелно попълване от възрастни пациенти (≥ 18 години) с диагностицирани астма и ринит. Включва десет въпроса, насочени към симптоми от страна на горни и долни дихателни пътища, промяна в съня, ограничения в дейността и нужда от увеличаване на терапията за четири седмичен период. Отговорите се оценят чрез четири – степенна скала с възможен тотален скор от 0 (липсващ контрол) до 30 (максимален контрол). Предназначен е за попълване от пациента в писмен вид, интернет или смартфон. Наличен е на 15 езика. Не е преведен и валидиран на български език.

CARAT 10 е валидирана при 193 пациента от Fonseca и колектив [198]. Може да служи като ориентир за поведение спрямо пациентите, като средният скор, изискващ интензифициране, подържана или редуциране на терапията е съответно: 15; 21; 24.

Същият колектив прилага CARAT при 62 пациента с астма и установяват промени при клинически нестабилни пациенти [199].

CARAT е единственият въпросник от въведените до момента, който оценя контрола на астма и ринит едновременно [200]. Той има предимството на единния подход [191]. Подобен съгласуван подход е използван преди това за оценка на качеството на живот при въпросника RINASTHMA [181}.

2.2. ARCT

Мултидисциплинарен екип, ръководен от Demoly, разработва въпросник за самооценка Allergic Rhinitis Control Test (ARCT) [201]. Изработен е по подобие на Asthma Control Test (ACT) [202].

Въпросникът е валидиран за възраст ≥ 12 години с алергичен ринит. В окончателния вариант е съставен от пет въпроса и пет възможни отговора, всеки от които носи от една до пет точки. Оценяват се последните две седмици. Сборът от получените резултати варира от пет до двадесет и пет. Резултат ≥ 21 съответства на „добър контрол" на алергичния ринит. Този инструмент служи по – добре за идентифициране на „добре контролирани" от колкото „слабо контролирани" пациенти с алергичен ринит. Според авторите на въпросника, той е удобен за самооценка на пациентите, започнали лечение на алергичен ринит което, по препоръка на СЗО, трябва да се проконтролира след 2 – 4 седмици [203].

2.3. RCAT

Nathan и колектив разработват Rhinitis Control Assessment Test (RCAT)[204,205]. Подходът при създаването на въпросника

следва препоръките на FDA [206]. Съдържа шест показателя за които е преценено, че са с най – висока предикторна за контрола стойност – назална конгестия, кихане, сълзене на очите, ефект върху съня и цялостна оценка.

Крайният вариант на RCAT е предназначен за пациенти на възраст ≥ 12 години с алергичен и неалергичен ринит / NAR/. За всеки от шестте показателя оценката се дава според пет – пунктова скала с възможен скор от шест до тридесет.

Данните от статистическия анализ идентифицират резултат 21 като граница между неконтролиран и контролиран ринит. Скор ≤ 21 е показател за неконтролиран алергичен и неалергичен ринит. Промяна с три пункта от предишна оценка е индикатор за клинично значима промяна на контрола на ринита при съответен пациент.

Според авторите на въпросника, RCAT може да бъде използван за бързо скриниране на пациенти с проблеми в контрола на ринита и може да улесни комуникацията между лекар и пациент относно проблемите, които изпитват [207].

2.4. Allergy – Control – SCORE

Allergy – Control – SCORE измерва:

а/ тежестта на десет назални и неназални симптома чрез четири – пунктова скала

б/ използвани медикаменти, избрани от каталог, съдържащ 745 имена [208].

Според Demoly обаче, това е неправилно употребено название на нещо, отдавна използвано като „комбиниран скор” (т.с. комбинация от симптомен скор и медикаментозен скор). прилагано от години в клинични проучвания [209].

IX. Удовлетвореност от лечение. Значение за клиничната практика и оценка при сублингвална имунотерапия

Удовлетвореността се дефинира като познавателен продукт на сравняване между идеалния живот и реалността, следователно може да се измери количествено. Инструмент за оценка, отчитаща цялостна удовлетвореност от ежедневието в 32 аспекта е SAT-P (the Satisfaction Profile). Това е самооценачен въпросник, който предоставя профил на удовлетвореност от ежедневието. От изследваните се изисква да оценят своята удовлетвореност относно 32 аспекта от живота за последния месец. Отчитането се извършва върху 32 десет - сантиметрови визуално – аналогови скали (VAS). Използван е при пациенти със сезонен алергичен ринит и се установява корелация с резултатите от SF-36 [210].

Удовлетвореността от дадено лечение е докладваният от пациентите изход от него. Това е част от докладваната от пациента оценка от терапия. Удовлетвореност на пациента е широко използвана в проучвания за изследване на перцепцията на пациента за ефективност от лечение [211, 212]. Резултатите от тях показват, че удовлетвореността влияе върху свързаните със здравето решения на пациента и свързаното с лечение негово поведение. Това има решаващо значение за крайния успех от лечение. Удовлетвореността от лечение е предиктор за правилна употреба, придържане към терапията и добър комплайънс [213].

Според Senna G и колектив ефективността на дадена терапия, особено ако е продължителна, каквато е

имунотерапията, може да бъде сериозно застрашена от непридържане към нея поради неудовлетвореност [214].

Според Valero и колектив 52.2% от пациенти с алергичен ринит преминават на имунотерапия след като не са били удовлетворени от друго лечение [215]. Най – важният фактор за извършването на този избор е ефектът на алергичния ринит върху качеството на живот.

Според проучването REALIS, проведено във Франция от Migueres и колектив, 59.7% от пациентите, провеждащи сублингвална имунотерапия са били удовлетворени от нея, а 26.7 % - изключително удовлетворени и 1.6 % от пациентите са останали неудовлетворени. Тази резултати, според авторите, обясняват установения добър комплайънс към сублингвалната имунотерапия – 88,2% [216].

В друго мултицентрово проучване, проведено във Франция, 1289 пациента (средна възраст 20 години) с респираторна алергия и сенсибилизация към микрокърлежи на домашния прах, удовлетвореността от лечение корелира с ефикасността [217]. Trebuchon и колектив установяват, че 76.6% от пациентите определят сублингвалната имунотерапия като ефективна или много ефективна и 78,4% са удовлетворени от нея.

Оценка на удовлетвореността от лечение са извършва най – често по визуално – аналогова скала. В края на 2013г. Turner и колектив предлагат друг инструмент за оценка – скала за удовлетвореност от лечение и предпочитания на пациенти с алергичен ринит (ARTSP) [218]. Касае се за самооценачна скала за преценка на лечение за сравнителни клинични

проучвания, с цел подпомагане за вземане на решения от страна на лекуващите лекари.

Justicia и колектив разработват специфичен въпросник за оценка на удовлетвореността на пациентите от алерген – специфична имунотерапия – ESPIA [219, 220]. Въпросникът е разработен и валидиран на испански и е предназначен за пациенти ≥ 18 години. Според авторите на въпросника, той корелира с други инструменти за оценка на удовлетвореност, каквато е визуално – аналоговата скала. Въпросникът е предназначен за оценка на удовлетвореност както от субкутанна, така и от сублингвална имунотерапия, независимо от вида алергенна ваксина.

Основни изводи от литературния обзор

Извършеният литературен обзор дава възможност да бъдат направени следните основни извода:

1. Честотата на алергичния ринит, като заболяване на единния дихателен път, е висока и има тенденция за увеличаване.

2. Алергичният ринит често е недооценен както от пациенти, така и от лекари.

3. Най – чести причинители на алергичен ринит са микрокърлежи на домашния прах и полени. Много от пациентите са с полисенсибилизация.

4. Алергичният ринит влияе изключително сериозно върху качеството на живот на пациентите. Много по – голямо значение за това има тежестта, а не продължителността на заболяването.

5. 20% от пациентите с тежък персистиращ алергичен ринит остават неконтролирани. Вероятно алерген – специфичната имунотерапия може да подобри контрола, но за такива твърдения са необходими повече проучвания.

6. Сублингвалната имунотерапия има място в лечението на алергичен ринит при възрастни пациенти. като все още се знае малко за ефекта ú върху качеството на живот и контрола.

7. Цялостната удовлетвореност от сублингвална имунотерапия е важно условие за добър комплайънс и придържане към терапията.

8. В достъпната литература липсва публикувано проучване относно ефекта на тригодишен курс на сублингвална имунотерапия върху контрол, качество на живот и удовлетвореност при възрастни пациенти с алергичен ринит.

Цел на дисертационния труд

Настоящият дисертационен труд има за цел да осъществи обстойно проучване относно ефектите на сублингвална имунотерапия върху основни клинични показатели при пациенти с алергичен ринит.

Задачи на дисертационния труд

За постигане целта на дисертационния труд се поставиха за решаване следните задачи:

1. Характеристика на пациенти с новодиагностициран алергичен ринит

2. Анализ на ефекта на сублингвална имунотерапия върху тежестта на алергичен ринит

3. Оценка относно ефекта на сублингвална имунотерапия върху качеството на живот при пациенти с алергичен ринит

4. Анализ на цялостната удовлетвореност от лечение на алергичен ринит чрез сублингвална имунотерапия

5. Оценка относно ефекта на сублингвална имунотерапия върху контрола на алергичен ринит

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ.

I. Обект на наблюдение.

1. Пациенти с диагноза „Алергичен Ринит" – **448**, подбрани по метода на случайния подбор.

2. Подгрупа от 191 пациента, провели сублингвална имунотерапия.

Критерии за включване в подгрупата:
2.1. Умерено тежък/тежък алергичен ринит според ARIA класификация, с давност от минимум две години
2.2. Възраст ≥ 18 години;
2.3. Клиничен преглед;
2.4. Сенсибилизация към акари или 5треви/4житни;
2.5. Информирано съгласие от пациенти за провеждане на три годишно лечение със сублингвална имунотерапия;
2.6. Завършен тригодишен курс на сублингвална имунотерапия, добавена към фармакотерапията, според препоръките на ARIA.

II. Признаци на наблюдение:

1. Факториални признаци:
- пол;
- възраст;
- тежест на алергичния ринит, преди имунотерапия;

- качество на живот преди лечение със сублингвална имунотерапия;
- удовлетвореност от лечение преди започване на сублингвална имунотерапия.

2. Резултативни признаци:
- качество на живот след проведено лечение със сублингвална имунотерапия;
- тежест на заболяването след проведена сублингвална имунотерапия.
- контрол на алергичния ринит след проведена сублингвална имунотерапия
- удовлетвореност от лечение със сублингвална имунотерапия

III. Вид наблюдение:
Проспективно, тип „реален живот”

IV. Време на наблюдение:
Май 2010 год. – Юни 2015 год.

МЕТОДИ

I. Клиничен метод:

1. Методи за диагностика на „Алергичен Ринит”:
1.1. Анамнеза;
1.2. Физикален преглед;
1.3. Доказване на сенсибилизация.

Доказването на сенсибилизация е извършено чрез кожно-алергични проби. Провеждано е чрез кутанен prick – тест на фирма Stallergen /Франция/. Върху предната страна на предмишницата се накапват изследваните алергени и през капката, със стандартизирана пластмасова ланцета Stallerpoint®, се извършва повърхностно убождане с дълбочина 1 мм. Отчита се ранната реакция на 15 - та минута. Отбелязва се появя на еритем и папула. За положителен се приема тест, при диаметър на папулата ≥ 3 мм. Задължително се използва отрицателна (физиологичен разтвор) и положителна (9% histamine hydrochloride) контрола.

2. Методи за оценка „тежест на алергичен ринит”:

2.1. Класификация на ARIA, определяща следните форми:

2.1.1. Интермитентен:

2.1.1.1. лек

2.1.1.2. умерено тежък/тежък

2.1.2. Персистиращ

2.1.2.1. лек

2.1.2.2. умерено тежък/тежък.

Класифицирането на ринита на „лек” и „умерено тежък/тежък” беше извършено на базата на отговори „да” и „не” на следните твърдения:

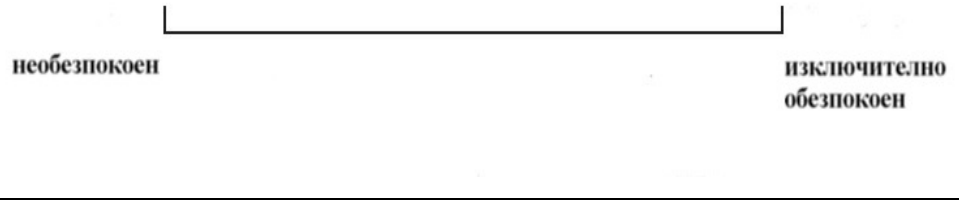
- ✓ „ Моите симптоми нарушават моя сън”
- ✓ „Моите симптоми ограничават дневната ми активност (спорт, свободно време и др.)”
- ✓ „Моите симптоми ограничават моя учебен процес или работа.”

✓ „ Моите симптоми ми създават дискомфорт.”

Според класификацията на ARIA „ лек” алергичен ринит е онзи, при който отговорът и на четирите твърдения е „не”. Наличието на един положителен отговор на някое от твърденията квалифицира ринита като „умерено тежък/тежък.”

2.2. Самооценка на тежестта – чрез психометрична скала на отговор [Визуално Аналогова скала (**VAS**)].

Използван е класическия модел на **VAS**. Скала, представляваща хоризонтална линия с дължина 10 см., без включване на вертикални линии и екстра-информация (фиг. 4). Стойност по психометричната скала ≥ 5 см. се приема като самооценка за „тежък алергичен ринит”.



Фигура 4. Вариант на визуално аналогова скала (VAS), прилаган за самооценка тежестта на алергичен ринит.

3. Метод за оценка „качество на живот” при пациенти с алергичен ринит

Качеството на живот при пациенти с алергичен ринит беше оценявано чрез въпросника на Elizabeth Juniper - RQLQ®.

Използвана беше валидирана на български език версия на въпросника (Юли, 2004 год.), след личното разрешение от страна на E. Juniper.

Това е специфичен за заболяването въпросник за качество на живот, разработен за измерване на функционални (физикални, емоционални и социални) проблеми, които безпокоят пациентите с риноконюнктивит.

Въпросникът е стриктно тестван, за да се докаже неговата възпроизводимост (повтаряемост при един и същ пациент, даващ сходни резултати); неговата валидност (той реално измерва качеството на живот при риноконюнктивит) и неговата чувствителност към промени (способен да открива важни промени в качеството на живот, дори когато тези промени са малки).

Въпросникът е предназначен за лица ≥18 години. Отчитат се седем домена:

• дейности – три дейности, избрани от анкетирания;
• сън – три въпроса
• симптоми, несвързани с носа и очите – седем въпроса
• практически проблеми – три въпроса
• симптоми, свързани с носа – четири въпроса
• симптоми, свързани с очите – четири въпроса
• емоции – четири въпроса

Пациентите оценят първите шест домена в стойности от „0” до „6” както следва:

0 – незатруднен;
1 - малко затруднен;
2 – донякъде затруднен;
3 – умерено затруднен;
4 – доста затруднен;
5 – много затруднен;
6– изключително затруднен.

Доменът „емоции” се оценя също от „0” до „6” както следва:

0 – въобще не

1 - много рядко

2 – през малка част от времето

3 – през част от времето

4 – през голяма част от времето

5 – през по – голяма част от времето

6 – през цялото време

Промяна от 0,5 за всеки отделен домен, както и за общата оценка за качество на живот, която е средно аритметично от резултати на седемте домена, се приема за минимална значима разлика (MID), която е клинически значима.

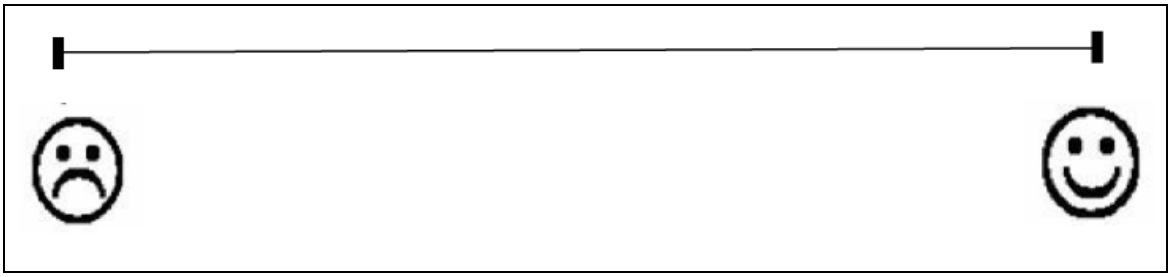
Всеки пациент беше интервюиран от един и същи изследовател при всяко попълване на въпросника

Оригиналният въпросник и валидираната на български език са представени в приложение 1 и приложение 2.

4. Метод за оценка на цялостна удовлетвореност на пациентите от лечение

Извършена беше чрез самооценка за цялостна удовлетвореност по визуално – аналогова скала. Използван беше класическият модел на VAS - скала, представляваща хоризонтална линия с дължина 10 см., без включване на вертикални линии и екстра-информация **(**фиг. 7**).** Колкото по–висока е цялостната удовлетвореност от терапията, толкова самооценката по VAS има по-висок цифров израз (в см). Пациентите трябваше да посочат ” До колко сте удовлетворени от проведеното лечение” преди стартиране на имунотерапия,

когато са провеждали фармакотерапия. Повторна оценка беше направена след тригодишен курс на имунотерапия.



Фигура 5. Визуално – аналогова скала за оценка на удовлетвореност.

5. Метод за оценка на контрол на алергичен ринит

До момента на реализиране на настоящия дисертационен труд в България не разполагахме с метод за оценка на контрола на алергичен ринит. По тази причина беше взето решение да бъде преведен и валидиран на български език Rhinitis Control Assessment Test (RCAT), предназначен за пациенти ≥ 12 години с алергичен и неалергияен ринит.

Въпросникът е създаден за самостоятелно попълване от пациенти с алергичен и неалергичен ринит. Той съдържа шест показателя, за които е преценено, че са с най – висока предикторна за контрола стойност ($p < 0,0001$) – назална конгестия, кихане, сълзене на очите, ефект върх. у съня огреничения в дейността и цялостна оценка. За всеки от шестте показателя оценката се дава според пет – пунктова скала с възможен скор от шест до тридесет.

Скор ≤ 21 е показател за неконтролиран алергичен и неалергичен ринит. Изменение с три пункта от предишна оценка е индикатор за клинично значима промяна на контрола на ринита при съответен пациент.

Оригиналният въпросник, процедурата по неговото валидиране на български език, както и българският вариант на въпросника са представени в приложения 3,4,5.

При пациентите, със сенсибилизация към тревен/житен цъфтеж, оценката на показателите **„тежест”**, **„качество на живот”**, и **„удовлетвореност”** преди провеждането на сублингвална имунотерапия беше извършвана през месеците май – юни. Имунотерапията при тях беше стартирана през месец декември на същата година.

Ефектът на имунотерапията върху изброените по-горе показатели, както и **оценката на контрол** на алергичния ринит беше определян след три сезона на лечение – през същите календарни месеци. Поленовата концентрация през тези месеци за годините, през които е реализиран дисертационния труд, изготвена от НИЗПБ, е представена в приложение 6.

За групата пациенти, сенсибилизирани към микрокърлежи, оценката на показателите **„тежест”**, **„качество на живот”**, и **„удовлетвореност”** беше извършвана непосредствено преди започване на имунотерапията. Същите показатели, както и **„контрол на ринита”** бяха определяни след три годишен курс, без отчитане на сезонна зависимост.

6. Метод на имунотерапия:

Имунотерапията беше осъществявана чрез имунна ваксина */*Stallergen®/, прилагана сублингвално.

Спазвана е схемата на приложение, представена от производителя:

- начална фаза от единадесет дни;

- поддържаща фаза.

Поддържащата фаза при сенсибилизираните към микрокърлежи беше целогодишна, а при групата, сенсибилизирани към 5 треви /4 житни – шест месеца в годината.

II. Социологичен метод:

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

III. Статистически метод:

1. Вариационен анализ;
2. Алтернативен анализ;
3. Дисперсионен анализ (ANOVA);
4. Корелационен анализ.

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

РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

I. Характеристика на пациенти с новодиагностициран алергичен ринит

1. Възрастово-полова характеристика на пациенти с Алергичен ринит

При разпределението на пациентите според признака „пол”, беше отчитана и тяхната възраст. Пациентите бяха разделени на две възрастови групи: ≤ 18 и съответно над 18 години, като за всяка от тях беше определяно половото съотношение.

В групата до 18 годишна възраст преобладаващ беше мъжкият пол – 60,19 %, а за групата над 18 години беше установено обратното съотношение – 57,11 % жени.

От общия брой пациенти, по отношение на пола беше установено следното съотношение: 210 (46,88 %) мъже : 238 (53,12 %) жени, при липса на сигнификантно различие.

За цялата група от 448 пациента беше установена средната възраст 19,90 години (интервал: 3 - 56).

Резултатите от възрастово-половото разпределение на пациентите са представени в таблица 4.

Полово-възрастово разпределение на пациенти с алергичен ринит (n = брой пациенти)		**Таблица 4.**
Пол		n (%)
до 18 годишна възраст	мъже	62 (60,19%)
	жени	41 (39,81 %)
	общо	103
над 18 годишна възраст	мъже	148 (42,89%)
	жени	197 (57,11 %)
	общо	345
Възраст (в години)		
Интервал		3 – 56
средна (Std. Dev)		19,90 (12,84)

2. Тежест на алергичен ринит (по ARIA)

Установено беше, че пациентите с умерено тежък / тежък алергичен ринит са значимо повече спрямо тези с лека форма на заболяването – 347 (77,46 %) : 101 (22,54 %)/ ($p < 0,01$). Значимо по-голям беше броят на пациентите с персистиращ алергичен ринит, спрямо тези с интермитентен: 364 (81,25 %) : 84 (18,75 %) / ($p < 0,01$). Разпределението на пациентите по тежест на заболяването (по ARIA) е представено в таблица 5.

Разпределение на пациенти с алергичен ринит според тежест и продължителност на заболяването (по ARIA класификация)/ (n=брой пациенти). **Таблица 5.**

продължителност / тежест	Лек			умерено тежък/ тежък			Общо		
	n	%	Sp	N	%	Sp	N	%	Sp
Интермитентен	26	5,80	1,10	58	12,95	1,59	84	18,75	1,84
Персистиращ	75	16,74	1,76	289	64,51	2,26	364	81,25	1,84
Общо	101	22,54	1,97	347	77,46	1,97	448	100	-

3. Продължителност на оплаквания до поставяне на диагноза

При 255 (56.92%) пациента диагнозата беше поставена до края на третата година от началото на оплакванията. При 85 (33,33 %) от тях алергичен ринит беше диагностициран още през първата година от оплакванията им (фиг. 6).

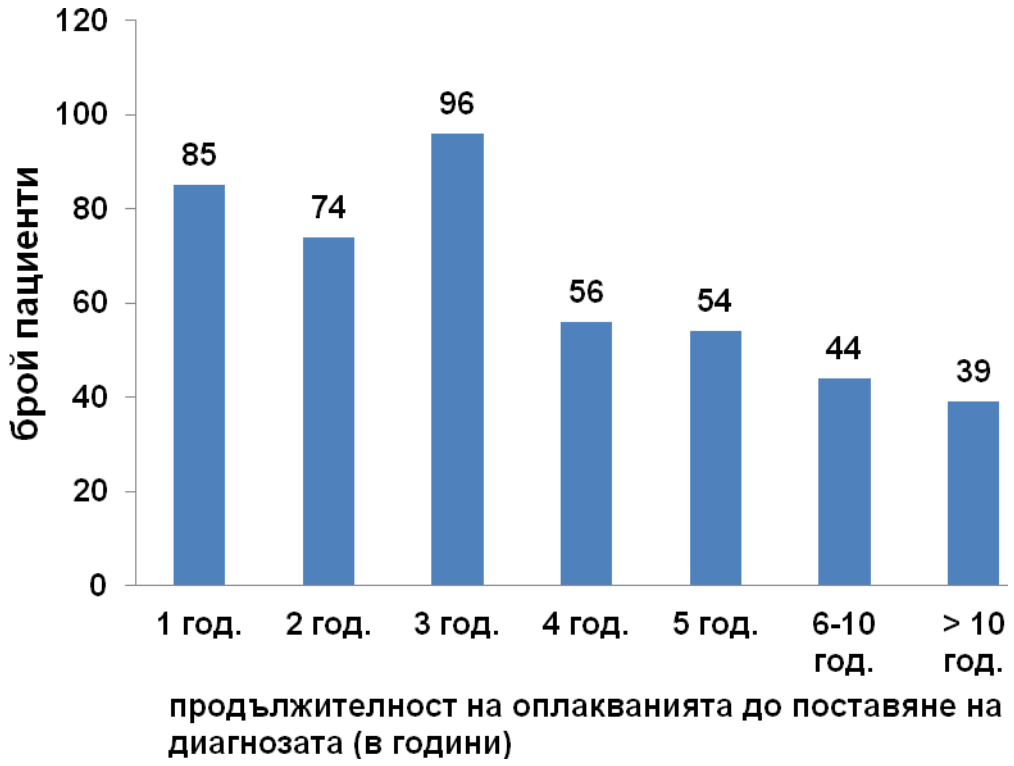
При 193 пациента (43,08 %) диагнозата беше поставена след четири и повече години на оплаквания (фиг. 6).

При 83 (18,52 %) пациента оплакванията са продължили десет и повече години до окончателното поставяне на диагнозата (фиг.6).

Установено беше, че с увеличаване на възрастта на пациентите са увеличава продължителността на оплакванията им в години. преди да бъде поставена диагнозата „Алергичен ринит" (табл 6.; фиг.7).

Между възрастта на пациентите с продължителност на оплакванията до 1 година и тази на пациентите, с оплаквания до 2 години беше установено значимо различие ($p < 0,05$).

Значими различия във възрастта бяха установени също така и за пациентите с продължителност на оплакванията до 4 и до 5 години ($p < 0,005$), както и за тези с оплаквания до 5 и повече от 6 години ($p < 0,001$).



Фигура 6. Разпределение на пациенти според продължителността на оплакванията до поставяне на диагноза „Алергичен ринит”.

Таблица 6

Възраст на пациенти според продължителността на оплакванията до поставяне на диагноза „Алергичен ринит”.

Продължителност на оплаквания (в години)	Възраст		
	Средна	Std. Dev.	Std. Er. Mean
1	12,50	11,35	1,32
2	16,39	11,83	1,37
3	18,46	8,75	1,02
4	20,82	8,72	1,17
5	26,24	10,97	1,49
6-10	33,77	7,90	1,19
> 10	35,79	8,47	1,36



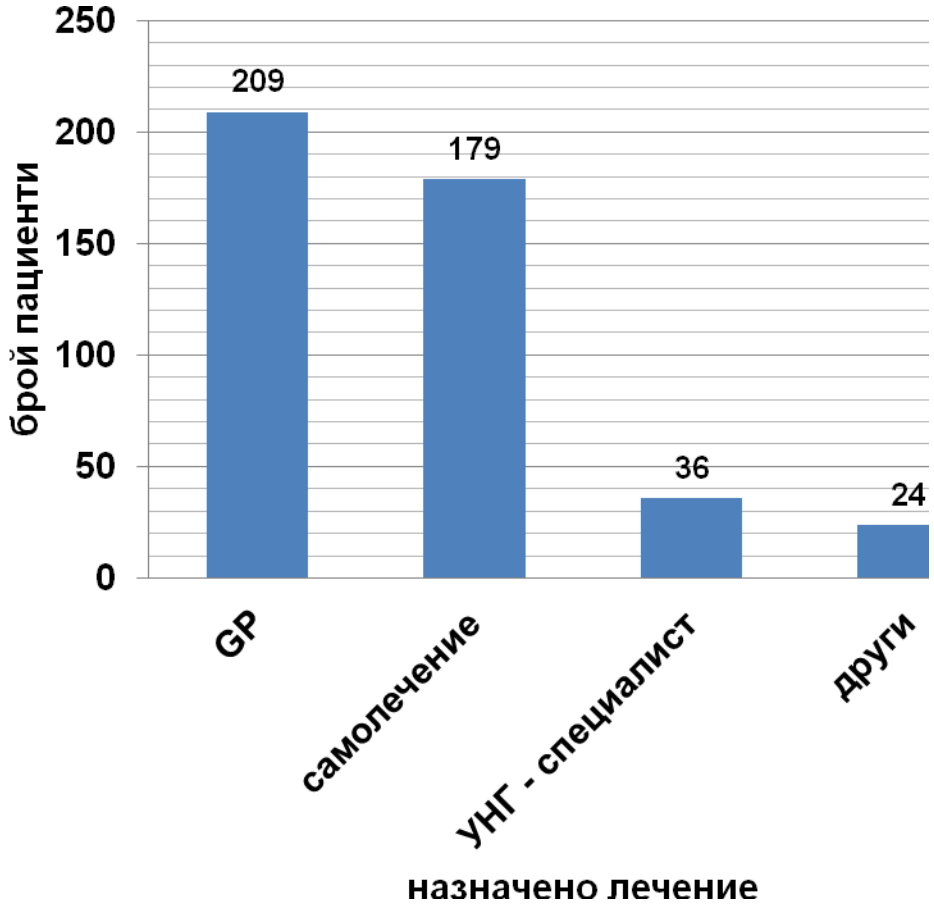
Фигура 7. Промяна във възрастта на пациенти с „Алергичен ринит" според продължителността на оплакванията до поставяне на диагнозата ($p<0.001$).

Извършено беше разпределение на пациентите според терапевтичното им поведение до поставяне на диагнозата „Алергичен Ринит" (фиг. 8).

Установено беше, че до диагностициране на заболяването:

- 209 (46,65%) са били обект на лечение по назначение на личен лекар;
- 179 (39,96 %) са провеждали самолечение или не са се лекували;
- 36 пациента (8,03%) са били лекувани от специалист - оториноларингол;

- при 24 (5,36%) е било провеждано лечение от друг специалист.



Фигура 8. Разпределение на пациенти според терапевтично поведение до поставяне на диагноза „Алергичен ринит”.

4. Вид на сенсибилизация

Установено беше, че при пациентите с алергичен ринит, най–честият вид сенсибилизация е към тревен и житен полен – 216 (48,21%) пациента. При 202 (45,09%) пациента беше установена сенсибилизация към микрокърлежи в домашен прах (табл. 7).

Установено беше, че 121 (27,01%) от пациентите имат сенсибилизация едновременно към два и повече алергена, като среден брой на сенсибилизации на пациент беше 1.37.

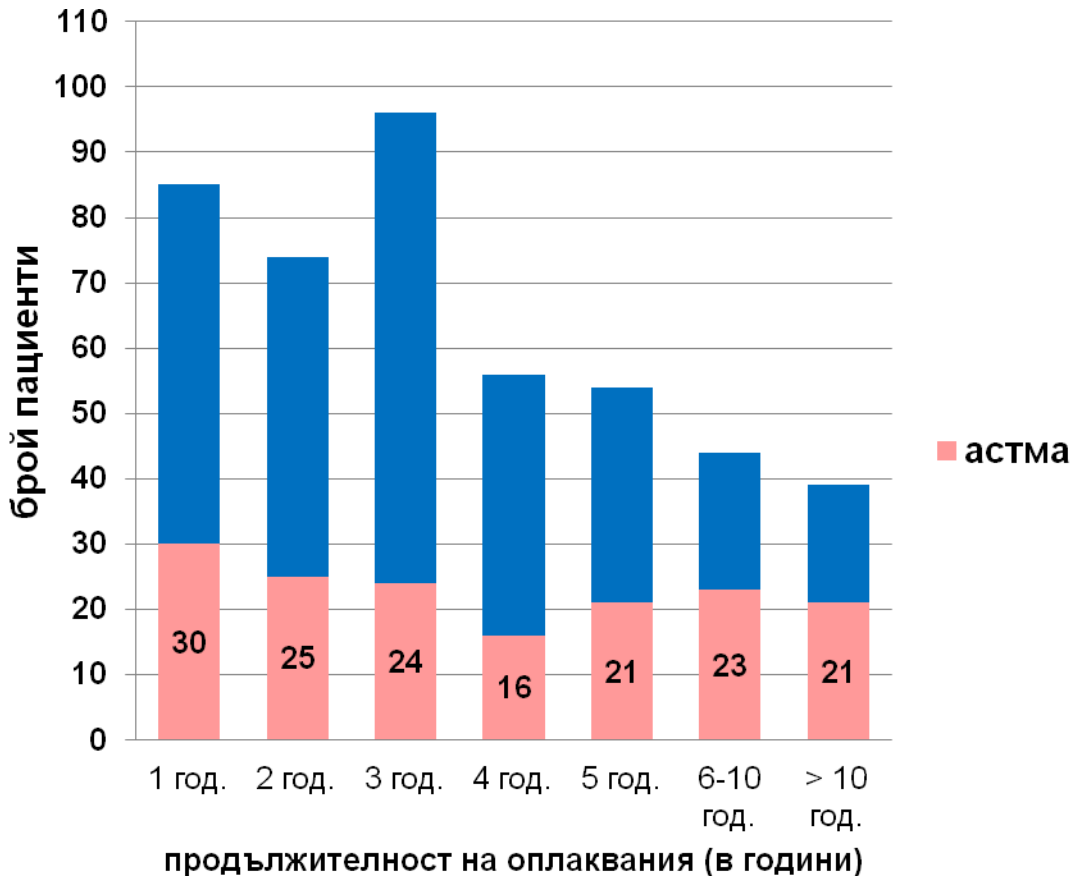
От пациентите с доказана сенсибилизация към котки и кучета – 30 (6,69%) и към *Bl. orientalis* – 15 (3, 34%), нямаше такива с моносенсибилизация. При всеки от тях беше установена и сенсибилизация към акари.

Сенсибилизация при пациенти с алергичен ринит. [n – брой пациенти] [сборът е повече от 448 поради едновременна сенсибилизация към повече от един алерген] **Таблица 7**

сенсибилизация	**N**	**%**
Акари	202	45,09
5 треви/4 житни	216	48,21
дървесни полени	60	13,39
Плесени	90	20,09
котки и кучета	30	6,69
Bl. orientalis	15	3,34
	-	100 %

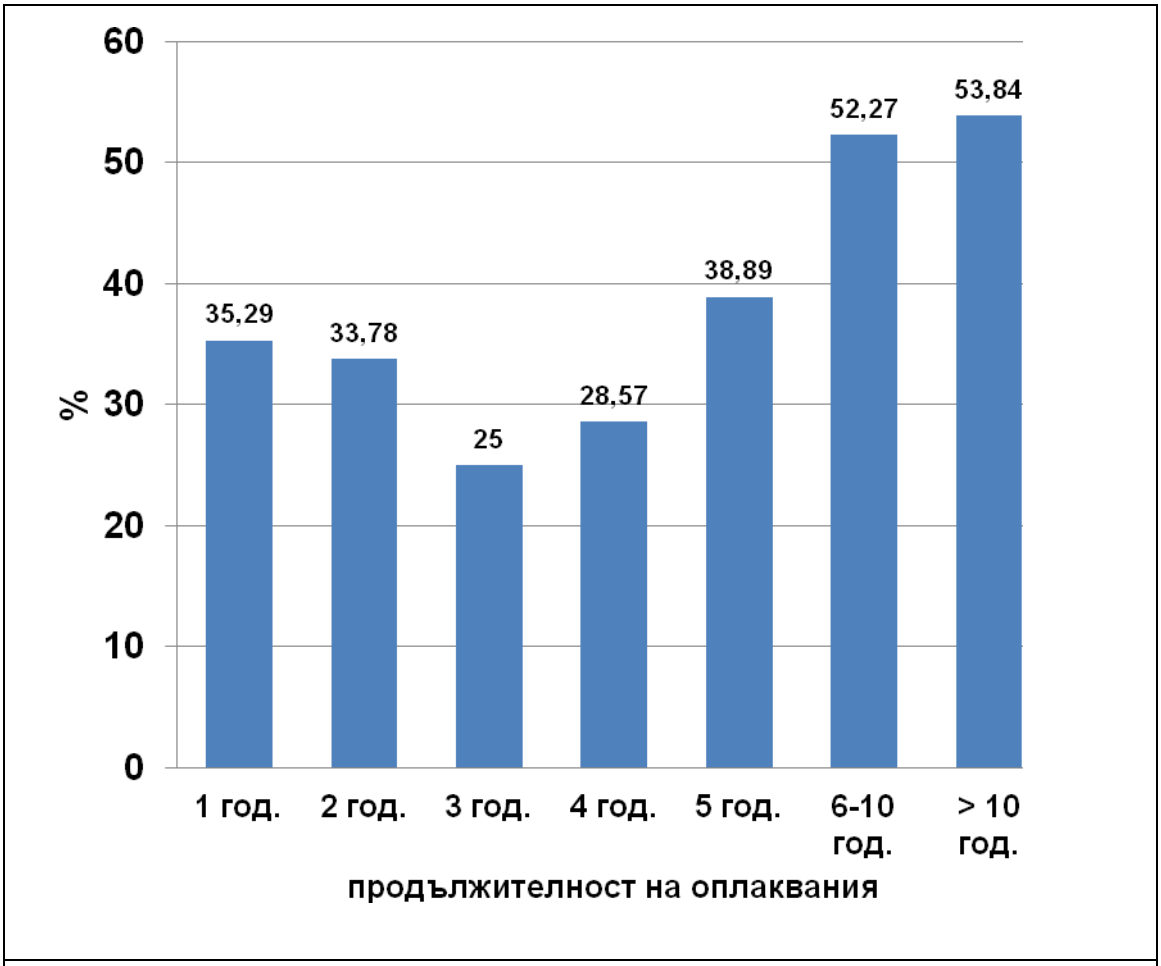
5. Асоцииране на алергичен ринит с бронхиална астма

При 153 (34,15%) пациента беше установено наличие на коморбидна бронхиална астма при диагностициране на алергичен ринит. От тях 79 (51.63%) пациента бяхя с установена сенсибилизация към акари, 31 (20.26%) - със сенсибилизация към тревен полен и 43 (28.10%) – полисенсибилизирани.. Извършено беше разпределение на случаите според продължителността на оплакванията до поставяне на диагнозата „Алергичен ринит”. Данните са представени на фигура 9.



Фигура 9. Коморбидна бронхиална астма при пациенти с новодиагностициран алергичен ринит, според продължителност на оплакванията.

Определен беше относителният дял на коморбидна бронхиална астма за всяка от подгрупите пациенти според признака „ продължителност на оплакванията”. Най – висок относителен дял беше установен при пациенти с продължителност на оплакванията от 6 до 10 и повече от 10 години (фиг. 10).



Фигура 10. Относителен дял на коморбидна бронхиална астма при пациенти с новодиагностициран алергичен ринит, според продължителността на оплакванията.

Анализ и обсъждане на получени резултати

Първата задача на дисертационния труд беше анализ на пациенти с новодиагностициран алергичен ринит. Това беше необходимо поради решението да се обособи подгрупа от тях, отговаряща на определени критерии, за реализиране същинската част на дисертационния труд.

Осъществен беше анализ на възрастово – половата структура на пациентите с новодиагностициран алергичен ринит. По данни на Bousquet и колектив, до пубертета, алергичният ринит е по-чест при мъжкия пол . Тази тенденция се обръща през пубертета, като при възрастните пациенти е установена липса на значимо различие в честота на заболяването за двата пола [4]. Този факт е цитиран и от други авторски колективи [221]. Това беше потвърдено и от резултатите на настоящия дисертационен труд, изграден като моноцентрично проучване.

Атопичната предиспозиция персистира и атопично заболяване, включително алергичен ринит, може да стартира по всяко време Установено е че, около 80% от пациентите, алергичен ринит, изявяват симптоми преди 20 годишна възраст [33]. Висока заболяемост се отчита във възрастовия интервал 20 – 40 години [47]. Този факт беше потвърден и от данните в настоящия дисертационен труд.

Ние установихме относително широк възрастов интервал (3 – 56 години) на пациентите с новодиагностициран алергичен ринит. При част от пациентите, включени в проучването, относително високата възраст съвсем не означава късен старт на заболяването, а дълъг период на клинична симптоматика до

точното поставяне на диагнозата алергичен ринит. Това беше установено от нас на базата на точни анамнестични данни за всеки от пациентите, включени в дисертационния труд. Относително дългият период на клинична симптоматика до точното поставяне на диагнозата ние обясняваме с недооценяване на заболяването „алергичен ринит" както от страна на част от пациентите, така и от страна на лекари. Този проблем е обстойно обсъден по-долу в дисертационния труд.

Изключително важно за всички пациенти с алергичен ринит е точното им класифициране според ARIA. От правилното определяне на ринита по продължителност и тежест зависи и правилното поведение и лечение [4]. След първоначалното публикуване на консенсуса ARIA до момента са натрупани достатъчно на брой доказателства, че лечение, съобразено с препоръките на ARIA дава по – добър контрол на заболяването от колкото лечение според друг, свободен избор [222]. Провеждането на имунотерапия, като форма на поведение при пациенти с алергичен ринит, е показана при пациенти с определен вид и тежест на заболяването. Имено по тази причина ние осъществихме анализ на тежестта на заболяването по ARIA при пациентите, включени в проучването ни.

Редица клинични проучвания установяват значимо по-висока честота на пациентите с умерено тежък/тежък алергичен ринит, спрямо тези с лек [74,76]. За България, Т. Попов и колектив цитират умерено тежък/тежък ринит при 94,3% от пациентите, потърсили медицински съвет поради назални симптоми [99].

Ние също приехме работна хипотеза, че броят на пациентите с умерено тежък/ тежък ринит ще бъде значимо по-висок, спрямо тези с лек. Получените резултати потвърдиха тази хипотеза. Това за нас означава, че значима част от пациентите с алергичен ринит търсят специализирана алергологична помощ едва тогава, когато симптомите станат трудно поносими и засегнат качеството им на живот. В това отношение, M. Maurer и T. Zuberbier съобщават, че до 70 % от пациентите с алергичен ринит в пет големи европейски държави, не се консултират с медицински специалист докато симптомите не станат нетърпими [223].

За Европа, на основата на епидемиологични проучвания, е установено, че персистиращият алергичен ринит има по-ниска честота (до 43 %),от интермитентния [56]. Поради това, че настоящият дисертационен труд не беше изграден като епидемиологично проучване, ние приехме, че при случайния подбор ще преобладават пациентите с персистиращ алергичен ринит, спрямо тези с интермитентен. Тази наша работна хипотеза беше потвърдена, като анализът на данните ни дори установи сигнификантно по-висока честота на персистиращия спрямо интермитентния алергичен ринит.

При реализиране на дисертационния труд, в характеристиката на пациентите с новодиагностициран алергичен ринит, беше включен анализ на продължителността на симптомите до поставяне на диагнозата. Известно е, че част от причинителите на алергичен ринит действат както в определен сезон, така и в съответна среда. При това е необходима определена повторяемост на контакт с алергена за да се обърне внимание на симптомите на ринита и съответно

да възникне съмнение за причинно–следствена връзка „алерген – ринит”. При 56.92% от пациентите диагнозата беше поставена до края на третата година от началото на оплакванията – срок, напълно достатъчен за да възникне съмнение и да се потърси връзка „алерген – ринит”. При 18,53 % от случаите, заболяването беше диагностици рано още през първата година на оплакванията им.

Има достатъчно проучвания, данните от които показват, че алергичният ринит често остава дълго време недиагностициран и се търси помощ тогава, когато симптомите засегнат качеството на живот или се добавят и коморбидни заболявания – астма [223-225]. P. Demoli съобщава резултати от свое проучване, според които при 34% от пациентите с новодиагностициран алергичен ринит симптомите са продължили пет години преди да бъдат диагностицирани; при 32% - от пет до десет години и при 27% – повече от десет години [226] Нашите резултати потвърдиха широкия времеви диапазон от началото на симптомите до диагностициране на заболяването. При 43,08 % диагнозата „алергичен ринит” беше поставена след четири и повече години на оплаквания. При 18,52 % заболяването беше диагностицирано след десет и повече години на оплаквания..

При диагностицираните от нас случаи на симптоми от десет и повече години, категорично се касае за дълъг период на недооценяване на заболяването. Нашите резултати потвърдиха наличието на подценяване на проблема „Алергичен ринит”, за което има налични научни съобщения. Така например, в цитираното проучване на P. Demoli, 69% от пациентите с алергичен ринит не смятат, че имат заболяване,

дори ако приемат медикаменти заради него, а 18% дори не могат да си представят живота без своите симптоми [226].

При анализа на данните ни относно зависимостта „възраст на пациенти – продължителност на оплаквания" се установи, че с увеличаване на възрастта се увеличава срокът на оплакванията до поставяне на диагнозата „Алергичен ринит".

Установихме, че по–рано се диагностицира заболяването в детската възраст. По-кратката продължителност на симптомите до поставяне на диагноза обясняваме не просто с по–малката календарна възраст, а с по–голямата загриженост на родителите към децата от колкото към самите себе си. В това отношение при част от възрастните пациенти, включено в проучването ни, диагнозата беше поставена след диагностицирането на алергичен ринит при децата им.

По отношение връзката „възраст – продължителност на оплакания" беше установено значимо възрастово различие при пациентите с оплаквания до 4 (20,82 год.) и съответно до 5 години (26,24 год.). Значимо беше различието и между случаите с оплаквания до 5 и съответно 6 и повече години (33,77 год). Тези резултати ни дават основание да твърдим, че ако диагнозата „алергичен ринит" не бъде поставена до 26 годишна възраст, има голяма вероятност оплакванията да продължат 10 и повече години преди да се диагностицира заболяването. В направения литературен обзор не бяха открити подобни данни, които да послужат за сравнение с нашите резултати. Нашите резултати разкриват недооценяване на проблема „алергичен ринит" точно при лица в най–работоспособна възраст - 20 – 40 години.

Извършено беше разпределение на пациентите според терапевтичното им поведение до поставяне на диагнозата „Алергичен Ринит”. Като работна хипотеза приехме, че най – голям ще бъде броят на пациентите, консултирани от личните си лекари преди диагностициране на заболяването. Получените от нас резултати потвърдиха тази хипотеза. Установено обаче беше относително висок брой пациенти, провеждали самолечение – 39,96%. Този резултат е съпоставим с данните от проучването на M. Maurer и T. Zuberbier, които установяват, че до 60% от пациентите сами си поставят диагноза „алергия”, а 10 % от европейците с алергичен ринит никога не са провеждали консултация за проблема си [223].

При анализа на пациентите с новодиагностициран алергичен ринит беше определян и вида на сенсибилизация.

Полисенсибилизацията е важен аспект за пациентите с алергични заболявания, който има отношение към тяхното лечение, включително към провеждането на имунотерапия. Fasce публикува данни, според които алергичният ринит започва в детството като моносенсибилизация, но по-късно, при част от тях се установява полисенсибилизиране [227]. G. Ciprandi обаче не установява горната зависимост. По данни от негово проучване е установена еднаква продължителност на симптоми на заболяването както при моносенсибилизирани, така и при полисенсииблизирани. Това дава основание на G. Ciprandi да направи предположението, че вероятно се касае за две различни категории [228]. Ние установихме сравнително висока честота на полисенсибилизация при пациентите с новодиагностициран алергичен ринит - 27,01%. Считаме, че при

сравнително продължителния период на оплаквания до поставяне на диагнозата и започване на етиологично лечение, е настъпила полисензибилизация на вероятно моносенсибилизирани преди това пациенти с алергичен ринит, включени в собственото ни клинично проучване. В това отношение, ние по-скоро приемаме хипотезата на Fasce, но без обаче да можем да приведем данни, отхвърлящи тази на G. Ciprandi,

В проучване на Ph. Bousquet, извършено в седем западно-европейски държави, се посочва, че най-честата сенсибилизация е към *D. pteronyssinus,* тр*евен* полен и котка [229].

Използвайки резултатите на Ph. Bousquet за сравнителен анализ на собствените данни, ние посочваме, че сенсибилизацията към котка беше петия по честота вид сенсибилизация (вж. табл.7). Традицията за отглеждането на котки в затворени домашни помещения е сравнително от скоро у нас в сравнение с други Европейски държави. Това обяснява сравнително по-ниската честота на този вид сенсибилзация по собствени данни, още повече, че ние не установихме пациент с моносенсибилизация към този вид домашен любимец.

Както Ph. Bousquet, така и ние установихме, че най-честа е сенсибилизацията към тревен и житен полен и към акари в домашен прах. Това обяснява защо следващите задачи на дисертационният труд бяха реализирани върху подгрупа с точно тези видове сенсибилизация.

Извършен беше и анализ върху наличието на бронхиална астма, като коморбидно заболяване при пациентите с алергичен ринит. Съвременното разбиране за дихателния път,

заложено като основа на инициативата ARIA е неговото единство. В тази връзка алергичният ринит и бронхиалната астма се приемат за две изяви на един общ проблем на единния дихателен път. По данни на Shaaban (Lancet 2008), ринитът и особено алергичният ринит е най – мощен предиктор на астма [230].

По литературни данни полowината от пациентите с алергичен ринит имат и бронхиална астма. В нашето проучване беше извърено определяне ня пациенти със съпъдстваща бронхиална астма. Установените от нас резултати са по – ниски от цитираните в литературата по отношение на общия брой пациенти с новодиагностициран алергичен ринит. Обясняваме това различие с типа на проучването, което няма характер на епидемиологично, а е тип „реален живот". От пациентите със съпъдстваща бронхиална астма, повече от половината (51.63%) бяха с доказана сенсибилизация къа акари, в съответствие с цитираните в литературата данни [33].

Ние определихме относителния дял на бронхиалната астма за всяка от подгрупите пациенти с алергичен ринит, според признака „продължителност на оплакванията". Установено беше по–висока честота на бронхиална астма при пациенти с новодиагностициран алергичен ринит, при които симптомите на астма са с продължителност до една година. Обясняваме получения резултат с това, че наличие на симптоми на астма кара пациентите да потърсят по – рано лекарска помощ. По тази причина и алергичният ринит се диагностицира по – рано. Най–висок относителен дял на коморбидна астма беше установен при пациенти с продължителност на оплакванията от 6 до 10 (52,27%) и повече

от 10 години (53,84%). Чрез представянето в тази първа задача на дисертационния труд на проблема „коморбидност с бронхиална астма" при пациентите с алергичен ринит, ние целяхме да поставим акцент върху два основни момента. На първо място, това е значението на ранното диагностициране на заболяването. На второ място, съответно е адекватното му лечение, включително чрез сублингвална имунотерапия, която може да спре прогресията на заболяването и върху която форма на лечение е конструиран настоящият научен труд.

Анализът на собствените резултати в раздела „Характеристика на пациенти с новодиагностициран алергичен ринит" позволява да се направят следните три основни извода:

1. До поставяне на диагнозата „Алергичен ринит" е налице период на изявена клинична симптоматика, продължаващ с години при част от пациентите.

2. Най–честата сенсибилизация при пациентите с алергичен ринит е към тревен полен и към акари.

3. Алергичният ринит често е асоцииран с бронхиална астма, честотата на която корелира с продължителността на оплакванията до диагностицирането на ринита.

II. Ефект на сублингвална имунотерапия върху тежестта на алергичен ринит

За реализирането на тази задача на дисертационния труд беше използвана подгрупата от 191 пациента, критериите за обособяването на която са представени в раздела „Материал и Методи".

На основа на доказаната сенсибилизация, пациентите бяха разделени на две:

- със сенсибилизация към 5 треви/4 житни – 115 пациента;
- със сенсибилизация към микрокърлежи на домашен прах – 76 пациента.

Възрастово-полова характеристика на пациентите, според проведената имунотерапия е представена в табл. 8.

Възрасто-полова характеристика на пациенти със сублингвална имунотерапия. **Таблица 8.**

	SLIT mites	SLIT 5GR/4CER
възраст (в години)		
Средна	26,10	25,73
SD	5,85	6,43
пол:		
Мъже	42	63
Жени	34	52
общ брой	76 (39,79 %)	115 (60,21 %)

1. Ефект на сублингвална имунотерапия върху тежестта на алергичен ринит – оценка по ARIA

Имунотерапия, както беше посочено в раздел „Материал и Методи", беше провеждана само при пациентите с умерено тежък/тежък алергичен ринит по ARIA.

От 115 пациента със сенсибилизация към 5 треви/4 житни, след три годишен курс на сублингвална имунотерапия, умерено тежък / тежък алергичен ринит беше установен при 19 (16,52 %). При останалите 96 (83,48 %), алергичният ринит беше оценен като „лек" (таб. 9 / фиг. 11).

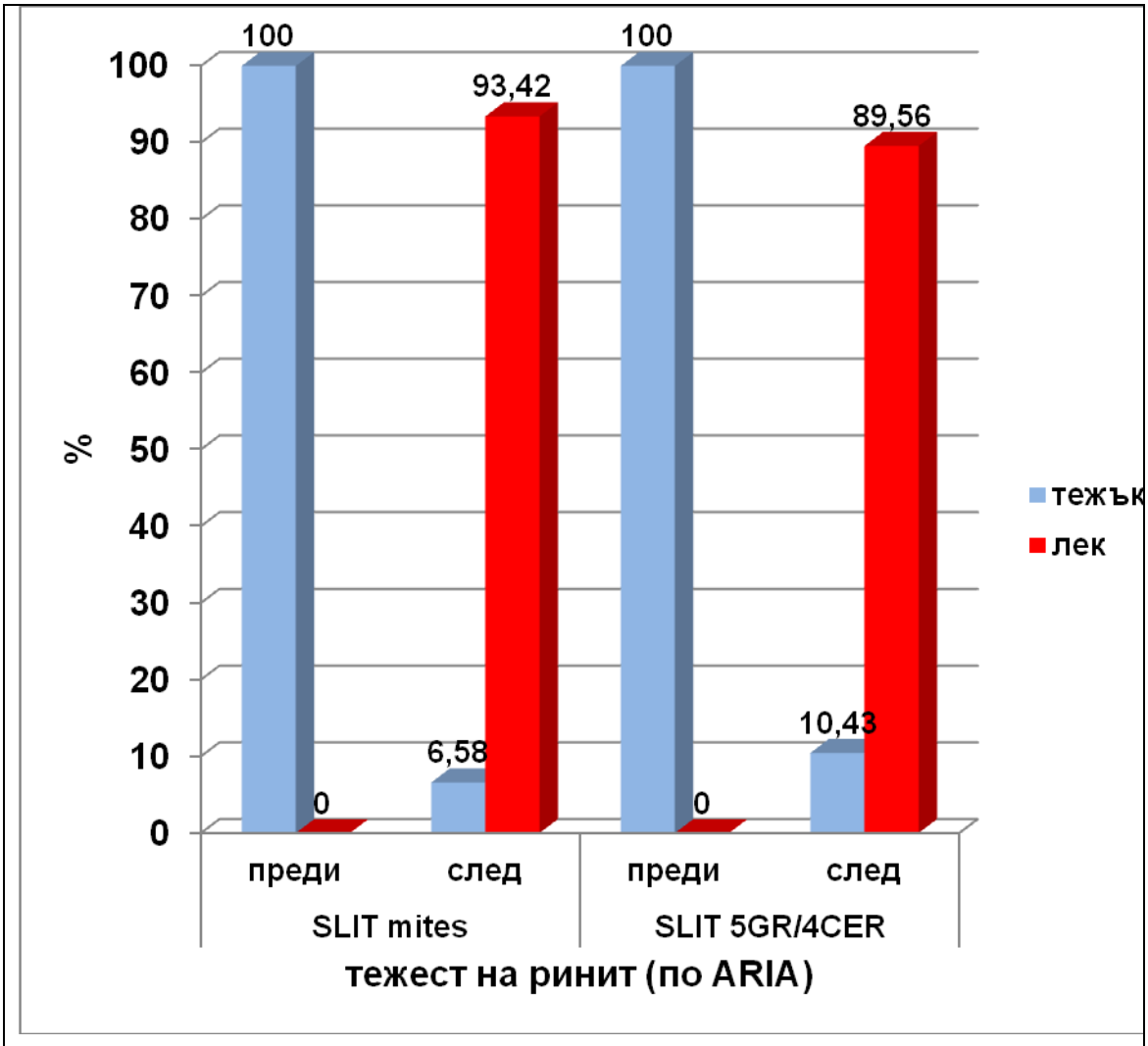
От 76 пациента със сенсибилизация към микрокърлежи, след три годишен курс на сублингвална имунотерапия, умерено тежък / тежък алергичен ринит беше установен при 6 (7.98 %). При останалите 70 (92,11 %), алергичният ринит беше оценен като „лек" (табл. 9 / фиг. 11).

И при двете групи пациенти според вида на сенсибилизацията, оценката по ARIA установи сигнификантна промяна в тежестта на алергичния ринит от умерено тежък/тежък към лек, след три-годишен курс на сублингвална имунотерапия ($p < 0,001$).

Данните за промяната в тежестта на заболяването, преди и след сублингвална имунотерапия са представени в таблица 9 и фигура 11.

Тежест на алергичен ринит преди и след три-годишен курс на сублингвална имунотерапия: оценка по ARIA / (данните са представени във **„%”**). **Таблица 9**

Тежест на ринит	**Сублингвална терапия**					
	SLIT mites			**SLIT 5GR/4CER**		
	преди %	след %	Sp	преди %	след %	Sp
Тежък	100	7,89	2,84	100	16,52	2,85
Лек	0	92,11		0	83,48	
	P < 0,001			P < 0,001		



Фигура 11. Разпределение на пациенти с алергичен ринит, според тежест на заболяването – преди и след сублингвална имунотерапия по ARIA-класификация

2. Ефект на сублингвална имунотерапия върху тежестта на алергичен ринит – оценка по визуално–аналогова скала (VAS)

Освен оценката от лекар (по ARIA), тежестта на заболяването беше самооценявана от пациентите и чрез визуално-аналогова скала (VAS), преди и след проведена сублингвална имунотерапия.

От седемдесет и шестимата пациента със сенсибилизация към микрокърлежи, при 71(93.42%) самооценката по VAS преди стартиране на имунотерапия беше в стойности от 5 и повече сантиметра – резултат, съответстващ на умерено тежък/тежък алергичен ринит: чувствителност на VAS - 93,42%. При останалите 5 (6.58%), самооценката беше в стойности по-малки от 5 см., съответстващи на „лек" алергичен ринит. След приключване на имунотерапия само 7 пациента (9.21%) бяха самооценили тежестта на ринита като „тежък", а останалите 69 (90.79%) като „лек":

От пациентите, сенсибилизирани към 5 треви/4 житни, 108(93.91%) бяха самооценили заболяването си като тежко преди започването на имунотерапия, а останалите 7 (6.09%), като „лек" алергичен ринит: чувствителност на VAS - 93,91%.. След 3-годишния курс на имунотерапия, само 21 (18.26%) пациента бяха самооценили тежестта на ринита като „тежък", а останалите 94 (81,74%) – като „лек".

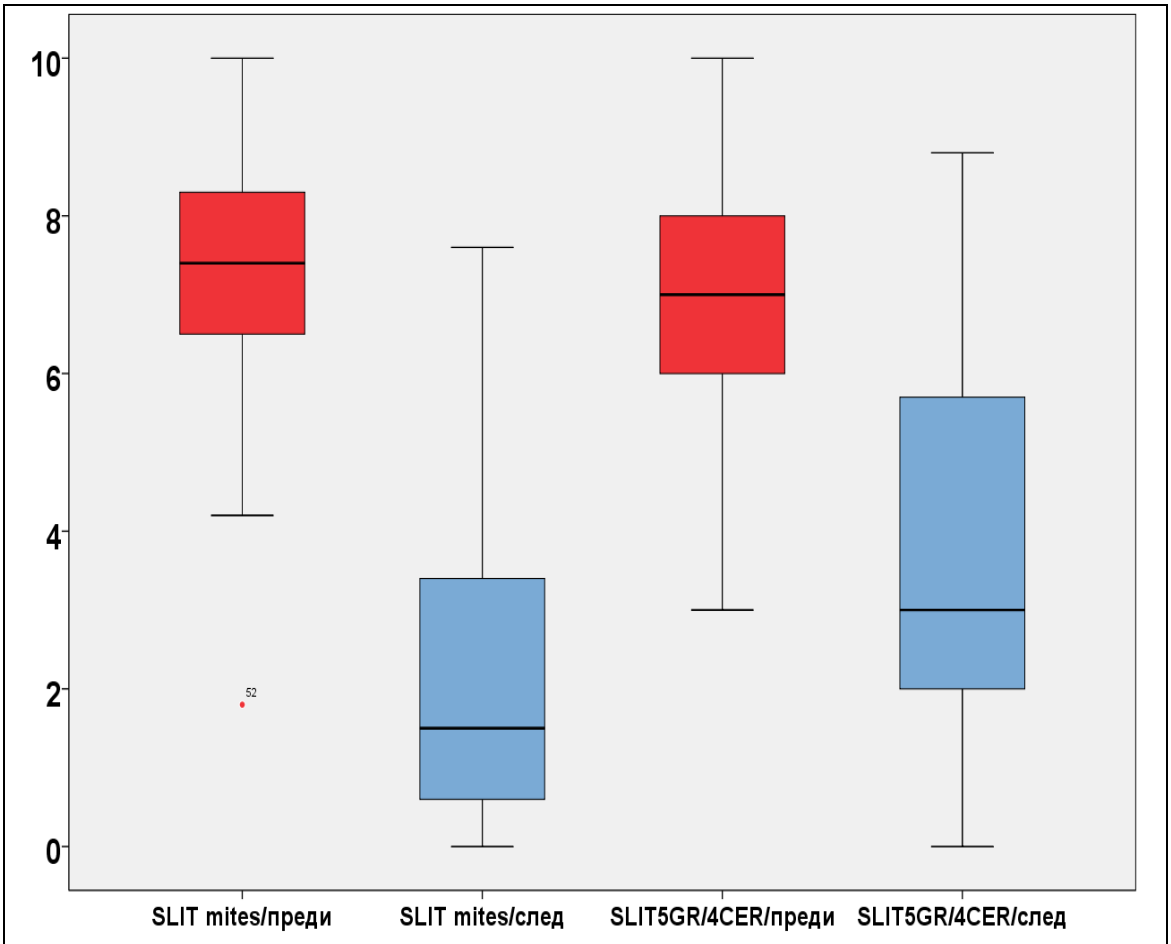
Както по ARIA класификация, самооценката на пациентите за тежестта на алергичния ринит по VAS също показа сигнификантна промяна в тежестта на заболяването от тежка към лека форма след тригодишна сублингвална имунотерапия -

както за сенсибилизираните към микрокърлежи, така и за тези, със сенсибилизация към 5 треви/4 житни ($p < 0,001$).

Данните от самооценката на пациентите по визуално-аналоговата скала са представени в таблица 7 и фигура 14.

Тежест на алергичен ринит: преди и след три-годишен курс на сублингвална имунотерапия: самооценка на пациенти по визуално-аналогова скала (данните са представени в см.)/ (SD- стандартно отклонение; sem – средна грешка на средна аритметична) **Таблица 10**

Вид на имунотерапия		средно	SD.	sem	T	P
SLIT mites	Преди Лечение	7,38	1,44	0,17	15,87	< 0,001
	След Лечение	2,25	2,14	0,25		
SLIT 5GR/4CER	Преди Лечение	6,13	1,71	0,16	14,22	< 0,001
	След Лечение	3,36	2,23	0,21		



Фигура 12. Промяна в самооценка на тежестта на алергичен ринит по визуално-аналогова скала: преди и след сублингвална имунотерапия

Анализ и обсъждане на получени резултати

Клиничното мониториране при пациенти, провеждащи специфична имунотерапия, според EMEA (European Medicines Agency), има за цел:

- проследяване на пациента;
- събиране на данни, даващи основание да се продължи имунотерапията;
- събиране на данни за анализ при проучвания;
- оценка на ефективност на провеждана специфична имунотерапия [231]

Европейската академия по алергология и клинична имунология (EAACI) публикува препоръки за стандартизиране на параметри, които отчитаи изхода от имунотрапия за лечение на риноконч нктивит [232]. Тук влизат показатели, отчитащи тежест на симптоми, чрез симптомен скор. И според WAO, основни критерии за определяне на клиничната ефективност на специфична имунотерапия при алергичен ринит са симптомен и медикаментозен скор. Поради голямата продължителност на наблюдение на всеки отделен пациент – три години в условия на реален живот, отчитането на тези два показателя беше преценено като нереално и неприложимо. Вторичен показател за оценка на изход от имунотерапия е качеството на живот. От своя страна, качеството на живот при пациентите с алергичен ринит определя тежестта на заболяването. Това обяснява решението ни втората задача на дисертационния труд да бъде именно анализ на ефекта

на сублингвалната имунотерапия върху тежестта на алергичния ринит.

Тежестта на алергичния ринит е водещия показател по отношение назначаването на специфична имунотерапия. В това отношение, такава форма на лечение се провежда при пациенти с умерено тежък/тежък алергичен ринит [4]. Именно по тази причина ние обособихме подгрупа от 191 пациента – всеки от които с умерено тежък/ тежък алергичен ринит.

Два са подходите, които се използват за определяне тежестта на алергичния ринит. Това са оценка от страна на лекар и самооценка от страна на пациента [231 - 233]. Оценката за тежестта на заболяването от лекар се извършва на основата на класификацията на заболяването по ARIA. За самооценка от страна на пациента се използва визуално-аналогова скала. Двата подхода, определящи тежестта на алергичния ринит бяха използвани и в нашето клинично проучване.

Ние определяхме тежестта на заболяването при пациентите, провели сублингвална имунотерапия, непосредствено преди нейното започване и след три-годишен курс на лечение. Този подход позволи да анализираме и определим ефекта на тази форма на лечение върху тежестта на алергичния ринит.

На основата на оценката по ARIA беше установено сигнификантно намаляване на броя на пациентите с умерено тежък/тежък алергичен ринит в края на третата година от започване на сублингвална имунотерапия, както за сенсибилизираните към микрокърлежи, така и за сенсибилизираните към 5 треви/4 житни. Съответно беше установено значимо увеличаване на случите с лек алергичен

ринит - 92,11 % за сенсибилизираните към микрокърлежи и 83,48 % за сенсибилизирани към 5 треви/4 житни. Именно това преразпределение на пациентите по отношение тежестта на алергичния ринит след тригодишен курс на сублингвална имунотерапия потвърждава ефективността на тази форма на терапевтично поведение.

При обстойния преглед на достъпната ни медицинска литература не бяха открити публикации за ефекта на SLIT върху тежестта на алергичния ринит, определена според класификацията на ARIA. Това беше осъществено в настоящия дисертационен труд. Именно прилагайки този подход, ние убедително демонстрирахме ефекта на SLIT, добавен към фармакотерапия по отношение значимото намаляване на тежестта на алергичния ринит..

В периодичната медицинска литература има значителен брой публикации, доказващи ефикасността на SLIT при възрастни пациенти с алергичен ринит на базата на симптомен скор и нужда от симптоматична терапия. Wilson и колектив публикува и първия мета-анализ върху 22 рандомизирани, контролирани проучвания, което демонстрира сигнификантно намаляване на симптомен и медикаментозен скор при лечение със SLIT [234]. Compalati и колектив обобщава осем рандомизирани, контролирани проучвания със SLIT и демонстрират сигнификантно намаляване на симптомен скор и употреба на симптоматични медикаменти при провеждане на имунотерапия [235]. Цитираните по-горе публикации показват, че отчитането на клиничната ефективност на сублингвална имунотерапия при пациенти с алергичен ринит чрез симптомен и медикаментозен скор е широко застъпено в клинични

проучвания. Този подход обаче е трудно приложим в ежедневната клинична практика, както и при проучвания с голямя продължителност. Това обяснява защо не беше използван в настоящия дисертационен труд, изграден като проучване тип „реален живот”за три годишен пеирод.

Използването на визуално-аналогова скала за психометричен анализ, като метод на самооценка при пациенти с алергичен ринит е предложено от работна група на ARIA като лесен инструмент за определяне тежестта на заболяването [158]. Както е посочено от Bousquet и колектив, пациенти с VAS скор по-нисък от 5 см. се определят като такива с „лек” алергичен ринит, а тези, с VAS оценка от пет и повече сантиметра - като случаи с „умерено тежък/ тежък” алергичен ринит [144].

Самооценката чрез визуално-аналогова скала е предпочитан метод за оценка на един у същи пациент при по–дълго проследяване на неговото лечение [236]. Извършеният от нас обстоен преглед на достъпната медицинска литература не откри публикации върху оценка на ефекта на сублингвална имунотерапия при пациенти с алергичен ринит, на основа на визуално-аналогова скала. Именно това беше осъществено в настоящия дисертационен труд.

Както беше посочено по-горе, самооценката върху тежестта на алергичния ринит, чрез визуално-аналогова скала, беше осъществявана съответно преди и след три годишния курс на сублингвална имунотерапия. Резултатите ни показаха значимо по–ниски стойности по VAS след проведена сублингвална имунотерапия, спрямо самооценката на пациентите, преди започване на тази форма на лечение. Това

беше установено и за двете групи пациенти – като за сенсибилизираните към микрокърлежи, така и за сенсибилизираните към 5 треви/4 житни.

На основата на собствените резултати беше установено, че визуално-аналоговата скала е метод с много висока чувствителност за определяне тежестта на алергичния ринит (над 93 %), спрямо оценката по ARIA приета за „златен стандарт". В този смисъл, собствените ни данни подкрепят решението, предложено от работна група на ARIA за използване и на самооценка при пациентите с алергичен ринит за определяне тежестта на заболяването им. Още повече, че Bousquet и колектив публикуват данни чрез които доказват, че VAS може да се използва и за контрол на терапия при пациенти с алергичен ринит [237].

Анализът на собствените резултати в раздела „Ефект на сублингвална имунотерапия върху тежестта на алергичен ринит" позволява да се направят следните два основни извода:

1. Добавянето на сублингвална имунотерапия с "микрокърлежи", както и с „5 треви/4 житни" към фармркотерапията сигнификанто повлиява (намалява) тежестта на алергичен ринит след три годишен курс на лечение.

2. Визуално–аналоговата скала е лесен за приложение и с висока чувствителност метод при определяне тежестта на алергичния ринит при пациенти, провеждащи сублингвална имунотерапия и е удобна за ежедневна клинична практика.

III. Ефект на сублингвална имунотерапия върху качество на живот при алергичен ринит

Оценка на качеството на живот беше извършена преди започване на сублингвалната имунотерапия и след три годишен курс на лечение. Сроковете за оценка зависят от вида на сенсибилизация на пациентите и вече бяха представени при реализирането на предишната задача.

Качеството на живот при пациентите беше определяно чрез „Въпросник за Качество на Живот при Риноконюнктивит" (RQLQ).

При пациентите със сенсибилизация към микрокърлежи най–голяма промяна преди и след проведената сублингвална имунотерапия беше установено за домена „назални симптоми" – разлика от 3,17 точки. След домена „назални симптоми", най-голямо намаление в получените оценки беше установено за домена „практически проблеми" – разлика от 2,98 точки и за „дейности" – разлика от 2,84 (фиг. 13, табл. 11).

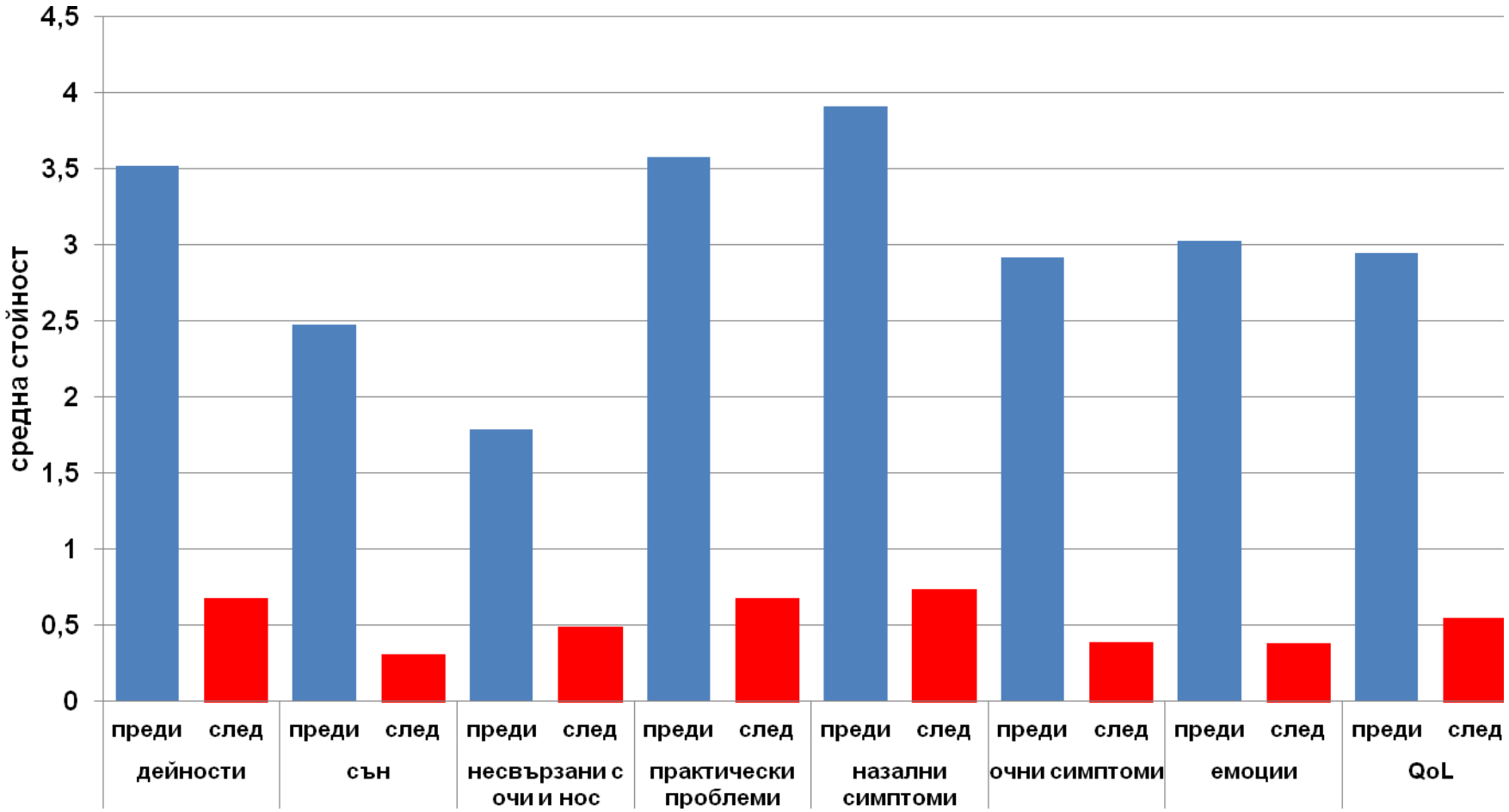
При пациентите, провеждащи имунотерапия с 5 треви/4 житни. за домена „очни симптоми" беше отчетена разлика от 2,28 точки. След него, най-големи различия в стойностите преди и след имунотерапия бяха установени за домените „назални симптоми" и „практически проблеми" – еднаква разлика от 2,14 точки (фиг. 14, табл.12).

Установено беше, че стойността на всеки един домен, както при пациентите, лекувани с микрокърлежи, така и с 5 треви/4 житни, намалява с повече от 0,5 след тригодишен курс на сублингвална имунотерапия, което, според авторите на въпросника, съответства на клинически значимо подобрение на

всеки един от показателите, участващ в оценката на качеството на живот ($p<0.001$). За общия скор (общата оценка) за качество на живот след тригодишна сублингвална терапия също беше установено сигнификантно намаление, спрямо началната ú стойност (преди започването на имунотерапия) / ($p<0,001$), както за пациентите лекувани SLIT акари, така и за тези с имунотерапия за 5 треви/ 4житни (табл.11, табл.12, фиг.13, фиг.14).

Съпоставка на показатели (домени), определящи качество на живот, преди и след сублингвална имунотерапия (SLIT) - акари. [QoL – качество на живот; SD – стандартно отклонение; sem – средна грешка на средна аритметична]. **Таблица 11.**

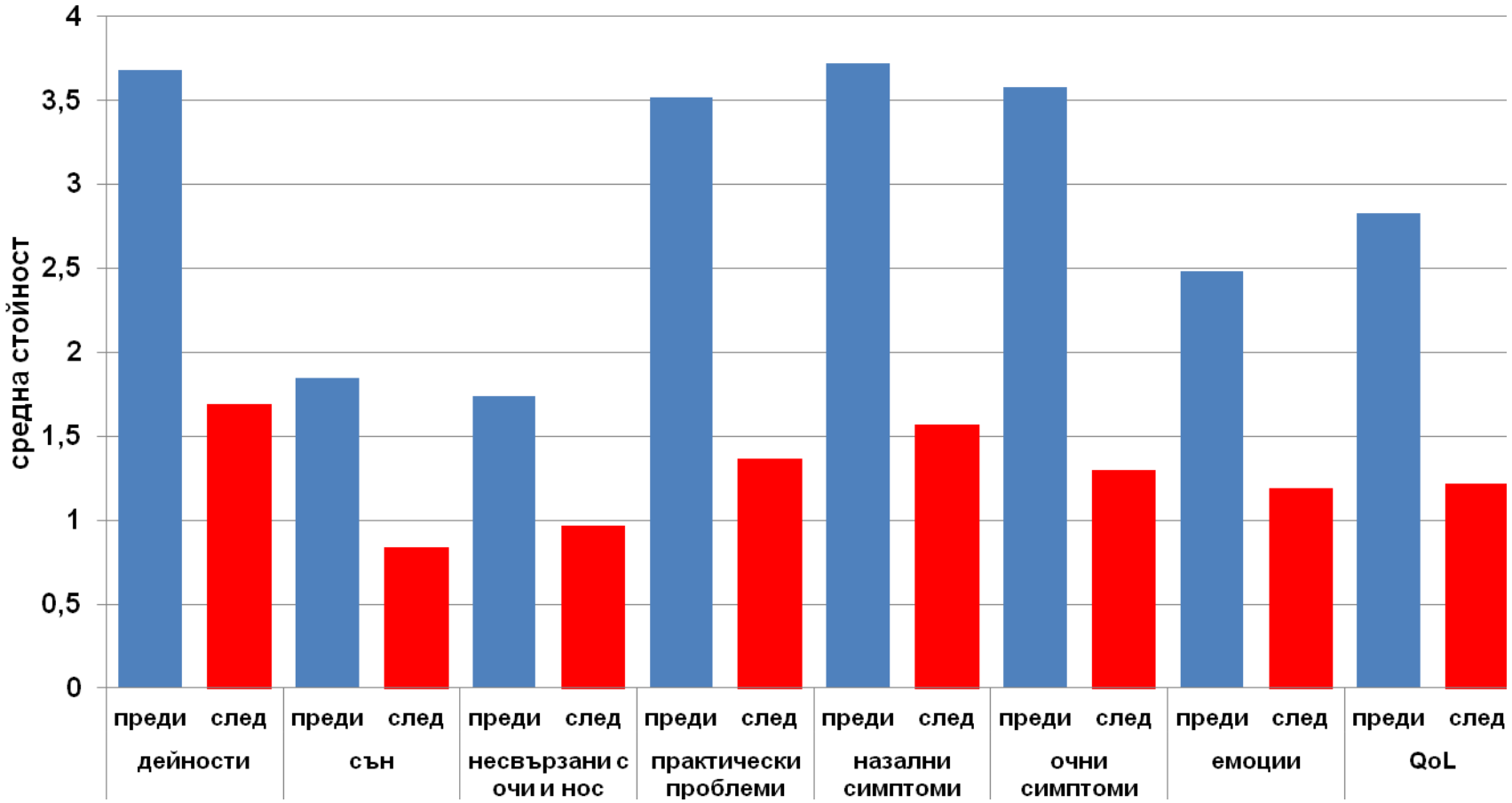
Домен			средна стойност	SD	sem	T	P
1.	Дейности	преди	3,52	1,41	0,20	11,52	< 0,001
		след	0,68	0,93	0,13		
2.	Сън	преди	2,48	1,80	0,26	7,92	< 0,001
		след	0,31	0,58	0,08		
3.	Несвързани с очи и нос симптоми	преди	1,79	1,55	0,22	5,61	< 0,001
		след	0,49	0,77	0,11		
4.	Практически проблеми	преди	3,57	1,68	0,24	10,40	< 0,001
		след	0,68	1,01	0,14		
5.	Назални Симптоми	преди	3,91	1,66	0,24	10,62	< 0,001
		след	0,74	0,99	0,14		
6.	Очни симптоми	преди	2,92	2,01	0,29	8,29	< 0,001
		след	0,39	0,74	0,11		
7.	Емоции	преди	3,03	1,43	0,20	11,01	< 0,001
		след	0,38	0,69	0,10		
Цялостно QoL		преди	2,95	1,32	0,19	10,38	< 0,001
		след	0,55	0,76	0,11		



Фигура 13. Промяна в показатели, определящи качество на живот: преди и след сублингвална имунотерапия (SLIT акари), оценени чрез RQLQ.

Съпоставка на показатели (домени), определящи качество на живот, преди и след SLIT 5треви/4житни. [QoL – качество на живот; SD – стандартно отклонение; sem – средна грешка на средна аритметична]. Таблица 12 .

Домен			средна стойност	SD	sem	T	P
1.	Дейности	преди	3,68	1,39	0,13	12,73	< 0,001
		след	1,69	1,70	0,16		
2.	Сън	преди	1,85	1,77	0,16	8,22	< 0,001
		след	0,84	1,46	0,14		
3.	Несвързани с очи и нос симптоми	преди	1,74	1,48	0,14	7,44	< 0,001
		след	0,97	1,26	0,12		
4.	Практически проблеми	преди	3,52	1,54	0,14	13,42	< 0,001
		след	1,37	1,39	0,13		
5.	Назални Симптоми	преди	3,72	1,36	0,13	13,94	< 0,001
		след	1,57	1,40	0,13		
6.	Очни Симптоми	преди	3,58	1,72	0,16	13,94	< 0,001
		след	1,30	1,33	0,12		
7.	Емоции	Преди	2,48	1,58	0,15	10,64	< 0,001
		след	1,19	1,14	0,14		
Цялостно QoL		преди	2,83	1,18	0,11	15,12	< 0,001
		след	1,22	1,25	0,12		



Фигура 14. Промяна в показатели, пределящи качество на живот: преди и след сублингвална имунотерапия (SLIT 5треви/4житни), оценени чрез RQLQ.

Анализ и обсъждане на собствени резултати

Два са основните риска за пациентите с алергичен ринит - развитие на бронхиална астма и влошаване качеството им на живот 76]. Въздействието на алергичния ринит върху благополучието на пациентите е доказано и и се явява като основа на съвременната класификация за тежестта на заболяването по ARIA. Именно поради изключително сериозния негативен ефект на алергичния ринит върху качеството на живот, съвременните проучвания върху ефект от дадено лечение на това заболяване, задължително включва и оценка на качеството на живот.

В анализа на предишната част на дисертационния труд беше посочено, че през 2007 год. Световната Алергологична Организация (WAO) определя тежестта на симптомите и нуждата от съпътстващи медикаменти като първични показатели, измерващи клиничния изход от специфична имунотерапия при пациенти с алергичен ринит. Измерването (определянето) на тези два първични показателя се извършва чрез симптомен и медикаментозен скор, чрез водене на ежедневни дневници. Освен първичните показатели, за оценка на клинична ефективност на специфична имунотерапия, според WAO, се използва и вторичният „качеството на живот" [232, 238].

Клиничен изход от сублингвална имунотерапия чрез симптомен и медикаментозен скор е оценяван многократно в различни проучвания. В същото време обаче, направеният от нас литературен обзор показа наличие на изключително малко проучвания върху ефекта на SLIT върху качеството на живот, особено при по–дълго проследяване на пациентите, За пациенти,

лекувани със SLIT микрокърлежи, не беше открито нито едно проучване при наблюдение, провеждано повече от една година.

При реализиране на проучвания тип „реален живот" с голяма продължителност – три години, каквото е извършено в настоящия дисертационен труд, оценката на симптомен и медикаментозен скор, извършвана чрез водене на ежедневен дневник, би била компрометирана поради дългия период на наблюдение. Това обстоятелство, заедно с изключително слабо проучения ефект на сублингвална имунотерапия върху качеството на живот бяха причината да изберем именно този показател при анализа на клинична ефективност на тази форма на терапия при пациентите с алергичен ринит.

В раздел „Материал и Методи" беше направена характеристика на въпросникът на E. Juniper, използван от нас за оценка ефекта на сублингвалната имунотерапия върху качеството на живот. Въпросникът на E. Juniper е най–често използваният инструмент в клиничните изследвания за оценка на качество на живот при пациенти с алергичен риноконюнктивит [112]. E. Juniper всъщност създава три версии на своя въпросник, според възрастовата група, за която е предназначен – за пациенти от 6 до 12 годишна възраст, за пациенти между 12 и 17 годишна възраст и за лица на възраст от 18 и повече години. От 2004 год., има преведена и валидирана версия на български език на въпросникът на E. Juniper, но само за въпросника, приложим за пациенти на 18 и повече години. Именно по тази причина, при обособяването на подгрупата от пациенти, върху които да бъдат анализирани ефектите на сублингвалната имунотерапия, беше приет критерия „възраст ≥ 18 години".

Ciprandi доказа връзката между резултатите, получени при оценка чрез RQLQ и клинични параметри [239]. В друго проучване върху SLIT с таблетки 5 треви демонстрира, че полученият скор от RQLQ корелира с първичните показатели, измерващи клиничния изход от специфична имунотерапия, определени от WAO - симптомен и медикаментозен скор [246]. Горните автори цитираме като потвърждение на правилността на избора ни да използваме въпросника на E. Juniper, още повече, че това ще ни даде възможност за сравняване на собствените резултати с данни на други подобни проучвания.

Актуалността на проблема „качество на живот" при пациентите с риноконюнктивит и липсата на достатъчно данни за ефекта на сублингвална имунотерапия върху него даде основание да приемем, че изборът ни на този клиничен параметър е правилен, а определеният от нас инструмент за оценка – мотивиран и подходящ.

Тежестта на алергичния ринит е фактор, влияещ върху качеството на живот. Това е доказано в проучвания на J. Bousquet [222]. Основавайки се на данните на J. Bousquet и имайки за обект на наблюдение пациенти с умерено тежък/тежък алергичен ринит, работната ни хипотеза беше, че преди започването на сублингвална имунотерапия те ще имат влошено качество на живот. G. Ciprandi публикува резултати от свое клинично проучване според които, скор около 3.0 по RQLQ съответства на влошено качество на живот [239]. По собствени данни цялостната оценката на качеството на живот преди започването на сублингвална имунотерапия беше 2. 95 - за сенсибилизираните към акари и 2. 83 - за сенсибилизираните към 5 треви/4 житни. Тези резултати потвърждават работната ни хипотеза за влошено качество на живот

при пациентите с алергичен ринит преди началото на сублингвална имунотерапия, а с това и зависимостта между скор и оценка за влошено качество на живот, застъпена в проучването на G.Ciprandi.

Намаление с повече от 0,5 при повторна оценка по RQLQ съответства на значимо подобряване на качеството на живот [112]. По протокол на проведеното от нас проучване, окончателната оценка на качеството на живот беше извършвана след три-годишен курс на сублингвална имунотерапия. Както за пациентите, лекувани със СЛИТ- акари, така и за тези, лекувани с екстакт 5 треви/4 житни бяха установени значимо по-ниски стойности при окончателната оценка на качеството на живот и то при разлика по-голяма от 0,5, спрямо началната. Така реализираното от нас клинично прочуване демонстрира ефекта на сублингвалната имунотерапия по отношение на възможностите ú за значимо подобряване качеството на живот при пациенти с алергичен ринит.

По собствени данни, между отделните седем домена, отчитащи качество на живот, след провеждането на сублингвална имунотерапия с акари, най–голямо намаление беше установено за „назални симптоми". Другите два домена, за които беше установена най-голяма разлика в оценката преди и след проведена сублингвална имунотерапия бяха „практически проблеми" и „дейности". Единственото публикувано и намерено от нас проучване, с което можем да сравним нашите резултати е това на G. Ciprandi от 2010 год. [186]. Спрямо данните на Ciprandi, собствените ни резултати показаха по–голяма редукция на скора по всички домени след проведена сублингвална имунотерапия. Този факт ние обясняваме с по–голямата продължителност на имунотерапията при нашите пациенти – три годишен курс, спрямо едногодишния курс на лечение в проучването на G. Ciprandi. На

второ място, пациентите на G. Ciprandi са полисенсибилизирани, включително и към акари, за разлика от провежданата от нас сублингвална имунотерапия на моносенсибилизирани към акари.

По собствени данни, между отделните седем домена, отчитащи качество на живот, след провеждането на сублингвална имунотерапия с 5 треви/4 житни, най–голямо намаление беше установено за домена „очни симптоми". Следващите два домена, които имаха еднаква редукция в оценката преди и след проведена сублингвална имунотерапия бяха „назални симптоми" и „практически проблеми".

Чрез получените от нас резултати беше установено, че сублингвалната имунотерапия повлиява най–сериозно назални и очни симптоми, практически проблеми и дейности. Това е интересно наблюдение, тъй като това са аспекти, които са най – сериозно засегнати при алергичен ринит [239].

Ефектът на назалните симптоми при пациентите с алергичен ринит върху тяхната дневна активност, сън, продуктивността и цялостното качество на живот е убедително доказан. В домена „назални симптоми" се включва оценка на назалната конгестия. Назалната конгестия от своя страна представлява една от клиничните изяви на алергичното възпаление. Ciprandi доказва, че качеството на живот при алергичен ринит зависи от алергичното възпаление [241]. Това означава, че при ефективно лечение на алергичното възпаление се постига повлияване на назалната конгестия, а с това и подобряване на качеството на живот на пациентите с алергичен ринит. Именно тази патогенетична връзка „сублингвална имунотерапия – лечение на алергично възпаление – повлияване на назална конгестия – подобряване качество на живот" беше доказана чрез сигнификантната промяна в оценката на

домена „назални симптоми” при пациентите, обект на наблюдение в настоящия дисертационен труд.

Въпреки, че назалните симптоми са един от домените с най-голяма разлика (подобрение) след сублингвална имунотерапия, промяната в качеството на живот е резултат на повлияване и на останалите шест домена. Така напр. Bousquet Ph.анализира домена „дейности”. Той съобщава, че повече от 80% от пациентите с умерено тежък/тежък алергичен ринит имат влошена дневна активност и дейности [242]. По собствени данни, ние установихме значително подобряване на показателя „дейности” при пациентите с алергичен ринит след тригодишен курс на сублингвална имунотерапия.

В проучването на Bousquet се отчита значението на очните симптоми и техният сигнификантен ефект върху качеството на живот при пациентите с алергичен ринит [242]. Ciprandi също демонстрира ролята на очните симптоми върху качеството на живот при пациенти с алергичен ринит [241]. По собствени данни за домена „очни симптоми” преди започване на сублингвална имунотерапия беше установен висок скор, особено при сенсибилизираните към 5 треви/4 житни . Именно това е израз на ролята на очните симптоми за влошеното качество на живот при пациентите с алергичен ринит. След три годишния курс на сублингвална имунотерапия беше установено значима редукция на домена „очни симптоми”, като част от показателите, определящи цялостното качество на живот при пациентите с алергичен ринит.

В литературния обзор бяха цитирани проучвания на Bousquet J и колектив, както и резултати на Guilemani и кол. относно по-трудното повлияване на очната симптоматика, спрямо назалните прояви при пациентите с алергичен ринит. Установено е, че

неконтролираните очни симптоми имат сериозно отношение към SCUAD (тежки хронични заболявания на горни дихателни пътища) и справянето с тях е една от все още нерешена нужда и сериозен терапевтичен таргет. В настоящия дисертационен труд ние представихме резултати, демонстриращи ефективното повлияване на домена „очни симптоми" от три годишен курс на сублингвална имунотерапия, както при пациентите, сенсибилизирани с акари, така и при сенсибилизираните с 5 треви/4 житни.

Според ARIA класификация, тежестта на алергичния ринит е свързана с ефекта на симптомите върху качеството на живот. Това беше убедително потвърдено в настоящия дисертационен труд, представяйки резултати както за значима промяна в тежестта на заболяването, така и за значимо подобряване на качеството на живот след сублингвална имунотерапия.

В консенсусния доклад на AAACI/EAACI/PRACTALL, се посочва, че за клиничните нужди на специфичната имунотерапия се изисква провеждане на постмаркетингови проучвания тип „реален живот", с възможност за оценка ефективността на специфичната имунотерапия [233]. Проведеното от нас клинично проучване беше точно от такъв тип.

Получените резултати по отношение на ефекта на сублингвалната имунотерапия с екстракт „акари" и „5треви/4житни" върху качеството на живот при пациентите с алергичен ринит позволява да се направят следните четири основни извода:

1. Прожеждане на тригодишен курс на сублингвална имунотерапия за справяне с алергичен ринит ефективно повлиява всичките седем показателя (домена), използвани за оценка на качеството на живот.

2. „Назални симптоми” е доменът, показващ най-изразено повлияване след добавяне на сублингвална имунотерапия в лечението на пациенти с алергичен ринит.

3. Сублингвалната имунотерапия постига ефективно повлияване на трудно контролирания домен „очни симптоми”.

4. Провеждане на тригодишен курс на сублингвалнат имунотерапия, добавена към фармакотерапията, постига ефективно подобряване на цялостното качеството на живот при пациенти с алергичен ринит, сенсибилизирани към микрокърлежи и към 5 треви/ 4 житни.

IV. Удовлетвореност на пациенти с алергичен ринит от сублингвална имунотерапия

Анализът върху удовлетвореността от сублингвална имунотерапия беше формулиран като четвърта задача на настоящия дисертационен труд. За нейното реализиране на първоначално беше определена удовлетвореността на пациентите от провеждано лечение до започването на сублингвална имунотерапия, както и след три-годишен курс на SLIT. Установена беше значимо по-висока степен на удовлетвореност от сублингвалната имунотерапия, спрямо провеждано преди нея лечение на алергичния ринит. Данните от самооценката на удовлетвореността по визуално-аналоговата скала, при отчитане и вида на SLIT, са представени в табл.13, фиг. 15 и фиг. 16.

Независимият t-test на Student-Fischer не показа сигнификантно различие в крайната удовлетвореност на пациентите, разделени според признака „вид сублингвална имунотерапия", съответно SLIT 5треви/4житни и SLIT-акари ($t = 1,03$; $p=0,72$).

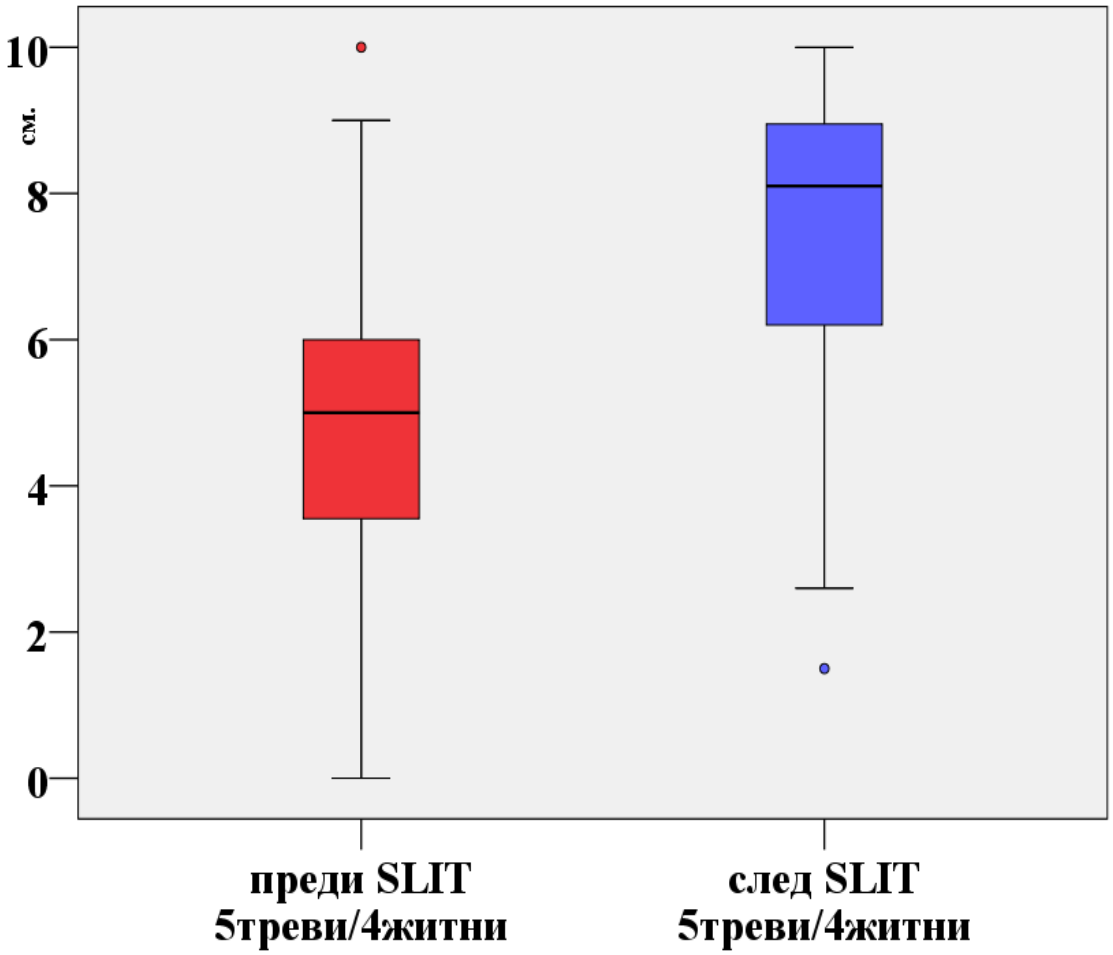
На второ място беше определена зависимостта между признаците „продължителност на оплакванията" до започването на сублингвална имунотерапия и удовлетвореността от тази форма на лечение при пациентите с алергичен ринит. Съобразно продължителността на оплакванията пациентите бяха разделени в три групи: с оплаквания до 4 години; от 5 до 8 години и повече от 8 години. Извършен беше дисперсионен анализ (ANOVA), който не показа сигнификанти различия в удовлетвореността от проведена сублингвална имунотерапия между трите групи пациенти, според продължителността на оплакванията им (резултатите са

представени в табл. 14. Дисперсионният анализ установи, че между изследваните признаци „продължителност на оплаквания” и „удовлетвореност от SLIT” не съществува зависимост.

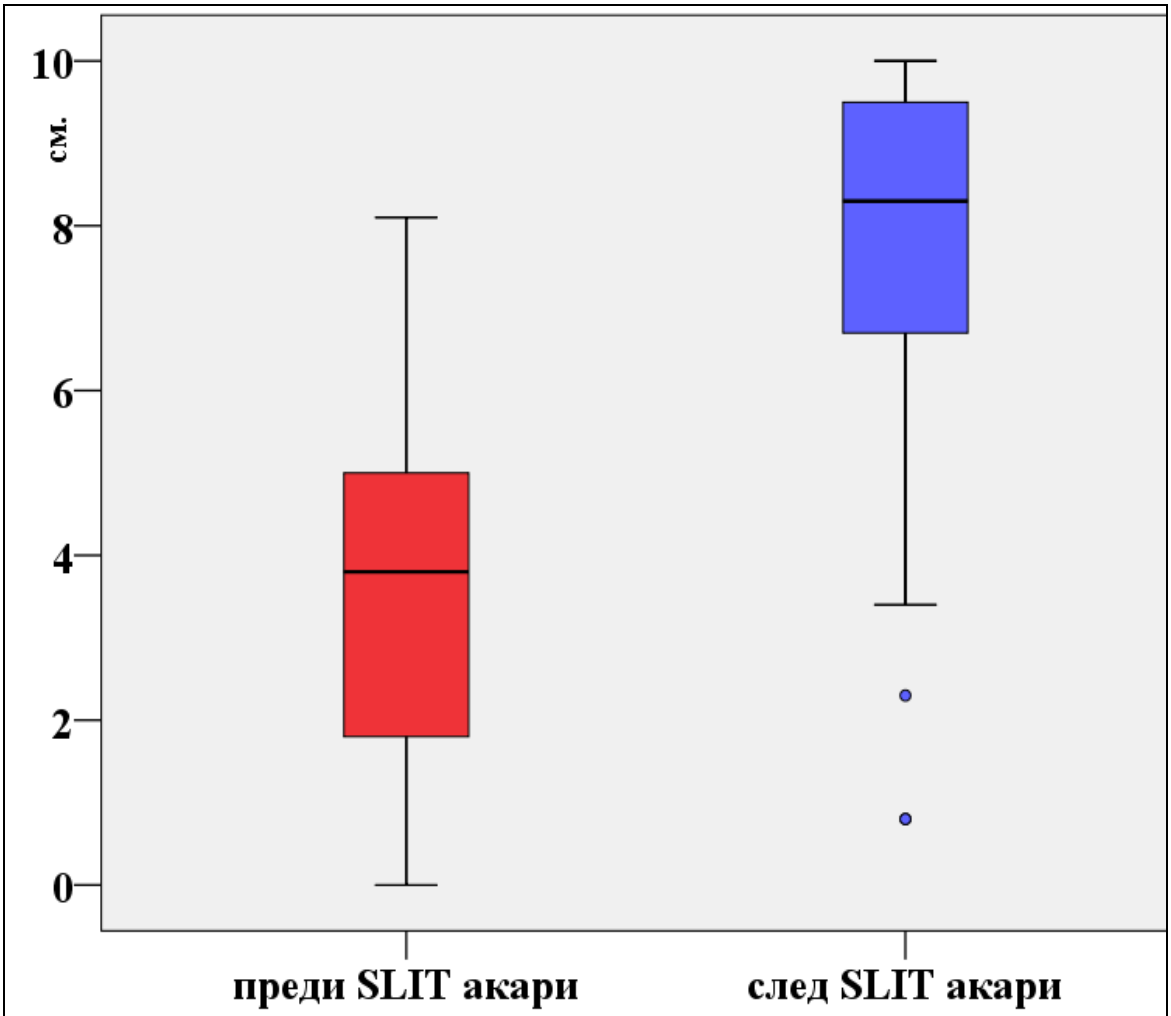
На трето място беше определена зависимостта между признака „пол” на пациентите и съответно удовлетвореност след сублингвална имунотерапия според признака ”пол”. Независимият t-test на Student-Fischer не показа сигнификантно различие в крайната удовлетвореност на пациентите, разделени според горния признак. Данните са представени в табл. 15.

Удовлетвореност от лечение на пациенти с алергичен ринит преди и след сублингвална имунотерапия / [резултатите са получени след самооценка по визуално-аналогова скала и са представени в см.] **Таблица 13.**

Вид SLIT	удовлетвореност	средно	SD	sem	t	P
5треви/4житни	преди SLIT	4,80	2,16	0,23	8,83	< 0,001
	след SLIT	7,47	2,05	0,22		
акари	преди SLIT	3,42	2,31	0,33	9,28	< 0,001
	след SLIT	7,61	2,39	0,34		



Фигура 15. Удовлетвореност от терапия на пациенти с алергичен ринит, сенсибилизирани към 5треви/4житни [резултатите са получени след самооценка по визуално-аналогова скала и са представени в см.]



Фигура 16. Удовлетвореност от терапия на пациенти с алергичен ринит, сенсибилизирани към акари [резултатите са получени след самооценка по визуално-аналогова скала и са представени в см.]

Удовлетвореност при пациенти с алергичен ринит след проведена сублингвална имунотерапия, според продължителност на оплакванията / [n – брой пациенти; SD – стандартно отклонение; sem – средна грешка на средна аритметична]. **Таблица 14**

продължителност на оплаквания	**n**	**средно**	**SD**	**sem**	**F**	**P**
≤ 4-ри години	55	7,49	1,65	0,38	0,21	0,81
5 – 8 години	71	7,65	2,15	0,42		
> 8 години	65	7,51	2,73	0,55		

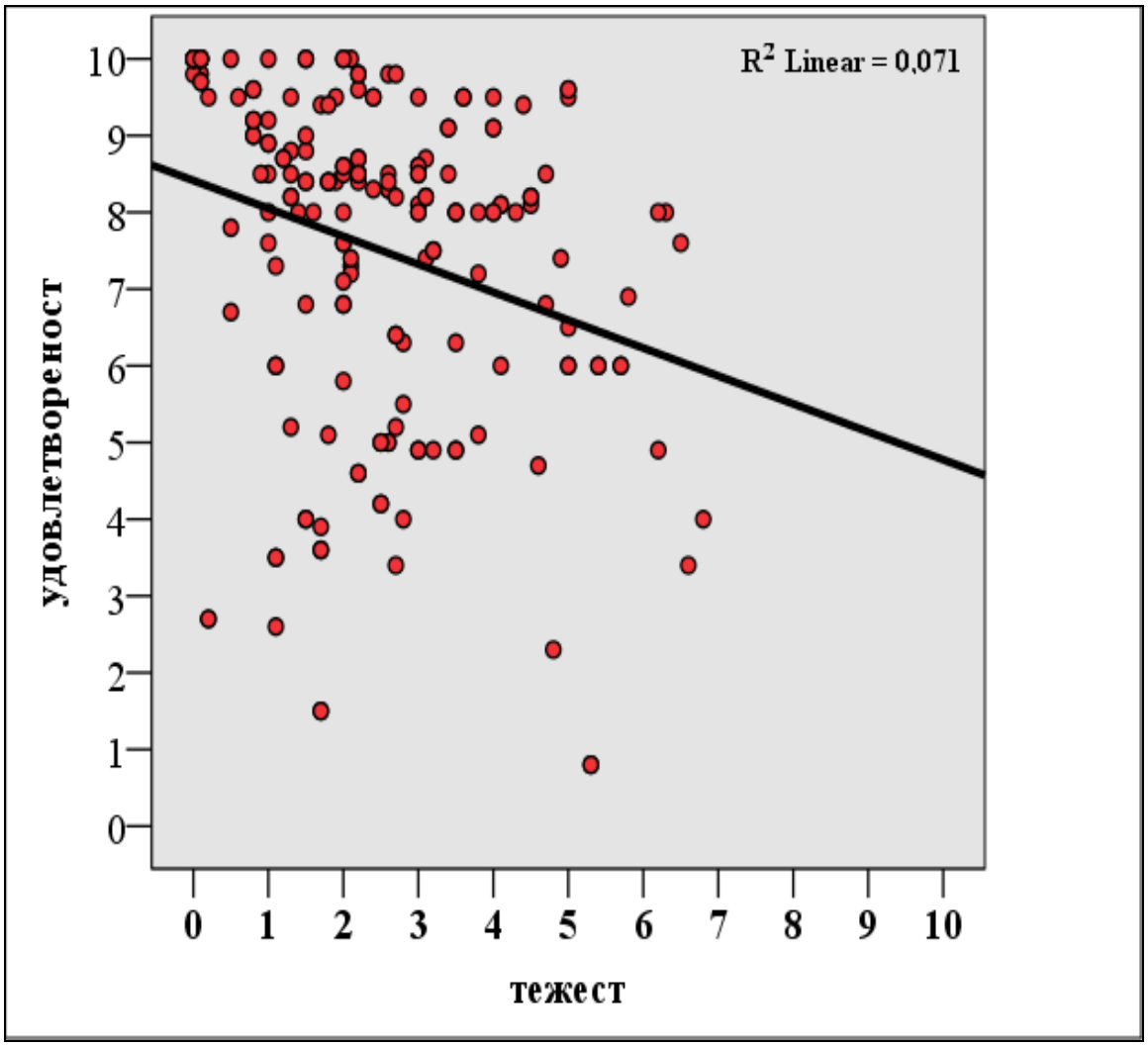
Удовлетвореност при пациенти с алергичен ринит след проведена сублингвална имунотерапия, според признака „пол”/ [n – брой пациенти; SD – стандартно отклонение; sem – средна грешка на средна аритметична]. **Таблица 15**

Пол	**n**	**средно**	**SD**	**sem**	**t**	**P**
мъже	105	7,50	2,37	0,43	1,19	0,71
жени	86	7,58	2,14	0,34		

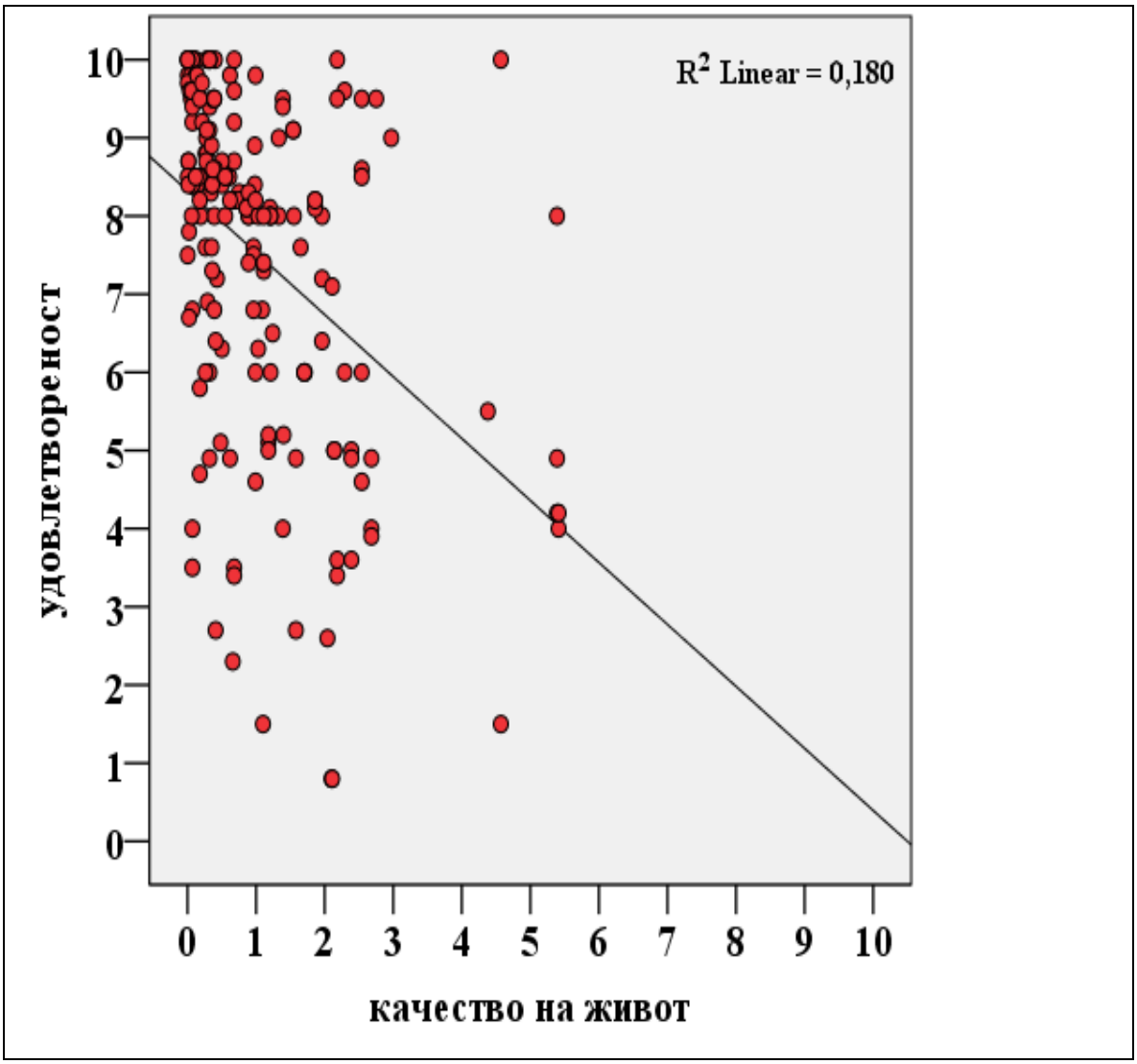
На следващо място беше определена зависимостта между удовлетвореност, тежест на заболяването и качество на живот при пациентите с алергичен ринит след проведена сублингвална имунотерапия. Това беше осъществено чрез корелационен анализ, при изчисляване на коефициента на Пирсон – Браве.

Между удовлетвореност и тежест на заболяването след сублингвална имунотерапия беше установена обратна корелационна връзка, със значителна сила (коефициент на корелация – R = 0,69)/ (фигура 17).

Обратна корелационна връзка, също със значителна сила (R=0,62) беше установена и между удовлетвореност и качество на живот. В графичен вид резултата е представен във фигура 18.



Фигура 17. Зависимост между удовлетвореност и тежест на алергичен ринит след проведена сублингвална имунотерапия / [резултатите са получени след самооценка по визуално-аналогова скала и са представени в см.]



Фигура 18. Зависимост между удовлетвореност и качество на живот при пациенти с алергичен ринит след проведена сублингвална имунотерапия / [резултатите са получени след самооценка по визуално-аналогова скала и са представени в см. за удовлетвореност и RQLQ за качество на живот]

Анализ и обсъждане на собствени резултати

Удовлетвореност е когнитивен продукт от сравнение между идеалния живот и реалността и по тази причина може да бъда количествено измерен. Удовлетвореността от терапия е докладваният от пациентите изход и оценка от лечение. Според G. Albrecht това е показател, който предсказва правилна употреба, придържане към терапията и добър комплайънс [213].

Ефективността на дадена терапия, особено ако е продължителна, каквато е проведената от нас имунотерапията, може да бъде сериозно застрашена от непридържане към нея поради неудовлетвореност [214]. Значимостта на преценката на пациента се очертава и в GRADE системата (the Grade of Recommendations, Assessment, Development end Evaluation system), приета и от WAO [243].

Чрез четвъртата задача на настоящия дисертационен труд, трябваше да се анализира удовлетвореността от сублингвална имунотерапия, като терапевтично поведение при пациентите с алергичен ринит. По този начин са придържаме към специалните препоръки на работната група на GA^{2}LEN за оценка на „докладван от пациента изход" при алергичен ринит и/или астма [244].

При реализирането на четвъртата задача, най-напред ние определихме удовлетвореността на пациентите от провеждано лечение на алергичния ринит до започването на сублингвалната имунотерапия, както и след три-годишен курс на имунотерапия. Оценена по визуално-аналоговата скала, удовлетвореността на пациентите до започването на сублингвалната имунотерапия беше сравнително ниска –

средна стойност 4,11 см (SD-2,24). Сигнификантно по-висока беше удовлетвореността от сублингвалната имунотерапия, след три годишен курс на лечение - 7,54 см. (SD-2,22).

Проучване, с което можем да сравним нашите резултати е това на I. Baiardini и G. Canonica, публикувано през 2013 год. Авторите оценяват удовлетвореността при пациенти с алергичен ринит, провели сублингвална имунотерапия средно 2,5 години [245]. Оценката също е извършена по визуално – аналогова скала. Получените от тях данни са сходни с нашите - 7,11 см. удовлетвореност от сублингвална имунотерапия. Те правят извода, че пациентите са с висока удовлетвореност от сублингвална имунотерапия. В този смисъл, проучвания като нашето и това, на цитираните автори, представят сублингвалната имунотерапия като ефективна форма на терапевтично повлияване, от която пациентите с алергичен ринит са удовлетворени.

На следващо място, ние извършихме анализ относно влиянието на някои фактори върху нивото на удовлетвореност от сублингвална имунотерапия при пациентите с алергичен ринит. В това отношение първият фактор, който ние анализирахме беше вида на сублингвалната имунотерапия. При определяне на удовлетвореността от сублингвалната имунотерапия не беше установено сигнификантно различие между двете групи пациенти – със SLIT-акари и със SLIT-5треви/4житни. Този резултат показва, че вида на сублингвалната имунотерапия не е фактор, влияещ върху удовлетвореността на пациентите с алергичен ринит, провели тази форма на лечение.

След това беше анализирано влиянието на фактора „тежест на заболяването” върху удовлетвореността на пациентите от провежданата сублингвална имунотерапия.

Установено е, че пациентите с умерено тежък/тежък алергичен ринит имат по-ниска удовлетвореност от лечение, в сравнение с пациенти с лек алергичен ринит [226, 246]. При реализирането на дисертационния труд ние използвахме именно пациенти с умерено тежък/тежък алергичен ринит. В този смисъл, сравнително ниската стойност за удовлетвореност (4,11 см), определена преди започването на сублингвалната имунотерапия беше напълно очаквана от нас. Тази стойност означава ниска удовлетвореност от провеждане на лечение до започването на сублингвална имунотерапия, свързана с фактора „тежест на заболяването”.

Във втората задача ние установихме сигнификантна промяна в тежестта на алергичния ринит от умерено тежък/тежък към лек след проведена сублингвална имунотерапия, оценено по визуално – аналогова скала. Разполагайки с данни от проучването на G. Ciprandi за зависимостта „тежест – удовлетвореност” ние очаквахме, че при значимата промяна в тежестта на заболяването ще има и значима удовлетвореност на пациентите от сублингвална имунотерапия [246]. За да потвърдим връзката „тежест – удовлетвореност от лечение” ние определихме корелационната зависимост между тези два показателя след проведена сублингвална имунотерапия. Между тях беше установена обратна корелационна зависимост със значителна сила на връзката. Оценката на пациентите за удовлетвореност е свързана с оценката за тежест по VAS. В този смисъл,

собствените ни резултати установиха, че факторът „тежест на заболяването" влияе върху нивото на удовлетвореността от проведена сублингвална имунотерапия при пациенти с алергичен ринит.

Извършен беше и анализ на влиянието на показателя „качество на живот" върху удовлетвореността от сублингвална имунотерапия. За да осъществим този анализ използвахме резултати от третата задача на дисертационния труд, свързана с оценка върху качеството на живот, Установена беше статистически значима обратна корелационна връзка между качество на живот и удовлетвореност от сублингвална имунотерапия. Вариацията, която беше наблюдавана в удовлетвореността, в зависимост от качеството на живот, е както при групата, лекувани с акари, така и при лекуваните с 5 треви/4житни. Trebuchton публикува проучване според което, удовлетвореността от сублингвална имунотерапия при пациенти с респираторна алергия и сенсибилизация към микрокърлежи на домашен прах корелира с ефикасността на терапията [217]. Според нас подобреното качество на живот от сублингвална имунотерапия е в резултат от нейната ефективност и в този смисъл приемаме цитирания автор .

Все пак, в направения от нас литературен обзор обаче не бяха намерени проучвания върху зависимостта „качество на живот - удовлетвореност" от проведена сублингвална имунотерапия при пациенти с алергичен ринит. Въпреки, че по тази причина не можем да сравним нашите резултати с тези, на други автори, те ни дават достатъчно основание да направим заключението, че показателят „качество на живот", също както и

факторът „тежест” влияе върху удовлетворността на пациентите от проведена сублингвална имунотерапия.

Извършен беше и анализ за влиянието на признака „пол” върху фактора „удовлетвореност” от сублингвална имунотерапия. По отношение на връзката „пол на пациентите – ниво на удовлетвореност” не намерихме публикувано проучване при пациенти с алергичен ринит, провели сублингвална имунотерапия. По собствени данни, ние установихме, че липсва сигнификантна разлика в удовлетвореността от сублингвална имунотерапия между двата пола. Това беше установено както за групата, провела сублингвална имунотерапия с акари, така и за тези, лекувани с 5треви/ 4житни. В този смисъл ние посочваме, че факторът „пол” не влияе върху нивото на удовлетвореност от сублингвална имунотерапия при пациенти с алергичен ринит.

Последният анализ беше свързан с влиянието (зависимостта) на признака „продължителност на оплаквания до поставяне на диагноза” върху удовлетвореността от сублингвална имунотерапия. Намирането на такава зависимост ще помогне на евентуална дискусия върху отговора на въпроса дали понякога вече не е късно да се стартира сублингвална имунотерапия. За осъществяването на горния анализ бяха използвани резултати от първата задача на дисертационния труд. Според продължителността на симптомите до диагностициране на заболяването пациентите бяха разделени на три групи: до четири години; от четири до осем и над осем години. Дисперсионният анализ не установи сигнификантни различия в нивото на удовлетвореност между горните три групи пациенти ($p > 0,05$). По собствени данни, удовлетвореността на

пациентите от сублингвална имунотерапия не зависи от продължителността на техните оплаквания. Това ни дава основание да посочим, че сублингвалната имунотерапия може да бъде стартирана, при правилно подбрани пациенти във всеки момент, независимо от продължителността на техните оплаквания, която няма да повлияе на удовлетвореността от лечението им.

Анализът на собствените резултати в раздела „Удовлетвореност на пациенти с алергичен ринит от сублингвална имунотерапия" позволява да се направят следните три основни извода:

1. Пациентите с алергичен ринит имат висока удовлетвореност от тригодишен курс на сублингвална имунотерапия, добавена към фармркотерапията.

2. Удовлетвореността от сублингвална имунотерапия при пациенти с алергичен ринит зависи от факторите „тежест на заболяването" и „качество на живот".

3. Факторите „пол", „продължителност на оплакванията" и „вид на сублингвална имунотерапия" не повлияват удовлетвореността на пациентите с алергичен ринит от тази форма на терапевтично поведение.

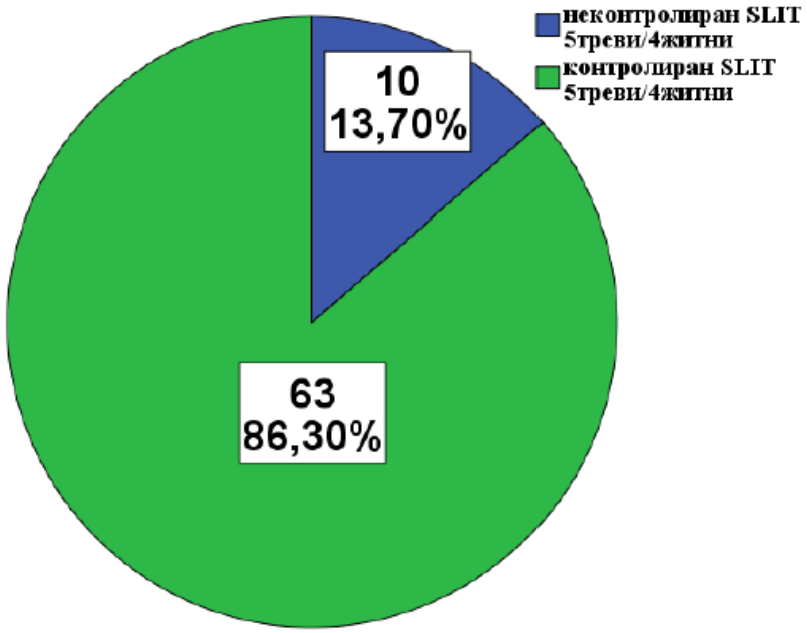
V. Контрол на алергичен ринит след сублингвална имунотерапия

Оценката на контрола на алергичния ринит от проведена тригодишна сублингвална имунотерапия беше осъществена при 149 (78,01 %) пациента [76 пациента - SLIT микрокърлежи; 73 пациента – SLIT 5треви/4житни] . При 42 (21,91 %) от пациентите, всичките провели сублингвална имунотерапия с 5треви/4житни, контролът на заболяването не беше определен. Причината за това беше липсата на валидиран въпросник към момента на приключване на три годишна сублингвална имунотерапия при тях.

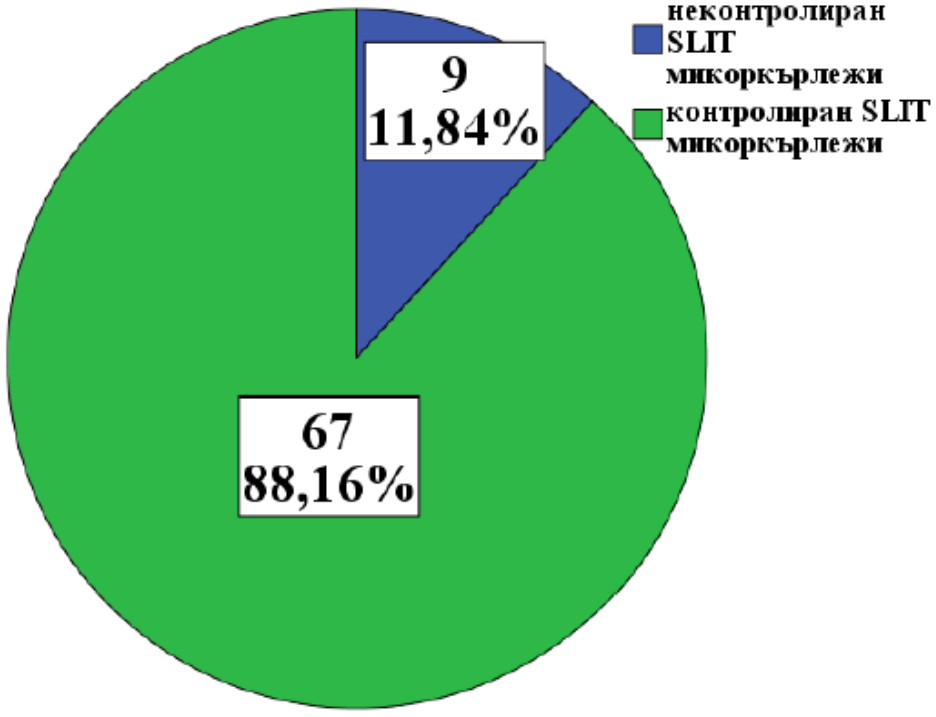
Според въпросника RCAT, резултат (скор) до 21 вкл. означава неконтролиран алергичен ринит. Разпределението на пациентите според този критерий е представено в табл. 16, фиг 19, фиг. 20.

Разпределение на пациенти с алергичен ринит според контрола на заболяването след тригодишна сублингвална имунотерапия. **Таблица 16.**

Вид на сублингвална имунотерапия	контолиран	неконтолиран	общо:
СЛИТ микрокърлежи	67 (88.16%)	9 (11.84%)	76
СЛИТ 5треви/4житни	63 (86.30%)	10 (13.70%)	73
Общо:	130 (87.25%)	19 (12.75%)	149



Фигура 19. Разпределение на пациенти със SLIT 5треви/4житни според контрол на заболяването



Фигура 20. Разпределение на пациенти със SLIT микрокърлежи според контрол на заболяването

Анализ и обсъждане на собствени резултати

Цел на всяко лечение е постигане и поддържане на клиничен контрол. Контролът се дефинира като състояние, при което липсват симптоми на заболяване или ако има такива, те не се считат за притеснителни.

Настоящият дисертационен труд беше изграден с дълбоката ни убеденост във важността на единния подход към алергичните заболявания на общия дихателен път. Консенсусът GINA точно дефинира „контролирана", „частично контролирана" и „неконтролирана бронхиална астма. Според GINA именно контролът е цел и инструмент за водене на лечението при бронхиална астма. Определение за „контролиран алергичен ринит" обаче не присъства в консенсуса ARIA [8]. До момента единствено е въведен фенотип SCUAD за дефиниране на онези пациенти, чиито симптоми остават неадекватно контролирани, независимо от адекватно, консенсусно лечение.

Макар че в момента, за разлика от бронхиалната астма, лечението на алергичния ринит според ARIA (2008) се ръководи от тежестта и е насочено към повлияване на ú, в консенсуса са посочва, че „както при астмата, един от проблемите за решаване е замяната на „тежест" с „контрол". Възприемайки това виждане, ние си поставихме като отделна задача на дисертационния труд именно оценка на контрола на алергичен ринит от сублингвална имунотерапия.

J. Bousquet предлага за оценка на контрола на алергичния ринит да се използва популярната визуално–аналогова скала [957]. Освен това, в последните няколко години бяха

публикувани в периодичната медицинската литература и няколко въпросника за оценка на контрола на алергичния ринит [197–201, 205, 206]. При реализирането на настоящия дисертационен труд за България не разполагахме с преведен и валидиран въпросник на някои от цитираните по-горе автори. По тази причина за изпълнение на последната задача, беше взето решение за валидиране на български език на оригиналния въпросник „Rhinitis Control Assessment Test"(RCAT), публикуван от Melthzer и Nathan [207]. Чрез лонгитудинално валидиращо проучване, авторите на въпросника са установили, че RCAT е надежден, действителен инструмент за измерване на промени в контрола на ринита при пациенти с алергичен и неалергичен ринит.

При лингвистичното валидирането на въпросника на Melthzer и Nathan от нашия колектив бяха спазени всички изисквания, свързани с тази процедура [247]. Както посочват някои автори, валидирането на въпросник не е просто превод от един на друг език. Това е предизвикателство пред екипа, реализиращ този процес, с адресирането му към определена група с възрастови, психологически и културни особености [248]. По тази причина в състава на нашия екип бяха включени опитни лекари, филолози и психолог с високо ниво на владеене на английски език.

Установихме, още при първите пациенти, че окончателният вариант на българската версия на RCAT е разбирем и лесен за пациентите, като попълването му отнема само няколко минути. Това беше достатъчно основание да приемем, че въпросникът е изключително удачен за нуждите на настоящия дисертационен труд, позволяващ реализиране на

неговата последна задача. Последната стъпка във валидирането на RCAT на български език беше публикуването му в авторитетно специализирано списание [249].

В периодичната медицинска литература ние не намерихме публикации, свързани с проучвания върху контрола на алергичния ринит от сублингвална имунотерапия. По тази причина, при анализа на контрола на алергичния ринит от сублингвална имунотерапия не беше възможно сравняване на собствените ни резултати. Като възможност за сравнение беше използвано проучване на J. Bousquet и кол., в което се посочва, че до 20 % от пациентите с алергичен ринит остават неконтролирани, въпреки проведено адекватно, съобразено с консенсус фармакологично лечение. Тези пациенти оформят отделен фенотип – SCUAD [196]. Според Bousquet алерген специфичната имунотерапия може да подобри симптомите и да намали броя на пациентите с алергичен ринит, неконтролирани с фармакотерапия. Както обаче посочва авторът, са необходими допълнителни проучвания в тази насока [196].

Нашето клинично проучване върху контрола на алергичния ринит от сублингвална имунотерапия е именно такова, каквото J. Bousquet препоръчва да бъде реализирао. По собствени данни беше установено, че контрол на заболяването от тригодишен курс на сублингвална имунотерапия е постигнат при повече от 85 % от пациентите. Липса на контрол беше установена при 11.84 % от пациентите провели СЛИТ акари и 13.70% от тези. провели СЛИТ 5треви/4житни. Собствени ни данни, сравнени с цитираните по горе от проучването на J. Bousquet и кол. показват по-висока степен на контрол на алергичния ринит от сублингвална имунотерапия. Тези наши

данни потвърждават представеното по-горе виждане на J. Bousquet за възможностите на алерген-специфичната имунотерапия по отношение контрола на алергичния ринит. .

Анализирайки показателя „контрол", грабва обаче да посочим, че докато за бронхиална астма и за хроничен риносинуит, съответно в GINA и EPOS, има дефинирани критерии за „напълно контролирано"; „частично контролирано" и „неконтролирано" заболяване, по отношение на алергичния ринит такива все още няма.

През 2013 год. P. Helinds и кол. посочват, че е належаща нуждата да се дефинира успехът от лечение, включително имунотерапия, на алергичен ринит по отношение на критерия „контрол" [194]. В тази връзка, на основата на собствени резултати, ние също посочваме, че използването на показателя „контрол" ще даде нова възможност за оценка на ефекта от проведено лечение на това заболяване. В този смисъл, с реализирането на последната задача от дисертационния труд ние считаме, че осъществихме един нов, съвременен поглед върху клиничната ефективност на сублингвалната имунотерапия.

Анализът на собствените резултати в раздела „Оценка относно ефекта на сублингвална имунотерапия върху контрола на алергичен ринит" позволява да се направят следните два основни извода:

1. Преведеният и валидиран въпросник RCAT дава възможност и в България да бъде извършвана лесна и бърза оценка на

провеждана терапия при пациенти с алергичен ринит на основата на показателя „контрол”.

2. Добавяне на сублингвална имунотерапия към фармркотерапията постига контрол при повече от 85 % от пациентите с алергичен ринит.

ГЕНЕРАЛНИ ИЗВОДИ:

Получените резултати и анализът върху тях при реализирането на петте задачи на дисертационния труд дава възможност да бъдат направени следните генерални извода:

1. Най–честата сенсибилизация при пациентите с алергичен ринит е към тревен полен и към акари.

2. Сублингвална имунотерапия с екстракт ”микрокърлежи”, както и с „5 треви/4 житни”, добавена към фармакотерапията, сигнификанто повлиява (намалява) тежестта на алергичен ринит след три годишен курс на лечение.

3. Добавянето на сублингвална имунотерапия постига ефективно подобряване на цялостното качеството на живот при пациенти с алергичен ринит, сенсибилизирани към микрокърлежи и към 5 треви/ 4 житни.

4. Пациентите с алергичен ринит имат висока удовлетвореност от тригодишен курс на сублингвална имунотерапия, която не зависи от факторите „пол”, „продължителност на оплакванията” и „вид на сублингвална имунотерапия”.

5. Преведеният и валидиран въпросник RCAT дава възможност и в България да бъде извършвана лесна и бърза оценка на провеждана терапия при пациенти с алергичен ринит на основата на показателя „контрол”.

6. Добавянето на сублингвална имунотерапия към фармакотерапията при пациенти с алергичен ринит и сенсибилизация към акари и тревен полен постига контролна симптомите при повече от 85 %.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ И ПРИНОСИ:

Алергичните заболявания представляват глобален здравен проблем. Значимостта им се определя от честотата и от високата социално – икономическа цена. Общопризнат и доказан факт е, че алергичният ринит е най – честото алергично заболяване. което засяга благополучието на много страдащи пациенти и създава риск от възникване на бронхиална астма. Разполагаме с ARIA - консенсус, базиран на доказателства за лечение на алергичен ринит. И въпреки всичко това, заболяването остава недооценено както от самите пациенти, така и от много лекари. Този общоевропейски и световен феномен беше доказан и от нас чрез анализа, който направихме върху характеристиката на пациенти с новодиагностициран алергичен ринит.

Установихме относително дълъг период на клинична симптоматика до точното поставяне на диагнозата което отдаваме на недооценяване на заболяването „алергичен ринит" както от страна на част от пациентите, така и от страна на лекари. Така обясняваме и установената по – висока честота на пациенти с умерено тежък/тежък алергичен ринит при диагностициране за сметка на лек. Това за нас означава, че значима част от пациентите с алергичен ринит търсят специализирана алергологична помощ едва тогава, когато симптомите станат трудно поносими и засегнат качеството им на живот. Установихме по–голямата загриженост на родителите към децата, от колкото към самите себе си. Потвърдено беше очакването, пациентите да се обръщат за помощ основно към личните си лекари, което поставя въпроса за тяхната

подготовка и познания да посрещнат нуждите на такъв контингент.

Нашите резултати потвърдиха данни на Ph. Bousquet, че най-честата сенсибилизация в Европа е към тревен и житен полен и към микрокърлежи от домашен прах, без обаче де е налице висока честота на сенсибилизация към котка, каквато е посочена от автора.

Целият дисертационен труд беше изграден върху съвременното разбиране за единния дихателен път, заложено в ARIA.

Ние определихме най–висок относителен дял на коморбидна астма при пациенти с продължителност на оплакванията от 6 до 10 и повече от 10 години. Тези наши данни поставят акцент върху значението на ранното диагностициране на заболяването и адекватното му лечение.

ARIA определя мястото на алерген – специфичната имунотерапия при възрастни пациенти с алергичен ринит. И въпреки, че златен стандарт е субкутанната имунотерапия с повече от сто годишна история, се увеличава и броят на публикации върху различни аспекти на сублингвалната имунотерапия. В тази връзка, Европейската Академия по Алергология и Клинична Имунология (EAACI)предложи критерии за отчитане на ефект от тази терапия, които да бъдат приложими при клинични проучвания. Въпреки, че при започване на нашето изследване те все още на бяха публикувани се оказа, че показателите за клинична ефективност, които заложихме, съвпадат с предложените по – късно от EAACI. Установихме ефекта на сублингвална имунотерапия върху тежестта на алергичен ринит. Доказахме,

че визуално–аналоговата скала е лесен за приложение и с висока чувствителност метод при определяне тежестта на алергичния ринит при пациенти, провеждащи сублингвална имунотерапия и е удобна в ежедневната клинична практика. Анализирахме изключително слабо проучения ефект на сублингвална имунотерапия върху качеството на живот. Потвърди данните от единственото намерено подобно проучване на Ciprandi, което обаче, за разлика от нашето, е след едногодишен курс СЛИТ. Ние доказахме, че тригодишен курс на сублингвалната имунотерапия постига ефективно подобряване на цялостното качеството на живот при пациенти с алергичен ринит, сенсибилизирани към микрокърлежи и към 5 треви/ 4 житни.

Водещи изследователи изтъкват значението на докладван от пациентите изход от лечение за оценка на ефект. Приемаме това за важно, особено когато става въпрос за продължително лечение, каквото е сублингвалната имунотерапия. Затова изследвахме показател ”цялостна удовлетвореност от лечение”. Установихме, че пациентите с алергичен ринит са удовлетворени от тригодишен курс на сублингвална имунотерапия, което има значение за комплайънса и придържане към терапията. Същевременно представихме данни за зависимост на удовлетвореност от определени, свързани с пациентите фактори, каквито данни не открихме в литературата.

Настоящият дисертационен труд беше изграден с дълбоката ни убеденост във важността на единния подход към заболяванията на общия дихателен път. Този подход налага, както при бронхиалната астма, така и при алергичния ринит да

се отчита контролът на заболяването. Преведеният и валидиран от нас въпросник RCAT направи възможна оценката на контрол на алергичен ринит при тригодишен курс на сублингвална имунотерапия. Извършихме такава оценка, въпреки, че не намерихме публикувани данни за сравнение. По този начин осъществихме един нов, съвременен поглед върху отчитане на клиничната ефективност на сублингвалната имунотерапия.

В своя завършен вид този дисертационен труд ни позволява да формулираме по-долу и неговите приноси, имащи както оригинален, така и приложен характер за нуждите на алергологичната практика.

Приноси на дисертационния труд

I. Оригинални приноси:

1. За пръв път беше реализирано клинично проучване, с продължителност от три години, върху ефектите на сублингвалната имунотерапия при пациенти с алергичен ринит.

2. За пръв път беше направен анализ по отношение влиянието на някои фактори върху показателя ”удовлетвореност” при пациенти с алергичен ринит от проведена сублингвална имунотерапия.

3. При реализиране на дисертационния труд беше валидиран и съответно публикуван въпросник за оценка на контрола на алергичен ринит, какъвто до момента не разполагаме за нашата

страна. В това отношение ние даваме възможността за използване на въпросника от всеки лекар и изследовател в България, имащ за цел допълнително проучване на този въпрос.

4. Чрез настоящия дисертационен труд беше реализирано обстойно проучване върху въпроса „контрол на алергичен ринит", не публикувано до сега в медицинската литература. В този смисъл това се явява първото реализирано и съответно публикувано проучване върху контрола на алергичния ринит от сублингвална имунотерапия.

II. Приложни приноси:

1. Чрез настоящия дисертационен труд беше осъществен обстоен анализ на пациенти с новодиагностициран алергичен ринит, включващ възрастово-полова характеристика, сенсибилизация, тежест на заболяването, продължителност на симптомите до диагностицирането, както и ко-морбидност. В този смисъл, за нашата страна това се явява до момента първото по своя обхват проучване върху проблема „алергичен ринит".

2. Извършено беше проучване върху тежестта на алергичния ринит на основата на консенсуса ARIA, нереализирано до сега в България. Чрез установения сигнификантно по-голям брой случаи на умерено тежък/тежък алергичен ринит, със засегнато

качество на живот, дисертационният труд успешно представи значението на това алергично заболяване.

3. Дисертационният труд се изгради на основата на пациенти с алергичен ринит, провели сублингвална имунотерапия. В това отношение, за България това е първият научен труд, извършил проучване върху тази сравнително нова форма на лечение на пациенти с алергичен ринит.

4. Дисертационният труд проучи показателя „удовлетвореност" от сублингвална имунотерапия. До сега по този въпрос са публикувани само единични съобщения в периодичната медицинска литература по този проблем, а за България до момента няма публикувано проучване. В този смисъл ние извършихме и публикувахме първото за нашата страна изследване върху показателя „удовлетвореност" при пациенти с алергичен ринит.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1.

RHINOCONJUNCTIVITIS QUALITY OF LIFE QUESTIONNAIRES (RQLQ, RQLQ(S) and MiniRQLQ)

BACKGROUND INFORMATION AND INTERVIEWING TIPS

© 1990
QOL TECHNOLOGIES LTD.



For further information:

Elizabeth Juniper, MCSP, MSc
Professor
20 Marcuse Fields
Bosham
West Sussex
PO18 8NA. UK.
Telephone: + 44 (0) 1243 572124
Fax: + 44 (0) 1243 573680
E-mail: juniper@goltech.co.uk
www.goltech.co.uk

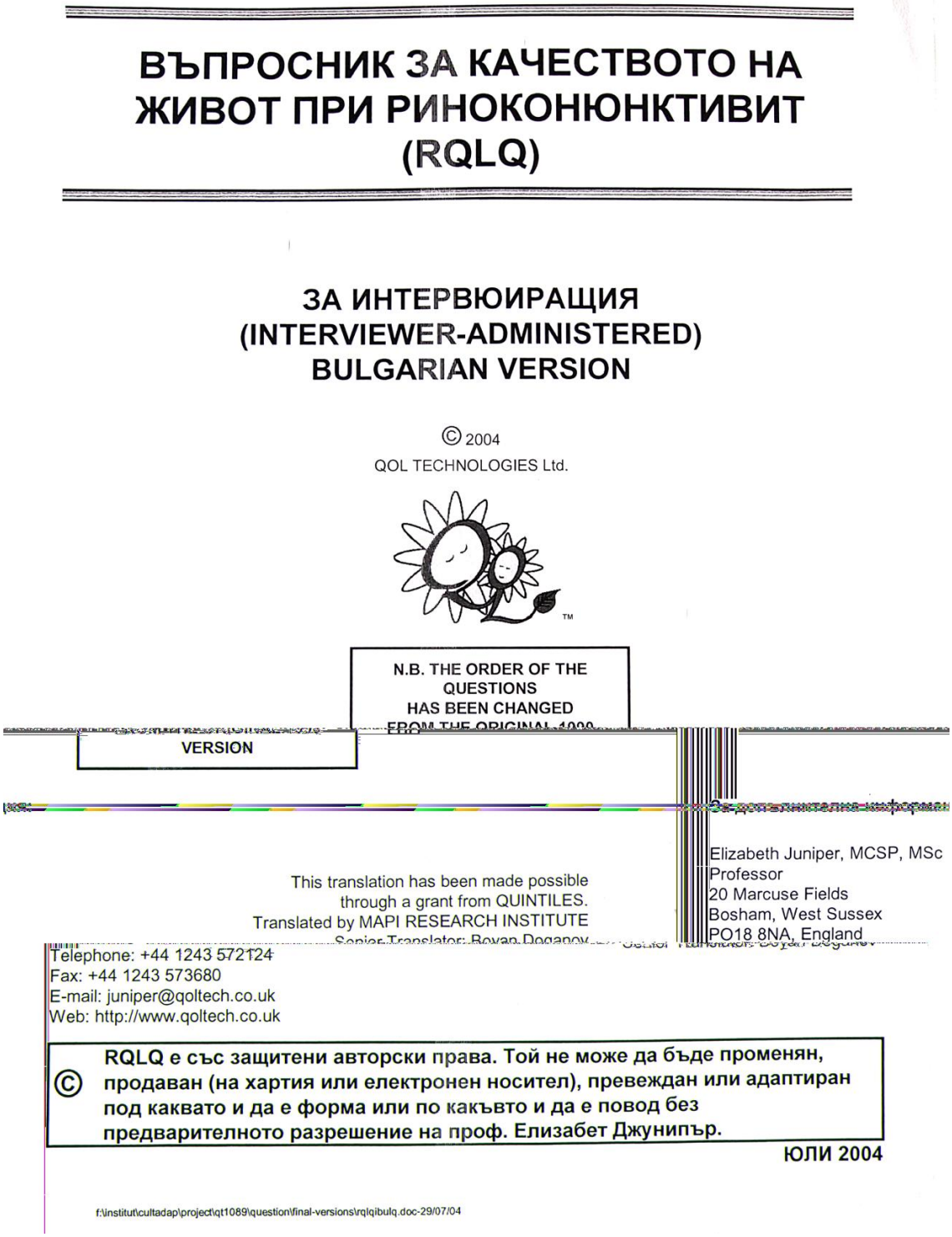
© The RQLQ, RQLQ(S) and MiniRQLQ are copyrighted. They may not be altered, sold (paper or electronic), translated or adapted for another medium without the permission of Elizabeth Juniper.

MARCH 2000

C:\My Documents\WordPerfect\Rpaiers\QoL\Rhinocon\Rhino2K.wpd

Заглавна страница на въпросника на Elizabeth Juniper - RQLQ®, в оригинална му версия.

Приложение 2.



ВЪПРОСНИК ЗА КАЧЕСТВОТО НА ЖИВОТ ПРИ РИНОКОНЮНКТИВИТ (RQLQ)

ЗА ИНТЕРВЮИРАЩИЯ
(INTERVIEWER-ADMINISTERED)
BULGARIAN VERSION

© 2004
QOL TECHNOLOGIES Ltd.

N.B. THE ORDER OF THE QUESTIONS HAS BEEN CHANGED FROM THE ORIGINAL 1999 VERSION

This translation has been made possible through a grant from QUINTILES.
Translated by MAPI RESEARCH INSTITUTE
Senior Translator: Boyan Dogganov

Elizabeth Juniper, MCSP, MSc
Professor
20 Marcuse Fields
Bosham, West Sussex
PO18 8NA, England
Telephone: +44 1243 572124
Fax: +44 1243 573680
E-mail: juniper@qoltech.co.uk
Web: http://www.qoltech.co.uk

© RQLQ е със защитени авторски права. Той не може да бъде променян, продаван (на хартия или електронен носител), превеждан или адаптиран под каквато и да е форма или по какъвто и да е повод без предварителното разрешение на проф. Елизабет Джунипър.

ЮЛИ 2004

f:\institut\cultadap\project\qt1089\question\final-versions\rqlqibulq.doc-29/07/04

Заглавна страница на въпросника на Elizabeth Juniper – валидирана българска версия.

Приложение 3.

Rhinitis Control Assessment Test (RCAT)

This questionnaire asks about your nasal and other allergy symptoms that are not related to a
or the flu, and the control of these symptoms. For each question, please choose the response
best describes your nasal and other allergy symptoms.

1. **During the past week, how often did you have nasal congestion?**

Never	Rarely	Sometimes	Often	Extremely often
☐5	☐4	☐3	☐2	☐1

2. **During the past week, how often did you sneeze?**

Never	Rarely	Sometimes	Often	Extremely often
☐5	☐4	☐3	☐2	☐1

3. **During the past week, how often did you have watery eyes?**

Never	Rarely	Sometimes	Often	Extremely often
☐5	☐4	☐3	☐2	☐1

4. **During the past week, to what extent did your nasal or other allergy symptoms interfere witl your sleep?**

Not at all	A little	Somewhat	A lot	All the time
☐5	☐4	☐3	☐2	☐1

5. **During the past week, how well were your nasal or other allergy symptoms controlled?**

Completely	Very	Somewhat	A little	Not at all
☐5	☐4	☐3	☐2	☐1

6. **During the past week, how often did you avoid any activities (for example, visiting a house a dog or cat, gardening) because of your nasal or other allergy symptoms?**

Never	Rarely	Sometimes	Often	Extremely often
☐5	☐4	☐3	☐2	☐1

Оригинал на Rhinitis Control Assessment Test (RCAT)

Приложение 4.

Процедура по превод и валидиране на български език на Rhinitis Control Assessment Test (RCAT):

1. Дейности преди процедурата по лингвистично валидиране:

1.1. Комуникация с авторския колектив, създал оригиналния Rhinitis Control Assessment Test, с получаване на разрешение за лингвистично валидиране.

1.2. Разрешение от лекарска етична комисия на Университетска болница „Св. Георги”- Пловдив**.**

2. Лингвистично валидиране:

2.1. Превод от английски на български език (forward).

Спазено беше изискването преводите да са извършват от минимум двама преводачи на майчин език – български за правия (да се извърши от минимум двама преводачи, за всеки вид превод, като всеки превежда на своя майчин език – български за правия (forward) превод.

2.2. Комисия за оценка.

Задачата на комисията беше да оцени направените преводи, сравнени с оригиналния източник. Целта беше да се избере окончателен вариант, който трябва точно да предаде смисъла на текста, вложен от авторите, но по начин, достъпен и разбираем за българския пациент. По тази причина беше

спазена препоръката комисията да включва и психолог. Важно условие в случая беше да се отчете, че таргетна група за въпросника са пациенти от 12 години и повече, които сами трябва да се справят с отговор на въпросите.

В състава на комисията бяха включени лекари с отлично владеене на английски език и психолог. От комисията беше предложена окончателна версия на превод.

2.3. Превод от български на английски език (backward).

Преводът беше осъществен от преводач с майчин език – английски

2.4. Когнитивен дебрифинг.

Задължителна част от процедурата по лингвистично валидиране е когнитивният дебрифинг. За да стане ясно дали предложеният преведен въпросник се разбира правилно, той беше приложен на група пациенти. След всеки отговор бяха задавани въпроси „ Как избрахте този отговор?”, „ Кое Ви затрудни във въпроса?” и др. Целта на тази дейност е да се установи, дали текстът се разбира правилно и съвпада с идеята на авторите на оригнала. В случая бяха подбрани пациенти на възраст ≥ 12 години с диагностициран алергичен и неалергичен ринит, които в момента на оценка провеждат терапия. За пациентите до 18 годишна възраст беше получено съгласие от двамата родители.

2.5. Хармонизация.

Процедурата завърши с изработване на окончателна българска версия на въпросника за оценка контрола на ринит.

3. Контакт с авторите на оригиналния въпросник.

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

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

Приложение 5.

Тест за оценка контрола на ринит (RCAT)

Този въпросник се отнася до Вашите оплаквания от носа и други алергични прояви (напр. зачервяване, сърбеж на очите), които не са свързани с настинка и грип и до каква степен се справяте с тях. За всеки въпрос, моля изберете отговора, който най - добре описва Вашите оплаквания от носа и други алергични прояви.

1. **През последната седмица колко често Ви се запушваше носът?**

Никога	Рядко	Понякога	Често	Много често
□5	□4	□3	□2	□1

2. **През последната седмица колко често кихахте?**

Никога	Рядко	Понякога	Често	Много често
□5	□4	□3	□2	□1

3. **През последната седмица колко често Ви сълзяха очите?**

Никога	Рядко	Понякога	Често	Много често
□5	□4	□3	□2	□1

4. **През последната седмица до каква степен Вашите оплаквания от носа или други алергични прояви смущаваха съня Ви?**

Изобщо не	Малко	Донякъде	Много	През цялото време
□5	□4	□3	□2	□1

5 **През последната седмица доколко се справяхте с Вашите оплаквания от носа или другите алергични прояви?**

Напълно	До голяма степен	Донякъде	Малко	Въобще не
□5	□4	□3	□2	□1

6. **През последната седмица колко често избягвахте определени дейности (напр. посещение на дом, в който има котка или куче; излизане в парка или работа в градината), заради симптоми от носа или други алергични прояви?**

Никога	Рядко	Понякога	Често	Много често
□5	□4	□3	□2	□1

Българска версия на Тест за оценка контрол на ринит (RCAT)

Приложение 6.

Поленова концентрация по данни на НИЗПЗ:

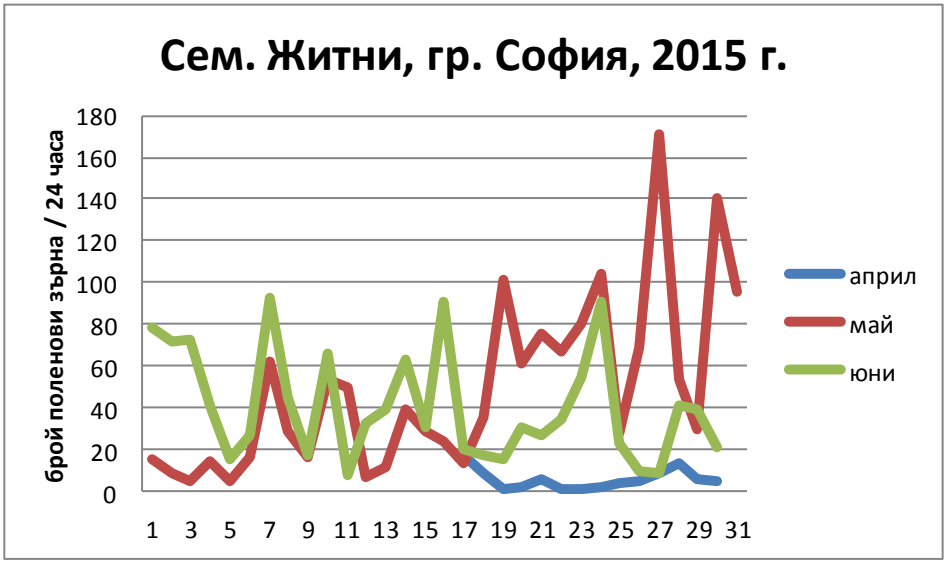





Сем. Житни, гр. София, 2012 г.
брой поленови зърна / 24 часа
40
35
30
25
20
15
10
5
0
1 3 5 7 9 11 13 15 17 19 21 23 25 27 29 31
април
май
юни


Сем. Житни, гр. София, 2013 г.
брой поленови зърна / 24 часа
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
1 3 5 7 9 11 13 15 17 19 21 23 25 27 29 31
април
май
юни





Данните са подготвени и предоставени с любезното съдействие на Мариела Христова – Савова от НИЗПЗ

ЛИТЕРАТУРНИ ИЗТОЧНИЦИ:

1. Pavankar R, Canonica G, Holgate S, et al. *WAO White Book on Allergy* 2013. 27-30.
2. Ring J. Davos declaration: Allergy as a global problem*. Allergy* 2012;67;141 - 143
3. Calderon M, Demoly P, Bousquet J, Sheikh A et al. A European declaration on immunotherapy. *Clin and Transl Allergy*; 2012; 68;105 – 112
4. Arbes SJ Jr, Gergen PJ, Elliott L, et al. Prevalences of positive skin test responses to 10 common allergens in the US population: results from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:377–383.
5. Jarvis D, Luczynska C, Chinn S,et al. Change in prevalence of IgE sensitization and mean total IgE with age and cohort. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:675–682.
6. Sunyer J, Jarvis D, Pekkanen Jet al. Geographic variations in the effect of atopy on asthma in the European Community Respiratory Health Study. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:1033–1039.
7. Zacharasiewicz A, Douwes J, Pearce N. What proportion of rhinitis symptoms is attributable to atopy? *J Clin Epidemiol* 2003;56:385–390.
8. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz A et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma update *Allergy* 2008; 63;Supl 86 9 -160
9.Bousquet J, Neukirch F, Bousquet PJ, Gehano P, Klossek JM, Le Gal M, et al. Severity and impairment of allergic rhinitis in patients consulting in primary care. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:158–162
10. Wright AL, Holberg CJ, Martinez FD,et al. Epidemiology of physician-diagnosed allergic rhinitis in childhood. *Pediatrics* 1994;94:895– 901.
11. Jessen M, Malm L. Definition, prevalence and development of nasal obstruction. Allergy 1997;52(Suppl. 40):3–6.
12. Bachert C. Persistent rhinitis – allergic or nonallergic? *Allergy*. 2004;59(Suppl. 76):11–15.
13. Bauchau V, Durham SR. Prevalence and rate of diagnosis of allergic rhinitis in Europe. *Eur Respir J* 2004;24:758–764.
14. Bauchau V, Durham SR. Epidemiological characterization of the intermittent and persistent types of allergic rhinitis. *Allergy* 2005;60:350–353.
15. Karlsson G, Pipkorn U. Natural allergen exposure does not influence the density of goblet cells in the nasal mucosa of patients with seasonal allergic rhinitis. ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec 1989;51:171–174.
16. Gluck U, Gebbers J. Epithelial changes in seasonal allergic rhinitis throughout the year: evidence of coexistent air pollution and local secretory IgA deficiency? ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec 2000;62:68–75.
17. Leuenberger P, Schwartz J, Ackermann-Liebrich U, Blaser K, Bolognini G, Bongard JP, et al. Passive smoking exposure in adults and chronic respiratory symptoms (SAPALDIA Study). Swiss Study on Air Pollution and Lung Diseases in Adults, SAPALDIA Team . *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:1221–1228.
18. Amin K, Rinne J, Haahtela T,et al. Inflammatory cell and epithelial characteristics of perennial allergic and nonallergic rhinitis with a symptom history of 1 to 3 years duration. J Allergy Clin Immunol 2001;107:249–257.
19. Braun-Fahrlander C, Vuille JC, Sennhauser FH, et al. Respiratory health and long-term exposure to air pollutants in Swiss schoolchildren. SCARPOL

Team. Swiss Study on Childhood Allergy and Respiratory Symptoms with Respect to Air Pollution, Climate
and Pollen. Am J Respir Crit Care Med 1997;155:1042–1049.
20. Grize L, Neu U, Sennhauser FH, Varonier HS, et al. Prevalence of hay fever and allergic sensitization in farmers' children and their peers living in the same rural community. SCARPOL team. Swiss Study on Childhood Allergy and Respiratory Symptoms with Respect to Air Pollution. *Clin Exp Allergy* 1999;29:28–34.
21. Asher MI, Keil U, Anderson HR, et al. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): rationale and methods. *Eur Respir J* 1995;8:483–491.
22. Asher MI, Weiland SK. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). ISAAC Steering Committee*. Clin Exp Allergy* 1998;5:52–66; discussion 90–91.
23. Stewart AW, Asher MI, Clayton TO, et al. The effect of season-ofresponse to ISAAC questions about asthma, rhinitis and eczema in children. *Int J Epidemiol* 1997;26:126–136.
24. Asher MI, Barry D, Clayton T, Crane J, D_Souza W, Ellwood P. et al. The burden of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivities and atopic eczema in children and adolescents in six New Zealand centers: ISAAC Phase One. *N Z Med J* 2001;114:114–120
25. Asher MI, Montefort S, Bjorksten B,et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet* 2006;368:733–743.
26. Turkeltaub PC, Gergen PJ. Prevalence of upper and lower respiratory conditions in the US population by social and environmental factors: data from the second National Health and Nutrition Examination Survey, 1976 to 1980 (NHANES II). *Ann Allergy* 1991;67:147–154.
27. Gergen PJ, Turkeltaub PC. The association of individual allergen reactivity with respiratory disease in a national sample: data from the second National Health and Nutrition Examination Survey, 1976-80 (NHANES II). *J Allergy Clin Immunol* 1992;90:579–588.
28. Bousquet J, Anto J, Auffrau C, et al. MeDALL (Mechanisms of the Development of ALLergy): an integrated approach from phenotypes to systems medicine*. Allergy* 2011, 66: 596 - 604
29. Милева Ж, Димитров В, Попов Т.и кол. Епидемиологично проучване върху честотата на алергичен ринит и астма в България. *Алергия и Астма* 2000; 1: 1-32.
30. Montefort S, Lenicker HM, Caruna S, Agius Muscat H. Asthma, rhinitis and eczema in Maltese 13-15 year-old schoolchildren – prevalence, severity and associated factors [ISAAC]. International Study of Asthma and Allergies in Childhood. *Clin Exp Allergy* 1998;28:1089–1099.
31. Pin I, Pilenko-McGuigan C, Cans C, Gousset M, Pison C. Epidemiology of respiratory allergy in children. *Arch Pediatr* 1999;6:6S–13S.
32. Bachert C, van Cauwenberge P, Olbrecht J, van Schoor J. Prevalence, classification and perception of allergic and nonallergic rhinitis in Belgium. *Allergy* 2006;61:693–698.
33. Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2001 Nov;108(5 Suppl):S147-334

34. Бойкикева М, Димитров В. Алергични ринити и риносинуити. Клинична алергология; Знание София 2001.
35. Platts-Mills TA, Wheatley LM, Aalberse RC. et al. Indoor versus outdoor allergens in allergic respiratory disease. *Curr Opin Immunol* 1998;10:634–639.
36. Петрунов Б. Алергени. Булфед София 2016.
37. Savolainen J, Viander M, Koivikko A. IgE-, IgA- and IgG-antibody responses to carbohydrate and protein antigens of Candida albicans in asthmatic children. *Allergy* 1990;45:54–63.
38. Chen WY, Tseng HI, Wu MT, et al. Synergistic effect of multiple indoor allergen sources on atopic symptoms in prim ary school children. *Environ Res* 2003;93:1–8.
39. Bousquet P, Cinn S, Janson C et al. Geographical variation in the prevalence of positive skin tests to environmental aeroallergens in the European Community Respiratory Health Survey I. *Allergy* 2007: 62: 301–309
40. Burney P, Malmberg E, Chinn S, et al.The distribution of total and specific serum IgE in the European Community Respiratory Health Survey. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:314–322.
41. Fasce L, Tosca MA, Baroffio M, et al. Atopic infants with wheezing start always with monosensitization. *All Asthma Proc*. 2007; 28:449-53.
42. Fasce L, Tosca MA, Olcese R, et al The natural history of allergy: the development of new sensitisations in asthmatic children. *Immunology Letters*. 2004;93:45-50.
43. Antonicelli L, Micucci C, Voltolini S, et al Allergic rhinitis and asthma comorbidity: ARIA classifi cation of rhinitis does not correlate with the prevalence of asthma. *Clin Exp Allergy*. 2007;37:954-60.
44. Olivieri M, Verlato G, de Marco R.et al. Prevalence of allergic rhinitis in Italy according to general practitioners and mailed epidemiological surveys. *Allergy*. 2007;62:1094.
45. Broide DH Allergic rhinitis: Pathophysyology. *Allergy Asthma Proc* 2010; 31:370-374
46. Димитров В, Бойкикева М. Алергичен ринит. в Алергични болести – принципи, диагностика и лечение Арсо София 2000..
47. Mahmoudi M. Prevalance of allergic diseases in children, adults and the elderly. *Asthma and Allergy Practical diagnosis and Management* !st edition. Edited by Shanathan J, Naglieri c, McGraw-Hill Professional 2008; 18-20
48. Mediaty A, Neubre K, Total and specific serum IgE with age in patients with allergic rhinitis, asthma and insect allergy. *Immmmun Ageing ;*2005; 2(1)9
49. Demoly P, Allaert FA, Lecasble M, Bousquet J. Validation of the classification of ARIA (allergic rhinitis and its impact on asthma). *Allergy* 2003;58:672–675.
50. Braun-Fahrlander C, Wuthrich B, Gassner M, et al. Validation of a rhinitis symptom questionnaire (ISAAC core questions) in a population of Swiss school children visiting the school health services.SCARPOL-team. Swiss Study on Childhood Allergy and Respiratory Symptom with respect to Air Pollution and Climate. International Study of Asthma and Allergies in Childhood. *Pediatr Allergy Immunol* 1997;8:75–82.
51. Gergen PJ, Turkeltaub PC. The association of individual allergen reactivity with respiratory disease in a national sample: data from the second National

Health and Nutrition Examination Survey, 1976-80 (NHANES II). *J Allergy Clin Immunol* 1992;90:579–588.
52. Bauchau V, Durham SR. Prevalence and rate of diagnosis of allergic rhinitis in Europe. *Eur Respir J* 2004;24:758–764.
53. Bousquet J, Annesi-Maesano I, Carat F, et al. Characteristics of intermittent and persistent allergic rhinitis: DREAMS study group. *Clin Exp Allergy* 2005;35:728–732
54. Meltzer EO. Quality of life in adults and children with allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108(Suppl. 1):S45–S53.
55. Gerth Van Wijk R. Quality of life, should we bother? *Allergy* 2003;58:284–286.
56 Bousquet J, Annesi-Maesano I,Carat F, et al. Characteristics of intermittent and persistent allergic rhinitis: DREAMS study group. *ClinExp Allergy* 2005;35:728–732.
57.. Bousquet J, Neukirch F, Bousquet PJ, et al. Severity and impairment of allergic rhinitis in patients consulting in primary care. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:158–162.
58. Szeinbach SL, Seoane-Vazquez EC, Beyer A, The impact of allergic rhinitis on work productivity. *Prim Care Respir J* 2007;16:98–105.
59. Петрунов Б..Алергенни препарати за цпецифична диагностика и лечение. Клинична алергология. Знание София 2001.
60. Bona D, Plaoa A, Leto – Barone M et al. Efficacy of subcutenaous and sublingual immunotherapy with grass allergens for seasonal allergic rhinitis: A meta-analysis-based comparison. . *J Allergy Clin Immunol* 2012; 30: 1097 107
61. Noon L. Prophylactic inoculation against hay fever. *Lancet* 1911;i:1572–1573.
62. Curtis H. The immunizing cure of hayfever. *Med News* (NY) 1900; 77: 16 - 18
63. Canonica G, Bousquet J, Casale Th. et al. Sub-Lingual Immunotherapy: World Allergy Organization Position Paper 2009. *Allergy* 2009; 64 s911-59
64. Radulovic S, Wilson D, Calderon M, et al Systematic reviews of sublingual immunotherapy (SLIT). *Allergy.* 2011, 66: 740-752.
65. Calderon MA, Penagos M, Sheikh A,et al. Sublingual immunotherapy for allergic conjunctivitis: cochrane systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Allergy.*2011, 41:1263-1272
66. Calderón MA, Casale T, Cox L, et al. Allergen immunotherapy: a new semantic framework from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology/American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/PRACTALL consensus report. *Allergy. 2013, 68: 825-828.*
67. Calderon MA, Simons FE, Malling HJ, et al. Sublingual allergen immunotherapy: mode of action and its relationship with the safety profile. *Allergy.* 2012, 67: 302-311.

68. Cox L, Nelson H, Lockey R, et al. Allergen immunotherapy: a practice parameter third update. *J Allergy Clin Immunol*. 2011, 127: 1-55.
69. Park D, Daher N, Blaiss MS: Adult and pediatric clinical trials of sublingual immunotherapy in the USA. *Expert Rev Clin Immunol*. 2012, 8: 557-564.
70. Canonica GW. Cox L, Pawankar et al, Sublingual immunotherapy: World AllergyOrganization position paper 2013 update. *World AllergyOrganization Jounal* 2014; 7(6)

71. Eifan A,, Calderon M, Durham S. Allergen immunotherapy for house dust mite: clinical efficacy and immunological mechanisms in allergic rhinitis and asthma. *Expert Opin. Biol. Ther.* 2013 13(11) 1548 -1555
72. Brozek J, Bousquet J, Baena – Cagnani C et al. Allergic Rhinitis and its impact on Asthma (ARIA)2010 Revision. *J Allergy Clin Immunol* 2010 v 9/8 1-153
73. Schipper H, Clinch j, Powell V. Definition and conceptual issues. In: . Quality of life assessment in clinical trials. *New York: Raven Press,* 1990;11-24.
74. Canonica G, Bousquet J, Mullol J. et al A survey of the burden of allergic rhinitis in Europe. *Allergy.*2007;62; Supl.85:17 – 25.
75. . Bavber S, Kumbasar H, Tugcu H. et al. Psychological status of patients with seasonal and perennial allergic rhinitis. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2002;12:204-210.
76. Bousquet J. Anto JM. Demoly P. et al. Severe chronic allergic (and related} diseases; a uniform approach – a MeDALL-GAL2EN-ARIA Position Paper. *Int Arch Allergy Immunol* 2012; 158: 216 - 231
77. Valovirta E, Myrseth SE, Palkonen S. The voice of the patients: Allergic rhinitis is not a trivial disease. *Curr Opin Allergy Clin Immunol;* 2008; 8(1):1-9.
78. Scadding GK, Richards DH, Price MJ. Et al. Patient and perspectives on the impact and management of perennial and seasonal allergic rhinitis. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 2000; 25(6):551-7.
79. Spector S. Nicklus RA. Chapman JA et al. Symptom severity assessment of allergic rhinitis: Part I. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003; 91: 105-114
80. Nathan RA. The burden of allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc*: 2007; 28(1): 3 -9.
81 Juniper E, Guyatt G. Development and testing of a new measure of health status for clinical trials in rhinoconjunctivitis. *Clin Exp Allergy* 1991; 21; 77-83.
82. Meltzer EO, Nathan RA, Selner JC et al: QoL and rhinitic symptoms: results of a nationwide survey with the SF-36 and RQLQ questionnaires*. J Allergy Clin Immunol* 1997, 99:S815–S819.
83. Allergies in America. A telephone survey conducted in 2500adults with allergic rhinitis. Healthstar communications. Inc., in partnership with Shulman, Ronca and Bucuvalas, Inc. Allergies in America: *A landmark survey on nasal allergy sufferers. Executive summary*. 2006.
84. Ozdoganoglu T. Songu M. Inancli HM. Quality of life In allergic rhinitis*. Ther Adv Respir Dis* 2012 Fer;6{1); 25-39
85. Cuel B, Wamboldt M, Borish L. et al. Economic consequences of comorbid depression, anxiety and allergic rhinitis. *Psychosomatics* 1999; 40; 491 – 496
86. Hurwitz EL Mogranster H. Cross-section association of asthma, hay fever and othef allergies with major depression and low-back pain among adults aged 20-39 in the United State. *Ann J Epidemiol* 1999; 150: 1107-1116
87. Tilles S. The associacion between allergic rhinitis and psychologic disturbances. *Ann Allergy Asthma Immunol*.88; 2002; 539-540
88. Ng M, Warlow R, Chrishanthan N et al. Preliminary criteria for the definition af allergic rhinitis: A systematic evaluation of clinical parameters in a disease cohort (1) *Clin Exp Allergy* 2000;30:1314-1331
89. Delgado J, Davila I, Dominguez-Ortega J. et al. Quality of life in patients with respiratory allergy is influenced by the causative allergen. . *J Allergy Clin Immunol* 2013 23(5): 309-314.

90. Backer V. Differences between allergic and nonallergic rhinitis in a large sample of adolescents and adults. *Allergy.* 2007;62:1033–1037.
91. Blanc PD, Trupin L, Eisner M,et al. The work impact of asthma and rhinitis: findings from a population-based survey.
J Clin Epidemiol 2001, 54:610–618.
92. Vuurman EF, van Veggel LM, Sanders RL, Effects of semprex-D and diphenhydramine on learning in young adults with SAR. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1996, 76:247–252.
93. Walker S, Khan-Wasti S, Fletcher M, et al; SAR is associated with detrimental effect on examination performance in UK teenagers. *J Allergy Clin Immunol* 2007, 120:381–387.
94. Leynaert B, Neukirch C, Liard R, et al.: QoL in AR and
asthma. A population-based study of young adults. *Am J Respir Crit Care* Med 2000, 162:1391–1396.
95. van Cauwenberge P, Van Hoecke H, Kardos P, et al.; Current
burden of AR among primary care practitioners and its impact on
patient management. *Prim Care Respir J* 2009, 18:27–33.
96. Small M. Piercy J, Demoly P et al; Burden of illness and quality of life in patients being treated for seasonal allergic rhinitis: a cohort survey *Clinical and Translational Allergy* 2013, 3:33
97. Storms W. Allergic rhinitis – induced nasal congestion: its impact on sleep quality*. Prim Care Resp J* 2008 17(1): 7-18
98. Bousquet J. Neukirch F. Bousquet PJ et al. Severity and impairment of allergic rhinitis in patients consulting in primary care. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117:158-162
99. Popov T. Kralimarkova T. Staevska M. et al. Characteristics of a patient population seeking medical advice for nasal symptoms in Bulgaria. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2012; 108: 232 – 236
100. Stull D. Roberts L, Frank L et al, Relationship of nasal congestion with sleep, mood and productivity. *Curr Med res Opin* 2007; 23: 811-819
101. Lunn M, Criaq T. Rhinitis and sleep. *Sleep Med Rev* 2011 Oct; 15(5); 293 – 9.
102. Leger D, Annesi-Maesano I, Carat F, Rugina M, Chanal I, Pribil C, et al. Allergic rhinitis and its consequences on quality of sleep: an unexplored area. *Arch Intern Med* 2006;16:1744–1748.
103. Baiardini I, Braido F, Brandi S, Canonica GW. Allergic diseases and their impact on quality of life. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2006;97: 419–428; quiz 29–30,
104. Gonzalez-Nufiez V, Valero Al, Mullol Impact on sleep as a specific marker of quality of life in allergic rhinitis *J. Curr Allergy Asthma Rep.* 2013; Apr,13(2); 131 -41.
105. Reimberg A,gervais P. Levi F. et al. Circadian rhythms of allergic rhinitis: an epidemiplogyc study involving chronobiologic methods.
J Allergy Clin Immunol 1988;81: 51-62
106. Mullol J. Maurer M. Bousquet J. Sleep and allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2008;18(6):415-419
107. Simons FE. Learning impairment and allergic rhinitis *Allergy Asthma Proc.* 1996 Jul-Aug; 17(4); 185 – 189.
108. Gang DK, Chang C,Kwick K et al. Allergic rhinitis is a risk factor for habitual snoring in children*. Chest* 2005;127: 2285-2286

109. Marshall N. Almgvist C. Grunstein R et al. Predictors for snoring in children with rhinitis at age 5*. Pediatr Pulmmol*; 2007;42: 584-91
110. HelgenG, Omenaas E.Gislason T et al. RHINE Study Group.Noth Europe. Perennial non-infectious rhinitis i- an independent risk factor for sleep disturbance*. Asthma Respir Med* 2007;101:1015-20.
111. Marshal PS, Colo E.A. Effects of allergy season on mood and cognitive function. *Ann Allergy* 1993; 71:251 -258.
112. Juniper.E, Guyatt G, Dolovich J. Assessment a quality of life in adoliscents with allergic rhinoconjunnctivitis: development and testing a questionnaire for clinical trials. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 93:413-423
113. Blaiss M. Allergic rhinitis and impairment issues in schoolchildren: a consensus report. *Curr Med Res Oppin* 2004; 20(12): 1937-52
114. Walker S, Khan-Wasti S,Fletcher M. et. al. Seasonal allergic rhinitis Is associated with a detrimental effect on examination performance in Unated Kingdom teenagers: case – control study. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120:381 – 387.
115.Sundberg R, Toren K, Hoglund D. et al. Nasal symptoms are associated with school performance in adolescents. *J Adolesc Health* 2007;40:581 – 583.
116. Blaiss MS. Allergic rhinitis and impairment issues in schoolchildren: a consensus report. *Curr Med Res Opin.* 2004 Dec; 20(12): 1937 – 1952.
117. Schoenwetter W.Dupclat I. Bottermann M. et al. Economic impact and quality of life burden of allergic rhinitis*. Curr Med Res Oppin* 2004;20: 305-17
118. Marshall PS, O_Hara C, Steinberg P. Effects of seasonal allergic rhinitis on fatigue levels and mood. *Psychosom Med* 2002;64:684–691.
119. Kremer B, den Hartog HM, Jolles J. Relationship between allergic rhinitis, disturbed cognitive functions and psychological well-being. Clin Exp Allergy 2002;32:1310–1315.
120. Bavbek S, Kumbasar H, Tugcu H, Misirligil Z. Psychological status of patients with seasonal and perennial allergic rhinitis. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2002;12:204–210.
121. Blanc PD, Trupin PP, Eisner M. et al. The work impact of asthma and rhinitis: findings from a population – based survey*. J Clin Epidemiol* 2001; 54;610 – 618.
122. Bousquet J, Demarteau N, Mullol J. et al. Costs associated with persistent allergic rhinitis are reduced by levocetirizine. *Allergy* 2005; 60: 788 – 794.
123. Shedden A. Impact of nasal congestion on quality of life and work productivity in allergic rhinitis: findings from a large online survey. *Treat Respir Med* 2005;4:439 – 446.
124. Szeinbach SL, Seoane –Vasques EG, Beyer A. et al. The impact of allergic rhinitis on work productivity. Prim Care Respir J 2007 Apr; 16(2); 98 – 105.
125. Lamb CE, Ratner PH, Johnson CE. et al. Economic impact of workplace productivity losses due to allergic rhinitis compared with select medical conditions in the United States from an employers perspective. *Curr Med Res Opin* 2006;22:1203 – 1210.
126. Malone DC, Lawson KA, Smith DH. et al. A cost of illness study of allergic rhinitis in the United states. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99: 22 -27.
127, Baiardini I, Braido F, Brandi S, Canonica GW. Allergic diseases and their impact on quality of life. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2006; 97:419–428; quiz 29–30.

128. Gupta R, Sheikh A, Strachan D. et al. Burden of allergic disease in the UK: secondary analyses of national database. *Clin Exp Allergy* 2004; 34: 520 – 526.
129. Reed s, Lee R, McCrory D. The economic burden of allergic rhinitis: a critical evaluation of the literature. *Pharmacoeconomics* 2004; 22: 345 – 361.
130. Crystal-Peres J, crown W, Goetzel R et al. The cost of productivity losses associated with allergic rhinitis. Ann J Manag Care 2000; 6:373 – 378.
131. Schramm B, Ehlken B, Smala A, Quednau K, Berger K, Cost of illness of atopic asthma and seasonal allergic rhinitis in Germany:1-yr retrospective study. *Eur Respir J* 2003;21:116 –122.
132. Okuda M. Cost implication of allergic rhinitis. *Allergy Immunol* 1998;5:86 – 91.
133. Okuda M. Cost implication of allergic rhinitis. *Allergy Immunol* 1998;5:86 – 91.
134. Kirmaz C, Aylemir D, Bayrak P. et al. Sexual dysfunction in patients with allergic rhinoconjunctivitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005;95:525 – 529.
135. Beninger MS, Beninger RM. The impact of allergic rhinitis on sexual activity, sleep and fatigue. *Allergy Asthma Proc* 2009;30:358 – 365.
136. Sunyer J, Torregrosa J, Anto J,et al. Sexual dysfunction in patients with allergic rhinoconjunctivitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005;95:525–529.
137. Frieri M, Inflammatory issues in allergic rhinitis and asthma. *Allergy Asthma Proc* 2005;26:163 – 169.
138. Vlachopoulos C, Rokkas K, Ioakeimidis N.et al. Inflammation, metabolic syndrome, erectile dysfunction and coronary artery disease: common links. *Eur Urol* 2007;52:1590 -1600.
139. V.Y.-F.Su, C.-J.Liu,M.-Y.Lan et al. Allergic rhinitis and risk of erectile dysfunction – a nationwide population – based studt. *Allergy*;68;2013: 440 – 445.
140. Gerth Van Wijk R. Quality of life, should we bother? *Allergy* 2003;58:284–286.
141. Juniper E, Stahi E, Doty R. et al. Clinical outcomes and adverse effect monitoring in allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115: S390 – 413
142. Still D,Schaelter M, Crespt S, et al. Relative strength of relationships of nasal congestion and ocular symptoms with sleep, mood and productivity. *Cur Med Res Opin* 25:1785-1792; 2009
143. de CuvilloA. MontorioJ,bartaJ. Et al. Validation of ARIA duration and severity classification in Spanish allergic rhinitis patients – The ADRIAL cohort study. *Rhinology*:2010;48; 201-205
144. Bousquet PJ, Combescure C. Neulrich F. et al. Visual analogue scales can assess the severity of rhinitis graded according to ARIA guidelines. Allergy 2007; 62;367 – 372
145. Joint Task force on Practice Parameters. American Academy of Allergy, Asthma and Immunology; Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology. Spector S. Nicklas RA. ChapmanJA. et al. symptom severity assessment of allergic rhinitis; Part 1. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003; 91: 105 - 114
146. Rouve S,Dicler A, Demoli P et al. Numeric score and visual analogue scale in assessing seasonal allergic rhinitis severity. *Rhinology* 2010; 48; 285-291
147. Jauregui I. Davila I..sastre j. et al. Validation of ARIA (Allergic Rhinitis and its impact on Asthma) classification in a pediatric population: the PEDRIAL study. *Pediatr Allergy Immunol* 2011; 22: 388 - 392

148 Camelo-Nunes IC, So;eD. Allergic rhinitis: indicators of quality of life. *J Bras Pneumol* 2010; 36(1); 124 – 33.
149. Scadding GK, Richards DH, Price MJ. Et al. Patient and perspectives on the impact and management of perennial and seasonal allergic rhinitis. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 2000; 25(6):551-7.
150. Leong KP, Yeak S, Saurajen A. et al. Why generic and disease – specific quality of life instrumenrs should be used together for the evaluation of patients with persistent allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy 2005;* 35; 288 – 298.
151. Stewart AL, Hats RD, Ware J. The MOS short form general health survey. Reliability and validity in a patient population. *Med Care* 1988; 26;724 - 735
152. Pariente P, LePen C, Los F. et al. Quality of life outcomes and the use of antihistamins in a French national population – based sample of patients with perennial rhinitis*. Pharmaoceconomics* 1997; 12; 585 – 595.
153.Bousquet J, Bullinger M, Fayol c. et al. Assessment of quality of life in patients with perennial allergic rhinitis with the French version of the SF-36 Health Status Questionnaire. J Allergy Clin Immunol 1994; 94; 182 – 188.
154. Meltzer E, Nathan R, Selner J. et al. Quality of life and rhinitic symptoms: results of a nationwide survey with the SF – 36 and RQLQ questionnaires. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99;815 - 819.
155. Nishiike S, Ogino S, Iriufne M. et al. Measurement of quality of life during different clinical phases of Japanese cedar pollinosis. *Auris Nasus Larynx* 2004;31;130 – 135.
156. Ciprandi G, Canonica WG, Grosclaude M. et al. Effects of budesonide and fluticasone propionate in a placebo – controlled study on symptoms and quality of life in seasonal allergic rhinitis. *Allergy*; 2002; 57;586 – 591.
157. Bachert C, Bousquet j. Canonica GW. Et al. Levocetirisine improves quality of life and reduces costs in long term management of persistent allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114;838 – 844.
158. Canonica GW, Bousquet J, Van Hammee G. et al. Levocetirizine improves health – related quality of life and health status in persistent allergic rhinitis. *Respir med*;2006;100:1706 – 1715.
159. Majani G, Balardini I, Giardini A, Health – related quality of life assessment in young adults with seasonal allergic rhinitis. ***Allergy*** 2001; 56; 213 – 317.
160. De – Graaf- Veld T, Koenders S, Garrelds M. et al. The relationship between nasal hyperreactivity, quality of life and nasal symptoms in patients with perennial allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98; 508 – 513.
161 van der Molen T, Sears MR, de Graaff CF. et al. Quality of life during formoterol treatment: comparison between asthma – specific and generic questionnaires. *Eur Respir J* 1998;12;30 -34.
162. Hallstrand T, Curts J, Aitken M. et al. Quality of life in adolescents. *Pediatr Pulmonal* 2003;36;536 – 543.
163. Bousquet j, Knani J, Dhivert H. et al. Quality of life in asthma: I internal consistency and validity of the SF – 36 questionnaire. *Am J Respire Crit Care Med* 1994; 149:371 – 375.
164. Meltzer E, Castle T, Nathan R. et al. Once daily fexofenadine HCI improves quality of life and reduces work and activity impairment in patient with seasonal allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immonol* 1999; 83;331 -317.
165. Dirk a, Dietz de Loos – Christine L, Segboer A. et al Disease – specific quality of life questionnaires in allergic rhinitis and rhinosinuitis: review and evaluation. *Curr Allergy Asthma Rep* 2013: 13; 162 – 170.

166. Juniper E, Guyatt G. Development and testing of a new measure of health status for clinical trials in rhinoconjunctivitis. Clin Exp Allergy 1991; 21; 77 -83.
167. Juniper E, Guyatt G. Development and testing of a new measure of health status for clinical trials in rhinoconjunctivitis. *Clin Exp Allergy* 1991; 21; 77 -83.
168. Juniper E, Thompson A, Roberts J. Can the standard gamble and rating scale be used to measure quality of life in rhiniconjunctivitis? Comparison with the RQLQ and SF – 36. *Allergy* 2002; 57;201 – 206.
169. Juniper E. Measuring health related quality of life in rhinitis*. J Allergy Clin Immunol* 1997; 99(2);742 – 747.
170. Junniper E. Guyatt G. Development and testing of a new measure of health status for clinical trials in rhinoconjunctivitis. *Clin Exper Allergy;*1991; 21; 77-83
171. Juniper E, Thompson A. Ferrie P. et al Validation of the standardized version of the Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire. *J Allergy Clin Immunol* 104; 2; 364-369
172. McGee H, O'Boyle C, Hickey A. et al. Assessing the quality of life of the individual: the SEIQoL with a healthy and a gastroenterology population*. Psychol Med*; 1991: 21; 749 – 59
173. O'Boyle C, McGee H. Hickey A. et al. Individual quality of life in patient undertaken hip replacement. *Lancet;* 1992; 339: 1088 -91
174. Juniper E, Guyatt G, Dolovich J. Assessment of quality of life in adolescents with allergic rhiniconjunctivitis: Development and testing of a questionnaire for clinical trials. *J Allergy Clin Immunol* 1994;93;2; 413 – 422.
175. Juniper E, Howland W, Roberts N. et al. Measuring quality of life in children with rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101:163 – 170.
176. Robert G, Mylonopoulou M, Hurley C. et al. Impairment in quality of life is directly related to the level of allergen exposure and allergen airway inflammation. *Clin Exp Allergy* 2005; 35:1295 - 1300.
177. Juniper E, Thompsan A, Ferrie P. et al. Development and validation of the mini Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire. *Clin Exp Allergy* 2000;30(1): 132 – 140.
178. Juniper E, Rohrbaugh T, Meltzer E. et al. a questionnaire to measure quality of life in adults with nocturnal allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111(3):484 – 490.
179. Ozdoganoglu T. Sangu m Inancli HM. Quality of life in allergic rhinitis. *Ther Adv Respir Dis* 2012; 6(1): 25 – 39.
180. Stewart M, Witsll D. Smith T. et al. Development and validation of the Nasal Obstruction Symptom Evaluation (NOSE) scale. *Otolaryngol – Head Neck Surg* 2004; 130(2):157 – 163.
181. Baiardini I, Pasquali M, Giardini A. et al. Rhinasthma: a new specific quality of life questionnaire for patients with rhinitis and asthma. *Allergy* 2003; 58;289 – 294
182. Passalacqua G, Pasquali M, Ariano R.. et al. Randomized double blind controlled study with sublingual carbanylated allergoid immunotherapy in mild rhinitis due to mites*. Allergy* 2006; 61: 849 – 854.
183. Kremer B. Quality of life scales in allergic rhinitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004; 4: 171 – 176.
184. Ciprandi G, Canonica WG, Grosclaude M. et al. Effects of budesonide and fluticasone propionate in a placebo – controlled study on symptoms and quality of life in seasonal allergic rhinitis. *Allergy*; 2002; 57;586 – 591.

185. Laury A. Schlosser R, Wise S. Sublingual immunotherapy and quality of life. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2013; 3 (6) 252 – 255
186. Ciprandi G, Cadario G, Valle C. Sublingual Immunotherapy in polysensitized patient: Effect on Quality of life. *J Investing Allergol Clin Immunol* 2010; 20: 274 - 279
187. Nelson HS, Nolte H, Creticos P. et al. Efficacy and safety of timothy grass allergy immunotherapy tablet treatment in North American adults. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127: 72 – 80
188. Blaiss M, Maloney J, Nolte H et al. Efficacy and safety of timothy grass allergy immunotherapy tablet treatment in North American children and adolescents. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127: 64 – 71
189. Didier A, Worm M, Horak F. et al. Sustained 3-year efficacy of pre and coseasonal 5-grass-pollen sublingual immunotherapy tablets I patients with grass pollen – induced rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128:559-566
190. Durham SR, Emminger W, Kapp A et al. SQ-standardized sublingual immunotherapy: conformation of disease modification 2 years after 3 years of treatment in a randomized trial. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129:717 – 725
191. van Wijk RJ. Rhinitis control: the next step. *Clin Exper Allergy* 2011; 41:773 – 774
192. Frank M. Pierzchala W. Instrument development and evaluation for patient – related outcome assessments. *Patient Related Outcome Medicine* 2012; 3: 1-7
193. Bousquet J. Anto JM. Demoli P. et al. Severe chronic allergic (and related) diseases: a uniform approach – a MeDALL – G2ALLEN – ARIA Position Paper. *Int Arch Allergy Immunol*; 2012: 158: 216 – 231
194.Hellings P, Fokkens W. Akdis C. Uncontrolled allergic rhinitis and chronic rhinosinuitis: where do we stand today? *Allergy*; 2013:68: 1-7
195. Bousquet PJ. BachertbC. Canonica W. et al. Uncontrolled allergic rhinitis during treatment and its impact on quality of life: a cluster randomized trial. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126: 666-668
196. Bousquet J. Bachert C. Canonica C. et al. Unmet needs in chronic upper airway disease (SCUAD). *J Allergy Clin Immunol* 2009;134;3;428-433
197. Nogueira-Silva L, Martins SV, Cruz-Correia R, et al : Control of allergic rhinitis and asthma test–a formal approach to the development of a measuring tool. *Respir Res* 2009, 10:52.
198. Fonseca JA, Nogueira-Silva L, Morais-Almeida M, et al.Validation of a questionnaire(CARAT10) to assess rhinitis and asthma in patients with asthma. *Allergy* 2010, 65:1042–1048.
199. Fonseca JA, Nogueira-Silva L, Morais-Almeida M, et al.Control of Allergic Rhinitis and Asthma Test (CARAT) can be used to assess individual patients over time. *Clin Transl Allergy* 2012,10 2-16
200. Azevedo P. Correia J, Bousquet J et al. Control of Allergic Rhinitis (CARAT) dissimination and applications in primary care. *Prim care Respir J* 2013; 22(1); 112-116
201. Demoli P. Jankowski P. Chassani D. et al. Validation of self- -questionnaire for assessing the control of allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy* 2011, 41:860–868.

202. .Nathan RA, Sorkness CA, Kosinski M, et all. Development of the asthma control test: a survey for assessing asthma control. *J Allergy Clin Immunol* 2004, 113:59–65.
203. Bousquet J. Van Caumwenbenge P. Khaltaev N. et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108; 147 - 334
204. Nathan RA, Dalal AA, Stanford RH, et al. Qualitative Development of the Rhinitis Control Assessment Test (RCAT), an Instrument for Evaluating Rhinitis Symptom Control. *Patient* 2010, 3:91–99.
205. Schatz M, Meltzer EO, Nathan R, et al. Psychometric validation of the rhinitis control assessment test: a brief patient-completed instrument for evaluating rhinitis symptom control. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010, 104:118–124.
206. US Department of Health and Human Services, FDA, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER), Center for Devices and Radiological Health (CDRH). Guidance for industry: patient-reported outcomes measures. Use in medical product development to support labeling claims [online]. Available from URL: http://www.fda.gov/cder/ Guidance/5460dft.pdf [Accessed 2008 Apr 30]
207. Melthzer E. Schatz M. Nathan R. et al. Reliability, validity and responsiveness of the Rhinitis Control Assessment Test in patients with rhinitis. . *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131:379 – 386
208. Häfner D, Reich K, Matricardi PM et al.: Prospective validation of 'Allergy-Control-SCORE(TM)': a novel symptom-medication score for clinical trials. *Allergy* 2011, 66:629–636
209. Дisease control in allergic rhinitis. *Clin Transl Allergy* 2013; 3:7
210. Chow A, Mayer EK, DarziA, et al. Patient reported outcome measures: the importance of patient satisfaction in survey*. Surgery* 2009; 146:435 – 43
211. Reay N. How to measure patient experience and outcomes to demonstrate quality of care. *Nurse times* 2010;106: 12 -4
212. Gutteling j, de Man RA, Bosschbach H, et al. Quality of health care and patient satisfaction in liver disease: the development and preliminary results of QUOTE – liver questionnaire. *BMC Gastroentereol* 2008; 8: 25
213. Albrecht G, Hoogstraten J, Satisfaction as a determinant of compliance. Community Dent Oral Epidemiol. 1998;26: 139 – 46
214. Senna G, Ridolo E, Calderon M. et al. Evidence of adherence to allergen-specific immunotherapy. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2009; 9:544 -8 .
215. Valero A, Justicia J, Vidal C et al. Diagnosis and treatment of allergic rhinitis due to house dust mites in Spain. *Ann J Rhinol Allergy* 2012; 26: 23 -6
216. Migueres M, Fontaine JF, Haddad T, Characteristics of patients with respiratory allergy in France and factors influencing immunotherapy prescription: a prospective observational study
(REALIS). *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2011;24:387-400
217. Trebuchon F, David M, Demoly P, Patient management in the sublingual immunotherapy of house dust mite respiratory allergies. Abstract 1334 presented at the 30th Annual Congress of the EAACI, Istanbul, June 2011.
218. Turner R. Testa M, Hayes J. et al. Validation of the allergic rhinitis treatment satisfaction and preference scale. Allergy Asthm Proc.2013; 34: 551-557
219. Justicia JL, Baro E, Cardona V, Development of a questionnaire to assess patient satisfaction with allergen-specific immunotherapy in adults: item

generation, item reduction, and preliminary validation. *Patient Prefer Adherence*. 2011;5:239-50
220. Justicia JL, Cardona V. Guardia P. et al. Validation of the first treatment – specific questionnaire for the assessment of patient satisfaction with allergen – specific immunotherapy in allergia patients: the ESPIA questionnaire. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131: 1539 – 46
221. Von Mutius E, Martinez FD. Natural history, development, and prevention of allergic disease in childhood. In: Adkinson NF Jr Yunginger JW, Busse WW, Bochner B, Holgate ST, Simons FER, eds. Middleton's allergy: principles and practice (4th edn). St Louis: Mosby, 2003: pp 1169–74.
222. Bousquet PJ.Bachret C. Canonica GW Uncontrolled allergic rhinitis during treatment and an impact on quality of life: a cluster randomized trial . *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126.
223.Maurer M. Zuberbier T. Undertreatment of rhinitis symptoms in Europe: findings from a cross-sectional questionnaire survey *Allergy* 2007; 62:1057 – 1063
224 Stewart M. identification and management of undiagnosed and undertreated allergic rhinitis in adults and children. *Clin Exp Allergy* 2008; 38; 751 – 760
225. Nolte H, nipper-Christensen S, Bacher V. Unawareness and undertreatment of asthma and allergic rhinitis in a general population. *Respir Med* 2006; 100: 354-62
226. Demoli P. Didier A, Mathelier-Fuscade P et al. Physician and patient survey of allergic rhinitis in France: perceptions on prevalence, severity of symptoms, care management and specific immunotherapy*. Allergy*; 63: 100 - 1014
227. Fasce L, Tosca MA, Baroffi o M, et al. Atopic infants with wheezing start always with monosensitization. *All Asthma Proc*. 2007; 28:449-53.
228. Ciprandi G, Cirillo I. Monosensitization and polysensitization in allergic rhinitis. *Euro Journal of Internal Med* 2011:22:75–79
229. Bousquet P J, Chinn S, Janson C. et al. . Geographical variation in the prevalence of positive skin tests to environmental aeroallergens in the European Community Respiratory Health Survey. *Allergy* 2007: 62: 301–309
230. Shaaban R, Zureik M, Soussan D, et al. Rhinitis and the onset of asthma: a longitudinal population – based study. 2008: 372:; 1049 – 1057.
231. Guideline on the clinical development of products for specific immunotherapy for the treatment of allergic diseases: European Medicines Agency (EMEA). Committee for Medicinal Products of Human Use; 2008. Report No. CHMP/EWP/18504/2006.
232, Pfaar O, Demoly P, Gerth van Wijk R. et al. Recommendations for the standardization of clinical outcomes used in allergen immunotherapy trials for allergic rhinoconjunctivitis: an EAACI Position Paper. *Allergy* 2014.69: 854 – 867
233. Burks AW, Calderon M, Casale Th. et al Update on allergy immunotherapy: American Academy of Allregy, Asthma & Immunology/ European academt of Allergy and Clinical Immunology/ PRACTAL consensuss. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131: 1288 – 96.
234. Willsin DR. Torres-Lima M, Durhan S. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis: systemic revew and meta – analysis. *Allergy.* 2005; 60: 4-12.

235. Compalati E, Penagos M, Tarantini D. et al. Specific immunotherapy for respiratory allergy: state of the art according to current meta-analyses. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2009; 102: 22-28
236. Pfaar O, Klimek L. Clinical outcome measures of specific immunotherapy. Allergo J 2007; 16:576-581.
237. Bousquet J, Lund VJ, Van Cauwenberge P et al.Implementation of guidelines for seasonal allergic rhinitis:a randomized controlled trial*. Allergy* 2003: 58: 733–741
238. Canonica GW, Baena-Cagnani CE, Bousquet J, *et al*. Recommendations for standardization of clinical trials with allergen specific immunotherapy for respiratory allergy: a statement of a World Allergy Organization (WAO) taskforce. *Allergy* 2007; 62:317-324.
239. Ciprandi G, Klersy C, Cirillo I et al. Marseglia GL. Quality of life in allergic rhinitis: relationship with clinical, immunological, and functional aspects. Clin Exp Allergy 2007; 37:1528-1535.
240. Didier A, Melac M, Montagut A, *et al*. Agreement of efficacy assessments for five-grass pollen sublingual tablet immunotherapy. Allergy 2009; 64:166-171.
241. Ciprandi G.Klersy C, Cirillo I, et al. Quality of life in allergic rhinitis: relationship with clinical, immunological and functional aspects*. Clin Expre Allergy* 2007; 37: 1528-1535
242. Bousquet Ph, Demoly P, Devillier Ph. Et al. Impact of allergic rhinitis symptoms on quality of life in primary care. *Int Arch Allergy Immunol* 2013; 160; 393-400
243. Guyatt GH, Oxman AD, Vist G, et al. Rating quality of evidence and strength of recommendations GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008;336:924–926.
244 Briado F, Bousquet P. J. Brzova Z. et al. Specific recommendations for PROs and HRQoL assessment in allergic rhinitis and/or asthma: a GA2LEN taskforce position paper*. Allergy* 2010: 65; 959 – 968
245. Biardiani. I, Puggioni F, Menoni S. et al. Patient knowledge, perceptions, expectations ans satisfaction on allergen-specific immunotherapy: A survey. *Resp Med*; 2013;:107; 361 – 367
246. Ciprandi G, Incorvaia C, Scurati S, et al.Satisfaction with allergy treatments depends on symptom severity but not on allergen specificity in patients with allergic rhinitis. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2012 Jan-Mar;25(1):307-9.
247. Guillemin F, Bombardier C, Beaton D. Cross-cultural adaptation of health-related quality of life measures: literature review and proposed guidelines. *J Clin Epidemiol* 1993; 46(12): 1417-1432
248. ndacott R, Benbenishty J, Seha M. Preparing research instruments for use with different cultures. *Intens and Crit Care Nursing* 2010; 26:64-68.
249. Новакова С,. Димитрова Д. Масалджиева Р. и съавт. Валидиране на въпросник за оценка на контрола на алергичен ринит на български. *Торакална медицина*. VI .2014; 1: 43 – 49.