

**МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ
КЛИНИЧЕН ЦЕНТЪР ПО АЛЕРГОЛОГИЯ**

Силвия Михайлова Новакова

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

Автореферат

на дисертационен труд

за присъждане на научна и образователна

степен ”ДОКТОР”

**В ОБЛАСТ НА ВИСШЕ ОБРАЗОВАНИЕ 7. ЗДРАВЕОПАЗВАНЕ И
СПОРТ,**

**ПРОФЕСИОНАЛНО НАПРАВЛЕНИЕ 7.1. МЕДИЦИНА
НАУЧНА СПЕЦИАЛНОСТ „ИМУНОПАТОЛОГИЯ И
АЛЕРГОЛОГИЯ”**

Научен ръководител:

Доц. д-р Мария Тончева Стаевска, дм

**София
2017 год.**

**МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ
КЛИНИЧЕН ЦЕНТЪР ПО АЛЕРГОЛОГИЯ**

Д-р Силвия Михайлова Новакова

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

Автореферат

на дисертационен труд

за присъждане на научна и образователна степен

”ДОКТОР”

Научен ръководител:

Доц. д-р Мария Тончева Стаевска, дм

Научно жури:

Вътрешни членове:

Проф. д-р Васил Димитров Димитров, дм

Доц. д-р Мария Тончева Стаевска, дм

Външни членове:

Акад. проф. д-р Богдан Николов Петрунов, дмн

Доц. д-р Ваня Маринова Цветкова – Вичева, дм

Доц. д-р Георги Стоянов Николов, дм

**София
2017 год.**

Дисертационният труд е написан на 165 сандартни страници А4. Онагледен е с 20 фигури, 16 таблици и 6 приложения. Цитирани са 249 литературни източника, от които 7 - на кирилица и 242 – на латиница.

Във връзка с дисертационния труд са направени 10 публикации в списания и 5 научни съобщения на международни конгреси.

Защитата на дисертационния труд ще се проведе на 22.11.2017 год. от 10.30 ч. в аудоторията на Клиничен Център по Алергология на открито заседание на научното жури.

Докторантът е зачислен към Клиничен Център по Алергология на Медицински Факултет при Медицински Университет - София със Заповед № РК 36 – 2991/25.11.2016 год на Ректора на МУ – София.

Дисертационният труд е обсъден, одобрен и насрочен за защита от разширен катедрен съвет на Клиничен Център по Алергология, проведен на 12.07.2017 год.

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

Лорд Келвин

Съдържание:

	стр.
Увод	6
Цел	8
Задачи	8
Материал и Методи	11
Резултати и Обсъждане	18
I. Характеристика на пациенти с новодиагностициран алергичен ринит ...	18
II. Ефект на сублингвална имунотерапия върху тежестта на алергичен ринит	26
III. Ефект на сублингвална имунотерапия върху качество на живот при алергичен ринит.....	31
IV. Удовлетвореност на пациенти с алергичен ринит от сублингвална имунотерапия.....	37
V. Контрол на алергичен ринит от сублингвална имунотерапия	43
Генерални изводи	45
Приноси	46
Списък на публикации свързани с дисертационния труд	48

Увод

Алергичните заболявания представляват глобален здравен проблем. Доказана е тенденция за епидемичното им нарастване както в развитите, индустриализирани държави, така и в развиващите се страни през последните две десетилетия. Високата честота и сериозният ефект върху качеството на живот ги превръща в значимо социално – икономическо бреме. До 40% от световната популация е засегната от едно или повече алергични заболявания. 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 на алергичния ринит 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 сенсibiliзация. Сублингвалната имунотерапия е по – нова форма на имунотерапия, чиято клинична 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. Бяха изследвани изключително важни клинични изходи като - качество на живот, контрол и тежест на заболяването и удовлетвореност от лечение. Някои от тези изходи се оказаха неразработени до момента.

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. Сенсibiliзация 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 фармкотерапията, според препоръката 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 на наблюдението:

проспективно, тип „раелен 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 сенсibiliзация.

Доказването на сенсibiliзация 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.

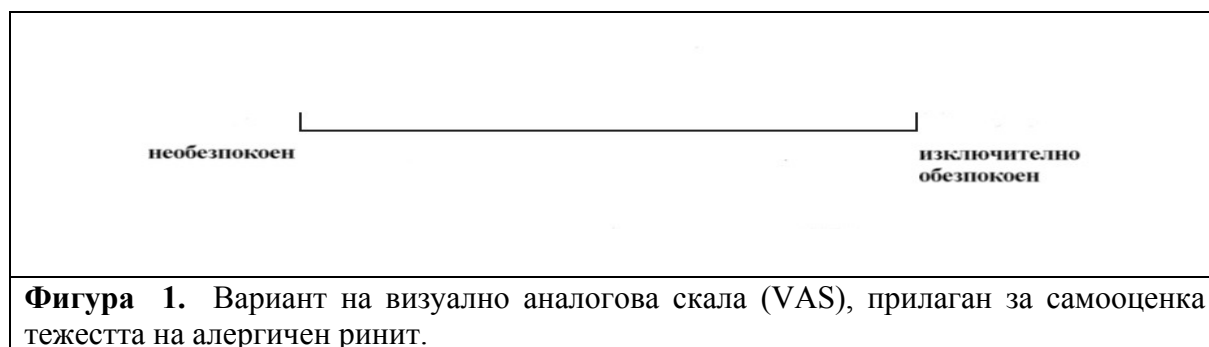
Класифицирането на ринита на „лек” и „умерено тежък/тежък” беше извършено на базата на отговори „да” и „не” на следните твърдения:

- ✓ „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. 1). Стойност по психометричната скала ≥ 5 см. се приема като самооценка за „тежък 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

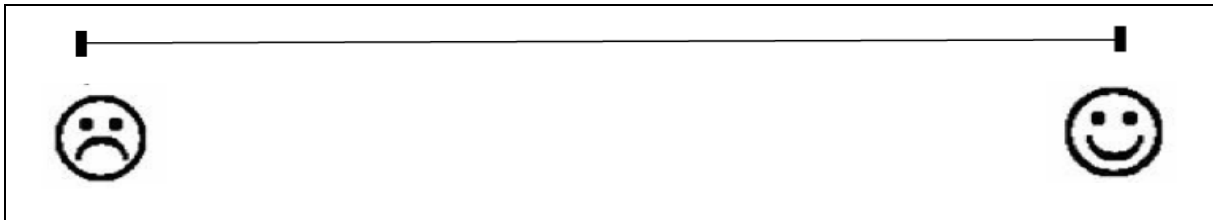
Промяна от 0,5 за всеки отделен домен, както и за общата оценка за качество на живот, която е средно аритметично от резултати на седемте домена, се приема за минимална значима разлика (MID), която е клинически значима.

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

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. 2). 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 2. 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 неалергичен 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 – назална конгестия, кихане, сълзене на очите, ефект върх. у съня, ограничения в дейността и цялостна оценка. За всеки от шестте показателя оценката се дава според пет – пунктска 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.

При пациентите, със сенсбилизация 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 беше изготвяна от НИЗПБ.

За групата пациенти, сенсibiliзирани 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 сенсibiliзираните към микрокърлежи беше целогодишна, а при групата, сенсibiliзирани 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 1.

2. Тежест на алергичен ринит (по ARIA)

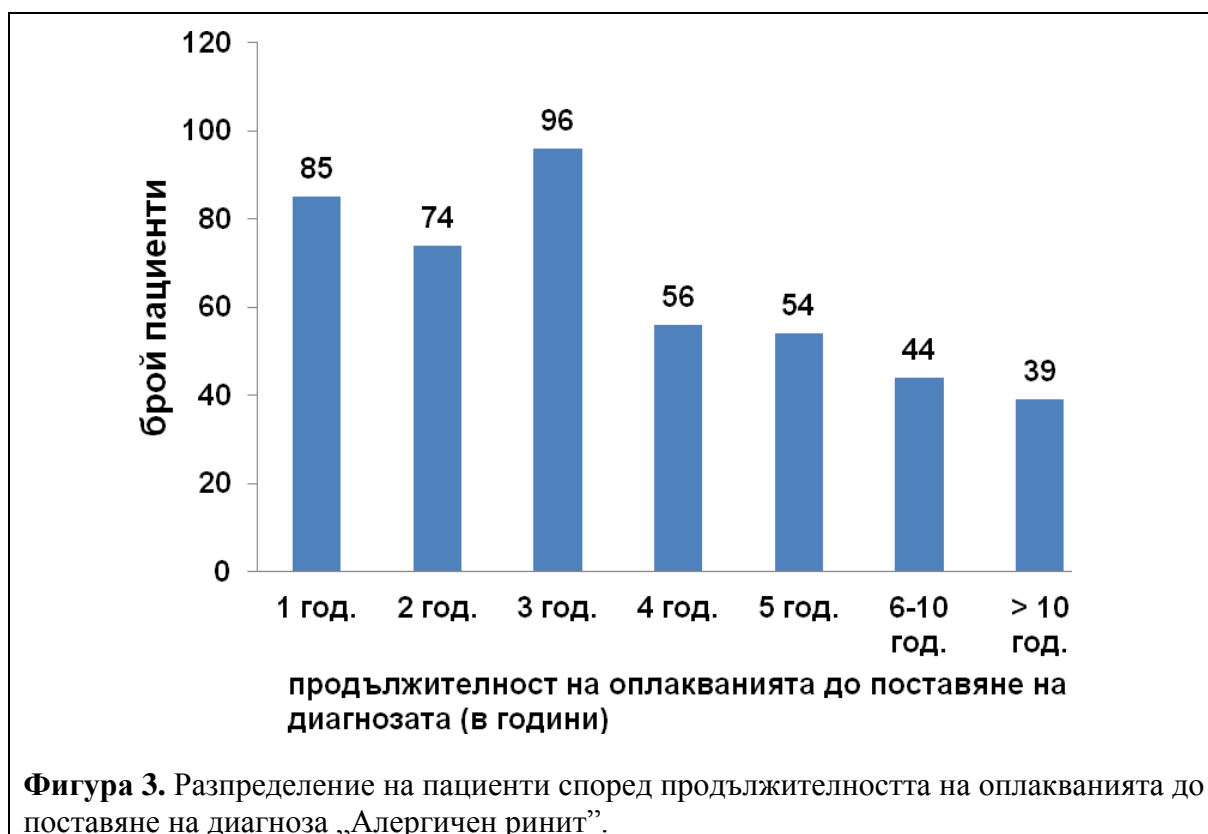
Установено беше, че пациентите с умерено тежък / тежък алергичен ринит са значимо повече спрямо тези с лека форма на заболяването – 347 (77,46%) : 101 (22,54%) / ($p < 0,01$). Значимо по-голям беше броят на пациентите с персистиращ алергичен ринит, спрямо тези с интермитентен: 364 (81,25%) : 84 (18,75%) / ($p < 0,01$). Разпределението на пациентите по тежест на заболяването (по ARIA) е представено в таблица 2.

Полово-възрастово разпределение на пациенти с алергичен ринит (n = брой пациенти)			Таблица 1.
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)

Разпределение на пациенти с алергичен ринит според тежест и продължителност на заболяването (по ARIA класификация)/ (n = брой пациенти).							Таблица 2.		
тежест \ продължителност	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. 3). При 193 пациента (43,08 %) диагнозата беше поставена след четири и повече години на оплаквания.



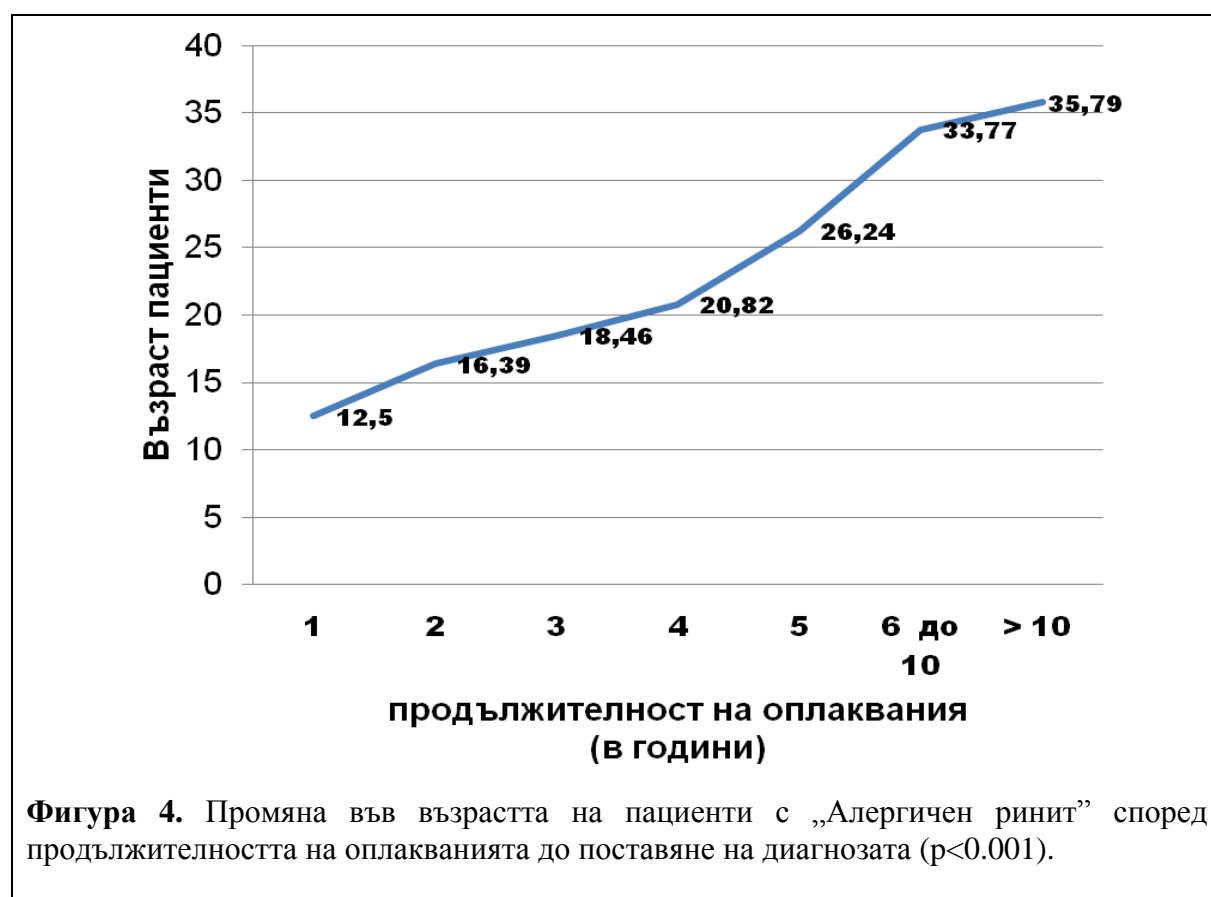
При 83 (18,52 %) пациента оплакванията са продължили десет и повече години до окончателното поставяне на диагнозата.

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 3.; фиг.4).

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 ($p < 0,001$).

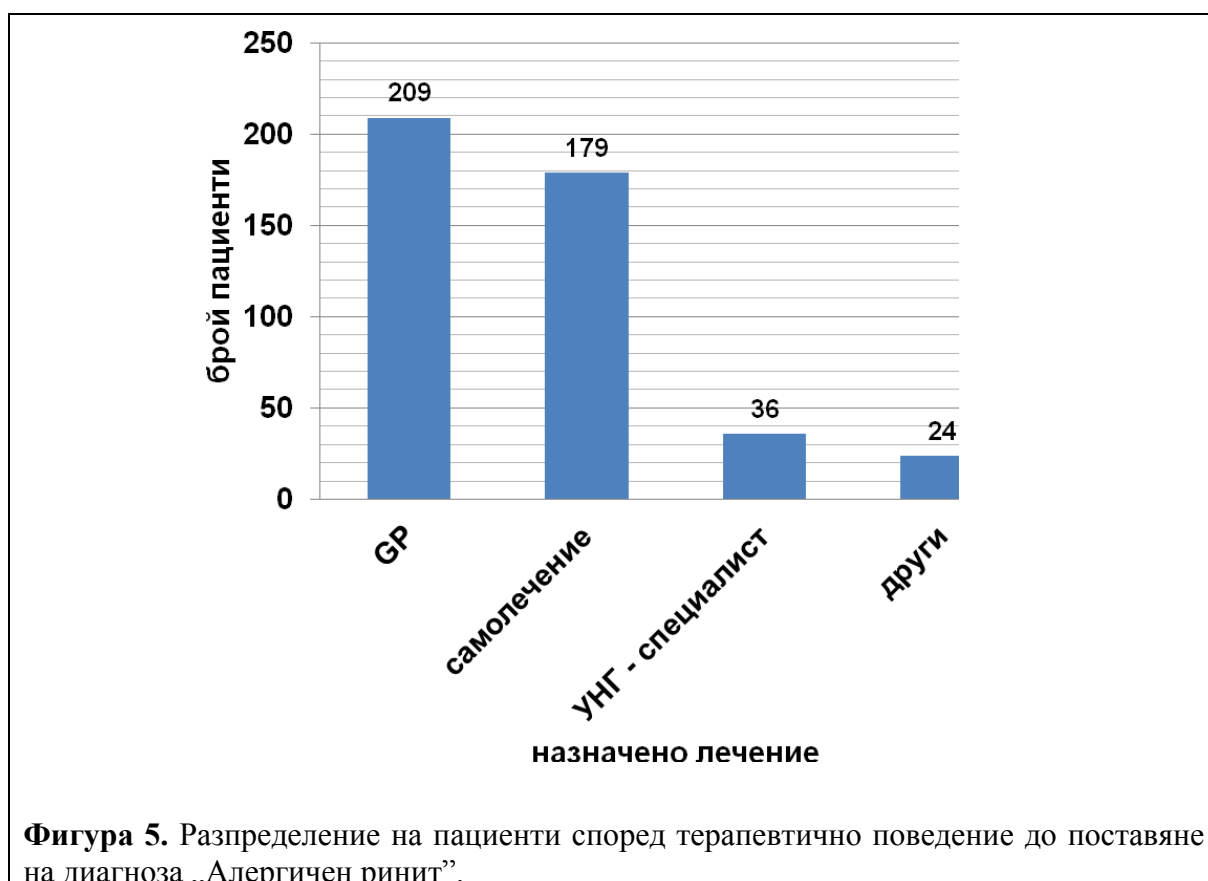
Възраст на пациенти според продължителността на оплакванията до поставяне на диагноза „Алергичен ринит“.			Таблица 3
Продължителност на оплаквания (в години)	Възраст		
	средна	Std. Dev.	Std. Er. Mean
1	12,50	11,35	1,32
2	16,39	11,83	1,37
3	18,46	8,75	1,02
4	20,82	8,72	1,17
5	26,24	10,97	1,49
6-10	33,77	7,90	1,19
> 10	35,79	8,47	1,36



Извършено беше разпределение на пациентите според терапевтичното им поведение до поставяне на диагнозата „Алергичен Ринит” (фиг. 5).

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



4. Вид на сенсibilизация

Установено беше, че при пациентите с алергичен ринит, най-честият вид сенсibilизация е към тревен и житен полен – 216 (48,21%) пациента. При 202 (45,09%) пациента беше установена сенсibilизация към микрокърлежи в домашен прах (табл. 4).

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

От пациентите с доказана сенсibiliзация 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 сенсibiliзация към акари.

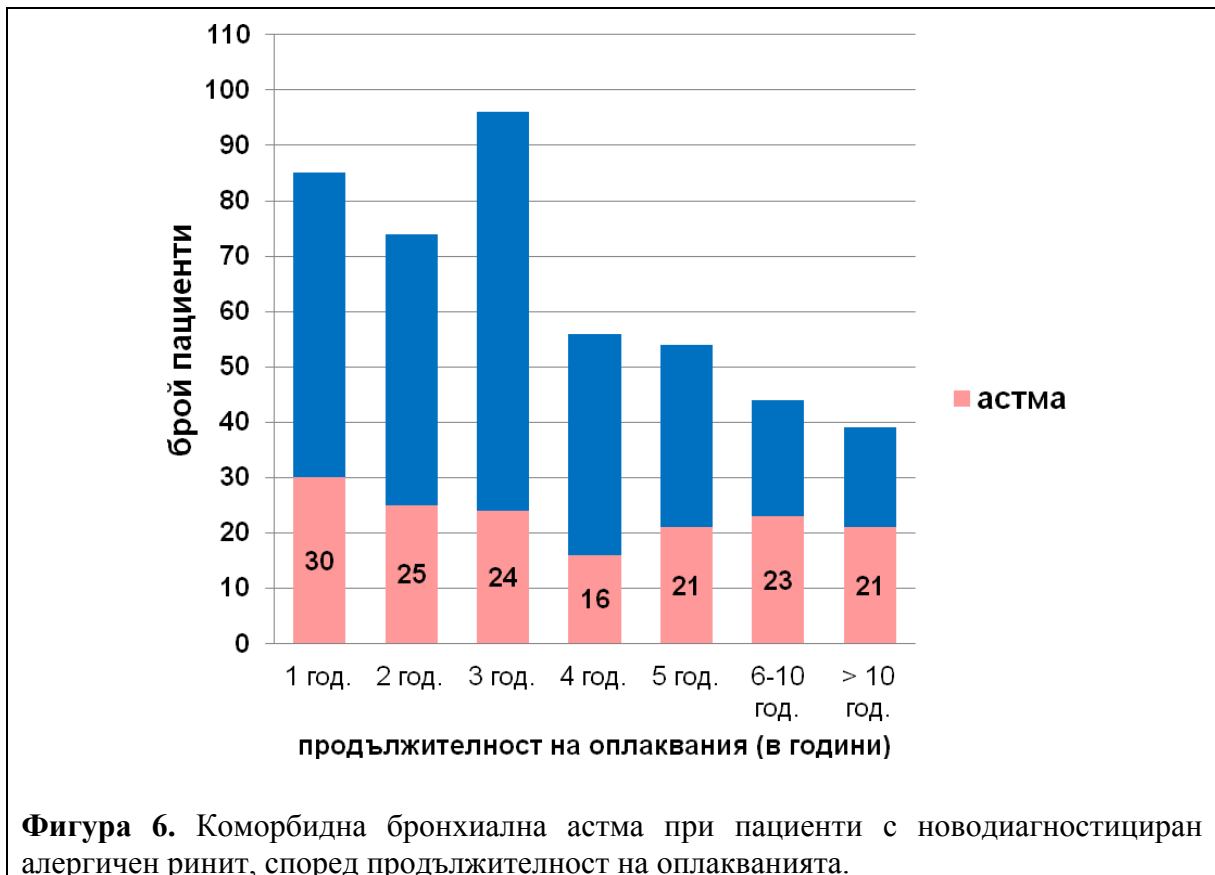
Сенсibiliзация при пациенти с алергичен ринит. [n – брой пациенти] [сборът е повече от 448 поради едновременна сенсibiliзация към повече от един алерген]			Таблица 4
сенсibiliзация	N	%	
акари	202	45,09	
5 треви/4 житни	216	48,21	
дървесни полени	60	13,39	
плесени	90	20,09	
котки и кучета	30	6,69	
<i>Bl. orientalis</i>	15	3,34	
	-	100 %	

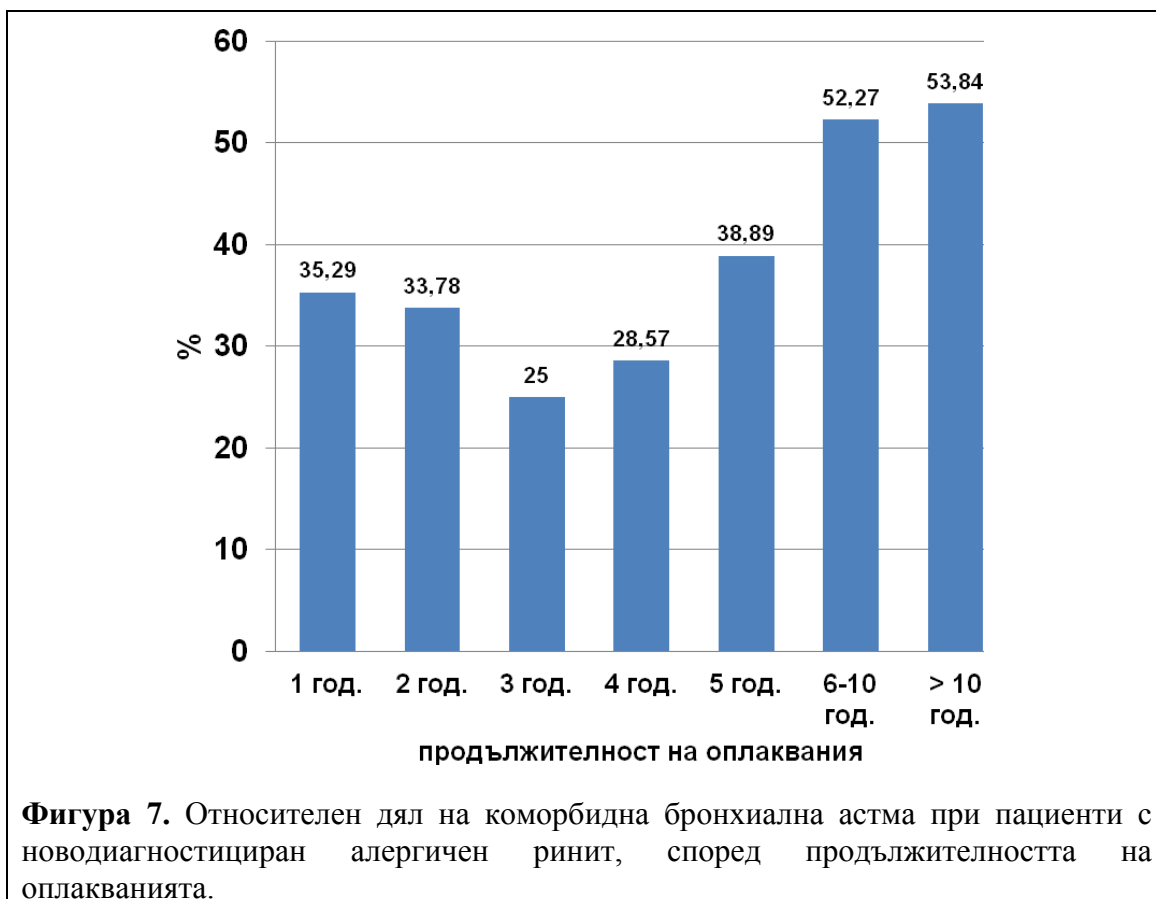
5. Асоцииране на алергичен ринит с бронхиална астма

При 153 (34,15%) пациента беше установено наличие на коморбидна бронхиална астма при диагностициране на алергичен ринит. От тях 79 (51.63%) пациента бяха с установена сенсibiliзация към акари, 31 (20.26%) - със сенсibiliзация към тревен полен и 43 (28.10%) – полисенсibiliзирани. Извършено беше разпределение на случаите според продължителността на оплакванията до поставяне на диагнозата „Алергичен ринит”. Данните са представени на фигура 6.

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. 7).





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 сенсibiliзация 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 сенсibiliзация, пациентите бяха разделени на две:

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

Възрастово-полова характеристика на пациентите, според проведената имунотерапия е представена в табл. 5.

Възрастово-полова характеристика на пациенти със сублингвална имунотерапия.		Таблица 5	
	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

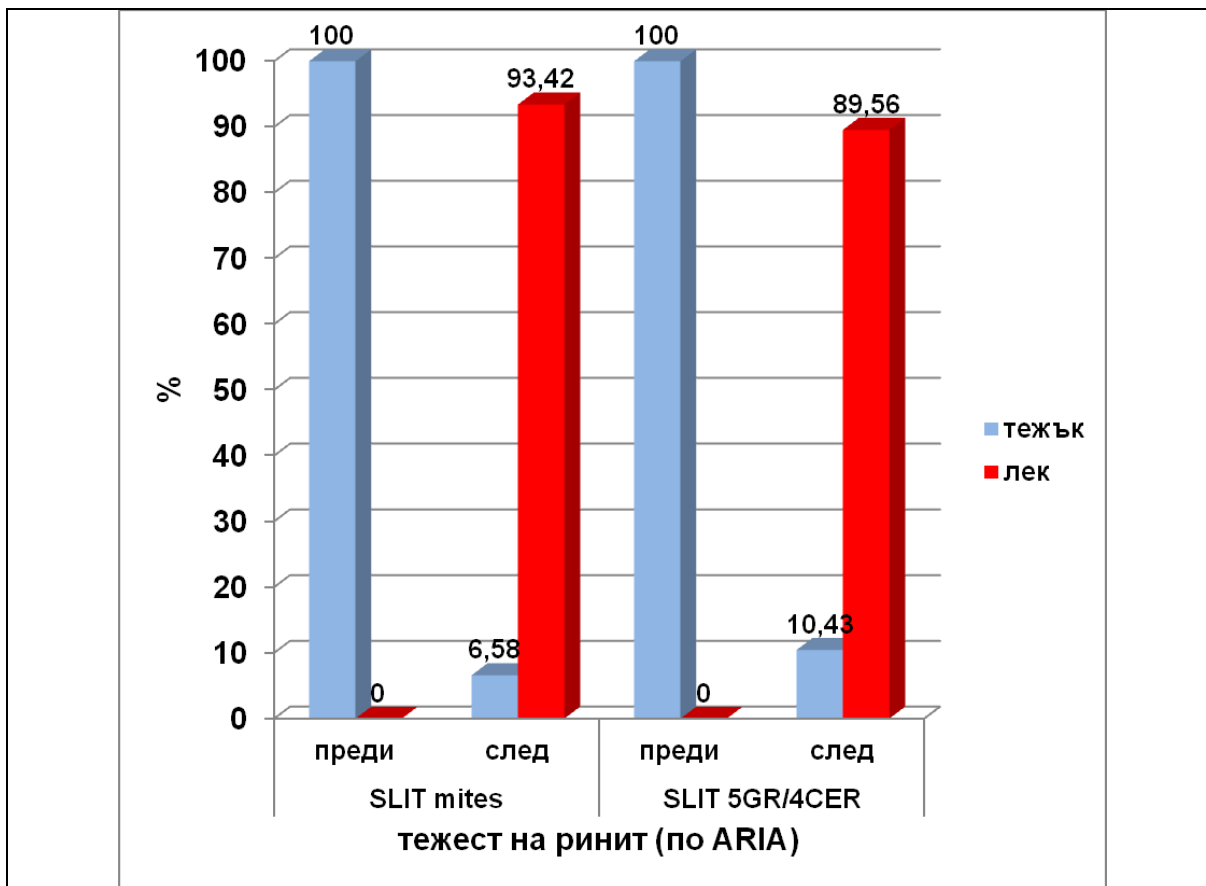
Имуноотерапия, както беше посочено в раздел „Материал и Методи”, беше провеждана само при пациентите с умерено тежък/тежък алергичен ринит по ARIA.

От 115 пациента със сенсibiliзация 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. 6 / фиг. 8).

От 76 пациента със сенсibiliзация 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“.

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

Тежест на алергичен ринит преди и след три-годишен курс на сублингвална имунотерапия: оценка по ARIA / (данните са представени във „%“).							Таблица 6
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 8. 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 сенсibilизация 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

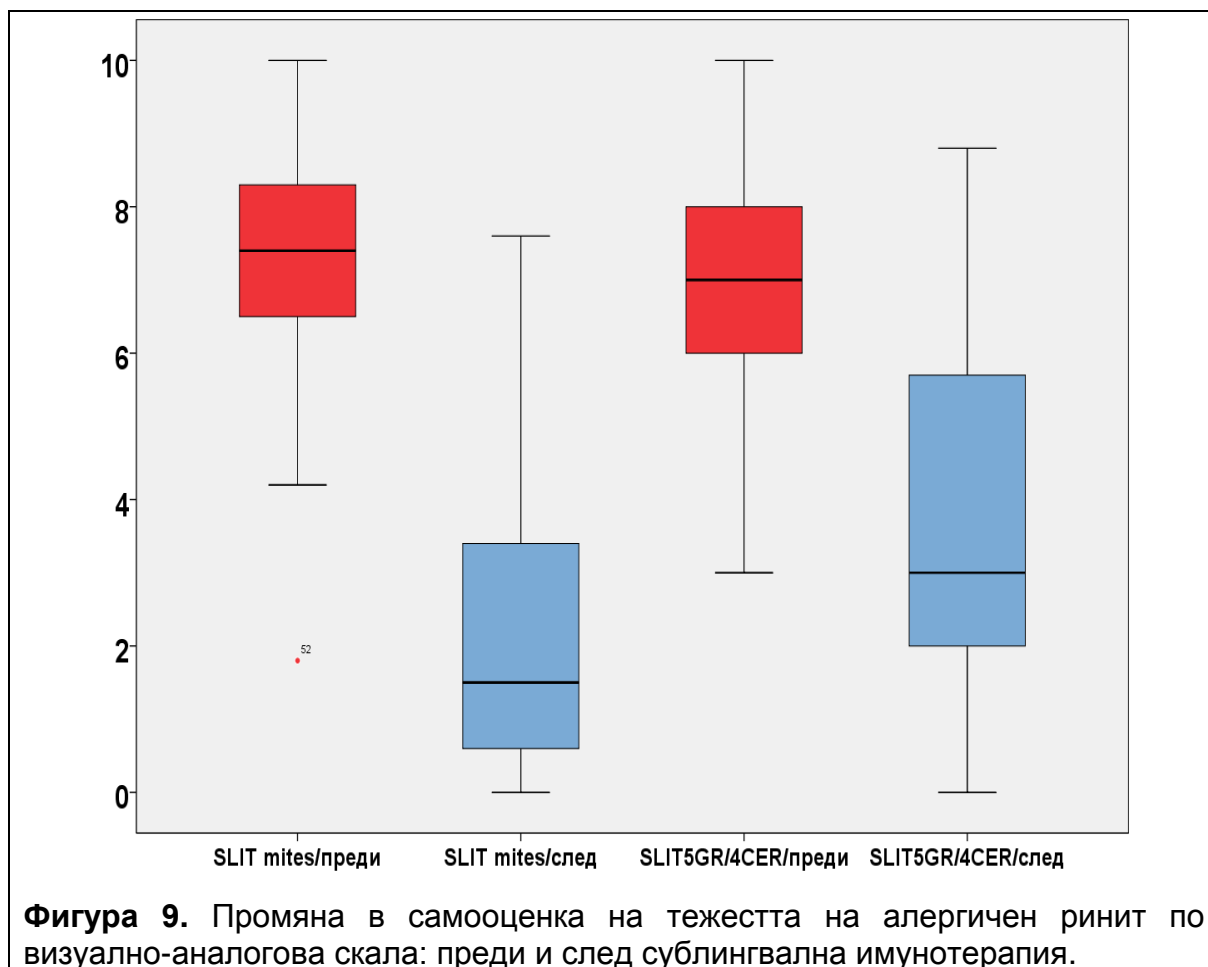
приключване на имунотерапия само 7 пациента (9.21%) бяха самооценили тежестта на ринита като „тежък”, а останалите 69 (90.79%) като „лек”:

От пациентите, сенсibiliзирани 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 показва сигнификантна промяна в тежестта на заболяването от тежка към лека форма след тригодишна сублингвална имунотерапия – както за сенсibiliзираните към микрокърлежи, така и за тези, със сенсibiliзация към 5 треви/4 житни ($p < 0,001$).

Данните от самооценката на пациентите по визуално-аналоговата скала са представени в таблица 7 и фигура 9.

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 7
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		



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 фармкотерапията 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 сенсibiliзация 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 сенсibiliзация 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. 10, табл. 8).

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. 11, табл.9).

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 подобрене 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 ѝ 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.8, табл.9, фиг.10, фиг.11).

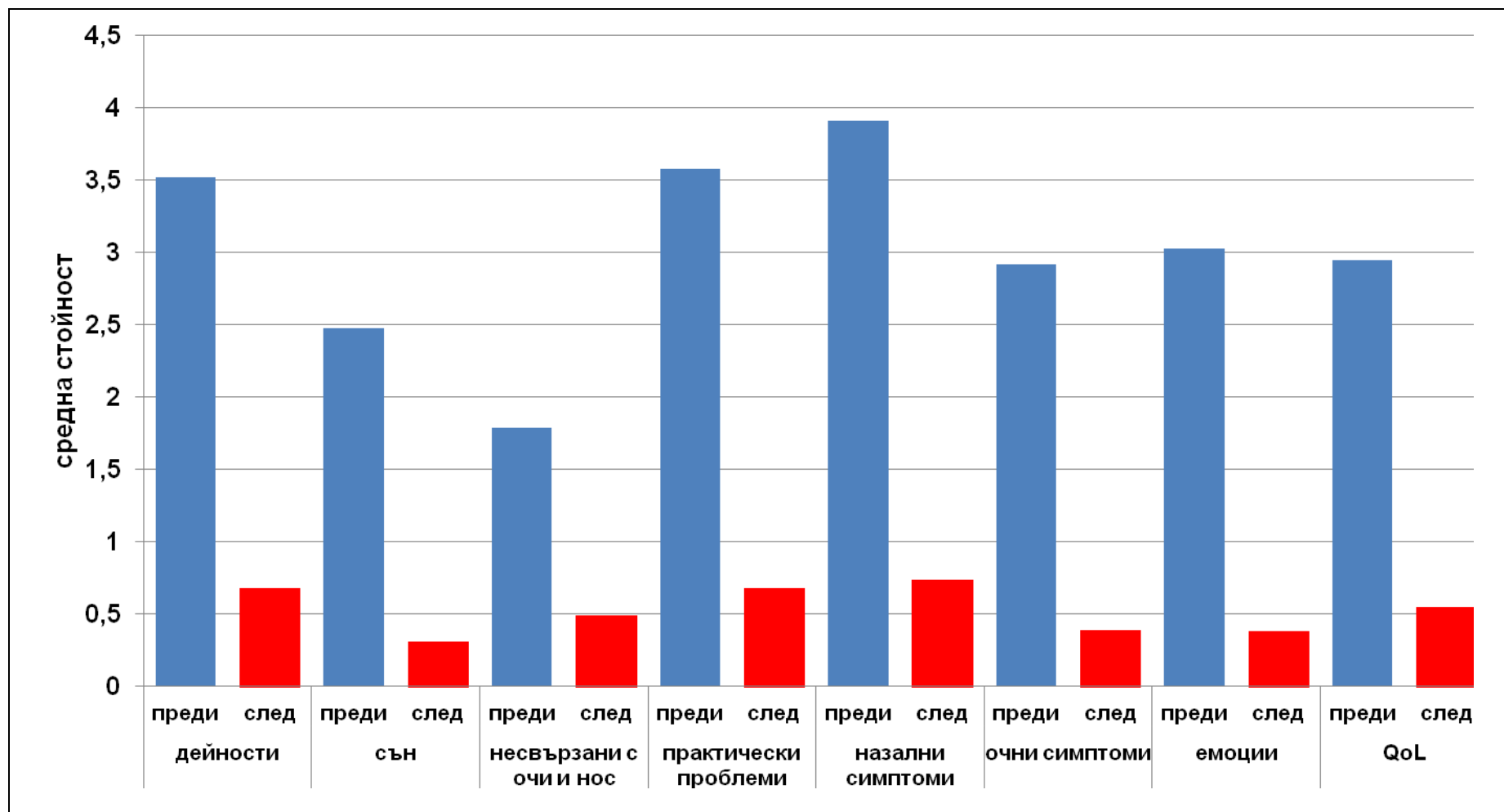
Получените резултати по отношение на ефекта на сублингвалната имунотерапия с екстракт „акари” и „5 треви/4 житни” върху качеството на живот при пациентите с алергичен ринит позволява да се направят следните четири основни извода:

1. Провеждане на ригодишен 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 сублингвална имунотерапия, добавена към фармакотерапията, постига ефективно подобряване на цялостното качество на живот при пациенти с алергичен ринит, сенсibiliзирани към микрoкърлежи и към 5 треви/ 4 житни.

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 8.

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

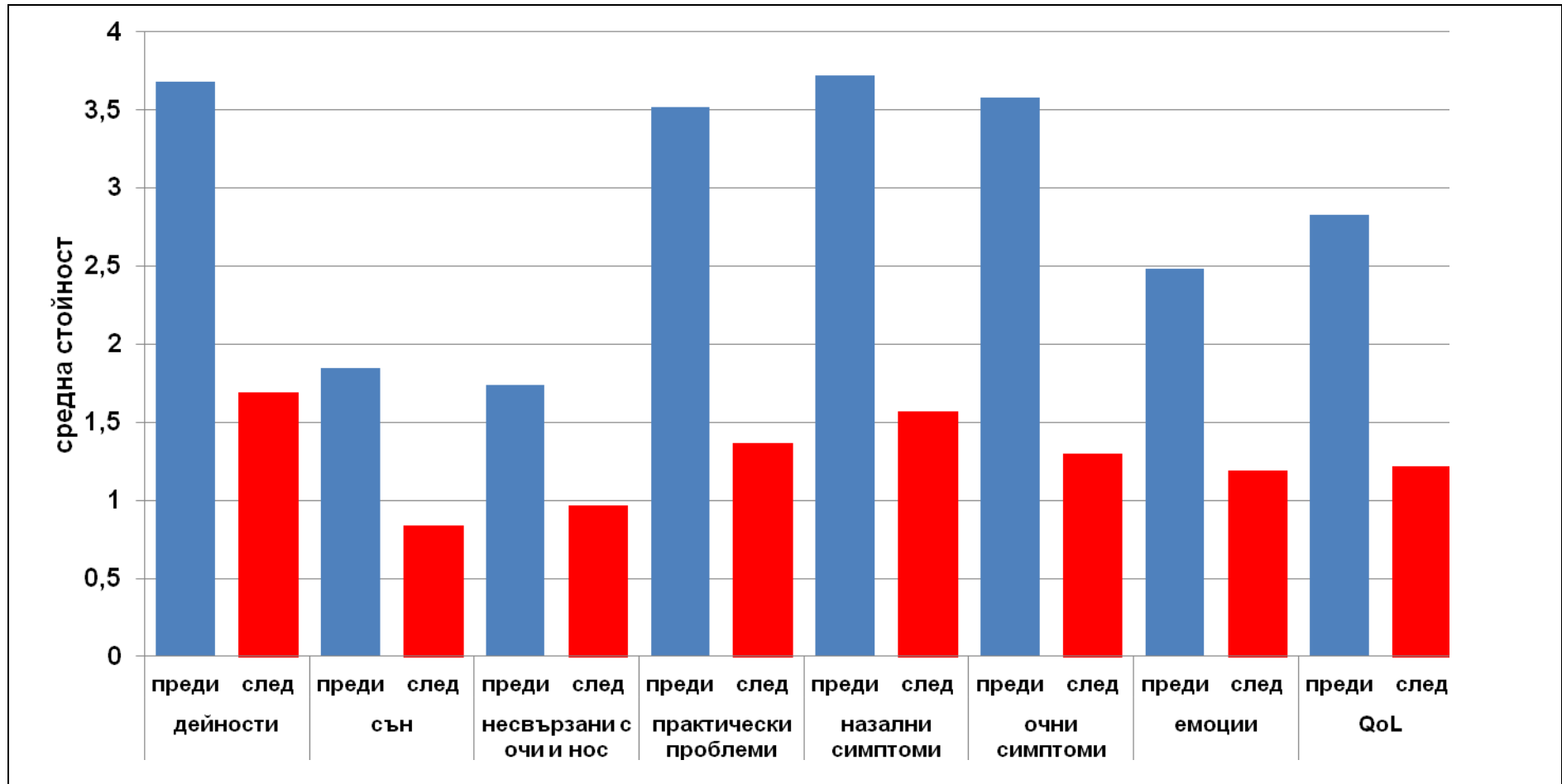


Фигура 10. Промяна в показатели, определящи качество на живот: преди и след сублингвална имунотерапия (SLIT акари), оценени чрез RQLQ.

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 9 .

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



Фигура 11. Промяна в показатели, определящи качество на живот: преди и след сублингвална имунотерапия (SLIT 5трев/4житни), оценени чрез RQLQ.

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.10, фиг. 12 и фиг. 13.

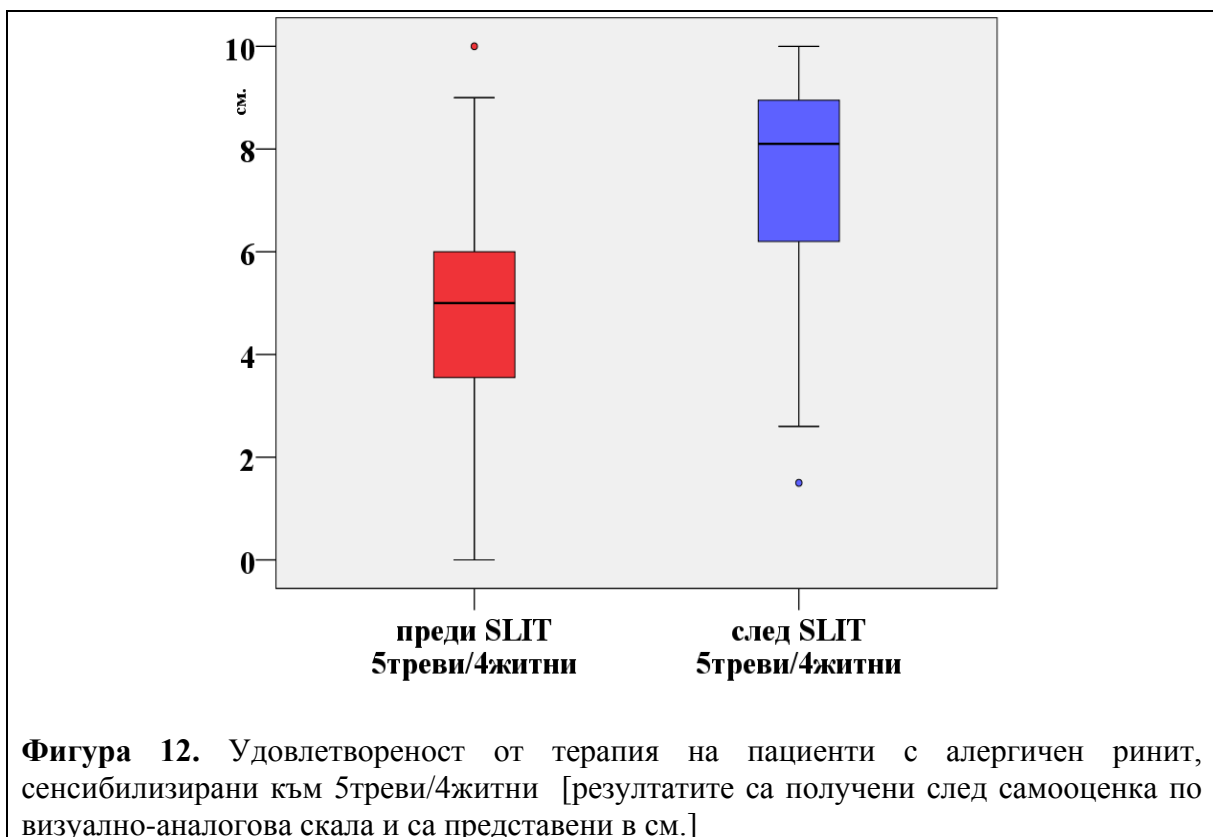
Удовлетвореност от лечение на пациенти с алергичен ринит преди и след сублингвална имунотерапия / [резултатите са получени след самооценка по визуално-аналогова скала и са представени в см.] Таблица 10.						
Вид SLIT	удовлетвореност	средно	SD	sem	t	P
5треви/ 4житни	преди SLIT	4,80	2,16	0,23	8,83	< 0,001
	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		

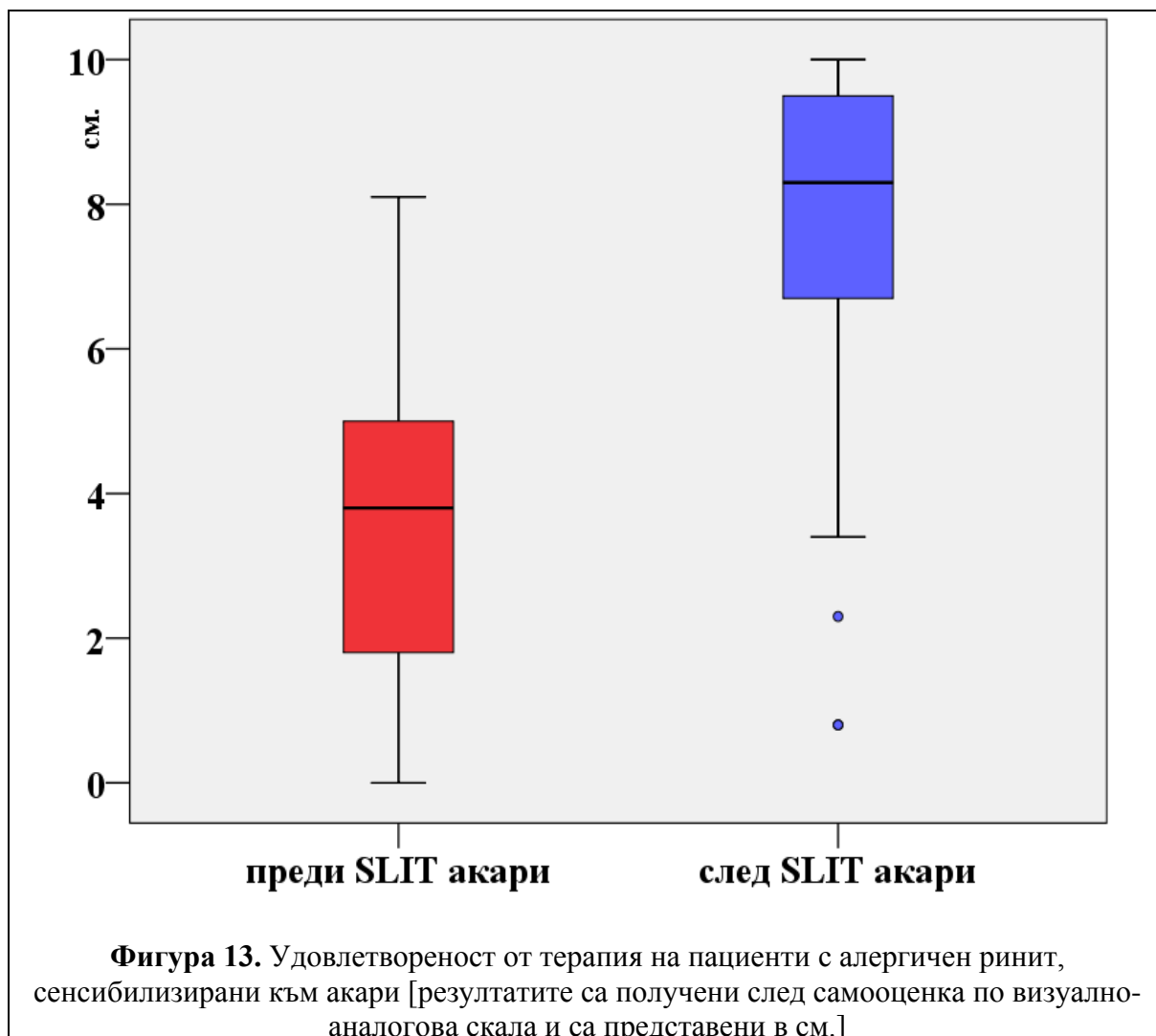
Независимият t-test на Student-Fischer не показва сигнификантно различие в крайната удовлетвореност на пациентите, разделени според признака „вид сублингвална имунотерапия”, съответно SLIT 5треви/4житни и SLIT-акари ($t = 1,03$; $p = 0,72$).

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 показва сигнификанти различия в удовлетвореността от проведена сублингвална имунотерапия между трите групи пациенти, според продължителността на оплакванията им (резултатите са представени в табл. 11. 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 показва сигнификантно различие в крайната удовлетвореност на пациентите, разделени според горния признак. Данните са представени в табл. 12.





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 11**

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		

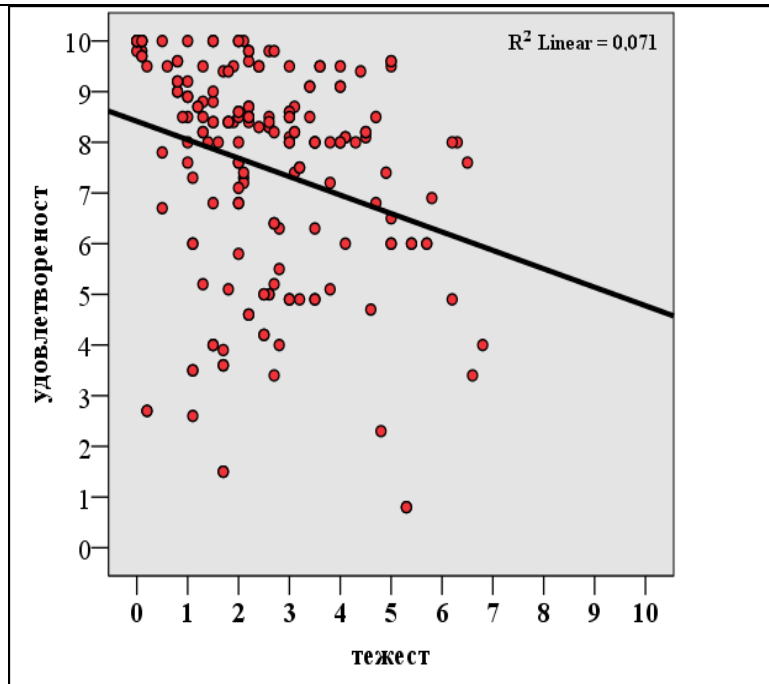
Удовлетвореност при пациенти с алергичен ринит след проведена сублингвална имунотерапия, според признака „пол”/[n – брой пациенти; SD – стандартно отклонение; sem – средна грешка на средна аритметична]. **Таблица 12**

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		

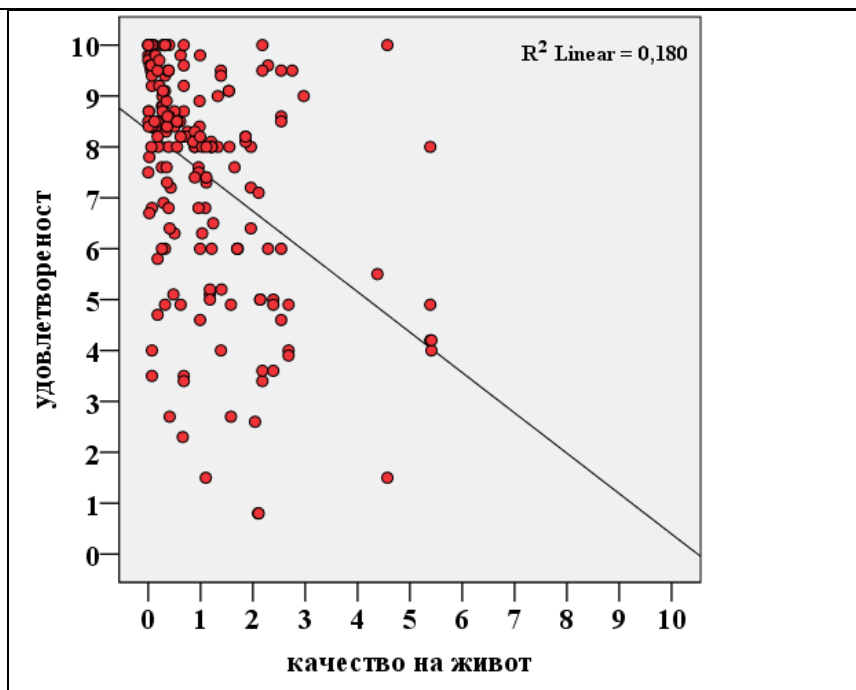
На следващо място беше определена зависимостта между удовлетвореност, тежест на заболяването и качество на живот при пациентите с алергичен ринит след проведена сублингвална имунотерапия. Това беше осъществено чрез корелационен анализ, при изчисляване на коефициента на Пирсон – Браве.

Между удовлетвореност и тежест на заболяването след сублингвална имунотерапия беше установена обратна корелационна връзка, със значителна сила (коефициент на корелация – $R = 0,69$)/ (фигура 14).

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 15.



Фигура 14. 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 15. 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]

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 фармакотерапията.
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

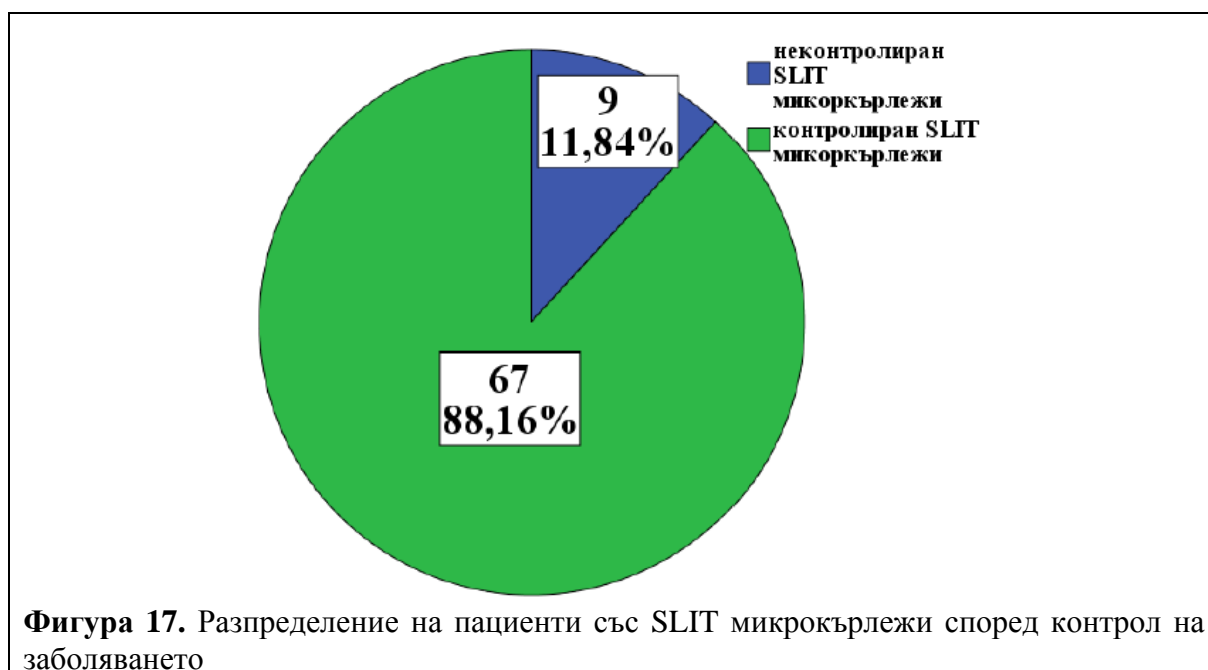
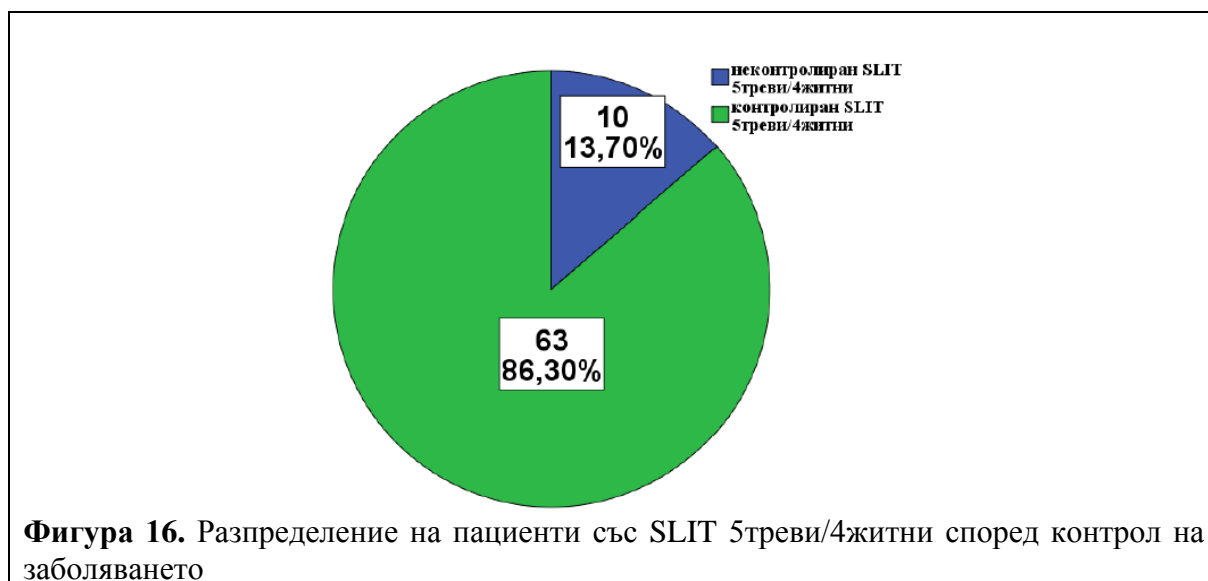
Оценката на контрола на алергичния ринит от проведена тригодишна сублингвална имунотерапия беше осъществена при 149 (78,01 %) пациента [76 пациента - SLIT микрокърлежи; 73 пациента – SLIT 5треви/4житни] . При 42 (21,91 %) от пациентите, всичките провели сублингвална имунотерапия с 5треви/4житни, контролът 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. 13, фиг 16, фиг. 17.

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. Добавянето на сублингвална имунотерапия към фармкотерапията постига контрол при повече от 85 % от пациентите с алергичен ринит.

Разпределение на пациенти с алергичен ринит според контрола на заболяването след тригодишна сублингвална имунотерапия.			Таблица 13.
Вид на сублингвална имунотерапия	контролиран	неконтролиран	общо:
СЛИТ микрокърлежи	67 (88.16%)	9 (11.84%)	76
СЛИТ 5тревни/4житни	63 (86.30%)	10 (13.70%)	73
Общо:	130 (87.25%)	19 (12.75%)	149



ГЕНЕРАЛНИ ИЗВОДИ.

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

1. Най-честата сенсibiliзация 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 фармкотерапия, сигнификанто повлиява (намалява) тежестта на алергичен ринит след три годишен курс на лечение.
3. Добавянето на сублингвална имунотерапия в лечението на алергичен ринит постига ефективно подобряване на цялостното качество на живот при пациентите, сенсibiliзирани към микрокърлежи и към тревен полен.
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 RСAT 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 сенсibiliзация към акари и тревен полен постига контролна симптомите при повече от 85 %.

ПРИНОСИ:

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.

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, сенсibiliзация, тежест на заболяването, продължителност на симптомите до диагностицирането, както и коморбидност. 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.

Списък на публикации свързани с дисертационния труд:

1. Новакова, С. Алергичен ринит - качество на живот : Част I. // *Алергии, хиперсензитивност, астма* , 10, 2013, 1, 15-21.
2. Новакова, С. Алергичен ринит - качество на живот : Част II. // *Алергии, хиперсензитивност, астма* , 10, 2013, 1, 37-43.
3. Новакова, С., Димитрова Д, Т. Попов, В. Димитров. Валидиране на въпросник за оценка на контрола на алергичен ринит на български. // *Торакална медицина* , 6, 2014, 1, 43-49.
4. Новакова, С. Алергичен ринит - често недооценен и недиагностициран. // *Алергии, хиперсензитивност, астма* , 12, 2015, 1, 53-58.
5. Новакова, С. Контрол на алергичния ринит - значение и възможности за оценка. // *Алергии, хиперсензитивност, астма* , 12, 2015, 1, 22-31.
6. Novakova S, Yoncheva M, Stoykova M. et al. Characteristics of sensitization among children with allergic rhinitis. *Merit Research Journal of medicine and Medical Sciences*. 2015: 3(5); 196 – 201.
7. Novakova S. Sensitization to *Alternaria* in children with newly diagnosed allergic rhinitis. *Science and Technologies: Volume V*, 2015
8. Новакова, С., П. Яковлиев. Клиничен анализ на пациенти с новодиагностициран алергичен ринит. // *Алергии, хиперсензитивност, астма* , 13, 2016, 1, 61-67.
9. Novakova S., Novakova P, Yoncheva M. Characteristic of sensitization among adults with allergic rhinitis. *Science and Technologies: Volume VI*, 2016
10. Novakova S, Yakovliev P, Hristova-Savova M, et al. Assessment of satisfaction with 5 grasses/4 cereals sublingual immunotherapy in allergic rhinitis patients. *Science and Technologies: Volume VI*, 2016.