

patients, the comparison group) received Bromhexine. The patients in both groups were comparable by age and sex. The patients treated with Ascoril showed the disappearance of cough symptoms 3 – 4 days earlier than the patients in the comparison group ( $p < 0.05$ ). The total score assessment of clinical symptoms during the treatment demonstrated the administration of Ascoril promoted the effectiveness of therapy, which was found significantly higher than in the 2<sup>nd</sup> group ( $p < 0.05$ ). We can conclude Ascoril reduces the duration of the disease, cut down the need in antibiotics, lowers the manifestations of bronchial hyper reactivity, and promotes faster clinical recovery, the last but not the least, it is safe.

DOI 10.31718/2077-1096.20.4.48

УДК 616.211-002-056.1-085.37

**Зубченко С.О.**

## **ДОСЛІДЖЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ АЛЕРГЕНІМУНОТЕРАПІЇ У ПАЦІЄНТІВ З АЛЕРГІЧНИМ РИНИТОМ**

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

*Алергенімуноterapia належить до числа ефективних способів лікування багатьох алергічних хвороб. Принцип алергенімуноterapia полягає у досягненні толерантності до причинних алергенів. Ефективність алергенімуноterapia залежить від правильного діагностичного підходу, якості вакцини та комплаєнсу пацієнта тощо. Проаналізовано ефективність алергенімуноterapia з використанням сублінгвального і субкутанного способів введення у пацієнтів з алергічним ринітом. Групу дослідження склали 236 пацієнтів з алергічним ринітом, 126 (53,4%) жінок і 110 (46,6%) чоловіків, віком  $32,6 \pm 2,4$  років. Виконували клініко-лабораторні обстеження, інструментальні, цитологічні, специфічні алергологічні дослідження (загальний IgG4, шкірні прик-тести, молекулярні дослідження ALEX. Ефективність алергенімуноterapia оцінювали за допомогою комбінованої оцінки симптомів і потреби у медикаментах. За результатами шкірних прик-тестів визначено: у 163 (69,0%) – полісенсibiliзація, в 61 (25,8%) осіб – моносенсibiliзація, у 12 (5,2%) шкірні прик-тести були від'ємними. Компонентні дослідження ALEX виконали 52 осіб. Визначено, що найпоширенішими мажорними компонентами були Phl p 1, 69,2%, Lol p 1, 57,7%, Der f 2, 48,1%, Der p 2, 42,3%, Bet v 1, 34,6%. У 9 (17,3%) пацієнтів виявлені мінорні компоненти Phl p 7, Phl p 12. За даними молекулярних досліджень, прогностична ефективність алергенімуноterapia визначена як висока у 41 осіб, і середня - в 9 осіб. Алергенімуноterapia проводили 86 пацієнтам з АР: 37 осіб – сублінгвальним, 49 осіб – субкутаним способами. Визначено достовірне зниження показників загальної оцінки симптомів, медикаментозної потреби та комплексної оцінки, що не залежали від способу введення алерговакцини. Порівняльний аналіз рівнів загального IgG4 до та на третьому році алергенімуноterapia продемонстрував лише тенденцію до підвищення ( $p=0,492$ ). Висновки. Компонентний метод діагностики має велике значення у виборі стратегії лікування пацієнтів з алергопатологією і прогнозу ефективності алергенімуноterapia. Алергенімуноterapia незалежно від способів її введення демонструвала високу клінічну ефективність у пацієнтів з алергічним ринітом, що підтверджувалось критеріями комбінованої оцінювання. Визначення рівнів загальних IgG4 не несуть достовірної діагностичної значимості як біомаркерів імунологічної відповіді на алергенімуноterapia.*

Ключові слова: алергічний риніт, алергенімуноterapia, молекулярна діагностика, оцінка ефективності.

*Дана робота є фрагментом НДР «Прогнозування розвитку вірус-індукованих фенотипів імунозалежних хвороб з персоналізацією їх діагностики та лікування», № держ. реєстрації 118Ш00110.*

### **Вступ**

За даними багатьох досліджень, рівень захворюваності на алергічні хвороби (АХ) з кожним роком зростає, причому, як в економічно розвинених країнах, так і на територіях з низьким соціальним рівнем [1, 2]. У сучасній медичній галузі відводиться провідне місце досягненням і проблемам лікування АХ [3, 4]. Незважаючи на всі успіхи медичної науки, сьогодні можна говорити не про виліковування пацієнтів з АХ, а лише про досягнення ними короткочасної або довготривалої ремісії алергопатології [5]. Власне перше можливе завдяки фармакотерапії, а останнє – алергенімуноterapia (АІТ) [6]. На сьогодні доведено, що АІТ належить до числа ефективних способів лікування таких IgE-опосередкованих захворювань, як атопічна брo-

нхіальна астма (БА), алергічні риніти (АР) викликані сезонним впливом пилоквих алергенів (інтермітуючий) чи побутовими алергенами, в т.ч. кліщів домашнього пилу (КДП), лупи тварин, алергенами плісняви (персистуючий), атопічний дерматит (АД), інсектна алергія [7, 8]. Перевагами АІТ над фармакотерапією є не лише можливість отримати тривалу ремісію АХ з повною відсутністю симптомів, запобігти переходу більш легких клінічних проявів у тяжкі форми хвороби, зберегти працездатність пацієнта, зменшити його потреби у симптоматичних препаратах, але й підвищити якість життя хворих тощо. Основний принцип АІТ полягає у введенні хворому причинно-значущих антигенів (АГ), які визначаються як етіологічний чинник даної алергопатології, починаючи зі субпорогових доз, що не спричи-

нюють клінічного ефекту - розвитку клінічних проявів захворювання. Потім дози АГ поступово підвищують і збільшують інтервали між їх введенням, за рахунок чого формується стан толерантності до відповідних АГ, що й проявляється тривалою ремісією АХ [9, 10]. Проте схеми введення АГ і способи введення препарату сьогодні є різними і залежать, у першу чергу – від вибору алерговакцини. Аналогічно, як і ефективність АІТ залежить від правильного діагностичного підходу, якості вакцини та комплаєнсу пацієнта тощо [11, 12, 13]. На сьогодні описані та регулярно тривають різні дослідження ефективності АІТ, а також ведеться пошук надійних критеріїв її оцінки. Власне робочою групою експертів European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) узагальнені результати багатьох досліджень, проаналізовані недоліки і переваги оцінювання ефективності АІТ і запропоновані якісні критерії для такої оцінки [14].

### **Мета роботи**

Проаналізувати ефективність АІТ з використанням різних способів введення алерговакцини (СЛІТ і СКІТ) у пацієнтів з АР.

### **Матеріали та методи дослідження**

Дослідження проводилось відповідно до 7-го перегляду принципів Гельсінкської декларації прав людини (2013), Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину та відповідних законів України. У рандомізований спосіб обстежено 858 хворих, які звернулись на консультативний прийом на кафедрі клінічної імунології та алергології ЛНМУ ім. Данила Галицького впродовж 2016-2017 років із попередньою стратифікацією за наявністю алергічної симптоматики. Всім пацієнтам проводили комплексне клініко-лабораторне обстеження, інструментальні, цитологічні та специфічні алергологічні дослідження.

Клінічний діагноз АР визначався за критеріями Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA, 2016). На підставі позиційного документу у 236 (27,5%) осіб був верифікований АР, з них у 36 хворих у коморбідності з іншою алергопатологією (БА/АД). Серед них 126 (53,4%) жінок і 110 (46,6%) чоловіків, віком  $32,6 \pm 2,4$  років. ШПТ виконували екстрактами респіраторних алергенів (Immunotek, Іспанія) [15]. Рівень загального сироваткового IgE і специфічних IgE до компонентів алергенів визначали за допомогою колориметричного ферментного аналізу (Macro Array Diagnostic) ALEX, Австрія [16]. Визначення загального IgG4 проводили методом імуноферментного аналізу з використанням тест-систем «Euroimmun» згідно з інструкцією фірми-виробника. Оцінку функції зовнішнього дихання проводили за допомогою діагностичного комплексу Спектр+ з блоком спірографічних сигналів Спіро-Спектр+ (паспорт СУКС 911118.002-03) «Нейрософт», Харків (Україна). Для СКІТ ви-

користували АЛКСОЇД (суміш полімеризованих екстрактів алергенів), для СЛІТ - спреї сублінгвальний ОРАЛТЕК (Суміш алергенів) і ОРАЛТЕК (Моноалерген), виробництва «Immunotek», Іспанія.

Ефективність АІТ оцінювали за допомогою комбінованої оцінки симптомів і потреби у медикаментах (загальна оцінка симптомів, медикаментозна потреба, комплексна оцінка) [14]. Оцінку симптомів 0–3 (1), прийняту FDA та EMA, проводили за такими критеріями: 0 = відсутність симптомів (або ознак); 1 = легкі симптоми (ознака / симптом чітко присутні, але з мінімальною вираженістю; легко переноситься); 2 = помірна симптоматика (певне відчуття ознаки / симптому, що турбує, але переноситься легко); 3 = тяжкі симптоми (ознака / симптом, який важко переносити; порушує щоденну трудову діяльність і життя і / або сон). Порівнювали щоденні симптоми до лікування і на третьому році АІТ.

Результати досліджень аналізували з використанням методу варіаційної статистики за допомогою програми STATISTICA 6 (Statsoft, USA) із застосуванням t-критерію Стьюдента.

### **Результати дослідження та їх обговорення**

Верифікацію алергопатології у пацієнтів проводили за наступними клінічними ознаками: у 177 (75,0%) – закладеність носа, у 160 (67,7%) хворих були скарги на періодичне/постійне чихання, у 119 (50,4%) - на періодичну ринорею, у 99 (41,9 %) – свербіж носа/очей, у 74 (31,4%) – ринокон'юнктивіт, 11 (4,6%) – періодична/постійна втрата нюху/смаку, у 35 (14,8%) - сухість шкірних покривів, у 38 (16,1%) – еритематозно-сквамозні висипання на шкірі верхніх кінцівок, верхньої частини грудної клітки, шиї тощо зі свербіжем, у 37 (15,7%) - задишка і відчуття свисту у грудях.

У загальному аналізі крові (ЗАК) у 47 (19,9%) осіб виявлена еозинофілія легкого ступеня (від 0,6 до 1,5 Г/л). У мазку-відбитку слизової порожнини носа у 110 (46,6%) осіб виявлена збільшена кількість еозинофілів (від 17,0% до 75,0% у полі зору).

Усім пацієнтам проведені ШПТ екстрактами суміші різних груп респіраторних алергенів. За результатами проведених ШПТ - у більшій половині - 163 (69,0%) пацієнтів виявлена полісенсibilізація – гіперчутливість до кількох груп респіраторних алергенів, відповідно в 61 (25,8%) – моносенсibilізація – гіперчутливість до одного виду алергенів. У 12 (5,2%) пацієнтів результати ШПТ виявились від'ємними. При АР інтермітуючому (сезонному) найчастіше виявлялась сенсibilізація до екстрактів трав (81,3%), весняних дерев (65,7%) бур'янів (51,3%); при персистуючому (цілорічному) АР - КДП (72,9%), домашніх тварин (44,1%). Пацієнтам з полісенсibilізацією і негативними результатами ШПТ для виявлення білків істинної сенсibilізації, вибору правильної тактики лікування і прогнозу ефективності АІТ

було рекомендовано компонентне обстеження ALEX, які згодом виконали 52 осіб [18, 19].

За результатами молекулярних досліджень, лідерами серед мажорних компонентів у пацієнтів групи дослідження були: Phl p 1 (Beta-Expansin) – 69,2%, Lol p 1 (Beta-Expansin) – 57,7%, Der f 2 (NPS2 Family) – 48,1%, Der p 2 (NPS2 Family) – 42,3%, Bet v 1 (PR-10) – 34,6%, Aln q 1 (PR-10) – 32,6%, Fel d 1 (Uteroglobin) – 23,1%, Alt a 1 (Alt a 1-Family) – 15,4%. У 9 (17,3%) пацієнтів виявлені мінорні компоненти Phl p 7 (Polcalcin), Phl p 12 (Profilin). Також за результатами ALEX у 7 (13,5%) пацієнтів з попередніми негативними ШПТ були виявлені харчові алергени - Jug r 4 (11S Globulin), Jug r 6 (7/8S Globulin) та алергени латексу - Hev b 8 (Profilin) тощо, що вказує на важливість діагностики розширеного спектру алергенів [20]. У двох осіб з попередньо негативними ШПТ результати ALEX також виявились негативними. Даних хворих скеровано на додаткові обстеження і консультації інших спеціалістів.

Відомо, що при наявності у пацієнта сенсibilізації лише до первинних видоспецифічних (мажорних) алергенів ефект від АІТ складає 85-90%. Водночас, виявлення значних титрів IgE

до мінорних алергенів на тлі сенсibilізації до головного алергену є предиктором відсутності ефекту АІТ [2, 4, 21].

Тому, на підставі молекулярних досліджень усім пацієнтам, які проходили ALEX, проаналізовано прогностичну ефективність АІТ і визначено, що у 41 особи прогнозується висока (наявність лише мажорних компонентів), а в 9 осіб - середня ефективність АІТ (наявність мажорних і мінорних компонентів). Зауважимо, що пацієнтів лише з мінорними алергенами у групі дослідження не виявлено. Хворі також отримали індивідуальні рекомендації щодо елімінаційної дієти, гігієни побуту, контакту з домашніми тваринами тощо.

Відтак, пацієнтам з моносенсibilізацією (за ШПТ) і полісенсibilізацією призначено АІТ екстрактами різних респіраторних алергенів. Загалом 86 пацієнтів з АР розпочали АІТ, вибір способу введення алерговакцини був за бажанням і можливістю пацієнта - 37 осіб - сублінгвальний, 49 осіб - субкутанний.

Оцінку ефективності проводили за допомогою комбінованої оцінки симптомів і потреби у медикаментах (загальна оцінка симптомів, медикаментозна потреба, комплексна оцінка). Результати подано в таблиці 1.

Таблиця 1  
Комбінована оцінка ефективності алергенімунотерапії:  
загальна оцінка симптомів, потреба в медикаментах, комплексна оцінка

Параметри оцінки	СЛІТ, n=37			СКІТ, n=49		
	До	3-й рік АІТ	p	До	3-й рік АІТ	p
Загальна оцінка симптомів, Me (Q <sub>25</sub> ;Q <sub>75</sub> )	2,5 (2,3;2,7)	0,7 (0,5;1,0)	0,0053	2,5 (2,3;2,6)	0,6 (0,5;0,9)	0,0041
Медикаментозна оцінка, Me (Q <sub>25</sub> ;Q <sub>75</sub> )	2,0 (2,0;3,0)	1,0 (0,0;2,0)	0,0024	2,0 (2,0;3,0)	1,0 (0,0;2,0)	0,0021
Комплексна оцінка симптомів + Медикаментозна оцінка, Me (Q <sub>25</sub> ;Q <sub>75</sub> )	4,7 (4,5;5,5)	1,8 (1,0;2,5)	0,0026	4,6 (4,5;5,5)	1,7 (1,0;2,5)	0,0023

Як видно з таблиці 1, на третьому році проведення АІТ ми спостерігали достовірне зниження показників загальної оцінки симптомів у групі пацієнтів, які отримували СЛІТ 2,5 (2,3; 2,7) бали проти 0,7 (0,5;1,0) балів (p=0,0053) і СКІТ – 2,5 (2,3; 2,6) бали проти 0,6 балів (p=0,0041). Аналогічно достовірною динаміка визначена і для критерію медикаментозної потреби: для групи СЛІТ 2,0 (2,0;3,0) бали проти 1,0 (0,0; 2,0) балів (p=0,0024) і СКІТ – 2,0 (2,0; 3,0) бали проти 1,0 (0,0;2,0) балів (p=0,0021). Відповідні результати продемонстровані і для комплексної оцінки: для групи СЛІТ 4,7 (4,5; 5,5) бали проти 1,8 (1,0; 2,5) балів (p=0,0026) і СКІТ – 4,6 (4,5; 5,5) бали проти 1,7 (1,0; 2,5) балів (p=0,0023). При цьому статистично достовірної різниці між ефективністю СЛІТ і СКІТ за даними критеріями не виявлено. На ефективність лікування вказувало й те, що 63 (73,3%) хворих на АР останні 6-8 місяців не користувались антигістамінними препаратами, інтраназальними кортикостероїдами, а в останній сезон пилкування у пацієнтів з інтермітуючим АР алергічні симптоми були відсутні чи мінімальні, що суттєво зменшило потребу в очних кортикостероїдах.

Таким чином, проведення АІТ за допомогою підшкірного та сублінгвального методів введення у пацієнтів з АР, сенсibilізованих до різних груп респіраторних алергенів продемонструвало високу клінічну ефективність на третьому році лікування, що було підтверджене комплексним критерієм, рекомендованим ЕААСІ.

Проведений також порівняльний аналіз рівнів загального IgG4 до та на третьому році АІТ. Результати дослідження представлені на рисунку 1.

Згідно з отриманими даними, нами виявлено лише тенденцію до підвищення цього показника за цей період з 1,84±0,98 г/л до 1,94±0,93 г/л, p=0,492, що не повністю співпадало з покращенням клінічної симптоматики у пацієнтів груп дослідження. Отримані результати з одного боку демонстрували недостатню діагностичну значимість визначення рівня загального IgG4 як біомаркера імунологічної відповіді на АІТ, причому, незалежно від способу введення алерговакцини, а з іншого – позитивна динаміка підвищення IgG4 вказує на необхідність пацієнтам пройти повний курс лікування (запропоновано 3 роки).

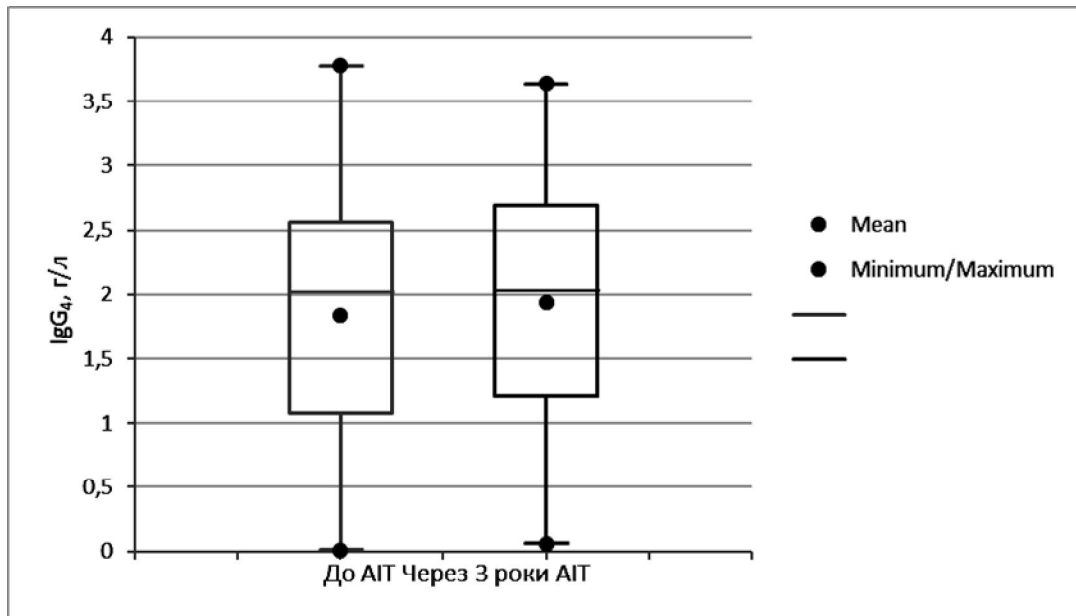


Рис. 1. Результати порівняльного аналізу рівнів загального IgG4 до та на 3-му році АІТ, n=86

### Висновки

1. Поширеність АР серед пацієнтів склала 27,5%, при АР інтермітуючому найпоширенішими алергенами були пилюки трав (відповідно, компоненти Phl p 1, Lol p 1), а при АР персистуючому – алергени КДП (відповідно, компоненти Der f 2, Der p 2).

2. Компонентний метод діагностики має велике значення у виборі стратегії лікування пацієнтів з алергопатологією, прогнозу ефективності АІТ, що диктує необхідність застосовувати набуті знання з молекулярної алергології у практичній роботі лікаря – алерголога на всіх рівнях надання допомоги.

3. Проведення АІТ незалежно від способів її введення (сублінгвального чи субкутанного) демонструє високу клінічну ефективність у пацієнтів з АР, що підтверджувалось критеріями комбінованого оцінювання.

4. Визначення рівнів загальних IgG4 не несуть достовірної діагностичної значимості як біомаркерів імунологічної відповіді на АІТ.

5. У лікуванні пацієнтів важливо використовувати стандартизовані за активністю алерговакцини, які контрольовані на наявність мажорних компонентів, що дозволить досягнути максимально високого ефекту лікування.

Перспективи подальших досліджень полягають в порівнянні оцінки ефективності АІТ за іншими критеріями (наприклад, за рівнем цитокінів, загального IgE, співвідношення sIgE/IgE, анкетною щодо якості життя тощо).

### Література

1. Bae JM, Choi YY, Park CO, Chung KY, Lee KH. Efficacy of allergen-specific immunotherapy for atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Allergy Clin Immunol.* 2013; 132(1): 110-117.
2. Calderon M, Cardona V, Demoly P. EAACI 100 Years of Immunotherapy Experts Panel. One hundred years of allergen immunotherapy. *European Academy of Allergy and Clinical Immunology celebration: review of unanswered questions.* *Allergy.* 2012; 67: 462-76.

3. Vorobeva OV, Gushchin IS. Razvitiye metoda allergen-spetsificheskoy immunoterapii v 20-60-kh godakh XX veka - do obnaruzheniya IgE [The development of the method of allergen-specific immunotherapy in the 20-60s of the XX century - before the detection of IgE]. *Ros Allergol Zhurn.* 2011; 2: 3-12. (Russian)
4. Choi JS, Ryu HR, Yoon CH, Kim JH, Baek JO, Roh JY, et al. Treatment of patients with refractory atopic dermatitis sensitized to house dust mites by using sublingual allergen immunotherapy. *Ann Dermatol.* 2015; 27(1): 82-86.
5. Curin M, Garib V, Valenta R. Single recombinant and purified major allergens and peptides: how they are made and how they change allergy diagnosis and treatment. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2017; 119: 201-9.
6. Harwanegg C, Hiller R. Protein microarrays for the diagnosis of allergic diseases: State-of-the-art and future development. *Clin Chem Lab Med.* 2005; 43(12): 1321-6.
7. Vorobeva OV, Gushchin IS. Molekulyarno-biologicheskie osnovy allergen-spetsificheskoy immunoterapii [Molecular biological basis of allergen-specific immunotherapy]. *Vestnik biotekhnologii i fiziko-khimicheskoy biologii im YuA Ovchinnikova.* 2011; 7(3): 54-71. (Russian)
8. Compalati E, Passalacqua GW, Bonini E, Compalati G. The efficacy of sublingual immunotherapy for house dust mites respiratory allergy: results of a GA2IEN meta-analysis. *Allergy.* 2009; 64 (11): 1570-9.
9. Norman PhS. A review of immunotherapy. *Allergy.* 2007; 33(2): 62-70.
10. Allakhverdieva LI, Salim-zade GE. Algoritm otbora patsientov i monitoring effektivnosti allergen-spetsificheskoy immunoterapii [Algorithm for patient selection and monitoring of the effectiveness of allergen-specific immunotherapy]. *Journal of Azerbaijan Allergy and Clinical Immunology, Scientific-practical journal.* 2017; 5(2): 43-52. (Russian)
11. Canonica G. Sublingual immunotherapy: World Allergy Organization position paper 2013 update. *World Allergy Organ J.* 2014; 7: 4-18.
12. Zubchenko SO, Yur'yev SD. Otsinka diagnostichnikh kriteriyiv u patsiyentiv z rizmimi kliniko-laboratornimi proyavami sensibilizatsiyi do klishchiv domashnogo pilu ta prognovuvannya effektivnosti alergen spetsifichnoyi immunoterapiyi na pidstavi alergokomponentnoyi diagnostiki [Evaluation of diagnostic criteria in patients with various clinical and laboratory manifestations of sensitization to house dust mites and prediction of the effectiveness of allergen-specific immunotherapy on the basis of allergen-component diagnosis]. *Imunologiya ta alergologiya: nauka i praktika.* 2015; 2: 96-106. (Ukrainian)
13. Akdis CA, Barlan IB, Bahceciler N, Akdis M. Immunological mechanisms of sublingual immunotherapy. *Allergy.* 2006; 61(Suppl 81): 11-14.
14. Lockey RF. The importance of knowing how allergen extracts are manufactured. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2017; 118: 2-3.
15. Pfaar O, Demoly P, Gerth van Wijk R, Bonini S, Bousquet J, Canonica GW, et al. Recommendations for the standardization of clinical outcomes used in allergen immunotherapy trials for allergic

- rhinoconjunctivitis: an EAACI Position Paper. *Allergy*. 2014; 68: 854-867.
16. Bousquet J. Practical guide to skin prick tests in allergy to aeroallergens. *Allergy*. 2012; 67: 18-24.
  17. Makronosova MA, Korovkina ES. Komponentnaya diagnostika – novaya era v klinicheskoy allergologii [Component diagnostics is a new era in clinical allergology]. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2013; 10: 4-12. (Russian)
  18. Zubchenko SO, Yur'yev SD, Marunyak SR. Molekulyarna alergodiagnostika yak metod diferentsiyogo pidkhodu do voboru alergoimmunoterapiyi pri alergiyi na domashnikh tvarin [Molecular allergodiagnosics as a method of differential approach to the choice of allergoimmunotherapy for allergy to pets]. *Science and Education a new Dimension Natural and Technical Sciences*. 2016; 4(10- Iss 91): 21-29. (Ukrainian)
  19. Sepiashvili R. Consensus WAO-ARIA-GA2LEN molecular diagnosis of allergies. Memorandum of the World Allergy Organization. *Allergology and Immunology*. 2014; 3: 5-17.
  20. Werfel T, Asero R, Ballmer-Weber BK, Beyer K, Enrique E, Knulst AC, et al. Position paper of the EAACI: food allergy due to immunological cross-reactions with common inhalant allergens. *Allergy*. 2015; 70: 1079-1090.
  21. Maslova LV. Sublingvalnaya immunoterapiya respiratornoy allergii: immunologicheskaya effektivnost [Sublingual immunotherapy of respiratory allergy: immunological efficacy]. *Imunologiya ta allergologiya: nauka i praktika*. 2013; 2: 2-11. (Russian)

### Реферат

#### ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ АЛЛЕРГЕН-ИММУНОТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С АЛЛЕРГИЧЕСКИМ РИНИТОМ

Зубченко С.А.

Ключевые слова: аллергический ринит, аллерген-иммуноterapia, молекулярная диагностика, оценка эффективности.

Аллерген-иммуноterapia уже десятки лет является эффективным способом лечения многих аллергических болезней. Принцип аллерген-иммуноterapiи состоит в достижении толерантности к причинным аллергенам. Эффективность аллерген-иммуноterapiи зависит от правильного диагностического подхода, качества вакцины и комплаенса пациента.

Проанализирована эффективность аллерген-иммуноterapiи с использованием сублингвального и субкутанного способов введения аллерговакцины у пациентов с аллергическим ринитом. Группу исследования составили 236 пациентов с аллергическим ринитом, 126 (53,4%) женщин и 110 (46,6%) мужчин в возрасте 32,6±2,4 лет. Проводили клинико-лабораторные обследования, инструментальные, цитологические, специфические аллергологические исследования (общий IgG4, кожные прик-тесты, молекулярные исследования ALEX). Эффективность аллерген-иммуноterapiи оценивали с помощью комбинированной оценки симптомов и потребности в медикаментах.

По результатам кожных прик-тестов определено: у 163 (69,0%) больных - полисенсibilизация, у 61 (25,8%) - моносенсibilизация, у 12 (5,2%) - кожные прик-тесты были отрицательными. Компонентные исследования ALEX выполнили 52 пациентов. Определено, что наиболее распространенными мажорными компонентами были Phl p 1, 69,2%, Lol p 1, 57,7%, Der f 2, 48,1%, Der p 2, 42,3%, Bet v 1, 34,6 %. У 9 (17,3%) пациентов выявлены минорные компоненты Phl p 7, Phl p 12. По данным молекулярных исследований прогностическая эффективность аллерген-иммуноterapiи определена как высокая у 41 больного, и средняя - у 9. Аллерген-иммуноterapia проводили 86 пациентам с аллергическим ринитом: 37 больным - сублингвальным, 49 – субкутаным способами. Продемонстрировано достоверное снижение показателей общей оценки симптомов, медикаментозной потребности и комплексной оценки, что не зависило от способа введения аллерговакцины. Сравнительный анализ уровней общего IgG4 до лечения и на третьем году аллерген-иммуноterapiи показал только тенденцию к повышению (p = 0,492).

**Выводы.** Компонентный метод диагностики имеет большое значение в выборе стратегии лечения пациентов с аллергопатологией и для прогноза эффективности аллерген-иммуноterapiи. Аллерген-иммуноterapia, независимо от способов ее проведения, демонстрировала высокую клиническую эффективность у пациентов с аллергическим ринитом, что подтверждалось критериями комбинированной оценки. Определение уровней общих IgG4 не несут достоверной диагностической значимости как биомаркеров иммунологического ответа на аллерген-иммуноterapia.

### Summary

#### STUDY OF THE EFFICIENCY OF ALLERGEN IMMUNOTHERAPY IN PATIENTS WITH ALLERGIC RHINITIS

Zubchenko S.O.

Key words: allergic rhinitis, allergen immunotherapy, molecular diagnostics, combined symptom medication score.

Allergen immunotherapy is one of the effective treatments for many allergic diseases. The principle of allergen immunotherapy is to achieve tolerance to causative allergens. The effectiveness of allergen immunotherapy depends on the correct diagnostic approach, the quality of the vaccine and patient compliance.

This article presents the analysis of the effectiveness of the allergen immunotherapy using sublingual and subcutaneous methods of administration in patients with allergic rhinitis. The study group consisted of 236 patients with allergic rhinitis, 126 (53.4%) female and 110 (46.6%) male individuals aged 32.6 ± 2.4 years. Clinical and laboratory data collection, instrumental, cytological, specific allergological studies (total IgG4, skin prick-tests, molecular studies ALEX) were carried out. The efficacy of the allergen immunotherapy was assessed by a combined symptom medication score. According to the results of skin prick-tests, it was determined that 163 (69.0%) people had polysensitization, 61 (25.8%) individuals had monosensitization, and 12 (5.2%) had negative skin prick-tests. ALEX component studies were performed for 52 people. The most common major components found were Phl p 1, 69.2%, Lol p 1, 57.7%, Der f 2, 48.1%, Der p 2, 42.3%, Bet v 1, 34.6 %. Minor components Phl p 7, Phl p 12 were detected in 9 (17.3%) patients. According to molecular studies, the prognostic efficiency of the allergen immunotherapy was defined as high in 41 people and as average in 9 people; 86 patients with allergic rhinitis took the allergen immunotherapy: 37 people by

sublingual route, and 49 people by subcutaneous methods. There was a significant decrease in the overall assessment of symptoms, medication needs, and a comprehensive assessment that did not depend on the method of administration of the allergy vaccine. Comparative analysis of total IgG4 levels before and in the third year of the allergen immunotherapy showed only a tendency to increase ( $p = 0.492$ ). The component-resolved diagnosis plays an important role in choosing a treatment strategy for patients with allergy and predicting the efficacy of the allergen immunotherapy. Allergen immunotherapy, regardless of the methods of its introduction, shows high clinical efficacy in patients with allergic rhinitis that was confirmed by the criteria of combined evaluation. Assessment of total IgG4 levels has not had a reliable diagnostic value as a biomarker of the immunological response to the allergen immunotherapy.

DOI 10.31718/2077-1096.20.4.53

УДК: 616.831-005.1-021.3-009-037

**Козьолкін О.А., Кузнєцов А.А.**

## **ПРЕДИКТОРИ РАНЬОГО КЛІНІКО-НЕВРОЛОГІЧНОГО ПОГІРШЕННЯ У ПАЦІЄНТІВ В ГОСТРОМУ ПЕРІОДІ СПОНТАННОГО СУПРАТЕНТОРІАЛЬНОГО ВНУТРІШНЬОМОЗКОВОГО КРОВОВИЛИВУ**

Запорізький державний медичний університет

*Мета роботи - удосконалити діагностичні заходи в гострому періоді спонтанного супратенторіального внутрішньомозкового крововиливу шляхом розробки критеріїв прогнозування раннього клініко-неврологічного погіршення на тлі консервативної терапії. Матеріали і методи. Проведено проспективне дослідження з залученням 339 хворих на геморагічний півкульовий інсульт, що розвинувся вперше. Клініко-неврологічне обстеження здійснювали в динаміці перебігу гострого періоду захворювання з використанням шкали коми Full Outline of UnResponsiveness та National Institute of Health Stroke Scale. За даними нейровізуалізації визначали обсяги внутрішньомозкового та вторинного внутрішньошлуночкового крововиливів, наявність та вираженість латеральної дислокації серединних структур мозку. В якості кумулятивної кінцевої точки було обрано раннє клініко-неврологічне погіршення, за яке вважали один або декілька з наведених нижче подій, що виникли на тлі консервативної терапії протягом 24/48 годин з моменту госпіталізації: зниження сумарного балу за шкалою коми Full Outline of UnResponsiveness  $\geq 2$ ; збільшення сумарного балу за National Institute of Health Stroke Scale  $\geq 4$ ; лемальний вихід. Для розробки критеріїв прогнозування використовували логістичний регресійний аналіз та ROC-аналіз. Результати. Клініко-неврологічне погіршення на тлі консервативної терапії протягом 24-48 годин з моменту госпіталізації було зафіксовано в 29,2-33,6% випадків. За даними множинного логістичного регресійного аналізу встановлено, що ініціальна вираженість латеральної дислокації серединних структур мозку та обсяг вторинного внутрішньошлуночкового крововиливу у пацієнтів з мозковим геморагічним супратенторіальним інсультом є найбільш інформативними показниками для визначення ризику раннього клініко-неврологічного погіршення на тлі консервативної терапії. Предикторами раннього клініко-неврологічного погіршення виступають середнє значення зсуву прозорої перетинки та епіфізу  $>4,5$  мм (чутливість 60,6-60,7%, специфічність 85,8-89,2%), обсяг вторинного внутрішньошлуночкового крововиливу  $>13,5$  мл (чутливість 70,5-72,7%, специфічність 80,8-82,8%). Зазначені предиктори інтегровані у математичні моделі для прогнозування раннього клініко-неврологічного погіршення протягом 24 (AUC (95% ДІ) = 0,85 (0,81-0,89),  $p < 0,0001$ ) та 48 годин з моменту госпіталізації (AUC (95% ДІ) = 0,87 (0,83-0,90),  $p < 0,0001$ ). Висновки. Розроблені інформативні нейровізуалізаційні критерії прогнозування раннього клініко-неврологічного погіршення у пацієнтів зі спонтанним супратенторіальним внутрішньомозковим крововиливом, які враховують ініціальну вираженість латеральної дислокації та обсяг вторинного внутрішньошлуночкового крововиливу і дозволяють визначати індивідуальний кумулятивний ризик несприятливих варіантів перебігу гострого періоду захворювання на тлі консервативної терапії протягом 24-48 годин з моменту госпіталізації з точністю 81,7-82,9%.*

Ключові слова: внутрішньомозковий крововилив, раннє клініко-неврологічне погіршення, прогноз.

*Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дослідження виконано в рамках НДР кафедри нервових хвороб Запорізького державного медичного університету «Оптимізація діагностичних та лікувально-реабілітаційних заходів у хворих з гострими і хронічними порушеннями мозкового кровообігу», № держ. реєстрації 0113U000798 (2013–2017) та «Удосконалення діагностики, лікування та прогнозування гострих та хронічних форм порушень мозкового кровообігу на різних етапах захворювання», № держ. реєстрації 0118U007145 (2018–2023).*

### **Вступ**

Судинні захворювання головного мозку - надзвичайно актуальна медико-соціальна проблема сучасності. Найбільш руйнівним типом гострої цереброваскулярної патології з урахуванням по-

казників смертності та інвалідизації, безперечно, є мозковий геморагічний інсульт та його найрозповсюдженіша форма - спонтанний супратенторіальний внутрішньомозковий крововилив (ССВМК) [1, 2]. Незважаючи на суттєві досягнення фундаментальних нейронаук, клінічної ан-