



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **69217** (13) **U**  
(51) МПК (2012.01)  
**A61K 39/00**

## (12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки:	<b>u 2011 11278</b>	(72) Винахідник(и):	<b>Дитятковська Євгенія Михайлівна (UA)</b>
(22) Дата подання заявки:	<b>23.09.2011</b>	(73) Власник(и):	<b>Дитятковська Євгенія Михайлівна,</b>
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель:	<b>25.04.2012</b>		<b>вул. Сімферопольська, 19, кв. 3, м. Дніпропетровськ, 49005 (UA)</b>
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	<b>25.04.2012, Бюл.№ 8</b>		

## (54) СПОСІБ ВИЗНАЧЕННЯ ОПТИМАЛЬНОЇ КРАТНОСТІ ПОВТОРНИХ КУРСІВ АЛЕРГЕН-СПЕЦИФІЧНОЇ ІМУНОТЕРАПІЇ У ХВОРИХ НА ПОЛІНОЗ

### (57) Реферат:

Спосіб визначення оптимальної кількості повторних курсів алерген-специфічної імунотерапії у хворих на поліноз враховує не тільки суб'єктивні показники клінічної ефективності, але й об'єктивні показники активності, які на клітинному рівні вказують на завершення переключення імунної відповіді.

UA 69217 U



Корисна модель належить до медицини, зокрема, до дослідження або аналізу крові шляхом *in vitro* та клінічних даних, і може бути використаною в алергології під час проведення алерген-специфічної імунотерапії (АСІТ) хворим на поліноз.

З досліджуваного рівня техніки відомо визначення кратності повторних курсів АСІТ при алергічному риніті за умов відсутності клінічних симптомів захворювання в сезон загострення, але не менше двох курсів [2], а також зниження титрів порогової специфічної чутливості "шокових" органів до алергену (шкіри, слизової оболонки носа, бронхів) [1]. Недоліками способу є нечіткість критеріїв та їх обмеженість лише аналізом даних клініко-анамнестичних, провокаційних і шкірно-алергічних досліджень. З-поза недостатньої кількості оцінних критеріїв, які корелюють з оцінкою ефективності АСІТ, точність способу залишається недостатньою.

Інші об'єкти аналогічного призначення з досліджуваного рівня техніки не встановлені.

З урахуванням показань до проведення АСІТ у хворих на поліноз, ймовірності виникнення побічних ефектів і фармакоекономічних аспектів методу, постає питання про вдосконалення способів визначення оптимальної кількості успішних курсів АСІТ при полінозі.

В основу дійсної корисної моделі поставлена задача винайти такий спосіб визначення кількості повторних курсів АСІТ у хворих на поліноз, застосування якого за рахунок збільшення числа діагностичних/прогностичних критеріїв, які корелюють зі стійким ефектом АСІТ (зникненням або суттєвим зменшенням клінічної симптоматики полінозу, адекватністю імунної відповіді, тривалістю ремісії), їх вагової кваліфікації за допомогою оцінних балів і диференціювання, сприяло б підвищенню точності оцінки.

Поставлена задача вирішується тим, що для визначення оптимальної кількості успішних курсів АСІТ при полінозі використовують кратність вже проведених курсів, дані дослідження рівнів інтерлейкіну-4 (IL-4) і інтерферону-гамма (IFN- $\gamma$ ) у сироватці крові методом твердофазного імуносорбентного ензимозв'язаного аналізу до і після відповідного курсу АСІТ, динаміки сумарної оцінки інтенсивності клінічної симптоматики полінозу у перший і другий після АСІТ сезон полінації алергенних рослин, самооцінки пацієнтами ефективності терапії, а оцінку вихідних даних виконують за допомогою балів, обчислених математично з використанням послідовного аналізу Байєса [3]. При цьому кількість проведених курсів в АСІТ оцінюють у -2 або +3 бали при 1-2 або 3-5 курсах АСІТ, відповідно; динаміку рівня IL-4 - у +3 або - 8 балів, при зниженні показника після АСІТ на 15 % і більше або менше 15 %; динаміку рівня IFN- $\gamma$  - у +2 або -6, при збільшенні показника на 100 % і більше або до 100 %; динаміку інтенсивності клінічної симптоматики у перший сезон полінації алергенів - у +4 або - 9 балів, при зменшенні на 15 % і більше або менше 15 %; динаміку інтенсивності клінічної симптоматики у другий сезон полінації алергенів - у +2 або -10 балів, при зменшенні на 40 % і більше або менше 40 %; задовільну самооцінку пацієнтів - у -4 бали, добру - у 0 балів, відмінну у +5 балів. Далі підсумовують бали по всіх критеріях і роблять висновок про достатність кількості повторних курсів АСІТ, якщо сума балів ( $\Sigma B$ )  $\geq +13$ , або доцільність продовження терапії при сумі балів  $\leq -13$ . Якщо сума балів укладається у проміжок від -12 до +12 залучаються додаткові імунологічні критерії ефективності АСІТ (динаміка IL-5, 10, 12) або уточнюються клінічні критерії і самооцінка пацієнтів шляхом їх об'єктивізації за участю лікаря.

Причинно-наслідковий зв'язок сукупності відмінних ознак дійсної корисної моделі з вищезазначеним технічним результатом полягає в наступному. АСІТ дотепер залишається єдиним методом етіотропного лікування алергічних захворювань з IgE-опосередкованим механізмом патогенезу, головною перевагою якого над іншими засобами фармакотерапії є можливість радикально впливати на імунологічні аспекти їх формування і перебігу, що дозволяє значно зменшити чутливість до причинного алергену та активність запалення завдяки довготривалому профілактичному ефекту після її закінчення [6, 7], запобігти переходу захворювання у більш тяжкі форми на тлі одночасного зниження потреби у фармакологічних препаратах, подовжити період ремісії захворювання і попередити розширення спектру алергенів [5, 8]. З урахуванням цього, збільшення масиву оцінних критеріїв, які корелюють з ефективністю АСІТ, пов'язується із залученням до аналізу показників, що характеризують істотність змін в імунному статусі (IL-4, IFN- $\gamma$ ), клінічних проявах захворювання (сумарна бальна оцінка інтенсивності клінічної симптоматики у сезон полінації рослин), покращенні якості життя (самооцінка пацієнтів), а також кількості проведених курсів АСІТ.

Відомо, що продуктам активованих клітин Т-хелперів 1 і 2 типу (Тх<sub>1</sub>, Тх<sub>2</sub>) цитокінам, належить основна роль у розвитку алергічного запалення [4]. Під впливом АСІТ відбувається перемикання диференціювання Т-клітин під дією алергену з Тх<sub>2</sub> на Тх<sub>1</sub> що підтверджується збільшенням продукції IFN- $\gamma$  і зниженням рівня IL-4. За результатами кореляційного аналізу коефіцієнт кореляції Спірмена між підвищенням ефективності АСІТ і збільшенням продукції IFN- $\gamma$  становить  $r=0,28$  ( $p<0,01$ ), зменшенням рівня IL-4- $r=-0,40$  ( $p<0,001$ ).

Під впливом АСІТ виразність клінічної симптоматики полінозу (алергічного риніту, кон'юнктивіту, бронхоспазму) в період загострення зменшується: в перший після АСІТ сезон полінації рослин  $r=-0,49$  ( $p<0,001$ ), в другий сезон -  $r=-0,34$  ( $p<0,001$ ); а задоволеність пацієнтів (за їх оцінкою) - покращується ( $r=0,30$ ;  $p<0,01$ ). Стійкість ефекту АСІТ прямо корелює з кратністю

5 проведених курсів  $r=0,24$  ( $p<0,05$ ).

Іншим ресурсом перевершення технічного результату є вагова кваліфікація діагностичних/прогностичних критеріїв за допомогою оцінних балів, опрацьованих математичним шляхом, адже цифрові параметри допускають можливість їх інтерпретації, що

10 прямим чином збільшує точність прогнозування (ймовірність  $P>0,95$ ). Насамперед, суми балів є визначальними у прогнозуванні стійкого ефекту АСІТ і можливості її припинення ( $\Sigma B \geq +13$ ) або доцільності її продовження ( $\Sigma B \leq -13$ ). При результаті ( $\Sigma B$ ) із діапазонів (від -1 до -12 балів) або (+1 до +12) для кваліфікації припинення або продовження АСІТ аналізується динаміка інших імунологічних критеріїв (ІЛ-5, 10, 12) або уточнюються клінічні критерії і самооцінка пацієнтів.

15 Це дозволяє стверджувати, що сукупність запропонованих відмітних ознак заявленої корисної моделі у вирішенні поставленої задачі і досягненні технічного результату є суттєвою, оскільки має причинно-наслідковий зв'язок з реалізацією вищезазначеного технічного результату, не впливає явним чином з досліджуваного рівня техніки і поширюється на усі випадки його багаторазової реалізації.

20 Спосіб ілюструється "Шкалою діагностичних/прогностичних балів щодо визначення оптимальної кількості успішних курсів АСІТ при полінозі".

Відомості, які підтверджують можливість здійснення способу визначення оптимальної кількості успішних курсів АСІТ у хворих на поліноз та перевершення вищезазначеного технічного результату полягають в наступному. В період ремісії захворювання у пробі сироватки крові досліджують концентрації інтерлейкіну-4 (ІЛ-4) і інтерферону-гамма (ІFN- $\gamma$ ) методом

25 твердофазного імуносорбентного ензимов'язаного аналізу до і після відповідного курсу АСІТ. Моніторинг основних клінічних проявів полінозу (чихання, свербіж і подразнення слизової оболонки носа, кон'юнктивіт, слізотеча, бронхоспазм тощо) у період загострення захворювання проводять тричі (до початку АСІТ і протягом двох сезонів полінації алергенних рослин після її проведення) за бальною оцінкою: 0 - симптом відсутній, 1 - легко виражений, 2 -

30 помірно виражений, 3 - сильно виражений, 4 - дуже сильно виражений. Інтегральна оцінка інтенсивності клінічної симптоматики полінозу обчислюється як сума балів за основними симптомами. Ретроспективно після відповідного курсу АСІТ за допомогою стандартизованої анкети вивчається задоволеність пацієнтів результатами лікування, яка оцінюється в 0 балів при відсутності ефекту, 1 бал - задовільний, 2 - добрий, 3 - відмінний результат. Для імунологічних і клінічних показників обчислюються зміни показників після АСІТ відносно

вихідного рівня (у відсотках) за формулою:

$$\Delta = (P_{\text{після}} - P_{\text{до}}) / P_{\text{до}} \cdot 100, \text{ де}$$

$\Delta$  - зміни показника;

$P_{\text{після}}$  - значення показника після АСІТ;

40  $P_{\text{до}}$  - значення показника до АСІТ.

Надалі усі діагностичні/ прогностичні критерії, як такі, що корелюють зі стійким ефектом АСІТ, піддають ваговій кваліфікації за допомогою оцінних балів. При цьому кількість проведених курсів АСІТ оцінюють у -2 або +3 бали при 1-2 або 3-5 курсах АСІТ відповідно; динаміку рівня ІЛ-4 - у +3 або -8 балів, при зниженні показника після АСІТ на 15 % і більше або менше 15 %;

45 динаміку рівня ІFN- $\gamma$  - у +2 або -6, при збільшенні показника на 100 % і більше або до 100 %; динаміку інтенсивності клінічної симптоматики у перший сезон полінації алергенів - у +4 або -9 балів, при зменшенні на 15 % і більше або менше 15 %; динаміку інтенсивності клінічної симптоматики у другий сезон полінації алергенів - у +2 або -10 балів, при зменшенні на 40 % і більше або менше 40 %; задовільну самооцінку пацієнтів - у -4 бали, добру - у 0 балів, відмінну

50 - у +5 балів. Далі підсумовують бали по всіх критеріях і роблять висновок про достатність кількості повторних курсів АСІТ, якщо сума балів ( $\Sigma B$ )  $\geq +13$ , або доцільність продовження терапії при сумі балів  $\leq -13$ . При сумі балів в проміжку від -12 до +12 висновок робиться із залученням додаткових імунологічних критеріїв ефективності АСІТ (динаміка ІЛ-5, 10, 12) або уточнених клінічних критеріїв і самооцінки.

55 Теоретично математична модель діагностування має вигляд:

$$(A1=+13) \leq \Sigma B \leq (A2=-13), \text{ де}$$

$\Sigma B$  - сума балів;

A1 - гіпотеза про достатність курсів АСІТ;

A2 - гіпотеза про доцільність продовження АСІТ.

Практично поріг прийняття рішення за будь-якою з гіпотез відбиває перевищення частоти правильних прогнозів над частотою помилкових. У дійсному ж способі умовою прийняття гіпотези A1 є перевищення заданої суми балів порогового рівня (( $\Sigma B \geq +13$ ), а для гіпотези A2 - її зниження ( $\Sigma B \leq -13$ ). При цьому ймовірність прийняття гіпотез A1 і A2 для заданих  $\Sigma B$  сягає 95 %, а при  $\Sigma B = \pm 20$  вона прагне до 99 %. Тобто, при ( $\Sigma B \geq +13$ ) прогнозують настання стійкого ефекту ACIT і можливість її припинення з вірогідністю помилки  $\sim \pm 5$  %, а при ( $\Sigma B \geq +20$ )  $\sim \pm 1$  %.

При опрацюванні способу у частині забезпечення найвищої точності враховували інформативність діагностичних/прогностичних критеріїв, яка обчислювалась за формулою Кульбака [3]:

$$I = \sum I_j,$$

$$I_j = 10 \lg \frac{f_1}{f_2} \cdot 0,5 \cdot (f_1 - f_2)$$

де I - інформативність діагностичного критерію;

$I_j$  - інформативність діапазону (градації) j-ого показника;

$f_1$  - відносна частота показника в одній групі;

$f_2$  - відносна частота показника в другій групі.

До основи масиву діагностичних критеріїв покладені лише показники з коефіцієнтом I більше 0,65, тобто ті з них, які вірогідно ( $p < 0,05-0,001$ ) корелюють з ефективністю ACIT. Найбільшу інформативність для характеристики стійкого ефекту ACIT мали показники динаміки інтенсивності клінічної симптоматики в першій і другий після ACIT сезон полінації рослин ( $I = 3,71$  і  $I = 2,20$  відповідно) та зниження на 15 % I більше продукції IL-4 ( $I = 2,57$ ).

За цих умов використання запропонованого рішення задачі розширює уявлення про позитивний ефект ACIT при полінозі, а диференціювання вихідних даних збільшує точність прогнозування настання стійкого ефекту ACIT, що при багаторазовому використанні робить спосіб індивідуальним для дорослих хворих на поліноз.

#### Приклад 1.

Хвора П., 19 років, перебувала на диспансерному обліку у Дніпропетровській клінічній лікарні №7 м. Дніпропетровська, тривалість захворювання 10 років. За допомогою шкірних проб методом прік-тестів зі стандартними алергенами виробництва ТОВ "Імунолог" (м. Вінниця, Україна) виявлено сенсibilізацію до пилок амброзії, полину, циклахени, соняшника. Маніфестація полінозу виявлялася у формі сезонного ринокон'юнктивіту і бронхоспазмів. Отримала чотири курси передсезонної ACIT водно-сольові розчинами причинно-значущих алергенів (в 1 мл розчину - 10000 PNU алергену) у формі шкірних ін'єкцій за експрес-схемою. До початку четвертого курсу ACIT вираженість клінічної симптоматики оцінювалась у 10 балів, концентрація IL-4 у сироватці крові становила 0,42 пг/мл, IFN- $\gamma$  - 3,6 пг/мл. Після ACIT рівень IL-4 зменшився до 0,28 пг/мл (на 33 %), IFN- $\gamma$  підвищився до 17,3 пг/мл (на 381 %), інтенсивність клінічної симптоматики знизилась до 8 балів в перший сезон (на 20 %) і до 4 балів (на 60 %) - в другий сезон полінації рослин. Загальна самооцінка результатів лікування була відмінною.

За допомогою оцінних балів усі діагностичні критерії піддавали ваговій кваліфікації (див. "Шкалу діагностичних/прогностичних балів щодо визначення оптимальної кількості успішних курсів ACIT при полінозі"): кількість курсів ACIT = +3 бали, зміни IL-4 = +3, IFN- $\gamma$  = +2, зміни клінічної симптоматики в перший сезон полінації рослин = +4, в другий сезон = +2, самооцінка = +5. Сума балів для конкретного прикладу становить +19 балів, що з ймовірністю 95 % дозволяє прогнозувати стійкість ефекту ACIT і прийняти рішення про її припинення. Подальші катamnестичні спостереження підтвердили правильність цього рішення - зникнення бронхіальних і суттєве зменшення інтенсивності ринокон'юнктивальних симптомів, покращення якості життя.

#### Приклад 2.

Хвора Г., 44 роки, перебувала на диспансерному обліку у Дніпропетровській клінічній лікарні №7 м. Дніпропетровська, тривалість захворювання 2 роки. За допомогою шкірних проб методом прік-тестів зі стандартними алергенами виробництва ТОВ "Імунолог" (м. Вінниця, Україна) виявлено сенсibilізацію до пилок амброзії, циклахени, домашнього пику.

Маніфестація полінозу виявлялася у формі сезонного ринокон'юнктивіту. Отримала два курси передсезонної ACIT водно-сольові розчинами причинно-значущих алергенів (в 1 мл розчину - 10000 PNU алергену) у формі шкірних ін'єкцій за експрес-схемою. До початку другого курсу ACIT вираженість клінічної симптоматики оцінювалась у 9 балів, концентрація IL-4 у сироватці крові становила 0,42 пг/мл, IFN- $\gamma$  - 4,3 пг/мл. Після ACIT рівень IL-4 зріс до 0,51 пг/мл (на 11 %), IFN- $\gamma$  підвищився до 6,6 пг/мл (на 53 %), інтенсивність клінічної симптоматики не

змінилась в перший сезон (0 %) і зменшилась до 5 балів (на 44 %) - в другий сезон полінації рослин. Загальна самооцінка результатів лікування була доброю.

За допомогою оцінних балів усі діагностичні критерії піддавали ваговій кваліфікації (див. "Шкалу діагностичних/ прогностичних балів щодо визначення оптимальної кількості успішних курсів АСІТ при полінозі"): кількість курсів АСІТ=-2 бали, зміни ІЛ-4=-8, ІFN-γ=-6, зміни клінічної симптоматики в перший сезон полінації рослин = -9, в другий сезон = +2, самооцінка = 0. Сума балів для конкретного приклада сягає -23 бали, що з ймовірністю 99 % дозволяє прогнозувати необхідність продовження АСІТ, в тому числі з побутовими алергенами, що знайшло підтвердження за результатами подальших досліджень.

Узагальнюючи наведені приклади і результати спостережень за 90 хворими на поліноз, яким було проведена різна кількість курсів АСІТ, можливо дійти висновку про те, що збільшення числа діагностичних/прогностичних критеріїв, які корелюють з ефективністю АСІТ, їх вагової кваліфікації за допомогою оцінних балів і диференціювання, істотно збільшує точність кінцевого результату і дозволяє з ймовірністю помилки  $\pm 5$  % прийняти вірне рішення щодо припинення або продовження АСІТ у 82,2 % випадків.

Таблиця

Шкала діагностичних/прогностичних балів щодо визначення оптимальної кількості успішних курсів АСІТ при полінозі.

Діагностичні критерії та одиниці їх вимірювання	Градації	Бали	Інформа- тивність
Кількість проведених курсів АСІТ	1 або 2	-2	0,67
	3 і більше	3	
Зниження рівня ІЛ-4, %	на $\geq 15$ %	3	2,57
	на $< 15$ %	-8	
Підвищення рівня ІFN-γ, %	на $\geq 100$ %	2	1,22
	на $< 100$ %	-6	
Зменшення інтенсивності клінічної симптоматики у перший після АСІТ сезон полінації, %	на $\geq 15$ %	4	3,71
	на $< 15$ %	-9	
Зменшення інтенсивності клінічної симптоматики у другий після АСІТ сезон полінації, %	на $\geq 40$ %	2	2,20
	на $< 40$ %	-10	
Самооцінка пацієнтів результатів лікування	задовільна	-4	0,92
	добра	0	
	відмінна	5	

Таким чином, запропоноване рішення задачі відповідає умові "промислова придатність", як таке, що може бути використаним в алергології, з можливістю перевершення заявленого технічного результату, на основі відомих за подією пріоритету засобів і поєднаних з рішенням поставленої задачі.

Джерела інформації:

1. Алешина Р.М. Комбинированная аллерген-специфическая иммунотерапия у больных поллинозом и объективные критерии ее эффективности / Р.М.Алешина, В.В.Лейкина// Астма та алергія.-2003. - №4. - С.14-17.

2. Алешина Р.М. Пыльцевая аллергия: клинко-аллергологическая диагностика и специфическая иммунотерапия // Клиническая иммунология. Аллергология. Инфектология.-2006. - №2. - С.4-9.

3. Гублер Е.В. Применение непараметрических критериев статистики в медико-биологических исследованиях / Е.В.Гублер, А.А.Генкин. - Л.: Медицина.-1973.-142с.

4. Драник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология/ Г.Н.Драник. - М., 2003.-604с.

5. Пухлик Б.М. Алергологія / Б.М.Пухлик. - Вінниця: Нова книга, 2004.-228с.

6. Durham S.R. Immunologic changes associated with allergen immunotherapy / S.R.Durham, S.J. Till // Allergy Clin.Immunology-1998. - Vol. 102, №2. - P.3-53.

7. Immune mechanisms of allergen-specific immunotherapy/ P. Moingeon, T. Batard, R. Fadel. F. Frati [et al.]//Allergy.-2006. - №61. - P.151-165.

8. Recommendations for standardization of clinical trials with allergen specific immunotherapy for respiratory allergy.A statement of a World Allergy Organization (WAO) taskforce/ G.W. Canonica, C.E. Baena-Cagniani, J. Bousquet, R.F. Locket, H.J. Mailing [et al.]//Allergy.-2007. - №62. - P.317-324.

## ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

- Спосіб визначення оптимальної кількості повторних курсів алерген-специфічної імунотерапії у хворих на поліноз, який **відрізняється** тим, що враховують не тільки суб'єктивні показники клінічної ефективності, але й об'єктивні показники активності  $Tx_2$  (IL-5), також  $Tx_1$  (IL-5), які на клітинному рівні вказують на завершення переключення імунної відповіді.
- 5

---

Комп'ютерна верстка Н. Лисенко

---

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

---

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601