

## РЕАКЦІЯ НОСОВИХ ПОЛІПІВ ПРИ АЛЕРГЕНСПЕЦИФІЧНІЙ ІМУНОТЕРАПІЇ ГРИБКОВИМИ АЛЕРГЕНАМИ У ХВОРИХ З НАЗАЛЬНИМ ПОЛІПОЗОМ НА ФОНІ ГРИБКОВОЇ СЕНСИБІЛІЗАЦІЇ

О.М. Герич

*Івано-Франківський національний медичний університет, кафедра оториноларингології з курсом хірургії голови і шиї, м. Івано-Франківськ, Україна, ORCID ID: 0000-0001-6224-2345, e-mail: Olesya-ff@ukr.net*

**Резюме.** Обстежено 90 пацієнтів з назальним поліпозом (НП) у поєднанні із грибовою сенсibilізацією (ГС). Пацієнтів було розподілено на дві підгрупи – перша клінічна група (Г1) і друга клінічна група (Г2). Пацієнтам групи Г1 застосовували алергенспецифічну імунотерапію (АСІТ) за схемою. Пацієнти групи Г2 отримували базову терапію. Показаннями для проведення АСІТ були гіперреактивність до грибів (позитивні дані алергологічного анамнезу на грибову сенсibilізацію), наявність специфічних IgE антитіл до грибкових алергенів, позитивні шкірні проби з грибовими алергенами, високий рівень загального IgE.

Оцінку клінічної ефективності АСІТ проводили за 4-бальною шкалою, де відмінні результати (4 бали) – повна ремісія захворювання протягом періоду спостереження (6-12 міс); добрі (3 бали) – загострення захворювання 1-2 рази на рік, у легкій формі і знімаються симптоматичною терапією; задовільні (2 бали) – кількість загострень не зменшувалася. Розміри і розповсюдження поліпів у носі оцінювали за результатами риноендоскопічного обстеження з використанням IV-ступеневої шкали оцінювання: I ступінь – поліпи не візуалізуються, але наявні при СКТ дослідженні; II ступінь – поліпи візуалізуються в середньому носовому ході; III ступінь – поліпи візуалізуються за межами середніх носових ходів; IV ступінь – поліпи обтурують порожнину носа.

Отримані результати дозволяють дійти висновку, що застосування АСІТ терапії є патогенетично виправданим і призводить до значного покращення клінічного стану та якості життя хворих з назальним поліпозом на фоні грибової сенсibilізації.

Проведені дослідження показали високу ефективність, хорошу переносимість та безпеку неінвазивного методу лікування (АСІТ) у хворих з назальним поліпозом на фоні грибової сенсibilізації.

**Ключові слова:** назальний поліпоз, грибову сенсibilізація, алергенспецифічна імунотерапія.

**Вступ.** Особлива роль у виникненні поліпозу відводиться грибовій флорі. Вона розцінюється як першопричина запального, у тому числі і поліпозного, процесу в носовій порожнині. Грибову сенсibilізація не завжди вчасно діагностується і враховується в якості етіологічного фактору захворювання, що є причиною недостатньої ефективності лікування [1]. Одним з найбільш ефективних методів лікування алергічних захворювань є алергенспецифічна імунотерапія (АСІТ) [2, 3].

Терапевтичний ефект АСІТ зачіпає всі етапи алергічної відповіді, що не характерно для жодного з фармакологічних препаратів. Проведення даної терапії сприяє продовженню безрецидивного періоду, зменшує потребу в застосуванні лікарських засобів, попереджає розширення спектру алергенів та перехід легких форм захворювання в більш важкі [3-6].

У порівнянні з парентеральними, неінвазивні методи АСІТ мають ряд переваг: достатньо висока ефективність, можливість лікування в амбулаторних умовах, добра переносимість, можливість досягнення високих курсових доз алергену, низька ступінь ризику розвитку анафілактичних реакцій, безпечність і нетравматичність [7-9].

Грибову флору є однією з причин запального, у тому числі і поліпозного, процесу в носовій порожнині. У зв'язку з цим дослідження, спрямовані на зменшення впливу грибової сенсibilізації (ГС) на

перебіг хронічного риносинуситу з назальним поліпозом (ХРС), є актуальними.

**Метою дослідження** було оцінити вплив алергенспецифічної імунотерапії на поліпозну тканину носа в пацієнтів із назальним поліпозом на фоні сенсibilізації до грибів.

**Матеріали та методи.** Для з'ясування особливостей клінічного перебігу ХРС з назальним поліпозом було обстежено 90 пацієнтів, у яких захворювання перебігало на фоні грибової сенсibilізації (ГС). Пацієнтів методом сліпого рандомізованого відбору із дотриманням однорідності груп було розподілено на дві підгрупи – перша група (Г1) і друга група (Г2). Пацієнтам групи Г1 (22 жінки і 14 чоловіків віком 20-55 років) поряд із стандартним лікуванням застосовували АСІТ за схемою. Пацієнти групи Г2 (21 жінка та 33 чоловіків віком 20-55 років) отримували базову терапію лікування назального поліпозу згідно з протоколом № 181 від 24.03.2009 («Протокол надання медичної допомоги хворим з хронічним синуситом»).

Показаннями для проведення АСІТ були гіперреактивність до грибів (позитивні дані алергологічного анамнезу на ГС), наявність специфічних IgE антитіл до грибкових алергенів, позитивні шкірні проби з грибовими алергенами, високий рівень загального IgE.

Алерговакцинація проводилася в залежності від виявленої сенсibilізації пероральним гліцеринним розчином екстракту алергену «Н-AL mico per os»

– суміш плісняви зовнішньої (*Alternaria*, *Monilia*, *Botrytis*, *Cladosporium*, *Fusarium*) або суміш плісняви побутової (*Aspergillus*, *Penicillium*, *Rhizopus*, *Mucor*).

Специфічна пероральна терапія проводилася у дві фази: перша – накопичувальна або початкова та друга – підтримуюча, в якій поступовим підвищенням концентрації алергену досягали максимального переносимого дозу. Тривалість першої фази складала близько 2,5-3 міс. У другій фазі, яка тривала до 6 місяців, пацієнт отримував максимально допустиму дозу алергену для досягнення стану стійкої гіпосенсибілізації. Лікувальний алерген вводився зранку, за 30 хв. до прийому їжі. Із флакона з алергеном на чайну ложку дозувалася потрібна кількість крапель.

Лікування починали в період відносної клінічної ремісії після санації осередків інфекції. АСИТ проводилася на фоні базової протизапальної терапії. Оцінка ефективності терапії проводилася через 3, 6 та 12 міс. лікування. За результатами риноендоскопічного обстеження оцінювали поширеність поліпозного процесу згідно з рекомендаціями Е.О Meltzer [10], на основі якого виділяли 4 ступені поширеності поліпозного процесу: I ступінь – поліпи не візуалізуються; II ступінь – поліпи візуалізуються в середньому носовому ході; III ступінь – поліпи візуалізуються за межами середніх носових ходів; IV ступінь – поліпи в загальному носовому ході. Результати проведеного лікування (АСИТ) оцінювали за 4-бальною шкалою, де відмінні результати (4 бали) – повна ремісія захворювання протягом періоду спостереження (6-12 міс);

добрі (3 бали) – загострення захворювання 1-2 рази на рік, у легкій формі і знімаються симптоматичною терапією; задовільні (2 бали) – кількість загострень не зменшувалася, але загальне самопочуття стає значно кращим, ніж до імунотерапії; незадовільні (1 бал) – лікування припинено через відсутність ефекту або на введення алергену у хворого постійно відбувається погіршення симптомів захворювання.

Оскільки переважно всі відповідали закону нормального розподілу Гауса, то для статистичної обробки матеріалу вибрали інтервал  $M \pm m$  (середнє арифметичне  $\pm$  стандартна похибка), а для оцінки достовірності різниці даних у групах порівняння – параметричний метод Ст'юдента (t-тест).

#### Результати дослідження та їх обговорення.

Проведення комплексу лікувальних заходів у пацієнтів на ХРС з назальним поліпозом дозволило констатувати певні рівні ефективності застосованих схем терапії. Як видно з наведених у табл. 1 показників, через 3 місяці від початку лікування спостерігалось достовірне збільшення кількості осіб у групі Г2, у яких реєструвалася II стадія поширеності поліпозного процесу, що було зумовлено зменшенням числа осіб цієї групи із IV стадією поширеності поліпозного процесу. Виявлені зміни вірогідно відрізнялися від кількості осіб у групі Г1. Кількість пацієнтів групи Г1 із різними стадіями поширеності поліпозного процесу через 3 місяці лікування достовірно не відрізнялася від такої на початку лікування, що свідчить про обґрунтованість продовження призначеного лікування.

Таблиця 1

#### Результати риноендоскопічного обстеження порожнини носа у пацієнтів із ПРС із оцінкою поширеності поліпозного процесу згідно з рекомендаціями Е.О Meltzer в залежності від різних варіантів терапії

Ознаки	Групи				
	Г n=90	Г1 n=36	Г2 n=54	Г1 n=36	Г2 n=54
	термін спостереження				
	до лікування	через 3 міс від початку лікування	через 6 міс від початку лікування		
кількість пацієнтів, n (%)					
II стадія. Поліпи, що не виходять за межі середнього носового ходу	7 (7,77)	5 (13,89)	6 (11,11)*	13 (36,11) •	2 (3,7)*
III стадія. Поліпи, що виходять за межі середнього носового ходу, або поліпозні зміни слизової оболонки на медіальній поверхні середньої носової раковини	33 (36,67)	13 (36,11)	27 (50,00)	17 (47,22)	37 (68,52)
IV стадія. Поліпи в загальному носовому ході, що виходять з середнього носового ходу, середньої носової раковини, слизової оболонки верхньої чи нижньої раковини і перегородки носа	50 (55,56)	18 (50,00) •	21 (38,89)*	6 (16,67) •	15 (27,78)*

**Примітки:** \* - достовірність різниці показників у порівнянні з пацієнтами Г1: \* -  $p < 0,05$ .

• - достовірність різниці показників у порівнянні з такими до лікування: • -  $p < 0,05$ .

Результати риноендоскопічного обстеження показали, що після лікування поліпи не візуалізувались у 5,88 % пацієнтів групи Г2 (базова терапія) й у 22,22 % – групи Г1 (АСИТ), що було у 3,7

раза більшим ( $p < 0,05$ ). Також звертає на себе увагу той факт, що IV стадію поширеності поліпозного процесу при обстеженні через 6 міс. було діагностовано у

27,78 % обстежених групи G2 та тільки у 16,67 % – групи G1 ( $p < 0,05$ ).

Оцінка результатів лікування за 4-бальною шкалою через 6 міс. проведення АСІТ показала у 85,7 % хворих позитивні результати лікування, з них відмінні й добрі результати спостерігалися у 78,6 % обстежених, задовільні – у 7,1 % пацієнтів. Через 12 міс. проведення АСІТ відмінні й добрі результати відмічено у 86,1 % хворих, загострення захворювання були 1-2 рази на рік, перебігали в легкій формі і знімалися симптоматичною терапією, покращення показників риноскопичної картини (кількість пацієнтів G1, у яких була діагностована III стадія поліпозного процесу через 12 міс. зменшилася на 11,1 %), зменшення об'єму базової терапії. Задовільні результати лікування визначалися у 13,8 % хворих, у яких кількість загострень не зменшилася, але загальне самопочуття стало значно кращим, ніж до специфічної імунотерапії, що свідчить про стійкий ефект після проведеного лікування.

#### Висновки:

1. Отримані результати дозволяють дійти висновку, що застосування АСІТ терапії є патогенетично виправданим і призводить до значного покращення клінічного стану та якості життя хворих назальним поліпозом на фоні грибкової сенсibilізації.

2. Вираженість поліпозного процесу в пацієнтів групи G1 була в 1,6 рази нижчою порівняно з групою G2, що сприяло позитивному клінічному ефекту лікування у 86,1 % пацієнтів.

3. Проведені дослідження показали високу ефективність, хорошу переносимість та безпеку неінвазивного методу лікування (АСІТ) у хворих ХРС із назальним поліпозом на фоні ГС.

#### References:

- Hulse K, Stevens W, Tan B, Schleimer R. Pathogenesis of nasal polyposis. *Clin Exp Allergy*. 2015 Feb; 45(2):328-46. doi: 10.1111/cea.12472. PMID: 25482020; PMCID: PMC4422388.
- Delemarre T, Bochner B, Simon H, Bachert C. Re-thinking neutrophils and eosinophils in chronic rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2021 Aug; 148(2):327-335. doi: 10.1016/j.jaci.2021.03.02. PMID: 33895002
- Gurrola J, Borish L. Chronic rhinosinusitis: Endotypes, biomarkers, and treatment response. *J Allergy Clin Immunol*. 2017 Dec; 140(6):1499-1508. doi: 10.1016/j.jaci.2017.10.006
- Rai G, Ansari M, Dar S, Datt S, Gupta N, Sharma S, Haque S, Ramachandran V, Mazumdar A, Rudramurthy S, Chakrabarti A, Das S. Cytokine Profile in Patients with Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyposis Infected by *Aspergillus flavus*. *Ann Lab Med*. 2018 Mar; 38(2):125-131. doi: 10.3343/alm.2018.38.2.125 PMID: 29214756 PMCID: PMC5736671.
- Recio M, Trigo M, Docampo S, Melgar M, García-Sánchez J, Bootello L, Cabezudo B. Analysis of the predicting variables for daily and weekly fluctuations of two airborne fungal spores: *Alternaria* and *Cladosporium*. 2012 Nov; 56(6):983-91. doi: 10.1007/s00484-011-0509-3
- Montone K. Pathology of Fungal Rhinosinusitis: A Review. *Head Neck Pathol*. 2016 Mar; 10(1):40-46. doi:

10.1007/s12105-016-0690-0 PMID: 26830404  
PMCID: PMC4746136

- Koval'chuk L, Gankovskaja L, Meshkova R. *Clinical Immunology and Allergology*. Moscow; 2011. Young Yoo. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2016 Sep; 8(5):389-390 doi: 10.4168/air.2016.8.5.389
- Zarycka I, Gogunska I. Features of pathology of the nasal cavity and paranasal sinuses on the background of allergic rhinitis with polyvalent sensitization to household and fungal allergens. *Journal of ear, nose and throat diseases*. 2010; 2:33-37.
- Mortasawi V, Pfützner W. Allergen immunotherapy: FAQs and facts. *Hautarzt*. 2021 Sep; 72(9):760-769. doi: 10.1007/s00105-021-04872-8.
- Meltzer EO, Hamilos DL, Hadley JA, et al. Rhinosinusitis: developing guidance for clinical trials. *J All Clin Immun* 2006; 118:17-61.

UDC 616.211-006.5+615.37+616.211-002+616-022.8

#### REACTION OF NASAL POLYPS IN ALLERGEN-SPECIFIC IMMUNOTHERAPY WITH FUNGAL ALLERGENS IN PATIENTS WITH NASAL POLYPS ON THE BACKGROUND OF FUNGAL SENSITIZATION

O.M. Gerych

*Ivano-Frankivsk National Medical University,  
Department of Otorhinolaryngology Head and  
Neck Surgery, Ivano-Frankivsk, Ukraine,  
ORCID ID: 0000-0001-6224-2345,  
e-mail: Olesya-ff@ukr.net*

**Abstract.** Fungal flora is one of the causes of inflammation, including nasal polyposis. Therefore, researches aimed at reducing the impact of fungal sensitization (FS) on the course of chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP) are relevant.

The research included 90 patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps combined with fungal sensitization. The patients were divided into two groups — the first clinical group (G1) and the second clinical group (G2). Group G1 received allergen-specific immunotherapy (ASIT) according to the scheme. Group G2 received basic treatment according to the protocol № 181 of 24.03.2009 (“Protocol for providing medical care to patients with chronic sinusitis”). Indications for allergen-specific therapy were hyperreactivity to fungi (positive allergy history of FS), the presence of specific IgE antibodies to fungal allergens, positive skin tests with fungal allergens, and high levels of total IgE. The research aimed to evaluate the effect of allergen-specific therapy on nasal polyps in patients with CRSwNP on the background of fungal sensitization. The specific oral treatment was carried out in two phases: the first — cumulative or initial, and the second — maintaining, in which the maximum tolerated dose was reached by gradually increasing the allergen concentration. The first phase duration was about 2.5–3 months. In the second phase, which lasted up to 6 months, the patient received the maximum allowable dose of the allergen to achieve a state of persistent hyposensitization. The therapeutic allergen was administered in the morning, 30 minutes before meals. The right amount of

drops were dosed per teaspoon from the bottle with the allergen.

Treatment was initiated during the period of clinical remission. ASIT was performed with basic anti-inflammatory treatment. The treatment efficiency was evaluated after 3, 6, and 12 months of treatment.

Evaluation of the clinical efficiency of allergen-specific immunotherapy was made on the 4-point scale, where excellent results (4 points) — complete remission of the disease during the follow-up period (6-12 months); good results (3 points) — exacerbation of the disease 1-2 times per year, in mild form and removed by expectant treatment; fair results (2 points) — the number of exacerbations did not decrease, poor results (1 point) treatment is stopped due to lack of effect or the patient's symptoms constantly worsen after the introduction of an allergen. The size and distribution of nasal polyps were assessed by the results of nasal endoscopy using the IV-grade scale: I degree - polyps are not visible on endoscopic examination but present on CT scan; II degree - polyps visible in the middle nasal passages; III degree - polyps visible outside the middle nasal passages; IV - degree – nasal polyps obstruct the nasal cavity.

Improvement of nasal endoscopy picture (the number of G1 patients diagnosed with stage III of nasal

polyps after 12 months decreased by 11.1%), reducing the volume of basic therapy. Satisfactory treatment results were determined in 13.8% of patients, in whom the number of exacerbations did not decrease, but the general well-being became much better than before specific immunotherapy, which indicates a stable effect after the treatment.

**Conclusions.** The results conclude that the use of ASIT treatment is pathogenetically justified and significantly improves the clinical condition and quality of life in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps and fungal sensitization.

The severity of the polypous process in G1 patients was 1.6 times lower compared to G2, which contributed to the positive clinical effect of treatment in 86.1% of patients.

The conducted research has shown high efficacy, good tolerability, and safety of the non-invasive method of treatment (ASIT) in chronic rhinosinusitis with nasal polyps and fungal sensitization.

**Keywords:** chronic rhinosinusitis with nasal polyps, fungal sensitization, specific immunotherapy, visual analog scale.

Стаття надійшла в редакцію 23.06.2022 р.

Стаття прийнята до друку 08.07.2022 р.