

НАЦІОНАЛЬНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ
ІМЕНІ П. Л. ШУПИКА
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ
В. Н. КАРАЗІНА
МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

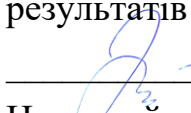
НАЗАРЕНКО ГАЛИНА ІВАНІВНА

УДК : 612.017:615.834:615.83+615.34:547:616.24

Дисертація
ЗМІНИ КЛІНІКО-ІМУНОЛОГІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ У
ХВОРИХ НА ЦІЛОРІЧНИЙ АЛЕРГІЧНИЙ РИНИТ,
УСКЛАДНЕНИЙ ВІРУСОМ ГЕРПЕСУ ПЕРШОГО ТИПУ,
ТА ЇХ ІМУНОКОРЕКЦІЯ НА ФОНІ СПЕЦИФІЧНОЇ
ІМУНОТЕРАПІЇ

Спеціальність - 14.03.08 – імунологія та алергологія
(медичні науки)

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук
Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

 Г.І. Назаренко

Науковий керівник Кузнєцова Лариса Володимирівна, доктор медичних наук,
професор

Харків – 2021

АНОТАЦІЯ

Назаренко Г.І. Зміни клініко-імунологічних показників у хворих на цілорічний алергічний риніт, ускладнений вірусом герпесу першого типу, та їх імунокорекція на фоні специфічної імунотерапії.– Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.08 «Імунологія та алергологія» – Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, Міністерства охорони здоров'я України. – Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України,- Харків, 2021.

У дисертації наведено вирішення актуальної задачі сучасної алергології – клініко-імунологічні особливості та підходи до лікування осіб з цілорічним алергічним ринітом, ускладненим частими загостреннями герпесвірусної інфекції першого типу. Визначено особливості клінічного перебігу захворювання та профілю сенсibilізації у хворих на цілорічний алергічний риніт з часторецидивуючою герпесвірусною інфекцією першого типу в порівнянні з хворими без рецидивів ВПГ-1 типу та здоровими особами. Визначено зміни в клітинній та гуморальній ланці імунітету та цитокінового профілю у цих хворих до та після проведеного лікування, а також розроблено схему комплексного лікування та проведено оцінку його ефективності.

Для підбору хворих на цілорічний алергічний риніт (ЦАР), ускладнений частими рецидивами вірусу герпесу першого типу (ЧР ВПГ-1 типу), провели анкетування у 3582 хворих на алергічний риніт (АР) за допомогою спеціально розробленої анкети-опитувача. Частота виявлення часторецидивуючої ВПГ-1 інфекції серед обстежених хворих на ЦАР становила 7,1%. Після анкетування, з 256 пацієнтів, які пройшли критерії відбору в групу ЦАР з ЧР ВПГ-1 типу, було відібрано 122 пацієнти на ЦАР середнього ступеня важкості з сенсibilізацією до плісняви альтернація та частими рецидивами ВПГ-1 типу (5 – 7 разів на рік) (основна група) та 40 осіб

на ЦАР середнього ступеня важкості з сенсibilізацією до плісняви альтернація, але без рецидивів ВПГ-1 типу (група порівняння). Обстежені пацієнти були рандомізовані за віком, статтю, частотою загострення ВПГ-1 та причино значимим алергеном.

В результаті проведеного нами аналізу встановлено, що характерними клінічними ознаками хворих на ЦАР з ЧР ВПГ-1 були закладеність носа, свербіння, виділення назального секрету з кров'яними прожилками, аносмія, частіше спостерігається приєднання інфекційного агенту. Окрім того, було встановлено, що у 72% хворих основної групи в анамнезі зустрічались такі супутні скарги, як частий головний біль, загальне зниження працездатності, часті ГРВІ, патологія ЛОР органів.

При проведенні загально-клінічних обстежень було виявлено, що у групі хворих на ЦАР з ЧР ВПГ-1 виявлено зниження загальної кількості лейкоцитів та лімфоцитів, підвищення кількості моноцитів та еозинофілів, у носовому секреті – підвищений вміст зруйнованих клітин, еозинофілів, дентриту у порівнянні з хворими на ЦАР без ВПГ-1.

Аналіз спектру і характеру сенсibilізації в групах хворих на ЦАР свідчить, що серед усіх пацієнтів з ЦАР взятих для дослідження, найчастіше виявляється сенсibilізація до кліщів домашнього пилу та до пліснявих грибів, зокрема до *Alternaria alternata*, тоді, як сенсibilізація до епідермальних алергенів зустрічалася рідше. У групі хворих на ЦАР з ЧР ВПГ-1 найбільш значимими алергенами були грибові алергени і кліщі домашнього пилу, частота виникнення, яких склала 91% та 52% відповідно. Найбільш часто спостерігалась ко-сенсibilізація до кліщів домашнього пилу та пліснявих грибів – 34% хворих, а у 9% хворих виявлено одночасну сенсibilізацію до кліщів домашнього пилу, грибових та епідермальних алергенів. Сенсibilізація до кліщів домашнього пилу була підтверджена наявністю позитивних результатів до головних алергенів кліщів Der p1 і Der p2 у 67% і 61% хворих відповідно. Наявність сенсibilізації до перехресно реактивного алерген компоненту Der p10 виявлено не було. Сенсibilізація до

пліснявих грибів була підтверджена наявністю специфічних IgE до головного білка плісняви *Alternaria alternata* – Alt a1. У дослідження були включені хворі, які сенсibilізовані до плісняви *Alternaria alternata*, як найбільш численна група.

У розвитку алергічних хвороб значне місце займає характер функціонування імунної системи. В роботі були визначені сила та характер імунних розладів у хворих на ЦАР середньої тяжкості в поєднанні з часторецидивуючою ВПГ-1 інфекцією. Встановлено, що перебіг захворювання на ЦАР з ВПГ-1 на відміну від захворювання на ЦАР без ВПГ-1 відбувається на тлі розладів у Т-системі імунітету, зниженні кількості Т-цитотоксичних (CD8+) лімфоцитів та НК-клітин, зниженні бласттрансформуючої здатності Т-лімфоцитів, зниженні поглинальної здатності фагоцитів, підвищенні у сироватці крові рівня загального IgM, зниженні в крові рівня загального IgA та секреторного IgA в слині. У хворих на ЦАР з ВПГ-1, як і у хворих на ЦАР без ВПГ-1, перебіг захворювання супроводжується підйомом рівнів у сироватці крові загального IgE та специфічного IgE, зниженням метаболічного резерву фагоцитів та їх біоцидності. Також було виявлено, що у хворих на ЦАР з ВПГ-1 на відміну від хворих на ЦАР без ВПГ-1 відмічається підйом у сироватці крові прозапальних цитокінів ІЛ-1, ІЛ-6, ІНФ γ та порушення співвідношення про- та протизапальних цитокінів ІЛ-1/ІЛ-10, ІЛ-6/ІЛ-10. У хворих на ЦАР з ВПГ-1, як і у хворих на ЦАР без ВПГ-1, спостерігається підвищення у сироватці крові ІЛ-4, ІЛ-13 та підвищення співвідношення ІЛ-4/ІНФ γ у порівнянні з особами контрольної групи.

Пацієнти основної групи отримували для лікування базисну терапію, яка складалася з прийому інтраназального глюкокортикостероїду та антигістамінного препарату, алерген специфічну терапію (АСІТ), імуномодулятор «Нуклекс» - рибонуклеїнова кислота (РНК) та протівірусну терапію. В залежності від характеру протівірусної терапії основна група була розподілена на дві підгрупи: 2А підгрупа при загостренні ВПГ-1 типу

отримувала індуктор синтезу інтерферону – інозин пранобекс і місцево - ацикловір у вигляді 2,5% мазі, а друга - 2Б підгрупа – специфічний інгібітор вірусів герпесу – ацикловір. АСІТ проводилась високоочищеним алергеном головного білка плісняви *Alternaria alternata* – Alt a1.

Під впливом запропонованої комплексної терапії (БТ + АСІТ + РНК + інозин пранобекс) (підгрупа 2А) у хворих на ЦАР з ЧР ВПГ-1 зникли основні симптоми ЦАР (закладеність носу, ринорея, часте чхання, випорожнення та свербіж у носі), відновилось носове дихання, зникли супутні скарги (головний біль, субфебрильна температура) та клінічні прояви часторецидивуючої ВПГ-1 інфекції. У хворих, які отримували у комплексному лікуванні базисну терапію, АСІТ, рибонуклеїнову кислоту та ацикловір (підгрупа 2Б), у повній мірі не спостерігалось відновлення клінічного статусу и залишались частково окремі прояви ЦАР та ВПГ-1 інфекції.

Проведені імунологічні дослідження показали, що АСІТ у поєднанні з інозин пранобексом більш ефективно корегує імунні порушення у хворих на ЦАР з ЧР ВПГ-1, ніж АСІТ у поєднанні з ацикловіром. Під впливом АСІТ у поєднанні з інозин пранобексом у хворих на ЦАР з ЧР ВПГ-1 відбувається зниження загального та специфічного IgE до рівня референтних значень, нормалізуються показники Т-ланки імунітету, підвищується рівень у крові Т-цитотоксичних лімфоцитів та НК-клітин, бласттрансформуюча здатність Т-лімфоцитів, поглинальна та біоцидна активність лейкоцитів крові, знижується до норми підвищений рівень ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-4, ІЛ-13, нормалізується співвідношення про- та протизапальних цитокінів ІЛ-1/ІЛ-10 та ІЛ4/ІНФγ. Застосування АСІТ у поєднанні з ацикловіром не корегує порушення у Т-системі імунітету, у повній мірі не відновлює фагоцитарну активність лейкоцитів крові та не нормалізує цитокіновий статус хворих на ЦАР з ЧР ВПГ-1.

Таким чином, у результаті проведеної роботи у дослідженні встановлено наявність різних типів змін в імунній системі та клінічних

проявах у хворих на ЦАР з рецидивами ВПГ-1 та без них. На основі клініко-імунологічних досліджень розроблена комплексна схема етіопатогенетичного лікування хворих на ЦАР з ЧР ВПГ-1 з використанням АСІТ, імуномодулятора – рибонуклеїнової кислоти та індуктора синтезу інтерферону – інозин пранобексу.

В дисертації запропоновано алгоритм ведення пацієнтів з ЦАР, у яких протікання основного захворювання ускладнене періодичним загостренням ВПГ-1, який базується на даних клінічних і імунологічних змін у цих хворих до і після проведення комплексного лікування. Запропонований алгоритм може бути використаний для підвищення ефективності лікування таких пацієнтів. Результати роботи впроваджені в практичну роботу в клініці імунології та алергології «Форпост», Національному інституті фтизіатрії і пульмонології імені Ф.Г.Яновського, алергологічному відділенні № 1 Київської міської клінічної лікарні №8, Українській школі молекулярної алергології та імунології, кафедрі клінічної, лабораторної імунології та алергології НМАПО ім. П.Л. Шупика.

Ключові слова: цілорічний алергічний риніт, імунітет, вірус герпесу першого типу, імунокорекція, інозин пранобекс, ацикловір, алерген специфічна імунотерапія.

ABSTRACT

Nazarenko G. I. Changes in clinical and immunological parameters in patients with chronic allergic rhinitis complicated Herpes simplex virus I, and immunocorrection against specific immunotherapy. – Manuscript.

Thesis for a Candidate Degree in medical sciences, specialty 14.03.08 - Immunology and Allergology - Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, V. N. Karazin Kharkiv National University, Ministry of Education and Science of Ukraine, Kharkiv, 2021.

The dissertation presents the solution of the current problem of modern allergology - clinical and immunological features and approaches to the treatment of persons with perennial allergic rhinitis, complicated by frequent exacerbations of herpesvirus infection of the first type. The peculiarities of the clinical course of the disease and the sensitization profile in patients with perennial allergic rhinitis with frequent recurrent herpesvirus infection of the first type in comparison with patients without recurrence of HSV-1 type and healthy individuals were determined. Changes in the cellular and humoral link of immunity and cytokine profile in these patients before and after treatment were determined, as well as a scheme of complex treatment was developed and its effectiveness was evaluated.

To select patients with year-round allergic rhinitis (CAR) complicated by frequent recurrences of herpes virus type 1 (HSV type 1), a survey of 3582 patients with allergic rhinitis (AR) was conducted using a specially designed questionnaire. The frequency of detection of frequent recurrent HSV-1 infection among the examined patients with CAR was 7,1%. After the questionnaire, 122 patients were selected for moderate CAR with frequent recurrences of HSV-1 type (5 - 7 times a year) (main group), and 40 patients for moderate CAR without recurrence of HSV type 1 (comparison group). The examined patients were randomized by age, sex, frequency of HSV-1 exacerbation and the cause of the significant allergen.

As a result of our analysis, it was found that the characteristic clinical signs of patients with CAR with HRV HS1 were nasal congestion, itching, discharge of nasal secretions with blood vessels, anosmia, more often there is the addition of an infectious agent. In addition, it was found that 72% of patients in the main group had a history of concomitant complaints such as frequent headaches, general impairment, and pathology of the ENT organs.

During general clinical examinations it was found that in the group of patients with CAR with HSV1 revealed a decrease in the total number of leucocytes per lymphocyte and an increase in the number of monocytes and eosinophils, in the nasal secretion - an increased content of destroyed cells, lymphocytes, eosinophils compared with CAR without HSV1.

Analysis of the spectrum and nature of sensitization in groups of patients with CAR shows that among all patients with CAR taken for the study, sensitization to house dust mites and fungi, in particular to *Alternaria alternata*, is most common, while sensitization to epidermal allergens was less common. In the group of patients with CAR HS with HSV1, the most significant allergens were fungal allergens and house dust mites, the incidence of which was 91% and 52%, respectively.

Co-sensitization to house dust mites and fungi was the most common - 34% of patients and in 9% of patient's simultaneous sensitization to house dust mites, fungal and epidermal allergens was detected. The presence of sensitization to the cross-reactive allergen component Der p10 was not detected. Sensitization to fungi only in all cases was confirmed by the presence of specific IgE to the main mold protein *Alternaria alternata* - Alt a1. The study included patients who were sensitized to *Alternaria alternata* - Alt a1, as the most numerous group.

The strength and nature of immune disorders in patients with moderate CAR in combination with frequent recurrent HSV-1 infection were determined. It was found that the course of CAR with HSV-1 in contrast to CAR without HSV-1 occurs against the background of disorders in the T-immune system, decreased T-cytotoxic (CD8 +) lymphocytes and NK cells, decreased blast-transforming ability of T-lymphocytes, decreased phagocytic absorption, increased serum levels of total IgM, decreased levels of total IgA and secretory IgA in saliva. In patients with CARS with HSV-1, as well as in patients with CAR without HSV-1, the course of the disease is accompanied by an increase in serum levels of total IgE and specific IgE to Alt a1, decreased metabolic reserve of phagocytes and their biocidal activity.

It was also found that in patients with CAR with HSV-1 in contrast to patients with CAR without HSV-1 there is an increase in serum proinflammatory cytokines IL-1, IL-6, INF γ and a violation of the ratio of pro- and anti-inflammatory cytokines IL-1 / IL-10, IL-6 / IL-10. In patients with CAR with HSV-1, as well as in patients with CAR without HSV-1, there is an increase in serum IL-4, IL-13 and an increase in the ratio of IL-4 / INF γ in comparison with the control group.

Patients in the main group received basic therapy for treatment, which consisted of intranasal glucocorticosteroid and antihistamine, allergen-specific therapy, immunomodulator - ribonucleic acid and antiviral therapy. Depending on the nature of antiviral therapy, the main group was divided into two subgroups: subgroup 2A in exacerbated HSV-1 received an inducer of interferon synthesis - inosine pranobex, and the second - subgroup 2B - a specific inhibitor of herpes viruses - acyclovir. ASIT was performed with a highly purified allergen of the main mold protein *Alternaria alternata* - Alt a1, taking into account all diagnostic criteria.

Under the influence of the proposed complex therapy (ASIT + inosine pranobex) (subgroup 2A) in patients with CAR with HSV-1 CR disappeared the main symptoms of CAR (nasal congestion, rhinorrhea, frequent sneezing, bowel movements and itching in the nose), nasal breathing was restored, complaints (headache, low-grade fever) and clinical manifestations of recurrent HSV-1 infection. In patients treated with ASIT and acyclovir in combination (subgroup 2B), there was no complete recovery of clinical status, they remained partially isolated manifestations of CAR and HSV-1 infection.

Immunological studies have shown that ASIT in combination with inosine pranobex more effectively corrects immune disorders in patients with CAR with HSV-1 than ASIT in combination with acyclovir. Under the influence of ASIT in combination with inosine pranobex in patients with CAR HS-1 is a decrease in total and specific IgE to the level of reference values, normalizes T-levels of immunity, increases blood levels of T-cytotoxic lymphocytes and NK cells, blasttransform T-lymphocytes, absorption and biocidal activity of blood leukocytes, reduced to normal elevated levels of IL-1, IL-6, IL-4, IL-13, normalizes the ratio of pro- and anti-inflammatory cytokines IL-1 / IL-10, IL-6 / IL-10 and IL4 / INF γ . The use of ASIT in combination with acyclovir does not correct the violation of the T-system of immunity, does not fully restore the phagocytic activity of blood leukocytes and does not normalize the cytokine status of patients with CAR with HSV-1.

Thus, as a result of the work in the study, it was determined the presence of different types of changes in the immune system and clinical manifestations in

patients with CAR with recurrence of HSV-1 and without them. Based on clinical and immunological studies, a comprehensive scheme of etiopathogenetic treatment of patients with CAR with HSV-1 using ASIT, immunomodulator - ribonucleic acid and inducer of interferon synthesis - inosine pranobex.

The dissertation proposes an algorithm for the management of patients with CAR, in whom the course of the underlying disease is complicated by periodic exacerbation of HSV-1, which is based on clinical and immunological changes in these patients before and after comprehensive treatment. The proposed algorithm can be used to increase the effectiveness of treatment of such patients. The results of the work are implemented in practical work in the clinic of immunology and allergology "Forpost", National Institute of Tuberculosis and Pulmonology named after F.G. Yanovsky, Allergology Department № 1 of Kyiv City Clinical Hospital, 8, Ukrainian School of Molecular Allergology and Immunology, Department of Clinical, Laboratory Immunology and Allergology NMAPE. P. L. Shupika.

Key words: perennial allergic rhinitis, immunity, herpes virus of the first type, immunocorrection, inosine pranobex, acyclovir, allergen specific immunotherapy.

Список праць, опублікованих за темою дисертації.

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації

1. Назаренко Г.І., Кузнецова Л.В. Зміни клініко – імунологічних показників у хворих на хронічний алергічний риніт, ускладнений вірусною патологією герпесного типу, та їх імунокорекція на фоні специфічної імунотерапії *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л.Шупика*. 2007. Вип. 16, кн.. 2 – С. 355 – 358. (Особисто здобувачем був виконаний підбір хворих на дослідження, здійснені статистична обробка та аналіз отриманих результатів).

2. Назаренко Г.І., Бабаджан В. Д. Вивчення кількості еозинофільного катіонного білку та триптази в сироватці крові хворих на цілорічний алергічний риніт, ускладнений вірусом ВПГ- I, на фоні проведення

специфічної імунотерапії. *Імунологія та алергологія: наука і практика*. 2007. №10. С. 63 – 66. (Особисто здобувачем був виконаний підбір хворих на дослідження, здійснені статистична обробка та аналіз отриманих результатів).

3. Назаренко Г.І. Рівень ІФН- γ та ІЛ-4 у хворих на алергічний риніт, ускладнений вірусом герпесу I типу на тлі специфічної імунотерапії *Імунологія та алергологія: наука і практика*. 2013. №2. С.42-47. (Особисто здобувачем був виконаний підбір хворих на дослідження, здійснені статистична обробка та аналіз отриманих результатів).

4. P. Nazarenko*; G.I.Nazarenko; A.G. Kuznetsov A. Approach to Diagnosis and Treatment of Allergy to *Alternaria alternate* in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Perennial Allergic Rhinitis *International Journal of BioMedicine*. 2015. Vol. 5(2). P.71-75. (Особисто здобувачем був виконаний підбір хворих на дослідження, здійснені статистична обробка та аналіз отриманих результатів).

5. Назаренко Г.І. Оцінка профілю сенсibiliзації у осіб з хронічним цілорічним алергічним ринітом, ускладненим рецидивуючою герпес-вірусною інфекцією першого типу. *Імунологія та алергологія: наука і практика* . 2019. №1. С.63 – 70. (Особисто здобувачем був виконаний підбір хворих на дослідження та аналіз отриманих результатів).

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації.

6. Назаренко Г.І . Оцінка стану гуморальної ланки імунітету у хворих на цілорічний алергічний риніт, ускладнений рецидивами вірусу герпесу першого типу на тлі проведення АСІТ *Імунологія та алергологія: наука і практика. Наукові тези*. 2013. додаток до журналу №1. С.13 – 14. (Особисто здобувачем був виконаний підбір хворих на дослідження, здійснені статистична обробка та аналіз отриманих результатів).

7. Назаренко Г.І. Алерген специфічна імунотерапія у хворих на цілорічний алергічний риніт з часто рецидивуючою герпетичною інфекцією

першого типу. Доповідь на науково – практичній конференції з міжнародною участю, присвяченій 30-річчю з дня заснування кафедри клінічної, лабораторної імунології та алергології НМАПО імені П.Л.Шупика «Бронхіальна астма, алергія, імунологія – сучасні досягнення та перспективи розвитку» / 26 – 27 березня 2015. *(Особисто здобувачем був виконаний підбір хворих на дослідження, здійснені статистична обробка та аналіз отриманих результатів).*

8. Nazarenko O.P., Nazarenko G.I. Approach to diagnosis and treatment of allergy to *Alternaria alternata* in patients with perennial allergic rhinitis. Abstracts from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology Congress, 6-10 June 2015, Barcelona, Spain. *(Особисто здобувачем був виконаний підбір хворих на дослідження, здійснені статистична обробка та аналіз отриманих результатів).*

9. Nazarenko G.I. Evaluation of the sensitization profile in the patients with chronic allergic persistent rhinitis complicated by relapsing Herpes simplex virus type1. Тези, постерна доповідь № 1553 -ЕААСІ, Лісабон, 2019. *(Особисто здобувачем був виконаний підбір хворих на дослідження, здійснені статистична обробка та аналіз отриманих результатів)*

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ	16
ВСТУП	18
РОЗДІЛ 1. ЦІЛОРІЧНИЙ АЛЕРГІЧНИЙ РИНИТ В ПОЄДНАННІ З ГЕРПЕСВІРУСНОЮ ІНФЕКЦІЄЮ ПЕРШОГО ТИПУ, ЯК ПРОБЛЕМА СУЧАСНОЇ АЛЕРГОЛОГІЇ (огляд літератури)	26
1.1. Клініко-імунологічні особливості, діагностика і лікування цілорічного алергічного риніту	26
1.2 . Клініка, діагностика та лікування герпес – вірусної інфекції першого типу	34
1.3. Сучасні погляди на патогенез, клініку, діагностику і методи лікування цілорічного алергічного риніту в поєднанні з герпес-вірусною інфекцією першого типу	42
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ	48
2.1. Загальна характеристика клінічних спостережень	48
2.2. Методи дослідження	59
2.2.1. Визначення інтерферону- γ в сироватці крові	59
2.2.2. Визначення ІЛ-1, ІЛ-4, ІЛ-6, ІЛ-10, ІЛ-13 в сироватці крові	59
2.2.3. Фенотипування лімфоцитів за допомогою методу проточної цитометрії	60
2.2.4. Визначення загального рівнів імуноглобулінів IgM, IgA, IgG, IgE в сироватці крові	61
2.2.5. Визначення рівня секреторного IgA (sIgA)	61
2.2.6. Визначення рівня специфічних IgE до алергенів	62
2.2.7. Визначення рівня специфічних IgG до алергенів	63
2.2.8. Визначення рівня еозинофільного катіонного білку (ЕКБ)	63
2.2.9. Визначення активності триптази	64

2.2.10. Визначення імуноглобулінів класу G,M до вірусів простого герпесу першого типу	65
2.2.1. Визначення специфічної ДНК вірусів герпесу першого типу	66
2.2.12. Визначення фагоцитарної спроможності нейтронілів та моноцитів	67
2.2.13. Визначення бактерицидної активності нейтрофілів (НСТ-тест спонтанний та стимульований)	68
2.2.14. Визначення реакції бласттрансформації лімфоцитів (РБТЛ)	69
2.2.15. Статистична обробка результатів	70
 РОЗДІЛ 3. КЛІНІКО-ІМУНОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ТА ДІАГНОСТИКИ ЦІЛОРІЧНОГО АЛЕРГІЧНОГО РИНІТУ В ПОЄДНАННІ З ГЕРПЕСВІРУСНОЮ ІНФЕКЦІЄЮ ПЕРШОГО ТИПУ	 71
3.1. Рівень специфічного IgE та профіль сенсibilізації у хворих на ЦАР з ЧР ВПГ-1 та у хворих на ЦАР БР ВПГ-1 типу	71
3.2. Клінічні особливості перебігу ЦАР в поєднанні з герпес вірусною інфекцією першого типу	77
3.2.1. Дані загально клінічних обстежень хворих на ЦАР з ЧР і БР ВПГ – 1 типу	83
3.3 Імунологічні особливості перебігу ЦАР в поєднанні з герпес-вірусною інфекцією першого типу	85
3.3.1. Оцінка полімеразно-ланцюгових досліджень та виявлення рівня специфічних антитіл до вірусів герпесу першого типу у хворих на цілорічний алергічний риніт	86
3.3.2. Визначення популяцій і субпопуляцій лімфоцитів, їх	88

функціональної активності та функціональної активності лейкоцитів у хворих на цілорічний алергічний риніт, ускладнений герпесвірусною інфекцією першого типу	
3.3.3. Оцінка гуморального імунітету у хворих на цілорічний алергічний риніт ускладнений герпесвірусною інфекцією першого типу	91
3.3.4. Оцінка рівня триптази та еозинофільного катіонного білку у хворих на цілорічний алергічний риніт ускладнений герпесвірусною інфекцією першого типу	92
3.3.5. Оцінка рівня ІЛ -1, ІЛ-4, ІЛ-6, ІЛ-10, ІЛ-13 та ІФН- γ у хворих на цілорічний алергічний риніт, ускладнений герпесвірусною інфекцією першого типу	94
РОЗДІЛ 4. ЕФЕКТИВНІСТЬ ІМУНОТЕРАПІЇ ХВОРИХ НА ЦІЛОРІЧНИЙ АЛЕРГІЧНИЙ РИНІТ В ПОЄДНАННІ З ГЕРПЕСВІРУСНОЮ ІНФЕКЦІЄЮ ПЕРШОГО ТИПУ	98
4.1. Вплив комплексної імунотерапії на імунний статус хворих на ЦАР з ЧР ВПГ-1 типу та імунні порушення	102
4.2 Вплив імунотерапії на клінічний перебіг захворювання	109
АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ	114
ВИСНОВКИ	124
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	127
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	128
ДОДАТКИ	148

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АЗ – алергічне захворювання

АГ - антиген

АР – алергічний риніт

АСІТ – алерген специфічна імунотерапія

АЦ - ацикловір

БА – бронхіальна астма

БТ – базисна терапія

ВПГ-1 – вірус простого герпесу 1 типу

ІК – інозин пранобекс

ІЛ-4 (ІЛ-6, ІЛ-10, ІЛ-13, ІЛ-1) – інтерлейкін – 4 (6,10,13,1)

ІФН-γ – інтерферон гама

ІС - імунна система

ЛТG4 – лейкотриєн G4

ІФА – імуноферментний аналіз

НК - натуральні кілерні клітини

НСТ – нітросиній тетразол

ПЛР - полімеразна ланцюгова реакція

РБТЛ – реакція бласттрансформації лімфоцитів

РНК – рибонуклеїнова кислота

Тх-1 - Т-хелпери першого типу

Тх-2 - Т-хелпери другого типу

ФАТ – фактор активуючий тромбоцити

ЦАР – цілорічний алергічний риніт

ЦАР БР ВПГ-1 – цілорічний алергічний риніт без рецидивів вірусу простого герпесу 1 типу

ЦАР ЧР ВПГ-1 – цілорічний алергічний риніт з частими рецидивами вірусу простого герпесу 1 типу

ЧР ВПГ-1 – часто рецидивуючий вірус простого герпесу 1 типу

ШКТ - шлунково-кишковий тракт

ЕКБ – еозинофільний катіонний білок

Alt a1 – головний білок плісняви *Alternaria alternata*

Can f1 – головний білок алергенів собаки

CD – кластери диференціації клітин

Der p1– головний білок кліща побутового пилу *D. pteronissimus*

Der p2 - головний білок кліща побутового пилу *D. pteronissimus*

IgM, IgA, IgG, IgE – імуноглобуліни (M, A, G, E)

GM – CSF – гранулоцитарно- макрофагальний колоніє стимулюючий фактор

sIgA – секреторний імуноглобулін A

Fel d1 – головний білок алергенів кота

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження

У зв'язку з постійним підвищенням кількості алергічних захворювань, а також активацією вірусних інфекцій на фоні різноманітних імуносупресивних факторів, виникає потреба у вивченні змін клініко-імунологічних показників у хворих з atopічними проявами при різних обставинах, зокрема активації вірусної інфекції [64]. Одним із проявів atopії є алергічний риніт – сезонний або цілорічний. За останні 10–15 років кількість цієї патології в європейських країнах зростає і досягає 20 % [38]. Інфікування вірусною патологією герпесного типу становить 90-95 % дорослого населення [39, 48,]. Літературні дані говорять про те, що близько 80 % населення інфіковані вірусом герпесу першого типу [76]. Він паразитує в паравертебральних гангліях, і в залежності від стану імунної системи, як загальної так і місцевої, знаходиться в латентній, або персистуючій формі. Перехід латентної ВПГ-1 інфекції у клінічно-маніфестні форми, як правило, провокується будь-якими послаблюючими факторами. Персистуюче алергічне запалення слизової оболонки та дисбаланс в імунній системі, притаманний цілорічному алергічному риніту: зниження загальної кількості Т-лімфоцитів, пригнічення функціональної активності Т-цитотоксичних лімфоцитів, при відносному збільшенні Тх-2 типу, зниження секреторного Ig А може сприяти активації герпетичної інфекції. Найчастіше рецидиви ВПГ-1 типу інфекції проявляються у вигляді лабіального чи назального герпетичного висипу, але можуть виникати і тяжкі стани, наприклад герпетичний енцефаліт. Головним патогенетичним методом лікування алергічних захворювань IgE залежного типу є алергенспецифічна імунотерапія (АСІТ). Під впливом доз алергену, що поступово збільшуються, відбуваються зміни, як в клітинній, так і в гуморальній ланці імунної системи:

- знижується продукція загальних та специфічних IgE;
- підвищується продукція специфічних антитіл, які належать класу IgG, головним чином IgG4 (блокуючі антитіла);

- підвищується продукція ІЛ-2 та ІНФ γ ;
- пригнічується продукція ІЛ-4;
- нормалізується дисбаланс між Тх-1/Тх-2 в бік Тх-1 типу.

Загострення герпесвірусної інфекції призводить до порушень в імунній системі і розвитку вторинного імунодефіциту. Вірус герпесу багатогранно впливає на імунну систему: гальмує синтез антитіл, ІЛ -12, може визвати апоптоз лімфоцитів, виступити в ролі алергену, а також призвести до автоімунного процесу чи активації умовно-патогенної флори [85, 86, 87].

Згідно протоколу надання медичної допомоги хворим на герпесвірусну інфекцію (Додаток до наказу МОЗ №312 від 08.05.2009 року), для лікування рецидивів ВПГ1/2 типу використовуються противірусні препарати - інгібітори тимідінкінази (ацикловір, валацикловір та фамцикловір). Перспективним методом лікування хворих на герпес-вірусну інфекцію є інтерферонотерапія - як замісна, так і за допомогою індукторів синтезу інтерферонів. При багатьох захворюваннях застосування індукторів інтерферонів має багато переваг перед введенням екзогенних інтерферонів. Індуктори стимулюють вироблення власних інтерферонів, що не мають чужорідної антигенності. При цьому їх синтез перебуває під контролем інтерферонів і білків – репресорів організму й не досягає рівня, здатного чинити негативну дію. Однією з властивостей індукторів інтерферону є формування стійкої неспецифічної резистентності організму впродовж тривалого часу після їх введення. [79]. До цих засобів належить інозин пранобекс, який крім цих властивостей має пряму противірусну дію та імунокоригуючу: стимулює диференціювання Т-попередників, проліферацію Т-клітин, підвищує активність зрілих Т-лімфоцитів, стимулює активність кілерних клітин, синтез ІЛ-2, хемотаксичну та фагоцитарну активність моноцитів та макрофагів, впливає на В-лімфоцити, підвищуючи синтез антитіл.

Для організації висококваліфікованої допомоги хворим на алергічний риніт необхідно виявлення факторів, які гальмують ефективність лікування,

впливають на розвиток ускладнень та провокують появу симптомів захворювання [93, 125]. До сьогодні патогенетичні, клінічні та імунологічні особливості протікання ЦАР, ускладненого частими рецидивами ВПГ-1 типу та вплив комплексного лікування (протиалергічного та противірусного одночасно) на реактивність імунної системи вивчені недостатньо.

Не дивлячись на те, що роль вірусної інфекції в патогенезі atopічних захворювань загальновідома [28, 29, 30, 87, 117, 122] досліджень присвячених виявленню безпосереднього зв'язку формування цієї патології з ДНК-вмісними вірусами, небагаточисельні.

Таким чином, вивчення особливостей клініко-імунологічних змін у хворих на цілорічний алергічний риніт, ускладнений герпетичною інфекцією першого типу, на фоні проведення специфічної імунотерапії та їх імунокорекція обумовлює актуальність теми та диктує необхідність проведення цього дослідження.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота входить до конкурсної держбюджетної теми кафедри клінічної, лабораторної імунології та алергології Національної академії післядипломної освіти ім. П .Л. Шупика «Вивчення порушення імунного статусу з урахуванням факторів міжклітинної кооперації у алергологічних хворих та розробка способів специфічної та неспецифічної імуномодуляції в комплексній терапії» (держреєстрація № 0105U003862). Автором проведено дослідження пацієнтів та аналіз клінічних, алергологічних та імунологічних показників у хворих на ЦАР, ускладнений часторецидивуючим ВПГ-1 типу.

Мета дослідження. Визначення характеру імунних розладів у хворих на цілорічний алергічний риніт, поєднаний з герпесвірусною інфекцією першого типу та ефективність їх корекції за допомогою противірусних та імуномодулюючих засобів у поєднанні з алерген-специфічною імунотерапією (АСІТ).

Завдання дослідження:

1. Вивчити профіль сенсibilізації до алергенів у хворих на ЦАР у поєднанні з ВПГ-1.
2. Визначити особливості клінічного перебігу захворювання у пацієнтів з ЦАР в поєднанні з ВПГ-1.
3. Дослідити характер змін в гуморальній, клітинній та фагоцитарній ланках та особливості імунної відповіді у хворих на ЦАР у поєднанні з ВПГ-1.
4. Дослідити особливості цитокінового профілю імунних розладів у хворих на ЦАР у поєднанні з ВПГ-1 типу.
5. Встановити клініко-імунологічну ефективність застосування імуномодулятора «Нуклекс» (рибонуклеїнова кислота) та АСІТ у поєднанні з інозин пранобексом чи ацикловіром у лікуванні хворих на ЦАР з часто рецидивуючим ВПГ-1 типу.

Об'єкт дослідження: хворі на хронічний алергічний риніт, ускладнений загостренням вірусу герпесу першого типу.

Предмет дослідження: клініко-імунологічні особливості, дані алергологічного, імунологічного обстеження, результати лікування хворих на ЦАР у поєднанні з ВПГ-1 типу.

Методи дослідження: клінічні (вивчення скарг у пацієнтів, збір анамнезу, фізикальні дані), алергологічні (шкірні тести з алергенами, визначення загального IgE, специфічних IgE та IgG до алергенів, рівня активності триптази та еозинофільного катіонного білку в сироватці крові), загально-клінічні (загальний аналіз крові), цитологічні (цитограма носового секрету), імунологічні (визначення загального рівня сироваткових імуноглобулінів IgM, IgG, IgA, секреторного IgA в слині, специфічних IgG до ВПГ-1 типу, фенотипування лімфоцитів, рівня інтерферону- γ та інтерлейкінів, визначення функціонального стану імунних клітин), статистичні (програма Statistica 6.0 for Windows) методи.

Наукова новизна одержаних результатів.

Вперше при обстеженні 3582 хворих на ЦАР встановлено, що частота виявлення часторецидивуючої форми ВПГ-1 типу у цих пацієнтів складає 7,1%.

Вперше визначено профіль сенсibilізації у хворих на ЦАР з ВПГ-1 типу. Найчастіше у хворих зустрічається сенсibilізація до пліснявих грибів (у 91% хворих), з них до роду *Alternaria alternata* у 86%, та алергенів кліщів побутового пилу (у 52%).

Доведено, що ЦАР з сенсibilізацією до грибкових алергенів, має найчастіше середньотяжкий перебіг і супроводжується більш частим загостренням герпесу.

Вперше визначені сила та характер імунних розладів у хворих на ЦАР середньої тяжкості в поєднанні з часторецидивуючою ВПГ-1 інфекцією. Встановлено, що ЦАР з ВПГ-1 на відміну від ЦАР без ВПГ-1 у хворих перебігає на тлі розладів у Т-системі імунітету – зниженні кількості Т-цитотоксичних лімфоцитів та натуральних кілерних клітин (НК), зниженні функціональної активності загального пулу Т-лімфоцитів, порушенні поглинальної здатності фагоцитів, підвищенні рівня у сироватці крові прозапальних цитокінів ІЛ-1, ІЛ-6, ІФН- γ , порушенні співвідношення про- та протизапальних цитокінів ІЛ-1/ІЛ-10, ІЛ-6/ІЛ-10. Доведено, що у хворих на ЦАР з ВПГ-1 та ЦАР без ВПГ-1 спостерігається високий рівень загального та специфічного IgE, зниження метаболічного резерву фагоцитів та їх біоцидності, підвищення у сироватці крові ІЛ-4 та ІЛ-13, порушення співвідношення ІЛ-4/ІФН- γ , у бік превалювання ІЛ-4.

Визначено клініко-імунологічні показники, які дозволяють розширити показання для проведення противірусної та імуномодуючої терапії перед проведенням АСІТ у хворих на цілорічний алергічний риніт, ускладнений рецидивуючою герпетичною інфекцією – ВПГ-1 типу.

Вперше доведено, що більш ефективним методом лікування хворих на ЦАР з ЧР ВПГ-1 типу є використання комплексного лікування, з застосуванням АСІТ, імуномодулятору – рибонуклеїнової кислоти та

індуктору інтерферону – інозин пранобексу на відміну від ацикловіру, який рекомендується в протоколі лікування ВПГ-1 типу.

Доведено, що безпечність та ефективність використання АСІТ у хворих на ЦАР у поєднанні з ВПГ-1 типу залежить від відновлення клітинної та неспецифічної ланок імунітету. Комплексне застосування рибонуклеїнової кислоти та інозин пранобексу з проведенням алерген-специфічної імунотерапії, яка є основним патогенетичним методом лікування ЦАР, сприяє нормалізації в співвідношенні Тх1 та Тх2 типу, рівню гама-інтерферону, співвідношенню про- та протизапальних цитокінів та підвищенню противірусного імунітету.

Практичне значення отриманих результатів.

На підставі отриманих даних запропоновано проведення хворим на ЦАР лабораторної алергокомпонентної діагностики алергії, яка дозволяє оцінити сенсibilізацію не до екстракту алергену, а до його головних та мінорних алергенних молекул. Використання такого підходу до діагностики алергії дозволить підвищити ефективність АСІТ.

Запропоновано та розроблено додатково на тлі базисної терапії спосіб лікування хворих на ЦАР з ВПГ-1 із сенсibilізацією до грибкових алергенів, який полягає у застосуванні для АСІТ очищених алергенів з вмістом високоочищеного головного білка плісняви *Alternaria alternata* – Alt a1, імуномодулятора – рибонуклеїнової кислоти (препарат «Нуклекс») та індуктора інтерферону – інозин пранобексу.

Показана висока ефективність використанням рибонуклеїнової кислоти та інозин пранобексу по відновленню клітинної та неспецифічної ланок імунітету, що робить безпечність застосування та підвищує позитивну дію АСІТ у хворих на ЦАР у поєднанні з ВПГ-1 типу, що призводить до розвитку тривалої клінічної ремісії та підвищує якість життя у данного контингенту хворих.

Впровадження результатів у практику. Отримані автором дані впроваджені в практику роботи Клініки імунології та алергології «Форпост»,

Національного інституту фтизіатрії і пульмонології імені Ф. Г. Яновського, алергологічного відділення №1 Київської міської клінічної лікарні №8, Української школи молекулярної алергології та імунології, кафедри клінічної, лабораторної імунології та алергології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л.Шупика.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є особистою науковою працею. Здобувачкою на основі вивчення літературних даних та сучасних розробок разом із керівником обґрунтовано тему та мету дисертації, сформовані завдання та способи їх рішення. Авторка приймала участь у обстеженні та лікуванні хворих, дослідженні та аналізі клінічних, алергологічних та імунологічних показників у хворих на ЦАР, ускладнений часторецидивуючим ВПГ-1 типу. Усі розділи дисертації, висновки та практичні рекомендації сформульовано та написано особисто авторкою.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертації докладалися та обговорювалися: на науково-практичній конференції «Актуальні питання алергії, клінічної і лабораторної імунології в Україні та місті Києві» (м. Київ, 2009); міжнародній науково-практичній конференції «Сучасні підходи до діагностики та лікування алергічних та імунозалежних захворювань в Україні та місті Києві» (м. Київ, 2010); XII Українській науково-практичній конференції з актуальних питань клінічної і лабораторної імунології, алергології та імунореабілітації (м. Київ, 2011); міжрегіональній науково-практичній конференції з міжнародною участю «Імунозалежні та алергічні стани: сучасна лабораторна імунологічна діагностика, лікування та профілактика» (м. Київ, 2012); на науково-практичній конференції з міжнародною участю, присвяченій 30-річчю з дня заснування кафедри клінічної, лабораторної імунології та алергології НМАПО імені П. Л. Шупика «Бронхіальна астма, алергія, імунологія – сучасні досягнення та перспективи розвитку» (м. Київ, 2015); в постерних доповідях на конгресах ЕААСІ: (м. Барселона, Іспанія, 2014), (м. Лісабон, Португалія, 2019).

Публікації: За темою дисертації опубліковано 9 наукових праць, з них 4 статті у наукових фахових виданнях, внесених до переліку МОН України, з них 2 одноосібні, 1 стаття в міжнародному журналі «BioMedicine», зареєстрованому у міжнародній наукометричній системі Web of Science, 4 тези доповідей на науково-практичних конференціях та симпозіумах, з них 2 на міжнародному симпозіумі EAACI.

Структура і обсяг дисертації. Дисертаційна робота, обсягом 158 сторінок, складається з вступу, огляду літератури, матеріалів та методів досліджень, двох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, списку літератури, який включає 163 першоджерел, в тому числі 72 зарубіжних. Робота ілюстрована 8 рисунками та 21 таблицею.

РОЗДІЛ 1

ЦІЛОРІЧНИЙ АЛЕРГІЧНИЙ РИНИТ В ПОЄДНАННІ З ГЕРПЕСВІРУСНОЮ ІНФЕКЦІЄЮ ПЕРШОГО ТИПУ, ЯК ПРОБЛЕМА СУЧАСНОЇ АЛЕРГОЛОГІЇ

(Огляд літератури)

1.1. Клініко - імунологічні особливості, діагностика і лікування цілорічного алергічного риніту

Всесвітня організація охорони здоров'я відмічає хронічні респіраторні захворювання як одну з чотирьох глобальних проблем охорони здоров'я сучасності [8, 13, 15, 17, 25, 123, 124, 125, 144, 151].

При цьому в структурі цієї групи одне з чільних місць займає алергічний риніт (АР), розповсюдженість якого серед населення світу становить до 40% (за даними звертань до лікарів). Найбільша розповсюдженість АР реєструється у високорозвинених країнах північної півкулі, досягаючи 23-30% у країнах Європи та 12-30% у США [106, 116, 117, 120, 126, 127, 131, 139, 144, 150, 157].

В Україні за офіційними даними поширеність АР становить близько 8%, і його частота зростає. АР більш поширений у містах (особливо великих) і в регіонах з розвинутою промисловістю [1, 2, 3, 20].

Не дивлячись на те, що АР вважається неважким захворюванням, він значно порушує якість життя хворих і погрожує розвитком бронхіальної астми, що в середньому зустрічається у 40% хворих при відсутності адекватного лікування [6, 11, 24, 42, 43, 49].

Алергічний риніт – IgE-залежне інтермітуюче або постійне запальне захворювання, що виникає під впливом алергенів, що потрапляють на слизову оболонку порожнини носа і клінічно характеризується появою свербіжу в носі, приступами чхання, ринореєю, закладеністю носа [27, 34, 37, 43, 76, 92, 93, 155]. Згідно міжнародних рекомендацій діагностики і лікування ARIA [27, 93, 99] АР класифікують за варіантом перебігу як:

- інтермітуючий (епізодичний, сезонний або цілорічний) алергічний риніт, коли симптоми спостерігаються епізодично, менше 4 днів на тиждень або менше 4 послідовних тижнів;
- персистуючий (сезонний або цілорічний, хронічний) алергічний риніт, коли симптоми спостерігаються більше 4 днів на тиждень або більше 4 послідовних тижнів.

Згідно протоколу надання медичної допомоги хворим на алергічний риніт МОЗ України №432, АР може мати легкий, середньо тяжкий та тяжкий перебіг, а також бути неускладненим і ускладненим.

Реакція при АР запускається взаємодією алергену з специфічними антитілами класу IgE, які продукуються В-лімфоцитами. Регуляція синтезу антитіл здійснюється цитокінами, які продукуються Т-лімфоцитами. Ведучими в цій регуляції є ІЛ-4 і ІЛ-13 [5, 38, 44, 67, 82]. Взаємодія алергену з IgE проходить на опасистих клітинах сполучної тканини і базофілах слизової оболонки носа. При повторному попаданні алергену відбувається його зв'язування зі специфічним IgE, який зафіксований на тканинних базофілах і розвивається їх дегрануляція [7, 9, 18, 23]. При взаємодії алергену з IgE, зафіксованому на опасистих клітинах виникає їх активація з наступним вивільненням медіаторів алергії (гістаміну, триптази, лейкотрієнів, простагліндинів і фактора активації тромбоцитів), які викликають набряк, підвищення судинної проникливості, гіперсекрецію слинних залоз, скорочення гладкої мускулатури, подразнення периферичних нервових закінчень, а також стимулюють міграцію еозинофілів і Тх2-клітин в покривні тканини (слизову оболонку, шкіру), що призводить до розвитку в них алергічного запалення та складає основу клінічних проявів алергічних запалень [38, 40, 53, 72].

Діагностика АР включає скарги на приступоподібне чхання і зудіння в порожнині носа, надмірне водянисте виділення із порожнини носа, погіршення стану в ранкові часи, у поєднанні з кон'юнктивітом, позитивний ефект від антигістамінних препаратів і топічних стероїдів. При збиранні

анамнезу виявляється наявність алергічних захворювань у близьких родичів, а також наявність інших алергічних захворювань у самого пацієнта. При огляді звертають на себе увагу набряк під очима, часто відкритий рот, «шмигання» носом. В цитологічному дослідженні мазка, взятого зі слизової носа, можна виявити еозинофіли, що підтверджує алергічний характер риніту. При риноскопії звертає на себе увагу різкий набряк носових раковин з розширеними судинами, а також сірий або ціанотичний колір і наявність плям на слизовій (симптом Воячека). Визначення алергенспецифічних IgE-АТ в сироватці крові, а також позитивні шкірні тести та провокаційні назальні тести з водно-сольовими розчинами алергенів дозволяють підтвердити АР та виявити причинно-значимий алерген [12, 14, 18, 20, 23, 34, 41, 50, 55, 61, 70, 71, 130].

Основними принципами лікування ЦАР, як і інших алергічних хвороб IgE залежного типу, є зменшення контакту з причинно-значимим алергеном, раціональна фармакотерапія та алерген специфічна імунотерапія. Згідно настанови МОЗ України №302 від 21.03.2017 року уникнення алергенів показане лише в тому випадку, якщо вони викликають значні симптоми, тому немає потреби уникати природних алергенів довкілля лише як запобіжний захід.

На даний час для лікування АР використовують шість головних груп медичних препаратів: антигістамінні, стабілізатори мембран опасистих клітин, антилейкотриєнові препарати, деконгестанти і антихолінергічні препарати, а також кортикостероїди системної і місцевої дії. Згідно рекомендацій ARIA (2015), фармакотерапія АР повинна включати комбінацію лікарських засобів з різних фармацевтичних груп, що вводяться окремо залежно від симптомів і відповіді на лікування. Оскільки гістамін є основним медіатором алергічної реакції, пероральні антигістамінні препарати широко використовуються у лікуванні АР. Вони є найбільш ефективними лікарськими засобами при АР для контролю за чханням і продукцією слизу. Препарати першого (хлоропірамін, клемастин,

диметинден та інші) та другого (лоратадин, цетиризин, терфенадин та інші) покоління не впливають на пізню алергічну реакцію, а, звідси, й на симптоми назальної обструкції, на відміну від препаратів третього покоління (дезлоратадин, левоцетиризин та фексофенадин), застосування яких вже через дві доби знижують симптоми назальної обструкції [229]. Властивості препаратів першого та другого покоління використовують для зменшення гострих проявів АР. Також вони застосовуються протягом короткого періоду часу одночасно з симпатоміметичним засобом при легкій закладеності носа.

Ефективність антагоністів лейкотрієнових рецепторів та кромогліцієвої кислоти при АР краща ніж плацебо, однак малоефективна у якості монотерапії, тому їх призначають додатково при відсутності повного контролю за симптомами, в комбінації з іншими групами препаратів. Кромогліцієву кислоту також признають до початку сезонного риніту і виникнення симптомів з метою зменшення чутливості слизової до алергену, як місцево у вигляді очних крапель чи назального спрею, так і системно у вигляді пігулок. Антагоністи рецепторів лейкотриєну призначаються для лікування АР у пацієнтів з БА.

Найбільш ефективними фармакологічними препаратами виявились топічні стероїди. Вони здатні знизити назальну обструкцію та поліпшити якість життя пацієнтів завдяки протизапальному ефекту. Назальні стероїди (будесонід, флутиказона пропіонат, мометазона фуромат, триамціаналона ацетонід) застосовуються для лікування як сезонного, так і цілорічного АР. Вони діють, як на ранню, так і на пізню фазу алергічного запалення. При цьому їх дія зумовлена місцевим впливом на рецептори слизової оболонки носа з мінімальним ризиком системних побічних реакцій [4, 45, 46, 47, 54, 72, 73, 77, 78, 96]. Відсутні літературні докази того, що антагоністи лейкотрієнів у комбінації з антигістамінними препаратами або стероїдами більш ефективні, ніж при окремому призначенні антигістамінних або стероїдних препаратів. Те ж саме стосується комбінації топічних кортикостероїдів із антигістамінними у порівнянні з ізольованим призначенням стероїдів.

Стероїди достовірно більше знижують симптоми АР, ніж комбінація антигістамінних з антилейкотрієновими препаратами.

Однак довготривале призначення ГК може призвести до зниження місцевого протиінфекційного імунітету, активації умовно - патогенної флори (кандиди, стафілококу) та сприяти активації ВПГ-1 типу.

Виходячи з сучасного розуміння імунології, тобто, маючи на увазі, що клітини імунної пам'яті можуть існувати в організмі людини десятки років і іноді все її життя, можна вважати, що АЗ є теоретично невиліковуваним станом. Зрозуміло, що вплив на клінічні прояви АР завжди має симптоматичний ефект, але не веде до виліковування захворювання (антигістамінні, антилейкотриєнові препарати, кромони). Навіть кращі препарати, що впливають на ряд патогенетичних механізмів алергічного риніту – алергічне запалення, вивільнення медіаторів – глюкокортикостероїди, при всіх своїх позитивних якостях, не можуть вплинути на імунологічну стадію алергічних реакцій і не заважають формуванню клітин імунної пам'яті з відомим наступним каскадом ефектів. Тобто, відміна цих препаратів обов'язково буде вести до відновлення симптомів АЗ. Єдиним методом, який може принципово змінити стан хворого на АЗ, наразі АР - поки що залишається алерген специфічна імуноterapia – АСІТ.

АСІТ впливає тільки на IgE-опосередкований механізм atopії і це становить головну умову призначення цього методу лікування. Головний ефект АСІТ визначається формуванням толерантності імунної системи організму хворого до природного впливу алергенів завдяки зміні вмісту Тх2 та Тх1 типу на користь останніх. Встановлено, що АСІТ сприяє зниженню проліферації Т-клітин, посиленню експресії Fas та FasL на CD4+, CD8+ лімфоцитах, що зумовлює загибель пулу алерген-реактивних клітин. Апоптоз лімфоцитів зазвичай відбувається вже через 4 тижні від початку АСІТ.

У пацієнтів з IgE залежним типом АЗ – під впливом специфічної десенсибілізації проходить: підвищення вмісту алергенспецифічних

блокуючих IgG1 і IgG4 антитіл та зниження загального IgE та специфічних IgE; посилення функції Т-лімфоцитів хелперів I типу (за продукцією ІЛ-2 і ІФН- γ) та зниження функції Т-лімфоцитів – хелперів II типу (за продукцією ІЛ-4, ІЛ-5); підвищення активності супресорних клітин і зменшення вивільнення гістаміну із тканинних базофілів. Специфічна імунотерапія (СІТ) діє практично на всі патогенетично значимі ланки алергічного процесу і його терапевтична дія поширюється на всі етапи алергічної відповіді.

Великий вплив на спектр активуючих Т-хелперів і набір синтезованих цитокінів виявляє співвідношення доз антигену і антитіл. Анафілаксія добре відтворюється при невеликому надлишку антигену – 5:3 або 3:2, але при відношенні 2:1 – гальмується. А.М. Безредка запропонував спосіб зниження анафілактичної готовності – десенсибілізація, яка здійснюється шляхом дробного внутрішньо-шкірного, а пізніше і підшкірного введення малих доз анафілактогенного алергену (1928 р.). У продовж курсу СІТ природний вплив алергену не викликає синтезу IgE за принципом позитивного зворотнього зв'язку. Навпаки, це стимулює низько-афінні рецептори Fc ϵ RII (CD23). При інших реакціях негайного типу вона мало ефективна. При гіперчутливості сповільненого типу – не працює зовсім.

В останні десятиріччя зусиллями вчених вдалося встановити ряд імунологічних механізмів АСІТ [27, 35, 55, 72, 73, 75, 103, 137]:

- збільшенням кількості розеткоутворюючих Т- і В-лімфоцитів;
- збільшення напрацювання блокуючих антитіл;
- зменшення виділення медіаторів алергії;
- підвищення активності супресорних клітин і механізмів;
- збільшення клітин, що продукують ІЛ-12;
- посилення функції Т-лімфоцитів хелперів 1 типу і зниження Т-лімфоцитів хелперів 2 типу;
- переключення CD4 + клітин з Тх2- на Тх1- фенотип;
- підвищення функціональної активності Т-лімфоцитів;
- зменшення бластоутворення лімфоцитів під впливом специфічного

антигену;

- індукування толерантності В-лімфоцитів, що продукують IgE;
- посилення функції ізотипічних Т-супресорів;
- регуляція індукції IgE ідіотиповими антитілами;
- зниження реактивності медіаторпродукуючих клітин.

Як вказують - Пухлик Б.М. (2006), Canonica G.(2007) та інші, АСІТ зараз і в майбутньому збереже властивості єдиного методу, який може змінити імунологічно опосередковану гіперчутливість хворих до певних алергенів [35, 103].

Алергенні вакцини (терапевтичні вакцини для лікування алергічних хвороб IgE залежного типу) являють собою очищені водно-сольові екстракти алергену, або виділені з них окремі алергенні компоненти. Відповідно до вимог Комітету по стандартизації АГ при Міжнародному союзі імунологічних суспільств, терапевтичні вакцини для АЗ стандартизуються за своєю біологічною активністю (міжнародні одиниці — МО). З метою контролю якості АГ для лікування використовуються міжнародні еталони або внутрішні референс-препарати. Стандартизація алергенної активності заснована на тестах *in vitro*, що визначають IgE відповідь, і на тестах *in vivo* — шкірних пробах з відповідними позитивним і від'ємним контролем. Для дозування лікувальних доз застосовують одиниці NOON (об'єм антигену, що екстрагують із 1 мкг пилку), загального (TNU) або білкового азоту (PNU); 1 PNU дорівнює 0,00001мгбілкового азоту в 1 мол. Зразкова еквівалентність $1 \text{ PNU} = 2,6 \text{ TNU} = 2 \text{ од. NOON}$.

Проведення СІТ показано у випадках, коли підтверджено IgE-опосередкований характер захворювання і це захворювання має тривалий перебіг з вираженими проявами, неможлива повна елімінація АГ, є у наявності потрібний стандартизований АГ та існує чітке підтвердження ролі АГ (пилок рослин, побутові алергени, кліщі домашнього пилу, отрута перепончатокрилих). Вітчизняними і зарубіжними дослідниками і практичними лікарями у численних дослідженнях доведено позитивну

ефективність АСІТ при полінозі, атопічній формі БА, алергічному риніті (АР), інсектній алергії [103, 113, 109, 114, 129, 134, 135].

Зараз у світі велика увага приділяється неінвазивним методам проведення АСІТ. Їх перевагами є значно більша безпечність, безболісність, значно краще сприйняття хворими. Дендритні клітини слизової оболонки ротової порожнини мають властивість антигенпрезентуючих клітин. Вони здатні активувати толерогенні Т-клітини, завдяки чому стає можливим ефект сублінгвальної СІТ. Найбільша кількість цих клітин знаходиться не під язиком, а у вестибулярній частині. Внаслідок застосування таких методів АСІТ, до нього залучається значно більша кількість хворих (включаються ті, що мешкають у сільській та віддаленій від алергологічних кабінетів місцевості, малодисципліновані хворі тощо) і цілком реальним стає можливість застосування тривалих схем АСІТ. Як вказує педіатрична група фахівців з різних країн, класичне підшкірне введення АГ показало свою ефективність. Однак проблема безпеки його здійснення закликала авторів вивчити і інші шляхи введення АГ. Оральне введення алергенів показало свою ефективність при БА і АР, причому воно більш економічне. Назальне введення також було ефективним, але були й побічні ефекти. Хоча побічні реакції й зустрічаються дуже рідко, однак вони не можуть не турбувати клініцистів. Окрім того, багато пацієнтів відмовляються від традиційної СІТ, яку замінює симптоматична терапія. Сучасне удосконалення найважливішого методу лікування АР направлено, з одного боку на зниження здатності викликати алергічні реакції, а з іншого – на збереження та посилення імуногенних властивостей, що досягається використанням модифікованих алергенів, алергоїдів, а також альтернативних шляхів введення алергену.

Згідно даних багатьох дослідників, СІТ при АР запобігає формуванню БА, має превентивну дію та може попередити приєднання іншої гіперчутливості впродовж 5 років після її закінчення. До переваг специфічної імунотерапії над медикаментозними методами лікування належать

можливість отримати тривалу ремісію, повну відсутність симптомів хвороби у пацієнтів, запобігання переходу більш легких клінічних проявів у тяжкі форми хвороби, збереження працездатності пацієнта, а також зменшення вжитку протиалергійних препаратів, підвищення якості життя хворих. На відміну від фармакотерапії, ефект від СІТ зберігається протягом кількох років після завершення курсу.

Сучасне розуміння механізмів atopічних захворювань розширює можливості їх терапії. Серед них найбільш перспективною рахується модуляція балансу Тх1/Тх2-клітин в сторону Тх1. Розробка нових методів терапії йде за шляхом пошуку засобів, які інгібують дію різних медіаторів алергії, і застосування анти-IgE моноклональних антитіл для блокування синтезу IgE. Увага дослідників прикована також до пошуку нових шляхів специфічної імунотерапії, особливо імунотерапії пептидами[51, 52, 57].

1.2. Клініка, діагностика та лікування герпес-вірусної інфекції першого типу.

На сьогодні відомо близько 100 представників групи герпесвірусів. Людину можуть уражати відразу 9 видів вірусу герпесу, причому 8 із них викликають виключно антропонозні хвороби. Герпетичні віруси відносяться до сімейства *Herpesviridae*, в якому виділяють три під- сімейства: альфа -, бета- і гама-герпес віруси. Вірус простого герпесу 1 типу (ВПГ1) (англ. – *herpes simplex virus type 1*, *HSV1*; *human herpes virus type1*, *HHV1*) відноситься до альфа-герпесвірусів, які являються нейротропними вірусами. [4, 8, 53, 63].

За висновками експертів ВООЗ, герпетична інфекція, обумовлена ВПГ-1, є однією із найбільш розповсюджених неконтрольованих вірусних інфекцій людини. Існують відомості, що до п'ятирічного віку приблизно 60% дітей уже інфіковані, а до 15 років – майже 90% інфіковані одним чи кількома сероваріантами ВПГ-1 типу. Більшість людей є позитивними вірусоносіями. Рецидивуючими формами хвороби страждають від 2 до 12% населення Землі.

Захворювання, викликані ВПГ, посідають друге місце (15,8%) після грипу (35,8%), як причини смерті від вірусних інфекцій [16, 133, 146].

Геном вірусу простого герпесу представлений лінійною дволанцюговою ДНК з мол. масою 84–160 мД, містить біля 80 генів. Для нього, як і для всіх альфа-герпесвірусів характерними є короткий репродуктивний цикл, висока цитопатична активність і здатність існувати в нервових гангліях в латентній формі [48, 118, 143].

ВПГ-1 проникає в організм людини через пошкоджені шкірні покриви і слизові оболонки повітряно-крапельним, контактно-побутовим, статевим шляхом, а також можливий транс-плацентарний шлях передачі інфекції. Розповсюдження ВПГ-1 типу в організмі проходить лімфогематогенним та неврогенним шляхом. Після проникнення в організм вірус мігрує в сенсорні паравертебральні ганглії. Досягнувши їх, вірус переходить в латентний стан, де і персистує пожиттєво [31, 33, 39].

Уражені клітини та позаклітинно розміщені віруси знищуються антитілами та цитотоксичними Т-лімфоцитами. Однак віруси, які проникли у нервові ганглії, є недосяжними для імунної системи, що й забезпечує їх безсимптомну персистенцію в організмі хворого впродовж усього життя.

Формування імунної відповіді при герпетичній інфекції є складним і багатокомпонентним процесом. Відомо, що резистентність організму до вірусу герпесу визначається активністю натуральних кілерів (НК), дендритних клітин і макрофагів, а також здатністю клітин переробляти і представляти вірусоспецифічний антиген Т-лімфоцитам. При цьому вирішальний вплив на характер перебігу герпетичної інфекції надає специфічний клітинний імунітет, опосередкований Т-лімфоцитами, що в значній мірі визначає частоту та інтенсивність рецидивів [88].

На початку елімінації вірусів йде активація клітинних факторів системного імунітету. Цей процес характеризується посиленням функціональної активності макрофагів, НК-клітин та цитотоксичних Т-лімфоцитів, а також пов'язанною з цим - продукцією цитокінів (ІЛ-12, ІЛ-15 і

ІЛ-18), які беруть участь у розвитку клітинної імунної відповіді. При цьому НК-клітини стають центральним клітинним компонентом вродженого імунітету, здатним контролювати інфекційний процес і здійснювати першу лінію захисту [142, 147]. Вони забезпечують лізис вірусінфікованих клітин і в комплексі з інтерфероном є основним фактором антивірусної резистентності [83]. Значення НК-клітин в антивірусному імунітеті підкреслюють спостереження за людьми із слабкою активністю НК-клітин, котрі частіше мають тяжкі, загальні зараження вірусами групи herpes, незважаючи на існування специфічних сенсibilізованих Т-лімфоцитів. Безпосередньо після зараження вірусом клітина починає виробляти інтерферони І типу (ІНФ- α/β), які гальмують реплікацію вірусу і захищають від зараження сусідні клітини. [84,85,104]. Збільшення синтезу цих інтерферонів веде до зростання активності натуральних цитотоксичних клітин. Індукція і стимуляція НК-клітин завдяки ІНФ- α/β є само обмежувальним механізмом. Пік активності НК-клітин співпадає з піком інтенсивності синтезу інтерферонів зараженими клітинами і припадає на третій день інфекції, що передуює появі специфічних цитотоксичних лімфоцитів [101, 104]. Заражені вірусом клітини виділяють інтерлейкін-12 (ІЛ-12) і під його впливом НК-клітини починають виробляти ІНФ- γ . Віруси групи herpes гальмують синтез молекул HLA 1 класу, а сильна активність ІНФ- γ може подолати дію вірусу [112]. Відомо, що ІЛ-12 є ключовим цитокином, який сприяє диференціюванню "наївних" Т-хелперів в напрямку Т-хелперів першого типу (Тх-1) і слугують основним посередником в міжклітинній взаємодії антигенпрезентуючих клітин і лімфоцитів. Поява специфічних Т-лімфоцитів супроводжує падіння активності НК-клітин [118].

Більшість авторів відмічають, що при імунологічному обстеженні хворих з рецидивуючим перебігом інфекції ВПГ-1 типу, відмічається зниження продукції ендogenous інтерферону, активності натуральних кіллерів та атитілозалежної клітинної цитотоксичності, зменшується абсолютне число та знижується активність Т-лімфоцитів ($CD3^{+}$ - та $CD4^{+}$ -лімфоцитів) і нейтрофілів, підвищується кількість імунних комплексів.

Виявленні порушення імунного статусу зберігаються, як в фазі рецидивів, так і в фазі ремісії [46].

З'ясувалося, що імунодефіцит у хворих на хронічну герпесвірусну інфекцію призводить до функціонального зрушення системного клітинного імунітету у бік продукції цитокінів Тх2 профілю та пов'язане з цим пригнічення функції Тх1 клітин. Як відомо, девіація у бік посилення синтезу цитокінів Тх2 профілю призводить до зменшення клітинної продукції цитокінів (ІНФ- γ і TNF- α) і, як наслідок, знижує противірусний та протипухлинний захист організму [145].

Особливості гуморального імунітету при герпесі зв'язані із зміною мембрани інфікованих клітин і з виникненням на їх поверхні рецепторів для імуноглобулінів, мембранного вірус-специфічного антигену і комплексу мембранного вірусного антигену з антигеном гістосумісності. Велике значення має синтез антитіл проти антигенів оболонки віруса і мембранних антигенів інфікованих клітин. Як при первинному, так і при рецидивуючому герпесі послідовно синтезуються IgM, IgG і IgA. На протязі перших трьох тижнів захворювання pojawiaються антитіла, представлені спочатку IgM, пізніше – IgG. Переключення синтезу IgM і IgG при первинній інфекції проходить на протязі декількох днів. При рецидиві зразу ж синтезуються IgG. За останніми даними тільки у 56% пацієнтів з активною стадією рецидивуючої герпесвірусної інфекції підвищується кількість IgM. Також досить часто фіксується зниження, а не підвищення концентрації IgG. Продукція IgA проходить пізніше, реєструється недовго і в 54% випадків являється різко зниженою. Нейтралізація ВПГ-1 типу здійснюється вірусоспецифічними IgM і IgG позаклітинно, в тому числі в крові, крім того на поверхні слизових і в шкірі – секреторними IgA. Протигерпетичні антитіла пожиттєво зберігаються в крові людини, але не дивлячись на це гуморальні механізми не здатні зупинити процес активації латентної ВПГ і виникнення рецидивів.

Латентну вірусну інфекцію визначають, як наявність вірусного геному в тканині організму господаря при відсутності вірусних частинок [25, 36, 39, 110]. Механізми знаходження вірусу в латентному стані і його реактивація до кінця не вивчені. Існує точка зору, що велике значення має постійна репродукція і виділення з гангліїв невеликої кількості ВПГ. Під час центробіжної міграції по аксону периферичного нерва вірус досягає епітеліоцитів, але захисні механізми не дозволяють інфекції розвиватись і маніфестувати клінічно. В латентному стані вірус може знаходитись протягом надзвичайно довгого періоду, обмеженого часом існування заражених клітин.

Персистуюча інфекція є результатом активації латентного вірусу або розвивається відразу вслід за первинною або реактивованою інфекцією. Під поняттям «персистенція вірусу» розуміють стабільну взаємодію між вірусним агентом і клітиною, при якій в зараженій клітині проходять нормальні обмінні і синтетичні процеси і, одночасно, підтримується репродукція збудника [33, 138].

Існують різноманітні клінічні форми герпетичної інфекції: ушкодження шкіри, порожнини рота, очей, центральної нервової системи, герпетичні гострі респіраторні хвороби, генітальний герпес, герпес новонароджених, а також вісцеральні форми (пневмонія, гепатит та ін.). Найбільш розповсюдженим проявом інфекції є герпес шкіри — від невеликого за площею везикульозу, переважно в області межі шкіри та червоної окрайки губ, до розповсюджених уражень з вираженим регіонарним лімфаденітом та інтоксикацією.

У типових випадках простий герпес проявляється висипкою, яка складається з напівсферичних згрупованих везикул розміром 1,5-2,0 мм на тлі еритеми та набряку шкіри. Продромальні явища характеризуються печією, поколюванням, свербінням та іншими суб'єктивними розладами. Вони виникають за один-два дні до клінічних проявів. Висип виникає поодинокими вогнищами, які складаються з 3-6 згрупованих везикул. Вміст везикул, як

правило, прозорий, але може бути й геморагічним. Через 3-6 днів везикули розриваються, виникають ерозії з фестончастими контурами, дно їх м'яке, гладке, поверхня волога. На місці ерозій утворюються буро-жовті кірки. Останні поступово відходять, залишаючи еритему, яка повільно зникає. У середньому процес триває 10-14 днів та обмежується утворенням одного вогнища. Іноді через 2-3 дні формується новий везикульозний висип. У розвитку герпетичних везикул виділяють чотири стадії: еритемну, везикульозну, кіркову та клінічного одужання.

Загально прийнятої класифікації герпетичної інфекції не існує. В залежності від локалізації патологічного процесу виділяють: герпетичні ураження очей (кон'юнктивіт, кератит, іридоцикліт та інші), шкіри та слизових оболонок (герпес губ, крилів носу, обличчя, рук, сідниць), нервової системи (менінгіт, енцефаліт, неврит, менінгоенцефаліт і таке інше), генералізований та вісцеральний герпес (гепатит, езофагіт і т.і.). В залежності від поширення процесу – локалізовані форми, поширені і генералізовані. В залежності від тривалості присутності вірусу в організмі: нетривала циркуляція ВПГ в організмі (гостра форма та інapparативна безсимптомна форма) та тривала персистенція (латентна, хронічна форма з рецидивами та повільна форма інфекції). Крім того, в останні роки виділяють так звану багатоформну ексудативну еритему, асоційовану з простим герпесом [90].

Діагностика ВПГ1 типу базується на:

1. Характерних клінічних ознаках (типові елементи висипань).
2. Полімеразно-ланцюгова реакція з видоспецифічними праймерами ВПГ1 для ідентифікації вірусної ДНК (матеріал дослідження визначається локалізацією ураження – слина при гінгівостоматиті, слюза при кератокон'юнктивіті, виділення зі слизової носа при риніті, ліквор при енцефаліті і т.і.).

3. Гістологічних дослідженнях біоптатів уражених тканин, при яких визначається балонна дистрофія епітелію, клітини Тцанка, акантоліз, еозинофільні включення в заражених клітинах [86].
4. Серологічних методах (визначення протигерпетичних антитіл класу М, А, G) використовуються для оцінки напруженості специфічного гуморального імунітету.
5. Вірусологічних методах отримання культури вірусу в біологічних пробах і зараженням лабораторних тварин.

У якості скринінгового методу при діагностиці герпес вірусної інфекції рекомендують використовувати метод полімеразно ланцюгової реакції (ПЛР), імуноферментний аналіз (ІФА) і реакцію імунофлюоресценції (РІФ), а в якості підтверджуючого – метод виділення вірусу герпесу на чутливих клітинних культурах [88, 90].

Не дивлячись на досягнуті успіхи щодо вивчення імуногенезу, механізмів розвитку рецидивів герпесвірусної інфекції, її лікування залишається ще не вивченими. Значна увага була зосереджена в останні роки на вивчення імунодефіциту в системі Т-лімфоцитів: дисбалансу субпопуляцій Т-лімфоцитів, що проявляється зменшенням Т-хелперів і збільшенням Т-супресорів, зниженням показників інтерферонового статусу.

Лікування рецидивуючого герпесу залишається важким та не завжди ефективним. Тактика лікування полягає у використанні на різних етапах хвороби комплексного етіологічного та патогенетичного лікування, спрямованого, як на пригнічення репродукції ВПГ, так і на підвищення імунологічної резистентності організму.

Терапія герпесвірусних інфекцій поділяється на лікування клінічних проявів (тобто або первинного прояву, або прояву клінічного рецидиву) та на протирецидивне лікування. Терапія клінічних проявів полягає у топічному або системному призначенні протигерпетичних хіміопрепаратів (ацикловіру, валацикловіру, фамцикловіру та ін.) або препаратів лейкоцитарного та рекомбінантного інтерферону. Метою лікування первинного чи рецидивного

клінічного прояву є скорочення терміну наявності об'єктивних та суб'єктивних симптомів. Як довів клінічний досвід, ацикловір та його похідні швидко та ефективно купують гострі прояви герпетичної інфекції. Проте вони не попереджують повторного рецидивування герпесу та не знижують частоту рецидивів при короткостроковому їх вживанні.

Щодо протирецидивного лікування ВПГ1 типу, існує декілька підходів:

1. тривалі, протягом 6 – 12 місяців, безперервні курси ацикловіру (супресивна протигерпетична терапія) [131];
2. імунотерапія протигерпетичними вакцинами;
3. терапія імуномодуючими препаратами та індукторами інтерферону.

Супресивна тривала терапія ацикловіром та його похідними є майже не єдиним загальноприйнятим методом попередження рецидивів герпесу в західній медицині. Ацикловір призначається тривалими безперервними курсами у підтримуючих дозах 800 мг на добу, валацикловір – 500 мг та фамцикловір – 250 мг на добу. Під час вживання цих препаратів, рецидиви не виникають, але після їх відміни поновлюються з попередньою частотою. Це змушує поновляти або продовжувати лікування. У випадку, як що під час профілактичного лікування, особливо у пацієнтів з імунодефіцитом, розвинулась резистентність до цих препаратів, то їм рекомендовано тільки підвищення дози (зазвичай у два рази).

Позитивним критерієм будь-якого методу лікування герпесу є не тільки скорочення тривалості рецидивів, але й продовження періоду ремісії. Вивчення патогенезу герпесвірусних інфекцій показало, що тривала персистенція вірусів в організмі господаря створює постійну загрозу для їх реактивації [138]. Індуковане вірусами ослаблення імунного захисту дозволяє їм розмножуватися і поширюватися в організмі протягом тривалого часу. При цьому реактивація вірусів, тобто перехід від персистенції до повномасштабної реплікації відображає втрату або часткову неповноцінність імунологічного контролю над інфекцією. У зв'язку з цим в світі не припиняється пошук нових препаратів та методів лікування, здатних не

тільки пригнічувати реплікацію вірусів, але і відновлювати імунний протівірусний захист організму [132].

1.3. Сучасні погляди на патогенез, клініку, діагностику і методи лікування цілорічного алергічного риніту в поєднанні з герпес-вірусною інфекцією першого типу.

Актуальною проблемою в практичній алергології є збільшення прошарку імуноскомпроментованих хворих з алергопатологією, у яких основне захворювання зустрічається на фоні дисфункції імунної системи.[7, 10, 26]. Імунна дисфункція, у таких хворих, нерозривно зв'язана зі зниженням протиінфекційної резистентності. Відомо, що зміни в імунній системі, які обумовлюють розвиток atopії являються одним із факторів, який сприяє інфікуванню хворого з atopією.

Дослідження останніх років переконливо показали, що особи, які страждають на алергічні захворювання, частіше, у порівнянні зі здоровими, інфіковані певними мікроорганізмами (збудниками інфекційних захворювань), що зв'язано з особливістю імунного статусу при алергії. Ці збудники вносять суттєвий вклад в механізми розвитку захворювання, сприяючи формуванню інфекційного запалення. Алергічні захворювання в умовах інфекції мають визначені клінічні і імунологічні особливості, і в цілому протікають важче.

Атопічні стани в цілому можуть підвищувати ризик інфікування декількома типами мікроорганізмів у різних місцях інфекції. Існує кілька потенційних причинно-наслідкових зв'язків між атопічними станами і мікробними інфекціями або колонізацією: захисні (наприклад, «гігієнічні гіпотези»), провокаційні (наприклад, риновірусна або бактеріальна колонізація), і контекстні ефекти (наприклад, мікробіомна гіпотеза), а також зворотної причинності. Окрім довготривалої персистенції респіраторних вірусів, часто визначається наявність хронічних вогнищ інфекції, що при ГРВІ приводить до розвитку бактеріальних інфекцій. В результаті хворий

попадає у замкнуте коло, де респіраторна інфекція викликає серйозні порушення зі сторони імунної системи [26, 25, 32].

На сьогодні велику небезпеку представляють умовно-патогенні інфекції. Особливе місце серед опортуністичної флори займають віруси герпетичної групи. Останнім часом накопичились дані, які свідчать про те, що в алгоритмі обстеження імунокомпроментованих осіб з алергопатологією обов'язковим є обстеження на опортуністичні інфекції незалежно від клінічних ознак [121].

Велику роль в посиленні сенсibiliзації при вірусній інфекції відіграє порушення бар'єрних функцій пошкодженого епітелію дихальних шляхів. Це призводить до збільшення проникливості слизової не тільки для інфекції, але і для алергенів, токсичних речовин, а також підвищує чутливість ірритантних рецепторів підслизового шару. Хімічні, промислові, транспортні, радіоактивні викиди, які постійно забруднюють атмосферу, ґрунт, воду, продукти харчування, володіють вираженими сенсibiliзуючими, імунотоксичними і імуносупресивними властивостями, що сприяють росту захворювань обумовлених порушеннями в системі імунітету.

Одне недавнє дослідження щодо астми та вірусних інфекцій показало, що, незважаючи на те, що стан астми не був пов'язаний з ризиком розвитку риновірусів або інших вірусних інфекцій, діти з астмою мали значно вищий ризик інфікування грипом H1N1 у 2009 році, ніж неастматичні діти (OR, 4; 95% ДІ, 1,8-9,0) [102]. Інші дослідження повідомляли про підвищений ризик інфікування H1N1 серед дітей з іншими atopічними станами (коригується OR, 1,89; 95% CI, 1,15-3,12) і більш важка інфекція H1N1 (ризик госпіталізації) серед тих, у кого без астми (відповідно) OR, 2,31, 95% CI, 1,13-4,73). Дві незалежні дослідження виявили астму як найпоширенішу коморбідну хворобу серед пацієнтів з важкою інфекцією H1N1 (госпіталізація або смерть), з астмою від 10% до 32% [30, 31, 40, 41].

Серед осіб з алергопатологією відмічається широка поширеність інфікування герпетичними вірусами. Поєднання алергопатології і рецидивуючої ВПГ-інфекції характеризується високою захворюваністю на

ГРВІ і потребує проведення реабілітаційних заходів з використанням противірусних і імунномодуючих препаратів.

Через імуномодуючі властивості ВПГ-1, деякі популяційні дослідження про ВПГ-1, як найбільш розповсюдженого герпес-вірусу, довели, що рання інфекція (дитинство або раннє дитинство) може мати захисні ефекти, а пізня інфекція - може підвищувати ризик розвитку atopічного захворювання. Втім, через відсутність когортності підбору пацієнтів та різної імунної відповіді на ВПГ-1 у дітей різних вікових періодів, дані дослідження потребують продовження з метою підтвердження даної гіпотези [31].

Низкою авторів встановлено, що найбільш характерними порушеннями при поєднанні інфекційного і алергічного синдромів є дисбаланс Т-клітинної ланки імунітету, висока активність прозапальних цитокінів, дисрегуляція інтерферогенезу, зниження фагоцитарної активності лейкоцитів і бактеріальної активності нейтрофілів у 70-88% хворих. Цих пацієнтів можна розглядати як осіб із синдромом порушення протиінфекційного захисту [59, 64]. Проводилось також дослідження інтерферонового статусу у хворих з алергопатологією. Зниження вмісту ІФН- γ і ІФН- α було виявлено в 100% осіб в імунодефіцитній і імуноскопроментованій групах. Ступінь вираженості змін інтерферонового статусу був різний в різних групах хворих на алергічні захворювання [64, 65, 87].

У хворих, які страждають на atopію, має місце генетично обумовлене порушення диференціювання Т-хелперів у напрямку Тх2, що призводить до підвищеної продукції ІgЕ і редукції фенотипової експресії Тх1, які синтезують ІФН- γ . Встановлено, що цей цитокін активує макрофаги, стимулює фагоцитоз і кілінг нейтрофілів і НК-клітин, регулює силу імунної відповіді, сприяє адгезії гранулоцитів до ендотеліальних клітин [112, 119]. Вплив ІФН- γ приводить до зниження гіперпродукції ІgЕ при atopічному запаленні, що має велике значення в регуляції імунної відповіді при

атопічних захворюваннях. З цих позицій ІФН-γ при атопічному захворюванні може розцінюватись, як протизапальний.

Однією з причин неефективності стандартної протиалергічної терапії є недооцінка вкладу інфекційного фактора у розвитку даних захворювань. Різноманітні інфекційні агенти (віруси, бактерії, найпростіші, гельмінти) можуть бути причетні до розвитку алергії. Діючи через неспецифічні механізми вони створюють в респіраторному тракті всі необхідні умови для формування гіперреактивності слизової, її закріплення і розвитку хронічних захворювань верхніх дихальних шляхів [132, 140, 149, 152].

Згідно літературних даних при алергічних захворюваннях використання імуномодуляторів є доцільним в тих випадках, коли ці захворювання ускладнені якими-небудь проявами вторинної імунологічної недостатності. Це стосується, наприклад, бронхіальної астми з проявами хронічного гнійно-обструктивного бронхіту, алергічного риніту з рецидивуючою герпетичною або цитомегаловірусною інфекцією тощо. В цих випадках ефект імуномодуляторів направлений на ліквідацію у хворого з алергічним процесом інфекційного вогнища. У ряді випадків це може суттєво покращити клінічну картину основного захворювання [122].

Основними показниками для застосування імуномодуляторів у хворих на алергічні захворювання є:

1. Виявлення у хворих на алергічні хвороби рецидивуючої бактеріальної інфекції.
2. Схильність до розвитку частих гострих респіраторних вірусних інфекцій.
3. Зниження активності Тх1 імунної відповіді.
4. Зниження неспецифічної резистентності організму.

Лікування, направлене проти інфекційних агентів при атопічних захворюваннях, покращує протікання і прогноз самих алергічних хвороб та зменшує важкість їх протікання, а також частоту і важкість загострень.

Важливим і єдиним патогенетичним методом лікування алергічного риніту є алерген-специфічна імунотерапія (АСІТ). На даний час одним із ведучих механізмів АСІТ вважається переключення імунної відповіді з проалергенного Th2 на Th1 тип, зміна балансу ІФН- γ , TGF β , після чого повинно слідувати зниження вивільнення ІЛ-4, активації експресії ІЛ-4RA, зміна функціональної активності CD22⁺, CD23⁺-Т-лімфоцитів і, як наслідок, - нормалізація синтезу реакінових антитіл (IgE) [129, 137]. Однак повноцінне використання класичних методик АСІТ є проблематичним у імунокомпроментованих хворих, так як відмічається більш низька ефективність СІТ, ймовірно, внаслідок зниження синтезу блокуючих антитіл.

Застосування індукторів інтерферону в лікувальних схемах у осіб з алергопатологією базується на комплексному використанні препарату разом з патогенетичними засобами для корекції противірусного імунітету і лікування виявленої опортуністичної інфекції. Відомо, що індуктори інтерферону виявляють виражений імуномодуючий ефект на здатність синтезувати ІФН- γ у осіб з вихідною низькою відповіддю і практично не впливає на неї з вихідним нормальним рівнем продукції. Хворим з маніфестацією герпесвірусної інфекції, ризиком активації або високою активністю противірусного імунітету до ВПГ-1 рекомендується терапія ацикловіром і індуктором інтерферону. При відсутності маніфестних форм ВПГ-інфекції або високих титрів антитіл до ВПГ рекомендується лікування тільки індуктором інтерферону [80, 87, 88, 89, 128, 132].

При хронічній вірусній інфекції спостерігається глибоке пригнічення синтезу ендогенного і індукованого ІФН- γ і ІФН- α . Імунокорекція хворих на алергічний риніт з частими рецидивами ВПГ-1 за допомогою індукторів інтерферона є патогенетично обумовленим. Введення в організм індукторів інтерферону має ряд переваг перед введенням екзогенних інтерферонів. При використанні індуктора синтезується власний інтерферон, який на відміну від рекомбінантних інтерферонів не володіє антигенністю. При призначенні

індукторів інтерферону не виникає серйозних побічних ефектів. Дослідження ефективності індукторів інтерферону показали поряд з широким діапазоном противірусної активності виражену імуномодельюючу дію. Активність інтерфероногенів співпадає з інтерферонами [141, 142, 148].

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

2.1. Загальна характеристика клінічних спостережень

Протягом 2006 - 2015 років у ТОВ «Клініка імунології та алергології «ФОРПОСТ» із симптомами цілорічного алергічного риніту звернулось 3582 хворих, серед них переважали особи молодого віку (від 18 до 35 років) – 2236 чоловік (62,4%), а осіб старших вікових груп (від 35 до 55 років) було значно менше – 1346 чоловік (37,6%).

Для відбору хворих на цілорічний алергічний риніт, ускладнений періодичним загостренням герпесу першого типу, провели анкетування у цих хворих за допомогою спеціально розробленої анкети - опитувача (Додаток А). Після анкетування, з 256 пацієнтів, які пройшли критерії відбору в групу ЦАР з ЧР ВПГ-1 типу, було відібрано 122 пацієнти на ЦАР середнього ступеня важкості з сенсibiliзацією до плісняви альтернація та частими рецидивами ВПГ-1 типу (5 – 7 разів на рік) (основна група) та 40 осіб на ЦАР середнього ступеня важкості з сенсibiliзацією до плісняви альтернація, але без рецидивів ВПГ-1 типу (група порівняння) віком від 18 до 46 років.

Усі дослідження проводили з дотриманням основних положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину, Хельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964 р. з подальшими доповненнями, включаючи версію 2000 р.) та наказу МОЗ України №690 від 23.09.2009 року. Усі хворі давали письмову згоду на проведення лабораторних тестів. На всіх хворих заповнені тематичні карти хворого, дані яких внесені в комп'ютерну програму «MEDUCHET» (Свідectво про реєстрацію авторського права на твір №6453 від 22.10.2002 року, видане Міністерством освіти і науки України).

Верифікацію діагнозу цілорічний алергічний риніт здійснювали згідно наказу МОЗ України №432 від 3.07.2006 року «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Алергологія»: збір анамнезу,

об'єктивний огляд, шкірні прік – тести з основним набором алергенів, визначення рівня загального та специфічного IgE в сироватці крові.

Діагноз ЦАР встановлювався на основі характерних скарг на закладеність носа, ринорею, приступоподібне чхання або свербінням у носі, які не зникали протягом ≥ 4 днів на тиждень або ≥ 4 тижнів безперервно.

ЦАР розрізняли за ступенем важкості на легкий, середньої важкості чи тяжкий, та за характером перебігу - на ускладнений і неускладнений. Легкий ступінь ЦАР верифікували за відсутністю впливу на загальний стан та можливість працювати чи відпочивати, а прийом медикаментів був епізодичний. ЦАР середнього ступеня важкості верифікували, коли симптоматика АР ліквідувалася чи мінімізувалася при використанні відповідних медичних препаратів. Важкий ступінь ЦАР - коли використання лікарських препаратів не ліквідувало (або їх позитивний вплив був не значний) на клінічні прояви ЦАР та суттєво не покращували якість життя хворих, приєднувалися ускладнення. В дослідження були включені пацієнти з ЦАР середнього ступеня тяжкості.

Зверталась увага на наявність супутніх алергічних захворювань: алергічний дерматит, бронхіальна астма, кропивниця, харчова алергія, медикаментозна алергія. Враховувались супутні захворювання інших органів і систем. При зборі анамнезу захворювання встановлювали його початок, можливі причини, вплив пори року, вираженість симптомів протягом року, а також протягом доби, вплив екзогенних та професійних чинників, гострота та вираженість симптомів. При оцінці анамнезу життя враховували спадковий чинник (наявність алергії у родичів).

Якщо виявлялась супутня алергічна патологія (атопічний дерматит, бронхіальна астма і т.д.), а також при умові, що у хворого відмічалася підвищена чутливість до інших видів алергенів, таких як пилокві, харчові, медикаментозні, такі пацієнти не включалися в дослідження.

Верифікацію діагнозу рецидивуючого простого герпесу першого типу (ВПГ-1) здійснювали згідно наказу МОЗ України від 8.10.2007 року №626 «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги хворим з імунними захворюваннями», підрозділ 1.18 імунодефіцитними порушеннями з проявами герпесвірусної інфекції 1/2 типу. Для цього використовували збір анамнезу, об'єктивний огляд, лабораторні дослідження (ПЛР (полімеразна ланцюгова реакція) та ІФА (імуноферментний аналіз)).

Ступінь тяжкості захворювання ВПГ-1 типу визначали на підставі кількості рецидивів протягом одного року, середньої тривалості рецидивів, довжиною міжрецидивного періоду, площею проявів та реакція регіонарних лімфатичних вузлів. При обстеженні пацієнтів дослідної групи, було виявлено, що герпетичні ураження у цих хворих локалізувалися в основному на губах, кутах рота, слизовій та шкірі носа або шкірі підборіддя. До поширеного ураження відносили ті випадки, коли патологічний процес охоплював дві, три ділянки лицевої області. Тобто, наприклад, до уражень червоної кайми приєднувались ураження слизової оболонки носа та крила носа, шкіра навколо ротової ділянки.

В дослідження війшли пацієнти з часто рецидивуючим ВПГ1 типу (5-7 разів на рік, з середньою тривалістю рецидивів до 10 – 12 днів та між рецидивними періодами не менше одного місяця, з локалізацією висипів на червоній каймі губ чи/та слизовій оболонці носа та крил носу).

Підтвердження персистенції ВПГ- I у цих хворих, крім клінічних проявів, проводили на основі лабораторного обстеження, а саме: виявлення ДНК ВПГ- I методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) в зішкрябі з слизової носа або слині, та визначення титру антитіл класів IgG до ВПГ-1 в динаміці. Виділення із слизової носу збирали сухим стерильним тампоном з віскози, шляхом введення його по зовнішній стінці носа на глибину 2 – 3 см до нижньої раковини. Після отримання матеріалу робочу частину зонду поміщали в стерильну одноразову пробірку. Слину збирали в сухий стерильний епендорф натщесерце.

Критерії включення пацієнтів у дослідження:

- 1) вік від 18 до 46 років;
- 2) стать – чоловіки та жінки;
- 3) хворі на ЦАР середнього ступеня важкості, ускладнений періодичним загостренням ВПГ-1 типу 5 - 7 разів на рік (основна група);
- 4) хворі на ЦАР середнього ступеня важкості, без загострень ВПГ-1 типу (група порівняння);
- 5) пацієнти з сенсibiliзацією до плісняви *Alternaria alternata*, підтверджена позитивним нашкірним прик тестом та наявністю специфічного IgE (рівень IgE>0,35kU/l) до головного білку *Alternaria alternata* - Alt a1.
- 6) наявність специфічних IgE до побутових, грибкових чи епідермальних алергенів в сироватці крові;
- 7) наявність специфічних IgG до ВПГ – 1 типу в сироватці крові;
- 8) наявність письмової проінформованої згоди на лікування та обстеження.

Критерії виключення пацієнтів з дослідження:

- 1) хворі на ЦАР з бронхіальною астмою, з поліпозом носу, з полінозом, з атопічним дерматитом, з харчовою та медикаментозною алергією;
- 2) хворі, які вже застосовували лікування методом СІТ протягом останніх 5 років;
- 3) хворі, які застосовували імуносупресивну терапію протягом попередніх 6 місяців;
- 4) супутні некомпенсовані захворювання або гострі стани, наявність яких може суттєво вплинути на результати дослідження;
- 5) вагітність.

Загальна характеристика пацієнтів і розподіл по групах:

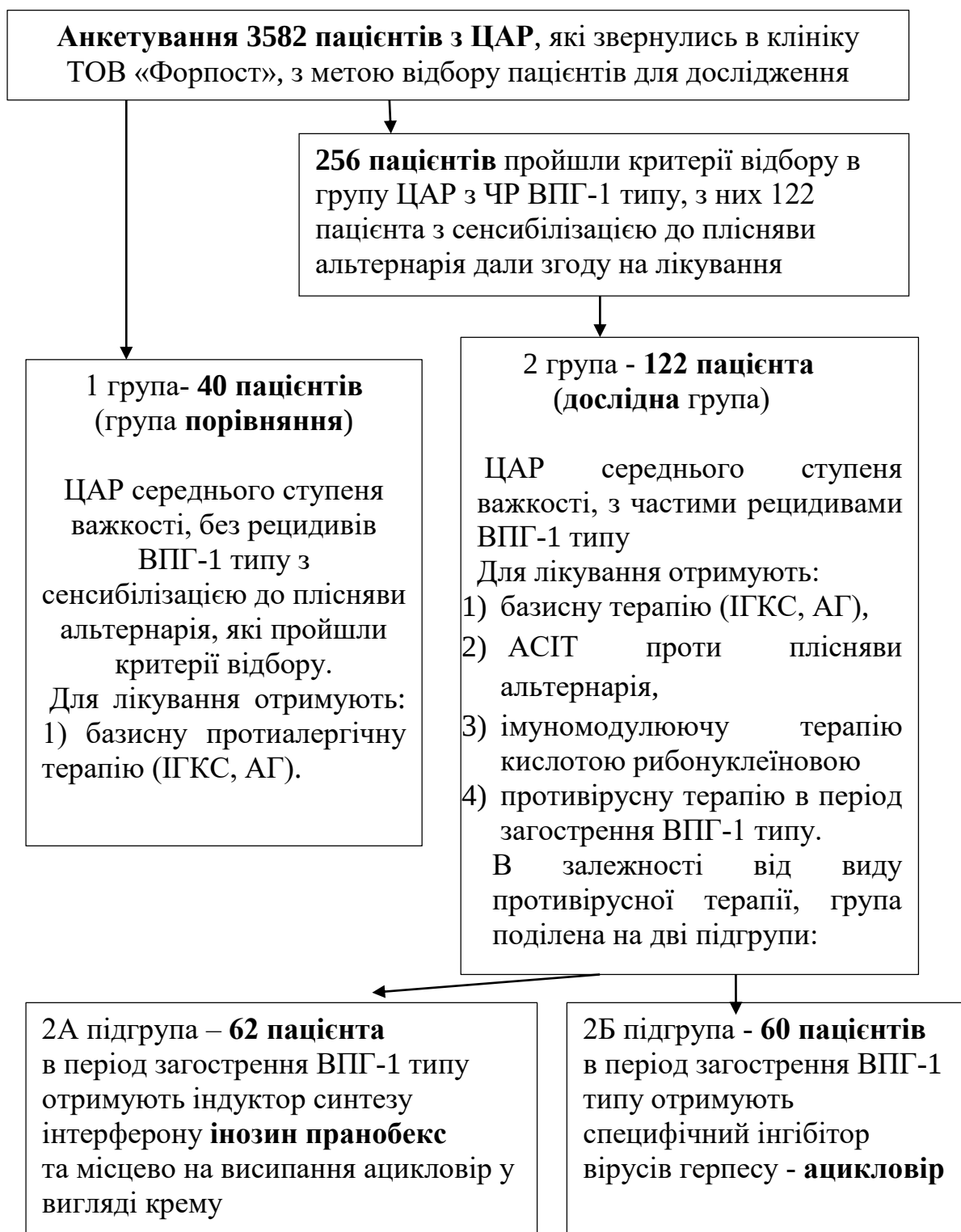


Рис. 2.1. Схема проведення дослідження

Дизайн дослідження та характеристика груп хворих.

На першому етапі, завдяки анкетуванню хворих, які звернулися за допомогою в ТОВ «Клініка імунології та алергології «Форпост» з клінічними проявами хронічного алергічного риніту, даних анамнезу, результатів специфічної алергодіагностики та згідно розроблених критеріїв включення/виключення в дослідження, було відібрано 122 хворих на цілорічний алергічний риніт з частими рецидивами ВПГ-1 типу, які зклали в подальшому основну групу та 40 пацієнтів з ЦАР без рецидивів ВПГ-1 типу - групу порівняння. Серед обстежених було 90 жінок та 72 чоловіка, віком від 18 до 46 років. В подальшому, пацієнти, які ввійшли в дослідження, підписали поінформовану згоду на участь в ньому.

На другому етапі, з метою визначення профілю сенсibilізації до алергенів у хворих на ЦАР з частими рецидивами та без рецидивів ВПГ-1 були проведені нашкірні прик-тести з головним набором аероаллергенів (ТОВ «Імунолог», Україна, держреєстрація №198/10-300200000) та визначені рівні специфічних IgE за допомогою методу імунофлюорисценції (ImmunoCAP, Phadia, Швеція). У дослідження були включені хворі, які сенсibilізовані до пліснявм *Alternaria alternate*, як найбільш численна група. Також на цьому етапі, завдяки анкетним даним, результатам вивчення скарг пацієнтів, об'єктивному огляду, даних загально клінічних тестів (загального аналізу крові, назоцитограми) визначили особливості клінічного перебігу хворих на ЦАР з ЧР та БР ВПГ-1 типу.

На третьому етапі, з метою визначення особливостей реактивності імунної системи у хворих на ЦАР з ЧР ВПГ-1 типу були проведені імунологічні дослідження в основній групі та групі порівняння (визначенні фенотипічний вміст лімфоцитів крові та їх функціональна активність, фагоцитарна спроможність нейтрофілів та моноцитів, рівень загальних IgA, IgM, IgG, IgE, секреторного IgA та специфічних IgE та IgG до плісняви *Alternaria alternate* (як найбільш часто виявляемого алергену в цій групі), рівень цитокінів ІЛ-1, ІЛ-4, ІЛ-6, ІЛ-10, ІЛ-13, ІНФ- γ), які проводились до лікування,

а також після його закінчення (через 1 рік). З метою підтвердження рецидиву ВПГ-1 типу, хворим основної групи в період загострення захворювання, були проведені лабораторні тести - ПЛР зішкрябу з місця висипу та рівень IgG у сироватці крові.

Наступним етапом було призначення лікування та в подальшому встановлення клініко – імунологічної ефективності його застосування. Для лікування пацієнти основної групи отримували комплексну терапію, яка включала базисну терапію (БТ), алерген специфічну імунотерапію (АСІТ), імуномодулятор - рибонуклеїнову кислоту (РНК) (препарат «Нуклекс», держреєстрація №UA/5066/01/02) та при загостренні ВПГ-1 типу - противірусну терапію. В залежності від характеру противірусної терапії, пацієнти основної групи були розподілені на дві підгрупи: 2А підгрупа при загостренні ВПГ-1 типу отримувала індуктор синтезу інтерферону – інозин пранобекс (держреєстрація №UA/6286/01/01) та місцево на висипання специфічний інгібітор вірусів герпесу – ацикловір у вигляді крему (держреєстрація №UA/14085/01/01), а 2Б підгрупа – специфічний інгібітор вірусів герпесу – ацикловір (держреєстрація №UA13373/01/01).

Базисна терапія містила симптоматичну протиалергічну терапію згідно протоколу лікування хворих на ЦАР середнього ступеня тяжкості (Наказ МОЗ України №432 від 3.07.2006 р) і складалася з прийому інтраназального глюкокортикостероїду (ІГКС) - мометазону фуруат у дозі 100 мкг на добу у кожний носовий хід протягом 1 місяця в комбінації з антистамінним препаратом третього покоління - левоцетиризином дегідрохлорідом у дозі 5 мг на добу протягом двох тижнів.

АСІТ проводився з урахуванням усіх діагностичних критеріїв: клінічних, даних алергологічного та сімейного анамнезу, позитивних показників рівня специфічних IgE до головних та мінорних білків алергенів, показників рівня триптази, а також результатів шкіряних прік – тестів до основного набору аероалергенів. У всіх хворих на ЦАР з ЧР ВПГ-1 типу, які ввійшли в основну групу, була виявлена сенсibiliзація до грибів роду

Alternaria alternata та підтверджена наявністю специфічних IgE до головного білку цієї плісняви - Alt a1. В групу порівняння (ЦАР без ВПГ-1) також були включені тільки ті пацієнти, які мали сенсibilізацію до грибів роду *Alternaria alternata*. Для АСІТ був використаний сучасний препарат високо очищеного депо – алергену головного білка плісняви *Alternaria alternate* – «Alt a1», фармацевтичної компанії «Diater» Іспанія, за схемою виробника, який замовлявся у цій фірмі під індивідуальне замовлення.

Методика парентеральної алерген специфічної імунотерапії:

Ініціальний курс складався з 4 подвійних підшкірних ін'єкції один раз на тиждень протягом п'яти тижнів з поступовим підвищенням концентрації та дози. Підтримуючий курс – один раз на місяць протягом 8 місяців (табл.2.1).

Таблиця 2.1

**Схема проведення ін'єкційного курсу АСІТ депо – препаратом плісняви
Alternaria alternata - «Alt a1»**

№ п/п ін'єкції	Концентрація	Дозування	Кратність прийому
1-а	0,025 мг/мл	0, 1 мл	Один раз на тиждень
2-а (ч\з 30 хв)	0,025 мг/мл	0, 2 мл	
3-я	0,025 мг/мл	0, 4 мл	- // -
4-а (ч\з 30 хв)	0,025 мг/мл	0, 4 мл	
5-а	0,25 мг/мл	0, 1 мл	- // -
6-а (ч\з 30 хв)	0,25 мг/мл	0, 2 мл	
7-а	0,25 мг/мл	0, 4мл	- // -
8-а (ч\з 30 хв)	0,25 мг/мл	0, 4 мл	
9-а	0,25 мг/мл	0, 8 мл	- // -
10-а -18 -а	0,25 мг/мл	0, 8 мл	
			Один раз на місяць

Ін'єкції АСІТ проводили підшкірно в умовах алергологічного маніпуляційного кабінету ТОВ «Клініка імунології та алергології «Форпост» під постійним наглядом медичних сестер та лікаря алерголога протягом 30 хв після ін'єкцій.

Депо – препарат «Alt a1» представляє собою стерильний ліофілізат головного алергену плісняви *Alternaria alternata*, очищеного шляхом ультрафільтрації із застосуванням імунно-хімічних технологій та розчинника для отримання стерильного депо – суспензії алергену, адсорбованого на алюмінію гідроксиді.

Імуномодулюючий препарат «Нуклекс» - рибонуклеїнова кислота (РНК) призначали в перший день проведення АСІТ по 500 мг 3 рази на день впродовж 7 діб, а потім 250 мг 2 рази на день впродовж 7 діб.

Інозин пранобекс (індуктор ІНФ- γ) призначали з першого дня загострення ВПГ -1 типу за стандартною схемою у дозі 50 мг/кг маси тіла, але не більше 4 г - на добу, 3 – 4 рази на день впродовж 10 діб.

Ацикловір (інгібітор вірусів ВПГ) призначали з першого дня загострення ВПГ -1 типу за стандартною схемою у дозі 200 мг 5 разів на добу впродовж 5 діб.

Ацикловір (інгібітор вірусів ВПГ) у вигляді 2,5% мазі призначали з першого дня загострення ВПГ -1 типу за стандартною схемою на місця ураження 5 разів на день протягом 5 днів.

Ефективність терапії оцінювали за клінічним статусом пацієнтів, нормалізації імунного статусу, рівнями загального IgE і специфічних IgE та IgG до Alt a1 (з *Alternaria alternata*).

Алергологічні методи дослідження.

Аналіз алергологічного анамнезу та скарг дає змогу виявити спектр ймовірних алергенів та припустити тип алергічної реакції, тому для підтвердження діагнозу використовували специфічні методи алергологічного обстеження. Для об'єктивізації діагнозу хворим проводили нашкірні прік - тести з відповідними алергенами згідно наказу МОЗ України від 2.04.2002 року №127/18 «Про організаційні заходи по впровадженню сучасних технологій діагностики та лікування алергічних захворювань» [77], визначали кількість еозинофілів у крові та в носовому секреті, а також визначали рівень специфічних IgE в сироватці крові пацієнта.

Шкірні прік - тести – це діагностичний метод, який дозволяє виявити специфічну сенсibilізацію організму завдяки оцінці характеру та вираженості місцевої запальної реакції після введення крізь шкіру завдяки прікеру, розчину алергену. В основі шкірних проб лежить місцева алергічна реакція між алергеном та специфічними Ig-E антитілами, фіксованими на поверхні лаброцитів шкіри або з циркулюючими в крові сенсibilізованими лімфоцитами. Виникаюча при цьому позитивна реакція пропорційна кількості специфічних антитіл, тобто ступеню сенсibilізації. При проведенні скарифікаційної проби контакт алергену зі шкірою забезпечується порушенням цілісності останньої.

Методика постановки нашкірних прік - тестів наступна: після того, як шкіру обробили спиртом, на внутрішню поверхню передпліччя обох рук наносили окремо по 1 краплі розчину 0,01 % гістаміну гідрохлориду, тест-контрольної рідини та по 1 краплі алергену кожного виду. Відстань між краплями дорівнювала 2 см. Через кожну краплю проводили прік - тест. Через 15 хвилин проводили оцінку результатів. Якщо тест з гістаміном був позитивний (папула на шкірі більше 3 мм та виникнення гіперемії), а з тест - контрольною рідиною негативний – папула 0 мм, тоді оцінювали результати тестів з алергенами. Реакцію вважали негативною при відсутності папули у місті тестування, сумнівною – при наявності папули 1 - 2 мм, позитивною – при діаметрі папули 3 -7 мм, виражено позитивною 8 – 12 мм, гіперергічною – при розмірі папули 13 мм і більше. З дослідження виключали пацієнтів з хибнопозитивними шкірними реакціями - коли реакція виникала на тест-контрольну рідину, тобто хворий міг зреагувати на саму процедуру прікерування, як механічний подразник. Не включали в дослідження також пацієнтів з хибнонегативними шкірними реакціями (відсутність реакції шкіри на гістамін), причиною яких могло бути приймання антигістамінних препаратів або відсутність чутливості шкіри до будь якого подразника (Д.Ш. Мачарадзе, 2012) [61].

Методика визначення кількості еозинофілів у носовому секреті.

Одним із об'єктивних методів діагностики алергічного риніту, а також одним із критеріїв ефективності протиалергічного лікування є зменшення відсоткового вмісту еозинофілів в носовому слизу. Найпоширенішим способом вивчення цитогам носового секрету є метод мазків-відбитків. В дослідженні мазки готувалися шляхом нанесення 0,05 мл секрету з порожнини носа рівномірно на скло. Потім іншим склом виконували зміщення суміші (рухаючи скельця при їх контакті одне з одним). Мазок, отриманий при заборі секрету з порожнини носа, фіксували за допомогою фарби Майн - Грюнвальда (еозин метиленовий синій) протягом 3 хвилин, потім фарбували за Романовським-Гімзою (15 хвилин). Далі скельця розглядали під мікроскопом і підраховували кількість еозинофілів по відношенню до загальної кількості нейтрофілів. В мазках здорової людини кількість еозинофілів складала не більше 5 %.

Імунологічні методи дослідження. Проведені імунологічні обстеження хворих включали оцінку показників природженого та набутого імунітету. Гуморальну ланку природженого імунітету характеризували за рівнем сироваткових ІЛ-4, ІЛ-6, ІЛ-10, ІЛ-13, ІЛ-1, ІНФ- γ . Стан набутого лімфоцитарного імунного нагляду оцінювали на основі результатів кількісного складу популяцій та субпопуляцій лімфоцитів, їх функціональної активності, фагоцитарної спроможності нейтрофілів, а гуморального – за рівнем в сироватці крові загальних антитіл класів IgM, IgA, IgG, IgE, sIgA в слині, специфічних антитіл класу IgE до побутових, грибкових та епідермальних алергенів, та специфічних IgM та IgG до ВПГ-I типу. Таким чином, усім пацієнтам проводили загально-клінічні та імунологічні дослідження до початку лікування, а також після закінчення лікування. Вони проводились в клініко-діагностичній лабораторії ТОВ «Лабораторія Форпост», номер свідоцтва про атестацію №ПТ-314/15 від 28.08.2015 року на проведення загально-клінічних, гематологічних, біохімічних, імунологічних та цитологічних досліджень.

2.2. МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.2.1. Визначення інтерферону- γ в сироватці крові.

Визначення інтерферону- γ (ІНФ- γ) в сироватці крові проводили за допомогою методу імуноферментного аналізу згідно методичних рекомендацій, що додаються до стандартних наборів реактивів „гамма-Інтерферон-ІФА-БЕСТ” („Вектор Бест”, Росія).

Матеріалом дослідження служила сироватка крові хворих. На першій стадії аналізу досліджувані та контрольні зразки інкубувались в лунках з імобілізованими антитілами. ІНФ- γ , що міститься в зразках, зв'язувався з імобілізованими антитілами. Незв'язаний матеріал видалявся відмивкою. Зв'язаний ІНФ- γ взаємодіяв при інкубації з кон'югатом антитіл до ІНФ- γ людини з пероксидазою хрому. Після другого відмивання кількість зв'язаного кон'югату визначався кольоровою реакцією з використанням субстрату пероксидази хрому – перекису водню і хромогену – тетраметилбензидину. Реакцію зупиняли додаванням розчину сірчаної кислоти і вимірювали оптичну щільність розчину в лунках при довжині хвилі 450 нм. Вимірювання проводили через 10-15 хвилин після зупинки реакції. Інтенсивність жовтого забарвлення була пропорційна кількості вмісту в зразках ІНФ- γ . Для визначення концентрації ІНФ- γ в досліджуваних пробах будувалась калібрувальна крива в координатах: вісь абсцис – концентрація ІНФ- γ (пг/мл); вісь ординат – значення оптичної щільності зразка.

2.2.2. Визначення ІЛ-1, ІЛ-4, ІЛ-6, ІЛ-10, ІЛ-13 в сироватці крові

Визначення ІЛ в сироватці крові проводили за допомогою методу імуноферментного аналізу згідно методичних рекомендацій, що додаються до стандартних наборів реактивів «Інтерлейкін-ІФА-БЕСТ» («Вектор Бест», Росія).

Матеріалом дослідження служила сироватка крові хворих. На першій стадії аналізу досліджувані та контрольні зразки інкубувались в лунках з імобілізованими антитілами. ІЛ що міститься в зразках, зв'язувався з

імобілізованими антитілами. Незв'язаний матеріал видалявся відмивкою. Зв'язаний ІЛ взаємодівав при інкубації з кон'югатом антитіл до ІЛ людини з пероксидазою хрому. Після другого відмивання кількість зв'язаного кон'югату визначався кольоровою реакцією з використанням субстрату пероксидази хрому – перекису водню і хромогену – тетраметилбензидину. Реакцію зупиняли додаванням розчину сірчаної кислоти і вимірювали оптичну щільність розчину в лунках при довжині хвилі 450 нм. Вимірювання проводили через 10-15 хвилин після зупинки реакції. Інтенсивність жовтого забарвлення була пропорційна кількості вмісту в зразках ІЛ. Для визначення концентрації ІЛ в досліджуваних пробах будувалась калібрувальна крива в координатах: вісь абсцис – концентрація ІЛ (пг/мл); вісь ординат – значення оптичної щільності зразка.

2.2.3. Фенотипування лімфоцитів за допомогою методу проточної цитометрії

Метод ґрунтується на взаємодії моноклональних антитіл, мічених флюорисцентними мітками, з поверхневими антигенами лімфоцитів і наступним аналізом зразків на проточному цитометрі «FACS Calibur» ("Becton Dickinson", США). Забір крові в хворого проводився натщесерце з вени в пробірки VACUTAINER К₃ЕДТА ("Becton Dickinson", США). У дві пробірки дозатором вносили по 100 мкл цільної крові хворого. У першу пробірку додавали 20 мкл CD3/CD8/CD45/CD4 моноклональних антитіл ("Becton Dickinson", США), у другу – 20 мкл CD3/CD16+56/CD45/CD19 моноклональних антитіл ("Becton Dickinson", США). Зразки перемішували на вортексі та інкубували в темноті 15-30 хв при кімнатній температурі, уникаючи попадання прямого сонячного проміння. У кожену пробірку додавали 2 мл робочого лізуючого розчину FACS Lysing Solution ("Becton Dickinson", США). Перемішували на вортексі V-1 plus ("Biosan", США) і інкубували в темноті 10-12 хв. при кімнатній температурі. Аналіз зразків проводили на проточному цитометрі «FACS Calibur» ("Becton Dickinson",

США) за допомогою програмного забезпечення MultiSET (Ройт А. и соавт., 2005) [75].

2.2.4. Визначення загального рівнів імуноглобулінів IgM, IgA, IgG, IgE в сироватці крові

Визначення рівня загальних IgM, IgA, IgG, IgE в сироватці крові проводили за допомогою методу імуноферментного аналізу згідно методичних рекомендацій, що додаються до стандартних наборів реактивів „Общий IgM, Общий IgA, Общий IgG, Общий IgE - ИФА” („Хема”, Росія).

Визначення рівня IgM, IgA, IgG, IgE базується на використанні «сандвіч»-варіанту твердофазного імуноферментного аналізу. На внутрішній поверхні лунок планшета імобілізовані мишачі моноклональні антитіла до IgM, IgA, IgG та IgE людини відповідно. В лунках планшети при додаванні досліджуваних зразків, проходить зв'язування IgM, IgA, IgG та IgE відповідно, який міститься в досліджуваному зразку, з антитілами на твердій фазі. Комплекс, який утворився виявляють за допомогою, мишачих моноклональних антитіл до IgM, IgA, IgG та кролячих поліклональних антитіл до IgE відповідно кон'югованих з пероксидазою хрому. В результаті інкубації з розчином субстрату тетраметилбензидину проходить забарвлення розчинів в лунках. Інтенсивність забарвлення прямо пропорційна концентрації IgM, IgA, IgG та IgE в досліджуваному зразку. Концентрацію IgM, IgA, IgG та IgE в досліджуваних зразках визначають за калібрувальним графіком залежності оптичної густини від вмісту IgM, IgA, IgG та IgE в калібрувальних пробах.

2.2.5. Визначення рівня секреторного IgA (sIgA) в слині

Визначення рівня sIgA в слині проводили за допомогою методу імуноферментного аналізу згідно методичних рекомендацій, що додаються до стандартних наборів реактивів „Секреторный IgA - ИФА” („Хема”, Росія).

Визначення sIgA базується на використанні «сандвіч»-варіанту твердофазного імуноферментного аналізу. На внутрішній поверхні лунок планшета іммобілізовані мишачі моноклональні антитіла до sIgA людини. В лунках планшети при додаванні досліджуваних зразків, проходить зв'язування sIgA, який міститься в досліджуваному зразку, з антитілами на твердій фазі. Комплекс, який утворився виявляють за допомогою мишачих моноклональних антитіл до альфа-ланцюга IgA кон'югованих з пероксидазою хрому. В результаті інкубації з розчином субстрату тетраметилбензидину проходить забарвлення розчинів в лунках. Інтенсивність забарвлення прямо пропорційна концентрації sIgA в досліджуваному зразку. Концентрацію sIgA в досліджуваних зразках визначають за калібрувальним графіком залежності оптичної густини від вмісту sIgA в калібрувальних пробах.

2.2.6. Визначення рівня специфічних IgE до алергенів

Визначення рівня специфічного IgE в сироватці крові проводили за допомогою методу імунофлюорисцентного аналізу (ImmunoCAP, виробник Phadia, Швеція) згідно методичних рекомендацій, що додаються до стандартних наборів реактивів „ImmunoCAP Specific IgE” (“Phadia”, Швеція).

Принцип методу базується на тому, що антитіла до специфічного IgE ковалентно зв'язані з мембраною ImmunoCAP. На першій стадії аналізу контрольні та досліджувані зразки інкубували в лунках ImmunoCAP. На даному етапі, специфічні IgE, які містяться в досліджуваних і в контрольних зразках, зв'язувалися з іммобілізованими антитілами. Після інкубації, незв'язаний матеріал відмивали промивкою. Після цього у досліджувані лунки додавали кон'юговані з ферментом антитіла специфічні до IgE. Незв'язані антитіла знову відмивали промивкою. На наступному етапі до утворених комплексів додавали проявляючий розчин. Реакцію зупиняли додаванням стоп-реагенту і вимірювали величину флюорисценції за допомогою імунофлюорисцентного аналізатора “Phadia”, (Швеція).

Інтенсивність світіння прямопропорційна вмісту специфічного IgE у досліджуваному зразку. Визначення рівня специфічного IgE в досліджуваних пробах проводили за допомогою калібрувальної кривої побудованої відповідно за стандартними зразками. Рівень IgE оцінювали в одиницях kU/l.

2.2.7. Визначення рівня специфічних IgG до алергенів

Визначення рівня специфічного IgG в сироватці крові проводили за допомогою методу імунофлюорисцентного аналізу (ImmunoCAP, виробник Phadia, Швеція) згідно методичних рекомендацій, що додаються до стандартних наборів реактивів „ImmunoCAP Specific IgG” (“Phadia”, Швеція).

Принцип методу базується на тому, що антитіла до специфічного IgG ковалентно зв'язані з мембраною ImmunoCAP. На першій стадії аналізу контрольні та досліджувані зразки інкубували в лунках ImmunoCAP. На даному етапі специфічного IgG, які містяться в досліджуваних і контрольних зразках зв'язуються з іммобілізованими антитілами. Після інкубації, незв'язаний матеріал відмивався промивкою. Після цього у досліджувані лунки додавали кон'юговані з ферментом антитіла специфічні до IgG. Незв'язані антитіла відмивали промивкою. На наступному етапі до утворених комплексів додавали проявляючий розчин. Реакцію зупиняли додаванням стоп-реагенту і вимірювали величину флюорисценції за допомогою імунофлюорисцентного аналізатора “Phadia”, (Швеція). Інтенсивність світіння прямо пропорційна вмісту специфічного IgG у досліджуваному зразку. Визначення рівня специфічного IgG в досліджуваних пробах проводили за допомогою калібрувальної кривої побудованої відповідно за стандартними зразками. Рівень IgG оцінювали в одиницях мг/л.

2.2.8. Визначення рівня еозинофільного катіонного білку (ЕКБ)

Визначення рівня ЕКБ у сироватці крові проводили за допомогою методу імунофлюорисцентного аналізу (ImmunoCAP, виробник Phadia,

Швеція) згідно методичних рекомендацій, що додаються до стандартних наборів реактивів „ImmunoCAP ECP” (“Phadia”, Швеція).

Принцип методу базується на тому, що антитіла до ЕКБ ковалентно зв’язані з мембраною ImmunoCAP. На першій стадії аналізу контрольні та досліджувані зранки інкубувалися в лунках Immuno CAP. На даному етапі ЕКБ, який міститься в досліджуваних і контрольних зразках зв’язується з іммобілізованими антитілами. Після інкубації, незв’язаний матеріал відмивався промивкою. Потім у досліджувані лунки додавали кон’юговані з ферментом антитіла специфічні до ЕКБ. Незв’язані антитіла відмивали промивкою. На наступному етапі до утворених комплексів додавали проявляючий розчин. Реакцію зупиняли додаванням стоп-реагенту і вимірювали величину флюорисценції за допомогою імунофлюорисцентного аналізатора “Phadia”, (Швеція). Інтенсивність світіння прямо пропорційна вмісту ЕКБ у досліджуваному зразку. Визначення рівня ЕКБ в досліджуваних пробах проводили за допомогою калібрувальної кривої побудованої відповідно за стандартними зразками. Рівень ЕКБ оцінювали в одиницях мкг/л.

2.2.9. Визначення активності триптази

Визначення рівня триптази в сироватці крові проводили за допомогою методу імунофлюорисцентного аналізу (ImmunoCAP, виробник Phadia, Швеція) згідно методичних рекомендацій, що додаються до стандартних наборів реактивів „ ImmunoCAP Tryptase” (“Phadia”, Швеція).

Принцип методу базується на тому, що антитіла до триптази ковалентно зв’язані з мембраною ImmunoCAP. На першій стадії аналізу стандартні, контрольні та досліджувані зранки інкубували в лунках ImmunoCAP. На даному етапі триптаза, яка міститься в досліджуваних і контрольних зразках зв’язується з іммобілізованими антитілами. Після інкубації, незв’язаний матеріал відмивався промивкою. Після цього у досліджувані лунки додавали кон’юговані з ферментом антитіла специфічні

до триптази. Незв'язані антитіла відмивалися промивкою. На наступному етапі до утворених комплексів додавали проявляючий розчин. Реакцію зупиняли додаванням стоп-реагенту і вимірювали величину флюорисценції за допомогою імунофлюорисцентного аналізатора “Phadia”, (Швеція). Інтенсивність світіння прямо пропорційна вмісту триптази у досліджуваному зразку. Визначення рівня триптази в досліджуваних пробах проводили за допомогою калібрувальної кривої побудованої відповідно за стандартними зразками. Рівень триптази оцінювали в одиницях мкг/л.

2.2.10. Визначення імуноглобуліну класу G (IgG) до вірусів простого герпесу першого типу

Визначення імуноглобулінів класу G (IgG) до вірусів простого герпесу першого типу (ВПГ-1) проводили за допомогою методу імуноферментного аналізу згідно методичних рекомендацій, що додаються до стандартного набору реактивів „Вектор ВПГ- IgG” („Вектор Бест”, Росія).

Матеріалом дослідження служила сироватка крові хворих. На першій стадії аналізу досліджувані та контрольні зразки інкубувались в лунках планшета з імобілізованим антигеном ВПГ-1 типу. Антитіла до ВПГ-1 зв'язувались з імобілізованим антигеном. Незв'язаний матеріал видалявся відмиванням. Зв'язані антитіла виявлялись при інкубації з кон'югатом антитіл до IgG людини з пероксидазою хрому. Після другої відмивки кількість зв'язаного кон'югата визначали кольоровою реакцією з використанням субстрату пероксидази – перекису водню і хромогену – тетраметилбензидину. Реакцію зупиняли додаванням розчиною сірчаної кислоти і вимірювали оптичну щільність розчину в лунках при довжині хвилі 450 нм. Для оцінки результатів аналізу обчислювали контрольний рівень оптичної щільності $ОЩ_{крит}$:

$$ОЩ_{крит} = ОЩ_{ср}K^- + 0,2, \text{ де}$$

$ОЩ_{ср}K^-$ - оптична щільність в лунках з негативним контролем.

Позитивними рахувались проби з $ОЩ \geq ОЩ_{крит} + 10\%$.

Від'ємними рахувались проби з $O\mathcal{C} \leq O\mathcal{C}_{\text{крит}} - 10\%$.

Методика здійснювалась також на основі рекомендацій Руденко А.В., Кругликова В. Т. (1999) [85].

2.2.11. Визначення специфічної ДНК вірусів герпесу першого типу

Визначення специфічної ДНК ВПГ-1 типу проводили за допомогою методу полімеразно-ланцюгової реакції згідно методичних рекомендацій, що додаються до стандартних наборів реактивів „UBI” (США). Матеріалом дослідження служили зішкряби епітеліальних клітин з місць уражень, венозна кров, слина. Забір матеріалу проводився стерильним одноразовим інструментарієм, в умовах процедурного кабінету.

Зразок клінічної проби переносили в спеціальну мікроцентрифужну пробірку типу „Eppendorf” об'ємом 0,2 мл. В цю ж пробірку добавляли ампліфікаційну суміш, яка складалась з води, ПЛР-буферу, розчину дНТФ, розчинів праймерів і розчину Taq-полімерази. Після цього, в кожену пробірку додавали одну краплю мінерального масла для попередження випаровування реакційної суміші в процесі ампліфікації. Пробірки переносили в програмований ампліфікатор „Терцик” (Росія) і проводили ампліфікування в автоматичному режимі. Час проведення реакції складав три години. Паралельно з дослідними пробами, ставились контрольні. Позитивний контроль включав в себе всі компоненти реакції, але замість матеріалу клінічного зразка вносився контрольний препарат ДНК ВПГ-1 типу. Негативний контроль включав в себе всі компоненти реакції, але замість клінічного зразка вносились відповідна кількість деіонізованої води.

Ампліфіковані фрагменти розділяли за допомогою горизонтального електрофорезу в 1,5% агарозному гелі із забарвленням бромистим етидієм. Візуалізували отримані амплікони за допомогою відеосистеми «Вітрам» (Росія).

2.2.12. Визначення фагоцитарної спроможності нейтрофілів та моноцитів [86]

Фагоцитоз є головним механізмом природної резистентності та обов'язковою ланкою індукції та формування специфічної імунної відповіді. Фагоцитуючу роль виконують поліморфно-ядерні лейкоцити та моноядерні фагоцити (моноцити і макрофаги). Фагоцитарну активність (ФА) визначали за методом Гостева В. С. [86] у модифікації. З цією метою 0,2 мл гепаринізованої крові вносили в пробірку та мікропіпеткою додавали стандартизовану до 2 млрд/мл завису добової культури. Вміст пробірок добре змішували та ставили на водяну баню при температурі 25°C на 30 хв. Потім готували мазки на предметних скельцях, висушували їх на повітрі та фарбували за методом Романовського-Гімза. У кожному мазку підраховували 100 нейтрофілів. Для повної характеристики фагоцитозу визначали: фагоцитарну активність - за кількістю активних лейкоцитів із 100 підрахованих і виражали у відсотках, фагоцитарний індекс – за кількістю фагоцитованих мікробних тіл, яка припадає на один активний нейтрофіл і характеризує поглинаючу здатність фагоцитів, фагоцитарне число - за кількістю фагоцитованих мікробних тіл на 100 підрахованих нейтрофілів. Вираховували фагоцитарне число (ФЧ) і фагоцитарний індекс (ФІ) за формулами:

$$\text{ФІ} = \text{кількість фагоцитованих мікроорганізмів} / \text{ФА};$$

$$\text{ФЧ} = \text{кількість фаготованих мікроорганізмів} / 100.$$

Фагоцитарна активність крові характеризує відсоток фагоцитуючих нейтрофілів. Фагоцитарний індекс характеризує кількість захоплених мікроорганізмів одним активним фагоцитом і характеризує „перетравлюючу здатність” сегментоядерних нейтрофілів. Фагоцитарне число виражає кількість фагоцитованих мікробних клітин на 100 підрахованих лейкоцитів.

2.2.13. Визначення бактерицидної активності нейтрофілів (НСТ-тест спонтанний та стимульований) [86]

Тест з нітросинім тетразолієм (НСТ-тест) відображає ступінь активації кисневозалежних механізмів бактерицидності фагоцитуючих клітин. Метод базується на піноцитозі нейтрофілами світложовтого розчину НСТ, який відновлюється в цитоплазмі клітин до нерозчинної форми диформазану, який має темо-синій колір.

Для постановки реакції у пробірку вносили 0,1 мкл лейкоконцентрату і додавали 0,1 мл 0,2% розчину НСТ. Інкубували 30 хв при температурі 37⁰С в термостаті. Після інкубації пробірки центрифугували 5 хв при 1000 об/хв., відбирали надосадову рідину. Із лейкоконцентрату виготовляли мазок, який фарбували 1% розчином сафраніну і підраховували відсоток нейтрофілів, які містять в своїй цитоплазмі гранули темно-синього кольору, на 100 нейтрофілів.

Для постановки спонтанного НСТ-тесту 0,1 мл лейкоконцентрату інкубували 30 хв при температурі 37⁰С в термостаті з 0,1 мл опсонізованого зимозану. Після інкубації проби відмивали від зимозану фосфатно-сольовим буфером шляхом центрифугування 5 хв при 1000 об/хв. Надосадову рідину відбирали і до осаду клітин додавали 0,1 мл 0,2% розчину НСТ. Проби інкубували 30 хв при температурі 37⁰С в термостаті. Після інкубації проби центрифугували 5 хв при 1000 об/хв. З отриманого лейкоконцентрату виготовляли мазок, фарбували 1% розчином сафраніну. Підрахунок проводили на 100 нейтрофілів і визначали відсток нейтрофілів, які містили в цитоплазмі гранули темно-синього кольору. Підраховували індекс стимуляції (ІС):

Індекс стимуляції вираховували, як кількість позитивних клітин в стимульованому НСТ-тесті до кількості позитивних клітин в спонтанному НСТ-тесті.

2.2.14. Визначення реакції бласттрансформації лімфоцитів (РБТЛ) [34]

РБТЛ дозволяє оцінити готовність лімфоцитів “відповідати” на антиген. Відповідь на антиген моделюють за рахунок додавання різних стимуляторів (мітогенів, антигенів), в результаті чого малі лімфоцити перетворюються у бласти – великі клітини, що активно діляться і диференціюються. В процесі бласттрансформації відбуваються морфологічні та фізіологічні зміни лімфоцитів – збільшення ядра, підвищення кількості мітохондрій, лізосом та рибосом, активація біосинтетичних процесів. В якості стимуляторів бласттрансформації лімфоцитів зазвичай застосовують мітогени – речовини, які підвищують інтенсивність мітозів. На практиці, як стимулятори бласттрансформації, найбільш часто використовують рослинні міогени: фітогемагглютинін (ФГА), конканавалін А (Кон А), мітоген лаконоса (МЛ); мікробні мітогени: бактеріальні ліпополісахаріди (ЛПС), ферменти, екстракти з клітин стафілокока та стрептокока, білок А стафілокока, туберкулін мікобактерій, тощо.

Для постановки реакції, у хворого брали 5-10 мл гепаринізованої крові, перемішували і поміщали на 60 хв в термостат при 37⁰С для осадження еритроцитів. Надосадовий шар плазми з лімфоцитами відбирали в стерильну пробірку. Визначали число лімфоцитів в 1 мкл над осадовою рідини. Завис лімфоцитів розводили поживним середовищем 199, так щоб в 1 мл містилось 1-2 млн лімфоцитів. Приготовлену суміш розливали в стерильні флакони по 1 мл і добавляли ФГА. Флакони поміщали в термостат при 37⁰С на 72 год. Готували мазки на склі і підраховували кількість лімфоцитів, які перейшли в бластну форму по відношенню до загального числа лімфоцитів. Паралельно проводили негативний контроль без додавання антигену в середовище. Результати розраховували за формулою: визначали кількість бластних клітин на 1000 клітин і вираховували відсоток. Отриманий результат порівнювали з контрольними зразками.

Формула підрахунку: $I(\%) = \frac{\text{Бл}}{\text{Лц} + \text{Бл}}$, де

I (%) – індекс відсоткового співвідношення бластних клітин в зразку

Бл- бластні клітини в зразку, Лц – лімфоцити в зразку.

Реакцію вважали позитивною при 5-35% бластних клітин від загального числа клітин у порівнянні з контролем.

2.2.15. Статистична обробка результатів

Результати дослідження обробляли із застосуванням персонального комп'ютера за допомогою статистичного пакету прикладних програм Statistica 6.0 for Windows. Обчислення основних статистичних показників проводили за безпосередніми кількісними даними, отриманими внаслідок досліджень (середнє арифметичне значення – M ; стандартна похибка середнього арифметичного – m). Для оцінки достовірності відмінностей виборок вдавалися до непараметричного методу за критерієм Wilcoxon. Вірогідними вважали відмінності, в яких імовірність статистичної похибки – $P < 0,05$. Для оцінки достовірності відмінностей відсоткових показників використовували метод Пірсона[21, 22, 58, 81].

РОЗДІЛ 3

КЛІНІКО-ІМУНОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ТА ДІАГНОСТИКИ ЦІЛОРІЧНОГО АЛЕРГІЧНОГО РИНИТУ В ПОЄДНАННІ З ГЕРПЕСВІРУСНОЮ ІНФЕКЦІЄЮ ПЕРШОГО ТИПУ

3.1. Рівень специфічного IgE та профіль сенсibilізації у хворих на ЦАР з ЧР ВПГ-1 та у хворих на ЦАР БР ВПГ-1 типу

З метою відбору пацієнтів для дослідження було проведене анкетування 3582 пацієнтів з ЦАР, які звернулися в ТОВ «Клініка Форпост» і перш ніж перейти до вивчення клінічних особливостей та стану імунного статусу у хворих на ЦАР з ЧР ВПГ-1 та БР ВПГ-1 типу, ми провели визначення алергенспецифічних IgE-антитіл у сироватці крові пацієнтів з ЦАР до найбільш поширених алергенів. Отримані нами дані свідчать, що серед усіх обстежених пацієнтів з ЦАР, найчастіше виявляється сенсibilізація до кліщів домашнього пилу, пліснявих грибів, зокрема до *Alternaria alternata*, та до епідермальних алергенів (рис.3.1).

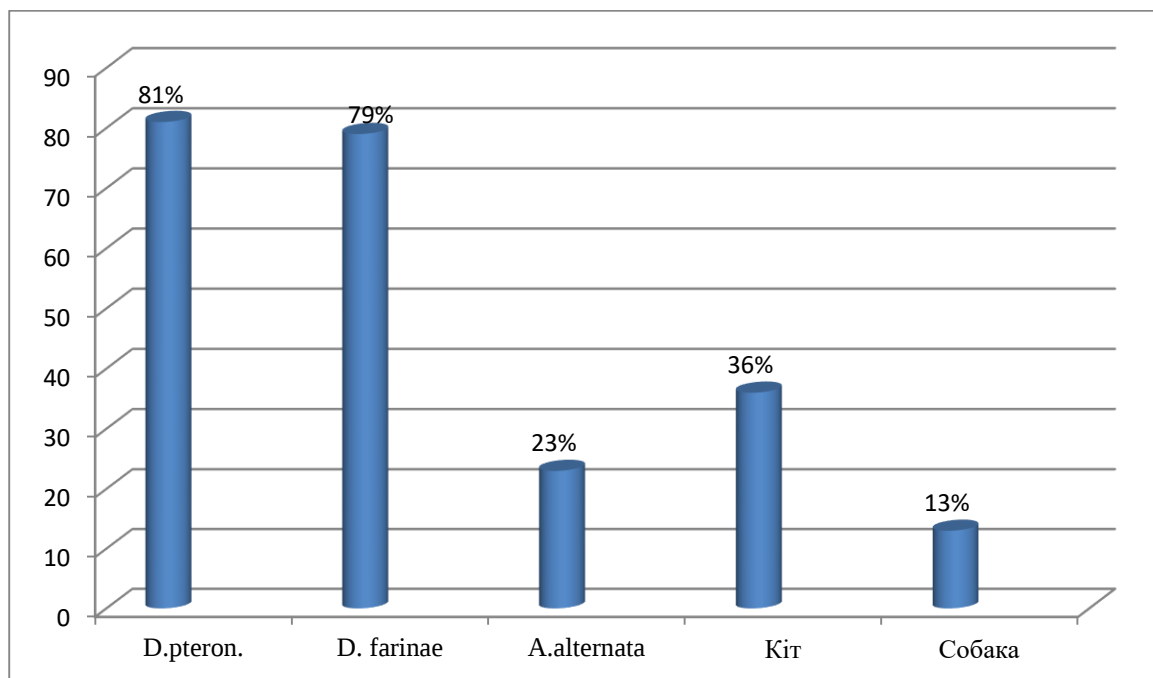


Рис.3.1. Частота виявлення алерген-специфічних IgE-антитіл у хворих на цілорічний алергічний риніт (n=3582).

Як показали отримані результати сенсibilізація до грибкових алергенів була виявлена у 829 хворих (23%), до кліщів домашнього пилу 3045 хворих (85%), при чому сенсibilізація до кліщів як *D.pteronyssinus*, так і до *D.farinae* виявлялась одночасно у 79% сенсibilізованих до кліщів хворих, та лише у 2% спостерігали сенсibilізацію тільки до *D.pteronyssinus* або *D.farinae*. Окрім того, було відмічено, що серед обстежених пацієнтів, у 584 хворих (16,3%) була виявлена сенсibilізація до кліщових та грибкових алергенів одночасно. Моносенсibilізація до плісняви *Alternaria alternata* зустрічалась у 6,7% хворих, до кліщів домашнього пилу в 41% хворих та до епітелію і лупи kota та/або собаки у 8,3% хворих.

Як було зазначено серед грибкових алергенів в більшості виявлялась сенсibilізація до пліснявих грибів: *Alternaria alternata* – 86 %. Окрім того в даної групи пацієнтів було виявлено сенсibilізацію і до інших пліснявих грибів, а саме *Penicillium notatum* - 2%, *Cladosporium herbarum* – 3%, *Aspergillus fumigatus* – 2%, а також до умовно - патогенного дріжджового грибка *Candida albicans* – 7 % (рис.3.2).

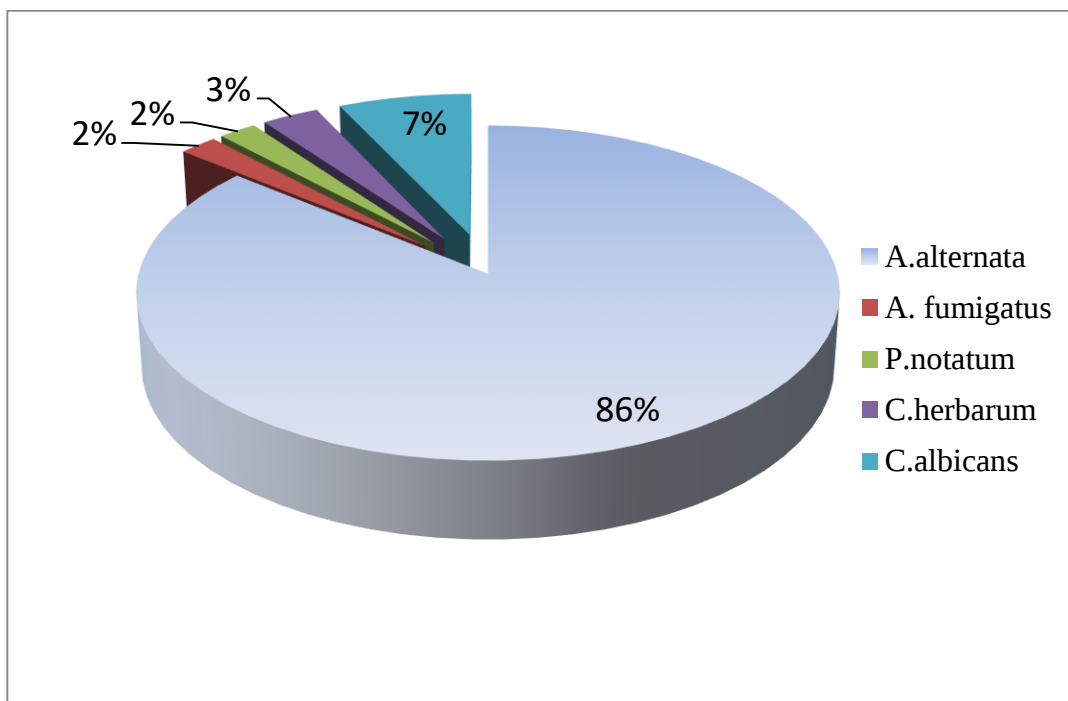


Рис.3.2. Аналіз профілю сенсibilізації до пліснявих грибів у хворих на цілорічний алергічний риніт (n=831).

При аналізі профілю сенсibilізації у пацієнтів групі хворих на ЦАР з ЧР ВПГ-1 типу були виявлено, що найбільш значимими алергенами були грибкові алергени і кліщі домашнього пилу, частота виникнення, яких склала 91% та 52% відповідно. Оцінка профілю сенсibilізації у даної групи хворих показала, що ко-сенсibilізація до кліщів домашнього пилу та пліснявих грибів спостерігалась у 34% хворих, до кліщів домашнього пилу та епідермальних алергенів– у 9% хворих і у 9% хворих виявлено одночасну сенсibilізацію до кліщів домашнього пилу, грибкових та епідермальних алергенів. Моносенсibilізація до грибкових алергенів у цій групі зустрічалась у 47,6% хворих.

На відміну від хворих на ЦАР з ВПГ-1 типу, у хворих на ЦАР без рецидивів ВПГ-1 типу найбільш значимим алергенами були кліщі домашнього пилу та епідермальні алергени - 68% і 30% відповідно. Частота сенсibilізації до грибкових алергенів була значно меншою і була виявлена лише у 18% хворих (рис.3.3).

Оцінка профілю сенсibilізації у пацієнтів на ЦАР без рецидивів ВПГ-1 типу показала, що у даної групи хворих ко-сенсibilізація до кліщів домашнього пилу та пліснявих грибів біла виявлена лише у 16,3% хворих та ко-сенсibilізація до кліщових і епідермальних алергенів у 27,7%.

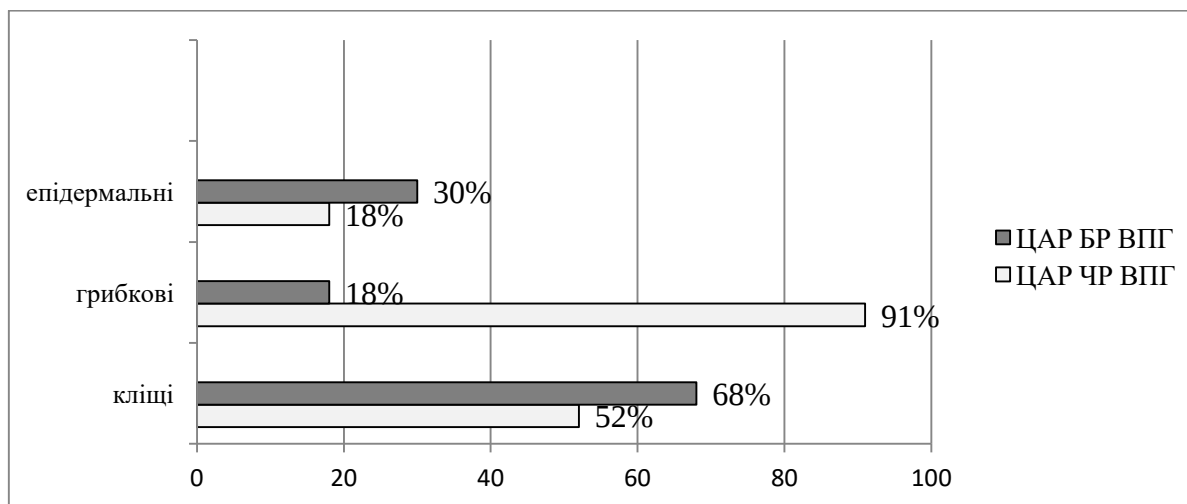


Рис.3.3. Аналіз профілю сенсibilізації у хворих на ЦАР з частими рецидивами ВПГ-1 типу та без рецидивів ВПГ-1 типу (n=256 та n=3326 відповідно)

Згідно з рекомендаціями міжнародного погоджувального документу з

М

О

Л

при проведенні АСІТ необхідно враховувати наявність істинної та перехресної реактивності за головними та мінорними алергенами білками. Таким чином, подальший аналіз проводили за рівнем специфічного IgE до головних алергокомпонентів кліщів пилу – Der p1 і Der p2, плісняви *Alternaria alternata* – Alt a1, кота – Fel d1 та собаки – Can f1, перехресну реактивність виключали за білками Der p10, Fel d2, Can f3 відповідно (табл.3.1).

Як показали отримані результати, у групі хворих на ЦАР з ЧР ВПГ-1, сенсibilізація до кліщів домашнього пилу була підтверджена наявністю позитивних результатів до головних алергенів кліщів Der p1 і Der p2 у 46% і 48% хворих відповідно.

Таблиця 3.1

**Показники рівня специфічного IgE до алергенкомпонентів
грибкових, епідермальних алергенів та кліщів домашнього пилу**

	ЦАР з ЧР ВПГ-1 (n=256)			ЦАР БР ВПГ-1 (n=3326)		
	Кількість		Рівень IgE kU/l(медіана)	Кількість		Рівень IgE kU/l(медіана)
	Абс.	%		Абс.	%	
Der p1	118	46	39,0*	2594	78	51
Der p 2	122	48	41,0*	2461	74	64
Derp 10	-	-	-	-	-	-
Alt a1	233	91	53*	532	16	41
Fel d1	43	17	15,0*	865	26	58
Fel d2	5	2	0,9	132	4	1,3
Can f1	10	4	11,0*	266	8	39
Can f3	2	1	0,9	66	2	1,1

Примітка

* Вірогідність відмінностей у порівнянні з хворими на ЦАР БР ВПГ -1 типу (P<0,01)

Наявність сенсibilізації до перехреснореактивного алергенкомпоненту Der p10 виявлено не було. Сенсibilізація до плісняви

Alternaria alternata була підтверджена наявністю специфічного IgE до головного білка Alt a1. Серед епідермальних алергенів у хворих на ЦАР з ЧР ВПГ-1 типу була виявлена сенсibilізація до головного алергенкомпоненту kota Fel d1 у 17% хворих та головного алерген компоненту собаки Can f1 у 4% хворих. У 2% хворих було виявлено сенсibilізацію і до перехресно реактивного компоненту Fel d2.

Аналіз рівня алергенспецифічних IgE-антитіл в залежності від ступеня сенсibilізації показав, що із збільшенням кількості виявлених алергенспецифічних IgE-антитіл наростає і рівень їх підвищення, при цьому високі рівні зустрічаються в обох досліджуваних групах (рис.3.4).

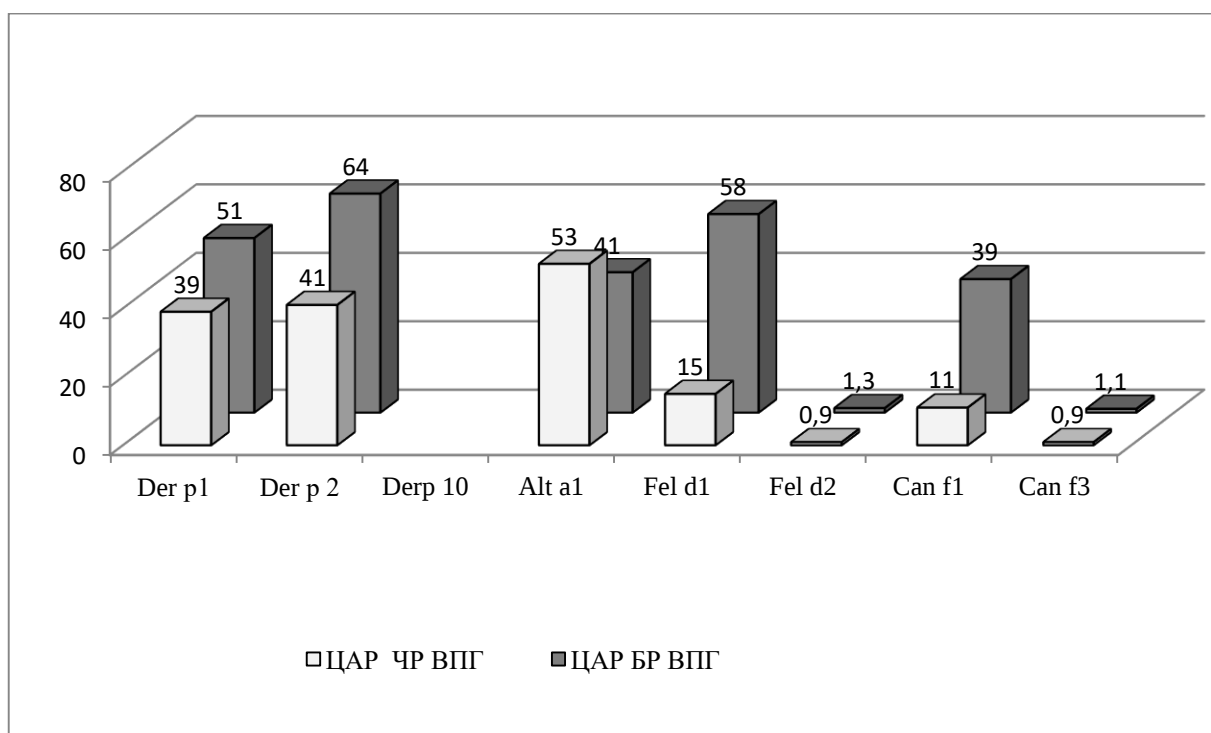


Рис.3.4. Рівні специфічних IgE-антитіл у групах хворих з часторецидивуючим і латентним перебігом ВПГ-1 типу

При оцінці рівня специфічних IgE у групі хворих на ЦАР з ЧР ВПГ-1 було виявлено, що середні значення його показників до окремих компонентів алергенів були вірогідно вищими у порівнянні з групою хворих на ЦАР без ВПГ-1 ($P < 0,01$). У групі хворих на ЦАР без ВПГ-1 спостерігали сенсibilізацію до головних алергенних компонентів кліщів Der p1 і Der p2, у

78% і 74% хворих відповідно, наявність специфічних IgE до головного білка плісняви Alt a1 була виявлена у 16% хворих. Алергія до епідермальних алергенів була зумовлена наявністю специфічних IgE до головних білків kota Fel d1 та собаки Can f1 у 26% та 8% випадків відповідно. Сенсibilізація до перехреснореактивного компоненту Fel d2 у даної групи хворих було виявлено у 4% хворих.

Згідно літературним даним високі рівні алергенспецифічних IgE-антитіл характерні для маніфестації алергічних захворювань, а в результаті проведення заходів з елімінації причинно-значимих алергенів і протизапальної терапії проходить їх зниження [35, 51, 55, 103]. Згідно літературних даних генетична схильність до розвитку алергічних хвороб сприяє не тільки великому ризику розвитку алергічних захворювань, але і більш частому формуванню сенсibilізації навіть серед здорових осіб. При цьому вважають, що ризик розвитку алергічних захворювань залежить від стану імунної і респіраторної систем на момент контакту з причинно-значимим алергеном.

Отже, в результаті проведеного нами дослідження було встановлено, що для хворих на ЦАР з ЧР ВПГ 1 типу характерна висока частота сенсibilізації до пліснявих грибів, зокрема до *Alternaria alternata* (91%). У всіх хворих, сенсibilізованих до даного алергену, була підтверджена істинна алергічна реакція до його головного компоненту Alt a1. Окрім того показано, що при визначенні спектру сенсibilізації у даної групи хворих, характерними причинними алергенами були грибкові алергени, кліщі побутового пилу та меншою мірою епідермальні алергени.

Таким чином, для встановлення точної етіології діагнозу ЦАР, рекомендується визначення рівня специфічних IgE не до екстракту алергену, а до його головних та мінорних алергенних молекул. Використання такого підходу до діагностики алергії дозволить підвищити ефективність АСІТ до побутових, епідермальних та пліснявих алергенів.

3.2. Клінічні особливості перебігу ЦАР в поєднанні з герпес вірусною інфекцією першого типу

Вивчення клініко-анамнестичних даних (табл. 3.2). показало, що для хворих дослідної групи (ЦАР з ЧР ВПГ), на відміну від групи порівняння (ЦАР БР ВПГ), провідними симптоми були: закладеність носа (77%, 65% відповідно), сухість носової порожнини (29%, 25% відповідно), туговухість (18% та 16% відповідно) свербіння у носовій порожнині (32%, 26% відповідно), добовий ритм проявів з погіршенням у ранковий час (64%, 78% відповідно), ринорея (62%, 70% відповідно), приступоподібне чхання (65%, 68% відповідно) та у 15% і 12% хворих було відмічено поєднання назальних симптомів з кон'юнктивітом

Таблиця 3.2

Клінічні особливості проявів ЦАР у дослідній групі хворих та групі порівняння

Скарги	Хворі на ЦАР з ЧР ВПГ I типу, %, n= 122	Хворі на ЦАР БР ВПГ I типу, %, n= 40
Ринорея	62	70
Нападоподібне чхання	65	68
Закладеність носа	77	65
Свербіння у носовій порожнині	32	26
Добовий ритм проявів з погіршенням у ранковий час	64	78
Сухість носової порожнини	29	25
Виділення назального секрету з кров'яними прожилками	56	22
Туговухість	18	16
Поєднання назальних симптомів з кон'юнктивітом	15	12
Зниження сприйняття запахів або аносомія	18	6

Також було відмічено, що для хворих дослідної групи (ЦАР з ЧР ВПГ) більш характерною була закладеність носа – 56 % хворих проти 22 % хворих групи порівняння, виділення назального секрету з кров'яними прожилками (56% хворих проти 22% хворих групи порівняння) та аносмія у 18% хворих, тоді як у групі порівняння було зафіксовано лише у 6% хворих

При оцінці впливу риніту на якість життя (табл. 3.3) було зазначено, що 74% хворих дослідної групи (ЦАР з ЧР ВПГ) та 78% з групи порівняння (ЦАР БР ВПГ) скаржилися на труднощі під час заняття спортом чи при фізичних навантаженнях.

Таблиця 3.3

Оцінка впливу ЦАР на якість життя у хворих основної групи та групи порівняння

Скарги	Хворі на ЦАР з ЧР ВПГ- I типу, %, n= 122	Хворі на ЦАР БР ВПГ I типу, %, n= 40
Труднощі під час заняття спортом чи при фізичних навантаженнях	74	78
Порушення сну	63	54
Ускладнений сімейний алергологічний анамнез	78	80
Приєднання бактеріального інфекційного агенту	47	38

Також 63% хворих з дослідної групи та 54% групи порівняння скаржились на порушення сну. Сімейний алергологічний анамнез був ускладнений, як у групі хворих на ЦАР з ЧР, так і БР ВПГ-1 типу у 78% і 80% відповідно. У родичів обох груп переважали такі алергічні прояви, як алергічний риніт, бронхіальна астма, алергічний дерматит, кропивниця, медикаментозна алергія.

Довготривале протікання цілорічного алергічного риніту у хворих обох груп (дослідної та групи порівняння) сприяло приєднанню бактеріального інфекційного агенту. Однак у дослідній групі приєднання інфекційного агенту зафіксовано в 47% хворих проти 38% хворих групи порівняння. За даними бактеріологічного аналізу найбільш частими респіраторними патогенами були стафілококи (72% хворих), стрептококи виявляли у 18% хворих, інші патогени – у 10% хворих.

При оцінці стану носового дихання було зафіксовано його погіршення у хворих обох групи (ЦАР з ЧР та БР ВПГ I типу) (табл.3.4).

Таблиця 3.4.

**Оцінка стану носового дихання у групі хворих на цілорічний
алергічний риніт з ЧР ВПГ I та БР ВПГ I типу**

Скарги	Хворі на ЦАР з ЧР ВПГ-I, %, n=122	Хворі на ЦАР БР ВПГ-I, %, n=40
В період прибирання помешкання	82	78
При перебуванні в запиленому приміщенні	91	88
При перебуванні в вологому приміщенні	67	43
При використанні кондиціонера	41	22
При активній фізичній роботі	76	67
При супутньому захворюванні ГРВІ	95	83
При переохолодженні	82	65
При підвищеній втомі	74	56
При порушенні роботи органів травлення	57	52
У вечірні години	62	46
Сезоні погіршення (восени)	71	57

Найчастіше погіршення відбувалося при активному контакті з побутовими алергенами (кліщами побутового пилу, спорами пліснявих грибів, лупою та шерстю домашніх тварин) – в період прибирання помешкання (82%, 78% хворих відповідно), перебуванні в запиленому (91%, 88% хворих відповідно) чи вологому приміщенні (67%, 43% хворих відповідно), при використанні кондиціонера (41%, 22% хворих відповідно), при активній фізичній роботі (76%, 67% хворих відповідно), в осінній період (71%, 57% хворих відповідно).

Було відмічено, що у хворих дослідної групи (ЦАР з ЧР ВПГ-1) частіше, порівняно з групою порівняння, погіршення носового дихання відбувалося при супутньому захворюванні ГРВІ, що спостерігалось у 95% хворих, при переохолодженні – у 82%, при підвищеній втомі – у 74% хворих, при порушенні роботи органів травлення у 57%, а також у вечірні години - у 62% хворих.

Було встановлено, що у 72% хворих основної групи та 35% групи порівняння в анамнезі зустрічались супутні скарги (табл.3.5).

Таблиця 3.5

Супутні скарги хворих на ЦАР з ЧР та БР ВПГ I типу

Скарги	Хворі на ЦАР з ЧР ВПГ I типу, %, n=122	Хворі на ЦАР БР ВПГ I типу, %, n = 40
Головні болі	78	52
Субфебрильна температура	72	24
Носові кровотечі	37	12
Загальне зниження працездатності	66	49
Часті ГРВІ	67	29
Часті фаринголарингіти без підвищення темп-ри	62	21
Хронічна патологія ЛОР органів	74	42

За даними анамнезу у хворих обох груп (ЦАР з ЧР та БР ВПГ 1 типу) зустрічались такі супутні скарги, як частий головний біль, періодичне підвищення температури до субфебрильних цифр, носові кровотечі, періодичний біль та подразнення у горлі без підвищення температури, не мотивоване загальне зниження працездатності, часті ГРВІ, патологія ЛОР органів.

Серед хворих дослідної групи (ЦАР з ЧР ВПГ 1 типу) найбільш часто зустрічались головні болі (78% хворих), субфебрильна температура (72% хворих) та хронічна патологія ЛОР органів (74% хворих). Рідше були зафіксовані фарінголарингіти без підвищення температури (62% хворих), зниження працездатності (66% хворих), часті ГРВІ (67% хворих). На носові кровотечі скаржилось 37 хворих.

При аналізі даних групи порівняння було встановлено, що найбільш часто у хворих зустрічались головні болі (52% хворих), загальне зниження працездатності (49% хворих) та хронічна патологія ЛОР органів (також 42% хворих), однак частота їх виявлення була меншою на 26%, 17% і 32% відповідно у порівнянні з хворими дослідної групи.

При порівнянні частоти виявлення супутніх скарг у двох групах хворих виявлено, що у хворих дослідної групи частіше порівняно з групою порівняння виявляли субфебрильну температуру та часті ГРВІ на 48% та 38% більше відповідно.

При зовнішньому огляді (табл. 3.6) у хворих на ЦАР з ЧР ВПГ I типу виявляли утруднення носового дихання (98%), темні кола під очима «алергічні окуляри» (67%), постійно відкритий рот (48%). Частота їх виявлення була більшою у порівнянні з групою хворих на ЦАР без рецидивів ВПГ. Також для хворих дослідної групи більш характерними були збільшення регіонарних лімфатичних вузлів (55% хворих), явища дерматиту біля носа (58% хворих), хейліт (18 хворих), ангулярний стоматит (16% хворих), проти 38%, 17%, 10% і 8% хворих групи порівняння відповідно.

Таблиця 3. 6

Дані об'єктивного огляду хворих основної групи та групи порівняння

Скарги	Хворі на ЦАР з ЧР ВПГ I типу, %, n = 122	Хворі на ЦАР БР ВПГ I типу, %, n = 40
Збільшення регіонарних лімфовузлів	55	38
Гіпертрофія мигдаликів	35	24
Явища дерматиту біля носа	58	17
Утруднення носового дихання	98	83
«алергічний салют»	10	29
темні кола під очима «алергічні окуляри»	67	45
набряклість під очима	19	22
постійно відкритий рот	48	24
хейліт	18	10
Ангулярний стоматит	16	8

Окрім того, аналіз отриманих результатів показав, що у хворих на ЦАР з ЧР ВПГ-інфекцією, частіше, ніж в групі порівняння, виявлялась поширеність гіпертрофії піднебінних мигдаликів II-III ступеня, гіперплазії регіональних лімфатичних вузлів 2-3 порядку.

Таким чином характерними клінічними ознаками хворих на ЦАР з ЧР ВПГ були закладеність носа, виділення назального секрету з кров'яними прожилками, аносмія, частіше спостерігається приєднання інфекційного агенту. Погіршення носового дихання спостерігається частіше в осінній період, при контакті з хатнім пилом, використанні кондиціонерів та при супутньому захворюванні ГРВІ.

При об'єктивному огляді частіше, чим у групі порівняння виявляються темні кола під очима «алергічні окуляри», гіпертрофія піднебінних мигдаликів II-III ступеня та гіперплазія регіональних лімфатичних вузлів.

3.2.1 Дані загально клінічних обстежень хворих на ЦАР з ЧР і БР ВПГ-1 типу.

Усім хворим на ЦАР з та без рецидивів ВПГ-1 проводили загальний аналіз крові та аналіз цитологічного дослідження зішкрябу зі слизової носа. У хворих на ЦАР з ЧР ВПГ-1 типу в цитологічному зішкрябі з слизової носа частіше визначалося підвищення клітин призматичного епітелію. Кількість еозинофілів в зішкрябі зі слизової оболонки у даної групи була підвищена у 3 рази і становила $15,2 \pm 1,2\%$ у порівнянні з контрольною групою. Окрім того, при цитоморфологічному дослідженні зішкрябу зі слизової оболонки носа в групі хворих на ЦАР з ЧР ВПГ виявлено вірогідне підвищення кількості лімфоцитів до $6,4 \pm 0,8\%$ проти $1,8 \pm 0,3\%$ цього показника контрольної групи ($P < 0,01$) (табл.3.7).

Таблиця 3.7

Окремі показники цитологічного дослідження мазків із носа у групі хворих на ЦАР з ЧР і БР ВПГ-1

Показники	Контрольна група, n=28	ЦАР з ЧР ВПГ-1, n=122	ЦАР БР ВПГ-1, n=40
Клітини плаского епітелію, %	$5,2 \pm 2,3$	$10,4 \pm 1,2^*$	$9,5 \pm 0,9^*, **$
Клітини призматичного епітелію, %	$1,2 \pm 0,1$	$6,4 \pm 0,4^*$	$9,3 \pm 0,7^*$
Нейтрофільні лейкоцити, %	$68,4 \pm 3,5$	$77,5 \pm 1,8^*$	$72,1 \pm 3,4$
Еозинофільні лейкоцити, %	$2,5 \pm 0,3$	$15,2 \pm 1,2^*$	$7,5 \pm 1,2^*, **$
Лімфоцити, %	$1,8 \pm 0,3$	$6,4 \pm 0,8^*$	$3,2 \pm 0,2^{**}$

Примітка:

*вірогідність відмінностей у порівнянні з контролем ($P < 0,05$)

** вірогідність відмінностей у порівнянні з дослідною групою ($P < 0,05$)

При проведенні порівняння між двома групами хворих (основної і групи порівняння) встановлено, вірогідну відмінність між кількістю

еозинофілів та лімфоцитів у зішкрябах зі слизової оболонки. Кількість еозинофілів у групі хворих на ЦАР БР ВПГ-1 становила $7,5 \pm 1,2\%$, що в 2 рази менше у порівнянні з групою хворих на ЦАР з ЧР ВПГ-1 типу ($P < 0,01$). Аналогічні зміни встановлені і при оцінці кількості лімфоцитів. Рівень лімфоцитів у групі хворих на ЦАР БР ВПГ-1 становив $3,2 \pm 0,2\%$ проти $6,4 \pm 0,8\%$ у групі хворих на ЦАР з ЧР ВПГ-1 типу ($P < 0,01$).

Окрім того був проведений порівняльний аналіз щодо вмісту нейтрофілів, лімфоцитів та моноцитів у загальному аналізі крові хворих на ЦАР з ЧР ВПГ-1 та без ВПГ-1 (табл.3.8).

Таблиця 3.8

**Вміст нейтрофілів, моноцитів та лімфоцитів у периферійній крові
хворих на ЦАР з ЧР ВПГ-1 та ЦАР БР ВПГ-1 типу**

		Контрольна група, n=28	Хворі на ЦАР з ЧР ВПГ-1, n=122	Хворі на ЦАР БР ВПГ-1, n=40
Загальна кількість лейкоцитів,	Г/л	$6,7 \pm 0,02$	$4,2 \pm 0,02$	$5,35 \pm 0,04$
Лімфоцити	%	$35 \pm 0,8$	$34,2 \pm 1,3^*$	$40,6 \pm 2,4$
	Абс, Г/л	$2,34 \pm 0,03$	$1,23 \pm 0,04$	$3,58 \pm 0,08$
Моноцити	%	$5,4 \pm 0,02$	$11,5 \pm 0,8^*$	$6,1 \pm 0,9^{**}$
	Абс, Г/л	$0,36 \pm 0,03$	$0,517 \pm 0,02$	$0,47 \pm 0,05$
Нейтрофіли	%	$54 \pm 2,5$	$36,3 \pm 1,1^*$	$42,8 \pm 2,4$
	Абс, Г/л	$3,16 \pm 0,5$	$1,63 \pm 0,3$	$1,74 \pm 0,3$

Примітка:

* вірогідність відмінностей у порівнянні з контролем ($P < 0,05$)

** вірогідність відмінностей у порівнянні з групою порівняння ($P < 0,05$)

Було виявлено, що у пацієнтів дослідної групи загальна кількість лейкоцитів становила $4,2 \pm 0,02$ Г/л, що у 1,3 рази нижче порівняно з групою порівняння – $5,35 \pm 0,04$ Г/л. Число моноцитів знаходилося в межах $11,5 \pm 0,8\%$,

що майже у 2 рази більше порівняно групою здорових донорів. Кількість нейтрофілів мала тенденцію до зниження у відсотковому значенні $36,3 \pm 1,1\%$ і не виходила за межі норми у абсолютних показниках. Аналіз аналогічних показників у групі хворих на ЦАР БР ВПГ-1 типу показав, що вірогідних змін у кількості клітин периферичної крові нейтрофілів, моноцитів і лімфоцитів виявлено не було.

Таким чином у групі хворих на ЦАР з ЧР ВПГ-1 типу виявлено зниження загальної кількості лейкоцитів на тлі підвищення кількості моноцитів у крові та наявність еозинофілії, як у крові, так і в зішкрябах слизової носа. На противагу, у групі хворих на ЦАР БР ВПГ-1 спостерігали лише наявність еозинофілії.

Виходячи із вище сказаного, метою наших подальших досліджень була комплексна оцінка стану імунної системи хворих на ЦАР ускладнений ВПГ-1 типу.

3.3. Імунологічні особливості перебігу ЦАР в поєднанні з герпес-вірусною інфекцією першого типу

У розвитку алергічних хвороб значне місце займає характер функціонування імунної системи. Пацієнтам з ЦАР, ускладненим рецидивами ВПГ-1 типу, доцільно перед початком АСІТ, вивчати показники системного та місцевого імунітету з метою проведення адекватної імунотерапії. Для досягнення поставленої мети були виконані імунологічні дослідження, які містили: визначення фенотипічного вмісту лімфоцитів крові та їх функціональної активності, фагоцитарної спроможності нейтрофілів і моноцитів, рівня у сироватці крові загальних IgA, IgM, IgG, IgE, sIgA в слині, специфічних IgM та IgG до ВПГ-1 та показників ПЛР в зішкрябах з слизової носу, рівня ЕКБ, триптази та цитокінів - ІЛ-4, ІЛ-13, ІЛ-10, ІЛ-6, ІЛ-1 та ІФН- γ у 122 хворих основної групи та у 40 хворих групи порівняння.

3.3.1. Оцінка полімеразно-ланцюгових досліджень та виявлення рівня специфічних антитіл до вірусів герпесу першого типу у хворих на цілорічний алергічний риніт

Особливість клінічних проявів вірусної інфекції може залежати від кількості збудника та стадії його реплікативної активності. Молекулярно-генетична діагностика на основі полімеразно-ланцюгової реакції дозволяє на основі високої специфічності та значної чутливості верифікувати діагноз герпес вірусної (ВПГ-1) інфекції.

Метою цього розділу досліджень було оцінити виявлення специфічної ДНК інфекції ВПГ-1 типу в крові та зішкрябах із слизової оболонки хворих на ЦАР з ЧР ВПГ-1 типу та БР ВПГ-1. На рисунку 3.5 представлені результати якісного визначення ДНК ВПГ-1 в крові та зішкрябах зі слизової оболонки носу хворих на ЦАР з ЧР ВПГ-1 та БР ВПГ-1 методом ПЛР діагностики.

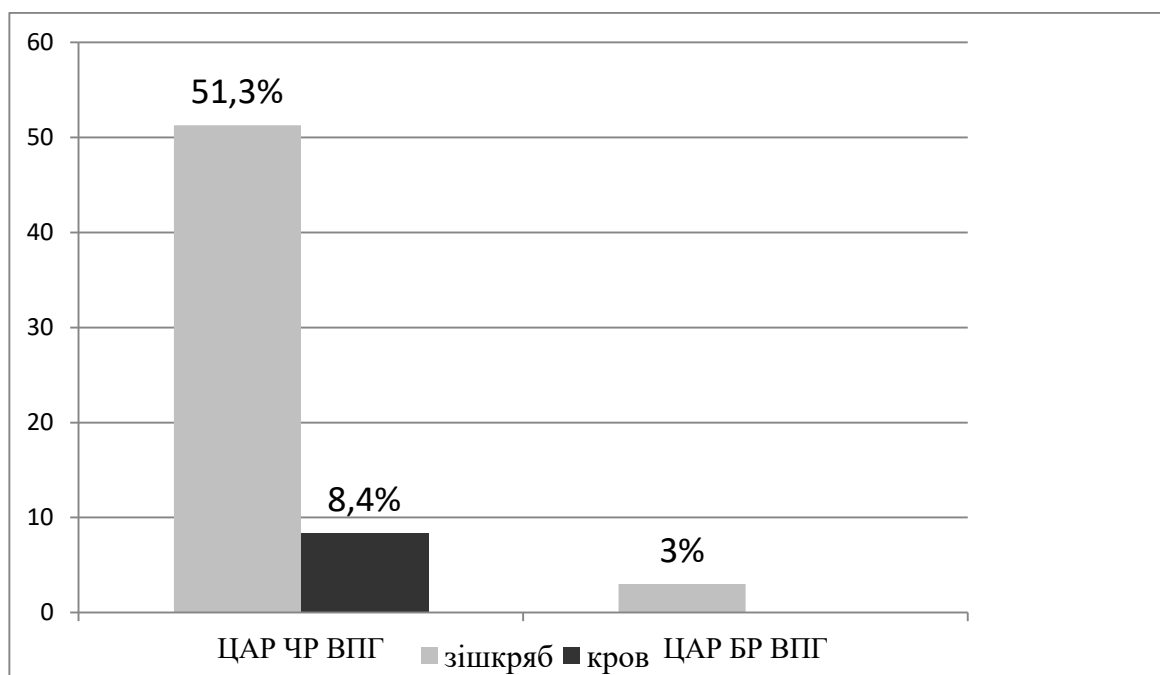


Рис. 3.5. Виявлення ДНК ВПГ-1 типу в крові та зішкрябах хворих на цілорічний алергічний риніт

В результаті проведеного дослідження було встановлено, що ДНК ВПГ-1 було виявлено у 64 хворих (53%). Найчастіше, в 51,3 % хворих, ДНК ВПГ 1 виявлялось в зішкрябах із місць уражень у хворих на ЦАР з ЧРВПГ-1.

В той же час у хворих на ЦАР без рецидивів ВПГ-1 типу також виявлялась ДНК ВПГ-1, але лише у 3 % хворих і також в зішкрябах зі слизових оболонок, що говорить про латентне протікання ВПГ-1 типу без клінічних проявів.

Результати серологічних досліджень з виявлення специфічних IgG – антитіл до ВПГ-1 типу в сироватці крові хворих на ЦАР з ЧР та БР ВПГ-1 типу представлені на рис.3.6

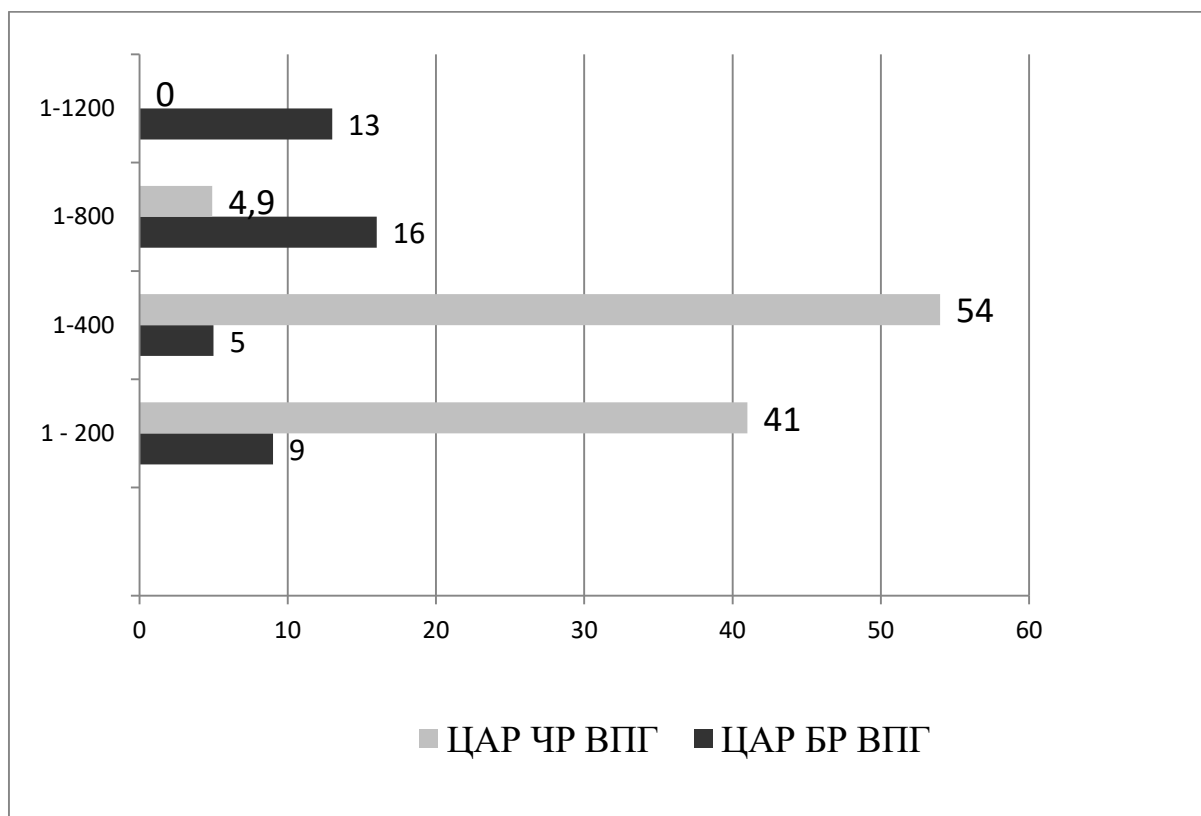


Рис.3.6. Рівні специфічного IgG до ВПГ 1 типу у хворих на ЦАР з ЧР ВПГ-1 інфекцією та без рецидивів ВПГ-1.

Визначення рівня протигерпетичних антитіл показало, що напружена серологічна відповідь, яка свідчить про загрозу активації (титр 1:400) частіше виявлялась у хворих на ЦАР з ЧР ВПГ-1 інфекції: 54% проти 5% у групі порівняння. Результати з високим титром антитіл (1:800) і вище були зареєстровані тільки в основній групі ($P < 0,01$), що відповідало клінічним даним.

3.3.2 Визначення популяцій і субпопуляцій лімфоцитів, їх функціональної активності та функціональної активності лейкоцитів у хворих на цілорічний алергічний риніт, ускладнений герпесвірусною інфекцією першого типу

В розвитку алергічних хвороб визначне значення мають зміни в функціонуванні імунної системи. Виникнення atopічних хвороб зв'язано з IgE-опосередкованими алергічними реакціями. При алергічних хворобах виявляється збільшення рівня загального IgE і визначаються специфічні IgE-антитіла до різних груп алергенів. Суттєве значення мають зміни в клітинному імунітеті у розвитку алергічного риніту. Збільшення продукції загального IgE є наслідком взаємодії макрофагів, Т- і В-лімфоцитів. Гіперпродукція IgE обумовлена активацією Тх2-лімфоцитів і зв'язаною з нею підвищеним синтезом ІЛ-4, ІЛ-6, ІЛ-10, ІЛ-13 [6, 7, 14].

Відомо, що зміни клітинної ланки природженого та набутого імунітету активно реагують на герпесвірусну інфекцію і забезпечують основний імунологічний контроль над їх реплікацією [42]. Однак у хворих в яких є пошкоджена або виснажена ця ланка імунного нагляду спостерігаються часторецидивуючі прояви герпес вірусної інфекції [98,128]. У той же час існує мало літературних даних, щодо стану імунного статусу у хворих на ЦАР ускладнений герпесвірусною інфекцією. У зв'язку з цим, метою викладу цього розділу нашої роботи була оцінка стану лімфоцитарної ланки набутого імунітету, а також визначення активності „ранніх” та „пізніх” активізаційних маркерів цих клітин у хворих на ЦАР з часто- та помірнорецидивуючою герпесвірусною інфекцією першого типу.

Для досягнення поставленої мети були використані результати фенотипування лімфоцитів за допомогою проточної цитометрії та оцінена експресія основних активізаційних маркерів у 122 хворих на ЦАР з часторецидивуючою інфекцією ВПГ-1 типу та у 40 хворих на ЦАР без рецидивів ВПГ- I.

За результатами дослідження імунологічних показників у хворих на ЦАР з ЧР і БР ВПГ- 1 типу виявлено низку особливостей (табл.3.9).

Таблиця 3.9

**Фенотипичний склад і функціональна активність лімфоцитів
периферичної крові хворих на ЦАР**

Показники	ЦАР з ВПГ-1 (n= 122)	ЦАР без ВПГ-1 (n= 40)	Контрольна Група (n= 28)
Лімфоцити, $\times 10^9/\text{л}$	$1,23 \pm 0,2^{*,**}$	$2,5 \pm 0,2$	$2,1 \pm 0,2$
CD3 ⁺ - кл., %	$70,9 \pm 2,0$	$74,5 \pm 2,1$	$72,5 \pm 2,1$
CD4 ⁺ - кл., %	$39,7 \pm 5,6$	$44,9 \pm 1,6$	$42,2 \pm 1,8$
CD8 ⁺ - кл., %	$18,6 \pm 0,9^{*,**}$	$24,9 \pm 1,1$	$25,8 \pm 1,1$
CD16 ⁺ -кл., %	$10,6 \pm 0,8^{*,**}$	$13,9 \pm 1,0$	$13,1 \pm 0,9$
CD19 ⁺ -кл., %	$12,7 \pm 1,2$	$12,8 \pm 1,1$	$11,7 \pm 0,8$
CD4 ⁺ /CD8 ⁺ -кл.	$2,1 \pm 0,2$	$1,8 \pm 0,2$	$1,6 \pm 0,2$
CD3 ⁺ /CD19 ⁺ -кл.	$5,5 \pm 0,4$	$5,8 \pm 0,4$	$6,1 \pm 0,5$
РБТЛ сп., %	$12,3 \pm 1,3^{*,**}$	$8,9 \pm 1,0$	$7,3 \pm 0,9$
РБТ стимул. ФГА, %	$50,1 \pm 3,9^{*,**}$	$62,3 \pm 4,5$	$60,8 \pm 3,8$

Примітки: * - $p < 0,05$ у порівнянні з особами контрольної групи;

** - $p < 0,05$ між показниками хворих з ВПГ-1 та без ВПГ-1.

У фенотиповому складі лімфоцитів периферичної крові хворих на ЦАР з ВПГ-1 на тлі достовірного зниження абсолютної кількості лімфоцитів до $1,23 \pm 0,2$ г/л ($p < 0,01$) при нормі $2,1 \pm 0,52$ г/л відбувалось достовірне зменшення відносної кількості лімфоцитів до $18,6 \pm 0,9$ % при нормі $25,8 \pm 1,1$ %, абсолютної кількості CD8⁺ - клітин до $0,22 \pm 0,01$ г/л (норма $0,54 \pm 0,013$ г/л) та зниження відносної кількості НК-клітин (CD16⁺) до $10,6 \pm 0,8$ % (норма $13,1 \pm 0,9$ %), абсолютного вмісту до $0,13 \pm 0,08$ г/л (норма – $0,27 \pm 0,15$ г/л).

Поряд з цим достовірних змін у відносної кількості CD3⁺- клітин, CD4⁺- клітин, CD19⁺- клітин у цих хворих не спостерігалось. Вивчення Т-

лімфоцитів в РБТЛ засвідчило зниження їх бласттрансформуючого потенціалу на 19,6 % у порівнянні з показниками контрольної групи осіб.

У хворих на ЦАР без ВПГ у периферичній крові спостерігалась тенденція до підвищення відносної та абсолютної кількості CD3+- та CD4+- клітин, а рівні CD8+-, CD16+-, CD19+- клітин та бласттрансформуюча активність Т-клітин на ФГА були на рівні осіб контрольної групи.

Вивчення функціональної активності лейкоцитів (нейтрофілів, моноцитів) крові засвідчило, що вона у хворих на ЦАР з ЧР ВПГ-1 значно нижча, ніж у осіб контрольної групи (табл.3.10).

Таблиця 3.10

Фагоцитарна активність лейкоцитів крові хворих на ЦАР

Показники	ЦАР з ЧР ВПГ-1 (n= 122)	ЦАР без ВПГ-1 (n= 40)	Контрольна Група (n= 28)
ФЧ, %	53,1±4,1*	60,1±3,2*	71,2±4,5
ФІ	2,0±0,2*,**	2,8±0,2	3,7±0,4
НСТ спонтанний, %	9,3±0,8	8,8±0,7	8,3±0,7
НСТ стимульований, %	13,6±1,1*,**	17,3±1,8	20,1±2,0
Індекс НСТ ст./сп.	1,4±0,1*,**	1,9±0,1*	2,4±0,2
Число мікробів, які вижили після фагоцитозу (БЦ)	11,5±1,3*,**	7,6±0,8*	2,7±0,3

Примітки: * - $p < 0,05$ у порівнянні з особами контрольної групи;

** - $p < 0,05$ між показниками хворих з ВПГ-1 та без ВПГ-1.

Так, фагоцитарне число (ФЧ) було знижено на 26,2 %, фагоцитарний індекс (ФІ) – на 47,4 %, показники стимульованого.НСТ-тесту знижені на 32,4 %, метаболічний резерв клітин (ст.НСТ/сп.НСТ) – на 41,7 %, біоцидність фагоцитів (БЦ) знижена у 2,4 рази.

У хворих на ЦАР без ВПГ спостерігалось зниження ФЧ на 13,1 %, ФІ – на 24,4 %, ст.НСТ-теста на 14 %, індексу метаболічного резерву клітин (ст.НСТ/сп.НСТ) - на 20,9 %, БЦ – у 2,8 рази.

Як свідчать отримані дані, показники фагоцитарної активності лейкоцитів крові у хворих на ЦАР з ВПГ-1 були значно нижчими, ніж у хворих на ЦАР без ВПГ-1 типу.

3.3.3 Оцінка гуморального імунітету у хворих на цілорічний риніт ускладнений герпес-вірусною інфекцією першого типу

При вивченні гуморальної ланки імунітету хворих на ЦАР з ЧР ВПГ-1 виявлено низку відмінностей у порівнянні з даними групи хворих без рецидивів ВПГ-1 (табл.3.11).

Таблиця 3.11

Рівень загальних IgA, IgM, IgG, IgE, секреторного sIgA та специфічного IgE до Alt a1(з *Alternaria alternata*) у хворих на ЦАР

Показники	ЦАР з ВПГ-1 n=122	ЦАР без ВПГ-1 n=40	Контрольна група n=28
IgA, г/л	1,6±0,1 ^{*,**}	2,4±0,2 ^{*,**}	1,9±0,1
IgM, г/л	3,7±0,6 ^{*,**}	1,9±0,2	2,1±0,2
IgG, г/л	16,4±0,7 [*]	14,6±1,2	14,1±0,9
Секреторний sIgA, мкг/мл	126,8±10,4 [*]	151,9±11,1	156,5±4,5
Загальний IgE, МО/мл	244,9±20,1 ^{*,**}	354,2±10,2 [*]	43,6±10,8
Специфічний IgE до Alta1(<i>Alternaria alternata</i>), KU/L	53,4±4,1 ^{*,**}	41,9±4,1 [*]	0,1±0,01

Примітки: * - p<0,05 у порівнянні з особами контрольної групи;

** - p<0,05 між показниками хворих з ВПГ-1 та без ВПГ-1.

Дисгамаглобулінемія характеризувалася вірогідним підвищенням концентрації IgM ($3,7 \pm 0,6$ г/л, норма – $2,1 \pm 0,2$ г/л) у групі хворих на ЦАР з ВПГ-1 типу і вірогідним зниженням концентрації IgA ($1,6 \pm 0,1$ г/л, норма – $1,9 \pm 0,1$ г/л) в сироватці крові та секреторного IgA в слині ($126,8 \pm 10,4$ мкг/мл, норма – $156,5 \pm 4,5$ мкг/мл), та тенденція до зростання рівня IgG ($16,4 \pm 0,7$ г/л, норма – $14,1 \pm 1,1$ г/л) у порівнянні з групою здорових осіб. У хворих на ЦАР без ВПГ навпроти відмічалось зростання рівня IgA ($2,4 \pm 0,2$ г/л, норма – $1,9 \pm 0,1$ г/л), а рівні IgM та IgG у сироватці крові, та секреторного IgA в слині – були у межах норми

При вивченні рівня загального IgE та специфічного IgE до Alt a1 (з *Alternaria alternata*) було встановлено, що у групі хворих на ЦАР з ЧР ВПГ-1 рівень загального IgE був у 5,4 рази вищим у порівнянні з контрольною групою осіб і складав $244,9 \pm 20,1$ МО/мл, рівень специфічного IgE до Alt a1 дорівнював $53,4 \pm 4,1$ КУ/Л. У хворих ЦАР БР ВПГ-1 рівень загального IgE становив $334,2 \pm 10,2$ МО/мл, що було у 7,8 разів вище у порівнянні з групою контрольних осіб, а рівень специфічного IgE до Alt a1 дорівнював $41,9 \pm 4,1$ КУ/Л. У контрольній групі рівень загального IgE був $43,6 \pm 10,8$, а специфічного IgE до Alt a1 $0,1 \pm 0,01$ КУ/Л.

Звертає увагу, що рівень специфічного IgE у хворих на ЦАР з ЧР ВПГ-1 типу був достовірно вищий, ніж у хворих на ЦАР БР ВПГ-1 типу.

3.3.4 Оцінка рівня триптази та еозинофільного катіонного білка у хворих на цілорічний алергічний риніт ускладнений герпес-вірусною інфекцією першого типу

Алергічне запалення слизової носа характеризується перш за все інфільтрацією тканини слизової еозинофілами. Один з найбільш токсичних білків в еозинофільних гранулах – еозинофільний катіонний білок (ЕКБ). Рівень ЕКБ відображає інтенсивність алергічних запальних процесів, які проходять на слизовій верхніх дихальних шляхів і тому доцільно

використовувати цей тест в динамічному спостереженні пацієнтів з хронічним алергічним запалення, а безпосередньо хронічним алергічним ринітом.

Триптаза - фермент, який вивільняється з тучних клітин разом з гістаміном і іншими медіаторами алергічних реакцій. Тучні клітини (лаброцити, мастоцити) присутні по всьому організму, особливо багато їх скупчень відмічено на шкірі, кишківнику, дихальних шляхах. У нормі лаброцити забезпечують локальне запалення з метою боротьби з інфекційними чинниками. Однак при порушеннях роботи імунної системи або збільшенні кількості тучних клітин, вони дають неадекватну сильну відповідь на попадання в організм алергену, що може проявлятися від легкого зудіння і аж до анафілактичного шоку. Важкість реакції залежить від кількості речовин, що вивільняються, особливо гістаміну. Такі речовини швидко розпадаються, однак разом із цими речовинами в еквівалентній кількості виділяється і триптаза, яка за хімічною структурою більш стабільна, що дозволяє за її концентрацією оцінити стан тучних клітин.

У пацієнтів дослідної групи і групи порівняння проводили визначення рівня триптази перед проведенням АСІТ з метою оцінки виникнення ризику розвитку анафілактичної реакції при проведенні АСІТ, а також рівень еозинофільного катіонного білку, як маркер інтенсивності алергічного запалення (табл.3.12)

Таблиця 3.12.

Рівень показників еозинофільного катіонного білку (ЕКБ) та триптази у хворих на ЦАР з ЧР та БР ВПГ-1 типу

Показники	Контрольна група, n=28	ЦАР з ЧР ВПГ-1, n=122	ЦАР БР ВПГ-1, n=40
ЕКБ мкг/л	7,3 ± 4,6	30,5 ± 2,8*	17,5 ± 2,2*
триптази мг/л	6,4 ± 3,7	9,5 ± 1,6*	4,2 ± 0,8

Примітка

*Вірогідність відмінностей у порівнянні з контролем (P<0,05)

В результаті проведених досліджень було встановлено, що у групі хворих на ЦАР з ЧР ВПГ-1 відмічено підвищення рівня ЕКБ у 4 рази до $30,5 \pm 2,8$ мкг/л (норма $7,3 \pm 4,6$ мкг/л), а рівень триптази був майже у 1,5 рази вищий у порівнянні з показниками контрольною групи і становив $9,5 \pm 1,6$ мкг/л (норма $6,4 \pm 3,7$ мкг/л), однак це значення знаходилась в межах фізіологічної норми даного показника.

У групі хворих на ЦАР БР ВПГ-1 рівень ЕКБ становив $17,5 \pm 2,2$ мкг/л проти $7,3 \pm 4,6$ мкг/л показника контрольної групи. Рівень триптази практично не змінювався від показників у контрольній групі.

При порівняння показників у групах на ЦАР з ЧР та БР ВПГ- 1 типу відмічено вірогідну відмінність за рівнем ЕКБ ($P < 0,05$). Базовий рівень триптази також був вірогідно у 2 рази вищим у групі осіб на ЦАР з ЧР ВПГ- 1 типу ($P < 0,05$).

Таким чином, наявність часторецидивуючої герпетичною інфекції призводить до порушення роботи імунної системи, що в свою чергу може призвести до неадекватної імунної відповіді при проведенні АСІТ.

3.3.5 Оцінка рівня ІЛ-4, ІЛ-6, ІЛ-10, ІЛ-13, ІЛ-1 та ІФН- γ у хворих на цілорічний алергічний риніт, ускладнений герпесвірусною інфекцією першого типу

За даними багатьох авторів, в основі формування алергічних процесів лежать з однієї сторони розвиток сенсibiliзації до алергену, а з іншої сторони - порушення регуляції імунної системи і її ефektorних ланок, відповідальних за елімінацію алергену. Основну роль в порушенні регуляції імунної відповіді при atopічних захворюваннях відводять здатності відповідати синтезом IgE в результаті переважаючого диференціювання Th2 у відповіді на контакт з окремими антигенами, які у здорових людей викликають нормальну імунну відповідь при нормальній рівновазі Th1/Th2 (Тотолян А.А., Фрейдлин І.С., - 2000).

У хворих на хронічні алергічні захворювання зазвичай виявляється недостатність клітинного імунітету, знижений синтез ІФН- γ на тлі гіперпродукції ІЛ-4, ІЛ-10. При цьому, згідно сучасних літературних даних, вважається, що недостатність Тх1/ІФН- γ – відповіді часто являється дефектом макрофагів, які не здатні продукувати цитокіни, які необхідні для запуску вторинної імунної відповіді на алерген.

На сьогодні відомо, що деякі хронічні персистуючі вірусні інфекції викликають поляризацію імунної відповіді за Т-хелперним шляхом з високим рівнем продукції ІЛ-4, ІЛ-5, ІЛ-13 і імуноглобуліну Е [6, 8]. Відповідно, інфекційні і алергічні хвороби розвиваються на основі «перехресних» механізмів. Формування алергічної патології безпосередньо визначається підвищеною активністю цитокінів, які продукуються Тх2-лімфоцитами, під впливом яких утворюється основний фактор алергічних реакцій – ІgЕ.

Для вивчення особливостей цитокінового профілю у хворих на ЦАР ускладненого ВПГ –1 типу було проведено дослідження з визначення рівня у сироватці крові ІЛ-4, ІЛ-6, ІЛ-10, ІЛ-13, ІЛ-1 та ІФН- γ (рис.3.7).

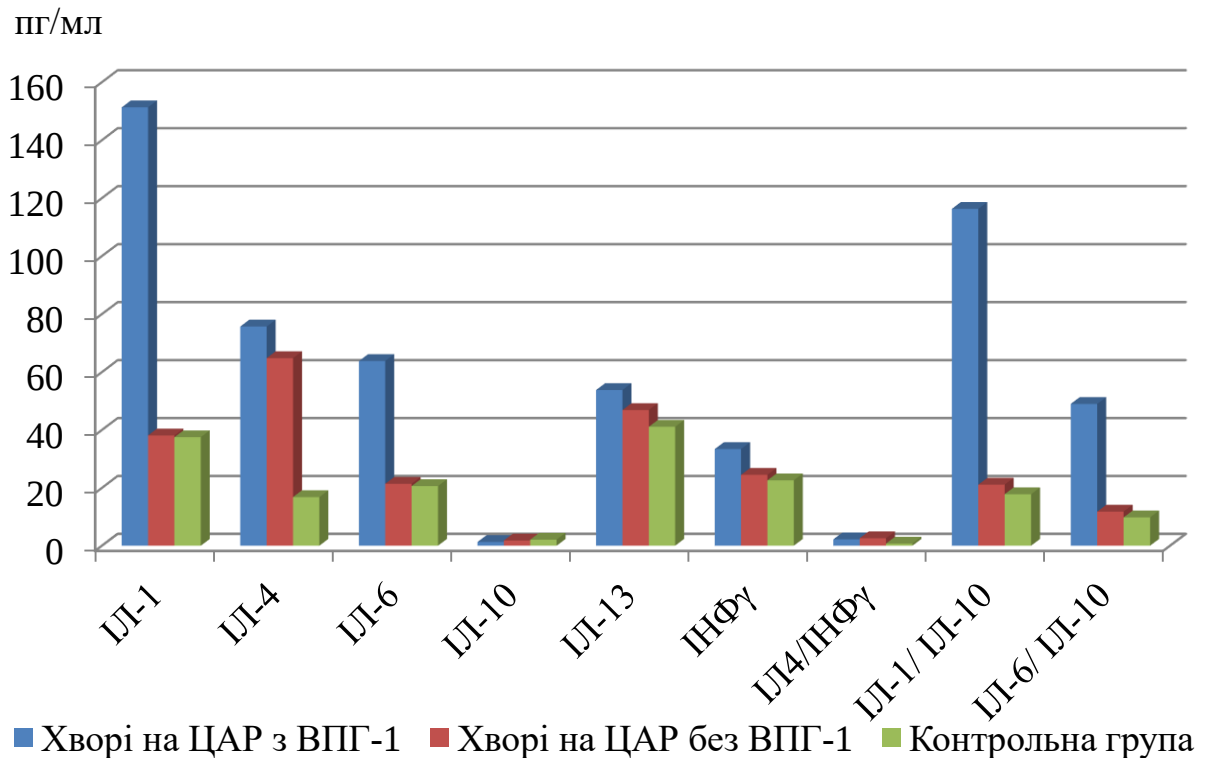


Рис.3.7 Рівень цитокінів у сироватці крові хворих на ЦАР.

У цитокіновій мережі хворих на ЦАР з ЧР ВПГ-1 спостерігалось зрушення балансу між про- та протизапальними цитокінами в бік прозапальних цитокінів. Рівень ІЛ-1 у цих хворих зріс у 4,0 рази, ІЛ-6 – у 3,1 рази, а ІЛ-10 – навпроти знизився у 1,6 рази. У хворих на ЦАР БР ВПГ-1 суттєвих зрушень серед цих цитокінів не відбувалось.

Рівень ІЛ-4 та ІЛ-13, які грають значну роль у розвитку atopічних реакцій у хворих на ЦАР з ВПГ-1 - зріс відповідно у 4,5 раза та 1,3 раза, у хворих на ЦАР без ВПГ-1 - у 3,8 раза та 1,2 раза відповідно.

У хворих на ЦАР з ЧР ВПГ-1 спостерігалось підвищення рівня ІНФγ у 1,46 раза в порівнянні з групою контролю, а у хворих на ЦАР без ВПГ-1 – залишався без змін. Отримані дані свідчать, що у хворих на ЦАР з ЧР ВПГ-1 та без ВПГ-1 спостерігається розвиток імунної реакції переважно за типом Тх2.

В результаті проведеного нами дослідження було встановлено, що для хворих на ЦАР з ЧР ВПГ-1 типу характерна наявність еозинофілії, як в периферичній крові, так і слизових оболонках носової порожнини. У даної групи хворих встановлено реплікацію ДНК вірусу простого герпесу, з перевагою її виявлення у місцях ураження та високі титри анигенспецифічних ІgG-антитіл до ВПГ-1 типу. При виявленні спектру сенсibiliзації у даної групи хворих характерними причинними алергенами були грибкові, побутові та меншою мірою епідермальні алергени.

Отримані дані свідчать про те, що ЦАР з ВПГ-1 та без ВПГ-1 перебігає на тлі порушень у гуморальній, фагоцитарній ланках імунітету і цитокіновій мережі та супроводжується зниженням метаболічного резерву лейкоцитів крові, зниженням їх поглинальної та біоцидної активності, підвищенням у сироватці крові ІЛ-4 та ІЛ-13 і порушенням співвідношення ІЛ-4/ІНФγ.

Оцінка гуморального імунітету характеризувалася підвищенням концентрації ІgM, загального та специфічного ІgE з одночасним зниженням

sIgA у слині осіб на ЦАР з ЧР ВПГ 1 типу. Наявність часторецидивуючої герпетичною інфекції призводила і до збільшення ЕКБ та триптази.

При оцінці стану клітинної ланки імунної системи було встановлено, що для хворих на ЦАР з ЧР ВПГ-1 характерною була лімфопенія з одночасним зниженням кількості цитотоксичних клітин, як CD8 Т-лімфоцитів, так і НК-лімфоцитів, з одночасним зростанням рівня CD4 Т-лімфоцитів. У цитокіновій мережі спостерігалися підвищення рівня прозапальних цитокінів ІЛ-1, ІЛ-6 та ІНФ γ і порушення балансу між про- та протизапальними цитокінами ІЛ-1/ІЛ-10, ІЛ-6/ІЛ-10.

За темою розділу дисертації виконані наступні публікації та доповіді:

1. Вивчення кількості еозинофільного катіонного білку та триптази в сироватці крові хворих на цілорічний алергічний риніт, ускладнений вірусом ВПГ- I, на фоні проведення специфічної імунотерапії./ Назаренко Г.І., Бабаджан В. Д. // Імунологія та алергологія: наука і практика - №10 – 2007 – С. 72 – 74.

2. Рівень ІФН- γ та ІЛ-4 у хворих на алергічний риніт, ускладнений вірусом герпесу I типу на тлі специфічної імунотерапії / Назаренко Г.І.// Імунологія та алергологія: наука і практика - №2 2013 с.42-47.

3. Оцінка профілю сенсibilізації у осіб з хронічним цілорічним алергічним ринітом, ускладненим рецидивуючою герпес-вірусною інфекцією першого типу // Назаренко Г.І.// Імунологія та алергологія: наука і практика - №1 – 2019 – С.16 – 19.

4. Evaluation of the sensitization profile in the patients with chronic allergic persistent rhinitis complicated by relapsing Herpes simplex virus type 1 // Тези, постерна доповідь № 1553 - ЕААСІ, Лісабон, 2019.

РОЗДІЛ 4

ЕФЕКТИВНІСТЬ ІМУНОТЕРАПІЇ ХВОРИХ НА ЦІЛОРІЧНИЙ АЛЕРГІЧНИЙ РИНИТ В ПОЄДНАННІ З ГЕРПЕС-ВІРУСНОЮ ІНФЕКЦІЄЮ ПЕРШОГО ТИПУ

Проблема пошуку нових підходів для ефективного лікування цілорічного алергічного риніту, протікаючого на тлі різних ускладнень, зокрема рецидивуючої форми герпесвірусної інфекції першого типу, залишається актуальною. Для цих хворих, метою терапії є зменшення клінічних проявів алергічного риніту, профілактика розширення спектру алергосенсибілізації та утяжеління протікання atopії (розвиток бронхіальної астми, перехресної харчової алергії, atopічного дерматиту чи інше), а також перехід клінічних проявів рецидивуючої герпес вірусної інфекції в латентну форму та зменшення частоти ГРІ.

Алерген специфічна імунотерапія є важливим патогенетичним методом лікування алергічного риніту. Під впливом лікування, в імунній системі хворого на алергічний риніт, вирівнюється дисбаланс клітин між T_H1 і T_H2 типу, який притаманний для atopії, в бік лімфоцитів T_H1 типу. За рахунок цього відбувається зменшення продукції алергічних антитіл та кількість медіаторів алергічного запалення, підвищується протиінфекційний імунітет та контроль над проліферацією вірусу герпесу. В цьому процесі основне завдання полягає в реабілітації вродженого імунітету з адекватною реакцією адаптивної імунної відповіді на хронічний персистуючий антиген.

Головне завдання в лікуванні герпетичної інфекції – це селективний вплив на різні етапи репродукції ВПГ-1 типу і підвищення резистентності організму на клітинному рівні. Загальноприйнятим стандартом в лікуванні герпетичної інфекції першого типу є застосування противірусних препаратів - інгібіторів тимідінкінази, зокрема ацикловіру, що достатньо широко використовується в клінічній практиці, як для лікування загострення ВПГ-1 типу, так і для профілактики рецидивів. Перспективним методом лікування

хворих на герпесвірусну інфекцію є інтерферонотерапія - як замісна, так і за допомогою індукторів синтезу інтерферонів. При багатьох захворюваннях застосування індукторів інтерферонів має багато переваг перед введенням екзогенних інтерферонів. Індуктори стимулюють вироблення власних інтерферонів, що не мають чужорідної антигенності. При цьому їх синтез перебуває під контролем інтерферонів і білків – репресорів організму і не досягає рівня, здатного чинити негативну дію. Також однією з властивостей індукторів синтезу інтерферону, є формування стійкої неспецифічної резистентності організму впродовж тривалого часу після їх введення. До цих засобів належить інозин пранобекс, який крім цих властивостей, має пряму противірусну дію та імунокоригуючу: стимулює диференціювання Т-попередників, проліферацію Т-клітин, підвищує активність зрілих Т-лімфоцитів, стимулює активність кілерних клітин, синтез ІЛ-2, хемотаксичну та фагоцитарну активність моноцитів та макрофагів, впливає на В-лімфоцити, підвищуючи синтез антитіл.

Метою данної частини роботи було вивчення можливостей підвищення ефективності лікування пацієнтів на ЦАР з ЧР ВПГ-1 типу.

У дослідній групі 2А, комплексна імунотерапія містила БТ + РНК + АСІТ + ІП + АЦ крем місцево, у групі 2Б – БТ + РНК + АСІТ + АЦ, у групі порівняння – тільки БТ.

Під впливом курсу базисної терапії, у хворих групи порівняння (ЦАР БР ВПГ-1) значно зменшилися основні скарги пацієнтів: ринорея у 7 разів, нападоподібне чхання – у 8,5 разів, закладеність носу – у 13 разів, свербіж у носовій порожнині – у 4,2 рази, сухість у носовій порожнині – у 5 разів, туговухість – у 2,7 рази, виділення назального секрету з кров'яними прожилками – у 1,8 рази, поєднання назальних симптомів з кон'юнктивітом – у 6 разів, погіршенням проявів у ранковий час – 2,7 разів, підвищилось сприйняття запахів – у 2 рази, але повної нормалізації клінічного стану не відбулося (табл.4.1).

Таблиця 4.1

Клінічні особливості проявів ЦАР у хворих групи порівняння до та після проведення базисної терапії (БТ)

Скарги	Хворі на ЦАР БР ВПГ I типу до проведення БТ, %, n= 40	Хворі на ЦАР БР ВПГ I типу після провед. БТ, %, n= 40	Хворі на ЦАР БР ВПГ I типу через 1 місяць після проведення БТ, %, n= 40
Ринорея	70	10	67
Нападоподібне чихання	68	8	62
Закладеність носа	65	5	65
Свербіння у носовій порожнині	26	6	25
Добовий ритм проявів з погіршенням у ранковий час	78	28	76
Сухість носової порожнини	25	5	25
Виділення назального секрету з кров`яними прожилками	22	12	20
Туговухість	16	6	12
Поєднання назальних симптомів з кон'юнктивітом	12	2	10
Зниження сприйняття запахів або аносомія	6	3	5

На жаль, при відміні базисної терапії у пацієнтів групи порівняння, вже через один місяць після закінчення лікування, симптоми цілорічного алергічного риніту повернулися знову. (табл.4.1).

Також, під впливом курсу базисної терапії, у хворих групи порівняння не відбувалося корекції імунних порушень, а саме - зниження загального IgE та специфічного IgE до головного білку плісняви *Alternaria alternate* - Alt a1 до показників рівня контрольної групи (табл.4.2).

Таблиця 4.2

Рівень загального IgE та специфічного IgE до Alt a1 у хворих на ЦАР БР ВПГ-1 до та після проведення базисної терапії (БТ)

Показники	ЦАР БР ВПГ-1 до БТ(n= 40)	ЦАР БР ВПГ-1 після БТ (n= 40)	Контрольна Група (n= 28)
Загальний IgE, МО/мл	354,2±10,2*	318,4±10,4**	43,6±10,8
Специфічний IgE до Alt a1, KU/L (<0,35 KU/L)	41,9±4,1*	44,2±4,3**	0,1±0,01

Примітки: * - $p < 0,05$ між показниками до лікування та групою контролю; ** - $p < 0,05$ між показниками після проведення імунотерапії та групою контролю

Враховуючи отримані дані клінічних та імунологічних показників у хворих на ЦАР, нами було прийняте рішення в застосуванні для пацієнтів на ЦАР з ЧР ВПГ-1 типу, які мали більш значні зміни в цих показниках в порівнянні з ЦАР БР ВПГ-1, комплексної імуномодуючої терапії, яка складалась з базисної терапії, імуномодулятора – рибонуклеїнової кислоти, АСІТ високоочищеним депо алергеном плісняви *Alternaria alternata* (Alt a1) та при загостренні у цих пацієнтів ВПГ-1 типу – застосування противірусної терапії - специфічного інгібітора (ацикловіру) чи індуктора інтерферону (інозин пранобексу).

4.1 Вплив комплексної імунотерапії на імунний статус хворих на ЦАР з ЧР ВПГ – 1 типу та імунні порушення

Ефективність корекції імунних порушень у хворих на ЦАР з ВПГ-1 була оцінена за рівнем загального IgE та специфічного IgE до головного білка плісняви *Alternaria alternata* – Alt a1, появи у крові хворих блокуючих специфічних IgG антитіл до Alt a1, нормалізації показників у клітинній, гуморальній, фагоцитарній ланках імунітету та у цитокиновій мережі. Було встановлено, що під впливом проведеної імунотерапії в обох групах пацієнтів 2А та 2Б рівень загального та специфічного IgE до Alt a1 значно знизився, але у групі 2А в більшій мірі, ніж у групі 2Б (табл.4.3).

У групі 2А їх рівень знизився до значень осіб контрольної групи і, відповідно, становив $58,0 \pm 9,5$ МО/мл (в контр. групі – $43,6 \pm 10,8$ МО/мл) та $1,6 \pm 0,2$ KU/L (в контр. групі - $< 0,35$ KU/L).

До початку проведення терапії рівень загального IgE та специфічного IgE до Alt a1, відповідно, становив $244,8 \pm 20,1$ МО/мл та $53,4 \pm 4,1$ KU/L. У групі 2Б загальний IgE знизився до $90,1 \pm 13,4$ МО/мл (до початку проведення терапії - $244,9 \pm 20,1$ МО/мл, у контрольній групі – $43,6 \pm 10,8$ МО/мл), специфічний IgE до Alt a1 – до $5,6 \pm 0,6$ KU/L (в контр. групі $< 0,35$ KU/L). До початку проведення терапії цей показник складав $53,4 \pm 1$ KU/L. У обох групах пацієнтів спостерігалась поява блокуючих специфічних IgG антитіл. У групі 2А їх рівень складав $7,5 \pm 0,8$ мг/л, у групі 2Б – $4,9 \pm 0,5$ мг/л. Також під впливом імунотерапії в обох групах пацієнтів підвищився рівень загального IgA та секреторного IgA в слині, який до початку проведення терапії був достовірно нижчим за показники в контрольній групі.

Таблиця 4.3

Рівень загальних IgA, IgM, IgG, IgE, секреторного IgA, специфічних IgE та IgG до Alt a1, та ЕКБ у хворих на ЦАР з ВПГ-1 до та після імунотерапії

Показники	АСІТ + РНК + інозин пранобекс (група 2А) (n= 62)	АСІТ + РНК + ацикловір (група 2Б) (n= 60)	Контрольна група (n= 28)
Загальний IgA, г/л	<u>1,6±0,1*</u> 1,9±0,1	<u>1,6±0,1*</u> 1,8±0,1	1,9±0,1
Загальний IgM, г/л	<u>3,7±0,6</u> 2,3±0,2	<u>3,7±0,6</u> 2,8±0,2	2,1±0,2
Загальний IgG, г/л	<u>16,4±0,7</u> 16,8±1,3	<u>16,4±0,7</u> 16,5±1,3	14,1±1,9
Загальний IgE, МО/мл	<u>244,8±20,1*</u> 58,0±9,5**	<u>244,8±20,1*</u> 90,1±13,4*	43,6±10,8
Секреторний IgA, мкг/мл	<u>126,8±10,4*</u> 146,4±2,5*	<u>126,8±10,4*</u> 145,5±3,2*	156,5±4,5
Специфічний IgE до Alt a1, КУ/Л (<0,35 КУ/Л)	<u>53,4±4,1*</u> 1,6±0,2*,**	<u>53,4±4,1*</u> 5,6±0,6*,**	0,1±0,01
Специфічний IgG до Alt a1, мг/л	<u>0</u> 7,5±0,8	<u>0</u> 4,9±0,5	0
ЕКБ, мкг/мл	<u>30,5±2,8*</u> 15,8±1,2*	<u>30,5±2,8*</u> 16,2±0,8*	7,3±4,6

Примітки: над рискою – показники до проведення імунотерапії, під рискою – після проведення імунотерапії; * - $p < 0,05$ між показниками основної групи та групи контролю; ** - $p < 0,05$ між показниками до та після проведення імунотерапії.

У групі 2А рівень загального IgA підвищився до 1,9 г/л, у групі 2Б – до 1,8 г/л, до початку лікування його рівень складав 1,6±0,1 г/л при нормі –

1,9±0,1 г/л, а секреторного IgA в слині – до 146,4±2,5 мкг/мл, та 145,5±3,2 мкг/мл відповідно. До початку лікування його рівень складав 126,8±10,4 мкг/мл при нормі 156,5±4,5 мкг/мл. Також під впливом проведеної імунотерапії в обох групах пацієнтів 2А и 2Б нормалізувався рівень загального IgM, який до лікування складав 3,7±0,6 г/л, а після лікування у групі 2А - 2,3±0,2 г/л та у групі 2Б – 2,8±0,2 г/л відповідно, при нормі 2,1±0,2 г/л. Достовірних змін у рівні загального IgG в обох групах не відбувалось. Також під впливом проведеного комплексного лікування в обох групах пацієнтів спостерігалась тенденція до нормалізації рівня ЕКБ, який до лікування складав 30,5±2,8 мкг/мл, а після лікування у групі 2А - 15,8±1,2 мкг/мл, та у групі 2Б – 16,2±0,8 мкг/мл відповідно, а в контр. групі -7,1±4,1 мкг/мл.

У лімфоцитарному вмісті лейкоцитів крові під впливом імунотерапії відбувались значні зміни у хворих 2А групи і не спостерігалось будь-яких достовірних змін у групі 2Б (табл. 4.4).

У групі хворих, які отримували інозин пранобекс достовірно зростали відносна та абсолютна кількість CD8⁺-кл., CD16⁺-кл., підвищувалась проліферативна здатність лімфоцитів до показників осіб контрольної групи (p<0,05). Відносна кількість CD8⁺-кл. зросла у 1,4 раза, CD16⁺-кл. – у 1,3 раза, бласттрансформуюча здатність – у 1,2 раза. У хворих відбувалась нормалізація співвідношення CD4⁺/CD8⁺-кл. До проведення терапії цей показник складав 2,1±0,2, після проведення терапії – 1,6±0,1. У осіб контрольної групи цей показник дорівнював 1,6±0,1. В обох групах пацієнтів спостерігалось зростання відносної та абсолютної кількості лімфоцитів. У групі 2А кількість лімфоцитів зросла до 2,1±0,2 г/л, у групі 2Б – до 1,9±0,2 г/л. У осіб контрольної групи цей показник дорівнював 2,1±0,2 г/л.

Таблиця 4.4

**Фенотипичний склад і функціональна активність лімфоцитів
периферичної крові хворих на ЦАР з ВПГ-1 типу до і після проведення
імунотерапії**

Показники	АСІТ + РНК + інозин пранобекс (група 2А) (n= 62)	АСІТ + РНК + ацикловір (група 2Б) (n= 60)	Контрольна група (n= 28)
Лімфоцити, $\times 10^9/\text{л}$	$\underline{1,23 \pm 0,2^*}$ $2,7 \pm 0,2^{**}$	$\underline{1,23 \pm 0,2^*}$ $1,9 \pm 0,2^{**}$	$2,1 \pm 0,2$
CD3 ⁺ - кл., %	$\underline{70,9 \pm 2,0}$ $73,4 \pm 2,1$	$\underline{70,9 \pm 2,0}$ $71,0 \pm 2,1$	$72,5 \pm 2,1$
CD4 ⁺ - кл., %	$\underline{39,7 \pm 5,6}$ $43,1 \pm 1,8$	$\underline{39,7 \pm 5,6}$ $40,4 \pm 1,7$	$42,2 \pm 1,8$
CD8 ⁺ - кл., %	$\underline{18,5 \pm 0,9^*}$ $25,9 \pm 1,4^{**}$	$\underline{18,5 \pm 0,9^*}$ $20,5 \pm 1,3^{**}$	$25,8 \pm 1,1$
CD16 ⁺ -кл., %	$\underline{10,6 \pm 0,8^*}$ $13,7 \pm 1,1^{**}$	$\underline{10,6 \pm 0,8^*}$ $10,3 \pm 1,1^*$	$13,1 \pm 0,9$
CD19 ⁺ -кл., %	$\underline{12,7 \pm 1,2}$ $12,5 \pm 0,3$	$\underline{12,7 \pm 1,2}$ $11,8 \pm 0,3$	$11,7 \pm 0,8$
CD4 ⁺ /CD8 ⁺ -кл.	$\underline{2,1 \pm 0,2^*}$ $1,6 \pm 0,1^{**}$	$\underline{2,1 \pm 0,2^*}$ $1,9 \pm 0,1^*$	$1,6 \pm 0,1$
CD3 ⁺ /CD19 ⁺ -кл.	$\underline{5,5 \pm 0,5}$ $5,6 \pm 0,5$	$\underline{5,5 \pm 0,5}$ $5,4 \pm 0,5$	$6,1 \pm 0,5$
РБТЛ спонт., %	$\underline{12,3 \pm 1,3^*}$ $8,1 \pm 0,9^{**}$	$\underline{12,3 \pm 1,3^*}$ $8,4 \pm 0,9^{**}$	$7,3 \pm 0,9$
РБТЛ стимул. ФГА, %	$\underline{50,1 \pm 3,9^*}$ $55,4 \pm 2,2^{**}$	$\underline{50,1 \pm 3,9^*}$ $61,1 \pm 1,9^{**}$	$60,8 \pm 3,8$

Примітки: над рискою – показники до проведення імунотерапії, під рискою – після проведення імунотерапії; * - $p < 0,05$ між показниками основної

групи та групи контролю; ** - $p < 0,05$ між показниками до та після проведення імунотерапії.

Під впливом запропонованої терапії у хворих на ЦАР з ВПГ, які отримували інозин пранобекс нормалізувались усі показники фагоцитарної активності лейкоцитів крові. Відновлювались показники ФЧ (зростання становило 1,35 раз), ФІ (зростання у 1,39 раз), ст. НСТ-теста (зростав у 1,58 раз), БЦ (зростав у 3,6 раз). Метаболічний резерв фагоцитів зріс до рівня осіб контрольної групи.

У хворих, що отримували ацикловір, також спостерігалось покращення основних показників фагоцитарної активності лейкоцитів. Покращувалися поглинальна та перетравлююча здатність лейкоцитів крові. ФЧ зростало у 1,13 раз, ФІ - у 1,33 раз, БЦ – у 2,1 раз. Але, ці показники не досягали рівня відповідних показників контрольної групи ($p > 0,05$) (табл.4.5).

Таблиця 4.5

Фагоцитарна активність лейкоцитів крові хворих на ЦАР з ВПГ-1 до та після проведеної терапії

Показники	АСІТ + РНК + інозин пранобекс (група 2А) (n= 62)	АСІТ + РНК + ацикловір (група 2Б) (n= 60)	Контрольна група (n= 28)
ФЧ, %	$\frac{53,1 \pm 4,1^*}{71,9 \pm 4,2^{**}}$	$\frac{53,1 \pm 4,1^*}{60,5 \pm 4,0^{**}}$	$71,2 \pm 4,5$
ФІ	$\frac{2,0 \pm 0,2^*}{3,9 \pm 0,4^{**}}$	$\frac{2,0 \pm 0,2^*}{2,8 \pm 0,3^{*,**}}$	$3,7 \pm 0,4$
НСТ спонтанний, %	$\frac{9,3 \pm 0,8}{8,7 \pm 0,8}$	$\frac{9,3 \pm 0,8}{8,9 \pm 0,8}$	$8,3 \pm 0,7$

Продовження таблиці 4.5

НСТ стимульований, %	$\frac{13,6 \pm 1,1^*}{21,5 \pm 2,1}$	$\frac{13,6 \pm 1,1^*}{18,9 \pm 1,9^{**}}$	$20,1 \pm 2,0$
Індекс НСТ ст./сп.	$\frac{1,4 \pm 0,1^*}{2,4 \pm 0,2^{**}}$	$\frac{1,4 \pm 0,1^*}{1,9 \pm 0,1^{**}}$	$2,4 \pm 0,2$
Число мікробів, які вижили після фагоцитозу (БЦ)	$\frac{11,5 \pm 1,3^*}{3,1 \pm 0,3^{**}}$	$\frac{11,5 \pm 1,3^*}{5,4 \pm 0,6^{*,**}}$	$2,7 \pm 0,2$

Примітки: над рискою – показники до проведення імунотерапії, під рискою – після проведення імунотерапії; * - $p < 0,05$ між показниками основної групи та групи контролю; ** - $p < 0,05$ між показниками до та після проведення імунотерапії.

У хворих обох груп відбувалось достовірне зниження прозапальних цитокінів ІЛ-1 та ІЛ-6 та зростання протизапального цитокіну ІЛ-10. У хворих відновлювався баланс між про- та протизапальними цитокінами ІЛ-1/ІЛ-10, ІЛ-6/ІЛ-10 (табл.4.6).

Таблиця 4.6

Рівень цитокінів у сироватці крові хворих на ЦАР з ВПГ-1 до та після проведення імунотерапії

Показники, пг/мл	АСІТ + РНК + інозин пранобекс (група 2А) (n= 62)	АСІТ + РНК + ацикловір (група 2Б) (n= 60)	Контрольна група (n= 28)
ІЛ-1	$\frac{151,3 \pm 13,3^*}{39,1 \pm 1,8^{**}}$	$\frac{151,3 \pm 13,3^*}{49,9 \pm 5,2^{*,**}}$	$37,5 \pm 2,1$
ІЛ-4	$\frac{75,7 \pm 4,0^*}{18,3 \pm 1,9^{**}}$	$\frac{75,7 \pm 4,0^*}{31,6 \pm 3,4^{**}}$	$16,8 \pm 1,9$
ІЛ-6	$\frac{63,8 \pm 6,5^*}{21,1 \pm 1,8^{**}}$	$\frac{63,8 \pm 6,5}{28,4 \pm 3,1^{*,**}}$	$20,6 \pm 2,3$

Продовження таблиці 4.6

ІЛ-10	$\frac{1,3 \pm 0,14^*}{1,9 \pm 0,11^{**}}$	$\frac{1,3 \pm 0,14^*}{1,6 \pm 0,11^{**}}$	$2,1 \pm 0,16$
ІЛ-13	$\frac{53,8 \pm 2,6^*}{41,4 \pm 1,6^{**}}$	$\frac{53,8 \pm 2,6^*}{46,1 \pm 1,7^{**}}$	$41,1 \pm 2,3$
ІНФγ	$\frac{33,4 \pm 3,9^*}{48,9 \pm 4,5}$	$\frac{33,4 \pm 3,9^*}{31,5 \pm 4,1}$	$22,6 \pm 2,0$
ІЛ4/ІНФγ	$\frac{2,2 \pm 0,2^*}{0,37 \pm 0,03^*, **}$	$\frac{2,2 \pm 0,2^*}{1,00 \pm 0,11^*, **}$	$0,74 \pm 0,07$
ІЛ-1/ІЛ-10	$\frac{116,3 \pm 12,6^*}{22,0 \pm 2,3^{**}}$	$\frac{116,3 \pm 12,6^*}{26,2 \pm 2,8^*, **}$	$17,8 \pm 1,8$
ІЛ-6/ІЛ-10	$\frac{49,0 \pm 5,1^*}{12,7 \pm 1,4^{**}}$	$\frac{49,0 \pm 5,1^*}{14,9 \pm 1,6^*, **}$	$9,8 \pm 0,9$

Примітки: над ризикою – показники до проведення імунотерапії, під ризикою – після проведення імунотерапії; * - $p < 0,05$ між показниками основної групи та групи контролю; ** - $p < 0,05$ між показниками до та після проведення імунотерапії.

У хворих, які отримували інозин пранобекс, відбувалось підвищення рівня ІНФγ у 1,47 раза та зниження рівня ІЛ-4 та ІЛ-13 відповідно у 4,1 та 1,23 раза до значень осіб контрольної групи ($p < 0,05$). ІЛ-4 становив $18,3 \pm 1,9$ пг/мл, ІЛ-13 – $41,4 \pm 1,6$ пг/мл. У осіб контрольної групи ці показники дорівнювали $16,8 \pm 1,9$ пг/мл та $41,1 \pm 2,3$ пг/мл.

У хворих, які отримували ацикловір, рівень ІНФγ не змінювався, а рівень ІЛ-4 та ІЛ-13 зменшувався у розмірах значно нижчих, ніж у хворих, що отримували інозин пранобекс. Рівень ІЛ-4 зменшувався у 2,39 раза, ІЛ-13 – у 1,16 раза і, відповідно, становив $31,6 \pm 3,4$ пг/мл та $46,1 \pm 1,7$ пг/мл.

Отримані дані свідчать, що інозин пранобекс в комплексному лікуванні хворих на ЦАР з ВПГ-1 виявляє більшу ефективність, ніж ацикловір.

Застосування АСІТ в комплексі з РНК та інозит пранобексом сприяє зниженню до рівня осіб контрольної групи загального та специфічного IgE, відновлює стан цитокінової мережі, нормалізує співвідношення про- та протизапальних цитокінів та ІЛ-4/ІНФ γ , нормалізує імунний статус хворих, відновлює реактивність Т- та фагоцитарної ланки імунітету.

У хворих, які отримували ацикловір, не відбувалось повної нормалізації імунних показників, на більш високому рівні залишались загальний та специфічний IgE, ніж у хворих, що отримували інозин пранобекс, а також зберігались розлади у Т- та фагоцитарній ланках імунітету.

4.2 Вплив імунотерапії на клінічний перебіг захворювання

У хворих на ЦАР з ВПГ-1, які отримували поряд з АСІТ інозин пранобекс чи ацикловір, нормалізація імунного статусу супроводжувалась нормалізацією клінічного стану. У всіх хворих спостерігалось зниження усіх основних симптомів ЦАР: закладеність носу, часте чхання, випорожнення та свербіж у носі (табл.4.7).

Таблиця 4.7

Клінічні симптоми ЦАР з ВПГ-1 до і після проведення імунотерапії

Показники	АСІТ +інозин пранобекс Група 2А (n=62)		АСІТ + ацикловір Група 2Б (n=60)	
	абс. ч	%	абс. ч	%
Закладеність носу	<u>51</u> 0	<u>82,2</u> 0	<u>50</u> 6	<u>83,3</u> 10
Часте чхання	<u>32</u> 0	<u>51,6</u> 0	<u>35</u> 2	<u>58,3</u> 3,3
Виділення з носу	<u>40</u> 0	<u>65,0</u> 0	<u>39</u> 5	<u>65,0</u> 8,3
Свербіж у носовій порожнині	<u>16</u> 0	<u>25,8</u> 0	<u>15</u> 1	<u>25,0</u> 1,6

Продовження таблиці 4.7

Головний біль	<u>28</u> 6	<u>45,1</u> 9,6	<u>30</u> 10	<u>50,0</u> 16,6
Слабкість, розбитість	<u>13</u> 0	<u>20,9</u> 0	<u>14</u> 4	<u>23,3</u> 6,6
Порушення сну	<u>16</u> 1	<u>25,8</u> 1,6	<u>17</u> 5	<u>28,3</u> 8,3
Аносомія або зниження сприйняття запахів	<u>11</u> 0	<u>17,7</u> 0	<u>4</u> 1	<u>6,6</u> 1,6

Примітки: над рискою – показники до початку проведення імунотерапії; під рискою – показники після проведення імунотерапії.

У хворих групи 2А, які отримували АСІТ та інозин пранобекс - не відмічались такі прояви захворювання, які спостерігались до початку проведення імунотерапії, як утруднення носового дихання, «алергічний салют», «алергічні окуляри», набряклість під очима, постійно відкритий рот, явища дерматиту біля носу, хейліт, ангулярний стоматит.

У хворих групи 2 Б, які отримували АСІТ з ацикловіром, зникнення клінічних проявів ЦАР не відбувалось у повній мірі. У 10 % хворих залишалось ускладнення носового дихання при активній фізичній роботі, в осінній період та при використанні кондиціонеру, у 16,6 % хворих - періодичне чхання при прибиранні приміщення, перебуванні у запиленому чи вологому приміщенні, у 13,3 % хворих - набряклість під очима, у 11,6 % хворих - явища дерматиту біля носу, у 8,3 % хворих - хейліт. У 3,3 % хворих залишалось часте чхання, у 8,3 % - рясні випорожнення з носу при перебуванні у запиленому чи вологому приміщенні. У 16,6 % хворих залишився головний біль, у 6,6 % - слабкість, розбитість, у 8,3 % - порушення

снУ. У цієї групи хворих також не відбувалось повної нормалізації імунного статусу після проведеної імунотерапії.

Для визначення ефективності терапії рецидивів ВПГ1 типу у хворих дослідної групи оцінювали наступні симптоми: тривалість рецидиву, епітелізація елементів ураження, повторна поява елементів ураження, частота рецидивів протягом року.

Як видно з таблиці 4.8 під впливом інозин пранобексу значно покращується клінічне протякання герпесу, скорочуються терміни лікування за рахунок пришвидшення періоду епітелізації, зменшення кількості і тривалості рецидивів захворювання протягом року.

У хворих, які у комплексному лікуванні отримували інозин пранобекс, протягом року у 74,2 % не спостерігалось клінічних проявів ВПГ-1 інфекції, у 25,8 % було 1 – 2 загострення. У хворих, які отримували ацикловір, у 51,6 % спостерігались 1 – 2 випадки ВПГ-1 інфекції, у 13,3 % - 3 - 4 випадків на рік (табл.4.8).

Таблиця 4.8.

Порівняльна характеристика терапевтичного ефекту інозин пранобексу і ацикловіру у хворих на ЦАР з ЧР ВПГ-1 типу

Симптоми	ЦАР з ЧР ВПГ-1 після лікування АСІТ + РНК + інозин пранобекс, n=62	ЦАР з ЧР ВПГ-1 після лікування АСІТ + РНК + ацикловір, n=60
Тривалість рецидиву,%	2,3±0,23*	5,1±0,5
Епітелізація елементів ураження,%	5,4±0,7	8,3±0,6
Повторна поява елементів ураження,%	29,8±1,8*	54,2±2,1
Частота рецидивів протягом року,%	3,4±1,1*	6,2±1,4

*вірогідність відмінностей у порівнянні з групою, яка отримувала ацикловір при загостренні ВПГ-1 (P<0,05)

Отримані дані свідчать про те, що інозин пранобекс у комплексному лікуванні хворих виявляє більшу ефективність у нормалізації клінічного стану, ніж ацикловір. У хворих, які отримували інозит пранобекс, відбувається зниження усіх провідних симптомів ЦАР. У хворих, які отримували ацикловір, залишилися частково окремі прояви ЦАР.

Проведені дослідження дозволяють стверджувати, що використання препаратів групи індукторів інтерферону викликає збільшення рівня продукції ІНФ- γ клітинами периферійної крові й тим самим сприяє зміщенню балансу T_H1/T_H2 у бік переважання T_H1 відповіді, що клінічно приводить до пригнічення рецидиву.

Зважаючи на проявлені позитивні властивості корекції синтезу цитокінів, препарати індуктори інтерферону можуть бути рекомендовані для лікування ВПГ-1 у хворих на цілорічний алергічний риніт, ускладнений періодичним загостренням простого герпесу.

Значна обтяженість генетичного анамнезу, вплив факторів середовища, наявність супутніх хронічних захворювань, а особливо їх часті загострення, тривалий перебіг хвороби складають комплекс негативних чинників, які визначають та підтримують стан вторинного імунодефіциту, спричиняють неадекватність і неповноцінність імунної відповіді на вірусні антигени. Тому в клітинній ланці імунітету імунодефіцит в першу чергу складається за рахунок зменшення Т-лімфоцитів-хелперів і НК-клітин, а значить і порушенням продукції цитокінів, що виробляються T_H1 і T_H2 типів, як в час рецидивів так і під час ремісії. У дослідженні встановлено наявність різних типів змін в імунній системі, як під час рецидиву, так і під час ремісії герпесу. На основі клініко-імунологічних досліджень розроблені комплексні схеми етіопатогенетичного лікування з використанням препаратів групи індукторів інтерферону. У результаті терапії хворих на хронічний алергічний риніт, обтяжений рецидуванням ВПГ-1, проведення АСІТ разом з індуктором інтерферону дали високу ефективність лікування, перш за все вирівнюючи баланс між клітинами T_H1 і T_H2 типів.

За темою розділу дисертації виконані наступні публікації та доповіді:

1. Зміни клініко – імунологічних показників у хворих на хронічний алергічний риніт, ускладнений вірусною патологією герпесного типу, та їх імунокорекція на фоні специфічної імунотерапії /Назаренко Г.І., Кузнецова Л.В. // Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л.Шупика – 2007 – випуск 16, книга 2 – С. 355 – 358.

2. Алерген специфічна імунотерапія у хворих на цілорічний алергічний риніт з часто рецидивуючою герпетичною інфекцією першого типу/ Назаренко Г.І. // Доповідь на науково – практичній конференції з міжнародною участю, присвяченій 30-річчю з дня заснування кафедри клінічної, лабораторної імунології та алергології НМАПО імені П.Л.Шупика «Бронхіальна астма, алергія, імунологія – сучасні досягнення та перспективи розвитку» / 26 – 27 березня 2015.

3. Approach to diagnosis and treatment of allergy to *Alternaria alternata* in patients with perennial allergic rhinitis//G.I. Nazarenko, O.P. Nazarenko//Abstracts from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology Congress, 6-10 June 2015, Barcelona, Spain.

4. Approach to Diagnosis and Treatment of Allergy to *Alternaria alternata* in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Perennial Allergic Rhinitis //A.P. Nazarenko*; G.I.Nazarenko; A.G. Kuznetsov.// International Journal of Bio Medicine 5(2) – 2015 – с.71-75

5. Оцінка стану гуморальної ланки імунітету у хворих на цілорічний алергічний риніт, ускладнений рецидивами вірусу герпесу першого типу на тлі проведення АСІТ./ Назаренко Г.І.// Імунологія та алергологія: наука і практика. Наукові тези - додаток до журналу № 1 – 2013 – с.13 – 14.

АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

Таким чином, актуальною проблемою в практичній алергології є збільшення прошарку імуноскомпроментованих хворих з алергопатологією, у яких основне захворювання зустрічається на фоні дисфункції імунної системи. Імунна дисфункція у таких хворих нерозривно зв'язана зі зниженням протиінфекційної резистентності. Відомо, що зміни в імунній системі, які обумовлюють розвиток atopії, являються одним із факторів, який сприяє інфікуванню хворого з atopією.

На сьогодні велику небезпеку представляють умовно-патогенні інфекції. Особливе місце серед опортуністичної флори займають віруси герпетичної групи. Останнім часом накопичились дані, які свідчать про те, що в алгоритмі обстеження імуноскомпроментованих осіб з алергопатологією обов'язковим є обстеження на опортуністичні інфекції незалежно від клінічних ознак.

При вивченні спектру і характеру сенсibilізації усіх пацієнтів з ЦАР взятих для дослідження, найчастіше виявляється сенсibilізація до кліщів домашнього пилу та до пліснявих грибів, зокрема до *Alternaria. alternata*, тоді, як сенсibilізація до епідермальних алергенів зустрічалася рідше. Як показали отримані результати, сенсibilізація до грибкових алергенів була виявлена у 139 хворих (86%), до кліщів домашнього пилу 122 хворих (75%), при чому сенсibilізація до кліщів, як *D.pteronysinus*, так і до *D.farinae* виявлялась одночасно у 79% хворих і у 2% хворих спостерігали сенсibilізацію лише до *D.pteronysinus* або *D.farinae*. Окрім того було відмічено, що серед обстежених хворих у 72 пацієнтів (44%) була виявлена сенсibilізація до побутових та грибкових алергенів одночасно. Моносенсibilізація до грибкових алергенів зустрічалась у 15% хворих, до кліщів домашнього пилу в 58% хворих та до епітелію і лупи kota та/або собаки у 24% хворих.

При аналізі профілю сенсibilізації у пацієнтів в групах хворих на ЦАР з ЧР та БР ВПГ-1 були виявлені наступні особливості. Проведення

визначення рівня специфічних IgE виявило, що в групі хворих на ЦАР в поєднанні з ЧР ВПГ-1 найбільш значимими алергенами були грибкові алергени і кліщі домашнього пилу, частота виникнення яких склала 91% та 52% відповідно. Оцінка профілю сенсibilізації у даної групи хворих показала, що найбільш часто спостерігалась ко-сенсibilізація до кліщів домашнього пилу та пліснявих грибів – 67% хворих, а у 11% хворих виявлено одночасну сенсibilізацію до кліщів домашнього пилу, грибкових та епідермальних алергенів. Частота ко-сенсibilізації до епідермальних та грибкових алергенів становила 7%.

Як показали отримані результати, у групі хворих на ЦАР з ЧР ВПГ-1, сенсibilізація до кліщів домашнього пилу була підтверджена наявністю позитивних результатів до головних алергенів кліщів побутового пилу Der p1 і Der p2 у 67% і 61% хворих відповідно. Наявність сенсibilізації до перехресно реактивного алергенкомпоненту Der p10 виявлено не було. Сенсibilізація до пліснявих грибів роду *Alternaria. alternata* виключно у всіх випадках була підтверджена наявністю специфічних IgE до головного білка Alt a1. Отже, в результаті проведеного нами дослідження було встановлено, що для хворих на ЦАР з ЧР ВПГ-1 типу характерна висока частота сенсibilізації до пліснявих грибів, зокрема до *Alternaria alternata*. У всіх хворих сенсibilізованих до даного алергену була підтверджена істинна алергічна реакція до головного компоненту Alt a1. Окрім того показано, що при виявленні спектру сенсibilізації у даної групи хворих характерними причинними алергенами були грибкові алергени, кліщі побутового пилу та меншою мірою епідермальні алергени.

Таким чином, наявність герпесвірусної інфекції у хворих з ЦАР може призвести до більш тяжкого протікання АР у цих пацієнтів та зниження у них ефективності АСІТ. Тому, для підвищення результативності АСІТ у таких хворих, рекомендується визначення стану імунної системи та проведення відповідної імунокорекції. Для встановлення точної етіології діагнозу ЦАР, рекомендується визначення рівня специфічних IgE не до екстракту алергену,

а до його головних та мінорних алергенних молекул. Використання такого підходу до діагностики алергії дозволить підвищити ефективність АСІТ до побутових, епідермальних та пліснявих алергенів.

Відомо, що імунна система хворих з атопією не забезпечує адекватну захисну відповідь на вірусну інфекцію. Велику роль в посиленні сенсibiliзації при вірусній інфекції відіграє порушення бар'єрних функцій пошкодженого епітелію дихальних шляхів. Це призводить до збільшення проникливості для алергенів, токсичних речовин і гіперчутливості ірритантних рецепторів підслизового шару. Окрім довготривалої персистенції респіраторних вірусів часто визначається наявність хронічних вогнищ інфекції, що в подальшому приводить до розвитку бактеріальних інфекцій. В результаті хворий попадає у замкнуте коло, де респіраторна інфекція викликає серйозні порушення з сторони імунної системи.

За результатами якісного визначення ДНК ВПГ-1 типу в зішкрябах зі слизової оболонки носу та ротової порожнини хворих на ЦАР з ЧР ВПГ-1 типу методом ПЛР діагностики, було встановлено, що ДНК ВПГ-1 було виявлено у 102 хворих (83%). Найчастіше, в 51,3 % хворих, ДНК ВПГ-1 виявлялось в зішкрябах із місць уражень у хворих на герпес вірусну інфекцію. В той час, як у хворих на ЦАР без рецидивів герпесу, ДНК до ВПГ-1 типу виявлялось лише у 3 % хворих і також лише в зішкрябах зі слизової оболонки. Визначення рівня протигерпетичних антитіл показало, що напружена серологічна відповідь, яка свідчить про загрозу активації (титр 1:400) частіше виявлялась у хворих на ЦАР з ЧР ВПГ-1 інфекції: 48% проти 5% у групі порівняння. Результати з високим титром антитіл (1:800) і вище були зареєстровані тільки в основній групі ($P < 0,01$), що відповідало клінічним даним.

В результаті проведеного нами аналізу встановлено, що характерними клінічними ознаками хворих на ЦАР з ЧР ВПГ-1 типу були: закладеність носа, виділення назального секрету з кров'яними прожилками, аносмія, частіше спостерігалось приєднання інфекційного агенту. При зовнішньому

огляді у хворих на ЦАР з ЧР ВПГ-I типу виявляли утруднення носового дихання (78%), «алергічний салют» (10%), «алергічні окуляри» (37%), набряклість під очима (19%), постійно відкритий рот (28%). Також для хворих цієї групи більш характерними були збільшення регіонарних лімфатичних вузлів (55% хворих), явища дерматиту біля носа (58% хворих), хейліт (18 хворих), ангулярний стоматит (16% хворих), проти 38%, 17%, 10% і 8% хворих групи порівняння відповідно. Окрім того, було встановлено, що у 72% хворих основної групи та 35% групи порівняння в анамнезі зустрічались супутні скарги. За даними анамнезу у хворих дослідної групи частіше, чим в групі порівняння зустрічались такі супутні скарги, як частий головний біль, періодичне підвищення температури до субфебрильних цифр, носові кровотечі, періодичний біль та подразнення у горлі без підвищення температури, не мотивоване загальне зниження працездатності, часті ГРВІ, патологія ЛОР органів. Погіршення носового дихання спостерігалася частіше в осінній період, при контакті з хатнім пилом, використанні кондиціонерів та при супутньому захворюванні ГРВІ. При об'єктивному огляді частіше, чим у групі порівняння виявлялася гіпертрофія піднебінних мигдаликів II-III ступеня та гіперплазія регіональних лімфатичних вузлів.

У хворих на ЦАР з ЧР ВПГ-1 виявлено зниження загальної кількості лейкоцитів та лімфоцитів у периферичній крові та підвищення кількості моноцитів та еозинофілії, у носовому секреті – підвищений вміст зруйнованих клітин, лімфоцитів, еозинофілів, дендриту у порівнянні з хворими на ЦАР БР ВПГ-1.

Отримані нами данні свідчать, що ЦАР перебігає на тлі розладів в імунній системі, які зачіпляють гуморальну та фагоцитарну ланки, а у хворих на ЦАР з ВПГ-1 і Т- ланку імунітету. Розлади в імунній системі також супроводжуються дисбалансом в цитокіновій мережі, значним підвищенням рівня ІЛ-4, ІЛ-13 в сироватці крові та порушенні співвідношення ІЛ-4/ІФН- γ . Також було встановлено, що розлади в цитокіновій мережі у хворих на ЦАР з ВПГ-1 більш глибокі ніж у хворих на ЦАР без ВПГ-1.

Відомо, що алергічне запалення слизової носа характеризується перш за все інфільтрацією тканини слизової еозинофілами. Рівень ЕКБ відображає інтенсивність запальних процесів, які проходять на слизовій верхніх дихальних шляхів і тому доцільно використовувати цей тест в динамічному спостереженні пацієнтів з хронічним алергічним запалення, а безпосередньо хронічним алергічним ринітом. Триптаза - фермент, який вивільняється з тучних клітин разом з гістаміном і іншими медіаторами алергічних реакцій. За рівнем триптази оцінюють стан тучних клітин та ймовірність розвитку анафілактичної реакції. В результаті проведених нами досліджень було встановлено, що у групі хворих на ЦАР з ЧР ВПГ-1 відмічено підвищення рівня ЕКБ у 4 рази. Рівень триптази був майже у 3 рази вищий у порівнянні з показниками контрольної групи, однак це значення знаходилась в межах фізіологічної норми даного показника. У групі хворих на ЦАР БР ВПГ-1 рівень ЕКБ був у 2 рази підвищений у порівнянні з показниками контрольної групи, а рівень триптази практично не змінювався від показників у контрольній групі. Таким чином, наявність часторецидивуючої герпетичною інфекції призводить до порушення роботи імунної системи, що в свою чергу може призвести до неадекватної імунної відповіді при проведенні АСІТ.

Отримані показники свідчать про те, що в розвитку ЦАР важливе місце займає пізня фаза алергічного запалення, про що свідчить інфільтрація слизової носа еозинофілами, нейтрофілами, лімфоцитами та моноцитами. Відомо, що активація еозинофілів через низькоафінні рецептори для IgE та IgG чи високоафінні рецептори для IgE, а також через рецептори для sIgA, C3b здатно призводити до активної продукції ГБО, КБЕ, НЕП. Ці фактори являються головними елементами пошкодження слизової оболонки та алергозапалення. Додатковими факторами, які посилюють дегрануляцію та цитотоксичність еозинофілів також можуть виступати ІЛ-3, ІЛ-5, GM-CSF, головними продуцентами яких є активовані лімфоцити, нейтрофіли та моноцити. Крім того, клітини, які інфільтрують слизову (лімфоцити, нейтрофіли, еозинофіли, моноцити) продукують цілу гаму хемотаксичних факторів, які притягують до тканини інтактні еозинофіли та лімфоцити і активують їх, а також цитокіни, які підсилюють продукцію ІЛ-5 алергенсенсибілізуючими Т-лімфоцитами. Саме продукція активованими

еозинофілами ГБО, LTC₄, ФАТ призводить до клінічних проявів пізньої фази алергічної відповіді.

Оцінка характеру клітинної інфільтрації слизової при ЦАР показує наявність прямого зв'язку між клінічною маніфестацією захворювання та присутністю у тканинах еозинофілів. Також спостерігається прямий зв'язок між числом CD-4⁺ Т-клітин у крові та активністю еозинофілів. Встановлено наявність зв'язку між зменшенням CD-4 клітин в крові та збільшенням їх вмісту в слизових оболонках.

У розвитку пізньої фази алергічної реакції важливу роль також відіграють базофіли та тучні клітини за рахунок продукції медіаторів запалення – гістаміну, серотоніну, брадикініну та інших факторів. Отримані нами данні опосередковано свідчать про те, що важливу роль в підтримці хронічного запалення на слизовій носу відіграє порушення механізму апоптозу еозинофілів. IL-3, IL-5, GM-CSF - які є стимуляторами еозинофілів, паралельно здатні пригнічувати їх апоптоз, що сприяє прогресуванню алергічної реакції. Враховуючи це, можна припустити, що фармакологічний контроль за алергічною реакцією може здійснюватись шляхом підсилення апоптозу еозинофілів та їх фагоцитозу.

Важливим супутником та ознакою алергічного процесу є неспецифічна тканинна гіперреактивність слизової, що проявляється в розвитку алергічної реакції на найрізноманітніші провокуючі фактори, що і спостерігається при ЦАР. Ведучу роль в її формуванні грає пошкоджуюча дія ГБО на епітеліальні клітини та субепітеліальну базальну мембрану слизової, яке продукується еозинофілами.

Нами помічено, що чим більше виражена пізня фаза алергічної реакції, тим вище ступінь неспецифічної гіперреактивності слизової при ЦАР. Отримані нами данні вказують, що рівень гіперреактивності прямо пов'язаний з силою хронічного алергічного запалення та патоморфологічними змінами в слизовій, а вираженість гіперреактивності визначає і тяжкість протікання ЦАР, і чутливість до медикаментозної терапії. Нами показано, що важливим фактором підтримки неспецифічної тканинної гіперреактивності є медіатори еозинофілів (ГБО) і ФАТ. Існує паралелізм між ступенем тканинної гіперреактивності та змістом у плазмі крові

гістаміну, триптази, брадикініну, лейкотриєнів, ІЛ-2, ІЛ-5, ІЛ-8. Можна зробити висновок, що неспецифічна тканинна гіперреактивність є явищем, породженим хронічним алергічним запаленням, яке формується елементами ранньої та пізньої фази алергічної реакції. Хронічне алергічне запалення, для якого характерне інфільтрація тканини еозинофілами, Тх2-лімфоцитами, базофілами, тучними клітинами, тромбоцитами, формує розширення периваскулярних просторів, підтримує звільнення медіаторів запалення і продуктів з властивостями факторів росту, що визиває потовщення базальної мембрани, пошкодження епітелію та його десквамацію, продукцію носового секрета, підвищення тонуусу гладких м'язів.

Як показують наші дослідження, припинення ІgE-залежної фази алергічної реакції та пригнічення її ранньої фази, нормалізація цитокінового статусу та співвідношення Тх1/Тх2, ІЛ-4/ ІФН- γ нівелюють процеси в тканинах, які пов'язані з пізньою фазою та головними проявами хронічного алергічного запалення.

Згідно літературних даних, при алергічних захворюваннях використання імуномодуляторів є доцільним в тих випадках, коли ці захворювання ускладнені якими-небудь проявами вторинної імунологічної недостатності. Перспективним методом лікування хворих на герпес-вірусну інфекцію є інтерферонотерапія - як замісна, так і за допомогою індукторів синтезу інтерферонів. Важливим і єдиним патогенетичним методом лікування алергічного риніту є алерген-специфічна імунотерапія (АСІТ). На даний час одним із ведучих механізмів АСІТ вважається переключення імунної відповіді з проалергенного Тх2 типу на Тх1, зміна балансу ІФН- γ , TGF β , після чого повинно відбуватися зниження вивільнення ІЛ-4, активації експресії ІЛ-4RA, зміна функціональної активності CD22⁺, CD23⁺Т-лімфоцитів і, як наслідок, - нормалізація синтезу реакінових антитіл (ІgE) [Чоп'як В.В., та ін., 2000]. Однак повноцінне використання класичних методик АСІТ є проблематичним у імунокомпроментованих хворих, так як відмічається більш низька ефективність АСІТ, ймовірно, внаслідок зниження синтезу блокуючих антитіл.

Таким чином, з метою підвищення ефективності АСІТ, на її початку, хворим на ЦАР з ЧР ВПГ-1, була проведена імунокорекція за допомогою

імуномодулятора – рибонуклеїнової кислоти, а в період проведення АСІТ, при загостренні ВПГ-1 типу - призначилися противірусні препарати. Для визначення більш ефективного противірусного лікування, пацієнти дослідної групи випадковим чином були поділені на дві підгрупи. Пацієнтам першої підгрупи 2А (62 хворих) з метою імунокорекції при загостренні ВПГ-1 типу призначали індуктор синтезу інтерферону - препарат інозин пранобекс у дозі 50 мг/кг маси тіла 3 – 4 рази на день, протягом 10 днів. Пацієнтам другої підгрупи 2Б (60 хворих) – специфічний інгібітор вірусів герпесу - ацикловір у дозі 200 мг по 1 таблетці 5 раз на добу, протягом 5 днів.

Як показали отримані результати, у всіх хворих (груп 2А та 2Б) спостерігалось зниження усіх основних симптомів ЦАР: закладеність носу, часте чхання, випорожнення та свербіж у носі. Однак у хворих групи 2А, які отримували АСІТ та інозин пранобекс - не відмічались такі прояви захворювання, які спостерігались до початку проведення імунотерапії, як утруднення носового дихання, «алергічний салют», «алергічні окуляри», набряклість під очима, постійно відкритий рот, явища дерматиту біля носу, хейліт, ангулярний стоматит. У хворих групи 2Б, які отримували АСІТ з ацикловіром, зникнення клінічних проявів ЦАР не відбувалось у повній мірі. У 10 % хворих залишалось ускладнення носового дихання при активній фізичній роботі, в осінній період та при використанні кондиціонеру, у 16,6 % хворих - періодичне чхання при прибиранні приміщення, перебуванні у запиленому чи вологому приміщенні, у 13,3 % хворих - набряклість під очима, у 11,6 % хворих - явища дерматиту біля носу, у 8,3 % хворих - хейліт. У 3,3 % хворих залишалось часте чхання, у 8,3 % - рясні випорожнення з носу при перебуванні у запиленому чи вологому приміщенні. У 16,6 % хворих залишився головний біль, у 6,6 % - слабкість, розбитість, у 8,3 % - порушення сну.

Під впливом комплексної протиалергічної та імуномодуючої терапії з застосуванням АСІТ, рибонуклеїнової кислоти та противірусних препаратів, значно покращилося клінічне протікання ЦАР з ЧР ВПГ-1 типу та зменшилися загострення герпесу - скоротився термін лікування за рахунок пришвидшення періоду епітелізації, зменшилась кількість і тривалість рецидивів захворювання протягом року. Однак у хворих, які у комплексному

лікуванні отримували інозин пранобекс, протягом року у 74,2 % не спостерігалось клінічних проявів ВПГ-1 інфекції, у 25,8 % було 1 – 2 загострення. У хворих, які отримували ацикловір, у 51,6 % спостерігались 1 – 2 випадки ВПГ-1 інфекції, у 13,3 % - 3 - 4 випадків на рік.

Отримані дані свідчать про те, що інозин пранобекс у комплексному лікуванні хворих виявляє більшу ефективність у нормалізації клінічного стану, ніж ацикловір.

Проведені імунологічні дослідження показали, що застосування інозин пранобексу в комплексному лікуванні ЦАР з рецидивуючою герпетичною інфекцією сприяє відновленню імунної системи - спостерігається нормалізація роботи Т- та В- ланки і фагоцитарної ланок, а також балансу між про- та протизапальними цитокінами і співвідношення ІЛ-4/ ІФН- γ .

При проведенні порівняння між двома підгрупами осіб з ЦАР та ЧР ВПГ-1, які застосовували інозин пранобекс чи ацикловір, показали вірогідні відмінності у відновленні імунної системи. Застосування ацикловіру у цих хворих, також приводило до змін показників, однак ці зміни не досягали показників норми, як у відсотковому, так і абсолютному значеннях. Проведені ранішні дослідження низкою авторів показали, що у хворих з ЧР ВПГ-1 порушена експресія специфічних TCR на Т-лімфоцитах на вірусний АГ. Це дозволяє пояснити слабку ефективність традиційних курсів етіотропної (ацикловір) терапії, після відміни якої рецидиви повторюються.

Як відомо, система природної цитотоксичності, включаючи популяцію НК-клітин, забезпечує лізис клітин-мішеней, інфікованих ВПГ-1 типу і обмежує тим самим поширення герпесвірусної інфекції. Стан системи природної цитотоксичності в значній мірі визначає частоту маніфестацій герпесвірусної інфекції. Тривалість клінічних проявів залежить від адаптивного імунітету (CD8+ і ІФН- γ). Беручи до уваги, що персистенція герпетичного запалення приводить до постійного ураження слизових оболонок, формування гіперреактивності, яка сприяє утяжелінню клінічних проявів.

Таким чином, представлені результати показали, що для хворих на ЦАР, які мають рецидивуюче протікання герпесвірусної інфекції першого

типу, актуальним є періодичне проведення контролю показників цитотоксичних- і НК-лімфоцитів.

Отримані дані свідчать, що інозин пранобекс в комплексному лікуванні хворих на ЦАР з ЧР ВПГ-1 типу виявляє більшу ефективність, ніж ацикловір. Застосування АСІТ в комплексі з РНК та інозин пранобексом сприяє зниженню до рівня осіб контрольної групи загального та специфічного IgE, відновлює стан цитокінової мережі, нормалізує співвідношення про- та протизапальних цитокінів та ІЛ-4/ІНФγ, нормалізує імунний статус хворих, відновлює реактивність Т-/В- та фагоцитарної ланки імунітету. Зважаючи на отримані результати, препарат інозин пранобекс - індуктор інтерферону, може бути рекомендований для лікування ВПГ-1 типу у хворих на цілорічний алергічний риніт, ускладнений періодичним загостренням простого герпесу

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі запропоновано вирішення актуального наукового завдання імунології та алергології, яке полягає у визначенні характеру імунних порушень у хворих на ЦАР у поєднанні з часто-рецидивуючою ВПГ-1 інфекцією та підходи до їх корекції за допомогою неспецифічної та алерген-специфічної імунотерапії.

1. Було обстежено 3582 хворих на ЦАР. У групі хворих на ЦАР з ЧР ВПГ-1 найбільш значними алергенами були грибкові – частота сенсibilізації до яких складала 91%, з них до роду *Alternaria alternata* у 86% хворих та кліщі домашнього пилу у 52% хворих відповідно. Ко-сенсibilізація до кліщів домашнього пилу та пліснявих грибів спостерігалась у 34% хворих, у 9% хворих виявлено одночасну сенсibilізацію до кліщів домашнього пилу, грибкових та епідермальних алергенів. Моносенсibilізація до грибкових алергенів зустрічалась у 47,6% хворих. У хворих на ЦАР без ВПГ-1 сенсibilізація до грибкових алергенів спостерігалась у 18% хворих, до кліщів домашнього пилу у 68% хворих.

2. Частота виявлення часторецидивуючої ВПГ-1 інфекції серед 3582 обстежених хворих на ЦАР становила 7,1%. Виявлені особливості клінічних проявів ЦАР у цих хворих, який характеризується погіршенням носового дихання при переохолодженні (82% хворих), закладеністю носа (77% хворих), частим чхання (65% хворих), ринореєю (62% хворих), приєднанням інфекційних збудників (47% хворих) та наявністю супутніх скарг (78% хворих), серед яких зустрічається головний біль (78% хворих), субфебрильна температура (72% хворих) та хронічна патологія ЛОР-органів (74% хворих). У 78% випадків захворювання мало середньотяжкий перебіг. У хворих на ЦАР з ЧР ВПГ-1 на відміну від хворих на ЦАР без ВПГ-1 у периферичній крові спостерігалась низька кількість лімфоцитів та підвищена кількість еозинофілів, у носовому секреті – підвищений вміст епітеліальних клітин, лімфоцитів, еозинофілів, дендриту.

3. Перебіг ЦАР з ВПГ-1 відбувався на тлі більш глибоких розладів у імунній системі та змін більшої кількості імунних показників, ніж у хворих на ЦАР без ВПГ-1. Зміни стосувалися гуморальної, Т-клітинної та

фагоцитарної ланки імунітету, а також цитокинової мережі. Так перебіг захворювання на ЦАР з ВПГ-1 на відміну від захворювання на ЦАР без ВПГ-1 характеризувався розладами у Т-системі імунітету, зниженням кількості Т-цитотоксичних (CD8+) лімфоцитів та НК-клітин, зниженням бласттрансформуючої здатності Т-лімфоцитів, зниженням поглинальної здатності фагоцитів, підвищенням у сироватці крові рівня загального IgM та зниженням рівня загального IgA в крові та секреторного IgA в слині. У хворих на ЦАР з ВПГ-1, як і у хворих на ЦАР без ВПГ-1, перебіг захворювання супроводжувався підйомом рівнів у сироватці крові загального та специфічного IgE, рівня ЕКБ, зниженням метаболічного резерву фагоцитів та їх біоцидності.

4. У хворих на ЦАР з ВПГ-1 розлади у цитокиновій мережі були більш вагомими, ніж у хворих на ЦАР без ВПГ-1. У хворих на ЦАР з ВПГ-1 на відміну від хворих на ЦАР без ВПГ-1 відзначався підйом у сироватці крові прозапальних цитокінів ІЛ-1, ІЛ-6, ІНФγ та порушувалось співвідношення про- та протизапальних цитокінів ІЛ-1/ІЛ-10, ІЛ-6/ІЛ-10. У хворих на ЦАР з ВПГ-1, як і у хворих на ЦАР без ВПГ-1, спостерігалось підвищення у сироватці крові ІЛ-4, ІЛ-13 та підвищення співвідношення ІЛ-4/ІНФγ у порівнянні з особами контрольної групи.

5. Встановлено, що застосування комплексної терапії – БТ + РНК + АСІТ у поєднанні з інозин пранобексом більш ефективно корегує імунні порушення у хворих на ЦАР з ЧР ВПГ-1, ніж у поєднанні з ацикловіром. Під впливом АСІТ та імуномодулятора рибонуклеїнової кислоти у поєднанні з інозин пранобексом, у хворих на ЦАР з ЧР ВПГ-1 відбувалося зниження загального IgE, специфічного IgE до Alt a1, показників ЕКБ до рівня референтних значень, нормалізувалися показники Т-ланки імунітету, підвищувалися рівні Т-цитотоксичних лімфоцитів та НК-клітин, бласттрансформуюча здатність Т-лімфоцитів, поглинальна та біоцидна активність лейкоцитів крові, нормалізувалися підвищені рівні ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-4, ІЛ-13, співвідношення про- та протизапальних цитокінів ІЛ-1/ІЛ-10, ІЛ-6/ІЛ-10 та ІЛ4/ІНФγ. Навпаки, застосування АСІТ у поєднанні з імуномодулятором (рибонуклеїнова кислота) та ацикловіром – не корегує порушення у Т-системі імунітету, у повній мірі не відновлює фагоцитарну

активність лейкоцитів крові та не нормалізує цитокіновий статус хворих на ЦАР з ЧР ВПГ-1. Під впливом обґрунтовано розробленої і запропонованої комплексної терапії (БТ + РНК + АСІТ + інозин пранобекс) у хворих на ЦАР з ЧР ВПГ-1 значно зменшувались основні симптоми ЦАР (закладеність носу, ринорея, часте чхання, випорожнення та свербіж у носі), відновлювалось носове дихання, зникали супутні скарги (головний біль, субфебрильна температура) та клінічні прояви часто рецидивуючої ВПГ-1 інфекції – протягом року у 74,2% не спостерігалось клінічних проявів ВПГ-1 інфекції, у 25,8% було 1-2 загострення. У хворих, які отримували у комплексному лікуванні БТ, АСІТ, РНК та ацикловір – у повній мірі не спостерігалось відновлення, як імунного, так і клінічного статусу, залишались частково окремі прояви ЦАР та ВПГ-1-інфекції – у 51,6% спостерігались 1-2 випадки ВПГ-1 інфекції, у 13,3% – 3-4 випадки на рік.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Пацієнтам з ЦАР, ускладненим рецидивами ВПГ-1, доцільно перед початком АСІТ, вивчати показники системного та місцевого імунітету з метою проведення адекватної імунотерапії.

2. З метою підвищення ефективності АСІТ, хворим на ЦАР з ЧР ВПГ-1, рекомендується призначати перед проведенням лікування імуномодулятор (рибонуклеїнову кислоту), а при рецидиві ВПГ-1 типу в період АСІТ – індуктори синтезу інтерферону (інозин пранобекс), які стимулюють вироблення власних інтерферонів, що не мають чужорідної антигенності та сприяють формуванню стійкої неспецифічної резистентності організму впродовж тривалого часу після їх введення. Одночасний прийом імуномодуляторів та індукторів інтерферону з проведенням специфічної імунотерапії, яка є основним патогенетичним методом лікування алергічного риніту, сприяє нормалізації в співвідношенні Тх1 та Тх2 типу, рівню ІНФγ та підвищенню противірусного імунітету.

3. Для встановлення точної етіології діагнозу ЦАР, рекомендується визначення рівня специфічних IgE не тільки до екстракту алергену, а й до його головних та мінорних алергенних молекул. Використання такого підходу до діагностики алергії дозволяє підвищити ефективність АСІТ до побутових, епідермальних та грибкових алергенів.

4. З метою підвищення ефективності АСІТ, рекомендовано використовувати алергени стандартизовані за головними алергенними білками. У випадку сенсibilізації до пліснявих грибів роду *Alternaria alternata* бажано застосовувати високоочищений головний білок цієї плісняви (Alt a1)..

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Агафонова И. А., Ленкова Г. В., Хлызина Е. Т. Эпидемиология аллергических заболеваний в Днепропетровском регионе. *Новости медицины и фармации*. 2010. № 322 (тематический номер). С. 23–25.
2. Адо А. Д., Богова А. В. Эпидемиология аллергических заболеваний. Москва : ВНИМИ, 1975. 113 с.
3. Актуальні питання алергології в практиці сімейного лікаря : навч. посіб. для лікарів-інтернів і лікарів слухачів закладів (факультетів) післядипломної освіти / за ред. акад. НАМН України, проф. Ю. В. Вороненко та ін. Київ : Вид. Заславський О. Ю., 2016. 324 с.
4. Аллергия и как ей противостоят / под ред. Б. М. Пухлика. Київ : Вид. Заславський О. Ю., 2009. 87с.
5. Аллергология и иммунология: национальное руководство / под ред. Р. М. Хаитова, Н. И. Ильиной. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2009. 656 с.
6. Астафьева Н. Г., Удовиченко Е. Н., Гамова И. В. и др. Аллергический и неаллергический риниты: сравнительная характеристика. *Леч. врач.* 2013. № 4. С. 10–12.
7. Баранов А. А., Хаитов Р. М. Аллергология и иммунология. Москва : Союз педиатров России, 2010. 108 с.
8. Белая книга WAO по аллергии 2011-2012: резюме / под ред. Р. И. Сепиашвили, Т. А. Славянской. Москва : Медицина-здоровье, 2011. 8 с.
9. Бельтюков Е. К., Братухин К. П. Бронхиальная астма, аллергический ринит и атопический дерматит: алгоритмы диагностики и лечения : пособ. для врачей. Екатеринбург : УГМА, 2011. 7 с.
10. Бикбулатова А. Н., Мавзютов А. Р., Нигматуллина Г. Н. и др. Роль вирусной инфекции в развитии аллергических заболеваний. *Аллергология и иммунология*. 2000. Т. 1. № 2. С. 37–42.

11. Блащенко К. В., Манжос М. В., Феденко Е. С. и др. Оценка распространенности аллергического ринита и бронхиальной астмы в Самарской области. *Росс. аллерголог. журнал*. 2012. № 4. С. 18–25.
12. Блащенко К. В., Оганесян И. Р., Манжос М. В. и др. Клинико-этиологическая структура аллергических ринитов в г. Самаре. *Росс. аллерголог. журнал*. 2013. № 2. С. 44–45.
13. Богомолов А. Є. Соціально-економічний тягар алергічних захворювань дихальних шляхів. *Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія*. 2015. № 2 (спецвипуск). С. 77–78.
14. Бондаренко Т. Н., Кузнецова Л. В., Назар О. В. Применение молекулярной диагностики у пациентов с аллергопатологией дыхательной системы. *Бронхіальна астма, алергія, імунологія – сучасні досягнення та перспективи розвитку* : матеріали Наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяченої 30-річчю з дня заснування кафедри клінічної, лабораторної імунології та алергології НМАПО імені П. Л. Шупика, 26-27.03.2015 р., м. Київ. Київ, 2015. С. 25–26.
15. Викулов Г. Х. Иммунологические аспекты герпес-вирусных инфекций. *Клиническая дерматология и венерология*. 2015. № 5. С. 104–114.
16. ВОЗ, інформаційний бюлетень №307, май 2011. URL : <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs307/ru> (дата звернення 10.01.2020).
17. Гаєвський В. Ю. Особливості імунопатогенезу хронічного поліпозного риносинуситу в залежності від впливу провідних етіологічних факторів: генетичних, інфекційних, алергічних : дис. на здобуття наук, ступеня канд. мед. наук. Львів, 2013, 152 с.
18. Гацька Д. О., Коряцька І. В. Поширеність та клінічні особливості алергічного риніту у дітей та молоді Вінницької області (результати 2-го етапу клініко епідеміологічного дослідження). *Астма та алергія*. 2015. № 2. С. 31–36.

19. Гацька Д. О., Пухлик Б. М., Коряцька І. В. Поширеність алергічних захворювань. Модель Вінниці. *Ринологія*. 2014. № 1. С. 6–14.
20. Гланц С. Медико-биологическая статистика : пер. с англ. Москва : Практика, 1998. 459 с.
21. Гублер Е. В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов. Ленинград : Медицина, 1978. 296 с.
22. Гудыма Г. О., Ильина Н. И. Аллергия – фундаментальные проблемы и практические вопросы. *Иммунология*. 2014. № 1. С. 48–50.
23. Гуртовая М. Н., Гребнева Н. Н., Прокопьев Н. Я. Аллергический ринит и бронхиальная астма: частота встречаемости, причины возникновения, клиника и лечение. *Молодой ученый*. 2014. № 2. С. 318–326.
24. Гусакова Н. В., Новикова И. А. Функциональная активность нейтрофилов при хронической рецидивирующей герпетической инфекции. *Медицинская иммунология*. 2013. № 2. С. 169–177.
25. Деркач М. І. Особливості порушень стану імунної системи та їх корекція у хворих на часто рецидивуючу герпетичну інфекцію : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.03.08 «Імунологія та алергологія». Донецьк, 2009. 21 с.
26. Диагностика и лечение аллергического ринита, и его влияние на астму: Руководство для врачей. Материалы отчета ARIA EAACI в сотрудничестве с ВОЗ. Москва, 2001. 24 с.
27. Дидковский Н. А., Малашенкова И. К. Герпетическая инфекция тяжелого течения. *Терапевтический архив*. 2007. № 11. С. 52–57.
28. Дитятковська Є. М., Гогунська І. В., Дитятковський В. О. Алергічний риніт. Епідеміологія, патогенез, діагностика, лікування. Київ : Вістка, 2014. 208 с.
29. Дранник Г. Н. Клиническая иммунология и аллергология : пособие для студ. 3-е изд., доп. Киев : Полиграф Плюс, 2006 481 с.

30. Еникеева Е. Г. Роль герпесвирусной инфекции в развитии аллергических заболеваний : автореф. дис. на соискание науч. степени канд. мед. наук : спец. 14.00.36 «Аллергология и иммунология». Уфа. 2004. 94 с.
31. Еникеева Е. Г., Бикбулатова А. Н., Мавзютов А. Р. и др. Роль вирусов простого герпеса 1,2 типа в развитии аллергических заболеваний. *Актуальные вопросы инфекционной патологии человека, клинической и прикладной иммунологии* : материалы Всеросс. науч. конф. Уфа, 2004, С. 53–55.
32. Жаханова Б. А., Шортанбаев А. А., Бекенова З. И. Динамика показателей клеточного иммунитета у детей, больных аллергическим ринитом, с последующим развитием бронхиальной астмы. *Аллергология и иммунология*. 2009. № 2. С. 195–198.
33. Жестков А. В., Козлова О. О. Клиническая и анамнестическая характеристика заболеваний при сочетании бронхиальной астмы и аллергического ринита у взрослых пациентов. *Росс. аллерголог. журнал*. 2013. № 2. С. 95–97.
34. Заболотний Д. І., Гогунська І. В. Своєчасність діагностики алергічного риніту. *Астма та алергія*. 2006. № 1-2. С. 103–105.
35. Зайков С. В. Сучасні можливості діагностики алергічних захворювань. *Новости медицины и фармации*. 2011. № 380. С. 56–62.
36. Зайков С. В., Пухлик Б. М., Корицька І. В. та ін. Алергічний риніт і бронхіальна астма – загальна проблема оториноларингології та алергології. *Ринологія*. 2002. № 1. С. 45–47.
37. Зайцева О. В. Острые респираторные инфекции у пациентов с аллергией. *Лечащий врач*. 2006. № 9. С. 28–32.
38. Збірка протоколів надання медичної допомоги при алергічних захворюваннях / Всеукраїнська громадська організація «Асоціація алергологів України». Вінниця : Едельвейс, 2011. 169 с.

39. Злотникова М. В., Новикова И. А. Функциональная активность нейтрофилов и перекисное окисление липидов при тяжелой форме герпетической инфекции. *Проблемы здоровья и экологии*. 2011. № 1. С. 70–76.
40. Игнатьева В. И., Гуменюк Г. Л., Туманов А. Н. Современные подходы к классификации и фармакотерапии аллергических ринитов, сочетающихся с бронхиальной астмой. *Астма та алергія*. 2007. № 1-2. С. 49–54.
41. Ильина Н. И., Гудыма Г. О. Таргетная терапия – будущее аллергологии и клинической иммунологии. *Росс. аллергол. журн.* 2014. № 4. С. 69–75.
42. Исаков В. А., Рыбалкин С. Б., Романцов М. Г. Герпесвирусная инфекция : рекомендации для врачей. Санкт-Петербург, 2006. 96 с.
43. Каткова Т. І., Попова Н. О. Статистика : навч.-метод. посіб. Донецьк : Юго-Восток Лтд, 2008. 240 с.
44. Козулина И. Е., Курбачева О. М., Ильина Н. И. Аллергия сегодня. Анализ новых эпидемиологических данных. *Росс. аллерголог. журн.* 2014. № 3. С. 3–10.
45. Колхир П. В. Доказательная аллергология-иммунология. Москва : Практическая медицина, 2010. 527 с.
46. Корицька І. В., Гацька Д. О. Специфічна діагностика алергічних захворювань за допомогою шкірного тестування в практиці алерголога. *Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія*. 2014. № 2. С. 22–26.
47. Кузнецова Л. В., Бондаренко Т. Н., Литус В. И. и др. Роль эозинофильного катионного белка в формировании клинических проявлений аллергического ринита при паразитозе. *Иммунология и аллергология*. 2012. № 4. С. 68–72.
48. Кузнецова Л. В., Литус А. И., Литус В. И. и др. Сравнительная оценка антигистаминных лекарственных средств на основании современных

- методов диагностики. *Иммунология и аллергология*. 2012. № 4. С. 54–58.
49. Кузнецова Л. В., Назаренко Г. И., Романюк Л. И. и др. Новые технологии в диагностике и специфической алерготерапии аллергологических больных. *Імунологія та алергологія: наука і практика*. 2012. № 1. С. 96–104.
 50. Кузнецова Л. В., Романюк Л. И., Осипова Л. С. и др. Типы герпес-вирусных инфекций человека. *Иммунология и аллергология*. 2002. № 1. С. 53–54.
 51. Кузнецова Л. В., Бабаджан В. Д., Назаренко Г. І. и др. Імуно-патогенетичні та діагностичні аспекти запальних фенотипів бронхіальної астми. *Імунологія та алергологія: наука і практика*. 2011. № 3. С. 51–60.
 52. Кузнецова Л. В., Бабаджан В. Д., Фролов В. М. Клінічна та лабораторна імунологія : нац. підруч. для лікарів-інтернів, лікарів-слухачів вищ. мед. зал. IV рівня акредитації та вищ. мед. зал. післядип. освіти. Київ : Поліграф плюс, 2012. 914 с.
 53. Лавров В. Ф., Ковальчук Л. В., Ганковская Л. В. Естественный иммунитет и герпетическая инфекция. *Вопросы вирусологии*. 2006. № 3. С. 4–9.
 54. Лапач С. Н., Чубенко А. В., Бабич П. М. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. Киев : МОРИОН, 2000. 320 с.
 55. Лебедев К. А., Понякина И. Д. Иммунная недостаточность (выявление и лечение). Москва : Медицинская книга, 2003. 443 с.
 56. Линник М. І., Недоспасова О. П., Тарасенко О. Р. и др. Порівняльні дані про розповсюдженість хвороб органів дихання і медичну допомогу хворим на хвороби пульмонологічного та алергологічного профілю в Україні за 2009–2015 рр. Київ : Ліра-К. 2016. 48 с.

57. Мавров И. И. Герпес-вирусная инфекция: клинические формы, патогенез, лечение : руководство для врачей. Харьков, 1998. 80 с.
58. Мачарадзе Д. Ш. Кожные пробы: методика проведения, роль в диагностике аллергических болезней и подготовке к проведению АСИТ : учеб. пособие для мед. работников. Москва, 2012. 107 с.
59. Міжнародна класифікація хвороб 10 перегляду. URL : <http://www.web.archive.org/web/medinfo.in.ua> (дата звернення 15.02.2020).
60. Мокроносова М. А., Басс Е. А., Бала А. М. и др. IgE-антитела к молекулярным аллергенным компонентам домашних животных у больных с респираторной аллергией. *Росс. аллерголог. журнал*. 2015. № 3. С. 25–29.
61. Мокроносова М. А., Мау А. Н. Инфекция и аллергия: две стороны медали. *Атмосфера. Астма и аллергия*. 2015. № 4. С. 8–12.
62. Назаренко Г. И., Кузнецова Л. В., Назаренко А. П. и др. Алгоритм лечения аллергических заболеваний. *Бронхіальна астма, алергія, імунологія – сучасні досягнення та перспективи розвитку* : матеріали Наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяченої 30-річчю з дня заснування кафедри клінічної, лабораторної імунології та алергології НМАПО імені П. Л. Шупика, 26–27.03.2015 р. Київ, 2015. С. 56–65.
63. Назаренко Г. И., Назаренко О. П., Пшенична І. В. Аналіз частоти сенсibiliзації у осіб з атопією, які проживають на території України. *Імунологія та алергологія: наука і практика*. 2018. № 3. С. 40–47.
64. Назаренко Г. И., Кузнецова Л. В., Назаренко А. П. и др. Современная диагностика и лечение аллергических заболеваний. *Сучасна діагностика, лікування та профілактика імунозалежних та алергологічних захворювань* : матеріали Наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 09–10.10.2014 р. Київ, 2014. С. 9–21.
65. Назаренко Г. И., Кузнецова Л. В., Литус В. И. и др. Показатели эозинофильного катионного белка (ЭКБ) при лечении больных

полипозным риносинуситом (ПР) на фоне круглогодичного аллергического ринита (КАР). *Бронхіальна астма, алергія, клінічна та лабораторна імунологія – сьогодення та перспектива*: матеріали Наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 29–30.03.2018 р. Київ, 2018. С. 15–17.

66. Назаренко Г. И., Кузнєцова Л. В., Назаренко А. П. Опыт использования метода ImmunoCAP в диагностике аллергических заболеваний и патологии с нарушениями в иммунной системе. *Имунологія та алергологія: наука і практика*. Наук. тези. 2012. № 1. Додаток. С. 82–84.
67. Назаренко Г. І. Оцінка профілю сенсibiliзації у осіб з хронічним цілорічним алергічним ринітом, ускладненим рецидивуючою герпес-вірусною інфекцією першого типу. *Имунологія та алергологія: наука і практика*. 2019. № 1. С. 63–70.
68. Назаренко Г. І. Оцінка стану гуморальної ланки імунітету у хворих на цілорічний алергічний риніт, ускладнений рецидивами вірусу герпесу першого типу на тлі проведення АСІТ. *Имунологія та алергологія: наука і практика*. Наукові тези – додаток до журналу. 2013. № 1. С. 13–14.
69. Назаренко Г. І. Рівень ІФН-γ та ІЛ-4 у хворих на алергічний риніт, ускладнений вірусом герпесу І типу на тлі специфічної імунотерапії. *Имунологія та алергологія: наука і практика*. 2013. № 2. С. 59–63.
70. Назаренко Г. І., Бабаджан В. Д. Вивчення кількості еозинофільного катіонного білку та триптази в сироватці крові хворих на цілорічний алергічний риніт, ускладнений вірусом ВПГ-І, на фоні проведення специфічної імунотерапії. *Имунологія та алергологія: наука і практика*. 2010. № 2. С. 63–66.
71. Назаренко Г. І., Кузнєцова Л. В. Застосування в комплексній діагностиці алергічного риніту множинного алергосорбентного тесту імунохемілюмінесценції (MASTCLA). *Имунологія та алергологія:*

- перспективи розвитку*: матеріали Наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 03–04.10.2013 р. Київ, 2013. С. 59–60.
72. Назаренко Г. І., Кузнєцова Л. В. Зміни клініко-імунологічних показників у хворих на хронічний алергічний риніт, ускладнений вірусною патологією герпесного типу, та їх імунокорекція на фоні специфічної імунотерапії. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика*. 2007. Вип. 16, кн. 2. С. 355–358.
 73. Назаренко О. П., Кузнєцова Л. В., Фролов В. М. та ін. Алгоритм відбору пацієнтів для алергенспецифічної імунотерапії (АСІТ): методичні рекомендації. Київ, 2011. 31 с.
 74. Назарова Е. В., Ильина Н. И. Аллергические риниты: актуальные подходы к диагностике и лечению. Эффективная фармакотерапия. *Аллергология и иммунология*. 2012. № 2. С. 18–24.
 75. Новикова И. А. Клиническая иммунология и аллергология: учеб. пособие. Минск: Тесей, 2011. 392 с.
 76. Новикова И. А., Злотникова М. В. Субпопуляционный состав лимфоцитов у больных герпетической инфекцией тяжелого течения. *Медицинская иммунология*. 2010. Т. 4–5. С. 330–336.
 77. Пастер Е. У., Овод В. В., Позур В. К. и др. Иммунология: практикум. Киев: Выща шк.; Изд-во при Киев. гос. ун-те, 1989, 302 с.
 78. Покровский В. И., Пак С. Г., Брико Н. И. и др. Инфекционные болезни и эпидемиология: учеб. для студ. мед. вузов. 3-е изд., испр. и доп. Москва: ГОЭТАР-Медиа, 2013. 1008 с.
 79. Попов Н. Н., Чернуский В. Г., Лядова Т. И. и др. Основы общей иммунологии: учебник. Харьков: Форт, 2018. 287 с.
 80. Про затвердження та впровадження медико-технічних документів зі стандартизації медичної допомоги при бронхіальній астмі: наказ МОЗ України №868 від 08.10.2013. URL: <http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn201310080868.ntml> (дата звернення 21.12.2019).

81. Про організаційні заходи по впровадженню сучасних технологій діагностики та лікування алергічних захворювань : наказ МОЗ України №127/18 від 02.02.2002. URL : <http://www.wordocs.kiev.ua/view.php> (дата звернення 08.03.2020).
82. Пухлик Б. М. Специфические методы лечения аллергических заболеваний. *Клінічна імунологія, алергологія, інфектологія*. 2006. № 3 (04). С. 85–88.
83. Ройт А., Бростофф Дж., Мейл Д. Иммунология . пер с англ. Москва : Мир, 2000. 592 с.
84. Романива О. А., Новикова И. А. Особенности продукции интерферона- γ и интерлейкина-10 в период клинической ремиссии герпесвирусной инфекции. *Медицинская панорама*. 2012. № 7 (133). С. 47–50.
85. Руденко М. Ю., Курченко А. Н., Ромащенко О. В. и др. Иммунологические аспекты персистирующей часто рецидивирующей герпесвирусной инфекции. *Імунологія та алергологія: наука і практика*. 2012. № 4. С. 21–24.
86. Фримель Г. Иммунологические методы : монографія / пер. с нем. А. П. Тарасова. Москва : Медицина, 1987. 472 с.
87. Черевко Н. А. Иммунологические механизмы реактивации герпетической инфекции и ее связь с аллергопатологией : автореф. дис. на соискание науч. степени канд. мед. наук : спец. 14.03.03 «Патологическая физиология» ; 14.03.09 «Клиническая иммунология, алергология». Томск, 2012. 46 с.
88. Чечина О. Е., Жукова О. Б., Рязанцева Н. В. и др. Дисбаланс программированной гибели CD4⁺ и CD8⁺-лимфоцитов при хронической вирусной инфекции. *Гематология и трансфузиология*. 2008. Т. 53, № 2. С. 38–41.
89. Чоп`як В. В., Потьомкіна Г. О., Гаврилюк А. М. Лекції з клінічної імунології та алергології для практичних лікарів (цикл лекцій –

- частина друга). Львів : Вид-во ЛНМУ імені Данила Галицького, 2014. С. 7-161.
90. Чучалин А., Canonica G. W. Всемирная организация по аллергии: Руководство по профилактике аллергии и аллергической астмы. *Аллергология и иммунология*. 2005. Т. 6. № 1. С. 81–91.
 91. Шульженко А. Е., Зуйкова И. Н. Современные подходы к диагностике и лечению герпес-вирусных инфекций. *Лечащий врач*. 2007. № 5. С. 52–55.
 92. Akdis C., Papadopoulos N. Highlighting research needs in allergy. *EAACI newsletter*. 2012. Is. 29. P. 7.
 93. Alkami A., Koszinowski U. H. Viral mechanisms of immune evasion. *Immunology Today*. 2000. Vol. 21, No. 9. P. 447–455. doi: [10.1016/s0167-5699\(00\)01699-6](https://doi.org/10.1016/s0167-5699(00)01699-6).
 94. Baraniuk J. N., Maibach H. Pathophysiological classification of chronic rhinosinusitis. *Respir. Res.* 2005. Vol. 19, No. 6. P. 149–151. doi: 10.1186/1465-9921-6-149.
 95. Bateman E. D., Reddel H. K., Erikson G. et al. Overall asthma control : the relationship between current control and future risk. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010. Vol. 125. P. 600–608. doi.org/10.1016/j.jaci.2009.11.033.
 96. Boehme K. W., Compton T. Innate sensing of viruses by toll-like receptors. *J. Virol.* 2004. Vol. 78, No. 8. P. 7867–7873. doi: 10.1128/JVI.78.15.7867-7873.2004.
 97. Bourret R., Bousquet J., Mercier J. et al. MASK-rhinitis, a single tool for integrated care pathways in allergic rhinitis. *World Hosp Health Serv.* 2015. Vol. 51. P. 36–39.
 98. Bousquet J., Schunemann H. J., Fonseca J. et al. MACVIA-ARIA Sentinel NetworK for allergic rhinitis (MASKrhinitis): the new generation guideline implementation. *Allergy*. 2015. Vol. 70. P. 1372–1392. doi: 10.1111/all.12686.

99. Bousquet J., Schunemann H. J., Hellings P. W. et al. MACVIA clinical decision algorithm in adolescents and adults with allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2016. Vol. 138. P. 367–374. doi: 10.1016/j.jaci.2016.03.025.
100. Brozek J., Bousquet P. J., Agache I. et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) Guidelines – 2016 Revision. *J Allergy Clin Immunol.* 2017. Vol. 140, Is. 4. P. 950–958. doi: 10.1016/j.jaci.2017.03.050.
101. Campbell J. J., Qin S., Unutmaz D. Unique subpopulations of CD56+ NK and NK-T peripheral blood lymphocytes identified by chemokine receptor expression repertoire. *J. Immunol.* 2001. Vol. 166. P. 6477–6489.
102. Canonica G. W., Baena-Cagnani C. E., Bousquet J. et al. Recommendations for standardization of clinical trials with Allergen Specific Immunotherapy for respiratory allergy. A statement of a World Allergy Organization (WAO) taskforce. *Allergy.* 2007. Vol. 62, Is. 3. P. 317–324. doi.org/10.1111/j/1398-9995.2006.01312.x.
103. Canonica G. W., Ansotegui I. J., Pawankar R. et al. A WAO-ARIA-GA2LEN consensus document on molecular-based allergy diagnostics. *World Allergy Organ J.* 2013. Vol. 6. P. 1–17. doi: 10.1186/1939-4551-6-17.
104. Carol E., Peter D. Neutrophil apoptosis during viral infections. *The Open Virology Journal.* 2009. No. 3. P. 52–59.
105. Cindi C., Songu V., Ural A. et al. The score for allergic rhinitis study in Turkey. *Am. J. Rhinol. Allergy.* 2011. Vol. 25. P. 333–337.
106. Costa D. J., Amouyal M., Lambert P. et al. How representative are clinical study patients with allergic rhinitis in primary care? *J Allergy Clin Immunol.* 2011. Vol. 127. P. 920–926. doi: 10.1016/j.jaci.2010.10.058.
107. Cunningham A. L., Mikloska Z. The holy grail: immune control of human herpes simplex virus infection and disease. *Herpes.* 2001. Vol. 81. P. 6–10.
108. Emmert D. H. Treatment of common cutaneous herpes simplex virus infections. *Am-Fam Physician.* 2000. Vol. 61, No. 6. P. 1697–1708.

109. Epstein T. G., Liss G. M., Murphy-Berendts K. et al. AAAAI/ACAAI surveillance study of subcutaneous immunotherapy, years 2008-2012: an update on fatal and nonfatal systemic allergic reactions. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2014. Vol. 2, Is. 2. P. 161–167. doi: 10.1016/j.japi.2014.01.004.
110. Everett R. D. ICPO, a regulator of herpes simplex virus during lytic and latent infection. *Bioessays.* 2000. Vol. 22, No. 8. P. 761–770. doi: 10.1002/1521-1878(200008)22:8<761::AID-BIES10>3.0.CO;2-A.
111. Fields M., Zheng M., Zhang M. Tumor necrosis factor alpha and macrophages in the brain of herpes simplex virus type 1-infected BALB/c mice. *J. Neurovirol.* 2006. Vol. 12, No. 6. P. 443–455.
112. Fisk W. J., Lei-Gomez Q., Mendell M. J. Meta-analyses of the associations of respiratory health effects with dampness and mold in homes. *Indoor Air.* 2007. Vol. 17, Is. 4. P. 284–296. doi: 10.1111/j.1600-0668.2007.00475.x.
113. Frucht D. M., Fukao T., Bogdan C. et al. IFN-gamma production by antigen-presenting cells: mechanisms emerge. *Trends Immunol.* 2001. Vol. 22, No. 5. P. 556–560. doi: 10.1016/s1471-4906(01)02005-1.
114. Gessani S., Belardelli F. IFN- γ expression in macrophages and its possible biological significance. *Cytokine Growth Fact Rev.* 1998. Vol. 9. P. 117–123.
115. GINA: Global Strategy For Asthma Management and Prevention. Revised. 2014. URL : <http://www.ginasthma.org> (date of the view 28.11.2019).
116. Global atlas of allergic rhinitis and chronic rhinosinusitis / by edit. C. Akdis, P. Hellings, I. Agache. Zurich : EAACI, 2015. 422 p.
117. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention 2015 (revision). Chapter 1. Definition, description and diagnosis of asthma. P. 1–13. URL : www.ginaasthma.org (date of the view 07.05.2019).
118. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention 2015 (revision). Chapter 3. Treating to control symptoms and

- minimize future risk. P. 23–55. URL : www.ginaasthma.org (date of the view 03.12.2019).
119. Guidotti L. G., Chisari F. V. Noncytolytic control of viral infections by the innate and adaptive immune response. *Annu. Rev. Immunol.* 2001. Vol. 19, No. 4. P. 65–91.
 120. Hae S. P., Choi G. S., Cho J. S. Epidemiology and Current Status of Allergic Rhinitis, Asthma and Associated Allergic Diseases in Korea: ARIA Asia – Pacific Workshop Report. *ASIAN Pacific Journal of Allergy and Immunology.* 2009. Vol. 27. P. 167–171.
 121. Hjalmarsson A., Blomqvist P., Skoldenberg B. Herpes simplex encephalitis in Sweden, 1990–2001: incidence, morbidity, and mortality. *Clin Infect Dis.* 2007. Vol. 45, No. 7. P. 875–880. doi: [10.1086/521262](https://doi.org/10.1086/521262).
 122. Igde M., Igde F. A., Yazici Z. Herpes simplex type I infection and atopy association in Turkish children with asthma and allergic rhinitis. *Iran J. Allergy Asthma Immunol.* 2009. Vol. 8(3). P. 149–154.
 123. Jaffe R. Atopic dermatitis. *Prim. Care.* 2000. Vol. 27. P. 503–513.
 124. Jarvis D., Burney P. The epidemiology of allergic disease. *MedWeb.* 2002. No. 2. P. 52–63.
 125. Johannes R. Allergy is a Global Problem. *ACII J. WAO.* 2007. Vol. 12, No. 2. P. 26.
 126. Johanson S. G., Haahtela T. Всемирная организация по аллергии: Руководство по профилактике аллергии и аллергической астмы. *Аллергия и иммунология.* 2005. Т. 6, № 1. С. 81–91.
 127. Juhn Y. J. Risks for infection in patients with asthma (or other atopic conditions): is asthma more than a chronic airway disease? *J Allergy Clin Immunol.* 2014. Vol. 134. P. 247–257. doi: [10.1016/j.jaci.2014.04.024](https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.04.024).
 128. Juhn Y. J., Kwon H. J., Bang D. W. et al. Asthma as an unrecognized risk factor for Herpes zoster in adults: a population-based case-control study. *J Allergy Clin Immunol.* 2014. Vol. 133. P. 243–250.

129. Kamaltunova E. M., Deev I., Belonogova E. et al. The prevalence of allergic disease (asthma, rhinitis, eczema) in rural and urban areas. *5th Europaediatrics : conference abstracts*. 2011. Vol. 51. P. 57–59.
130. Kattalaris C. H., Lee B. W., Potter P. C. et al. Prevalence and diversity of allergic rhinitis in regions of the world beyond Europe and North America. *Clin. Exp. Allergy*. 2012. Vol. 42. P. 186–207. doi: [10.1111/j.1365-2222.2011.03891.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2011.03891.x)
131. Langen U., Schmitz R., Steppuhn H. Prevalence of allergic diseases in Germany: results of German health interview and examination Survey for adults (DEGS1). *Bundesgesundheitsblatt. Gesundheitsforschung. Gesundheitsschutz*. 2013. Vol. 56. P. 698–706. doi: 10.1007/s00103-012-1652-7.
132. Lapidus C. S., Schwarz D. F., Honing D. F. Atopic dermatitis in children: who cares? Who pays? *J. Am. Acad. Dermatol.* 1993. Vol. 28. P. 699–703.
133. Lazic N., Roberts G., Custovic A. et al. Multiple atopy phenotypes and their associations with asthma: Similar findings from two birth cohorts. *Allergy*. 2013. Vol. 68. P. 764–770. doi: 10.1111/all.12134.
134. Lin S. Y., Erekosima N. Suarez-Cuervo C. et al. Allergen-specific immunotherapy for the treatment of allergic rhino-conjunctivitis and/or asthma: report No13-EHC061-EF of the comparative effectiveness review. Rockville (MD) : Agency for Healthcare Research and Quality : 2013.
135. Marco R. Trends in the prevalence of asthma and allergic rhinitis in Italy between 1991 and 2010. *Eur. Respir. J.* 2012. Vol. 39. P. 883–892.
136. Matricardi P. M., Kleine-Tebbe J., Hoffmann H. J. et al. Molecular allergology users guide. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2016. Vol. 27. P. 1–250. doi: 10.1111/pai.12563.
137. Melchjorsen J. J., Siren J., Julkunen L. et al. Induction of cytokine expression by herpes simplex virus in human monocyte-derived macrophages and dendritic cells is dependent on virus replication and is

- counteracted by ICP27 targeting NF-Band IRF-3. *Gen. Virol.* 2006. Vol. 87. P.1099–1108. doi: 10.1099/vir.0.81541-0.
138. Morfin F., Thouvenot D. Herpes simplex virus resistance to antiviral drugs. *J. Clin. Virol.* 2003. Vol. 2. P. 29–37.
 139. Nash A. A. T cells and the regulation of Herpes simplex virus latency and reactivation. *J. Exp. Med.* 2000. Vol. 191, No. 9. P. 1455–1458. doi: [10.1084/jem.191.9.1455](https://doi.org/10.1084/jem.191.9.1455).
 140. Nathanson N. Viral pathogenesis and immunity. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins, 2002. 280 p.
 141. Nazarenko G. I, Nazarenko A. P., Kuznetsov A. G. Approach to diagnosis and treatment of allergy to alternaria alternata in patients with chronic obstructive pulmonary disease and perennial allergic rhinitis. *IJBM*. 2015. Vol. 5, Is. 2. P. 71–75.
 142. Nazarenko G. I. Evaluation of the sensitization profile in the patients with chronic allergic persistent rhinitis complicated by relapsing Herpes simplex virus type 1. *The European Academy of Allergy and Clinical Immunology Congress*, 1-5.06.2019 y. : conference abstracts TP1553. Lisbon, Portugal, 2019. C. 95.
 143. Nazarenko G. I., Nazarenko A. P. Approach to diagnosis and treatment of allergy to Alternaria alternata in patients with perennial allergic rhinitis. *The European Academy of Allergy and Clinical Immunology Congress*, 6-10 June : abstract TP717. Barcelona, Spain. 2015. P. 282.
 144. Nekan K. Эпидемиология аллергических заболеваний в Центральной и Восточной Европе. *Астма*. 2009. No. 1. С. 43–44.
 145. Nelson H. S. Subcutaneous immunotherapy versus sublingual immunotherapy: which is more effective? *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2014. Vol. 2. P. 144–149. doi: 10.1016/j.jaip.2013.11.018.
 146. Padjas A., Kehar R., Aleem S. et al. Methodological rigor and reporting of clinical practice guidelines in patients with allergic rhinitis: QuGAR study.

- J Allergy Clin Immunol.* 2014. Vol. 133, Is. 3. P. 777–783. doi: 10.1016/j.jaci.2013.08.029.
147. Paludan S. R., Mogensen S. C. Virus-cell interactions regulating induction of tumor necrosis factor alpha production in macrophages infected with herpes simplex virus. *J. Virol.* 2001. Vol. 75. P. 10170–10178. doi: 10.1128/JVI.75.21.10170-10178.2001.
 148. Pestka S., Krause C. D., Walter M. R. Interferons, interferon-like cytokines and their receptors. *Immunol. Rev.* 2004. Vol. 202. P. 2896–2920.
 149. Rouse B. T., Gierynska M. Immunity to herpes simplex virus: a hypothesis. *Herpes.* 2001. Vol. 8, No. 1. P. 2–5.
 150. Sainz B. J., Halford W. P. Alpha/Beta interferon and gamma interferon synergize to inhibit the replication of herpes simplex virus type 1. *J. Virol.* 2002. Vol. 76, No. 22. P. 11541–11550. doi: 10.1128/JVI.76.22.11541-11550.2002.
 151. Salazar-Mather T. P., Hokeness K. L. Cytokine and chemokine networks: pathways to antiviral defense. *Curr Top Microbiol Immun.* 2006. Vol. 303. P. 29–46. doi: 10.1007/978-3-540-33397-5_2.
 152. Sallie R. Replicative homeostasis: a fundamental mechanism mediating selective viral replication and escape mutation. *Virology Journal.* 2005. Vol. 2, No. 10. P. 1186–1200.
 153. Salo P. M., Arbes Jr. S. J., Jaramillo R. et al. Prevalence of allergic sensitization in the United States: results from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2005-2006. *J Allergy Clin Immunol.* 2014. Vol. 134, Is. 2. P. 350-359. doi: 10.1016/j.jaci.2013.12.1071.
 154. Seidman M. D., Gurgel R. K., Lin S. Y. et al. Clinical practice guideline: allergic rhinitis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2015. Vol. 152(1 suppl). P. 1–43. doi: 10.1177/0194599814561600.

155. Sheridan B. S., Cherpes T. L., Urban J. et al. Reevaluating the CD8 T cell response to HSV-1: Involvement of CD8 T cells reactive to subdominant epitopes. *J. Virol.* 2009. Vol. 83. P. 2237–2245. doi:10.1128/JVI.01699-08.
156. Simpson C. R., Sheikh A. Trends in the epidemiology of asthma in England: a national Study of 333 294 patients. *J. R. Soc Med.* 2010. Vol. 103, Is. 3. P. 98–106. doi: [10.1258/jrsm.2009.090348](https://doi.org/10.1258/jrsm.2009.090348).
157. Strauss J. H., Strauss E. G. Viruses and human disease. San Diego : Acad Press, 2002. 383 p.
158. Westman M., Kull I., Lind T. et al The link between parental allergy and off-spring allergic and nonallergic rhinitis. *Allergy*. 2013. Vol. 68. P. 1571–1578. doi: 10.1111/all.12267.
159. Wi C.-II., Park M. A., Juhn Y. J. Development and initial testing of Asthma Predictive Index for a retrospective study: an exploratory study. *J Asthma*. 2014. Vol. 26. P. 1–8. doi: [10.3109/02770903.2014.952438](https://doi.org/10.3109/02770903.2014.952438).
160. You Y., Wang L., Li Y. et al. Multicenter randomized study of inozine pranobex versus acyclovir in the treatment of recurrent herpes labialis and recurrent herpes genitalis sn Chinese patients. Japanese Dermatological Association. *The journal of dermatology*. 2015. 42. P. 1-6. doi: 10.1111/1346-8138.12845.
161. Yoo K. H., Ahn H. R., Park J. K. et al. Burden of respiratory disease in Korea: an observational study on allergic rhinitis, asthma, COPD, and rhinosinusitis. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2016. Vol. 8, Is. 6. P. 527–534. doi: 10.4168/aair.2016.8.6.527.
162. Zapala L., Lasek W., Janyst M. et al. Immunomodulatory effects of inosine pranobex on cytokine production by human lymphocytes. *Acta Pharm.* 2015. Vol. 65. P. 171-180. doi: 10.1515/asph – 2015-0015.
163. Zuberbier T., Lotvall J., Simoens S. et al. Economic burden of inadequate management of allergic diseases in the European Union: a GA(2) LEN review. *Allergy*. 2014. Vol. 69. P. 1275–1279. doi: 10.1111/all.12470. Epub 2014 Aug 1.

ДОДАТКИ

Додаток А
Анкета хворого:

ПІБ _____

Вік _____ Стать _____ Професія _____

Адреса _____

Телефон _____

Які з симптомів алергічного риніту вас турбують:

Приступоподібне чхання _____

Водянисті виділення з носу (ринорея) _____

Закладеність носу _____

Свербіння у носі _____

Зниження або відсутність сприйняття запахів _____

Чи впливає риніт на якість вашого життя:

Негативний вплив на працездатність _____

Труднощі під час заняття спортом _____

Порушення сну _____

Чи приймаєте ви ліки в зв'язку з алергічним ринітом і чи допомагають вони вам:

Так _____

Ні _____

Коли відбувається погіршення носового дихання:

При прибуванні вдома _____

В період прибирання помешкання _____

В період використання кондиціонера _____

В вечірні (або нічні) години _____

В ранкові години _____

Від фізичного навантаження _____

Від зміни погоди _____

Від зміни пори року _____

Від контакту з табачним димом (чи іншими хімічними
полютантами)_____

Після ГРВІ_____

Після загострення простого герпесу_____

Чи маєте ви супутні алергічні захворювання:

Алергічний дерматит_____

Алергічний кон'юктивіт_____

Бронхіальна астма_____

Кропивницю_____

Харчову алергію_____

Медикаментозну алергію_____

Чи маєте ви герпетичні висипання та кількість їх рецидивів протягом року:

Так_____

Ні_____

Яка локалізація герпетичних висипань при загостренні:

Червона кайма губ_____

Крила носу_____

Слизова носу_____

Шкіра підборіддя_____

Інша локалізація_____

Характеристика герпетичних висипань при загостренні:

Дата появи первинних висипань_____

Тривалість рецидивів_____

Кількість висипань (підсипання)_____

Які симптоми вас турбують при рецидиві герпетичної інфекції:

Підвищення температури_____

Носові кровотечі_____

Загальна слабкість_____

Явища дерматиту біля носа_____

Головний біль _____

Збільшення лімфовузлів _____

Чим провокується загострення герпетичної інфекції:

Переохолодженням _____

Перегріванням _____

Стресом _____

Менструацією _____

ГРВІ _____

Без видимих причин _____

Інше _____

Чи маєте ви інші захворювання (підкреслити):

ШКТ (шлунку, печінки, жовчного міхура, кишківника) _____

ЛОР (синусит, гайморит, поліпи носу, фарингіт, тонзиліт) _____

Органів дихання (бронхіт, пневмонія) _____

Інші _____

Спадковість:

Наявність алергічних захворювань _____

Наявність рецидивуючої герпетичної інфекції _____

Лікування, що проводилось раніше:

Загальне _____

Місцеве _____

Дата _____

Додаток Б

Список публікацій здобувача

1. Алгоритм відбору пацієнтів для алергенспецифічної імунотерапії (АСІТ) / Г. І. Назаренко, Л. В. Кузнєцова, О. П. Назаренко, В. М. Фролов, Л. С. Осипова, А. М. Пілецький, Л. І. Романюк. *Методичні рекомендації. Міністерство охорони здоров'я України / Український центр наукової методичної інформації та патентно ліцензійної роботи*. Київ. 2011. С. 1–31.
2. Алерген специфічна імунотерапія у хворих на цілорічний алергічний риніт з часто рецидивуючою герпетичною інфекцією першого типу / Г. І. Назаренко. *Бронхіальна астма, алергія, імунологія – сучасні досягнення та перспективи розвитку* : матеріали Наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяченої 30-річчю з дня заснування кафедри клінічної, лабораторної імунології та алергології НМАПО імені П. Л. Шупика, 26-27.03. 2015 р., м. Київ, 2015. С.77.
3. Аналіз частоти сенсibiliзації у осіб з атопією, які проживають на території України / . Г. І. Назаренко, О. П. Назаренко, І. В. Пшенична. *Імунологія та алергологія: наука і практика*. 2018. № 3. С. 40–47.
4. Вивчення кількості еозинофільного катіонного білку та триптази в сироватці крові хворих на цілорічний алергічний риніт, ускладнений вірусом ВПГ-I, на фоні проведення специфічної імунотерапії / Г. І. Назаренко, В. Д. Бабаджан. *Імунологія та алергологія: наука і практика*. 2010. № 2. С. 63–66.
5. Зміни клініко-імунологічних показників у хворих на хронічний алергічний риніт, ускладнений вірусною патологією герпесного типу, та їх імунокорекція на фоні специфічної імунотерапії / Г. І. Назаренко, Л. В. Кузнєцова. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика*. 2007. Вип. 16, кн. 2. С. 355–358.

6. Імуно-патогенетичні та діагностичні аспекти запальних фенотипів бронхіальної астми / Г. І. Назаренко, В. Д. Бабаджан, Л. В. Кузнецова, І. А. Асика. *Імунологія та алергологія: наука і практика*. 2011. № 3. С. 51–60.
7. Новые технологии в диагностике и специфической аллeрготерапии аллeргологических больных / Г. И. Назаренко, Л. В. Кузнецова, Л. И. Романюк, А. П. Назаренко. *Імунологія та алергологія: наука і практика*. 2012. № 1. С. 96–104.
8. Опыт использования метода ImmunoCAP в диагностике аллeргических заболеваний и патологии с нарушениями в иммунной системе / Г. И. Назаренко, Л. В. Кузнецова, А. П. Назаренко. *Імунологія та алергологія: наука і практика*. Наук. тези. 2012. № 1. Додаток. С. 82–84.
9. Оцінка профілю сенсibiliзації у осіб з хронічним цілорічним алергічним ринітом, ускладненим рецидивуючою герпес-вірусною інфекцією першого типу / Г. І. Назаренко. *Імунологія та алергологія: наука і практика*. 2019. № 1. С. 63–69.
10. Оцінка стану гуморальної ланки імунітету у хворих на цілорічний алергічний риніт, ускладнений рецидивами вірусу герпесу першого типу на тлі проведення АСІТ / Г. І. Назаренко. *Імунологія та алергологія: наука і практика* : наук. тези. 2013. № 1, Додаток. С. 13–14.
11. Рівень ІФН- γ та ІЛ-4 у хворих на алергічний риніт, ускладнений вірусом герпесу I типу на тлі специфічної імунотерапії / Г. І. Назаренко. *Імунологія та алергологія: наука і практика*. 2013. № 2. С. 59–63.
12. Роль эозинофильного катионного белка в формировании клинических проявлений аллeргического ринита при паразитозе / Г. И. Назаренко, Л. В. Кузнецова, Т. Н. Бондаренко, В. И. Литус, А. П. Назаренко, А. В. Юркина, О. В. Назар, А. Г. Кузнецов. *Імунологія та алергологія: наука і практика*. 2012. № 4. С. 68–72.
13. Сравнительная оценка антигистаминных лекарственных средств на основании современных методов диагностики / Г. И. Назаренко, Л. В. Кузнецова, А. И. Литус, В. И. Литус, А. П. Назаренко, А. А. Трошин,

О. В. Назар, А. Г. Кузнецов, Т. Н. Бондаренко. *Імунологія та алергологія: наука і практика*. 2012. № 4. С. 54–58.

14. Типы герпес-вирусных инфекций человека / Г. И. Назаренко, Л. И. Романюк, Л. В. Кузнецова, Л. С. Осипова, О. В. Назар, В. И. Литус, А. П. Назаренко, А. В. Игнатова, Е. В. Кравченко. *Імунологія та алергологія: наука і практика*. 2002. № 1. С. 53–54.

15. Approach to Diagnosis and Treatment of Allergy to *Alternaria alternata* in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Perennial Allergic Rhinitis / A. P. Nazarenko*, G. I. Nazarenko, A. G. Kuznetsov. *International Journal of Bio Medicine*. 2015. Vol. 5, Is. 2. P. 71–75.

16. Approach to diagnosis and treatment of allergy to *Alternaria alternata* in patients with perennial allergic rhinitis / G. I. Nazarenko, O. P. Nazarenko. *The European Academy of Allergy and Clinical Immunology Congress*, 6-10 June : abstract TP717. Barcelona, Spain. 2015. P. 282.

17. Evaluation of the sensitization profile in the patients with chronic allergic persistent rhinitis complicated by relapsing Herpes simplex virus type 1 : / G. I. Nazarenko. *The European Academy of Allergy and Clinical Immunology Congress*, 1-5.06.2019 y. : conference abstracts TP1553. Lisbon, Portugal, 2019. P. 95.

Додаток В

Акт впровадження №1

ЗАТВЕРДЖУЮ

Головний лікар ДУ «Національний
інститут фтизіатрії і пульмонології
ім. Ф. Г. Яновського НАМН України»
д.м.н., проф. Опанасенко М. С.

« 20 » 11 2018 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** Комплексне лікування хворих на цілорічний алергічний риніт, ускладнений періодичними загостреннями герпесвірусної інфекції першого типу за допомогою імуномодуючого препарату інозинпранобексу на тлі проведення алерген-специфічної імунотерапії.
2. **Установа-розробник, його поштова адреса, П.І.Б. авторів:** Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, кафедра клінічної імунології та алергології; 04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9; лікар алерголог Назаренко Г.І.
3. **Джерело інформації:** «Зміни клініко-імунологічних показників у хворих на хронічний алергічний риніт, ускладнений вірусною патологією герпесного типу, та їх імунокорекція на фоні специфічної імунотерапії» / Назаренко Г.І., Кузнецова Л.В. // Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л. Шупика. – 2007. – Випуск 16, книга 2 – С. 355-358.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України»
5. **Терміни впровадження:** з 10 квітня 2018 р. по 20 жовтня 2018 р.
6. **Форма впровадження:** лікування пацієнтів на цілорічний алергічний риніт, ускладнений періодичним загостренням ВПГ-1 типу при комплексному лікуванні з інозинпранобексом та АСІТ.
8. **Загальна кількість спостережень:** 27 пацієнтів
9. **Ефективність впровадження відповідно до критеріїв, що викладені в джерелі інформації (п.3):**
 - позитивні – 23 (кількість спостережень)
 - невизначені – 2 (кількість спостережень)
 - негативні – 2 (кількість спостережень)
10. **Зауваження, пропозиції – відсутні**

Відповідальний за впровадження: лікар-алерголог поліклінічного відділення
к.мед.н. П.В. Гришило

« 20 » 11 2018 р.

Додаток В

Акт впровадження №2



ЗАТВЕРДЖУЮ

Головний лікар клініки

імунології та алергології Форпост

Назаренко О.П.

«30» 01 2019р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ
в лікувальну практику

1. Найменування пропозиції для впровадження: Імунореабілітація хворих на цілорічний алергічний риніт, ускладнений періодичними загостреннями герпесвірусної інфекції першого типу, з використанням інозину пранобекс, ацикловіру на тлі проведення алерген специфічної імунотерапії.

2.Заклад-розробник, його поштова адреса, Ф.І.О. автора: Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л.Шупика, кафедра клінічної імунології та алергології; 04112, м.Київ, вул.Дорогожиська,9; Назаренко Г.І.

3.Джерело інформації: Назаренко Г.І. Зміни клініко – імунологічних показників у хворих на хронічний алергічний риніт, ускладнений вірусною патологією герпесного типу, та їх імюнокорекція на фоні специфічної імунотерапії /Назаренко Г.І., Кузнецова Л.В. // Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л.Шупика, 2007, книга 2 – С. 355 – 358.

4.Найменування лікувально-профілактичної установи:

Клініка імунології та алергології Форпост

5.Терміни впровадження: з 3 грудня 2010р. по 17 січня 2019 р.

6.Загальна кількість спостережень: 348

7.Конкретні результати впровадження: комплексне застосування противірусних препаратів на тлі проведення АСІТ сприяє нормалізації показників клітинного і гуморального імунітету у хворих на ЦАР з ЧР ВПГ1 та підвищує ефективність терапії у 86 % хворих

Відповідальний за впровадження:

«30» 01 2019р.

Гнатюк-Рязька К.С.

Додаток В

Акт впровадження №3

«ЗАТВЕРДЖУЮ»



Президент Української школи
молекулярної алергології
Назаренко О.П.

«25» 05 2019 р.

А К Т

впровадження до навчального процесу

Укладено цей акт, у тому, що матеріали дисертаційної роботи на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук Назаренко Галини Іванівни на тему: «Зміни клініко-імунологічних показників у хворих на цілорічний алергічний риніт, ускладнений вірусом герпесу першого типу, та їх імунокорекція на фоні специфічної імунотерапії» за спеціальністю 14.01.08 – імунологія та алергологія, впроваджені до навчального процесу при читанні лекцій і проведенні практичних занять за темою: «Основи молекулярної алергології. Інфекційні алергени (вірусні, бактеріальні, грибові) Основні принципи імуномодуляції».

Школа першого рівня знань, початок занять - 08.09.2014 р.; закінчення занять - 25.05.2019 р.

Президент
Української школи
Молекулярної алергології

О.П. Назаренко

Секретар
Української школи
Молекулярної алергології

М.А. Ликова

Додаток В

Акт впровадження №4



ЗАТВЕРДЖУЮ

Головний лікар КМКЛ №8,
Заслужений лікар України,
професор *Пілецький А.М.*
« _____ » _____ 2019 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** Комплексне лікування хворих на цілорічний алергічний риніт, ускладнений періодичними загостреннями герпесвірусної інфекції першого типу за допомогою імуномодуючого препарату інозин пранобексу на тлі проведення алерген специфічної імунотерапії.
2. **Установа-розробник, його поштова адреса, П.І.Б. авторів:** Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л.Шупика, кафедра клінічної, лабораторної імунології та алергології; - 04201, м.Київ, вул.Кондратюка, 8; пошукач Назаренко Г.І.
3. **Джерело інформації:** Зміни клініко – імунологічних показників у хворих на хронічний алергічний риніт, ускладнений вірусною патологією герпесного типу, та їх імунокорекція на фоні специфічної імунотерапії /Назаренко Г.І., Кузнецова Л.В. // Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л.Шупика – 2007 – випуск 16, книга 2 – С. 355 – 358.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** 04201, місто Київ, вул. Ю.Кондратюка,8, Київська міська клінічна лікарня № 8, алергологічне відділення №1
5. **Місце впровадження:** алергологічне відділення №1
6. **Терміни впровадження:** з 26 лютого 2018 р. по 22 квітня 2019 р.
7. **Форма впровадження:** лікування пацієнтів на цілорічний алергічний риніт, ускладнений періодичним загостренням ВПГ-1 типу при комплексному лікуванні з інозин пранобексом та АСІТ.
8. **Загальна кількість спостережень:** 88 пацієнтів
9. **Ефективність впровадження відповідно до критеріїв, що викладені в джерелі інформації (п.3):**
 -позитивні - 82 (кількість спостережень)
 -невизначені – 3(кількість спостережень)
 -негативні - 2 (кількість спостережень)
10. **Зауваження, пропозиції – відсутні**

Відповідальний за впровадження
завідувачка алергологічним відділенням № 1 КМКЛ № 8,
Заслужений лікар України,
доктор медичних наук, професор

Л.І.Романюк

« _____ » _____ 201__ р.

Додаток В

Акт впровадження №5



«Затверджую»

Перший проректор
НМАПО імені П. Л. Шупика
член-кор. НАМН України
професор Вдовиченко Ю. П.

2019 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

в педагогічний процес кафедри гематології і трансфузіології
результатів наукових досліджень
Назаренко Галини Іванівни.

Назва впроваджень:

Впровадження 1. Назаренко Г. І. Оцінка стану гуморальної ланки імунітету у хворих на цілорічний алергічний риніт, ускладнений рецидивами вірусу простого герпесу першого типу на тлі проведення АСІТ / Г. І. Назаренко // // Імунологія та алергологія: наука і практика. — 2013. — № 1. — С. 13–14.

Впровадження 2. Назаренко Г. І. Вивчення кількості еозинофільного катіонного білку та триптази в сироватці крові хворих на цілорічний алергічний риніт, ускладнений вірусом ВПГ-1, на фоні проведення специфічної імунотерапії / Г. І. Назаренко, В. Д. Бабаджан // Імунологія та алергологія: наука і практика. — 2007. — № 10. — С. 72–74.

Впроваджено в навчальний процес кафедри гематології і трансфузіології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України.

Назва циклу: «Спеціалізація зі спеціальності гематологія (04.02. – 10.05. 2019 р.).

Дата	Вид занять	Тема	Впровадження
05.02.2019	Семінарське заняття	Імунокомпетентна система та механізми імунітету. Специфічні та неспецифічні фактори імунного захисту. Будова, функція, етапи розвитку.	Впровадження 1. Впровадження 2.

Впровадження 1 – 2 включені до переліку рекомендованої літератури до «Передатестаційних циклів з трансфузіології».

Завідуюча навчальною частиною
НМАПО імені П. Л. Шупика, доцент

Завідувач кафедри, професор

Завуч кафедри, професор

О. М. Вернер

С. В. Видиборець

О. В. Кучер

Додаток В

Акт впровадження №6

ЗАТВЕРДЖУЮ

Перший проректор
НАМАЮ імені П. Л. Шупика,
член - кореспондент НАМН України,
професор Ю. П. Вдовиченко
2019 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

результатів дисертаційної роботи здобувача кафедри клінічної, лабораторної імунології та алергології Назаренко Галини Іванівни «Зміни клініко-імунологічних показників у хворих на цілорічний алергічний риніт, ускладнений вірусом герпесу першого типу, та їх імунокорекція на фоні специфічної імунотерапії» за спеціальністю 14.03.08 – імунологія та алергологія

Ми, члени комісії у складі доктора медичних наук, професора, завідувача кафедри Літус В. І., к.мед.наук, доцента Бондаренко Т. М., к.мед.наук, доцента Назар О. В., склали даний акт про те, що на кафедрі клінічної, лабораторної імунології та алергології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика впроваджені в навчальний процес результати дисертаційної роботи здобувача кафедри клінічної, лабораторної імунології та алергології Назаренко Галини Іванівни у курс лекцій, семінарів та практичних занять слухачів, які навчаються на кафедрі.

Впроваджено наступні дані:

- Особливості сенсibilізації до побутових та грибкових мажорних і мінорних алерген-компонентів у хворих на цілорічний алергічний риніт;
- Стан імунної системи у хворих на цілорічний алергічний риніт, ускладнений вірусом герпесу першого типу, та їх імунокорекція на фоні специфічної імунотерапії;
- Доцільність застосування алергенспецифічної та імуномодуючої терапії у хворих на цілорічний алергічний риніт, ускладнений вірусом герпесу першого типу, та їх імунокорекція на фоні специфічної імунотерапії.

Голова комісії:
Завідувач кафедри
клінічної, лабораторної
імунології та алергології,
д.мед.н., професор

В. І. Літус

Члени комісії:
к.мед.наук, доцент
к.мед.наук, доцент

Т. М. Бондаренко

О. В. Назар