

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького
Міністерство охорони здоров'я України
Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна
Міністерство освіти і науки України

Кваліфікаційна наукова
праця на правах
рукопису

Зубченко Світлана Олександрівна

УДК 616.98:578.825.13]+616-056.3)-092-07-08

ДИСЕРТАЦІЯ
**«АЛЕРГІЧНІ ХВОРОБИ ТА ХРОНІЧНА ЕПШТЕЙНА-БАРР
ВІРУСНА ІНФЕКЦІЯ: ПАТОГЕНЕЗ, ДІАГНОСТИЧНІ ПІДХОДИ І
ТЕРАПЕВТИЧНА ТАКТИКА ВЕДЕННЯ ХВОРИХ»**

14.03.08 – імунологія та алергологія

Подається на здобуття наукового ступеня: доктора медичних наук

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело
_____ С. О. Зубченко

Науковий консультант: **Чопяк Валентина Володимирівна,**
доктор медичних наук, професор

Харків – 2021

АНОТАЦІЯ

Зубченко С. О. Алергічні хвороби та хронічна Епштейна-Барр вірусна інфекція: патогенез, діагностичні підходи і терапевтична тактика ведення хворих. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.03.08 «Імунологія та алергологія» – Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького Міністерства охорони здоров'я України, м. Львів; Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України, Харків, 2021.

Дисертаційна робота полягає у вивченні впливу вірусу Епштейна-Барр (EBV) на імунні та імунозалежні механізми перебігу алергічних хвороб (АХ), оптимізації діагностичної та терапевтичної тактики ведення хворих на АХ на тлі хронічної EBV-інфекції.

Для досягнення мети у різних алергологічних центрах 4-х західних областей України проходили обстеження 858 хворих із попередньою стратифікацією за наявністю алергічної симптоматики. На підставі клініко-діагностичних даних на базі кафедри клінічної імунології та алергології ЛНМУ ім. Данила Галицького була сформована група дослідження, в яку ввійшли 365 пацієнтів з АХ, з них 150 (41,1%) жінок і 215 (58,9%) чоловіків, вік яких складав $32,4 \pm 7,5$ років (від 18 до 52 років). За критеріями міжнародних рекомендацій і протоколів МОЗ України в пацієнтів діагностовано різні АХ: алергічний риніт (АР) – 32,3%, бронхіальна астма (БА) – 15,9%, атопічний дерматит (АД) – 12,6%, спонтанна кропив'янка – 20,8%, з них коморбідна алергопатологія була в 12,0% випадків.

Усім пацієнтам виконано шкірні прик-тести (ШПТ). Виявлено у 95,0% осіб позитивні ШПТ: у 69,0% - полісенсibiliзація, у 26,0% - моносенсibiliзація з превалюванням сенсibiliзації, відповідно, до пилоквих (85,7%, 37,9%), побутових (58,3%, 31,6%) та епідермальних (52,0%, 17,9%) алергенів. Підвищений рівень загального IgE був у 66,0% осіб з середніми значеннями $387,3 \pm 155,4$ kU/L. У 34,0% хворих на АХ

рівень загального IgE був у межах нормальних показників, в т.ч. на тлі позитивних ШПТ. Це вказувало на те, що визначення рівня загального IgE без проведення специфічних алергодосліджень не несе інформативної цінності для первинного скринінгу хворих на АХ.

На підставі серологічних досліджень визначено, що серед пацієнтів з АХ поширеність EBV склала 89,6%, EBV-серонегативних було 10,4% осіб. За даними молекулярно-генетичних досліджень, виконаних одночасно в трьох біологічних середовищах (кров, слина, слизова ротоглотки) виявлено активну фазу (ДНК «+») хронічної EBV-інфекції у 48,9% пацієнтів з АХ, більшою мірою серед осіб жіночої статі і мешканців сільської місцевості, а латентну (ДНК «-») – у 51,1% хворих на АХ. Проаналізовано, що в пацієнтів з активною фазою EBV-інфекції частіше були прояви: при БА - в 1,77 рази – утрудненого дихання, в 1,48 разів – кашлю і в 1,36 рази стиснення у грудній клітці, більше виражені змінами ФЗД; в 1,17 разів еозинофілія в крові, при АР - в 1,19 разів частіше підвищений рівень еозинофілів у назоцитогамі. У першій групі хворих на АХ на тлі активної фази EBV-інфекції підвищений рівень загального IgE був частіше в 1,41 рази. У хворих на АХ на тлі активної фази EBV-інфекції виявлені прояви EBV-асоційованих вторинних імунних порушень: часті ГРЗ (8 і більше разів/рік) – у 68,7% осіб, загальна слабкість – у 75,0%, швидка втомлюваність – у 61,3%, болі в голові та запаморочення – у 78,1%, тривалий субфебрилітет – у 63,7%, періодична лихоманка – у 11,2%, біль у суглобах і м'язах – у 55,6%, біль і першіння в горлі – 81,9%, порушення когнітивних функцій – 22,5% та інші. Значна поширеність хронічної EBV-інфекції і виявлені зміни клініко-лабораторних даних у пацієнтів з АХ, особливо на тлі активної фази вірусу, підтверджували актуальність нашої роботи і вказували на ймовірний вплив EBV на імунопатогенез розвитку та перебігу АХ.

Для вивчення особливостей сенсibiliзуючого профілю алергенів у хворих на АХ на тлі хронічної EBV-інфекції проводили мультиплексне визначення специфічних IgE у 263 пацієнтів групи дослідження - резидентів західних областей України (Львівська, Тернопільська, Волинська, Івано-

Франківська області), з них мешканці міст – 38,8% і сільської місцевості – 61,2%.

За результатами молекулярних досліджень (МД) – моносенсибілізація виявлена у 31,2% випадків, полісенсибілізація у 62,0%, у 6,8% – результати були негативні. Рівень загального IgE (за ALEX) у 63,5% пацієнтів був підвищений ($372,3 \pm 174,1$ kU/L). Визначено, що хворі на АХ найчастіше були сенсибілізовані алергенними білками з родин Beta-Expansin (63,7%), Expansin (53,4%), NPS2 (44,3%), Cysteine protease (42,4%). Порівняльний аналіз сенсибілізаційних профілів продемонстрував подібність за більшістю компонентів причинних алергенів; виняток склали – більша у 1,47 рази сенсибілізація до мажорних компонентів кота Fel d 1 серед пацієнтів Львівської області, а в пацієнтів інших західних областей вірогідно частіша сенсибілізація до компонентів цвілевих грибків Alt a 1 - у 1,70 рази, КДП - Der p 11 у 4,44 рази і мінорних компонентів трав - Phl p 7 у 2,79 рази та Phl p 12 у 2,21 рази. Молекулярний профіль алергенів сільського населення порівняно з мешканцями міст характеризувався вірогідно частішою поширеністю мажорних компонентів трав Phl p 2 на 11,0%, Phl p 1 на 10,9%, полину Art v 1 на 12,7%, цвілевих грибків Alt a 1 на 12,7%, кліщів домашнього пилу (КДП) Der p 1 в 1,17 рази та Der p 11 у 2,17 рази. Натомість, у міських мешканців частіше виявлені мажорні компоненти трав Lol p 1 на 8,30% і кота Fel d 1 на 7,60%. Наявність хронічної EBV-інфекції не впливала на формування сенсибілізаційного профілю алергенів. На основі аналізу сенсибілізаційних профілів алергенів виокремлено регіональні молекулярні ендотипи перебігу різних нозологій АХ та їх симптоматичні пороги сенсибілізації. Визначено, в пацієнтів з АР персистуючим (АРп), АР інтермітуючим (АРі) та БА на тлі активної фази EBV-інфекції порогові значення сенсибілізації були меншими порівняно з пацієнтами з латентною фазою EBV-інфекції і EBV-серонегативними хворими. Створено прогностичні моделі персоніфікованого ризику формування АХ на тлі активної фази EBV-інфекції: для АРп - Phl p 1, Phl p 2, Der f 1, Der f 2, Der p 1, Der p 2, загальна точність 86,5%, $p < 0,001$; для АРі - Phl p 1, Phl p 2, Bet v 1,

загальна точність 75,0%, $p < 0,01$; для БА - Phl p 1, Alt a 1, Fel d 1, Der p 23, загальна точність 84,6%, $p < 0,001$.

Верифікативність діагностики алергопатології визначали на основі порівняльного аналізу результатів ШПТ і мультиплексного визначення sIgE у 52 пацієнтів з АХ. Продемонстровано, що мультиплексний метод діагностики володіє високою точністю виявлення респіраторних алергенів як екстрактів, так і компонентів (чутливість – 100% специфічність – 90%). ШПТ не володіють високою селективністю діагностики за окремими компонентами алергенів, проте за екстрактами для компонентних досліджень виявили чутливість – 95,4% і специфічність 98,8% відносно даних ALEX. Встановлено, що ШПТ є досить точним методом діагностики респіраторних алергенів (Cohen's kappa $> 0,81$ для всіх груп алергенів, крім пилку оливи, *Aspergillus fumigatus* і *Cladosporium herbarum* – 0,61-0,80), що підтверджувало їх значущість як скринінгового способу діагностики сенсibilізації організму. Визначено сильний прямий кореляційний зв'язок між результатами алергодіагностики за двома методами як в цілому, так і за окремими екстрактами алергенів ($p < 0,001$, $r = 0,942778$). При оцінці результатів ШПТ гіперергічна реактивність шкіри частіше виявлена у хворих на АХ з активною фазою EBV-інфекції порівняно з латентною ($p = 0,379$) і EBV-серонегативними особами ($p = 0,204$).

Дослідження впливу EBV на імунозалежні механізми розвитку та перебігу АХ проводили шляхом визначення рівнів вірусних miRNAs (mir-BART-13, mir-BART-15) та miRNAs організму господаря (mir-155, mir-146a). Основні підгрупи: 1А група – хворі на APi на тлі активної фази хронічної EBV-інфекції - 26 осіб; 1Б група - БА на тлі активної фази хронічної EBV-інфекції - 20 осіб; 2А група - хворі на APi на тлі латентної фази хронічної EBV-інфекції - 25 осіб; 2Б група - хворі на БА на тлі латентної фази хронічної EBV-інфекції - 17 осіб. Контрольні підгрупи: 3А група – хворі на APi EBV-серонегативні - 17 осіб; 3Б група - хворі на БА EBV-серонегативні - 11 осіб. У хворих на АХ концентрація BART-13 була вищою в $2,7 * e4$ рази ($p = 0,0001$) в активній фазі та в $2,4 * e3$ ($p = 0,002$) - в

латентній фазі хронічної EBV-інфекції порівняно з контролем. На тлі хронічної EBV-інфекції концентрація BART-13 у хворих на БА виявилась вищою в активній фазі у $2,9 \cdot e1$ рази ($p=0,0001$), а в латентній фазі – в 3,33 рази ($p=0,0052$), ніж у відповідних хворих на APi. Концентрація miR-BART-15 також була підвищеною у хворих на АХ на тлі хронічної EBV-інфекції порівняно з контролем. Однак, статистично значима відмінність виявлена тільки між хворими на БА з активною фазою вірусної персистенції ($p=0,0014$) і EBV-серонегативними хворими. У хворих на БА з активною фазою хронічної EBV-інфекції спостерігався вищий рівень miR-BART-15 у 5,30 рази порівняно з хворими на БА в латентній фазі інфекції. В активній фазі хронічної EBV-інфекції вміст miR-BART-15 у хворих на БА був в 1,91 рази ($p=0,01$), в латентній - у 2,99 рази ($p=0,001$) вищим, ніж у відповідних хворих на APi. У пацієнтів з БА на тлі активної фази хронічної EBV-інфекції рівні miR-BART-13 зворотно корелювали з показниками ОФВ1 ($r=-0,391$) і мали пряму кореляцію з рівнями загального IgE ($r=0,278$) і FeNO ($r=0,287$), що вказувало на роль miR-BART-13 як біомаркера тяжкості перебігу БА з формуванням гіпер-IgE синдрому. У хворих на APi та БА виявлені різновекторні зміни miR-155 і miR-146a залежно від фаз персистенції EBV. У хворих на APi та БА на тлі активної фази хронічної EBV-інфекції концентрація miR-155 була більшою ($p<0,001$) відповідно у 71,6 і 81,3 разів порівняно з латентною фазою та, відповідно в 1,33 та 1,53 разів ($p<0,001$) порівняно з EBV-серонегативними хворими. У хворих на APi та БА з латентною фазою EBV-інфекції рівень miR-155 був, відповідно в 42,9 і 55,8 разів меншим порівняно з EBV-серонегативними ($p<0,001$). У хворих на APi і БА на тлі хронічної EBV-інфекції в активній фазі рівні miR-146a були вищими відповідно в 2,39 і 2,71 рази, а в латентній - відповідно в 2,15 і 2,46 разів ($p<0,01$) порівняно з серонегативними хворими на APi і БА. Як у хворих на APi, так і хворих на БА була відсутня вірогідна різниця між рівнями miR-146a залежно від фази вірусної персистенції ($p>0,05$). У групах дослідження проведено порівняльний аналіз цитокінового профілю. У хворих на APi і БА спостерігався дисбаланс цитокінового профілю з більш

значущими змінами на тлі активної фази хронічної EBV-інфекції, який характеризувався підвищеними рівнями IL-1 β , IL-17 та зниженими рівнями IL-12 та IL-10 порівняно з EBV-серонегативними хворими. При цьому, у хворих на БА рівень IL-33 був вірогідно вищим порівняно з хворими на APi. На тлі активної фази EBV-інфекції як у пацієнтів з APi, так і з БА визначено зворотну кореляцію між miR-146a та IL-12 ($r=-0,445$, $r=-0,239$, відповідно), окрім того, у хворих на БА - пряму кореляцію між miR-155 та IL-33 ($r=0,234$). У пацієнтів як з APi, так і з БА на тлі латентної фази хронічної EBV-інфекції рівні miR-146a зворотно корелювали з концентрацією IFN- γ (APi, $r=-0,335$ і БА, $r=-0,198$). Проведено дослідження продуктів кінцевої глікації (AGEs) в описаних вище групах пацієнтів з APi і БА та в 20 здорових осіб за трьома різними методиками. У всіх хворих на APi та БА на тлі EBV-інфекції рівні AGEs були нижчими порівняно зі здоровими особами. На тлі активної фази EBV-інфекції у хворих на БА визначено зворотну кореляцію AGEs з рівнем IL-33 ($r=-0,404$) та IL-17 ($r=-0,364$), у пацієнтів з APi - зворотну кореляцію AGEs з рівнем IL-17 ($r=-0,478$), що опосередковано вказувало на наявність «стресу AGE-RAGE» і участь EBV в імунопатогенезі його формування.

На заключному етапі досліджували ефективність і безпечність АСІТ з використанням різних способів введення алерговакцини (сублінгвального і підшкірного) з урахуванням імуномодуючої терапії у пацієнтів з активною фазою EBV-інфекції. Оскільки на попередніх етапах роботи було доведено участь EBV, особливо в активній фазі персистенції вірусу в імунних та імунозалежних механізмах розвитку і перебігу АХ, то прийнято рішення провести 3-х місячний курс противірусної терапії інозин пранобексом у 52 пацієнтів з APi та БА на тлі активної фази EBV-інфекції. Результати аналізу проведеної терапії продемонстрували клінічну ефективність – при APi - 71,9%, при БА - 65,0%, противірусну ефективність – 74,1% та імунологічну (зменшення частоти гіпер-IgE синдрому при APi на 27,3% та при БА на 21,7%, стабілізація цитокінів, нормалізація цитотоксичних клітин (CD8⁺, CD16⁺/56⁺) і тенденцію до нормалізації CD19⁺ -лімфоцитів) ефективність.

АСІТ проводили пацієнтам з АРі (n=44) та БА (n=38) на тлі лише латентної фази EBV-інфекції, в т.ч. після курсу противірусної терапії і EBV-серонегативним хворим: хворі на АРі (23 осіб) та БА (22 осіб), які отримували СЛІТ, хворі на АРі (21 осіб) та БА (16 осіб) - отримували СКІТ. Контрольну групу склали 28 відповідних пацієнтів з АРі (n=20) та БА (n=8) на тлі латентної фази EBV-інфекції, які отримували лише медикаментозну терапію (контроль). Попередньо, за результатами МД щодо сенсibilізації до мажорних і мінорних компонентів респіраторних алергенів проведено прогнозування ефективності АСІТ: для 75 (91,4%) хворих - ймовірна висока ефективність, а для 7 (8,60%) осіб – середня. Трьохрічний курс АСІТ з персоніфікованим вибором алерговакцин на підставі МД, незалежно від способів їх введення, продемонстрував високу ефективність, на що вказували: регресія клінічних симптомів за критеріями ВАШ, комбінованої оцінки клінічних симптомів і зменшення потреби у медикаментах (СЛІТ (p=0,0026) і СКІТ (p=0,0023); покращення якості життя за MiniRQLQ (p<0,01); профілактична ефективність (зменшення частоти ГРЗ в ендемічний період року в пацієнтів з БА в 3,34 рази (p=0,004) і хворих на АРі в 3,70 (p=0,019) разів); добра переносимість (локальні побічні реакції типу А спостерігалися на етапі збільшення дози у 8,69% хворих на АРі та 9,09% хворих БА при СЛІТ і в 13,0% пацієнтів з АРі та в 12,5% хворих на БА при СКІТ); зменшення рівня sIgE до мажорних компонентів алергенів (p<0,05). Показано, що динаміку рівнів ІІ-33 можна використовувати для корекції лікування і тривалості АСІТ у пацієнтів з БА. Динаміку співвідношення sIgE/IgE можна рекомендувати для визначення тривалості проведення АСІТ у пацієнтів з полісенсibilізацією. Підтверджено, що визначення рівнів загального сироваткового IgE не мають достовірної діагностичної значимості як біомаркерів імунологічної відповіді на АСІТ.

На підставі проведених досліджень запропоновано алгоритм ведення хворих на АРі та БА з хронічною EBV-інфекцією, який необхідно враховувати практичним лікарям у призмі персоніфікованої медицини.

Ключові слова: алергічні хвороби, хронічна Епштейна-Барр вірусна інфекція, miR-BART-13, miR-BART-15, miR-155, miR-146a, AGEs, цитокіни, молекулярний профіль сенсibiliзації, протівірусна терапія, алерген-специфічна імунотерапія.

ABSTRACT

Zubchenko S.O. Allergic diseases and chronic Epstein-Barr virus infection: pathogenesis, diagnostic approaches and therapeutic tactics of patient management. – Manuscript.

Thesis for obtaining a scientific degree of Doctor of Medical Sciences by specialty 14.03.08 “Immunology and allergology” – Danylo Halytsky Lviv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Lviv; V. N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine, Kharkiv, 2021.

This thesis focuses on advancement in studying the effect of Epstein-Barr virus (EBV) on the immune and immune-dependent mechanisms of allergic diseases, optimization of diagnostic and therapeutic tactics for patients with allergic diseases and chronic EBV-infection.

Thus, examination of 858 patients with prior stratification for the presence of allergic symptoms was conducted in different allergological centers of four western regions of Ukraine. According to screening of clinical and laboratory data, criteria of inclusion/exclusion, an experimental group was formed on the basis of the Department of Clinical Immunology and Allergology, which included 365 patients with allergic diseases, among them 150 (41.1%) females and 215 (58.9%) males aged 32.4 ± 7.5 (from 18 to 52 years old). According to the criteria of international recommendations and protocols of the Ministry of Health of Ukraine, those patients were diagnosed with various allergic diseases: allergic rhinitis (AR) - 32.3%, bronchial asthma (BA) - 15.9%, atopic dermatitis - 12.6%, spontaneous urticaria - 20.8%, of which comorbid allergopathology was in 12,0% of cases.

All patients had skin prick tests (SPT) performed. 95.5% of individuals were tested positive, 69.0% were diagnosed with polysensitization, 26.0% had monosensitization with prevalence of sensitization to pollen allergens (85.7%, 37.9%), household allergens (58.3%, 31.6%) and epidermal allergens (52.0%, 17.9%). Increased level of total IgE was found in 66.0% of individuals with mean values 387.3 ± 155.4 kU/L. In 34.0% of patients with allergic diseases, the level of total IgE was within normal ranges, even with positive SPT. It demonstrated that IgE level determining without conduction of specific allergy investigations was not informative for primary screening of patients with allergic diseases.

Based on serological investigations, it was determined that among patients with allergic diseases incidence of EBV constituted 89.6%, 10.4% of individuals were EBV-seronegative. According to the data of molecular and genetic investigations, performed in three biological media (blood, saliva, oropharyngeal mucosa), active phase (DNA "+") of chronic EBV-infection was revealed in 48.9% of patients with allergic diseases, predominantly among females and residents of rural regions, and latent phase (DNA "-") – in 51.1% of patients with allergic diseases. It has been analyzed that patients with active phase of EBV-infection more frequently had signs of breathlessness – by 1.71 times, cough – by 1.48 times, tightness in the thorax – by 1.36 times, eosinophilia in the blood – by 1.17 and in nasocytogram – by 1.19. Hyper-IgE syndrome was also more common by 1.41 times; higher levels of total IgE ($p < 0.05$), more evident changes in respiratory function and signs of secondary immune impairments were observed. They included acute respiratory infections (8 and more times per year) in 72.2% of the individuals, long-lasting subfebrile temperature in 64.2%, periodic fever in 7.29%, pain in the joints and muscles in 85.1%, general weakness in 69.3%, early fatigue in 57.6%, headache and dizziness in 73.7% etc. Considerable incidence of chronic EBV-infection and detected changes of clinical and laboratory data in patients with allergic diseases, especially combined with active phase of the virus, confirmed significance of our research

and indicated the probable impact of EBV on the immunopathogenesis of development and course of allergic diseases.

To study the peculiarities of the molecular profile of allergens in patients with allergic diseases and chronic EBV-infection, a multicomponent investigation of specific IgE was conducted on 263 patients of experimental group who were the residents of western regions of Ukraine (Lviv, Ternopil, Volyn, Ivano-Frankivsk regions), of which 38.8% were urban residents and 61.2% from rural areas.

According to the results of molecular investigation (MD) monosensitization was detected in 31.2% of cases, polysensitization in 62.0% and 6.8% were tested negative. The level of total IgE (according to ALEX) in 63.5% of patients was elevated (372.3 ± 174.1 kU/L). It was determined that patients with allergic diseases were most often sensitized by allergenic proteins from the families Beta-Expansin (63.7%), Expansin (53.4%), NPS2 (44.3%) and Cysteine protease (42.4%). Comparative analysis of molecular profiles demonstrated similarity of causative allergens by most components except for higher prevalence of components Fel d 1 by 1.47 times among patients of Lviv oblast, and patients from other western regions with higher prevalence of mold components of Alt a 1 by 1.70 times higher, house dust mites (HDM) - Der p 11 by 4.44 times and minor components of grass Phl p 7 by 2.79 times and Phl p 12 by 2.21times.

The molecular profile of allergens of the rural population compared to urban residents was characterized by a significantly higher prevalence of major components of such grass as Phl p 2 by 11.0%, Phl p by 10.9% 1, wormwood Art v 1 by 12.7%, mold Alt a 1 by 12.7%, house dust mites Der p 1 by 1.17 times and Der p 11 by 2.17 times. On the other hand, major components of Lol p 1 grass by 8.30% and cat Fel d 1 by 7.60% were more often found in urban residents. The presence of chronic EBV-infection did not affect the formation of the molecular profile.

Based on the analysis of molecular profiles, regional molecular endotypes of different nosologies of allergic diseases and their symptomatic sensitization

thresholds were differentiated. It was determined that in patients with persistent allergic rhinitis ARp, intermittent allergic rhinitis ARi and BA with active phase of EBV-infection, the level of symptomatic thresholds of sensitization was lower compared to patients with latent phase of EBV-infection and EBV-seronegative patients. Prognostic models of personalized risk of AD formation with active phase of EBV infection were created: for ARp - Phl p 1, Phl p 2, Der f 1, Der f 2, Der p 1, Der p 2, where overall accuracy constitutes 86.5%, $p < 0.001$; for ARi - Phl p1, Phl p 2, Bet v 1 overall accuracy is 75.0%, $p < 0,01$; for BA - Phl p 1, Alt a 1, Fel d 1, Der p 23 overall accuracy is 84.6%, $p < 0,001$.

Verification of allergopathy diagnostics was determined on the basis of comparative analysis of SPT and multicomponent identification of sIgE in 52 patients with allergic diseases. It has been demonstrated that multicomponent method is characterized by high accuracy in determining respiratory allergens of both extracts and components (sensitivity – 100 % specificity – 90%). Skin prick tests do not possess high selectivity of diagnostics by discrete components of allergens; however, sensitivity – 95.4% and specificity – 98.8%, according to ALEX data, was revealed by extracts for component investigations. It has been established that SPT are a rather accurate method of diagnosing respiratory allergens (Cohen's kappa > 0.81 for all groups of allergens, except for olive pollen, *Aspergillus fumigatus* and *Cladosporium herbarum* – 0.61-0.80), which confirmed their significance as a screening method of diagnosing body sensitization. Correlation analysis of the results of two methods demonstrated significant direct correlation with high accuracy $p < 0.001$, both in general and by discrete extracts of allergens $r = 0.942778$. When assessing the results of SPT, hyperergic reactivity of the skin was more often detected in patients with allergic diseases in active phase of EBV-infection compared to those with latent phase ($p = 0.379$) and EBV-seronegative individuals ($p = 0.204$).

Investigation of EBV effect on the immune-dependent mechanisms of allergic diseases development were performed by determining the levels of viral miRNAs (mir-BART-13, mir-BART-15) in patients with AR and BA. Main subgroups: 1A group - patients with ARi and active phase of chronic EBV

infection - 26 people; Group 1B – with BA and active phase of chronic EBV infection - 20 people; Group 2A - patients with ARi and latent phase of chronic EBV infection - 25 people; Group 2B - patients with BA and latent phase of chronic EBV infection - 17 people. Control subgroups: 3A group - patients with ARi, EBV-seronegative - 17 people; 3B group - patients with BA, EBV-seronegative - 11 people. In patients with ARi and BA, the concentration of BART-13 was 2.7×10^4 times higher ($p = 0.0001$) in the active phase and 2.4×10^3 ($p = 0.002$) - in the latent phase of chronic EBV infection compared with the control group. In patients with BA and chronic EBV infection, the concentration of BART-13 was higher in the active phase by 2.9×10^1 times ($p = 0.0001$), and in the latent phase - by 3.33 times ($p = 0.0052$) than in the corresponding patients with ARi. The concentration of miR-BART-15 was also elevated in patients with allergic diseases in the chronic EBV infection compared with the control group. However, a statistically significant difference was found only between patients with asthma in the active phase of viral persistence ($p = 0.0014$) and EBV-seronegative patients. Patients with BA in the active phase of chronic EBV infection had a higher level of miR-BART-15 by 5.30 times compared with patients with BA in the latent phase of infection. In the active phase of chronic EBV infection, the content of miR-BART-15 in patients with BA was 1.91 times ($p = 0.01$), in the latent – was 2.99 times ($p = 0.001$) higher than in the corresponding patients on the ARi. In patients with BA in the active phase of chronic EBV-infection, miR-BART-13 levels were inversely correlated with FEV1 ($r = -0.391$) and had a direct correlation with levels of total IgE ($r = 0.278$) and FeNO ($r = 0.287$), indicating the role of miR-BART-13 as a biomarker of the severity of BA with the formation of hyper-IgE syndrome.

In patients with ARi and BA were detected various vector changes of miR-155 and miR-146a depending on the persistence phases of EBV. In patients with ARi and BA in the active phase of chronic EBV infection, the concentration of miR-155 was higher ($p < 0.001$) by 71.6 times and by 81.3 times, respectively, compared with the latent phase, and respectively, by 1.33 times and by 1.53 times ($p < 0.001$) compared with EBV-seronegative patients. In patients with ARi

and BA in the latent phase of chronic EBV infection, the level of miR-155 was, respectively, by 42.9 times and by 55.8 times lower compared with EBV-seronegative patients ($p < 0.001$). In patients with ARi and BA in the active phase of chronic EBV infection, the levels of miR-146a were higher by 2.39 and 2.71 times, respectively, and in the latent - by 2.15 and 2.46 times, respectively ($p < 0.01$) compared with EBV-seronegative patients with ARi and BA. Both groups of patients with ARi and asthma did not have a significant difference between miR-146a levels depending on the phase of viral persistence ($p > 0.05$).

A comparative analysis of the cytokine profile was performed in the study groups. Patients with ARi and BA had a cytokine profile imbalance with more significant changes in the active phase of chronic EBV infection, which was characterized by elevated levels of IL-1 β , IL-17 and decreased levels of IL-12 and IL-10 compared with EBV-seronegative patients. At the same time, in patients with asthma the level of IL-33 was probably higher compared with patients with ARi. Against in the active phase of chronic EBV infection in both patients with ARi and BA, an inverse correlation was found between miR-146a and IL-12 ($r = -0.445$, $r = -0.239$, respectively), in addition, in patients with asthma - direct correlation between miR-155 and IL-33 ($r = 0.234$). In patients with both ARi and BA in the latent phase of chronic EBV infection, miR-146a levels were inversely correlated with the concentration of IFN- γ (ARi, $r = -0.335$ and BA, $r = -0.198$).

Investigation of advanced glycation end-products (AGEs) was performed in experimental groups of patients with ARi, BA and 20 healthy individuals according to three different techniques. In all patients with allergic diseases and chronic EBV infection, the levels of AGEs were lower compared to healthy individuals. Against in the active phase of chronic EBV infection in patients with BA, an inverse correlation of AGEs with the level of IL-33 ($r = -0.404$) and IL-17 ($r = -0.364$), in patients with ARi - an inverse correlation of AGEs with the level of IL-17 ($r = -0.478$), which indirectly indicated the presence of "stress AGE-RAGE" and the participation of EBV in the immunopathogenesis of its formation.

Finally, assessment of AIT efficacy and safety was performed by means of sublingual and subcutaneous methods after immunomodulatory therapy in patients with active phase of EBV-infection. As the impact of EBV was proved in the previous stages of work and especially in the active phase of virus in immune and immunodependent mechanisms of allergic diseases development and course, a 3-month course of antiviral therapy with inosine pranobex in 52 patients with ARi and BA in active phase of EBV-infections was prescribed. The results of the analysis of the therapy showed clinical efficacy - 71.9% (ARi), 65.0% (BA), antiviral efficacy - 74.1% and immunological (reduction of hyper-IgE syndrome incidence - by 27.3% (ARi), by 21.7% (BA), stabilization of cytokines, normalization of cytotoxic cells (CD8⁺, CD16⁺ / 56⁺) and the tendency to normalize CD19⁺ lymphocytes) efficacy. AIT was performed on patients with ARi (n=44), BA (n=38) only in the latent phase of EBV-infection and EBV-seronegative patients: ARi (n=23) and BA (n=22) patients received SLIT; ARi (n=21) and BA (n=16) patients received SKIT, group 3 - 28 patients received only drug therapy (control group). Previously, according to the results of MD on sensitization to major and minor components of respiratory allergens, the effectiveness of AIT was predicted: for 75 (91.4%) patients efficiency was high, and for 7 (8.60%) people it was medium.

A three-year course of AIT with a personified choice of allergy shots based on molecular investigations irrespective of administration methods, demonstrated high efficacy, which was confirmed by regression of clinical symptoms according to VAS criteria, combined assessment of clinical symptoms and reduced need in medicine (SLIT (p=0.0026) and SCIT (p=0.0023); improvement of life quality according to MiniRQLQ (p<0.01); preventive efficacy (decrease by 3.34 times (BA) and 3.70 times (ARi) of cases of respiratory infectious diseases in endemic season); high tolerability in 81.3% for SLIT and 76.7% for SCIT; safety (y 8.69% (ARi) and 9.09% (BA) of local reactions in SLIT and в 13.0% (ARi) and 12.5% (BA) in SCIT); decrease in sIgE level to major components of allergens (p<0.05). Elevated level of IL-33 can be a prognostic marker of BA complications, which can be used for correction of treatment and duration of AIT in respective patients.

Dynamics of sIgE/IgE correlation can be recommended for determining the duration of AIT conduction in patients with polysensitization. It has been confirmed that determining the levels of total serum IgE does not have a significant diagnostic value as biomarkers of immunological response to AIT.

Taking into account conducted investigations, algorithm for management of patients suffering from ARi, BA and chronic EBV-infection has been suggested, which should be considered by a practitioner in terms of personified medicine.

Key words: allergic diseases, chronic Epstein-Barr virus infection, mir-BART-13, mir-BART-15, mir-155, mir-146a, AGEs, cytokines, molecular profile of sensitization, antiviral therapy and allergen-specific immunotherapy.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ***Наукові праці у наукових фахових виданнях України:***

1. Чоп'як ВВ, **Зубченко СО**, Пасічнюк ІП. Аналіз поширеності гіпер-IgE-синдрому серед практично здорових осіб юнацького віку. Вісн проблем біології і медицини. 2014;3(1(110)):380–6. *(Здобувачем проведено аналіз літературних даних, їх систематизування, аналіз та узагальнення результатів дослідження, написання статті).*

2. **Зубченко СО**, Горбаль НМ. Особливості перебігу мікст-герпесвірусних інфекцій. Проблеми військ охорони здоров'я [зб. наук. пр.]. 2015;44(2):148–52. *(Здобувачем проведено аналіз літературних даних, їх обговорення і систематизування, написання статті).*

3. **Зубченко СО**, Юр'єв СД. Оцінка діагностичних критеріїв у пацієнтів з різними клініко-лабораторними проявами сенсibiliзації до кліщів домашнього пилу та прогнозування ефективності алерген-специфічної імунотерапії на підставі алергокомпонентної діагностики. Імунологія та алергологія: наука і практика. 2015;2:96–106. *(Здобувачем проведено аналіз літературних даних, їх систематизування, призначено лікування, клінічне спостереження в динаміці, статистична обробка даних, написання статті).*

4. Чоп'як ВВ, **Зубченко СО**, Потьомкіна ГО. Гіпер-IgE-синдром у практиці лікаря-алерголога та імунолога. Астма та алергія. 2016;2:16–20. *(Здобувачем проведено аналіз літературних даних, їх обговорення і систематизування, написання статті).*

5. **Зубченко СО**, Юр'єв СД, Ликова МА. Компонентний підхід до диференційної діагностики «небажаних» реакцій на продукти харчування. Актуал проблеми сучас медицини: Вісн Укр мед стоматол акад. 2016;4(56):116–20. *(Здобувачем проведено аналіз літературних даних, їх систематизування, аналіз анамнестичних і клінічних даних, статистична обробка даних, написання статті).*

6. Гаріб В, **Зубченко С**, Чоп'як В, Гаєвська В, Гаєвський В. Молекулярний огляд сенсibiliзації до пилку бур'янів і можливості його

клінічного запровадження в Україні для вибору оптимальної алергоімунотерапії. Журн вушних, носових і горлових хвороб. 2016;6:28–41. *(Здобувачем проведено аналіз літературних даних, їх систематизування, призначено лікування, клінічне спостереження в динаміці, статистична обробка даних, написання статті).*

7. **Зубченко СО, Чоп'як ВВ.** Клінічно-лабораторні особливості перебігу хронічної М. Епштейна – І. Барр вірусної інфекції в активній фазі у пацієнтів з алергічними хворобами. Львів клін вісн. 2018;4(24):14–20. *(Здобувачем проведено аналіз літературних даних, їх обговорення, спостереження і робота з пацієнтами, створення баз даних, статистична обробка, написання статті).*

8. **Зубченко СО, Маруняк СР.** Оцінювання якості життя пацієнтів із пилковою алергією до та після курсу сублінгвальної імунотерапії. Патологія. 2018;2(43):201–15. doi: 10.14739/2310-1237.2018.2.141395. *(Здобувачем проведено аналіз літературних даних, їх систематизування, спостереження і робота з пацієнтами, аналіз та узагальнення результатів дослідження, написання статті).* (**Web of Science**).

9. **Зубченко СО, Шарикадзе ОВ.** Сучасний підхід до діагностики та алерген-імунотерапії пацієнтів з весняним полінозом. Зб наук пр співробітників НМАПО ім П Л Шупика. 2018;32:385–96. *(Здобувачем проведено аналіз літературних даних, їх систематизування, призначення лікування і спостереження в динаміці за пацієнтами, аналіз та узагальнення результатів дослідження, написання статті).*

10. **Zubchenko SO, Sharikadze O.** Analysis of sensitization features to weed pollen and efficacy of allergen immunotherapy in patients of the Central and Western regions in Ukraine [Internet]. Світ медицини та біології. 2018;4(66):56–62. [cited 2019 Oct 10]. Available from: <https://cyberleninka.ru/article/n/analysissensitization-features-to-weed-pollen-and-efficacy-of-allergen>. *(Здобувачем проведено аналіз літературних даних, їх систематизування, написання статті та підготовці до друку).* (**Scopus**)

11. **Zubchenko SO**, Chopyak VV, Havrylyuk AM, Potemkina GO, Lomikovska MP. Investigation of miR-BART 13 and 15 in patients with allergopathy in combination with chronic Epstein-Barr viral infection [Internet]. Світ медицини та біології. 2019;15(2(68)):54–60 [cited 2019 Dec 20]. Available from: <https://womab.com.ua/en/smb-2019-02/7820> (Здобувачем проведено аналіз літературних даних, їх обговорення, аналіз та узагальнення результатів дослідження, написання статті). (Scopus).

12. **Зубченко СО**, Маруняк СР. Особливості синтезу IL27 та IL33 у пацієнтів з алергопатологією на тлі хронічної Епштейна-Барр вірусної інфекції в активній і латентній фазах. Актуал проблеми транспорт медицини. 2019;1(55):92–9. (Здобувачем проведено аналіз літературних даних, їх систематизування, аналіз та узагальнення результатів дослідження, написання статті).

13. **Зубченко СО**, Кріль ЙІ, Чопяк ВВ. Дослідження патогенезу алергічного запального процесу за участю цитокінів IL17 та IL23 у пацієнтів з хронічною персистенцією вірусу Епштейна-Барр в активній і латентній фазах. Астма та алергія. 2019;4:31–6. doi: 10.31655/2307-3373 (Здобувачем проведено аналіз літературних даних, їх систематизування, аналіз та узагальнення результатів дослідження, написання статті).

14. **Зубченко СО**, Шарікадзе ОМ, Охотнікова ОМ, Єрмоєнко ГВ, Білоус ВМ, Бездітко ТВ. Регіональні особливості сенсibiliзації та ефективність сублінгвальної імунотерапії при алергії до бур'янів в Україні. Укр журн медицини, біології та спорту. 2019;4(5(21)):135–141. doi: 10.26693/jmbs04.05.135 (Здобувачем проведено аналіз літературних даних, призначення лікування і аналіз результатів дослідження, написання статті).

15. **Зубченко С**, Чопяк В, Колінковський О, Юр'єв С, Шарікадзе О. Порівняльний аналіз альтернативних методів діагностики профілю сенсibiliзації пацієнтів Західного регіону України. Імунологія та алергологія: наука і практика. 2019;3:45–59. (Здобувачем проведено аналіз літературних даних, виконання тестів *in vivo*, створення баз даних, статистична обробка, написання статті).

16. **Зубченко СО**, Маруняк С, Ломіковська М. Дослідження впливу хронічної Епштейна-Барр вірусної інфекції на рівень експресії miR-146A та miR-155 у пацієнтів з алергопатологією. Укр журн медицини, біології та спорту. 2019;4(20):77–83. doi: 10.26693/jmbs04.04.077 *(Здобувачем проведено аналіз літературних даних, їх систематизування, аналіз та узагальнення результатів дослідження, написання статті).*

17. **Зубченко СО**. Особливості експресії miR-146a та miR-155 у пацієнтів з алергічними хворобами на тлі хронічної Епштейна-Барр вірусної інфекції. Актуал проблеми транспорт медицини. 2020;4(62):51–6. doi: <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.2612873>

18. **Зубченко СО**. Особливості синтезу кінцевих продуктів глікації у пацієнтів з алергічними хворобами на тлі хронічної Епштейна-Барр вірусної інфекції. Вісн морської медицини. 2020;4(89):62–71.

19. **Зубченко СО**. Дослідження ефективності алергенімунотерапії у пацієнтів з алергічним ринітом. Актуал проблеми сучас медицини: Вісн Укр мед стоматол акад. 2020;20(4(72)):48–53. doi: 10.31718/2077-1096.20.4.48.

20. **Зубченко СО**, Гайдучок ІГ, Юр'єв СД, Чопяк ВВ. Оцінка клінічної ефективності алергенімунотерапії у пацієнтів з алергічними хворобами. Імунологія та алергологія: наука і практика. 2020;3-4:71–9. doi:10.37321/immunology.2020.3-4-08 *(Здобувачем проведено аналіз літературних даних, їх систематизування, клінічне спостереження в динаміці, статистична обробка даних, призначено лікування, написання статті).*

Наукові праці у провідних наукових виданнях інших держав:

21. **Zubchenko SO**, Yuryev SD. Assessment diagnostic criteria in patients with different clinical and laboratory manifestations of sensitization to house dust mites efficiency and forecasting allergen specific immunotherapy based on allergies component diagnostic. Int Rev Allergol Clin Immunol Family Med. 2015;21(4):153–60. *(Здобувачем проведено аналіз літературних даних, їх*

систематизування, призначено лікування, клінічне спостереження в динаміці, статистична обробка даних, написання статті).

22. **Zubchenko SO**, Yuryev SD. Allergy to pets: differential approaches to selection of AIT prescription with due account of component studies. J Med Dent Sci Res. 2016;4:29–35. *(Здобувачем проведено аналіз літературних даних, їх систематизування, призначено лікування, клінічне спостереження в динаміці, статистична обробка даних, написання статті).*

23. **Зубченко СО**, Маруняк СР. Вплив герпесвірусних інфекцій на формування алергопатології. East Eur Sci J. 2016;10:15–20. *(Особистий внесок здобувача: участь в обговоренні літературних даних, аналіз і систематизування даних власних досліджень, статистична обробка даних, написання статті).*

24. **Зубченко СО**, Юр'єв СД, Маруняк СР. Молекулярна алергодіагностика як метод диференційного підходу до вибору алергоімунотерапії при алергії на домашніх тварин. Sci Educ New Dimen: Nat Tech Sci. 2016;4(10(91)):21–8. *(Здобувачем проведено аналіз літературних даних, їх систематизування, призначено лікування, клінічне спостереження в динаміці, статистична обробка даних, написання статті).*

25. **Zubchenko S**, Chopyak V, Gubska O, Yuryev S, Pineda F. Peculiarities of allergy to tree pollen and approaches to diagnosis and allergen immunotherapy in patients – residents of Lviv region. IJES. 2017;6(9):78–83. doi: 10.9790/1813-0609017883. *(Здобувачем проведено аналіз літературних даних, їх систематизування, призначено лікування, клінічне спостереження в динаміці, статистична обробка даних, написання статті).*

26. **Zubchenko S**, Maruniak S, Yuriev S, Moskoenko O. Molecular approach to optimal choice of specific immunotherapy of patients with sensitization to weed pollen allergens. J Med Sci Clin Res. 2017;5(9):28311–16. doi: 10.18535/imscr/v5i9.157. *(Здобувачем проведено аналіз літературних даних, їх систематизування, призначено лікування, статистична обробка даних, написання статті).*

27. Sharikadze O, **Zubchenko S**, Maruniak S, Yuriev S. Investigation of protective effects of synbiotics on allergopathy formation [Internet]. Georgian Med News. 2018;(280-281):90–94 [cited 2019 June 07]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30204102/> (*Здобувачем проведено аналіз літературних даних, їх систематизування, статистична обробка даних, підготовка статті до друку*). (**Scopus**).

28. **Zubchenko S**, Maruniak S, Sharikadze O. Allergen component testing – a new era in diagnostics of patients with pollen allergy [Internet]. Wiad Lek. 2019;72(3):391–4 [cited 2020 Jan 15]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31050986/> (*Здобувачем проведено аналіз літературних даних, призначено лікування, клінічне спостереження в динаміці, статистична обробка даних, написання статті*). (**Web of science**).

29. **Zubchenko S**, Potemkina G, Havrylyuk A, Lomikovska M, Sharikadze O. Analysis of the level of cytokines with antiviral activity in patients with allergopathology in active and latent phases of chronic persistent Epstein-Barr infection [Internet]. Georgian Med News. 2019;4(289):158–62 [cited 2019 Sept 18]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31215899/> (*Здобувачем проведено аналіз літературних даних, їх систематизування, статистична обробка даних, написання статті*). (**Scopus**).

30. **Zubchenko S**, Maruniak S, Yuriev S, Sharikadze O. Peculiarities of miR-146a and miR-155 expression in patients with allergopathy in combination with chronic Epstein-Barr virus infection in latent and active phases [Internet]. Georgian Med News. 2019;5(290):69–73 [cited 2019 Nov 9]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31322518/> (*Здобувачем проведено аналіз літературних даних, їх систематизування, статистична обробка даних, написання статті*). (**Scopus**).

31. **Zubchenko S**, Potemkina G, Chopyak V, Lishchuk-Yakymovych K. Correlation between miR-146a and miR-155 levels and concentration of cytokines in patients with allergopathy in chronic persistence of Epstein-Barr virus infection. J Educ Health Sport. 2019;9(10):230–245. doi: 10.5281/zenodo.3520935.

(Здобувачем проведено аналіз літературних даних, їх систематизування, статистична обробка даних, написання статті).

32. Duda, L., Okhotnikova, O., Sharikadze, O., **Zubchenko, S.** Comparative analysis of prevalence of the most common allergy diseases in children of the kyiv region (ukraine) [Internet]. Georgian Med News. 2019;6(291):53–58 [cited 2019 Jan 22]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31418731/> *(Особистий внесок здобувача: участь в обговоренні та аналізі літературних даних, їх систематизуванні, статистична обробка даних).* (Scopus).

Наукові праці апробаційного характеру (тези доповідей на наукових конференціях) за темою дисертації:

33. **Зубченко СО, Потьомкіна ГО.** Клініко-імунологічні особливості перебігу герпесвірусних інфекцій в імунокомпрометованих осіб. В: Хронічні неінфекційні захворювання: заходи профілактики і боротьби з ускладненнями. Матеріали наук-практ конф; 2015 Лист 2; Харків. Харків: Нац ун-т терапії імені Л. Т. Малої НАМН України; 2015. С. 222. *(Здобувачем сформульовані задачі і проведено дослідження, статистична обробка результатів, написання тез).*

34. **Зубченко СО, Потьомкіна ГО.** Роль молекулярної діагностики у пацієнтів з алергією на кліщі домашнього пилу (клінічний випадок перехресної харчової алергії). В: Матеріали 14^{го} з'їзду ВУЛТ: VI конгресу під-сх Європейського мед форуму; 2015; Одеса. Одеса; 2015. С. 328. *(Здобувачем сформульовані задачі і проведено дослідження, статистична обробка результатів, написання тез).*

35. **Zubchenko SO.** The role of molecular diagnostics for patients with allergy to mites of the house dust. Food allergy training course. In: El Escorial [abstr.]; 2015 Sep 24-26; Madrid. Madrid; 2015. P. 27.

36. **Zubchenko S, Chopyak V.** Association of viral infections with allergic manifestations in adults. В: Матеріали міжнар наук конгресу ЕААСІ; 2016 Jun 11-15; Vienna. Vienna; 2016. P. 453. *(Здобувачем сформульовані задачі і проведено дослідження, статистична обробка результатів, написання тез).*

37. **Zubchenko SO**, Lomikovska MP. Effectiveness of molecular diagnostics in the context of polyvalent sensitization. In: 4th European Congress of Immunology; 2016 Oct 13-15; Vienna. Vienna; 2016. P. 99. *(Здобувачем сформульовані задачі і проведено дослідження, статистична обробка результатів, написання тез).*

38. **Зубченко СО**, Потьомкіна ГО, Ломіковська МП. Дослідження асоціативних зв'язків хронічної Епштейна-Барр вірусної інфекції в стадії реплікативної активності у пацієнтів з алергопатологією. В: Епідеміологія, імунопатогенез, діагностика та лікування хламідіозу і TORCH-інфекцій. Матеріали наук-практ конф; 2016 Лист 23-24; Київ. Київ; 2016. С. 10–11. *(Особистий внесок здобувача: участь у формулюванні задач і проведенні дослідження, статистична обробка результатів, написання тез).*

39. **Зубченко СО**, Ліщук-Якимович ХО, Гаєвська ВЮ, Пукаляк РМ. Імунодефіцитні порушення пов'язані з герпесвірусною інфекцією 4,5,6 типів у хворих з системними захворюваннями сполучної тканини. В: Епідеміологія, імунопатогенез, діагностика та лікування хламідіозу і TORCH-інфекцій. Матеріали наук-практ конф; 2016 Лист 23-24; Київ. Київ; 2016. С. 13. *(Здобувачем сформульовані задачі і проведено дослідження, статистична обробка результатів, написання тез).*

40. **Зубченко СО**, Маруняк СР. Сучасні підходи до алерген-специфічної імунотерапії пацієнтів з алергією до kota. В: Пріоритети розвитку медичних наук у ХХІ столітті. Матеріали наук-практ конф; 2016 Бер 18-19; Одеса. Одеса; 2016. С. 36–39. *(Здобувачем сформульовані задачі і проведено дослідження, статистична обробка результатів, написання тез).*

41. **Zubchenko S**, Maruniak S. Approaches to molecular diagnosis of allergy to pollen of weeds [Internet]. Allergy. 2017;72(103 Special Issue: Abstracts from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology Congress; 2017 Jun 17-21; Helsinki, Finland):805 [cited 2020 March 20]. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/all.13249> *(Здобувачем сформульовані задачі і проведено дослідження, статистична обробка результатів, написання тез).* (**Web of science**).

42. **Зубченко СО**, Маруняк СР. Підходи до молекулярної діагностики алергії до пилку бур'янів. В: Здобутки клінічної та експериментальної медицини. Матеріали наук-практ конф, присвяч 60-річчю ТДМУ; 2017 Черв 14; Тернопіль. Тернопіль; 2017. С. 195–6. *(Здобувачем сформульовані задачі і проведено дослідження, статистична обробка результатів, написання тез).*

43. **Зубченко СО**. Сенсibiliзація до ясеня у хворих на алергічний риніт та бронхіальну астму. В: Нові досягнення в імунології та алергології. Матеріали наук-практ конф; 2017 Трав 22; Київ. Київ; 2017. С. 23.

44. **Зубченко СО**, Юр'єв СД, Мазур МВ. Компонентний підхід до діагностики випадків харчової анафілаксії у пацієнтів з пилковою алергією. В: 16^й з'їзд ВУЛТ. Матеріали наук-практ конф; 2017 Жов 1; Кам'янець-Подільський; Кам'янець-Подільський; 2017. С. 206–207. *(Здобувачем сформульовані задачі і проведено дослідження, статистична обробка результатів, написання тез).*

45. **Zubchenko S**, Chopyak V, Garib V, Alcover J, Yureiv S. Diagnosis and treatment of allergic patients to tree pollen in Lviv region, Ukraine [Internet]. Allergy. 2017;72(103 Special Issue: Abstracts from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology Congress; 2017 Jun 17-21; Helsinki, Finland):804 [cited 2020 March 25]. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/all.13249> *(Здобувачем сформульовані задачі і проведено дослідження, статистична обробка результатів, написання тез).* (**Web of science**).

46. **Zubchenko S**. Molecular approach to optimal choice of specific immunotherapy of patients with sensitization to weed pollen allergens [Internet]. In: Allergy Asthma Clin Immunol. Abstr of 11th Intern Conference; 2017 Sep 6-7; Edinburgh. Edinburgh; 2017. P. 73.

47. **Зубченко С**. Особливості молекулярних профілів пацієнтів з алергією – мешканців міста Львова і Львівської області. Proc Shevchenko Sci Soc Med Sci 2018;54(2):60–66. doi: 10.25040/ntsh2018.02.060.

48. **Zubchenko S**, Lomikovska M, Lishchuk-Yakymovych K. Peculiarities of the Epstein-Barr virus prevalence among patients with pollen allergy [Internet].

Allergy. 2018;73(105 Special Issue: Abstracts from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology Congress; 2017 May 26-30; Munich, Germany):583 [cited 2019 Jun 21]. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/all.13539> *(Здобувачем сформульовані задачі і проведено дослідження, статистична обробка результатів, написання тез)*. (**Web of science**).

49. **Зубченко СО**, Маруняк СР, Юр'єв СД, Головин РР. Особливості діагностики алергії до кліщів домашнього пилу. В: Імунологія та алергологія: наука і практика. Матеріали III нац конгресу з імунології, алергології та імунореабілітації; 2018 Квіт 17-19; Дніпро. Дніпро; 2018. С. 34–35. *(Здобувачем сформульовані задачі і проведено дослідження, статистична обробка результатів, написання тез)*.

50. **Zubchenko S**, Lomikovska M, Chopyak V. Respiratory allergy and herpesvirus infections of the 4th and 6th types. In: 5 years INUNIMAI and 4th Training for Trainers of International Network of Universities for Molecular Allergology and Immunology [abstr]; 2018 Feb 21-23; Vienna, Austria. Vienna; 2018. P. 56. *(Здобувачем сформульовані задачі і проведено дослідження, статистична обробка результатів, написання тез)*.

51. **Zubchenko S**, Maruniak S, Sharikadze O. Ragweed sensitization in allergic patients in the Western and Central parts of Ukraine: diagnosis and efficacy of sublingual immunotherapy. In: XIV days of pollen allergy in Krakow. Biodiversity, scientific conference [abstr]; 2018 May 18-19; Krakow. Krakow; 2018. P. 45. *(Здобувачем сформульовані задачі і проведено дослідження, статистична обробка результатів, написання тез)*.

52. **Zubchenko S**, Sharikadze O. Clinical and Laboratory features of patients with allergopathology on the background of chronic Epstein-Barr virus infection. In: 2nd European Congress on Vaccines and Allergy [abstr]; 2019 July 11-12; Prague. Prague; 2019. P. 32. *(Здобувачем сформульовані задачі і проведено дослідження, статистична обробка результатів, написання тез)*.

53. Yuriev SD, Chopyak VV, Gashinova EM, Kasianenko H, Goncharuk S, Marushko I, **Zubchenko S**, Sharikadze O, Bezdetko T, Moskovento O,

Kolesnikova O Molecular profile of patients with allergopathology in different regions of Ukraine by the results of ALEX investigation [Internet]. Allergy. 2019;74(106 Special Issue: Abstracts from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology Congress; 2019 June 01-05; Lisbon, Portugal):629 [cited 2019 Jul 08]. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/all.13961> *(Здобувачем сформульовані задачі і проведено дослідження, статистична обробка результатів, написання тез)*. (**Web of science**).

54. Sharikadze OV; Kolesnikova OL; Moscovenko OD; Yuriev SD; Marushko IV; **Zubchenko SO**; Tarinskaya OL Clinical case of urticaria, accompanied by multiple cross sensitization to pan-allergen tropomyosin, confirmed with multiplex allergy test ALEX [Internet]. Allergy. 2019 Jun 1-5;74(106):493 [cited 2019 Jul 5]. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/all.13961>. *(Здобувачем сформульовані задачі і проведено дослідження, статистична обробка результатів, написання тез)*. (**Web of science**).

55. **Zubchenko S**. Cytokine profile of patients with allergopathy in active and latent phases of chronic Epstein-Barr viral infection [Internet]. Allergy. 2019;74(106 Special Issue: Abstracts from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology Congress; 2019 June 01-05; Lisbon, Portugal):280 [cited 2020 Jun 05]. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/all.13961> (**Web of science**).

56. Yuriev S, Kurchenko A, **Zubchenko S**, Tsaryk V, DuBuske LM. Diagnostic features of house dust mite sensitization [Internet]. An Allergy Asthma Immunol. 2020;125(5):S20 [cited 2021 Jan 05]. Available from: <https://eposterslive.com>. *(Здобувачем сформульовані задачі і проведено дослідження, статистична обробка результатів, написання тез)*.

Наукові праці, що додатково відображають зміст дисертації:

57. Чопяк ВВ, Потьомкіна ГО, **Зубченко СО**, Юр'єв СД. Оцінка клініко-імунологічних та алергокомпонентних критеріїв для проведення

ефективної алерген-специфічної імунотерапії у пацієнтів з сенсibiliзацією до кліщів домашнього пилу. Інф лист №31-2016; Київ, МОЗ; Протокол № 22 від 05.02.16. *(Особистий внесок здобувача: участь в обговоренні та аналізі літературних даних, їх систематизуванні, призначення лікування, клінічне спостереження в динаміці, статистична обробка даних, оформлення і написання інф. листа).*

58. **Zubchenko S**, Chopyak V. Role of molecular studies in diagnostics of patients with pollen allergy. Мед науки. 2018;52(1):39–45. doi: 10.25040/ntsh2018.04. *(Здобувачем проведено аналіз літературних даних, їх систематизування, аналіз та узагальнення результатів дослідження, написання статті).*

59. Чоп'як ВВ, **Зубченко СО**, Ломіковська МП, Пшенична ІВ. Молекулярна імунологія та алергологія [метод розробка]. Львів: Нео Друк; 2018. 134 с. *(Особистий внесок здобувача: участь в обговоренні та аналізі літературних даних, їх систематизуванні, оформлення і написання 8 розділу).*

60. **Зубченко СО**, Шарікадзе ОВ, Охотнікова ОМ. Ефективність алергенімунотерапії хворих на пилкову алергію Центрального і Західного регіонів України з урахуванням особливостей їх сенсibiliзації. Лікар справа. 2019;1-2(1150):23–8. *(Особистий внесок здобувача: участь в обговоренні та аналізі літературних даних, клінічне спостереження в динаміці, статистична обробка даних, написання статті).*

61. **Зубченко СО**, Чоп'як ВВ, Юр'єв СД, Губська ОЮ, Маруняк СР. Аналіз ефективності алергоімунотерапії у пацієнтів з алергією до пилку дерев. ScienceRise: Medical sciense. 2017;8:35–41. *(Особистий внесок здобувача: участь в обговоренні та аналізі літературних даних, їх систематизуванні, клінічне спостереження в динаміці, статистична обробка даних, призначення лікування, написання статті).*

62. **Зубченко СО**, Юрєв СД, Чоп'як ВВ. ALEX2®: нові можливості багатокомпонентного дослідження в алергології. Клін імунологія. Алергологія. Інфектологія. 2020;2(123):26–30. *(Особистий внесок здобувача:*

участь в аналізі літературних даних, їх систематизуванні, написання статті).

63. Zubchenko SO, Gamian A, Havrylyuk AM, Kril IY, Chopyak VV. Advanced glycation end-products as novel biomarkers of eosinophil-derived lung inflammatory diseases [literature review]. Мед перспективи. 2020;25(4):99–106. doi: 10.26641/2307-0404.2020.4.221245. *(Особистий внесок здобувача: участь у пошуку та аналізі літературних даних, підготовка статті до друку)*

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	35
ВСТУП	37
РОЗДІЛ 1. АЛЕРГІЧНІ ХВОРОБИ: ПРИЧИНИ РОЗВИТКУ, ІМУННІ ТА ІМУНОЗАЛЕЖНІ МЕХАНІЗМИ ФОРМУВАННЯ ПІД ВПЛИВОМ ВІРУСНИХ ІНФЕКЦІЙ. СУЧАСНІ ДІАГНОСТИЧНІ МОЖЛИВОСТІ ТА ПІДХОДИ ДО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА АЛЕРГІЧНІ ХВОРОБИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	45
1.1 Алергічні хвороби асоційовані з сенсibiliзацією до респіраторних алергенів	45
1.2 Сучасні підходи до діагностики алергії з визначенням сенсibiliзуючого профілю алергенів	49
1.3 Роль вірусів родини <i>Herpesviridae</i> у формуванні АХ	56
1.4 Імунні та імунозалежні механізми перебігу АХ і їх особливості на тлі вірусних інфекцій	62
1.4.1 Дослідження функціональної активності цитокінів при АХ і вірусних інфекціях	62
1.4.2 Роль AGEs у патогенезі АХ і вірусних інфекційних процесів	69
1.4.3 Участь mRNAs в алергічних запальних процесах і при хронічній EBV-інфекції	74
1.5 АСІТ як метод десенсибілізації пацієнта: види, оцінка безпечності та ефективності	80
1.5.1 Вивчення механізмів АСІТ	80
1.5.2 Дослідження ефективності АСІТ залежно від способу введення алерговакцини	82
1.5.3 Дослідження побічних ефектів і безпеки АСІТ	85
1.5.4 Способи оцінки ефективності АСІТ	87
Висновки до розділу 1	91

РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	92
2.1 Організація досліджень	92
2.2 Формування групи дослідження	93
2.2.1 Реєстрація анамнестичних і клінічних даних	94
2.2.2 Методи інструментальних і цитологічних досліджень	95
2.2.3 Методика проведення ШПТ	96
2.2.4 Визначення загальних IgE в сироватці крові	96
2.2.5 Визначення імуноглобулінів класів M, G до капсидних і ядерного антигенів EBV	97
2.2.6 Молекулярно-генетичні дослідження	99
2.3 Мультиплексне визначення специфічних IgE	100
2.4 Вивчення верифікативності діагностичних методів	100
2.5 Методи дослідження ролі EBV в імунних та імунозалежних механізмах перебігу АХ	101
2.5.1 Визначення рівнів miR-BART 13, miR-BART 15 та miR-146a та miR-155	101
2.5.2 Визначення рівнів цитокінів	101
2.5.3 Дослідження рівнів кінцевих продуктів глікації	102
2.6 Дослідження ефективності імуномодуючої терапії	104
2.7 Дослідження ефективності та безпечності АСІТ	104
2.7.1 Спосіб прогнозування ефективності АСІТ	104
2.7.2 Методика субкутанної форми АСІТ (СКІТ)	105
2.7.3 Методика сублінгвальної форми АСІТ (СЛІТ)	106
2.7.4 Оцінка ефективності і безпечності АСІТ за показниками візуальної аналогової шкали.	106
2.7.5 Комбінована оцінка симптомів і потреби у медикаментах	107
2.7.6 Оцінка якості життя	108
2.8 Розробка алгоритму ведення хворих на АХ	108
2.9 Статистичні методи	108

	32
РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ	112
3.1 Вивчення поширеності хронічної EBV-інфекції серед хворих на АХ і їх клініко-діагностичні особливості залежно від фаз вірусної персистенції	112
3.1.1 Формування групи хворих на АХ	112
3.1.2 Аналіз алергенної сенсibilізації за результатами ШПТ	116
3.1.3 Визначення поширеності хронічної EBV-інфекції серед хворих на АХ	119
3.2 Дослідження особливостей сенсibilізуючого профілю з використанням мультиплексного визначення специфічних IgE	125
3.2.1 Порівняльний аналіз сенсibilізуючого профілю хворих на АХ західних областей України	125
3.2.2 Порівняльний аналіз сенсibilізуючого профілю залежно від місця проживання	132
3.2.3 Аналіз особливостей сенсibilізуючого профілю на тлі хронічної EBV-інфекції	136
3.2.4 Аналіз молекулярних ендотипів перебігу АХ і прогнозування ризиків формування АХ на тлі активної фази EBV-інфекції	137
3.3 Вивчення верифікативності діагностичних методів АХ	149
3.4 Дослідження впливу EBV на імунні та імунозалежні механізми розвитку та перебігу АХ залежно від фаз вірусної персистенції	161
3.4.1 Дослідження впливу EBV на імунозалежні механізми перебігу АХ шляхом визначення рівнів вірусних miR-BART-13, miR-BART-15	161
3.4.2 Дослідження ролі EBV в імунозалежних механізмах перебігу АХ шляхом визначення рівнів miR-146a та miR-155 у пацієнтів з АХ залежно від фаз хронічної EBV-інфекції	166
3.5 Аналіз особливостей цитокінового профілю у хворих на АХ залежно від фаз вірусної персистенції	168

		33
3.5.1	Аналіз взаємозв'язку рівнів miR-146a та miR-155 з концентрацією цитокінів у хворих на APi та БА	168
3.6	Оцінка особливостей синтезу AGEs і їх взаємозв'язку з цитокіновим профілем у пацієнтів з APi та БА залежно від фаз вірусної персистенції	175
3.6.1	Порівняльний аналіз результатів 3-х методик визначення рівнів AGEs у хворих на APi та БА	175
3.6.2	Аналіз взаємозв'язку рівнів AGEs з цитокіновим профілем у хворих на APi та БА залежно від фаз вірусної персистенції	179
3.7	Аналіз ефективності та безпечності АСІТ з урахуванням імуномодулюючої терапії у хворих з активною фазою EBV-інфекції	184
3.7.1	Вивчення ефективності терапії інозин пранобексом у хворих на APi та БА з активною фазою хронічної EBV-інфекції	184
3.7.2	Дослідження клінічної ефективності і безпечності АСІТ за ВАШ	188
3.7.3	Комбінована оцінка ефективності АСІТ	194
3.7.4	Дослідження ефективності АСІТ за показниками якості життя	196
3.7.5	Дослідження ефективності АСІТ за змінами рівнів цитокінів IL-27, IL-33	198
3.7.6	Дослідження ефективності АСІТ за рівнями загального IgE	201
3.7.7	Дослідження ефективності АСІТ за рівнями sIgE до мажорних компонентів алергенів і співвідношенням sIgE/IgE.	202
	Висновки до розділу 3	206

РОЗДІЛ 4. АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ	34
ДОСЛІДЖЕННЯ	210
ВИСНОВКИ	245
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	249
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	251
ДОДАТКИ	293

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АХ – алергічні хвороби
БА – бронхіальна астма
АРп – алергічний риніт персистуючий
АРі – алергічний риніт інтермітуючий
АД – атопічний дерматит
ЗАК – загальний аналіз крові
ШПТ – шкірні прик-тести
ІФА – імунофементний аналіз
ПЛР – полімеразно-ланцюгова реакція
АПК – антиген-презентуючі клітини
АСІТ – алерген-специфічна імунотерапія
СКІТ – субкутанна імунотерапія
СЛІТ – сублінгвальна імунотерапія
ВАШ – візуальна аналогова шкала
IgE – імуноглобулін класу E
ГРВІ – гострі респіраторні вірусні інфекції
ХА – харчова алергія
МД – молекулярна діагностика
ІКС – інгаляційні кортикостероїди
ЖЄЛ – життєва ємність легень
ФЗД – функція зовнішнього дихання
ЖЄЛ – життєва ємність легень
ОФВ1 – об'єм форсованого видиху
КДП – кліщі домашнього пилу
IgG4 – імуноглобін класу IgG4
sIgE – специфічний імуноглобулін класу E
INF – інтерферон
EBNA – ядерний антиген вірусу Епштейна-Барр
VCA – капсидний антиген вірусу Епштейна-Барр
miRNAs – мікроРНК

miR-146a – мікроРНК-146a

miR-155 – мікроРНК-155

miR-BART-13 – мікроРНК EBV-13

miR-BART-15 – мікроРНК EBV-15

B – В лімфоцити

NO – оксид азоту

AGEs – advanced glycation end-products

RAGE – receptor advanced glycation end-products

EBV – Epstein–Barr virus

CMV – cytomegalovirus

HHV-6 – human herpesvirus 6

HSV1/2 – herpes simplex virus, type 1 and type 2

ILC2 – innate lymphoid cell type 2

DCs – dendritic cells

Th – T helper cells

TNF- α – tumor necrosis factor alpha

NF- κ B – nuclear factor kappa B

NK – natural killer cells

T-reg – regulatory T cells

LMP – latent membrane protein 1

PR-10 – pathogenesis-related protein family PR-10

nsLTP – non-specific lipid-transfer protein

CCD – carbohydrate determinants

HLA – human leukocyte antigens

IL – interleukin

MiniMRQLQ – mini-rhino-conjunctivitis quality of life questionnaire

QOL – quality of life

TLR – Toll-like receptor

OAS – oral allergic syndrome

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. За останні десятиліття поширення алергії прийняло масштаб глобальної медико-соціальної проблеми [1, 2]. В Україні гостро постає проблема гіподіагностики алергічних хвороб (АХ), налагодження системи скринінгу пацієнтів для раннього виявлення алергічних порушень тощо [3, 4]. Сьогодні в наукових колах також широко обговорюються питання необхідності та діагностичної значимості багатокомпонентних методів алергодіагностики, регіональних особливостей молекулярних профілів причинних алергенів, а також надійності тестів *in vivo*, виконаних різними тест-екстрактами [5-7].

Відомо, що АХ належать до групи мультифакторних захворювань, розвиток яких визначається впливом генетичних та епігенетичних факторів [8-14]. Серед останніх провідну роль відіграє вплив вірусного навантаження на імунну систему, особливо в генетично схильних до алергії осіб. Ці віруси складають групу респіраторних інфекцій, зокрема, респіраторно-синцитіальний вірус, риновірус, аденовірус, віруси грипу і парагрипу та інші. Проте щодо імунотропного вірусу Епштейна-Барр з родини *Herpesviridae* питання є недостатньо вивченим, а в деяких науковців є контраверсійні висновки [15-16]. Формування імунної відповіді при хронічній EBV-інфекції є складним, багатокомпонентним процесом на різних етапах якого порушується гуморальна та клітинна кооперація [17]. Зниження загального та місцевого імунітету за будь-яких причин є потенційним активатором EBV в організмі. Невелика кількість наукових робіт присвячена вивченню імунних та імунозалежних механізмів впливу EBV на розвиток і перебіг АХ [18-20].

Методи алергодіагностики постійно удосконалюються. Нова ера молекулярної діагностики розкриває можливості визначення персоніфікованого сенсibiliзуючого профілю алергенів для вибору таргетної терапії, особливо в полісенсibiliзованих осіб (Sanz ML, 2015; Matricardi PM, 2016; Canonica GW, 2017; Дит ятковська ЄМ, 2020). Однак, традиційна діагностика за допомогою шкірних проб залишається у рутинній практиці як швидкий, простий у виконанні та економічно більш доступний

метод для пацієнта. Важливими є питання ефективності, безпечності та профілактичної значущості алерген-специфічної імунотерапії (АСІТ) як єдиного методу медичного втручання, який суттєво може впливати на етіопатогенез алергічного процесу, в т.ч. з урахуванням імуномодулюючої терапії в імунокомпрометованих пацієнтів з АХ (Angelini F, 2011; Scadding GW, 2015; L. DuBuske, 2021; Дитятковська ЄМ, 2021).

Таким чином, вивчення впливу EBV на імунні та імунозалежні механізми перебігу АХ на тлі активної та латентної фаз хронічної EBV-інфекції є актуальними, що розкриють можливості оптимізації діагностичної та лікувальної тактики ведення хворих на АХ на тлі хронічної EBV-інфекції.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційну роботу виконано на кафедрі клінічної імунології та алергології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького відповідно до НДР № 0118U000110 «Прогнозування розвитку вірус-індукованих фенотипів імунозалежних хвороб з персоніфікацією їх діагностики та лікування».

Мета: Вивчення впливу EBV на імунні та імунозалежні механізми перебігу АХ, оптимізація діагностики АХ на тлі хронічної EBV-інфекції з корекцією лікування за допомогою імуномодулюючої противірусної терапії.

Завдання дослідження:

1. Проаналізувати поширеність хронічної EBV-інфекції серед хворих на АХ з визначенням клініко-діагностичних особливостей їх перебігу залежно від активної чи латентної фаз хронічної EBV-інфекції.

2. Охарактеризувати особливості сенсibiliзуючих профілів алергенів у хворих на АХ західних областей України на тлі хронічної EBV-інфекції з використанням мультиплексного визначення специфічних IgE.

3. Вивчити верифікативність діагностики АХ на основі порівняльного аналізу різних діагностичних методів з урахуванням хронічної EBV-інфекції.

4. Дослідити вплив EBV на імунозалежні механізми розвитку АХ залежно фаз вірусної персистенції шляхом визначення рівнів вірусних

miRNAs (mir-BART-13, mir-BART-15) та miRNAs організму господаря (mir-155, mir-146a).

5. Проаналізувати вплив EBV на рівень цитокінового профілю у хворих на АХ на тлі активної та латентної фаз хронічної EBV-інфекції.

6. Оцінити особливості синтезу кінцевих продуктів глікації у хворих на АХ на тлі хронічної EBV-інфекції залежно від фаз вірусної персистенції.

7. Проаналізувати ефективність і безпечність алерген-специфічної імунотерапії з урахуванням противірусної терапії у пацієнтів з активною фазою хронічної EBV-інфекції.

8. На підставі отриманих даних розробити алгоритм ведення хворих на АХ на тлі активної та латентної фаз хронічної EBV-інфекції та EBV-серонегативних хворих.

Об'єкт дослідження: перебіг АХ на тлі хронічної Епштейна-Барр вірусної інфекції у резидентів західних областей України.

Предмет дослідження: епідеміологічні та клініко-діагностичні дані хворих на АХ на тлі активної та латентної фаз хронічної EBV-інфекції, результати *in vivo* та *in vitro* алергодіагностики, особливості рівнів імунних та імунозалежних показників у пацієнтів з АХ залежно від фаз вірусної персистенції, результати противірусної та алерген-специфічної імунотерапії.

Методи дослідження: Групу хворих на АХ формували на підставі анкетування, проведення загально-клінічних, загально-лабораторних, цитологічних (назоцитограма), інструментальних (спірометрія, визначення NO), імунологічних (визначення загального IgE, ІФА), алергологічних (ШПТ) досліджень. Поширеність EBV вивчали за даними серологічних (специфічні АТ до капсидних (VCA IgG, VCA IgM) і ядерного (EBNA-IgG) антигенів EBV), молекулярно-генетичних (ПЛР у крові, слині, слизовій ротоглотки) досліджень. Молекулярний профіль алергенів вивчали за допомогою мультиплексного визначення sIgE (ALEX-тест). Вплив EBV на імунні та імунозалежні механізми перебігу АХ вивчали шляхом визначення рівнів вірусних mir-BART-13, mir-BART-15 і mir-155, mir-146a організму господаря (ПЛР у реальному часі), цитокінів (хемілюмінесцентним методом),

AGEs у сироватці крові (ІФА, методом флуоресцентної спектроскопії для визначення загальної флуоресценції AGE та після впливу пентозидину). Для вивчення ефективності противірусної терапії використовували клінічні, молекулярно-генетичні (ПЛР) та імунологічні (визначення цитокінів хемілюмінесцентним методом і загального IgE, ІФА) методи. Ефективність АСІТ вивчали шляхом оцінювання динаміки показників ВАШ, комбінованої оцінки (загальна оцінка симптомів+медикаментозна оцінка), критеріїв якості життя (MiniRQLQ), визначення загального IgE, sIgE до мажорних компонентів алергенів, співвідношення sIgE/tIgE (за ALEX-тестом). Для статистичного аналізу отриманих результатів використовували описові та аналітичні методи. Статистична обробка результатів проводилась з використанням стандартного офісного пакету Microsoft Office та комп'ютерної програми «Statistica 6» (ліц. № GGHGGJ6TUABC4RGRHBCG, 2010).

Наукова новизна отриманих результатів.

У результаті проведення комплексних клінічних, загальнолабораторних, алергологічних, імунологічних, молекулярно-генетичних досліджень отримані нові дані щодо впливу EBV, особливо в активній фазі вірусної персистенції, на імунні та імунозалежні механізми розвитку та перебігу АХ, що вказувало на необхідність оптимізації ведення таких пацієнтів, в т.ч. – корекції терапевтичної тактики.

Вперше встановлена поширеність хронічної EBV-інфекції (89,6%), у тому числі - в активній (48,9%) фазі серед пацієнтів з різними нозологіями АХ з детальною клініко-імунологічною характеристикою цих хворих залежно від фаз вірусної персистенції.

Вперше з використанням мультиплексного визначення sIgE проведено детальний аналіз особливостей регіонального сенсibiliзуючого профілю алергенів у пацієнтів з АХ західних областей України, виокремлені молекулярні ендотипи різних нозологій АХ.

Вперше розроблені молекулярно-прогностичні моделі персоніфікованого ризику формування АР інтермітуючого (АРі), АР

персистуючого (АРп) та бронхіальної астми (БА) в пацієнтів з активною фазою хронічної EBV-інфекції.

Вперше досліджена верифікативність методів алергодіагностики *in vivo* з використанням високостандартизованих екстрактів респіраторних алергенів та *in vitro* мультиплексного визначення sIgE, доведена значущість ШПТ для скринінгових досліджень сенсibilізації до респіраторних алергенів (чутливість - 95,4% і специфічність 98,8%).

На підставі результатів уперше проведених досліджень рівнів вірусних microRNA (miR-BART-13, miR-BART-15) і microRNA хворих (miR-155, miR-146a) доведений вплив EBV, особливо в активній фазі вірусної персистенції на імунозалежні механізми перебігу АХ і показана діагностична значущість цих показників для виявлення ознак ремоделювання імунної відповіді при АРі та БА на тлі хронічної EBV-інфекції.

Завдяки розширенню панелі цитокінів у хворих на АРі та БА на тлі хронічної EBV-інфекції встановлена ключова роль підвищених рівнів IL-1 β , IL-33, IL-17 і знижених рівнів IL-12, IL-10 в імунопатогенезі цих АХ на тлі активної фази вірусної персистенції, що дозволяє визначити покази для імуномодуючої противірусної терапії таких хворих.

Вперше визначено, що в сироватці крові хворих на АРі та БА незалежно від фази вірусної персистенції рівні AGEs були нижчі порівняно зі здоровими особами, що опосередковано вказувало на наявність «стресу AGE-RAGE» і тяжкість тканинних порушень при алергічному запальному процесі. Участь EBV в імунозалежних механізмах цих порушень доведена кореляційними зв'язками AGEs з IL-33 ($r=-0,404$), з IL-17 ($r=-0,364$) у пацієнтів з БА та AGEs з IL-17 ($r=-0,478$) – у хворих на АРі на тлі активної фази хронічної EBV-інфекції.

Показано, що імунокомпрометованим пацієнтам з АРі та БА на тлі активної фази EBV-інфекції перед проведенням АСІТ рекомендовано проводити 3-х місячний курс противірусної терапії інозин пранобексом у

дозі 50 мг/кг маси тіла, що довело ефективність подальшої алерген-специфічної терапії, незалежно від способу введення алерговакцини.

Вперше проаналізовано різні підходи до оцінки ефективності та безпечності СЛІТ і СКІТ і запропоновано найбільш оптимальні з використанням суб'єктивних критеріїв і визначенням імунологічних показників.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є особистим науковим дослідженням. При виконанні дисертаційної роботи автором із науковим консультантом визначено стратегію і тактику проведення досліджень, формулювання теми та основні завдання роботи. Дисертантом змодельовано дизайн дослідження, самостійно проведено літературний і патентний пошуки з наступним узагальненням їх результатів. Автором самостійно здійснено набір клінічного матеріалу, проведена частина досліджень (виконання шкірних прик-тестів, інструментальні методи, соціологічні), проаналізовано результати лабораторних досліджень, статистичну обробку отриманих результатів. Інтерпретація отриманих результатів роботи обговорювалися з науковим консультантом. Особисто здобувачем написано всі розділи дисертації, сформульовано основні положення і висновки, практичні рекомендації, підготовлено до друку всі публікації і доповіді на наукових конференціях, конгресах і з'їздах. Персональний внесок дисертанта в опублікованих працях зі співавторами вказано у дисертації та авторефераті у списку фахових публікацій.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертації та результати досліджень оприлюднені та обговорені на конференціях: EAACI Congress (Vienna, Austria, 2016); 4-th European Congress of Immunology (Vienna, Austria, 2016); 1-st EFIS-EJI Caucasian School in Allergy and Immunology (Zagreb, Croatia, 2016); EAACI Congress (Helsinki, Finland, 2017); 11-th Intern. Conference Allergy, Asthma and Clinical Immunology (Edinburgh, Scotland, 2017); 9-th EFIS-EJI South East European Immunology School (Lviv, Ukraine, 2017); 5 years INUNIMAI and 4th Training for Trainers of International Network of Universities for Molecular Allergology and Immunology (Vienna,

Austria, 2018); XIV days of pollen allergy in Krakow (Krakow, Poland, 2018); EAACI Congress (Munich, Germany, 2018); FAAM (Copenhagen, Denmark, 2018); 4th GA2LEN Global Urticaria Forum (Berlin, German, 2018); EAACI SAM (Munich, Germany, 2019); 2nd Euro Global Summit on Allergy (Prague, Czech Republic, 2019); EAACI Congress (Lisbou, Portugise, 2019); EAACI ISMA (November, Amsterdam, 2019); конференціях з міжнародною участю: «Актуальні питання респіраторної та алергічної патології у дітей: національний консенсус» (Київ, 2016); «Нові досягнення в імунології та алергології» (Київ, 2016); «Епідеміологія, імунопатогенез, діагностика та лікування хламідіозу і TORCH-інфекцій» (Київ, 2016); «Нові досягнення в імунології та алергології» (Київ, 2017); «Актуальні питання діагностики і лікування алергічних хвороб та автоімунних станів у дітей» (Київ, 2018); «Дискусійні питання в практиці дитячого алерголога» (Львів, 2018); «Львівські Різдвяні читання з імунології та алергології: практичні та наукові напрямки» (Львів, 2017); III національний конгрес з імунології, алергології та імунореабілітації (Дніпро, 2018); «Сучасні питання алергології» (Дніпро, 2019); «Аутоімунні, алергічні, імунодефіцитні хвороби: сучасні діагностика та лікування» (Львів, 2018); «Актуальні питання та практичні аспекти дитячої пульмонології та алергології: стандарти медичної допомоги» (Київ 2019); 3-й міжнародний симпозіум імунотехнологій у медицині SMART LION 2019 (Львів-Київ, 2019); «Актуальні питання виявлення і лікування алергічних захворювань» (Харків, 2019); «DniproAllergoSummit» (Дніпро, 2020); «Інновації в алергології та імунології» (Львів, 2020); «Актуальні питання виявлення і лікування алергічних захворювань» (Харків, 2020); Міжнародні різдвяні читання «Виклики сьогодення: COVID-19 та імунокомпрометовані пацієнти» (Львів, 2020).

Публікації.

За темою дисертаційного дослідження опубліковано 63 наукові праці, серед яких 20 статей в наукових фахових виданнях України (у т.ч. 3 статті у виданнях, що входять до наукометричних баз даних Web of Science та Scopus; 3 одноосібні роботи), 12 - у провідних наукових виданнях інших

держав (у т.ч. 5 статей у виданнях, що входять до наукометричних баз даних Web of Science та Scopus), 5 статей, що додатково відображають зміст дисертації, 1 методичні рекомендації та 1 інформаційний лист, 24 тези доповідей на фахових вітчизняних і міжнародних наукових конференціях (з них 6 тез у наукових виданнях, що мають імпакт-фактор і входять до наукометричної бази даних Web of Science).

Обсяг і структура дисертації.

Дисертаційна робота викладена на 334 сторінках машинописного тексту, ілюстрована 23 таблицями та 75 рисунками, складається зі вступу, огляду літератури, характеристики хворих і методів дослідження, семи підрозділів власних досліджень, узагальнення результатів дослідження, загальних висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, який налічує 360 найменувань, у тому числі 281 зарубіжних, що займають 41 сторінку, та додатків.

РОЗДІЛ 1

АЛЕРГІЧНІ ХВОРОБИ: ПРИЧИНИ РОЗВИТКУ, ІМУННІ ТА ІМУНОЗАЛЕЖНІ МЕХАНІЗМИ ФОРМУВАННЯ ПІД ВПЛИВОМ ВІРУСНИХ ІНФЕКЦІЙ. СУЧАСНІ ДІАГНОСТИЧНІ МОЖЛИВОСТІ ТА ПІДХОДИ ДО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА АЛЕРГІЧНІ ХВОРОБИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1 Алергічні хвороби асоційовані з сенсibilізацією до респіраторних алергенів

На сьогоднішній день поширеність полінозу зросла в десятки разів [23-24]. Група фахівців ARIA продемонструвала, що у близько 30% дітей реєструвалися симптоми АР, значна частина з них зумовлені пилковою сенсibilізацією [24-26]. Визначено також, що дана алергопатологія кожного наступного року молодшає, більше того, найвища частота загострень БА у дітей зареєстрована у всіх країнах саме у весняну пору року [27]. Полінози мають ще одну особливість, оскільки несуть відповідальність за розвиток перехресної алергії до харчових продуктів рослинного походження [28-29].

В одній з останніх робіт (2020) група аеробіологів під керівництвом Janet Davies зробили висновок: якщо етнографічні особливості регіону традиційно змінюються повільно, то за останні роки у зв'язку з глобальним потеплінням спостерігаються значні зміни екологічних і природно-кліматичних умов, що інтенсивно змінює фон пилкових алергенів [30]. У ретроспективному аналізі гіперчутливості до пилкових алергенів серед дітей Львівської області, викладеному у роботах Беш Л.В., Новікевич С.З. та інших, показано значні зміни в поширеності сенсibilізації до різних груп пилкових алергенів за період 10 років, які, на думку авторів, пов'язані з кліматичними та екологічними змінами [31].

Не менш важливими респіраторними алергенами, сенсibilізація до яких асоціюється з переліченими вище АХ, є побутові та епідермальні алергени [32]. Voorhorst та ін. висловили думку, що значущим джерелом алергенів у домашньому пилу були кліщі роду *Dermatophagoides*. Хоча

алергія до КДП належить до персистуючої алергії, у дослідженнях, які проводились на базі Інституту медичних досліджень (Сідней, Австралія, 1997-2004) визначено, що концентрація кліщів пізньої осені може зростати в 2-3 рази порівняно з річними рівнями [33]. Доведено, що первинна експозиція до КДП відбувається у ранньому дитячому віці, оскільки більшу частину свого життя дитина проводить удома. Особливо швидко сенсibilізацію побутовими алергенами отримують діти із супутньою патологією. Так, у роботі Г.А. Гайдучик (2019) під спостереженням було 146 пацієнтів віком від 2 місяців до 3 років із гастроінтестинальною ХА, з них сенсibilізація до КДП визначена у 7,5% дітей, а епідермальна – у 19,0% [34]. Алергія КДП пов'язана з БА [35-36]. Більше 50% дітей та підлітків, які страждали на астму, мали сенсibilізацію до КДП [37]. Виявлено, що формування чутливості до КДП, незалежно від астми, може прогнозувати зниження функціональної здатності легень на відміну від осіб, які не мали сенсibilізації [38]. Зокрема, діти з БА і сенсibilізацією до КДП частіше виявляли реакцію IgE на кожен із алергенів КДП і розпізнавали більше алергенів, ніж діти з сенсibilізацією до КДП, але без БА. Крім того, рівень IgE для низки алергенів КДП (nDer p 1, $p = 0,002$; rDer p 2, $p = 0,007$; rDer p 5, $p = 0,031$; і rDer p 23, $p < 0,001$) був значно вищим у дітей з астмою, ніж у дітей без астми. Досліджень групи авторів Yuуа Такака та інших з Японії (2020) продемонструвало, що частота сенсibilізації до Der p 23 – мажорного компонента КДП становила 35% у групі пацієнтів з БА та 17% у групі, що не мали БА; показник сенсibilізації був значно вищим у групі з БА ($p < 0,05$). І навпаки, рівень специфічних IgE до Der p 1, Der p 2 не відрізнявся між двома групами. Висновком даної роботи було те, що сенсibilізація до Der p 23 у дітей-алергіків є важливою, оскільки може допомогти виявити алергічний фенотип БА [39]. КДП також вважають одним із основних респіраторних алергенів, до яких сенсibilізовані пацієнти з персистуючим (цілорічним) АР. Показано, що 10-20% населення будь-якої країни з цілорічним АР мали алергію до КДП [40].

На сьогодні описано 15 молекулярних складових кліщів *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*. Найбільші алергенні властивості мають мажорні компоненти Der p1, Der f1, Der p2, Der f2, Der p23 і мінорні компоненти Der p10 і Der f10 – тропоміозини [41-43].

Цвілеві грибки (пліснява) все частіше стають причиною алергічних захворювань, і за даними багатьох досліджень лідери серед них *Alternaria*, *Penicillium*, *Cladosporium*, *Candida*, *Rhizopus*, *Aspergillus* [44-46]. Низка авторів визнає причину зростання алергії у другій половині ХХ століття, як пов'язаної саме із цвілевими грибами. Причому, як серед дітей, так і дорослих, через ятрогенні чинники – прихід "ери антибіотиків і стероїдних гормонів" [47]. Доказом цього є проведені дослідження, в яких виявлено – в анамнезі 32 дітей (32,6%), сенсibilізованих цвілевими грибами, були алергічні реакції на введення антибіотиків пеніцилінового ряду, у 13 (13,2%) – непереносимість продуктів харчування, у виробництві яких використовувалися грибки (сири, кисломолочні продукти, дріжджове тісто, квас). У 91,8% пацієнтів даного дослідження встановлена поєднана сенсibilізація. Як правило, грибкова сенсibilізація приєднувалася до вже наявної алергії, ускладнюючи перебіг захворювання. У 62,2% випадків грибкова алергія поєднувалася з сенсibilізацією до інших алергенів домашнього пилу, в 29,6% випадків – з пилковою сенсibilізацією [48].

Описано понад 14 компонентів *Alternaria alternata*, які мають алергенні властивості, мажорним алергеном є Alt a 1, який за даними багатьох досліджень пов'язаний з розвитком БА, або її загостренням. Виявлено, що з 43 пацієнтів з БА/ АР, у 93% рівні специфічні IgE до Alt a 1 були підвищені (> 0,7 kU/L), тоді як тільки у 47% пацієнтів з АД виявлені специфічні IgE до Alt a 1 і їх рівні були нижчими, ніж у пацієнтів з астмою. У цьому ж дослідженні було встановлено, що інші алергени *Alternaria alternata* можуть мати важливе значення при АД [49].

За літературними даними сенсibilізація до домашніх тварин (кіт, собака) виявлена у 30-57,3% хворих з БА, алергічним риносинуситом чи екземою [50]. Поширеність серед дорослих алергії до kota сягає 10-15%, до

собаки – 5-10%, причому має регіональні особливості і щорічну тенденцію до росту [51]. В осіб з БА важливою є генетична схильність до даного виду алергії. Зокрема, описано дані, що в 50% дітей з БА був зв'язок з алергією до котів у близьких родичів, найчастіше за батьківською лінією [52].

З'ясовано, що власники домашніх тварин мали більшу поширеність БА та проявів інших респіраторних симптомів, причому переважали власники котів над власниками інших тварин (зокрема, собак). Однак, сенсibilізація до кота, асоціювалась також з більшою поширеністю респіраторних симптомів і БА в осіб, які не мали домашніх тварин. Поясненням даного факту було те, що очевидно утримання котів у домашніх умовах асоційоване з більш високим рівнем пилу і зростанням кількості КДП [53]. Найнижча поширеність респіраторних проявів алергії, пов'язаної з домашніми тваринами, була виявлена у дітей, які ніколи не мали домашніх тварин, тоді як найвищий рівень поширеності респіраторних симптомів було виявлено в сім'ях без домашніх тварин в даний час, але з домашніми тваринами в минулому. Зокрема, це виявлено у багатоцентрових дослідженнях, які проводились у Східній Фінляндії і Швеції. Висновком було те, що важливо вивчати зв'язки між сенсibilізацією до алергенів домашніх тварин і їх поточним утриманням [54].

Алергія до домашніх тварин може бути як цілорічною, так і сезонною (здебільшого зимою клінічна симптоматика менше виражена, а у весняно-літній період наростає). Також зустрічаються суперечливі повідомлення про те, що з віком прояви даної алергії зменшуються або взагалі зникають (ефект вакцинації). Інші автори зазначають факти наростання клінічної симптоматики за типом atopічного маршу [55]. Науковці прийшли до висновку, що постійна експозиція алергенів домашніх тварин, починаючи з раннього дитячого віку, збільшує ризик формування БА. Досліджено також, що полісенсibilізація більше, ніж трьома компонентами тваринного походження пов'язана з збільшенням загальної захворюваності і зниженням якості життя людей [56].

Відомо, що IgE-опосередковані хронічні захворювання (АД, АР, БА) часто об'єднують у кластер мультиморбідності [57]. Прикладом є atopічний марш, оскільки у дітей АД і АР нерідко супроводжують формуванням БА – так звана «алергічна мультиморбідна патологія» [19]. Також АР часто зустрічається разом з іншими захворюваннями, що мають загальну алергічну основу. Зокрема, до 80% хворих на БА мають АР, а при інтермітуючому АР часто – інтермітуючу БА або підвищену гіперреактивність бронхів у вигляді респіраторного бронхо-обструктивного синдрому [28, 46].

У рамках європейського проекту Mechanisms of the development of allergy (MeDALL) у дітей було продемонстровано, що БА і АР чітко виникали як супутні захворювання (алергічна мультиморбідність). Описано також, що АР може бути пов'язаний з іншими хворобами верхніх дихальних шляхів (неалергічний риніт або риносинусит, назальний поліпоз, хронічний ексудативний отит, обструктивне апное сну тощо) [27, 58-59]. Часто при коморбідності алергопатології зустрічається ХА. Це пов'язано наявністю серед алергенних молекул, зокрема пилку рослин, перехресних компонентів [60]. Клінічно «pollen-food syndrome» може проявлятися як анафілаксія (наприклад на насіння соняшнику при сенсibiliзації до полину) або як оральний алергічний синдром (OAS). На сьогодні добре описані алергенні компоненти, відповідальні за перехресну реактивність, зокрема: профіліни, білки сімейства PR10, кальцій-зв'язуючі білки тощо [61].

1.2 Сучасні підходи до діагностики алергії з визначенням сенсibiliзуючого профілю алергенів

Інформативним і доступним методом визначення спектра причинно-значущих антигенів при більшості АХ є ШПТ [62]. ШПТ мають свої показання і протипокази. Обмежено також проведення ШПТ у дітей раннього віку. Хоча за даними низки авторів проведення ШПТ не залежить від віку, статі та раси пацієнта. Зокрема, Demoly P. , Vousquet J et al. (2009) стверджували, що ШПТ можуть використовуватися у дітей будь-якого віку, у тому числі і раннього [63]. Подібно описано у Pitsios C. (2010), а саме у дітей

раннього віку системні реакції внаслідок проведення ШПТ спостерігалися значно рідше, ніж у пацієнтів інших вікових груп [64]. Натомість, у більш пізніх дослідженнях визначено, що ранній вік дітей може впливати на інтерпретацію результатів даного дослідження.

За рекомендацією експертів GA²LEN для обстеження хворих з підозрою на алергію досить використовувати близько 10 найбільш поширених алергенів [65]. Панель алергенів може змінюватися залежно від певного регіону з його особливою флорою та фауною [66]. Низка експертів E. Burtel, J. Vousquet та інші (2017), вважають, що додавання більшої кількості алергенів не збільшує число сенсibilізованих суб'єктів. Крім того, сенсibilізація не є дихотомічною змінною [57].

Для ШПТ, як найбільш доступного і дешевого методу алергологічного обстеження, використовують цілісні екстракти різних алергенів. Як правило, ці екстракти містять багато компонентів (глікозильовані та неглікозильовані білки, ліпіди тощо). Доведено, що більшість таких компонентів не мають ніякого відношення до алергічної реакції, а відтак – до діагностики АХ. Крім того, склад екстрактів алергенів різниться залежно від компаній виробників і серій випуску, що може привести до істотних відмінностей у діагностичній і лікувальній тактиці ведення пацієнтів [67]. Окрім цього, результати ШПТ можуть бути як хибнонегативними, що зумовлене низькою шкірною реактивністю і використанням нестандартизованих і / або нестабільних комерційних алергенних екстрактів, так і хибнопозитивними, пов'язаними з перехресною реактивністю [68].

Автори досліджень S.R. Isik, S. Celikel та інші (2011) відзначили, що позитивна прогностична значимість ШПТ відрізняється в осіб з різною історією хвороби та залежить від багатьох чинників [69]. Показником, за допомогою якого можна оцінити точність методу краще використовувати критерій відношення правдоподібності [70-71]. Зауважимо, що значення оптимальної інтерпретації результатів ШПТ залежить від кваліфіковано проведеного попереднього відбору пацієнта та вибору діагностичного алергену (екстракту), який використовується. Наприклад, van der Valk JP et.

al (2016) зробили висновок, що помилкове оцінювання результатів ШПТ у хворих з АР, яке виконувалось інгаляційними алергенами, може призвести до некоректної стратегії елімінації алергену та неправильного вибору алергену для проведення АСІТ [72].

Відомо, що одним із механізмів формування алергічних реакцій є IgE-залежний механізм [73]. У клінічній практиці виявлено, що підвищений рівень загального сироваткового IgE супроводжує низку не лише АХ, але й інших патологічних станів [74-75]. Подібно, як і при нормальному рівні загального сироваткового IgE може бути сенсibilізація організму людини специфічними IgE до відповідних алергенів. За даними низки авторів до 30% хворих на atopію мають «нормальний» рівень загального IgE [76-77].

Описано у Hastie A. T., що концентрація загального сироваткового IgE була в межах норми при неатопічних станах неімунної природи, хронічній рецидивуючій кропив'янці і ангіоневротичному набряку. Показано, що у людей, проживаючих в ендемічних по гельмінтозах зонах, верхня межа норми загального IgE (100 kU/L) була вищою за встановлену вікову норму [78].

Авторами проф. Дідятковською Є.М. було встановлено, що поява симптомів загострення полінозу у серпні-вересні збігалася з піком концентрації загального сироваткового IgE, тоді як підвищення його рівня в липні ніби затримувалось і реєструвалось уже через місяць після появи клінічних проявів. Таку закономірність автори пояснюють різницею в алергенних властивостях пилок-провокаторів загострення. Зокрема, пилок амброзії, як найбільш агресивний в Дніпропетровській області, зумовлює імунологічні зміни майже відразу після початку антигенної провокації [79].

Значним кроком у вирішенні діагностичних проблем і розумінні профілів сенсibilізації та перехресних реакцій стало використання окремих алергенних молекул (замість екстрактів), що запровадило нову область молекулярної або компонент-роздільної діагностики алергії [80]. На думку основоположників молекулярної алергології (МА) Valenta R, Lidholm JB та інших – загалом в «епоху МА» моносенсibilізацію виявити вкрай тяжко,

оскільки пацієнт у цілому чутливий до більш ніж до одного компонента того ж джерела алергену. У цьому контексті часто спостерігається градієнт можливостей сенсibilізуючих пацієнтів у полісенсibilізованих осіб і в більшості випадків джерело сенсibilізації може бути визначено як компонент з найвищим показником [81-82].

Молекулярна діагностика дозволяє чітко визначити сенсibilізаційний профіль пацієнта, не пропустити латентну (приховану) алергію. Фахівці проаналізували дані ELISA до екстракту трави тимофіївки і визначили, що всі пацієнти з алергією до пилку даної трави виглядали однаково з якісної точки зору [83-84]. Усі пацієнти були чутливими до тимофіївки, хоча демонстрували різні рівні специфічних IgE. Однак молекулярне дослідження чутливості до пилку даної трави визначило наявність у пацієнтів групи дослідження 39 різних профілів IgE сенсibilізації.

Подібна робота проводилась німецькими науковцями U. Darsow, K. Brockow та співавторами (2016). Порівнювали результати молекулярної алергодіагностики у 101 дорослого пацієнта з полінозом і сенсibilізацією до тимофіївки (*P. pratense*) з провокаційними носовими та кон'юнктивальними тестами [85]. Визначено високу гетерогенність у профілях сенсibilізації та описано позитивну кореляцію між кількістю розпізнаних молекул і ймовірністю позитивних результатів провокаційних тестів. Цікаво, що жоден з профілів IgE точно не відповідав складу попередньо опублікованої АСІТ, яка базувалась на компонентній діагностиці та містила Phl p 1, Phl p 2, Phl p 5a / b, і Phl p 6. Відмінності в профілях молекулярної сенсibilізації були виявлені і в дослідженні D. Posa, S. Perna et al. (2017), в якому у поперечному розрізі вивчалось 1120 дітей. Після детального аналізу результатів молекулярних досліджень кількість профілів IgE сенсibilізації збільшилася до 87 [86].

Низка науковців вважає, що відмінності в профілях молекулярної сенсibilізації пов'язані з клінічними фенотипами АХ. Зокрема, у дослідженнях Cipriani F et al (2018) доведено, що Phl p 7 був надійним біомаркером БА і сезонного АР тяжкого ступеню, у той час як інший

мінорний компонент Phl p 12 служив біомаркером OAS [87]. А в подібних дослідженнях D. Posa та співавторів (2017) аналізували профілі сенсibilізації у 119 пацієнтів віком від 20 років з алергією на КДП. Науковці виявляли, що індивідуальні профілі були надзвичайно гетерогенними. А саме – 27 пацієнтів реагували лише на одну молекулу (мономолекулярний профіль), 50 на дві-чотири молекули (олігомолекулярний профіль), а в 32 пацієнтів виявлялися специфічні IgE до п'яти і більше молекул КДП (полімолекулярний профіль) [88].

Більш раннє дослідження групи M. Weghofer і співавторів (2011) при аналізі молекулярних профілів у 243 дорослих пацієнтів з алергією на *D pteronyssinus* у чотирьох європейських країнах визначили, що понад 50% пацієнтів були чутливими до більш ніж однієї молекули, а 97% пацієнтів мали сенсibilізацію до двох мажорних компонентів КДП (Der p 1, Der p 2) [89]. Протилежні результати були продемонстровані дещо пізніше у дослідженнях S. Becker et al (2016). Автори також аналізували профілі сенсibilізації до КДП у 97 пацієнтів і виявили, що 16 пацієнтів мали негативні результати тестів на Der p 1, Der p 2 і Der p 10. Справді, п'ять осіб були моносенсibilізованими до Der p 23, а 11 пацієнтів з позитивними ШПТ, провокаційними назальними дослідженнями та значенням IgE до екстракту *D pteronyssinus* класу 1 або вище характеризувались відсутністю sIgE до будь-якого з 13 молекулярних компонентів алергенів КДП [90].

Група науковців U. K€ack, A. Asarnoj та співавторів (2018) порівнювали результати молекулярного тестування з носовими провокаційними тестами і зробили висновок, що чим більша кількість молекулярних алергенів виявляється у пацієнта, тим вища ймовірність позитивного результату провокаційних тестів [91].

Окремим напрямком прогностичних досліджень молекулярних профілів є поняття маршу алергії при пилокві сенсibilізації чи молекулярного спредінгу [92]. Так, у 2015 р. проведено дослідження, в ході якого було виявлено дітей з сенсibilізацією до Bet v 1, яких попередньо досліджували у віці 4, 8 і 16 років. Результати показали, що зростає не лише

кількість дітей, сенсibilізованих до головного алергену берези, а також і клінічні прояви: у віці 4 років – це 2,5%, а 16 років – вже 17,8% дітей з клінічними проявами сенсibilізації до берези. Висновком було те, що якщо у дітей віком 4 роки виявляють Bet v 1-специфічні IgE на рівні 15 ISU-E, то у віці 8 років у 98% з них будуть алергічні реакції, асоційовані з зазначеною сенсibilізацією [93]. Був також продемонстрований молекулярний спредінг і прогностичний рівень доклінічної IgE-відповіді до тимофіївки у 820 дітей з полінозом. У даному дослідженні була відстежена динаміка формування молекулярної сенсibilізації: першими при полінозі, асоційованому з сенсibilізацією до тимофіївки, вироблялись специфічні IgE до мажорних компонентів Phl p 1, Phl p 5; згодом приєднувалась сенсibilізація до Phl p 2, Phl p 6, Phl p 11, а полкальцини та профіліни є маркерами тяжкості та тривалості захворювання (Phl p 7, Phl p 12). Висновком був акцент на необхідності виявлення сенсibilізації на ранньому етапі, коли ще є сенсibilізація тільки до Phl p 1, Phl p 5. Це дасть можливість зупинити молекулярний спредінг розвитку алергічної реакції, пов'язаний з формуванням різних АХ [84].

Підсумовуючи описане вище фахівцями ЕААСІ запропонований новий алгоритм обстеження профілів IgE-сенсibilізації на великих групах алергенів, незалежно від анамнезу пацієнта з алергією («підхід знизу вгору»). Фахівці зауважили, що такий підхід має обмежене значення для ведення пацієнта з алергією. Однак існує низка ситуацій, коли «цілеспрямований підхід знизу вгору», тобто використання молекулярної алергології на тлі наявності відповідної симптоматики можуть бути корисними для ведення пацієнтів [94].

Значним еволюційним кроком було широке профілювання IgE на основі мікрочіпів з алергенами. Даний вид діагностика вперше був розроблений на початку 2000 року і на даний час ImmunoCAP ISAC (Thermo Fisher), що базується на 112 різних молекулярних компонентах (як екстрагованих, так і рекомбінантних), є найбільш вивченим [95-96]. Однак, поточна версія ImmunoCAP ISAC не може повністю замінити використання

ШПТ або визначення специфічних IgE до алергенів, оскільки існує обмеженість у виявленні дуже низьких концентрацій IgE і не включає всіх відомих алергенів (Amb a 1 і Par j 2). У даний час комбінована стратегія використання ШПТ або специфічних до алергенів IgE разом із інструментами молекулярної діагностики пропонує найбільш повний підхід [97].

Іншим ще більше розширеним у кількісному складі молекул та екстрактів є тест-аналізатор ALEX® (Allergy Explorer). Діагностичний набір ALEX® передбачав понад 160 екстрактів алергенів і 122 молекулярних компонентів алергенів з одночасним визначенням рівня загального сироваткового IgE. Велика панель алергенних молекул та екстрактів, невеликий об'єм сироватки крові (100 мкл), висока точність і чутливість метода, система пригнічення CCD-детермінант дозволила у короткі терміни створити алергологічний паспорт пацієнта, визначити мажорні і мінорні компоненти, перехресно-реагуючі молекули, зробити вибір щодо алергенімунотерапії, рекомендацій стосовно способу життя, харчування тощо [98-99]. Однак, деякі компоненти, такі як омега-5-гліадин, Tri a 14 і альфа-Gal не були введені в чіпову діагностичну панель, що викликало низку дискусій.

Розширений компонентний профіль у тест-системі ALEX2 включає 292 алергени і загальний сироватковий IgE. При цьому: зменшена кількість екстрактів алергенів (117 (39%) ALEX2 проти 156 (55%) ALEX®), натомість, збільшена кількість алергенних компонентів (178 (61%) ALEX2 проти 126 (45%) ALEX®) [100]. В оновленому позиційному документі ARIA (2020) чітко охарактеризовані усі сучасні і відомі на діагностичному ринку тест-системи для компонентних досліджень. Автори документу зазначили, що розширений профіль IgE забезпечує персоніфікований підхід до терапії, удосконалює управління алергічними хворобами [101].

У проекті Chauveau A, Dalphin ML і співавторів (2017), показано позитивну узгодженість між результатами ШПТ і специфічних IgE при сенсibiliзації до КДП і негативну – до екстрактів kota, собаки, цвілевих грибків і пилоквих алергенів [102].

У роботі De Vos G, Nazari R (2015) визначена позитивна кореляція для більшості алергенів і відсутність кореляції між результатами ШПТ і рівнем специфічних IgE до екстракту собаки [103]. Аналогічна відсутність кореляції між результатами ШПТ і рівнем специфічного IgE до собаки визначена і в дослідженні Wongriyabovorn et al. (2018). Автори продемонстрували, що узгодженість між результатами ШПТ та значеннями специфічних IgE до чотирьох респіраторних алергенів і шести харчових алергенів, визначених за допомогою ImmunoCAP та Euroline, досягала 63,9-93,2% та 68,4-86,2%, відповідно [104].

1.3 Роль вірусів родини *Herpesviridae* у формуванні АХ

Віруси і людина спільно еволюціонували впродовж усього періоду існування людства. За цей великий часовий проміжок імунна система людини сформувала цілу низку противірусних механізмів зі сторони як клітинної, так і гуморальної ланок [105]. Незважаючи на це, існує низка вірусів, які у різний спосіб «навчилися уникати імунних пасток», а їх тригерна роль у запуску АХ є провідною. Ці віруси складають групу респіраторних інфекцій, зокрема, респіраторно-синцитіальний вірус, риновірус, аденовірус, віруси грипу і парагрипу; сюди відносять також і найпростіших – мікоплазму та хламідіофільну інфекції.

Однак, що відбудеться, якщо імунна система людини перестає співіснувати з ними, або зустрічається з вірусами в обмеженій кількості? За даними багатьох досліджень, саме це може бути однією з причин росту АХ [106]. Вперше дану точку зору висвітлили науковці у гігієнічній теорії. Згідно з даною гіпотезою зменшення захворюваності на інфекції в західних країнах та останнім часом у країнах, що розвиваються, є джерелом росту аутоімунних і АХ. Гігієнічна гіпотеза підтверджувалась епідеміологічними даними, зокрема міграційних досліджень, які показували, що особи, які переїжджають із країни з низьким рівнем захворюваності в країну з високим рівнем, набувають імунних розладів з великою частотою захворювань у першому поколінні [78]. Однак ці та інші результати, що показують

кореляцію між високою захворюваністю і високим соціально-економічним рівнем, не завжди підтверджували причинний зв'язок між інфекціями та імунними розладами [107].

Поруч з цим існує низка вірусів, етіопатогенетична роль яких у запуску чи формуванні АХ є вивчена меншою мірою, а отримані на сьогодні нечисельні результати досліджень є предметом дискусій у наукових колах. Мова йде про віруси родини *Herpesviridae*, які пристосувались до паразитування у людському організмі у першу чергу, завдяки латентній стадії [16].

За даними епідеміологічних досліджень близько 90% всього населення планети інфіковано одним або декількома серотипами родини *Herpesviridae*. Від 12 до 25% із них мають рецидивуючі форми захворювань, у 30% інфекція виявляється у субклінічній і латентній формах, у 35-40% формується хронічна форма інфекції. В Україні немає обов'язкової реєстрації захворюваності на всі герпесвірусні інфекції, і тому істинна кількість хворих невідома [108-109]. Доведено асоціацію *Herpesviridae* з низкою онкологічних, лімфопроліферативних, аутоімунних захворювань, синдромом хронічної втоми, вторинними імунодефіцитами, неврологічними синдромами, а також стертими та атиповими формами захворювань різного генезу, які не піддаються традиційним методам лікування. Водночас дослідження стосовно асоціації Епштейна-Барра (EBV) як тригера запуску алергопатології сьогодні є контрверсійними. Більшість науковців мотивується тим, що віруси впливають на диференціацію Т-клітин, наслідком чого є дисбаланс між Th1 і Th2 імунною відповіддю [15, 108].

У ранніх наукових роботах повідомлялося, що особливістю EBV є здатність реплікуватися лише у В-лімфоцитах, не викликаючи при цьому пошкодження уражених клітин, чим він і відрізнявся від інших герпесвірусів, які репродукуються у культурах багатьох тканин, викликаючи їх лізис. Однак, дані, що EBV лише В-лімфотропний вірус сьогодні спростовуються, оскільки виявлена експансія вірусу в Т-лімфоцитах і натуральних кілерних клітинах.

П'ятнадцятирічні дослідження (з 1987 по 2002 роки) японських вчених показали, що серед дітей зі зниженими титрами специфічних до EBV антитіл (EBNA та VCA IgM) відмічалось зростання поширення алергії. На основі цього була висунута гіпотеза: низькі рівні анти-EBV антитіл матері можуть призвести до низьких титрів цих антитіл у немовлят, що вірогідно підвищувало ризик розвитку симптомів EBV-інфекції, одним з яких могла бути алергія [107]. Відтак, підвищення частоти АХ як у Японії, так й у решти розвинутих країнах, могло зумовлюватись низькими титрами анти-EBV антитіл у ранньому дитинстві.

Calvani та ін. також повідомили про високу поширеність atopії серед EBV-серонегативних дітей у віковій групі від народження до шести років. Зокрема, вони виявили, що у дітей віком до 3-х років з високим рівнем IgE антитіл і клінічними симптомами atopії була менша частка серопозитвних до EBV порівняно з контрольною групою. Це нашттовхує на висновок, що інфікування EBV у перші роки життя пов'язане з меншим поширенням високих рівнів IgE [20].

Sidorchuk та ін., досліджуючи 2561 дітей, народжених у Швеції протягом 1994-1996 року, визначали зв'язок між поширеністю atopії та рівнем специфічних IgG до EBV. У цьому проспективному дослідженні біологічним матеріалом була сироватка крові дітей чотирирічного віку. 52% дітей виявились EBV-серопозитивними. Однак, науковці не змогли встановити зв'язок між EBV серостатусом та IgE-сенсibiliзацією у дітей вказаної вікової групи [22].

У дослідженні Okudaira R. та ін. була виявлена позитивна кореляція між маркерами перенесеної EBV-інфекції (підвищеним титром анти-EBNA антитіл і атипovими мононуклеарами) та маркерами atopічних захворювань (рівнями загального сироваткового IgE, специфічних IgE та еозинофілами периферійної крові). Окрім цього, число копій ДНК EBV було значно вищим у atopічних суб'єктів порівняно зі здоровою контрольною групою. Однак, дослідження не враховувало вплив первинного інфікування EBV на перебіг АХ залежно від віку [107]

Одне з масштабних перспективних досліджень взаємозв'язку між 13 різними вірусами та IgE-сенсibilізацією проведено групою науковців під керівництвом Caroline Nilsson у двохрічних дітей, більшість з яких мали обтяжений алергологічний анамнез. За результатами даного дослідження був сформований висновок, що інфікування EBV протягом перших двох років життя знижує ризик IgE-сенсibilізації, а поєднання EBV з CMV має інтерактивний ефект [110]. Цікаво, що подальше обстеження цих дітей у віці п'яти років дало змогу виявити певні закономірності: у п'ятирічних дітей, які були EBV-серопозитивними до дворічного віку, відзначався нижчий ризик хронічної IgE-сенсibilізації; інфікування EBV після дворічного віку пов'язане з більшим ризиком IgE-сенсibilізації у старших дітей, тобто відтерміноване первинне інфікування EBV може сприяти значній поширеності алергії.

Saubet та ін. повідомили, що віруси герпесу, в тому числі EBV, були тригерами кропив'янки у 54/82 (66%) пацієнтів з негативним провокаційним тестом. Цікаво, що у 3-х пацієнтів з позитивним результатом перорального тесту (50%) також виявлялись ознаки гострої або нещодавно перенесеної EBV-інфекції [111].

Ймовірну тригерну роль вірусів у патогенезі гострої кропив'янки досліджували також Arianna Mareri та співавт. (2013). Вони встановили, що інфекціями, істотно пов'язаними з гострою кропив'янкою у дітей від народження до 15 років були CMV, EBV, HSV1/2 та HHV-6 [112].

Таким чином, більшість результатів описаних вище досліджень підтверджують гіпотезу, що герпесвіруси, зокрема EBV чи в асоціації з CMV і HHV-6 можуть превентивно вплинути на формування IgE-сенсibilізації, однак – лише у певне сприйнятливим модифікаційне вікове вікно (у віці 2-3-х років) і пов'язані з соціально-економічним статусом [113-114].

Стосовно дорослої популяції, більшість досліджень демонструє, що активація хронічної герпесвірусної інфекції може бути тригером маніфестації АХ, або сприяти тяжкості алергічного запального процесу. Зокрема, у роботі вітчизняних авторів при порівнянні впливу етіологічних чинників на

тяжкість перебігу БА статистичної різниці не було, однак спостерігалась тенденція до більш частого легкого перебігу БА при герпесвірусних інфекціях, середньотяжкого – при асоціації герпесвірусних і хламідофільної або мікоплазмової інфекцій, тяжкого перебігу – при хламідофільній та/або мікоплазмовій інфекціях. Автори вбачали необхідність проведення поряд з базисною терапією БА, етіопатогенетичного лікування з метою зменшення процесів ремоделювання дихальних шляхів, що дозволило б знизити тяжкість БА і зменшити інвалідизацію [115-116].

З огляду на наявність дискусійних питань, дослідження механізмів впливу вірусів на формування алергопатології, у тому числі – з використанням сучасних технологій, тривають. Одна із версій полягає у поліклональному стимулюючому впливі вірусів на імунну систему. В той час як первинна симптоматична EBV-інфекція супроводжується активною T-клітинною відповіддю та продукцією значної кількості антитіл, сила імунної відповіді на цю інфекцію у дітей без симптоматики є невідомою. При цьому підвищені рівні Th1- та Th2-залежних цитокінів, що були виявлені у дворічних серопозитивних немовлят, можуть бути показником тригерного ефекту цього вірусу [117].

Альтернативним механізмом, що не заперечує попередній і може доповнювати його, є наступний: пригнічений через EBV-інфекцією вроджений імунітет виступає сприятливим тлом для інших мікробіологічних агентів, що може стимулювати формування адаптивного імунітету (як додатковий імпульс для імунної системи). На даний час є недостатньо відомостей про безпосередній вплив EBV-інфекції на клітинні фактори вродженого імунітету – фагоцити [118]. За останніми даними, EBV має здатність інфікувати моноцити та розмножуватись у них [21], викликаючи порушення функцій цих клітин [119]. Мішенню для EBV виступають CD14⁺/CD16⁺ моноцити, які мають високу здатність до диференціювання у дендритні клітини (DC). Даний вірус шляхом індукції апоптозу може викликати загибель CD14⁺/CD16⁺ клітин, тим самим перешкоджаючи утворенню DCs [120]. Таким чином, описаний механізм призводить до

тимчасового відтермінування специфічної імунної відповіді до EBV, що забезпечує ефективне поширення вірусу в клітинах-мішенях.

Цікаво, що в EBV-серопозитивних дворічних дітей відзначалась як вірогідно менша кількість НК, так і знижений синтез цими клітинами IFN- γ порівняно з серонегативними ровесниками [121]. Можливим поясненням є те, що EBV інфіковані суб'єкти мали меншу частку CD14⁺/CD16⁺ клітин в активному стані, що й було зумовлене описаною вище дією вірусу на даний вид моноцитів. Оскільки, CD14⁺/CD16⁺клітини виділяють прозапальні цитокіни, зокрема IL-12 (Sohlberg & al, неопубліковані дані), вони можуть впливати на продукцію IFN- γ НК-клітинами. Цей механізм може пояснити наявність менших рівнів IFN- γ в EBV-серопозитивних немовлят. Крім того, ко-інфекція з CMV посилює пригнічувальний ефект EBV, зокрема найнижчі рівні IFN- γ *in vitro* та *in vivo* були встановлені у немовлят, які були серопозитивними до обох вірусів. Пояснення цього явища потребує подальшого вивчення.

У дослідженнях було показано, що високе вірусне навантаження при гострій і хронічній EBV-інфекції, прямо корелювало з тяжкістю алергічного захворювання. Так, при збільшенні тяжкості перебігу інфекції, спостерігається зміна фенотипу Т-хелперів з Th1 на Th2. Це може бути окремим прикладом загальнобіологічної закономірності, за якою Th1-залежна імунна відповідь розвивається при відносно невисокому антигенному навантаженні, у той час як Th2-залежний імунітет генерується в умовах значно більшої величини антигенного стимулу [122-123].

У роботі Silins S. L. було також визначено, що гостра EBV-інфекція в осіб без клінічної симптоматики не супроводжувалась надмірною проліферацією Т-клітин, незважаючи на високе вірусне навантаження у крові [124]. Цей факт вказував на невідомі ще регуляторні механізми, які здатні модулювали Т-клітинну відповідь. Одна із версій полягала в ідеї, що EBV може ініціювати підвищену продукцію IL-10 [125] та TGF-бета [126] Т-регуляторними лімфоцитами (Т-reg), і що не менш важливо – синтезувати власний гомолог людського IL-10 [127]. Гомологічний IL-10 може

пригнічувати процесинговий і презентаційний потенціал антигенпрезентуючих клітин і тим самим «вимкнути» систему Т-лімфоцитів, подібно до супресивної здатності Т-reg. EBV може активувати поліклональні В-лімфоцити для вироблення антитіл з різною специфічністю і, таким чином, перешкоджати здатності алергенів для зшивання з В-клітинними рецепторами (подібне відбувається при паразитарних інвазіях). Дані результати давали додаткову підтримку для гіпотези, що конкретні характеристики EBV-інфекції, а не інфекції як такі, можуть впливати на ризик IgE-сенсibiliзації. Однак різниці між рівнями IL-10 у EBV-серопозитивних і серонегативних дітей виявлено не було. Також у серопозитивних дворічних дітей визначена вища поліклональна продукція цитокінів, що є типовим для EBV-інфекції і спростовує можливе інгібування Т-клітинної відповіді [128].

У роботі Чернишової О.Е., Абатурова А.Е. (2016) було виявлено, що у дітей з БА і EBV-інфекцією спстерігалось статистично значуще ($p < 0,001$) підвищення рівнів аутоантитіл до колагену III типу, що вказувало на вплив внутрішньоклітинного інфікування на посилення субепітеліального фіброзу у пацієнтів з БА та інформувало про дезорганізацію колагенових структур, особливо при активній фазі вірусної інфекції [116].

Загалом, отримані результати з одного боку можуть бути ключем у розумінні ролі герпесвірусів у патогенезі АХ та розробці нових діагностичних маркерів алергопатології на ранніх етапах формування, а з іншого боку – чи не постане у недалекому майбутньому питання щодо корекції парадигми традиційної медицини ХХ століття – тотальної боротьби з внутрішньоклітинними вірусними інфекціями, яким притаманна позитивна персистенція у людському організмі?

1.4 Імунні та імунозалежні механізми перебігу АХ і їх особливості на тлі вірусних інфекцій

1.4.1 Дослідження функціональної активності цитокінів при АХ і вірусних інфекціях

Доведено, що в алергічних запальних процесах задіяні безліч біологічно активних речовин, кожна з яких чинить як локальну, так і системну дію. Цитокіни регулюють взаємодію клітин в алергічних реакціях, забезпечують дозрівання основних клітин-учасниць алергічного запалення, їх проліферацію, диференціювання, беруть участь у регуляції форми та сили специфічної відповіді на алерген [129]. Персистенція вірусів в організмі сприяє мобілізації клітинних і гуморальних факторів протівірусного захисту при обов'язковій участі цитокінів [130].

Інтерлейкін-1 β (IL-1 β), який домінує в системі сімейства IL-1, є потужним прозапальним цитокіном, бере участь у багатьох запальних процесах у т.ч. алергічного генезу. Доведено, що IL-1 відіграє важливу роль у розвитку запалення та ранній стадії розвитку протівірусних природжених імунних реакцій. Дослідники групи Skinner CM (2017) продемонстрували, що EBV мікро-РНК регулює функції рецептору IL-1 1 типу (IL1R1), порушуючи при цьому внутрішньоклітинні сигнальні системи, що в свою чергу призводило до зміни інформованості ефektorних клітин у вогнищі інфекції і підвищення рівнів експресії рецепторів цитокінів [131]. Дані ефекти ініціювали розвиток надмірного запального процесу, що негативно впливало на інфіковані вірусом клітини.

Потужний прозапальний цитокін TNF- α здатний посилювати цитотоксичність моноцитів/макрофагів і NK-клітин проти вірусінфікованих клітин. Продемонстровано, що довготривале його підвищення пригнічує активність клітинного захисту. TNF- α додатково виявляє протівірусний захист через стимуляцію синтезу IFN- γ . Ще в 2011 році група J-H Mo та інших довела, що інгібітор TNF- α інфліксимаб індукував протіалергічну дію, зменшуючи місцеву та системну продукцію цитокінів Th2 (IL-4), рівні загального та специфічних IgE, експресію молекули адгезії (E-селектину) та інфільтрацію еозинофілами слизової оболонки носа на моделі АР. Автори запропонували розглянути інфліксимаб як потенційний засіб для лікування АР [132].

IFN- γ – плейотропний цитокін, який володіє широким спектром противірусного захисту завдяки посиленню цитотоксичного впливу Т-лімфоцитів і NK-клітин; відіграє центральну роль в резистентності господаря до EBV й модуляції імунної відповіді. EBV за допомогою раннього білка BZLF1 інгібує сигнальні шляхи цього цитокіну, знижує його здатність активувати гени-мішені, запобігає експресії IFN- γ -індукованого класу II MHC. Використовуючи цей механізм, EBV може уникати антивірусних імунних відповідей під час інфекції [133]. За іншими даними – IFN- γ продукується специфічними CD8⁺-лімфоцитами для пригнічення проліферації інфікованих EBV В-лімфоцитів [134].

IL-12 синтезується антигенпрезентуючими клітинами й індукує продукцію IFN- γ , IL-2 і TNF- α , діє як фактор росту для NK- і Т-клітин, посилює їхню цитотоксичність. Вважається, що відсутність достатньої продукції IL-12 є одним з основних механізмів, що лежать в основі atopії, але потенційна роль IL-12 при сформованих АХ дихальних шляхів залишається дискусійною. У 2006 році група Isabelle Meys вивчала роль IL-12 у розвитку бронхіального запалення на мишачій моделі БА. Введення анти-IL-12p35 або анти-IL-12p40 mAb попередньо сенсibilізованим мишам зменшувало як розвиток бронхіальної гіперреактивності на метахолін, так й еозинофілію у бронхоальвеолярній рідині та периферичній крові. Лікування анти-IL-12 зменшувало кількість CD4⁺ Т-клітин і рівні IL-4, IL-5 та IL-13 у бронхоальвеолярній рідині, експресію мРНК IL-10, еотаксину, RANTES, MCP-1 і VCAM-1 у легенях. У мишей з пригніченням IFN- γ , лікування анти-IL-12p35 не демонструвало відповідних ефектів, вказуючи на важливу роль IFN- γ в ефектах, спричинених IL-12. Нейтралізація IL-12 під час процесу сенсibilізації посилювала подальший розвиток алергічного запалення дихальних шляхів. Тобто, була показана подвійна роль IL-12: у той час як IL-12 протидіє Th2-сенсibilізації, він сприяє повномасштабному формуванню АХ дихальних шляхів вже після потрапляння у дихальні шляхи алергену (тобто, у фазі постсенсibilізації), з посиленою проліферацією CD4⁺ Т-клітин та еозинофілів, з регуляцією Th2 цитокінів, хемокінів і VCAM-1 [135].

IL-33 відноситься до сімейства IL-1 з прозапальними властивостями, що здатний мобілізувати АПК, НК-клітини і Т-лімфоцити, а в процесі імунологічного запалення – еозинофіли, тучні клітини, продукцію IgE. IL-33 знаходиться під регулюючим впливом IL1 β , IFN- γ і TNF- α [136]. IL-33 пов'язує і підвищує регуляцію свого рецептора ST2, що експресується на дендритних клітинах і CD4⁺ Т-клітинах, викликаючи поляризацію Th2 і експресію пов'язаних цитокінів IL-5 і IL-13 [137-138]. В експерименті Akasaki S et al. (2016) миші, попередньо сенсibilізовані пилковими алергенами, після виконання подвійного нокауту ST2 і TSLP-рецепторів продемонстрували повну абляцію Th2-відповіді із зменшенням пов'язаної з цим еозинофілії та продукції специфічних IgE порівняно з тваринами дикого типу. Ці спостереження підтвердили думку авторів, що TSLP і цитокін IL-33 відіграють ключову роль при алергічній сенсibilізації до пилку [139].

IL-33 є «сигнальним» цитокіном, тобто він конститутивно експресується ендотеліальними клітинами та в епітеліальних клітинах бар'єрних ділянок, таких як кишечник, шкіра та легені. Експресія IL-33 регулюється під час алергічних реакцій. Це може відбуватися на рівні внутрішньої експресії клітинного білка, при цьому фактори (включаючи власні сигнали рецептора IL-33) підвищують регуляцію IL-33 або на рівні клітинної популяції, при проліферації епітеліальних клітин, що призводить до збільшення пулу IL-33 [140]. Таким чином, епітеліальні клітини можуть «пам'ятати» попередні алергени, що призводить до посилення реакцій IL-33 на повторне потрапляння алергену та замкнутого кола алергічної реакції. Joulia R та інші (2017) виявили, що у базофілах і тучних клітинах стимуляція IL-33 індукує вироблення IL-4, що є важливим для вироблення В-клітинами імуноглобуліну класу E в контексті розвитку АХ [141]. Крім того, IL-33 посилює дегрануляцію тучних клітин і здатний індукувати вироблення цитокінів незалежно від передачі сигналів IgE-Fc ϵ RI. Під впливом IL-4, IL-13, IL-33 поляризовані альвеолярні макрофаги M2 розвиваються і сприяють реконструкції тканин при астмі, виробляючи CCL24 (Eotaxin-2) і CCL17 (TARC) для залучення еозинофілів і Т-клітин, відповідно. Еозинофіли також

безпосередньо стимулюються ІЛ-33, який викликає їх дегрануляцію, підсилює виживання клітин [142]. В алергології розглядають можливості для потенційної терапевтичної модуляції шляху ІЛ-33 [143]. Стосовно вірусних інфекцій та ІЛ-33, то як чутливий показник пошкодження епітелію, ІЛ-33 виділяється під час вірусної інфекції. В експериментальних мишей при вірусно-респіраторній інфекції виявлено, що гіперреактивність дихальних шляхів залежала не від Т-клітин, а від ІЛ-33, ІЛС2 та ІЛ-13 [144]. А за даними Guo XJ et al. (2018) доведено, що вісь грипу ІЛ-33-ІЛС2 навпаки – має вирішальне значення для правильного загоєння і реконструкції легень після вірусного зараження. Особливо це проявлялось у новонароджених мишей і людей через індукцію вироблення амфірегуліну ІЛС2 [145]. Виявилось, що при грипозній інфекції ІЛ-33 відіграє патологічну роль на початку зараження, де посилює патогенне запалення і захисну роль пізніше, оскільки сприяє загоєнню легенів. У роботах І. Кайдашева, ВВ Білько проаналізовані сучасні відомості про ІЛ-33 і його рецептори ST2 як регулятори рівня запалення при бронхолегеневої патології [146].

В останні роки активно обговорюється ймовірна роль ІЛ-17 у патогенезі багатьох патологічних станів, серед яких атопія. На сьогоднішній день відомо, що сімейство ІЛ-17 має 6 основних лігандів ІЛ17: А, В, С, D, Е (ІЛ25), F. Вони ініціюють різновекторні (плейотропні) ефекти на різні клітинні популяції, що й визначає фундаментальні фізіологічні (захист від інфекцій) та патофізіологічні (хронічне імунне запалення) функції ІЛ-17. Прикладом фізіологічної функції ІЛ-17 є гіпер-IgE синдром, при якому збільшення чутливості до інфекції *Staphylococcus aureus* і *Candida albicans* корелювало з дефектом Th17. У роботах Giulia Benedetti та співавторів (2014 р.) доведено також, що сам по собі ІЛ-17 володіє відносно слабкою активністю, але проявляє сильний синергічний ефект з іншими цитокінами, зокрема, TNF- α , ІЛ-1 β , ІЛ-22, IFN- γ . ІЛ-17 у ролі раннього ініціатора запалення стимулює вироблення медіаторів запалення у фіброблестах, остеоблестах, синовіоцитах, хондроцитах, макрофагах, ендотеліальних і епітеліальних клітинах. Ці медіатори призводять до міграції нейтрофілів,

лімфоцитів та інших імунних клітин до місця запалення, активації макрофагів для отримання TNF- α , IFN- γ та IL-1 β [147]. Особливе значення може мати синергізм IL-17 і TNF α . Як повідомили Mandy J. McGeachy et al. (2019) – IL-17A збільшує вироблення IL-8 та GM-CSF в епітеліальних клітинах дихальних шляхів людини, але лише при синергічному взаємодії з TNF- α або IL-1 β [148].

Натомість, IL-17E (IL-25) має слабу гомологію з IL-17A, вважається антизапальним і бере участь в генерації Th2-клітинної відповіді. IL-17E працює в синергізмі з іншими антизапальними цитокінами, тому може сприяти формуванню алергічного запального процесу. Дослідниками Jones and Chan, (2002), Tamassia et al. (2018) описано, що IL-17 виконує важливу роль у патогенезі запальних процесів органів дихання, таких як БА та ХОЗЛ. У астматиків IL-17 підвищувався, про що свідчило збільшення рівня сироваткового мРНК IL-17 у легенях і формування нейтрофільного запалення [149].

IL-27 є найновішим гетеродимерним членом сімейства IL6/ IL12. Він складається з двох субодиниць, індукованих EBV – EBІ3 та p28 і є відповідальними за внутрішньоклітинні сигнальні зв'язки. Він кодує секретований глікопротеїн, що належить до сімейства рецепторів гемопоєтину і гетеродимеризується з білком 28 кДа, утворюючи інтерлейкін 27 (IL-27). IL-27 регулює Т-клітинні та запальні реакції, частково активуючи шлях Jak/STAT CD4⁺ Т-клітин. Спершу цьому цитокіну надавали лише прозапальну роль через вплив на проліферацію Т-лімфоцитів, підвищення цитотоксичності NK і продукції IFN- γ . Th1-потенціал цього цитокіну підтверджувався також здатністю до стимуляції експресії на моноцитах IL-12 та IL-18, асоційованих з Th1. І, навпаки, ще в ранніх дослідженнях Takeda, A. et al (2003) – IL-27 не посилював продукцію IL-13 з наївних CD4⁺ Т-клітин, культивованих в умовах Th2-поляризації [150]. За даними McHedlidze, T. et al. (2016) введення рекомбінантного IL-27 в дихальні шляхи пригнічувало ILС2-залежне запалення, викликане вдиханням алергенів цвілевого грибка *Alternaria alternata* [151]. Згодом були досліджені різні функції IL-27 і його

двоєке інтерпретування. Зокрема, Villarino et al., (2006) виявлено, що IL-27 може пригнічувати різні типи запалення і протидіяти синтезу IL-2, що пояснювало його широкі супресивні ефекти [152]. Отримані дані, що IL-27 пригнічував Th17 клітинні відповіді і потенціював індукцію IL-10 [153]. Пізніші дослідження, які пов'язували IL-27 з продукцією IL-10, активацією Treg клітин та експресією PD-L1, підкреслювали попередні припущення про супресивну функцію IL-27. Двоєка роль IL-27 була продемонстрована у пацієнтів з екземою. Експресія IL-27 на кератиноцитах таких хворих була вищою і сприяла підтримці запального процесу. Аналогічну картину спостерігали в умовах псоріазу, де IL-27 асоціювався із стимулюванням захворювання, що підкреслювало недостатні знання про те, як координуються супресивні ефекти IL-27. Diegelmann et al., (2012) пояснили це особливістю функціонування IL-27 на цій локальній ділянці бар'єру. Відтак, дослідники прийшли до висновку про обережне трактування результатів досліджень IL-27 [154].

Головний антитизапальний регулятор IL-10 має вирішальне значення для захисту тканин організму від пошкодження під час гострих фаз імунної відповіді. Цей механізм регулювання може використовуватись деякими вірусами, зокрема EBV, для уникнення імунного нагляду та встановлення хронічних / латентних інфекцій. IL-10 можуть продукувати практично всі імунні клітини, у свою чергу IL-10 може модулювати функцію цих клітин, рисунок [155].

Латентність – це спосіб персистоючої або хронічної інфекції, при якій вірусний геном зберігається в клітинах господаря, але з сильним обмеженням експресії генів, що призводить до продукції лише декількох вірусних антигенів і відсутності вірусних частинок (білків). За умов пригнічення імунної відповіді експресія вірусного геному може бути індукована, що супроводжується реплікацією вірусних частинок. Для встановлення латентності віруси розробили механізми ухилення від імунного нагляду, які дозволяють зберігати їх позиттєве перебування в організмі господаря [156-157].

EBV є одним із них і здатний до кодування гомологів IL-10. Однією із стратегій, яку використовує EBV для встановлення латентної інфекції, є синтез вірусного IL-10 (vIL-10), кодованого геном BCRF1, що класифікується як пізній ген, однак який експресується у В-клітинах відразу після зараження. Людський IL-10 (hIL-10) стимулює фосфорилування STAT3, необхідне для пригнічення запальних реакцій. Водночас, vIL-10 індукує значно нижче фосфорилування STAT3 порівняно з hIL-10 і є менш ефективним у зниженні регуляції запальних генів [158]. Показано, що vIL-10 зв'язується і передає сигнал через людський рецептор IL-10 і має здатність пригнічувати вироблення прозапальних цитокінів і підвищувати життєздатність інфікованих В-лімфоцитів. Вважають, що vIL-10 відіграє роль лише під час первинної гострої інфекції, захищаючи інфіковані В-лімфоцити, змінюючи вироблення цитокінів, інгібуючи відповіді CD4⁺ та NK-клітин, і в кінцевому рахунку сприяючи розповсюдженню EBV [159]. Стосовно ролі IL-10 в алергічному запальному процесі, то є достатньо доказів фізіологічної ролі Т-лімфоцитів, продукуючих IL-10, у пригніченні алергічного запалення. Зокрема, супресивний цитокін IL-10 пригнічує активацію багатьох типів клітин та їх ефektorних функцій, пов'язаних з АХ [160].

1.4.2 Роль AGEs у патогенезі АХ і вірусних інфекційних процесів

Кінцеві продукти глікації (від англ. *advanced glycation end-products*, AGEs) утворюються в процесі глікації в клітинах і позаклітинному просторі з різних тканин і біологічних рідин. AGEs – це неоднорідна група молекул, утворена в результаті неферментативної реакції відновлення цукрів з аміногрупою білків, ліпідів і нуклеїнових кислот [161]. Глікація – це неферментативний процес, де відновлюючі цукри (глюкоза, фруктоза, глюкоза-6-фосфат та інші) реагують з аміногрупами білків [162]. Зазвичай AGEs утворюються за рахунок зв'язку глюкози з залишками лізину. У фізіологічних умовах AGEs відіграють регулюючу роль, а низка протеолітичних лізосомальних ферментів, виділених з циркулюючих фагоцитів і клітин Купфера можуть спонтанно розкладати AGEs. Процеси

створення та видалення AGEs добре збалансовані. AGEs складаються з гетерогенної групи біоактивних сполук (наприклад, пентозидину, карбоксиметиллізину та імідазолону), які утворюються в результаті неферментативної глікації макромолекул. Імідазолон – інгібітор вивільнення гістаміну. Тим самим AGEs відіграють певну роль у патогенезі захворювань, пов'язаних з окислювальним стресом і запаленням [163].

Окислювальний стрес через пригнічення IL-1, IL-6 знижує імунітет, викликаючи імунодепресію. Алергени містять численні вільні радикали, вони окислюють або переокислюють білки, ліпопротеїни, ДНК тощо і таким чином змінюють свої властивості. Доведено, що AGEs викликають ліпопероксидацію, інактивують оксид азоту, виступають ко-стимуляторами в утворенні цитокінів, підтримують виділення вільних радикалів, коагулопатію і клітинну проліферацію [164]. У дослідженнях Lorenzo GD et.al (2013) доведено, що AGEs підвищують проникність судин, інгібують розширення судин, блокуючи оксид азоту (NO), окислюють холестерин, ЛПНЩ, чим підвищують окислювальний стрес [165]. AGEs генерують реактивні форми кисню (ROS) та активують каскади запальної сигналізації і, навпаки, підвищений рівень ROS призводить до окислення білків, ліпідів і нуклеїнових кислот, таким чином виступаючи у ролі попередників утворення AGEs *in vivo* [166]. Групою науковців Prasad K et al. (2019) доведено, що утворення AGEs відбувається швидше, ніж їх розпад, який прогресує після зв'язування з рецептором для кінцевих продуктів глікації (RAGE). Окрім ендогенних джерел утворення продуктів кінцевої глікації, у літературі описані й екзогенні, які надходять в організм зі споживанням продуктів харчування, приготованих на відкритому вогні. Є дані, що формування AGEs можна зменшити за допомогою ліків, вітамінів і припинення куріння сигарет [167].

AGEs можуть служити денситометричними маркерами окисного стресу та запалення при багатьох захворюваннях і їх ускладненнях. Вважають, що ці модифіковані білки можна використовувати більш ефективно, ніж інші біомаркери, для моніторингу клітинних дисфункцій, пошкодження тканин,

прогресувань та ускладнень хвороби, оскільки ці білки, як правило, відіграють ключову роль у різних структурних і функціональних аспектах живих організмів, а їх діяльність і функції суворо залежать від структури і конформації. Дані біомаркери мають також переваги над іншими модифікованими білками (наприклад, карбонильованими та нітрозильованими білками), а саме: відносну стабільність і, як наслідок – більш високі концентрації у крові [167]. Генетична схильність, несприятливі екологічні фактори, зростаюча кількість забруднювачів довкілля, пов'язане з ними потрапляння в організм респіраторних алергенів з посиленими алергенними властивостями – також можуть впливати на модифікацію біомолекул.

Проте, думки науковців стосовно залучення AGEs у патогенез АХ, а відтак – можливість використання їх як діагностичних маркерів алергічного запального процесу, розійшлись. Зокрема групою Lorenzo GD, Minciullo PL (2013) виявлено, що рівні AGEs у пацієнтів з АР були значно вищими, ніж у контрольних осіб. Причому, наявність БА не впливала на ці рівні. Науковці вперше зробили висновок про можливу участь AGEs у патогенезі АР [165].

Доведено, що AGEs виробляються в умовах порушень, що супроводжуються підвищеною продукцією глюкози. Апоптоз базофілів індукується високими концентраціями глікованого альбуміну. Хоча глікований альбумін ініціює дегрануляцію базофілів і секрецію ними антизапальних цитокінів IL-4 та IL-13, однак цей процес залежить від рівнів секреції IL-6 та IL-8. Висновком було, що AGEs впливають на базофіли людини; вони пригнічують довголіття клітин, але посилюють секрецію запальних цитокінів [168-169].

Нещодавно було продемонстровано, що AGEs беруть участь у запальних порушеннях через взаємодію зі своїм рецептором – RAGE (див. рис. 1.1). RAGE – це рецептор розпізнавання прозапальної схеми (PRR), який був задіяний у патогенезі численних запальних захворювань. Найбільше RAGE експресуються у легеневій тканині на епітеліальних клітинах альвеол I та II типів [170].

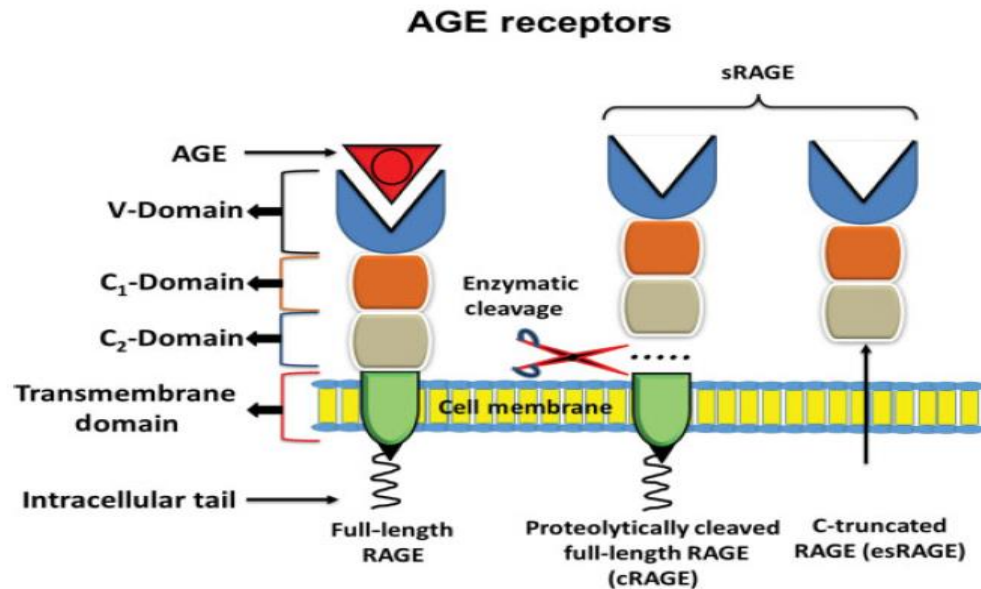


Рис. 1.1 Рецептори кінцевих продуктів глікації [171]

У механізмі, опосередкованому рецепторами, взаємодія AGEs з їх рецепторами RAGE, зв'язаним з клітинами, збільшує утворення кисневих радикалів, активізує ядерний фактор-каппа В та збільшує експресію і вивільнення прозапальних цитокінів IL-17, TNF- α , IL-33 що призводить до пошкодження клітин. Згубні ефекти AGE та AGE-RAGE взаємодії трактуються як "стрес AGE-RAGE" [171]. Взаємодія AGE зі своїм рецептором RAGE є важливою у посередництві при алергічному запаленні дихальних шляхів та астмі, легеневого фіброзі, раку легень, ХОЗЛ, гострій травм легень, пневмонії, муковісцидозі та бронхолегеневій дисплазії [172]. Одне з останніх досліджень навіть виявило зв'язки накопичення AGEs у шкірі (визначалось за методом аутофлюоресценції) зі зменшенням функціональної активності легень. А саме у когорті шведських пацієнтів віком 50-64 років виявлена значна зворотна кореляція між показниками функції зовнішнього дихання – FEV₁, FVC та DLCO і накопиченням AGEs у шкірі. Науковці зробили висновок про можливість використання рівнів AGEs у шкірі для виявлення зміни в паренхімі легень [173].

Активація RAGE стимулює синтез IL-33, який необхідний для експресії вроджених лімфоїдних клітин групи 2 (ILC2) у легенях [174]. Через синтез активованими ILC2 антизапальних цитокінів IL-5 та IL-13, RAGE беруть

безпосередню роль у формуванні гострих і хронічних алергічних захворювань дихальних шляхів. Доказом цього було те, що концентрація цитокінів IL-5 та IL-13, які сприяють накопиченню еозинофілів і ремоделюванню дихальних шляхів, зменшувалась за умов відсутності RAGE. Milutinovic PS et. al (2012) повідомили, що AGEs діють як проксимальний медіатор одного або декількох прозапальних шляхів. Завдяки унікальній ролі RAGE у синтезі IL-33 висунуто припущення, що маломолекулярний інгібітор RAGE може бути потенційно новим варіантом лікування астматичних пацієнтів [175].

Група під керівництвом T. N. Perkins, E. et al. (2019) досліджувала механізм, за допомогою якого RAGE опосередковує запальну реакцію типу 2 та метаплазію слизу, що викликається IL-33. ILC2 експресується на ендотеліальних клітинах легень за допомогою молекул адгезії 1 (VCAM-1). Підвищена експресія VCAM-1 у легенях після стимуляції респіраторними алергенами КДП, цвілевих грибків або rIL-33 залежала від RAGE. Крім того, стимуляція первинних ендотеліальних клітин легень миші IL-33 викликала експресію VCAM-1. Водночас, введення блокуючих VCAM-1 антитіл і β 7-інтегрину зменшувало еозинофільне запалення, спричинене IL-33, метаплазію слизу та запальну реакцію типу 2 [176].

Два відомих ліганда RAGE, S100A8 / A9 та HMGB1, асоціюються з патогенезом БА у людей [170, 174]. Існують різні теорії щодо патогенетичної ролі AGE і його рецептора при АХ: тучні клітини продукують білок, який зв'язує AGE з його рецептором RAGE, відтак, апоптоз тучних клітин сприяє цьому зв'язуванню і формуванню алергічного запалення; деякі AGEs мають вроджену каталітичну окислювальну здатність; RAGE активують NF карра В та внутрішньоклітинний окислювальний стрес, що супроводжується виробленням вільних радикалів і є важливим фактором у патогенезі алергічних реакцій і прогнозі алергії. Крім того, AGEs пригнічують деякі ендогенні ауторегуляторні функції, що призводять до алергії, а окислювальний стрес посилює запальну реакцію при алергопатології [164].

RAGE можуть впливати на синтез IL-17. Зокрема, показано, що RAGE безпосередньо може інгібувати секрецію IL-17 або руйнуючи попередники

цитокинів, таких як IL-23. І навпаки, відсутність RAGE може призвести до компенсаторної індукції інших факторів, які, в свою чергу, керують віссю IL-23/IL-17 [175].

1.4.3 Участь mRNAs в алергічних запальних процесах і при хронічній EBV-інфекції

Більшість генів (61%) miRNAs розташовані в ділянках інтронів білок-кодуєчих генів, а менша кількість – у ділянках екзонів або міжгенних ділянках. Транскрипція miRNAs з їх генів відбувається за допомогою РНК-полімерази II (pol II) і РНК-полімерази III (pol III) і далі проходить у кілька етапів за участі безлічі ферментів [177-178]. MiRNAs не кодують синтез білка, можуть бути закодовані в будь-якій ділянці генома і є класом малих РНК довжиною 19-24 нуклеотидів.

Клас miRNAs характеризується певними особливостями, зокрема: усі зрілі miRNAs внаслідок багатьох перетворень утворюються з довгих попередників miRNAs; miRNAs повинні експресуватися і визначатися мінімально в одному органі чи тканині загальноприйнятими методами молекулярної біології - мікроплатформи northern блот і / або ПЛР у реальному часі; експресія miRNAs змінюється при зниженій експресії ферментів біогенезу miRNAs – Dicer і Drosha (рис. 1.2) [177].

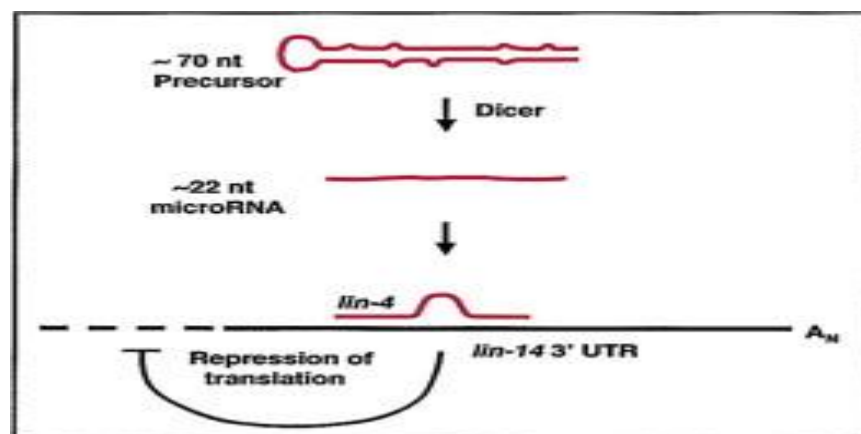


Рис. 1.2 MiRNAs lin-4 утворюється зі свого транскрипту-попередника за допомогою Dicer шляхом приєднання до 3'нетранслюючої ділянки (3'-UTR) lin-14 тРНК через невідому взаємодію РНК-РНК [177]

MiRNAs регулюють експресію більше ніж 30% генів, які кодують інформацію про структуру білків, що і робить їх одними з найбільш важливих генних регуляторів [179]. MiRNAs залучаються до встановлення і підтримання функцій імунних клітин (наприклад, miR-181a та miR-223), вони беруть участь у вродженому імунітеті, регулюючи сигналізацію Toll-рецепторів і впливаючи на цитокінову відповідь (наприклад, miR-146a). Більше того, miRNAs регулюють центральні елементи адаптивної імунної відповіді, такі як презентація антигенів (наприклад, miR-155) і сигналізація Т-клітинних рецепторів (наприклад, miR-181a). Останні дані, що показують змінену експресію miRNAs при хронічних запальних захворюваннях (наприклад, miR-203 та miR-146a), що свідчить про їх залучення до імунних захворювань. Крім того, було показано, що miRNAs залучені до механізмів уникнення вірусами вірусного імунного нагляду та противірусного захисту (наприклад, miR-196) [181]. Доведено, що miRNAs відіграють важливу роль у різних біологічних процесах, включаючи імунну відповідь, контроль клітинного циклу, метаболізму, вірусної реплікації, диференціювання стовбурних клітин і росту організму людини. Експресія або функція мікроРНК піддається значним змінам у випадку різних захворювань, таких як рак, серцева недостатність і вірусні інфекції [182].

У роботі Riley, K. J. і співавторів (2012 р.) показано, що вірус Епштейна-Барр, потрапивши у людський організм, індукує експресію різноманітних клітинних miRNAs, зокрема miR-155, miR-21 або miR-146a [183]. У EBV-трансформованих клітинних лініях вірус вимикає експресію свого літичного гена і експресує лише обмежений набір «латентних» генів. Наприклад, більшість клітин, інфікованих EBV, знаходяться у латентному режимі III типу і експресують шість ядерних антигенів (EBNA1-6), три мембранно-асоційовані білки (LMP1, LMP2A, LMP2B) і некодуючі EBER-1 і EBER-2 РНК. LMP1 є основним трансформуючим білком вірусу, діє як конститутивно активований рецептор сімейства TNF-рецепторів і активує різними способами експресію генів.

У роботі Natalie Motsch і співавторів (2007) було доведено, що кодований EBV онкопротеїн LMP1 стимулює експресію miR-146a через NFκB-залежний шлях [184]. Автори припустили, що індукція miR-146a грає роль у підтримці хронічної персистенції EBV в організмі людини шляхом модуляції вроджених імунних відповідей на вірус інфіковані клітини господаря. У цій же роботі виявлено, що стимуляція експресії miR-155 при EBV-інфекції може бути результатом роботи інших, ніж LMP1 вірусних генних продуктів.

Відомо, що ключову роль при вірусній інфекції відіграють цитотоксичні клітини набутого імунітету CD8⁺ лімфоцити. Експресія miR-146a помітно збільшується у CD8⁺ лімфоцитах після вірусних інфекцій, як це спостерігається у хворих на хронічний гепатит В: у цих пацієнтів рівні miR-146a у CD8⁺ клітинах корелювали з параметрами некротичного запалення [185]. Stat1 є важливою мішенню miR-146a у цих клітинах, а його націлювання зменшує продукцію антивірусних цитокінів і сприяє вірусній інфекції. Блокування *in vitro* miR-146a в CD8⁺ Т-лімфоцитах значно підвищувало вірус-специфічну активність Т-клітин. Ці спостереження підтримують роль miR-146a як негативного регулятора шляху IFN у Т-клітинах. Натомість, дослідження Gracias, D. T. та інших (2013), проведені в miR-155-дефіцитних мишей, показали, що оптимальна експресія miR-155 необхідна для ефекторних CD8⁺ Т-клітинних відповідей на вірусну інфекцію і рак [186].

Graziella Curtale et al. (2010) показали, що miR-146a є мало у людських наївних Т-клітинах, однак їх багато експресується в Т-клітинах пам'яті; miR-146a індукуються в первинних Т-лімфоцитах людини при стимуляції Т-клітинних рецепторів (TCR). Визначено сайти зв'язування NF-κB і c-ETS, які необхідні для індукції транскрипції miR-146a при взаємодії з TCR. Дані результати показують, що miR-146a крім запалення впливає на декілька сигнальних шляхів. Зокрема, miR-146a модулює індуквану загибель клітин, діючи як антиапоптозний фактор, і що Fas-асоційований домен загибелі клітини є мішенню miR-146a. Крім того, індукована експресія miR-146a

зменшувала продукцію IL-2, що дозволило авторам припустити роль цієї miRNAs у модуляції адаптивного імунітету [187].

Отримали дискусивні дані щодо алергії і miR-155. У ранніх роботах, проведених Malmhäll et al. (2014) повідомлялось, що в miR-155-дефіцитних мишей був знижений рівень еозинофілів і гіперсекреції слизу в легенях, експериментально стимульованих алергеном, і що Th2 клітини і цитокіни з антизапальною активністю (IL-4, IL-5 і IL-13) також були знижені, що вказувало за порушення активації Th2 [188]. Цей результат викликав інтерес, оскільки він суперечив попередньому дослідженню Rodriguez et al. [189], де вказано, що відсутність експресії miR-155 сприяла поляризації та активації Th2. Malmhäll et al. пояснили цю невідповідність з різними клітинними лініями, які використовувалися у дослідженнях. Група Rodriguez et al. виділяла CD4⁺ Т-клітини у miR-155-дефіцитних мишей, які поляризувалися у клітини Th2 *in vitro*, тоді як Th2 зразки Malmhäll et al. були зібрані з алерген-інфікованих експериментальних мишей з порушенням презентації антигену в дендритних клітинах (DC), що могло впливати на низхідні відповіді Th2 лімфоцитів. Ця невідповідність була потім частково підтверджена групою Okoye et al. (2014), які дійшли висновку, що miR-155 і miR-146a грають протилежні ролі в регуляції імунітету, ініційованого Th2-клітинами (алергічний і гельмінтний імунітет) [190]. Науковці константували, що відсутність miR-155 стимулює диференціювання клітин Th2 через IL-4, але інгібує DC-викликане диференціювання Th2 щодо алергії. Як виробництво слизу, так і запальні клітини, зокрема, еозинофіли, індуковані наявністю астми, були значно зменшені в легенях miR-155-дефіцитних мишей порівняно з мишами дикого типу [188]. Запропоновано також новий механізм, при якому miR-155 діє як ключовий позитивний регулятор в алерген-індукованому запаленні дихальних шляхів через вроджені лімфоїдні клітини 2 типу (ILC2s, раніше відомі як натуральні хелпери) та IL-33. ILC2s – тип Th2 цитокінів, що продукуються клітинами в слизовій оболонці дихальних шляхів. Активація ILC2s сприяє алергічному запаленню легень. MiR-155-дефіцитні миші демонстрували зменшення IL-33-

опосередкованого алергічного запалення і збільшення ILC2s [191]. Поряд з астмою, ефект miR-155 на алергію також був виявлений при atopічному дерматиті. Порівняно зі здоровими суб'єктами, miR-155 був гіперекспресований у пацієнтів з ураженням шкіри при atopічному дерматиті. При цьому гіперекспресія miR-155 виявлялась у кількох лініях імунних клітин, включаючи Т-клітини, DC, фібробласти і тучні клітини [192].

Як було сказано вище, отримані дані про здатність miRNA з генним регуляторним механізмом, подібним до RNA-інтерференції, брати участь у відповіді організму на вірусну інфекцію. Відтак, важливою функцією miRNAs є контроль реплікації вірусу під час інфікування клітини і його персистенції. Низка вірусів експресують власні miRNAs. На сьогодні їх ідентифіковано понад 502, з яких 44 належать EBV [193]. Саме EBV став одним із першим вірусів людини, у якому виявлена експресія miRNAs, які використовуються як мішені для виявлення вірусу в клінічних дослідженнях за допомогою гібридизації *in situ* (ISH) [194]. Функції цих miRNAs лише починають вивчатись. Так, досліджуючи роль miR-BART5 у EBV-позитивних клітинах при назофарингіальній карциномі, Chou EY, Siu KL та співавтори (2008) дійшли висновку, що EBV кодує miRNAs для полегшення встановлення прихованої (латентної) інфекції, сприяючи виживанню клітин господаря [195].

Досліджено, що транскрипція miRNAs проходить у двох регіонах EBV (BamHI-A правий транскрипт, або BART та BamHI-H зчитувальна ділянка 1 правого транскрипту, або BHRF1). У ранніх роботах R H Sadler, N Raab-Traub показано, що EBV експресує щонайменше 17 різних miRNAs у латентно інфікованих клітинах. Вони розташовані в два кластери: 14 miRNAs розташовані в інтронах вірусного гена BART, а три розташовані поруч у BHRF1. MiRNAs BART експресується у високих рівнях у латентно інфікованих епітеліальних клітинах і в нижчих рівнях у В-клітинах. На відміну від тканинно-специфічної картини експресії BART-miRNAs, BHRF1-miRNAs виявляються у високих рівнях у В-клітинах, які перебувають у стадії

латенції III, і їх не виявляють у В-клітинах або епітеліальних клітинах, які перебувають у стадії латенції I або II. Натомість BART-miRNAs виявляють у всіх трьох (I, II, III) стадіях латенції [196]. Виявлено, що індукція реплікації EBV посилює експресію багатьох, але не всіх, цих вірусних miRNAs. Крім того, диференційована регуляція експресії miRNAs EBV передбачає чітку роль під час зараження різних тканин людини.

За більш сучасними даними BART-транскрипт кодує 22 miRNAs (miR-BART1-22) з 40 зрілими мРНК, тоді як транскрипт BHRF1 кодує три miRNAs (miR-BHRF1-1, -2 та -3), утворюючи чотири зрілі miRNAs. Виявлено різну активність BART-miRNAs BHRF1-miRNAs залежно від стадії латенції. Різниця експресії між miRNAs BART та BHRF1 приписується окремим промоторам, відповідальним за їх транскрипцію, рис. 1.3. [197-198].

EBV-трансформовані клітини експресують вірусні miRNAs, що спрямовані на вірусні гени та гени клітин господаря. Кодовані EBV miRNAs можуть модулювати латентні/літичні фази життєвого циклу EBV, а також перешкоджати основним клітинним механізмам, задіяним у фундаментальних ракових процесах: апоптоз, проліферація, прогресування клітинного циклу, трансформаційна здатність тощо. Показано, що EBV-закодовані BART-miRNAs і дисрегульовані клітинні miRNAs беруть участь у формуванні назофарингіальної карциноми, втручаючись в експресію вірусних генів і генів господаря [193].

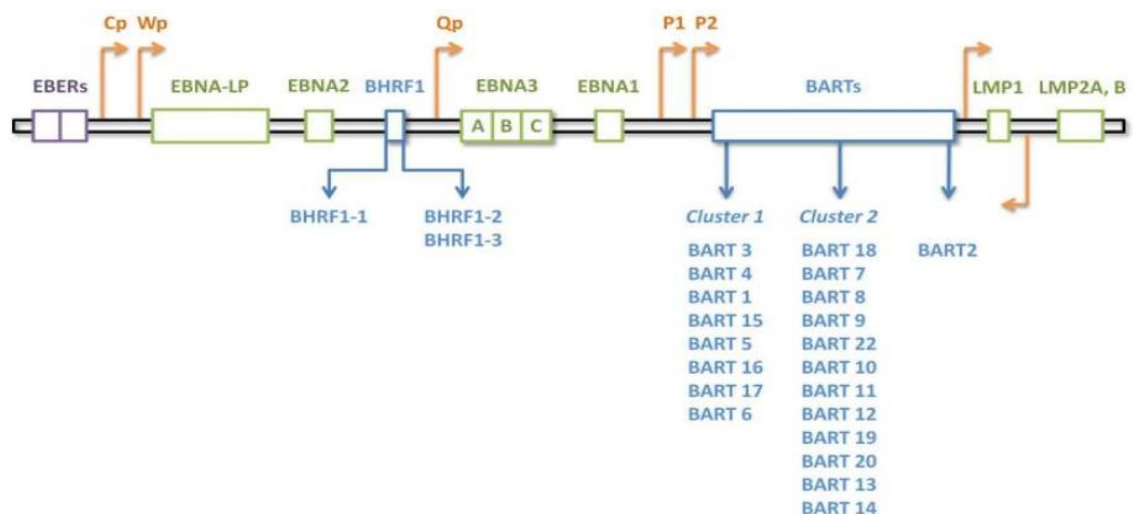


Рис. 1.3 Структура геному EBV, що кодує латентні продукти [198].

При цьому вони трансформують імунні реакції, стимулюють сигнальні шляхи до проліферації, розвитку метастазів і, навіть, пригнічують чутливість до радіохіміотерапії.

На сьогодні встановлено, що miRNAs, одержані з BHRF1, високо експресуються лише в EBV-позитивних лімфобластних клітинах, тоді як miRNAs BART виявлено у всіх EBV інфікованих клітинних лініях, зокрема: лімфобластних клітинах, при лімфомі Беркіта, хворобі Ходжкіна, карциномі носоглотки тощо [146].

У. Kawano та співав. показали, що рівні miR-BART2-5p, 4, 7, 13, 15 та 22 були значно підвищені у пацієнтів зі системними проявами хронічної EBV-інфекції в активній фазі порівняно з пацієнтами з інфекційним мононуклеозом. А рівні експресії miR-BART2-5p 13 і 15 продемонстрували прямі кореляційні зв'язки зі специфічними клінічними симптомами хронічної активної EBV-інфекції, що не залежали від рівня вірусного навантаження у плазмі. Автори зробили висновок, що miR-BART2-5p 13 і 15 є потенційними біомаркерами тяжкості і прогнозу хронічної активованої EBV-інфекції [199]. Оскільки miRNAs мають високу стабільність і порівняно легко визначаються кількісно, сьогодні активно обговорюються питання щодо використання їх як біомаркерів EBV асоційованих захворювань [194]. Однак, чи можуть відігравати роль експресовані EBV miRNAs у патогенезі алергічних хвороб поки не в'яяснено.

1.5 Алерген-специфічна імунотерапія як метод десенсибілізації пацієнта: види, оцінка безпечності та ефективності

1.5.1 Вивчення механізмів дії АСІТ

До сьогоднішнього часу вивчаються і уточнюються питання механізмів даного виду терапії [200, 201]. У першу чергу імунологічна реакція на проведення АСІТ характеризується зменшенням чутливості ефektorних органів і зміною в гуморальних і клітинних реакціях імунної системи на застосовані алергени. Пригнічення реакції ефektorних органів при АСІТ

включає зменшення вираженості ранніх і пізніх реакцій шкіри, кон'юнктиви, слизової верхніх і нижніх дихальних шляхів у відповідь на алерген; зменшення інфільтрації цих тканин еозинофілами, базофілами і тучними клітинами; пригнічення набряку слизових оболонок і скорочення неспецифічної бронхіальної чутливості до гістаміну [202].

Імунотерапія завершується формуванням імунологічної толерантності, яка визначається відносним зменшенням специфічної до антигену реактивності і може бути пов'язана з імунним відхиленням, Т-лімфоцитарною анергією і/або Т-лімфоцитарним апоптозом. Успішна імунотерапія призводить до формування клону регуляторних Т-лімфоцитів, які експресують маркери $CD4^+CD25^+$, що відбувається протягом днів або тижнів. Регуляторні Т-лімфоцити виробляють цитокіни IL-10, TGF- β із супресивною активністю. У дослідженнях низки авторів власне синтез таких регулюючих цитокінів був описаний при імунотерапії отрутою *Hymenoptera*, пилковими екстрактами трави, екстрактами КДП [203-204].

При тривалій АСІТ досягалося незначне зменшення цієї реакції і реалізація імунного балансу від превалювання Th2-опосередкованої реакції до Th1-опосередкованої реакції. В осіб з клінічно вираженими позитивними результатами від даної терапії, було відзначено зниження $CD3^+$ і $CD4^+$ -лімфоцитів на тлі зниження числа активованих еозинофілів. Також відзначалось підвищення експресії рецепторів для IL-2 (CD25), HLA-DR (антиген-презентуючих клітин) і збільшення вмісту IL-12, за рахунок чого і забезпечувалась підтримка Th-1-залежної клітинної відповіді. Більш ніж у половини пацієнтів після проведення АСІТ було виявлено значне збільшення експресії м-РНК IL-2 і IFN- γ (маркерів Th1-клітин, що беруть участь у запуску і підтримці продукції антитіл класу IgG, які відносяться до блокуючих антитіл) [205]. Супресія проліферації лімфоцитів супроводжувалася зниженим вивільненням IFN- γ , IL-5, і IL-13, вказуючи на супресію як Th1-, так і Th2-лімфоцитів. Реакція, опосередкована IL-10 виявлена вже протягом перших кількох тижнів СКІТ, однак без проявів клінічної ефективності. Автори припустили, що секреція IL-10 відновлюється

в повному обсязі лише до кінця року імунотерапії [206-207]. Подібні результати отримані в експериментальній роботі групи, які досліджували моделі впливу високих доз алергенів. Підтверджено, що T-reg лімфоцити мали важливе значення у пригніченні Th2-опосередкованого запалення, підтримці імунної толерантності, індукції двох супресивних цитокінів IL-10 та TGF- β , інгібуванні алерген-специфічного IgE та підвищенні IgG4 та IgA. Окрім цього, у дослідженні виявлено пригнічення DCs та еозинофілів, яке сприяло формуванню периферичної толерантності до алергенів [208]. Іншими дослідниками визначено, що рівні специфічних IgE спочатку збільшувались і потім поступово зменшувались, а рівні специфічних IgG1, IgG4 і IgA збільшувались [209]. Як продемонстровано у клінічних дослідженнях – жодне з цих змін у рівнях антитіл сильно не корелювало з клінічними одужанням [210].

Збільшення рівнів специфічних до алергену IgG не є прогностичним фактором для визначення ступеня або тривалості ефективності імунотерапії. Так, при співставленні клінічних результатів АСИТ з рівнем алерген-специфічних IgG не вдалося визначити чіткої відповідності показників. Деякі дослідження показують зниження співвідношення IgE/IgG. Згідно з результатами недавніх досліджень, у дітей з БА на тлі сублінгвальної АСИТ екстрактом алергенів КДП рівень специфічних IgE в сироватці крові помітно знижувався, при цьому рівень специфічних IgA мав лише тенденцію до збільшення, а рівні IgG4 і IgG1 були на вихідному рівні [211].

Низка фахівців допускає, що механізми АСИТ є значно складнішими і в реалізації терапевтичного ефекту поряд з імунологічними механізми включаються й інші – неімунологічні, зокрема, активація ферментних систем клітин і тканин, посилення їх ролі в деградації та утилізації алергенів.

1.5.2 Дослідження ефективності АСИТ залежно від способу введення алерговакцини

Незважаючи на те, що методу АСИТ вже понад 100 років, на сьогодні питання щодо доцільності і застосування того чи іншого способу введення

залишається предметом багатьох дискусій. Особливо активно обговорюються можливості проведення і порівняння ефективності традиційної парентеральної (від англ. *subcutaneous immunotherapy* – субкутанної, СКІТ) та під'язикової (від англ. *sublingual immunotherapy* – сублінгвальної, СЛІТ) терапії [211-212].

Багато рандомізованих контрольованих досліджень довело, що СКІТ демонструвала високу ефективність при лікуванні АХ, проте такий метод вимагає проведення регулярних ін'єкцій і збільшує ризик потенційно системних алергічних реакцій у відповідь на саме лікування [214]. Інші автори стверджують, що частота розвитку побічних ефектів від СКІТ зменшується з кожним повторним курсом імунотерапії [215].

В останні роки експерти WAO відзначають підвищений інтерес до альтернативних неінвазивних методів введення алергену під язик - СЛІТ, при якому алерген всмоктується через багату судинами лімфатичну мережу рота [216]. Значною перевагою СЛІТ є набагато нижчий ризик анафілактичної реакції порівняно зі СКІТ. Клінічна ефективність СКІТ і СЛІТ схожа, але потенційні відмінності в задіяних імунологічних механізмах до кінця не вивчені [217-218]. У своєму дослідженні Р. Demoly та співавтори (2016) продемонстрували, що застосування АСІТ незалежно від методу було ефективним і безпечним у пацієнтів з полісенсibiliзацією і коморбідною алергопатологією за умов призначення якісних, стандартизованих, одноалергенних препаратів [219]. Доведено, що обидва методи лікування модифікують імунологічний дефект, що лежить в основі респіраторних захворювань дихальних шляхів [220]. Особливо це проявляється у моносенсibiliзованих пацієнтів у зменшенні розвитку *de novo* сенсibiliзації, а в хворих на БА та АР – у збереженні клінічного поліпшення протягом багатьох років після закінчення курсу АСІТ.

Деяку різницю в імунологічних ефектах СЛІТ і СКІТ отримали Ozdemir S, Kucuksezer UC та співавтори (2013). За їхніми даними – обидва способи введення АСІТ однаково впливали на периферичні алерген-специфічні Трег-лімфоцити через подібні механізми індукування Т-клітинної толерантності,

інгібіторних функцій IL-10, TGF- β і зменшення тучних клітин та еозинофілів. Однак на ранніх стадіях лікування експресія T-reg, зниження IgE або збільшення синтезу IgG4 не спостерігалось при СЛІТ порівняно зі СКІТ [221].

Групою Qin et al. (2014), проаналізовано 107 пацієнтів, які отримували СЛІТ протягом 12 місяців. Показано, що група лікування показала поліпшення симптомів порівняно з групою плацебо [222].

У шведсько-німецькому рандомізованому дослідженні групи A.S. Noibu після 18 місяців лікування отримали: середня оцінка комбінованих симптомів у групі СКІТ була значно нижчою, ніж у плацебо. Системні реакції 1-2 ступеня спостерігалися у 29 пацієнтів (12 - СКІТ, 17 - плацебо) і жоден пацієнт не потребував медикаментозного лікування. Після 18 місяців лікування середні концентрації специфічного IgE в сироватці крові значно зросли в обох групах ($P = 0.0001$), тоді як концентрації в сироватці обох специфічних IgG1 та IgG4 лише значно зросли у групі SCIT ($P = 0,002$), а не у групі плацебо. Сезонне збільшення кількості IL-4- та IL-13-продукуючих клітин інгібувалось імунотерапією [223].

У дослідженні Jie Shao, Yu-xia Cui брали участь 264 дитини віком 3–13 років з АР і/або БА і сенсibiliзацією до *Dermatophagoides farinae*. Дослідження продемонструвало позитивні зміни за ВАШ протягом періоду АСІТ ($p < 0,01$); потреба у споживанні ліків від БА при АСІТ зменшилась лише наприкінці дослідження ($p > 0,01$); специфічний IgG4 був значно підвищений після АСІТ порівняно з контрольною групою, однак без статистичної різниці; значних змін специфічних IgE не спостерігалось у жодній із груп. Не було зафіксовано жодних тяжких системних реакцій незалежно від способу введення вакцини [224].

У дослідженні Ji Hye Kim, Ji Ho Lee (2018) брали участь 45 пацієнтів у віці ≥ 60 років з АР-індукованими КДП. Після одного року СЛІТ виявлено відсутність суттєвих відмінностей у ШПТ з екстрактом КДП, рівнів загального і специфічних IgE в сироватці крові; відсотковому зменшенні показника назальної симптоматики ($p > 0,05$) між двома групами. Натомість,

оцінка назальних симптомів і РТСС значно знизилася у групі СЛІТ ($p < 0,05$). Імунологічні дослідження також показали зниження рівнів специфічних IgA (не специфічних IgE/IgG) та експресії CD203c на базофілах лише при СЛІТ. Контрольна група вимагала більше лікарських препаратів порівняно з групою лікування, але відмінностей у побічних реакціях не було [225].

У метааналізі (2017) ефективності СЛІТ залежно від схеми застосування (передсезонна та безперервна). Автори не виявили суттєвої різниці між різними протоколами СЛІТ для сезонного АР за показниками симптомів і прийомом симптоматичних медикаментів [226].

В італійському дослідженні групи Salvatore Barberi (2015) оцінювали СЛІТ у 40 дітей, сенсibilізованих до КДП. Результати показали статистично значуще покращення клінічних показників на СЛІТ ($p < 0,05$). Крім того, у дітей на СЛІТ було менше температурних проявів в період лікування ($p < 0,01$), потреби у прийманні антибіотиків ($p < 0,05$) і респіраторних хвороб ($p < 0,01$), ніж у контрольній групі [227].

Група Luis Prieto (2015) провела рандомізоване випробування в пацієнтів з АР і/або БА, сенсibilізованих до *A alternata* (Alt a1). Виявили, що середнє значення специфічного IgG4 зросло вже через 6 і 12 місяців. Клінічні показники при СЛІТ покращились, ніж у групі плацебо як за 6 міс ($P < 0,001$), так і за 12 міс лікування ($P < 0,0001$). Однак інші показники (чутливість до АМФ і метахоліну, рівні рН ЕНО та ЕВС) не суттєво відрізнялися між групами. Отримані дані дозволили авторам припустити асоціацію між підвищеним рівнем IgG4, спричиненим СЛІТ, та його впливом на чутливість дихальних шляхів і запалення [228].

Таким чином, у більшості наукових досліджень було продемонстровано високу ефективність алергенімунотерапії незалежно від способу введення вакцини.

1.5.3 Дослідження побічних ефектів і безпеки АСІТ

У дослідників Epstein TG, Liss GM. стосовно СКІТ показано, що системні побічні ефекти були лише у 0,1% від загальної кількості 18,9

мільйонів і не було смертельних наслідків. Більшість системних ускладнень виникли протягом 30 хвилин після введення, а деякі реакції сповільненого типу були у вигляді легких грипоподібних симптомів [229-231]. Крім того, в декількох дослідженнях СЛІТ відмічено, що тривалість свербіжів та дискомфорт утримувались 1-2 дні, легке загострення atopічних уражень, кропив'янка, болі в голові або риніт були майже схожими між групою СЛІТ та групою плацебо. Автори цих досліджень прийшли до висновку, що СЛІТ є відносно безпечним способом лікування [232]. Стосовно СКІТ, низка авторів відмітили, що при першій ін'єкції виникли втома, болі в голові, локалізована затримка гіперреактивності (>1год.), а найчастіше спостерігався локалізований свербіж. Іншими поміченими побічними ефектами були набряк обличчя та шлунково-кишковий дискомфорт. Однак більшість симптомів були легкими і вирішувались спонтанно [222, 233]. Були повідомлення про раптове погіршення алергічних реакцій або генералізований свербіж як у плацебо, так і в контрольній групі, але всі пацієнти були проліковані за допомогою короткого курсу симптоматичного лікування [233].

Під керівництвом професора Б.М. Пухлика в Україні найбільш широкомасштабні дослідження з вивчення ефективності та безпечності СКІТ були проведені в 11 областях. Згідно з їх результатами, серед 1194 хворих в жодному випадку не було зареєстровано погіршення клінічного перебігу АХ, а побічні реакції, зареєстровані лише в 0,75% випадків, були пов'язані з порушенням пацієнтами режиму здійснення СКІТ і легко усувалися [234].

У сучасних роботах Л.И. Аллахвердиева, Г.Э. та Салим-заде (2017) у дітей із АР і/або БА, сенсibilізованих алергенами КДП. Показано високу безпеку проведення СЛІТ за умов дотримання правильної алергодіагностики у відповідності до міжнародних стандартів з обов'язковим використанням результатів молекулярних досліджень [235].

Таким чином, у більшості дослідження використання АСІТ незалежно від способу введення алерговакцини продемонструвало високу безпеку на тлі незначних побічних ефектів більшою мірою локального характеру. Автори

також висказали, що загальним недоліком для алерговакцинації є тривалість, вартість і доступність ліків для пацієнтів, а також прихильність пацієнта до даного виду терапії [236-240].

1.5.4 Способи оцінки ефективності АСИТ

Біомаркери ефективності АСИТ можуть відігравати центральну роль у персоніфікованій медицині та мати важливе значення для розробки нових вакцин і оптимізації існуючих терапевтичних режимів [341].

Критерії оцінювання і відбору біомаркерів-кандидатів передбачені міжнародним керівництвом ІСН Е16 «Біомаркери, пов'язані з розробкою лікарських засобів або біотехнологій: контекст, структура та формат подання на кваліфікацію» [242]. Оpubлікований у 2008 р. «Керівний принцип щодо клінічної розробки продуктів специфічної імунотерапії для лікування алергічних захворювань» Європейського агентства з лікарських засобів (ЕМА) радить включати у фармакокінетичні та динамічні дослідження з метою демонстрації впливу АСИТ на імунну систему - імунологічні зміни (наприклад, зміни рівнів специфічних IgG, зміни рівнів Т-клітин і / або синтезу цитокінів) та / або модифікації специфічної відповіді у відповідних шокових органах (наприклад, провокаційні тести) [243].

З 2008 р. стали доступними кілька нових прогностичних біомаркерів для АСИТ, які потенційно можуть бути використані як сурогатні. Запропоновані біомаркери вивчалися фахівцями ЕААСІ та Імунотерапевтичної групи (ІТ ІG), на підставі даної роботи був створений відповідний позиційний документ «Biomarkers for monitoring clinical efficacy of allergen immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis and allergic asthma: an EAACI Position Paper» [6]. Цільова група (ТF) з питань аналізу "Біомаркерів для контролю клінічної ефективності імунотерапії алергенів" вивчила і охарактеризувала сім позицій, запропонованих як біомаркерів ефективності АСИТ (рис. 1.4): IgE (загальний tIgE, sIgE та співвідношення sIgE / tIgE), підтипи IgG (sIgG1, sIgG4, включаючи відношення sIgE / IgG4), інгібіторну активність сироватки крові до IgE (IgE-FAВ та IgE-BF), активація базофілів,

цитокінів і хемокінів, клітинні маркери (Т і В-регуляторні клітини, дендритні клітини) та *in vivo* біомаркери (назальні та камерні провокаційні тести). Економічні результати в галузі охорони здоров'я не враховувались у межах даної роботи.

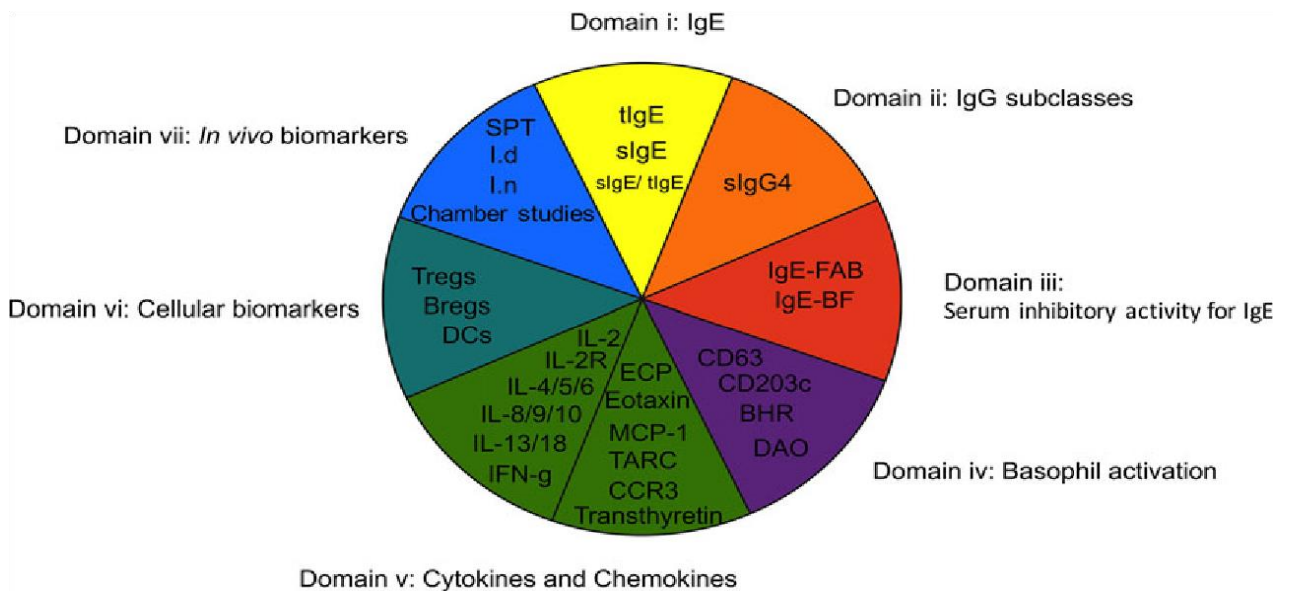


Рис. 1.4 Біомаркери для контролю клінічної ефективності імунотерапії [6]

Існують неоднорідні дані стосовно ролі tIgE у відповіді на АСІТ. Фахівці прийшли до висновку, що різні результати залежали головним чином від тривалості дослідження або часу відбору проб. Як і в випадку з sIgE, початкове збільшення загального IgE супроводжувалось подальшим зменшенням.

Співвідношення sIgE до tIgE (коефіцієнт sIgE/tIgE) як прогностичного маркера оцінювали у групі пацієнтів, які протягом 4 років отримували АСІТ (СЛІТ і СКІТ) екстрактом пилок або КДП [244]. Клінічний результат вимірювали за допомогою ВАШ. Зрізне значення 16,2% коефіцієнта IgE передбачало успішний результат АСІТ з чутливістю 97,2% і специфічністю 88,1%. Отримані й протилежні результати [5]. У двох паралельних дослідженнях Reisinger J. і Jutel M. та інших аналіз рівнів підтипів IgG після АСІТ продемонстрував збільшення IgG1 і sIgG4 в межах від 10 до 100 разів [245-246].

Кореляція між sIgG4 та клінічними результатами спостерігалась у деяких, але не у всіх дослідженнях [7, 217]. Вважається, що sIgG4 конкурує з алергенним зв'язуванням sIgE, зв'язаним з Fcε-рецепторами тучних клітин і базофілів, і, таким чином, діє як блокуюче антитіло, що перешкоджає активації і дегрануляції ефektorних клітин.

IgG1 та IgG4 з'являються у слизовій після АСІТ з генетично модифікованими алергенами, а підвищення рівня IgG4 пов'язане зі зниженням чутливості носа [245]. У низці більш ранніх досліджень ефективності (2002-2005) СКІТ визначено, що відношення IgE до sIgG4 зменшилось і було пов'язано зі зменшенням шкірної реакції пізньої фази [247]. Водночас, у паралельних дослідженнях групи Rolinck-Werninghaus С. (2005) і пізніших роботах групи Baron-Bodo V. (2015) дані результати не підтвердились [248-249].

У роботах Wachholz PA. (2003) показано, що IgE-FAB знижувався після АСІТ і корелював з клінічною реакцією на АСІТ пилковими алергенами [250]. В одному дослідженні показано, що підвищення рівня інгібіторної активності в сироватці крові для IgE-FAB зберігається протягом 2 років, а в іншому – навпаки, виявлена зворотна кореляція між показниками клінічних симптомів та IgE-FAB [250-251]. На сьогоднішній день також не існує даних про зв'язок між рівнями інгібіторної активності IgE-FAB у респондентів, які не отримували АСІТ. Тому дане дослідження не набуло популярності.

Одним із доведених механізмів довготривалої клінічної толерантності після проведення АСІТ є зсув від домінуючої реакції Th2 до відповіді Th1. Відтак, можна очікувати зниження регуляції Th2- цитокінів (IL-4, IL-13, IL-9), деяких прозапальних цитокінів і хемокінів (IL-17, TNF-α) і збільшення Th1-цитокінів (IFN-γ, IL-12) та регуляторних цитокінів (IL-10, TGF-β). У низці досліджень підтверджені очікувані результати [252-254]. Не було продемонстровано чіткої залежності між цитокінами в сироватці крові та клінічним результатом АСІТ.

У роботах Scadding GW. (2015) виявлена асоціація збільшення кількості T-reg у слизовій оболонці носа після АСІТ з клінічною

ефективністю підтримала концепцію ролі T-reg в індукуванні алерген-специфічної толерантності [255]. У роботі Angelini F. було показано, що DC-regs збільшувались під час курсу АСІТ і сприяли диференціації T-reg, тобто опосередковували протизапальну активність. Протягом 1 року СЛІТ у дітей з АХ і сенсibilізацією до КДП призводила до зниження здатності моноцитарних DCs до дозрівання, з пригніченням експресії CD86, зниженням вмісту IL-12 і підвищенням секреції IL-10 [256].

Ще одним важливим напрямком у плані вибору маркерів оцінки ефективності АСІТ є тести *in vivo* – провокаційні тести. У низці робіт було показано, що після АСІТ і проведення назальної провокації спостерігалось пригнічення кількості еозинофілів у носі, зниження клітин з експресією мРНК IL-4 та збільшенням клітин мРНК + IFN- γ у назальних біопсіях, пригнічення підвищених рівнів триптази, еотаксину та Th2-цитокінів (IL-4, 5, 9 і 13) у носовій рідині [255]. Окрім цього спостерігалось інгібування системної активації базофілів зі зниженням поверхневого CD63 та внутрішньоклітинної діаміоксидази (DAO), порівняно з пацієнтами без АСІТ [251]. Нині розглядаються можливості альтернативних провокаційних тестів у природній експозиції алергену з урахуванням сезонності чи погодних умов [257].

Важливим при оцінці ефективності АСІТ був і залишається стан клінічних ознак пацієнта. Групою Penagos M. проведено мета-аналіз дев'яти досліджень у дітей з АХ, котрі отримували СЛІТ. Виявлено, що при СЛІТ із застосуванням стандартизованих екстрактів алергенів зменшувались симптоми АХ і знижувалась потреба в лікарських засобах [258].

Робоча група Task Force (TF) ЕААСІ окреслили рекомендації щодо оцінки дев'яти показників клінічної ефективності АСІТ: загальна оцінка показників симптомів (TCC), (ii) MC, (iii) комбінований показник медикаментозного лікування (CSMS), (iv) HRQL, (v) VAS, (vi) хороші та тяжкі дні, (vii) глобальна оцінка та задоволеність пацієнтів, (viii) контроль на риніт та (ix) тести на алергенну провокацію. TF рекомендувало основний гомогенний комбінований показник симптомів і медикаментів (CSMS) як

простий і стандартизований метод, який дозволяє порівнювати оцінити як симптоми, так і потребу в протиалергічних препаратах [204].

Таким чином, на сьогоднішній день запропоновано кілька біологічних маркерів ефективності АСІТ, однак кожен з них не повністю продемонстрував свої потенційні можливості.

Висновки до розділу 1

1. Сенсibilізація респіраторними алергенами є однією з ключових у патогенезі формування АХ. На сьогодні тривають дослідження окремих алергенних компонентів і їх ролі як маркерів певних нозологій АХ, актуальним є дослідження регіональних особливостей молекулярного профілю причинних алергенів з використанням мультиплексного визначення специфічних IgE.

2. Молекулярна діагностика – сучасний високоточний метод діагностики АХ, однак шкірні прик-тести не втратили своєї практичної значущості на тлі розробки стандартизованих екстрактів для їх постановки. Тому дослідження верифікативності діагностики АХ на основі порівняльного аналізу використання мультиплексного визначення специфічних IgE та високостандартизованих екстрактів для шкірних проб є актуальним.

3. На сьогодні роль низки вірусів як тригерів формування АХ є доведеною. Однак, недостатньо вивченими і дискусійними є питання щодо імунозалежних механізмів впливу EBV на перебіг АХ. Відтак, дослідження вірусних miRNAs та miRNAs організму господаря і їх асоціації зі змінами цитокінового профілю, рівнів кінцевих продуктів глікації дозволить глибше дослідити ймовірний вплив EBV на перебіг АХ за умов активної і латентної фаз інфекції і розглянути питання застосування імуномодуючої терапії для підвищення ефективності лікування АХ.

Результати досліджень даного розділу наведені в публікаціях [105], [15], [123], [130], [168], [28], [32], [43], [51], [100], [236-7].

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Організація досліджень

Наукова робота проводилась протягом 2015-2020 років на базі кафедри клінічної імунології та алергології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького. Дизайн роботи (рис. 2.1) погоджено з Комісією з питань біоетики при Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького (протокол №6 від 20.06.2016) із висновком про відповідність до вимог морально-етичних норм біоетики згідно правилам ICH/GCP, Гельсінської декларації прав людини (1964), Конвенції Ради Європи по правах людини і біомедицини (1997), а також чинним законодавством України; затверджено на засіданні комісії з питань етики наукових досліджень, експериментальних розробок і наукових творів Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (протокол №3 від 22.03.2021).

2.2. Формування групи дослідження.

Проведено огляд 858 пацієнтів із попередньою стратифікацією за наявністю алергічної симптоматики, які звернулись на клінічний прийом до лікарів-алергологів кафедри клінічної імунології та алергології ЛНМУ ім. Д. Галицького, ТОВ Лікувально-діагностичний центр «Мій лікар», медичного центру «ЛоріМед» м. Тернопіль, алергологічного відділення КП «Волинська обласна клінічна лікарня» Волинської обласної ради, м. Луцьк, алергологічного кабінету Івано-Франківської обласної клінічної лікарні, м. Івано-Франківськ. Проводився аналіз анкетних даних, комплексні клініко-лабораторні обстеження, інструментальні, цитологічні, серологічні, молекулярно-генетичні дослідження. За даними досліджень, на підставі критеріїв Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA, 2016), Global initiative for asthma (GINA, 2016-2017), уніфікованим клінічним протоколом

«Атопічний дерматит» (2016), «The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria» (2016) діагностовано різні АХ у 365 дорослих осіб – резидентів західних областей України (Львівська, Тернопільська, Волинська, Івано-Франківська), з них 150 (41,1%) жінок і 215 (58,9%) чоловіків, вік яких складав $32,4 \pm 7,5$ років (від 18 до 52 років).

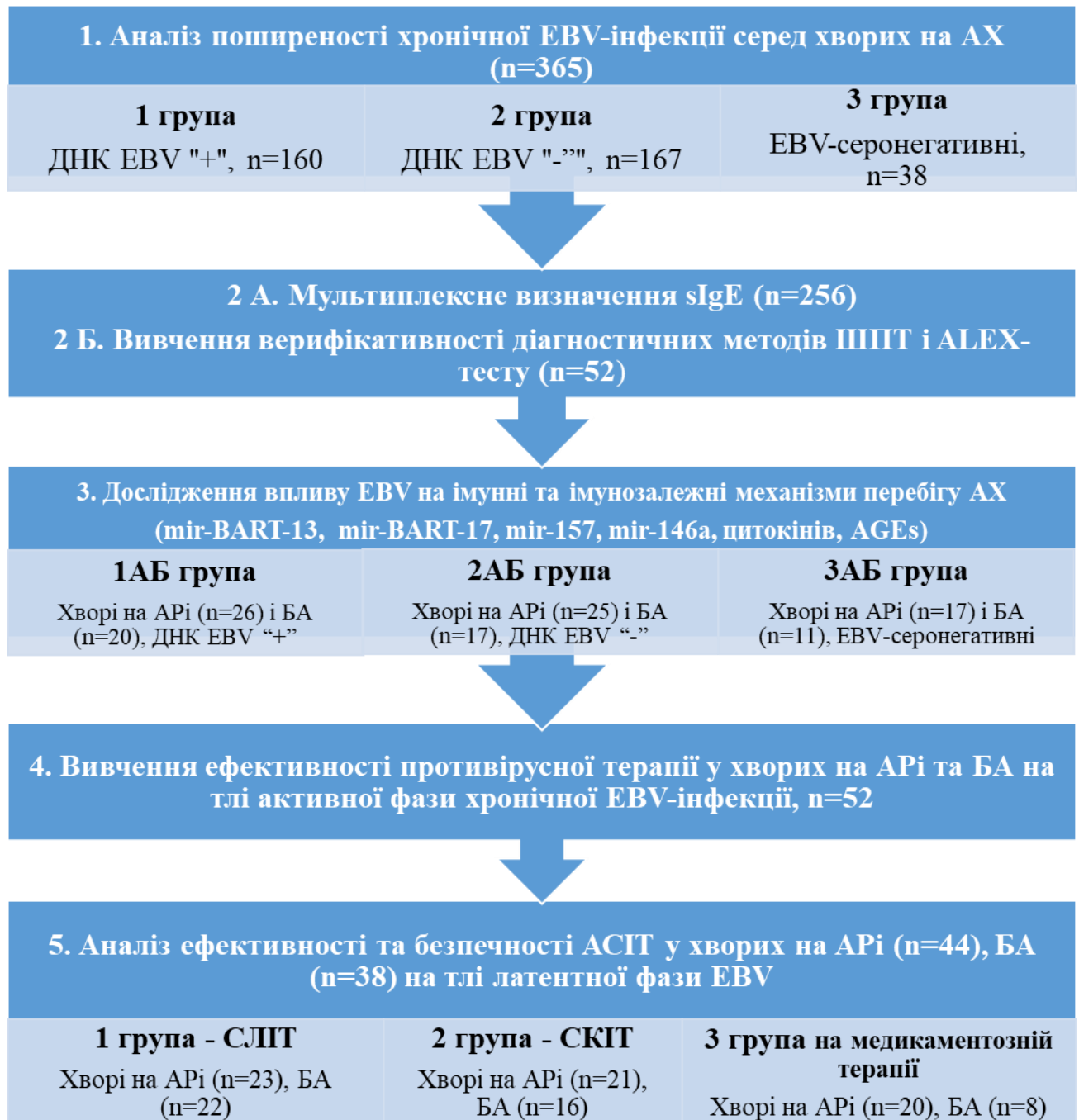


Рис. 2.1 Дизайн дослідження

Усім 365 пацієнтам проводили ШПТ екстрактами різних груп респіраторних алергенів. На підставі серологічних і молекулярно-генетичних досліджень серед 365 пацієнтів з АХ визначали поширеність хронічної EBV-інфекції, в т.ч. в активній і латентній фазах: інфікованих EBV – 327 пацієнтів, з них активна фаза (ДНК EBV «+») – 160, латентна фаза (ДНК EBV «-») – 167 осіб; EBV-серонегативних – 38 пацієнтів. У пацієнтів на тлі хронічної EBV-інфекції в активній, латентній фазах і EBV-серонегативних виконали порівняльний аналіз клініко-лабораторних особливостей перебігу АХ і симптомів набутих імунних порушень.

Для виконання першого завдання використовували наступні методи дослідження:

2.2.1 Реєстрація анамнестичних і клінічних даних

Для реєстрації детальних анамнестичних і клінічних даних використовували анкету, розроблену та адаптовану на підставі: The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC), 1998; Steering Committee. ISAAC Phase Two – International Modules 1.1-4. International Primary Care Airways Group (IPAG), 2005. Chronic Airways Diseases: A Guide for Primary Care Physicians. IPAG Diagnosis and Management Handbook 2005. UAS7, UCT, DLQI. Анкету розробляли у співпраці з Department of Pathophysiology and Allergy Research. Center for Pathophysiology, Infectiology and Immunology віденського медичного університету (Австрія) за участі Margarete Focke-Tejkl, PhD, Victoria Garib, Prof. Dr., Rudolf Valenta, Prof. Dr., у рамках Austria – Ukraine Joint project «IgE recognition frequency and in vitro allergenic activity of olive and ash pollen allergens» (угода про співпрацю від 25.08.2015).

Анкета складалась з 4-х частин: I – запитання щодо скарг зі сторони нижніх дихальних шляхів, II – запитання щодо проблем у верхніх дихальних шляхах та з очима, III – запитання щодо проблем зі шкірою (екзема), IV – запитання про кропив'янку. Кожна з частин включала по 7-9 детальних питань з необхідністю пацієнту дати конкретну відповідь (так/ні). У кінці анкети – коротке резюме даних, яке заповнювалось лікарем (Додаток 2).

2.2.2 Методи загально-клінічних, інструментальних і цитологічних досліджень.

Розгорнутий аналіз крові проводили на автоматичному гематологічному аналізаторі «Abacus» з підрахунком лейкоцитарної формули за допомогою мікроскопа «Олімпус CX41», Японія.

Цитологічні дослідження слизової носової порожнини виконувались за допомогою методу світлової мікроскопії, «Primo Star iLED» (Carl Zeiss, 15500-7344-008). Клітиний склад носового секрету досліджували у мазку зі слизової, зафарбованого за Попенгеймом. У мазку визначали відсотковий вміст епітеліальних клітин, еозинофілів, лімфоцитів, нейтрофілів, зруйнованих клітин, дендриту.

Інструментальні дослідження включали виміри показників функції зовнішнього дихання на підставі спірометрії, бронхолітичного тесту, вимірювання фракційного оксиду азоту (FeNO) в повітрі, що видихається.

Оцінку функції зовнішнього дихання (ФЗД) проводили за допомогою комплексу діагностичного Спектр+ з блоком спірографічних сигналів Спіро-Спектр+ (паспорт СУКС 911118.002-03), який використовується для визначення об'ємних, швидкісних та інших параметрів вентиляційної функції легень. Процедура виконувалась за стандартною методикою фірми-виробника «Нейрософт», Харків (Україна). Маневр форсованого видиху проводився тричі, після чого визначалися такі параметри: об'ємні та швидкісні показники форсованого видиху: життєва ємність легень (ЖЄЛ), форсована життєва ємність легень (ФЖЄЛ), абсолютний форсованого видиху за 1 с (ОФВ1) та відносний (ОФВ1/ФЖЄЛ) об'єм форсованого видиху протягом першої секунди, миттєва об'ємна швидкість (МОШ) форсованого видиху 25%, 50%, 70% (МОШ25, МОШ50, МОШ70). За остаточний результат приймали найбільші показники із трьох вимірів. Для динамічної оцінки бронхіальної обструкції використовували критерій – ОФВ₁, який найкраще корелює зі ступенем звуження дихальних шляхів і має не лише діагностичне значення, але й дозволяє здійснювати постійний контроль за перебігом й ефективністю терапії БА [259].

При проведенні спірометричних досліджень в якості діагностичного критерію використовувався фармакологічний бронхолітичний тест на зворотність обструкції дихальних шляхів. Суть дослідження полягала у визначенні показників $ОФВ_1$ до і після вдихання β_2 -агоніста швидкої дії (200 мкг сальбутамолу). Якщо через 15 хвилин після інгаляції приріст $ОФВ_1$ становив 12% і вище, тест на зворотність бронхіальної обструкції вважався позитивним [260].

Вимірювання фракційного оксиду азоту (FeNO) у повітрі, що видихається, проводили з використанням електрохімічного аналізатора NioxVero® (Circassia) з одноразовими фільтрами для пацієнтів [261]. Критерії оцінки оксиду азоту повітрі, що видихається подано в табл. 2.1.

Таблиця 2.1

Критерії оцінки оксиду азоту повітрі, що видихається

Категорія пацієнтів	Режим видиху, с.	Показник FeNO, ppb	Норма, ppb
діти	6	Показник пацієнта	<20
дорослі	10	Показник пацієнта	<25

2.2.3 Методика проведення ШПТ.

Шкірні прик-тести виконували за стандартною методикою з використанням пластикових ланцетів «Immunotek», Німеччина, відповідно до рекомендацій Європейської Академії алергології та клінічної імунології [262]. Використовували екстракти інгаляційних алергенів «Immunotek», Іспанія: пилку дерев, трав, бур'янів, КДП, епідермісу домашніх тварин, папуги, цвілевих грибів.

2.2.4 Визначення загального IgE в сироватці крові

Визначення загального IgE проводили за допомогою методу твердофазного імуноферментного аналізу, використавши «сендвіч» – варіант, згідно інструкцій, що додаються до стандартного набору реактивів «ИФА – общий IgE» (кат. № А-8660, серія №019А, «Вектор Бест», Росія). Вимірювання концентрації загальних IgE проводили на імуноферментному аналізаторі

SUNRISE (Австрія, Catalog № 03930004650). Матеріалом дослідження служила сироватка крові пацієнтів.

Для дослідження використовувались два моноклональних антитіла з різною специфічністю до IgE: одне з них іммобілізовано на твердій фазі, а друге кон'юговане із пероксидазою хрому. Під час інкубації в лунках досліджуваного зразка і кон'югатів анти-IgE-пероксидази одночасно відбувалась іммобілізація загального IgE, який містився у досліджуваному зразку та зв'язування його із кон'югатом. При видаленні вмісту лунок проходило вимивання надлишку кон'югату анти-IgE-пероксидази, який не зв'язався з іммобілізованими IgE під час інкубації. Кількість зв'язаного кон'югату прямопропорційна кількості загального IgE досліджуваного зразка. Під час інкубації із тетраетилбензидином відбувалась зміна забарвлення розчину в лунках, інтенсивність якого прямо пропорційна кількості зв'язаного кон'югату анти-IgE-пероксидази. Реакцію зупиняли додаванням стоп-реагенту і вимірювали оптичну щільність розчину в лунках при довжині хвилі 450 нм. Після вимірювання оптичної густини розчину в лунках на основі калібрувального графіка розраховували концентрацію загального IgE у зразках. Для оцінки результатів аналізу обчислювався контрольний рівень оптичної щільності $O_{\text{крит}}$:

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

$O_{\text{ср}} K^{-0,2}$ оптична щільність в лунках з негативним контролем.

Позитивними рахувались проби з $O_{\text{щ}} \geq O_{\text{крит}} + 10\%$.

Негативними рахувались проби з $O_{\text{щ}} \leq O_{\text{крит}} - 10\%$.

Методика здійснювалась також на основі рекомендацій Руденко А. В., Кругликова В. Т. (1999) [262].

2.2.5 Визначення імуноглобулінів класів М, G до капсидних і ядерного антигенів EBV

Визначення імуноглобулінів класів М, G до капсидних (VCA IgG, VCA IgM) і ядерного (EBNA-IgG) антигенів вірусу Епштейна-Барр проводили за допомогою ІФА згідно інструкції до наборів реагентів ВектоВЕБ - VCA IgG (D-

2184) і ВектоВЕБ - VCA IgM (D-2176), ВектоВЕБ - EBNA IgG (D-2189) (Вектор-бест, РФ). Сироватка пацієнтів слугувала матеріалом для дослідження. На першому етапі аналізу зразки розводили в 10 разів розчином для попереднього розведення сироватки. У лунках планшетів з іммобілізованим антигеном EBV зразки пацієнтів та контрольні зразки інкубували 30 хв при 37°C. Антитіла з сироватки пацієнтів зв'язувалися з іммобілізованим антигеном EBV. Незв'язані компоненти сироватки п'ять разів відмивали. Антитіла людини до IgG/IgM виявляли за допомогою кон'югату, міченого пероксидазою хрому під час інкубації протягом 30 хв при 37°C. Після цього лунки промивали п'ять разів і додавали субстрат пероксидази – перекис водню та хромоген – ТМВ. Лунки планшета інкубували протягом 20 хв при 20-25°C у темряві. Реакцію зупиняли додаванням стоп-реагенту і вимірювали оптичну щільність у лунках при 450 нм (основний фільтр) та 640 нм (референс-фільтр), використовуючи зчитувач мікропланшетів Sunrise (Tecan, Австрія). Інтенсивність забарвлення була пропорційною кількості антитіл до капсидних антигенів EBV у досліджуваному зразку. Для оцінки результатів розраховували критичне значення оптичної щільності (ОЩкрит):

Результати для Ig G VCA EBV - $\text{ОЩкрит} = \text{ОЩсерК-} + 0,1$, де - ОЩсерК- – оптична щільність у лунках з негативним контролем. Результати вважають негативними, коли значення $\text{ОЩсир} \leq 0,8 \times \text{ОЩкрит}$ – тобто Ig G до капсидного антигену EBV не виявлені. Результати вважають позитивними, коли $\text{ОЩсир} > \text{ОЩкрит}$. Якщо значення оптичної щільності досліджуваної сироватки знаходиться в межах від $0,8 \times \text{ОЩкрит}$ до ОЩкрит («сіра зона»), то результат дослідження вважається сумнівним і його слід повторити.

Результати для Ig M VCA EBV - $\text{ОЩкрит} = \text{ОЩсерК-} + 0,2$, де - ОЩсерК- – оптична щільність у лунках з негативним контролем. Результати вважають негативними, коли значення $\text{ОЩсир} \leq 0,8 \times \text{ОЩкрит}$. Результати вважають позитивними, коли $\text{ОЩсир} > \text{ОЩкрит}$. Якщо значення оптичної щільності досліджуваної сироватки знаходиться в межах від $0,8 \times \text{ОЩкрит}$ до ОЩкрит («сіра зона») то результат дослідження вважається сумнівним і його слід повторити.

2.2.6 Молекулярно-генетичні дослідження

Виявлення EBV в крові, слині та ротоглотці проводили за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) з використанням набору для ПЛР AmpliSens® EBVскрін/монітор-FRT (Росія) з використанням «Rotor Gene 6000» (Corbett Research, Австралія). Комплект реагентів AmpliSense® EBV-скрін/монітор-FRT був розроблений для виявлення та кількісного визначення ДНК EBV шляхом ампліфікації конкретного фрагмента ДНК вірусу для виявлення гібридизованих, флуоресцентно-мічених продуктів ампліфікації. Матеріалом для ПЛР були зразки ДНК, виділені з цільної крові, слини та мазків з ротоглотки. Виявлення EBV за допомогою ПЛР ґрунтувалося на ампліфікації специфічної області геному патогена за допомогою спеціальних праймерів EBV. Коротко, перед виділенням ДНК потрібно попередньо обробити кров. 1,0 мл гемолітичного 137-СЕ обробляли 0,25 мл цільної крові у 1,5-мл пробірці типу Еппендорф та інкубували її протягом 10 хв при періодичному перемішуванні. Після промивання завис лейкоцитів лізували, додаючи 300 мкл розчину для лізису, а потім ДНК екстрували згідно з RIBO-препаратом. Екстракцію ДНК кожного клінічного зразка проводили у присутності внутрішнього контролю STI-87. Загальний об'єм реакції становив 25 мкл, об'єм зразка ДНК – 10 мкл. Для міксу PCR-суміш-2-FRT і полімерази (TaqF) використовують 30 мкл полімерази (TaqF). PCR-мікс скрін/монітор -1-FL змішували з PCR-мікс-2-FRT і полімеразою (TaqF), підготовленими раніше в індивідуальній пробірці, у такій пропорції: 10 мкл PCR-міксу-1-FL EBVскрін/монітор, 5 мкл міксу PCR-мікс-2-FRT і полімерази (TaqF). 15 мкл підготовленої суміші змішують з 10 мкл ДНК, отриманої при екстракції ДНК, і переносять у кожен пробірку. Аналіз результатів проводився програмним забезпеченням Rotor-Gene 6000 версія 1.7 для вимірювання накопичення флуоресцентного сигналу в трьох каналах:

- сигнал каналу ампліфікації продукту ампліфікації ДНК β -глобіну (IC Glob) виявлявся на каналі для флуорофору FAM;
- сигнал ампліфікації продукту ампліфікації ДНК EBV (позитивний контроль ДНК EBV та людської ДНК) на каналі для фторофору JOE;

- сигнал ампліфікації внутрішнього контролю STI-87 (IC) ДНК виявлено на каналі для флюорофору ROX.

Результати були інтерпретовані програмним забезпеченням шляхом перетину (або не перетину) кривої флуоресценції з пороговою лінією.

Активну фазу хронічної EBV-інфекції визначали за наявністю ДНК EBV (одночасно чи ізольовано) – у крові, слині та слизовій задньої стінки глотки (кількість копій ДНК-EBV – 103-107/мл) та підвищених у 5-10 разів титрів специфічних антитіл – EBV-VCA-IgG та EBNA-IgG. Латентну фазу хронічної EBV-інфекції визначали за відсутністю ДНК вірусу на тлі підвищених титрів специфічних EBNA-IgG та EBV-VCA-IgG. EBV-серонегативні особи визначені на підставі негативних результатів EBNA-IgG, EBV-VCA-IgG, EBV-VCA-IgM.

2.3 Визначення особливостей сенсibiliзуючих профілів алергенів у пацієнтів західних областей України на тлі хронічної EBV-інфекції проводили з використанням мультиплексного визначення специфічних IgE виконували колориметричний імуноферментний аналіз (ALEX®-MADX – MedTech компанія, Vienna) із порогом чутливості аналізатору, що складає 0,03 KU/Л для специфічних IgE і 20 kU/L для загального IgE, відповідно до інструкцій виробника. Групу дослідження склали 263 хворих на АХ- резидентів західних областей України: 163 пацієнтів - мешканців Львівської області і 100 пацієнтів з інших західних областей України (42 особи – Тернопільської області, 28 осіб – Волинської області та 30 осіб – Івано-Франківської області); а також у мешканців міст 68 (41,7%) і сільської місцевості – 95 (58,3%) осіб. Порівняльний аналіз молекулярних профілів залежно від EBV-інфікування проводився у групах хворих: з активною фазою EBV (113 осіб), латентною фазою EBV (129 осіб) і EBV-серонегативних (21 осіб).

2.4 Для вивчення верифікативності різних діагностичних методів, проведено порівняльний аналіз результатів ШПТ і мультиплексного визначення специфічних IgE за допомогою колориметричного імуноферментного аналізу

ALEX у 52 хворих на АХ: з активною фазою EBV-інфекції (21 осіб), латентною фазою EBV (23 осіб) і EBV-серонегативних хворих на АХ (8 осіб).

2.5 Дослідження ролі EBV в імунних та імунозалежних механізмах розвитку та перебігу АХ проводили у пацієнтів з АХі та БА - основні підгрупи: 1А група – хворі на АРі на тлі активної фази хронічної EBV-інфекції - 26 осіб; 1Б група - БА на тлі активної фази хронічної EBV-інфекції - 20 осіб; 2А група - хворі на АРі на тлі латентної фази хронічної EBV-інфекції - 25 осіб; 2Б група - хворі на БА на тлі латентної фази хронічної EBV-інфекції - 17 осіб. Контрольні підгрупи: 3А група – хворі на АРі EBV-серонегативні - 17 осіб; 3Б група - хворі на БА EBV-серонегативні - 11 осіб. Серед обстежених було 70 (60,3%) жінок та 46 (39,7) чоловіків, віком від 18 до 42 років.

2.5.1 Визначення рівнів вірусних miR-BART-13, miR-BART-15 та miR-146a та miR-155 організму господаря у зразках сироватки проводили наступним чином: тотальну РНК виділяли з використанням miRVanaTMPARISTM (Ambion, США); miRNAs визначали методом зворотної транскрипції і ПЛР у реальному часі. Зворотну транскрипцію проводили з використанням набору High Capacity cDNA Reverse Transcription Kit (Applied Biosystems, США), специфічних праймерів для кожної miRNAs і 10 нг тотальної РНК. Кількісну ПЛР у реальному часі проводили з використанням TaqMan MicroRNA Assays (Applied Biosystems, США): U6 snRNA (як ендогенний контроль). Температурний режим: ініціальна денатурація 95°C – 10 хв.; 45 циклів 95°C – 15 с і 60°C – 60 секунд. Рівень miRNA розраховували за формулою $(2^{-\Delta C_t} * 100)$, нормалізували до U6 snRNA і представляли в умовних одиницях (УО). Ампліфікацію проводили на 7500 Fast Real_time PCR (Applied Biosystems, США). Отримані дані були проаналізовані за допомогою програмного забезпечення 7500 Fast Real_time PCR і відображені за допомогою графіків (рис. 2.3). Дослідження проводились у відділі загальної та молекулярної патофізіології інституту фізіології імені О.О. Богомольця НАН України на підставі угоди про співпрацю.

2.5.2 Визначення рівнів цитокінів

Кров пацієнтів набирали за допомогою венепункції в стерильних умовах. Відібрана кров згорталася протягом 30 хвилин, потім її центрифугували (15 хв., 720×g), сироватку збирали, порціювали і зберігали замороженою при -80 ° C до моменту дослідження. Циркуючі цитокіни оцінювали в дублікатах у сироватці крові методом люмінекс, використовуючи магнітні мікросфери, кон'юговані з моноклональними антитілами, за допомогою платформи BioPlex 200 з HRF (Bio-Rad, США), використовуючи технологію Luminex xMAP® та відповідні спеціальні набори, що дозволяють одночасне вимірювання IL-1 β , IL-10, IL-12 (p70), IL-17, IL-33, TNF- α та IFN- γ . Біопроби проводилися згідно інструкцій виробника: в одній лунці 96-лункового планшета змішували одночасно різні мікросфери, які є специфічні для певних цитокінів і їх може бути до 100. Мікросфери інкубували із досліджуваним зразком, який містить цитокіни-мішені. Після відмивання видаляли незв'язані протеїни та додавали біотинільовані антитіла для виявлення цитокінів (специфічні для кожного цитокіну). Потім додавали стрептавідин-фікоеритрин (Strep-PE), який зв'язується з біотинільованими антитілами у лунці. Стандартним контролем була відома концентрація цитокінів у додаткових лунках [Luminex cyto]. Стандартні криві були зображені за допомогою логістичної регресії 4- або 5-PL і дані були проаналізовані за допомогою програмного забезпечення BioPlex Manager 6.0 (Bio-Rad, США) [351]. Дослідження проводились в Інституті імунології та експериментальної терапії імені Людвіка Гіршфельда Польської Академії Наук (м. Вроцлав, Польща) на підставі угоди про співпрацю.

2.5.3 Дослідження рівнів кінцевих продуктів глікації

Оскільки AGEs також наявні у крові здорових людей, то для контролю при дослідженні цих показників використали сироватку 20 практично здорових добровольців відповідного віку та статі (контрольна група). Концентрацію AGEs визначали за допомогою флуоресцентної спектроскопії. Для визначення загальної флуоресценції total AGE в сироватці крові довжину хвилі збудження

встановили $\lambda = 370$ нм, а інтенсивність сигналу вимірювали при довжині хвилі $\lambda = 440$ нм;

Сироватку розводили в 500 разів 0,9% NaCl. Вимірювання флуоресценції реєстрували за допомогою спектрофотометра Hitachi Fluorescence F 2000 при кімнатній температурі. Довжину хвилі випромінювання встановили 1 нм. Довжину хвилі збудження встановили $\lambda = 370$ нм, а інтенсивність сигналу вимірювали при довжині хвилі $\lambda = 440$ нм, щоб з'ясувати загальну флуоресценцію total AGE в сироватці крові. Для вимірювання пентозидину довжину хвиль збудження/випромінювання встановлювали відповідно 335/385 нм. Відповідність вибору довжин хвиль збудження/випромінювання контролювали, реєструючи спектри флуоресценції альбуміну, глікованого *in vitro*, та випадково вибрані зразки всіх груп досліджуваних. $\lambda = \text{em}$ було досить близьким до λ *max* випромінювання і гарантувало задоволення значення абсорбції після корекції фонового сигналу. Результати виражали як довільні одиниці, що визначали як флуоресценцію, скориговану для фону, і помножену на розведення зразка. Для кожного зразка сироватки було проведено два незалежних вимірювання.

Флуоресценція протеїн-зв'язаних і низькомолекулярних AGE

Білки сироватки, присутні у зразках 200 мкл, осаджували рівним об'ємом 10% трихлороцтової кислоти. Через 10 хв інкубаційні зразки центрифугували при 5000xg протягом 20 хв. Супернатанти збирали і далі розбавляли в 10 разів. Осад висушували на повітрі і знову розчиняли в 1 мл 0,1 моль/л Tris-HCl буфера, рН 7,4. Поглинання білка вимірювали при $A = 280$ нм і зразки доводили до постійної концентрації білка, що відповідає $A_{280} = 0,1$. Флуоресценцію загальних (total) f-AGE та рівень пентозидину вимірювали, як описано вище. Довільні одиниці флуоресценції протеїн-зв'язаних сполук визначали як відношення інтенсивності сигналу до кількості білка, що відповідає $A_{280} = 0,1$ [263, 264].

Дослідження проводились в Інституті імунології та експериментальної терапії імені Людвіка Гіршфельда Польської Академії Наук (м. Вроцлав, Польща) на підставі угоди про співпрацю.

2.6 Для виконання сьомого завдання нашого дослідження 52 пацієнтам з АРі та БА на тлі активної фази хронічної EBV-інфекції проводили курс імуномодуючої терапії інозин пранобексом (Гропринозин®, Gedeon Richter (Угорщина) в дозі 50 мг/кг маси тіла на 3-4 прийоми, максимальна добова доза – 4 г, терміном на три місяці (держреєстрація №UA/6286/01/01). Ефективність терапії визначали на підставі клінічних даних, молекулярно-генетичних досліджень виявлення EBV у крові, слині та ротоглотці (ПЛР, методика описана вище), за рівнями цитокінів IL-12, IL-10, IL-17, IL-33, IFN- γ , TNF- α (хемілюмінесцентний метод, див. 2.5.2) і визначення рівнів загального IgE (ІФА). Проводили аналіз імунограми (Додаток 3А).

2.7 Порівняльний аналіз ефективності та безпечності АСІТ проводили пацієнтам з АРі та БА на тлі латентної фази EBV-інфекції, в т.ч., досягнутої після курсу імуномодуючої терапії та EBV-серонегативним хворим. Відповідно до використання різних способів введення алерговакцин, пацієнтів поділили на групи: хворі на АРі (23 осіб) та БА (22 осіб), які отримували СЛІТ, хворі на АРі (21 осіб) та БА (16 осіб) - отримували СКІТ. 28 пацієнтів контрольної групи отримували лише медикаментозну терапію. Період лікування складав 3 роки, вибір алерговакцини проводили за результатами мультикомпонентних досліджень - наявності мажорних компонентів алергенів.

2.7.1 Прогнозування ефективності АСІТ проводили за відповідними алгоритмами (табл. 2.2) [265]. АСІТ різними способами введення рекомендували пацієнтам з наявністю мажорних компонентів (висока ефективність) або мажорних+мінорних компонентів (середня ефективність).

Оцінку клінічної ефективності виконували за ВАШ, комбінованими показниками (загальна оцінка симптомів, медикаментозна і комплексна оцінки), оцінкою якості життя за MiniRQLQ, за рівнем загального IgE у 40 осіб, а також у 12 осіб оцінювали рівні sIgE до мажорних компонентів Phl p1, Bet v 1,

Der f 2, Der f1, Der p 1 Der p 2, співвідношення sIgE/tIgE до та після проведення АСІТ.

Таблиця 2.2

Алгоритми прогнозу алерген-специфічної імунотерапії у пацієнтів з сенсibiliзацією до різних груп респіраторних алергенів

ШПТ «+»	ШПТ «+»	ШПТ«+»/«-»
rBet v 1 «+»/ rBet v 2, rBet v 4 «-»	rBet v 1 «+»/ rBet v 2, rBet v 4 «+»	rBet v 1 «-»/ rBet v 2, rBet v 4 «+»/«-»
rAmb a 1 «+»	rAmb a 1 «+»	rAmb a 1 «-»
rArt v 1 «+»/rArt v 3«+»/«-»	-	rArt v 1 «-» /rArt v 3 «-»
rPhl p 1, rPhl p 5 «+»/ rPhl p 7, rPhl p 12 «-»	rPhl p 1, rPhl p 5 «+»/ rPhl p 7, rPhl p 12 «+»	rPhl p 1, rPhl p 5 «-»/ rPhl p 7, rPhl p 12 «+»/ «-»
r Der p1, r Der p 2 «+» r Der p10 «-»	r Der p1, r Der p 2 «+» r Der p10 «+»	r Der p1, r Der p 2 «-» r Der p10 «+»
ВИСОКА	СЕРЕДНЯ	НИЗЬКА

2.7.2 Для субкутанної форми АСІТ (СКІТ) використовували суміш полімеризованих екстрактів алергенів АЛКСОЇД і моноекстракт алергену АЛКСОЇД виробництва Immunotek, Іспанія, держреєстрація №UA/17900/01/01. Суспензія для підшкірного введення. Діючі речовини: 1 мл розчину містить 2000 ТО (флакони А для початкового лікування) або 10000 ТО (флакони В для початкового /підтримувального лікування) однієї із сумішей глутаральдегідно-полімеризованих екстрактів алергенів. Лікування проводили за наступним протоколом: лікування розпочинали розчином з флакона А (2000 ТО/мл). Спочатку вводять дозу 0,2 мл і через тиждень другу дозу 0,5 мл. Після дози 0,5 мл (максимальна доза) з флакона А (концентрація 2000 ТО/мл) через тиждень лікування продовжували розчином з флакона В (концентрація 10 000 ТО/мл); спочатку вводили дозу 0,2 мл з цього флакона і через тиждень 0,5 мл. Після дози 0,5 мл (максимальна доза) з флакона В (концентрація 10 000 ТО/мл) далі розчин з цього флакона вводили 1 раз на місяць у дозі 0,5 мл до закінчення розчину у флаконі.

2.7.3 Для сублінгвальної форми АСІТ (СЛІТ) використовували спрей сублінгвальний ОРАЛТЕК (Суміш алергенів) і ОРАЛТЕК (Моноалерген) виробництва Immunotek, Іспанія, держреєстрація №UA/17857/01/01, діюча речовина: екстракт природних алергенів; 1 мл розчину в кожному з окремих флаконів містить 30 000 ТО одного з екстрактів сумішей природних алергенів. Лікування проводили за наступним протоколом лікування: прийом препарату здійснювали щодня 1 розпилення під язик і на спинку язика; до та після нанесення препарату ОРАЛТЕК щонайменше 30 хвилин пацієнти не чистили зуби та не полоскали рот.

Після введення першої дози препарату пацієнти перебували в клініці під наглядом дослідника протягом 40 хвилин з метою реєстрації можливих побічних реакцій, в подальшому ведення препарату здійснювалося самостійно (СЛІТ) і медичним працівником (СКІТ). Для пацієнтів на СЛІТ контроль можливих побічних реакцій проводився в онлайн режимі з дослідником. За час проведення дослідження пацієнтам заплановано 4 візити до дослідника в рік, у разі необхідності – додатковий контрольний візит. Для пацієнтів на СКІТ контроль можливих побічних реакцій проводився в онлайн режимі з дослідником і під час кожного наступного візиту до лікаря-дослідника (СКІТ – 1 раз на місяць).

Пацієнти обох груп і групи порівняння отримували відповідну протоколам симптоматичну терапію. При необхідності для контролю респіраторних симптомів призначалися антигістамінні неседативні препарати 5 мг на добу, інтраназальні ГКС мометазону фууроату у дозі 100 мкг на добу, інгаляційні бета-агоністи, ІГКС і антилейкотрієнові препарати у дозі 10 мг на добу.

2.7.4 Оцінка ефективності і безпечності АСІТ за показниками візуальної аналогової шкали.

ВАШ – інструмент для вимірювання характеристики або відношення неперервних значень, які неможливо виміряти безпосередньо [266-267]. У нашому дослідженні ВАШ – це пряма горизонтальна лінія фіксованої довжини

-100 мм, яка забезпечує діапазон оцінок від 0–100. Кінці лінії визначаються як крайні межі вимірюваного параметра (симптом, біль, стан здоров'я), орієнтовані зліва (найгірше), вправо (найкраще). За допомогою лінійки оцінювання проводилось шляхом вимірювання відстані (мм) на 10-сантиметровій лінії між кінцем «відсутність ознак симптому» та міткою пацієнта, забезпечуючи діапазон оцінок від 0–100, зокрема: відсутність симптому (або ознак) (0–4 мм), легкі ознаки (ознака / симптом чітко присутні, але з мінімальною вираженістю; легко переноситься) (5–44 мм), помірні ознаки (певне відчуття ознаки / симптому, що турбує, але переноситься легко) (45–74 мм) та тяжкі ознаки (ознака / симптом, який важко переносити; порушує щоденну трудову діяльність і життя і / або сон) (75–100 мм). Розподіл симптомів наступний: верхні симптоми (носові та неносові симптоми), нижні симптоми. Оцінювання проводилось пацієнтом у присутності дослідника.

2.7.5 Комбінована оцінка симптомів і потреби у медикаментах

Комбінована оцінка симптомів і потреби у медикаментах (загальна оцінка симптомів, медикаментозна потреба, комплексна оцінка), запропонована робочою групою ЕААСІ у 2014 році [204].

Оцінку симптомів 0–3 (1), прийняту FDA та ЕМА, проводили за такими критеріями: 0 = відсутність симптомів (або ознак); 1 = легкі симптоми (ознака / симптом чітко присутні, але з мінімальною вираженістю; легко переноситься); 2 = помірні симптоми (певне відчуття ознаки / симптому, що турбує, але переноситься легко); 3 = важкі симптоми (ознака / симптом, який важко переносити; порушує щоденну трудову діяльність і життя і / або сон).

Протягом усього періоду лікування пацієнти отримували рекомендації щодо додаткового прийому симптоматичних препаратів, якщо це необхідно. Додаткове вживання медикаментів фіксувалось у спеціальному щоденнику.

Медикаментозну оцінку (МО) (2) визначали наступним чином:

- Антигістамінні (Н1А) – 1 бал
- Інтраназальні кортикостероїди (ІНС) +/- антигістамінні -2 бали
- Інгаляційні кортикостероїди (ІКС) +/- Н1А/ІНС – 3 бали

- У разі відсутності потреби у прийомі медикаментів - 0 балів.

Комбінована оцінка 1+2 проводилась шляхом додавання щоденної потреби у медикаментах і оцінювання симптомів. Оцінювання проводили пацієнти під контролем дослідника перших 3 місяці до лікування і 3 останні місяці 3-го року лікування (АСІТ і/або симптоматична терапія) (Додаток 4).

2.7.6 Оцінка якості життя

Оцінка якості життя проводилась на основі анкети-опитувальника MiniMRQLQ (*mini-rhino-conjunctivitis quality of life questionnaire*) пацієнтам з АРі [361-362]. Анкета MiniRQLQ включала 14 елементів у п'яти областях (обмеження активності (n=3), практичні проблеми (n=2), назальні симптоми (n=3), очні симптоми (n=3) та інші симптоми (n=3)). Пацієнтам пропонувалось оцінити свій стан до/після вказаних періодів терапії і відповісти на кожне запитання за семибальною шкалою (0=повна відсутність труднощів/симптомів, 1=поодинокі труднощі, 2=легкі труднощі, 3=помірні труднощі, 4=достатньо виражені труднощі, 5 = сильно виражені труднощі, 6 = надзвичайні труднощі) (Додаток 5).

2.8 На заключному етапі на підставі отриманих результатів розробляли алгоритм ведення пацієнтів з АРі та БА на тлі хронічної EBV-інфекції.

2.9 Для розв'язання поставлених завдань використовували обчислювальну техніку та програмне забезпечення. Усю первинну медичну інформацію формалізували, перевіряли, заносили у комп'ютерну базу даних і обробляли за допомогою методів біостатистики. Застосований комплекс алгоритмів, методів математичної обробки матеріалу наукових досліджень, програми й пакети прикладних програм, дозволяли всебічно вивчити структуру баз даних, спланувати подальше вивчення проблеми, створити експертні й діагностичні системи, побудувати статистичні моделі й алгоритми керування складними системами.

Частоту ознак, що досліджувалися, вказували у відсотках. При нормальному розподілі вибірки дані подавалися як середнє арифметичне (M) \pm стандартне відхилення (SD); при відсутності нормального розподілу дані подавалися як медіана (Me) з 25% (Q_{25%}) та 75% (Q_{75%}) квантилем.

Для порівняння незалежних вибірок, у випадку нормального закону розподілу, використовувався критерій Стюдента. У випадку розподілу, відмінного від нормального закону, використовувався W - критерій Вілкоксона, який обчислюється як сума рангів елементів кожної з вибірок. Для попарного порівняння середніх значень у двох незалежних групах спостереження використовувався U-критерій Манна-Уїтні.

У всіх випадках різниця вважалася статистично значимою при $p < 0,05$.

Для оцінки міжрейтингової надійності різниці для якісних показників використовували коефіцієнт капа Коена:

$$\kappa = \frac{p_o - p_e}{1 - p_e} = 1 - \frac{1 - p_o}{1 - p_e},$$

Де p_o – фактичне відносне узгодження між рейтингами,

p_e – гіпотетична ймовірність випадкового узгодження.

Використовували наступні критерії узгодження:

- 0 = узгодження дорівнює випадковому
- 0.1 – 0.20 = незначне
- 0.21 – 0.40 = виражене
- 0.41 – 0.60 = середнє
- 0.61 – 0.80 = значиме
- 0.81 – 0.99 = близько ідеального
- 1 = ідеальне узгодження

Для оцінки зв'язку між рядами бінарних даних застосовували ϕ (фі)-коефіцієнт:

$$\phi = \sqrt{\frac{\chi^2}{n}}$$

$$\chi^2 = \sum (f_o - f_e)^2 / f_e,$$

де f_o , f_e – фактичні та очікувані частоти явища, що оцінюється

Чутливість метода діагностики оцінювали як відношення кількості правдиво позитивних результатів аналізу до суми кількостей правдиво позитивних і хибно негативних результатів.

Специфічність метода діагностики оцінювали як відношення кількості правдиво негативних результатів аналізу до суми кількостей правдиво негативних і хибно позитивних результатів.

Методами логістичного регресивного та однофакторного дисперсійного аналізу були визначені залежності між різними параметрами, проаналізовані предиктори та фактори ризику розвитку АХ. Вірогідність зв'язку якісних показників визначалася за критерієм χ^2 (Пірсона).

$$\chi^2 = \sum (f_o - f_e)^2 / f_e$$

Проведений також кореляційний аналіз отриманих результатів за допомогою комп'ютерної програми «Statistica-6» (ліц. № GGHGGJ6TUABC4RGRHBCG - 2010 р.). Залежності між аналізованими показниками оцінювали за допомогою коефіцієнтів Спірмана (r), визнаючи зв'язки, що виявляються, достовірними при ймовірності $p < 0,05$:

$r \leq 0,25$ – слабка кореляція;

$0,25 \leq r \leq 0,75$ – помірна кореляція;

$r \geq 0,75$ – сильна кореляція.

Необхідне мінімальне число спостережень розраховували за формулою Гленна:

$$n = \frac{N}{1 + N(p)^2}$$

де: n – необхідне число спостережень;

p – вірогідність помилки;

N – кількість одиниць у генеральній сукупності.

Для побудови прогностичних моделей формування АХ на тлі хронічної EBV-інфекції у резидентів західних областей України нами застосовували метод логістичної регресії. Імовірність (А) формування зазначених хвороб залежно від вибраних нами факторів обчислювалась за формулою 2.1:

$$A = \frac{1}{1+e^{-R}} * 100\% \quad (2.1)$$

де $e = 2,718...$ – основа натуральних логарифмів,

R – величина, обчислена за формулою 2.2:

$$R = \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \dots + \beta_n x_n + K, \quad (2.2)$$

де K - константа,

β_i - коефіцієнти при кожному факторі,

x_i - значення факторів.

Теоретично А може приймати значення від 0% (неможлива подія) до 100% (подія відбувається завжди). Межею, яка розділяє ймовірність на високу і низьку прийнято 50%.

Застосовано покроковий метод логістичної регресії з поступовим включенням достовірних чинників за методом Вальда. Всі чинники були наведені у вигляді бінарних значень: дорівнює або перевищує (код 1) чи ні (код 0) порогове значення. Отримані коефіцієнти моделі аналізували за допомогою критерію ксі-квадрат (Chi-square). Для визначення тієї частки дисперсії, яку можна пояснити за допомогою включених у регресійну модель чинників, нами аналізувався R-квадрат Наделькеркеса (R Square Nadelkerkes). Також здійснювався розрахунок точності отриманих прогностичних моделей.

Розрахунки проводились із використанням програмного забезпечення RStudio v. 1.1.442 та R Commander v.2.4-4 [268-270].

РОЗДІЛ 3

РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

3.1 Вивчення поширеності хронічної EBV-інфекції серед хворих на АХ і їх клініко-діагностичні особливості залежно від фаз вірусної персистенції.

3.1.1 Формування групи хворих на АХ.

Обстежено 858 хворих, які звернулись на консультативний прийом у Львівський регіональний медичний центр клінічної імунології та алергології, тернопільські ТОВ Лікувально-діагностичний центр «Мій лікар», медичний центр «ЛоріМед», алергологічне відділення КП «Волинська обласна клінічна лікарня», алергологічний кабінет Івано-Франківської обласної клінічної лікарні впродовж 2015-2017 років із попередньою стратифікацією за наявністю алергічної симптоматики. На підставі інформаційної згоди і згоди на обробку персональних даних у групу для подальшого дослідження увійшло 365 дорослих осіб з характерною алергосимптоматикою, з них 205 (56,2%) жінок і 160 (43,8%) чоловіків, вік яких складав $32,4 \pm 7,5$ років (від 18 до 52 років).

Верифікацію алергопатології у пацієнтів проводили за наступними клінічними ознаками: у 273 (74,8%) – закладеність носа, у 247 (67,7%) хворих були скарги на періодичне/постійне чихання, у 185 (50,7%) – періодичну ринорею, у 154 (42,2 %) – свербіж носа/очей, у 115 (31,5%) – ринокон'юнктивіт, у 82 (22,5%) – кашель, 18 (4,9%) – періодична/постійна втрата нюху/смаку, у 59 (16,1%) – еритематозно-сквамозні висипання на шкірі верхніх кінцівок, верхньої частини грудної клітки, шиї тощо зі свербіжем, у 59 (16,1%) – задишка і відчуття свисту у грудях, у 55 (15,1%) – сухість шкірних покривів, 47 (12,9%) – відчуття стиснення у грудній клітці (рис. 3.1).

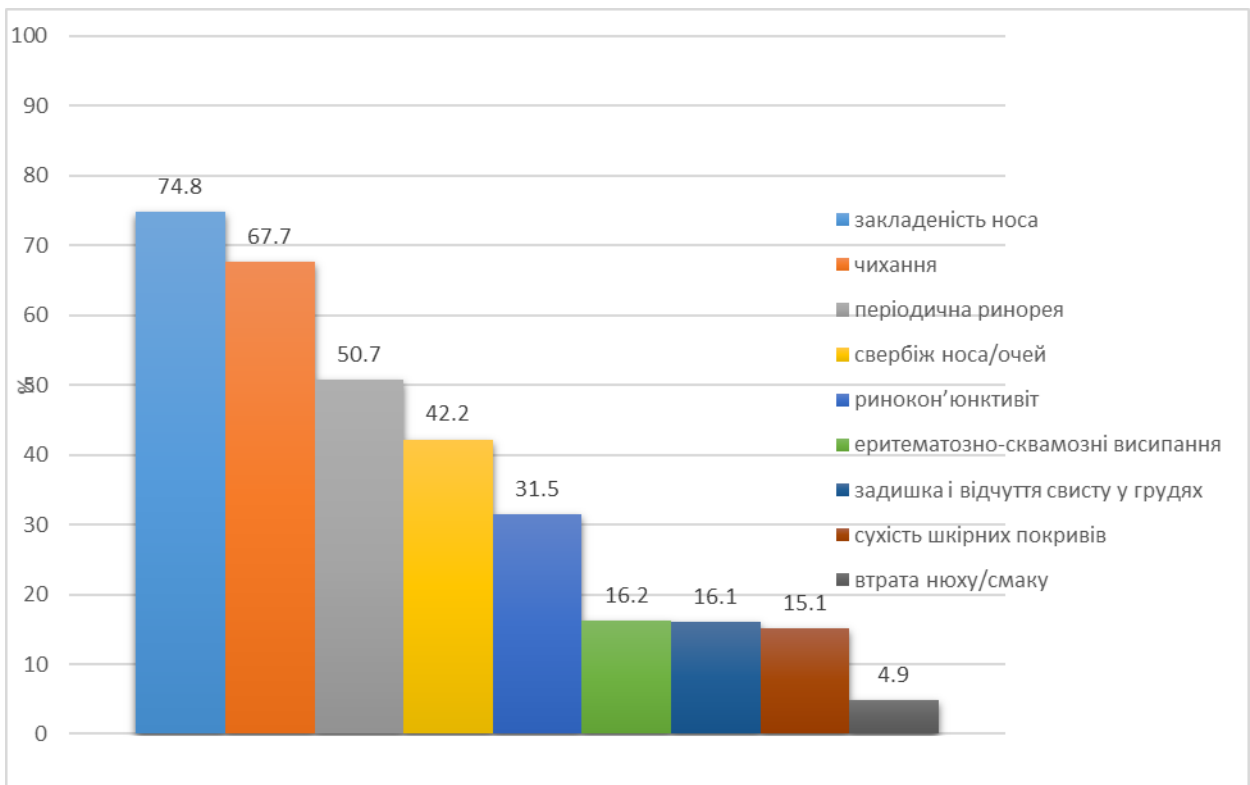


Рис. 3.1 Характеристика клінічних алергічних симптомів у пацієнтів групи дослідження (n=365)

На підставі аналізу констеляцій симптомів були встановлені найчастіші синдроми: рино-кон'юнктивальний (59,2%), кутанний (20,4%) і бронхообструктивний (15,6%). У загальному аналізі крові (ЗАК) у 73 (20,0%) осіб виявлена еозинофілія легкого ступеня (від 0,6 до 1,5 Г/л). У мазку-відбитку слизової порожнини носа у 171 (46,8%) осіб виявлена збільшена кількість еозинофілів (від 17,0% до 75,0% у полі зору). Пацієнтам зі скаргами на розлади дихання проведена оцінка ФЗД – у 51 (14,0%) хворих виявлені зміни у показниках спірометричних досліджень (зокрема, значення ОФВ1 було $68,4 \pm 2,44\%$, середні значення індексу Тіфно (ОФВ1/ЖЄЛ) становили $70,4 \pm 3,28\%$), які вказували на формування дихальної недостатності легкого ступеня за обструктивним типом (див. розділ II). Пацієнтам з БА також проведено FeNO-тестування для визначення вмісту оксиду азоту (NO) у повітрі, що видихалося. Виявлено, що в 57 (15,6%) пацієнтів значення цього показника були вищими за нормальні і коливались у межах 29-58 ppb, що підтверджувало наявність запального процесу в легенях і змін функції дихання.

За даними анкетування визначили, що обтяжений сімейний алергічний анамнез зафіксований у 201 осіб (55,1%): в обох батьків у 12 (6,0%) осіб, у батька – 55 (27,4%), у матері – в 49 (24,4%), у близьких родичів – 85 (42,3%). Проблеми у верхніх дихальних шляхах у 130 (35,6%) пацієнтів спостерігались впродовж року, у 54 (14,8%) загострення риносинуситів були більше ранньою весною (березень-квітень) і зникали на початку літа, а в 68 (18,6%) починались влітку (червень, липень-початок серпня) і тривали до середини осені (жовтень). У 115 (31,5%) проблеми у носових шляхах поєднувались з кон'юнктивальними симптомами. За останні 12 місяців приступи задишки були 1-3 рази у 23 (6,3%) осіб, а в 28 (7,7%) стали частішими до 4-х і більше разів, лише в семи (1,9%) пацієнтів задишка порушувала нічний сон і в жодному випадку задишка була настільки тяжкою, щоб обмежувати можливість сказати 1-2 слова. Також 19 (5,2%) пацієнтів відзначило, що за останні 12 місяців саме через утруднене дихання і відчуття стиснення у грудях вони вперше звернулись до лікаря. У 46 (12,6%) в дошкільному віці грип та ГРЗ супроводжувались проявами рецидивуючого бронхообструктивного синдрому. Стосовно шкірних проблем – перші елементи пошкодження шкіри до двох років відмічено у 9 (2,5%) осіб, до двох-чотирьох років – в 11 (3,0%), після п'яти і більше років у 7 (1,9%) пацієнтів. Локалізацію висипу на тулубі, згинальних поверхнях верхніх і нижніх кінцівок зафіксували 10 (2,7%), на обличчі - навколо вух і очей по типу «алергологічного саява», періодично на шиї - 17 (4,7%) осіб. Висип супроводжувався свербезом у 25 (6,8%) пацієнтів. Відзначено, що 55 (15,1%) осіб постійно відмічали сухість шкіри і регулярну необхідність використання зволожуючих засобів, а 38 (10,4%) осіб використовували зволожуючі засоби рідко. Спонтанну кропив'янку, що супроводжувалась свербезом відзначили у себе 46 (12,6%) пацієнтів, з них у 23 (6,3%) в асоціації з ангіоедемою у ділянках верхньої/нижньої губи, на повіках. Локалізація висипань – навколоротова ділянка, верхні і нижні кінцівки, тулуб. Причинами кропив'янки пацієнти називали споживання сирих фруктів і овочів, безпосередній контакт з тваринами, рослинами. Окрім цього, вісім (2,2%) пацієнтів відмітили реакції на

сонячне опромінення, механічне подразнення і холод. У 35 пацієнтів з проявами АР і в 6 осіб з симптомами обструкції дихальних шляхів (wheezing) у ранньому дитинстві (до двох років) були прояви АД, однак у старшому віці відповідних проблем не спостерігалось.

На підставі анамнестичних, об'єктивних і суб'єктивних даних, комплексних клініко-лабораторних обстежень, інструментальних і цитологічних досліджень за критеріями Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA, 2016), Global initiative for asthma (GINA, 2016-2017), уніфікованим клінічним протоколом «Атопічний дерматит» (2016), «The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria» (2014-2018) пацієнтам були виставлені наступні діагнози (рис. 3.2):

- АРп – персистуючий (цілорічний) – 106 (29,0%) та АРі - інтермітуючий (сезонний) – 94 (25,8%) осіб;
- БА інтермітуюча або легка персистуюча, контрольована – 48 (13,2%) осіб;
- АД дорослого типу, локалізована еритематозно-сквамозна форма, легкого ступеня тяжкості (SCORAD від 14,0% до 22,0%), неповна або повна ремісія - 27 (7,4%) осіб;
- спонтанна/індукована кропив'янка, гостра стадія – 46 (12,6%) осіб;
- коморбідна алергопатологія - 44 (12,0%) осіб.

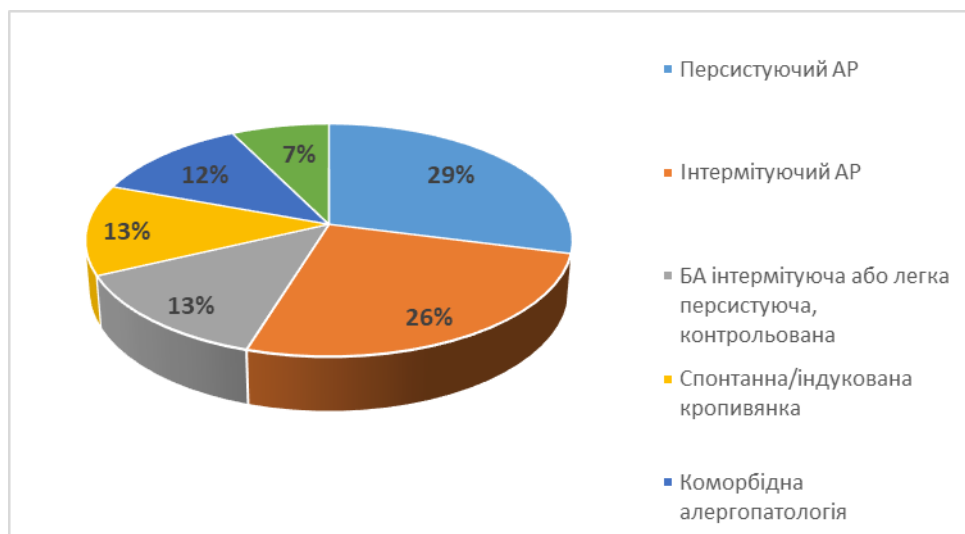


Рис. 3.2 Структура встановлених діагнозів в обстежених осіб (n=365)

Як видно з рисунку, найчастіше коморбідна алергопатологія виявлялась в осіб з АР персистуючим, кропив'янкою і алергічним кон'юнктивітом. Причому, більшість пацієнтів мали дві АХ, лише у 7 (15,9%) пацієнтів були три коморбідні АХ.

Таким чином, на підставі анамнестичних, клінічних, лабораторних та інструментальних даних у 88,0% визначена моноалергопатологія і в 12,0% – коморбідна алергопатологія. Загальна поширеність різних АХ серед 365 пацієнтів групи дослідження подана в таблиці 3.1.

Таблиця 3.1

Поширеність АХ серед 365 пацієнтів групи дослідження n, %

Діагноз	Загальна поширеність	Мономорбідність, n=321	Коморбідність*, n=44
АРп	124 (34,0%)	106 (33,0%)	18 (40,9%)
АРі	112 (30,7%)	94 (29,3%)	18 (40,9%)
БА	58 (15,9%)	48 (15,0%)	10 (22,7%)
АД	46 (12,6%)	27 (8,4%)	19 (43,2%)
Кропив'янка	76 (20,8%)	46 (14,3%)	30 (68,2%)

* - поєднання хвороб

Як видно з таблиці 3.1, серед наших пацієнтів найчастіше був поширений АРп (34,0%) та АРі (30,7%), з превалюванням серед мономорбідної алергопатології (33,0%/29,3%), натомість, коморбідність найчастіше зустрічалась серед хворих на кропив'янку (68,2%).

3.1.2 Аналіз алергенної сенсibilізації за результатами ШПТ

Пацієнтам групи дослідження (365 осіб) проведено ШПТ групи. Пацієнтам з АД у стадії загострення, а також з гострими проявами кропив'янки ШПТ виконували у період ремісії.

За результатами проведених ШПТ – у більшій половини – 252 (69,0%) пацієнтів виявлена полісенсibilізація – гіперчутливість до кількох груп

респіраторних алергенів, відповідно в 95 (26,0%) – моносенсібілізація – гіперчутливість до одного виду алергенів. У 18 (5,0%) пацієнтів результати ШПТ виявились від'ємними.

Таким чином, порівняння частоти поширеності полі- і моносенсібілізованих хворих виявили достовірну перевагу перших (табл. 3.2). Водночас, гендерний аналіз розподілу пацієнтів з АХ залежно від типу сенсібілізації не показав статистичної різниці.

Таблиця 3.2

Розподіл частоти сенсібілізації до різних груп респіраторних алергенів серед обстежених пацієнтів (n=347)

Групи алергенів	Частка сенсібілізованих пацієнтів		
	Полісенсібілізовані n=252	Моносенсібілізовані n=95	P-value*
Пилкові	216 (85,7%)	36 (37,9%)	0,0004
Побутові	147 (58,3%)	30 (31,6%)	0,039
Епідермальні	131 (52,0%)	17 (17,9%)	0,0009
Грибкові	69 (27,4%)	12 (12,6%)	0,021

Примітка: n – кількість пацієнтів; p-value різниця частоти виявлення сенсібілізації до окремих груп алергенів у полі- і моносенсібілізованих пацієнтів

Як видно з рисунку 3.5, вірогідно частіше моносенсібілізація виявлена у пацієнтів з БА (37,5%), більшою мірою до екстракту берези і kota, а також у пацієнтів з коморбідною алергопатологією (36,4%), більшою мірою до КДП; найменше пацієнтів з моносенсібілізацією виявлено серед пацієнтів з кропив'янкою (12,9%). Натомість, найбільша кількість негативних ШПТ виявлена серед пацієнтів з АД (18,6%), кропив'янкою (12,9%) і жодного випадку не спостерігалось серед осіб з АР інтермітуючим і коморбідною алергопатологією.

Загалом серед пацієнтів з позитивними ШПТ (347 осіб) сенсібілізацію алергенами трав мали 256 (73,8%) осіб, бур'янів – 92 (26,5%), дерев – 151

(43,5%), цвілевих грибків – 81 (23,3%), КДП – 177 (51,2%), домашніх тварин/птахів – 148 (42,6%) осіб.

Проаналізовано асоціативні зв'язки характеру алергенної сенсibilізації за результатами тестів *in vivo* з діагностованими АХ (рис. 3.3).

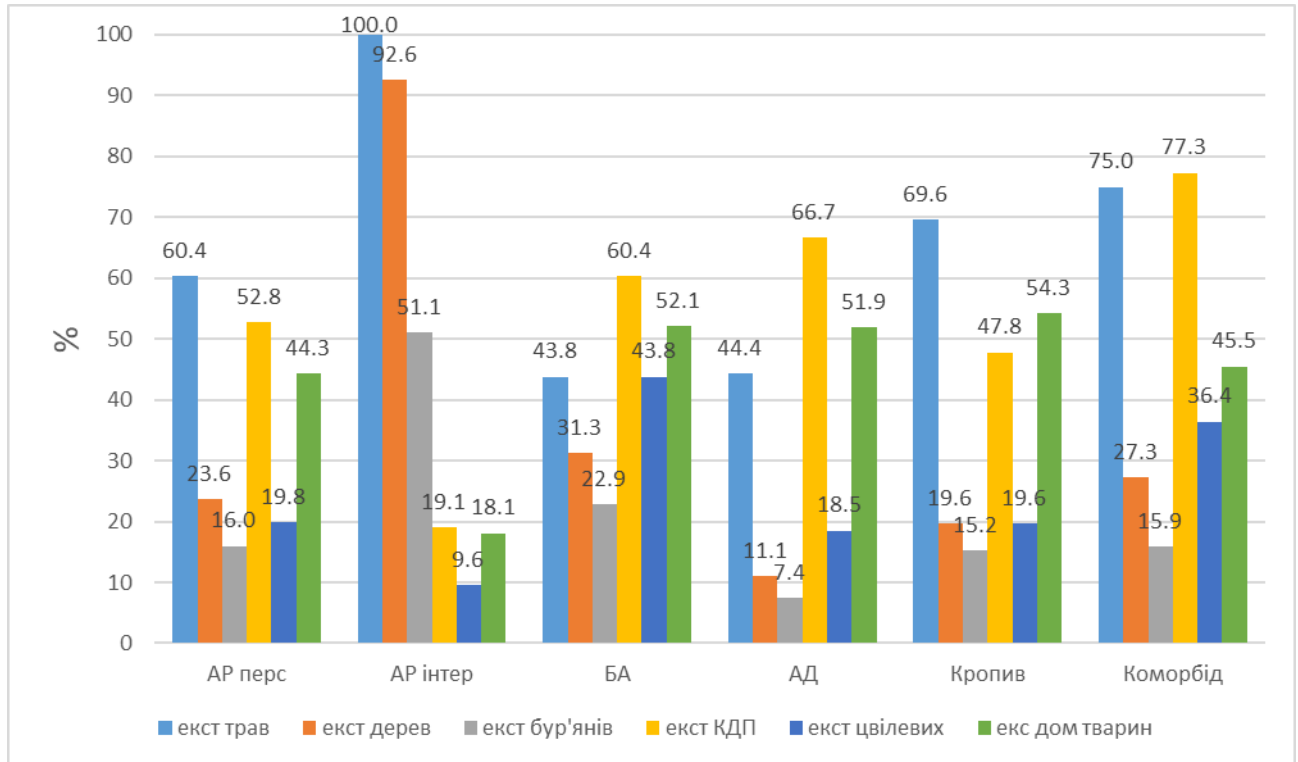


Рис. 3.3 Позитивні результати ШПТ до екстрактів алергенів залежно від діагностованих АХ, % (n=365)

Визначили, що при:

- АРі, найчастіше виявлялась сенсibilізація до екстрактів трав (100,0%), весняних дерев (92,6%) бур'янів (51,1%);
- АРп, сенсibilізація до екстрактів трав (60,3%), КДП (52,9%), домашніх тварин (44,4%);
- БА інтермітуюча або легка персистуюча, контрольована і сенсibilізація до КДП (60,3%), домашніх тварин (52,1%) і трав (43,8%);
- АД дорослого типу, локалізована еритематозно-сквамозна форма, легкого ступеня тяжкості (SCORAD від 14,00% до 18,00%), неповна або повна

ремісія і сенсibilізація до екстрактів КДП (66,6%) і домашніх тварин (51,8%), трав (44,4%).

- спонтанна/індукована кропив'янка і сенсibilізація до екстрактів алергенів трав (69,6%), домашніх тварин (54,3%), КДП (47,7%);
- коморбідна алергопатологія – найчастіше виявлялась сенсibilізація до екстрактів КДП (77,3%), трав (75,1%).

Усім 365 пацієнтам визначили рівень загального сироваткового IgE. Виявили, що у 241 (66,0%) осіб показники були вище вікової норми (IgE>100 kU/l) зі середнім значенням $387,3 \pm 155,4$ kU/L (від 110 до 1254,4 kU/L). З них, у пацієнтів з АРі – у 72 (76,6%) осіб, з БА – у 33 (68,8%) осіб.

Таким чином, найчастіше прояви алергопатології супроводжувались рино-кон'юнктивальним, кутанним і бронхообструктивним синдромами. Лабораторно у 20,0% визначалась еозонофілія у крові, а в 46,8% – у назоцитогамі, інструментально – порушення функції дихання виявлено від 14,0% (за даними спірометрії) до 15,6% (за даними FeNO-тестування) осіб. Анамнестично у 55,1% осіб був обтяжений сімейний анамнез. Підвищений рівень IgE виявлено у 66,0% осіб з середнім рівнем $387,3 \pm 155,4$ kU/L.

3.1.3 Визначення поширеності хронічної EBV-інфекції серед пацієнтів з АХ

Для виконання поставленої мети пацієнтам було проведено комплексне діагностичне дослідження сироваток крові з визначенням серологічних маркерів EBV (EBV VCA-IgM/IgG, EBV EBNA-IgG), а також молекулярно-генетичні дослідження у трьох біологічних середовищах (кров, слина, слизова задньої стінки глотки) (табл. 3.3).

**Результати виявлення серологічних маркерів EBV у пацієнтів з АХ,
(M±m)**

ДНК «+» «-»	ДНК «+» «-»	EBNA- IgG	VCA-IgM	VCA-IgG	Кількість обстежених осіб (n=365)	
					абс.	%
+	+	+	+	+	18	4,9±1,1
				-	2	0,5±0,06
	-	-	-	+	140	38,4±2,5
				-	0	0,0
-	+	+	+	+	6	1,7±0,3
				-	2	0,5±0,07
	-	-	-	+	159	43,6±2,6
				-	38	10,4±1,6

За результатами досліджень у 327 (89,6 %) пацієнтів виявлені антитіла IgG до ядерного антигену (EBNA-IgG), це свідчило про велику поширеність EBV серед дорослих пацієнтів з АХ. Натомість 38 (10,4%) пацієнтів виявились EBV-серонегативними. Серед пацієнтів з виявленими серологічними маркерами EBV (327 осіб) – у 160 (48,9%) пацієнтів виявлена ДНК EBV («+»), з них: 21 (13,1%) – у слизовій задньої стінки глотки, 18 (11,3%) – у слині, 113 (70,6%) осіб – одночасно у двох середовищах слина+слизова, 8 (5,00%) – у крові+інші біологічні середовища (кількість копій ДНК EBV складала від <math><500</math> до

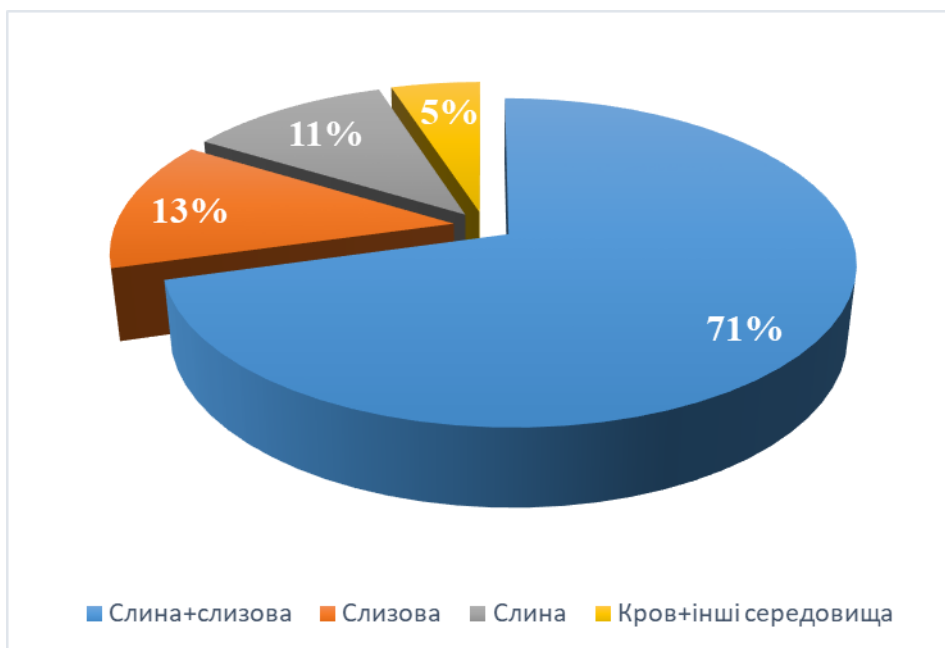


Рис. 3.4 Розподіл пацієнтів з ДНК EBV «+» залежно від середовища реплікації EBV, n=160

Провівши детальний аналіз пацієнтів з АХ на тлі хронічної EBV-інфекції і порівнявши з аналогічною групою, однак без наявності EBV, ми виявили певні особливості, зазначені в таблиці 3.4.

Таблиця 3.4

Порівняльна характеристика хворих на АХ на тлі хронічної EBV-інфекції та EBV-серонегативних хворих

Показники	Хворі на АХ на тлі хронічної EBV-інфекції (n=327)	EBV-серонегативні хворі (n=38)
Стать (жін/чол)	186 (56,9%) / 141 (43,1%)	19 (50,0%) / 19 (50,0%)
Вік	32,2±6,2	31,6±5,2
Місце проживання Місто/село	101 (30,9%) / 226 (69,1%)	17 (44,7%) / 21 (55,3%)
Обтяжений алергоанамнез	194 (59,3%)	7 (18,4%)

Як видно з таблиці, хронічна EBV-інфекція більше поширена серед пацієнтів з АХ жіночої статі та частіше серед мешканців сільської місцевості. Вікових особливостей при порівнянні груп не виявлено, але обтяжений алергічний анамнез був у 3,22 рази частіше серед пацієнтів на тлі хронічної EBV-інфекції порівняно з EBV-серонегативними.

Розподіл пацієнтів з активною фазою хронічної EBV-інфекції (ДНК EBV «+», 160 осіб) залежно від верифікованих АХ був наступний: серед пацієнтів з АРп – 41 (25,6%) осіб, АРі – 44 (27,5%) осіб, БА – 38 (23,8%) осіб, АД – 11 (6,80%) осіб, кропив'янка – 8 (5,00%) осіб, коморбідна алергопатологія – 18 (11,3%) хворих.

Проведений порівняльний аналіз анамнестичних, клінічних, лабораторних та інструментальних даних пацієнтів з хронічною EBV-інфекцією в активній/латентній фазах і EBV-серонегативних осіб (табл. 3.5)

Як видно з таблиці 3.5, у пацієнтів з БА та активною фазою хронічної EBV-інфекції частіше 1,71 рази були симптоми утрудненого дихання, в 1,48 разів кашлю порівняно з відповідними пацієнтами в латентній фазі EBV. Цікаво, у пацієнтів з на тлі хронічної EBV-інфекції в активній фазі рівень загального IgE визначався частіше в 1,41 рази порівняно з пацієнтами з ДНК «-» і в 1,50 разів порівняно із серонегативними хворими на АХ. Також, ми звернули увагу, що середнє значення IgE ($345 \pm 153,9$ МО/мл) у хворих з активною фазою EBV було вище порівняно з іншими групами. У пацієнтів з БА еозинофілія в крові була в 1,17 рази, а в пацієнтів з АР – підвищених рівень еозинофілів в назоцитогамі в 1,19 разів частіше порівняно з пацієнтами на тлі латентної фази EBV. У хворих на тлі хронічної EBV-інфекції в активній фазі частіше спостерігалася персистуюча БА або АР з бронхообструктивним синдром в анамнезі, еозинофільний і гіпер-IgE синдроми. У хворих з латентною фазою хронічної EBV-інфекції частіше спостерігалися симптоми АД в стадії загострення і персистуючого/інтермітуючого АР. Цікавим, на нашу думку, виявився факт, що коморбідність алергопатології спостерігалась найчастіше

серед хворих з хронічною EBV-інфекцією в активній фазі, а найменше – серед відповідних пацієнтів з латентною фазою EBV.

Окрім цього, детальний аналіз анамнестичних і клінічних даних показав, що у хворих на АР та БА на тлі активної фази хронічної EBV-інфекції були прояви EBV-асоційованих набутих імунних порушень: часті ГРЗ (8 і більше разів/рік) – у 110 (68,7%) осіб, тривалий субфебрилітет – у 102 (63,7%), періодична лихоманка – 18 (11,2%), біль у суглобах і м'язах – у 89 (55,6%), скарги на загальну слабкість – у 120 (75,0%), швидка втомлюваність – у 98 (61,3%), болі в голові та запаморочення – у 125 (78,1%), порушення когнітивних функцій – в 36 (22,5%), біль і першіння в горлі, охриплість голосу – у 131 (81,9%), лімфоаденопатія (переважно збільшення передньошийних та підщелепних лімфовузлів) - у 39 (24,3%), гепатоспленомегалія у 14 (8,75%). Загалом усі згадані вище прояви однаково виражені як у чоловіків, так і в жінок. Виняток становили болі в голові та запаморочення, часті ГРЗ, що частіше реєстрували у жінок. Окрім цього, у 94 (58,7%) хворих виявлено розширену капілярну сітку на тлі гіперемії слизової оболонки зіву, задньої стінки глотки; мигдалики пухкі з вираженими лакунами, гіперемовані. У 63 (39,4%) хворих виявлено характерні зміни поверхні язика: «географічний язик» (на тлі білого нальоту – яскраво рожеві плями з фігурними чіткими краями зі схильністю до збільшення).

Серед пацієнтів з АХ на тлі хронічної EBV-інфекції в активній фазі було в 1,20 рази більше осіб з обтяженим спадковим анамнезом порівняно з відповідними особами в латентній фазі. У EBV-серонегативних пацієнтів були різні симптоми алергопатології, однак, звертає на себе увагу більша поширеність кропив'янки порівняно з попередніми групами.

Стосовно сенсibilізації до екстрактів алергенів за результатами *in vivo* діагностики, то особливостей між групами не виявлено. Найбільша кількість (61,1%) негативних результатів *in vivo* найчастіше була у EBV-серонегативних (табл. 3.6).

Таблиця 3.5

Порівняльний аналіз анамнестичних, клінічних, лабораторних та інструментальних даних хворих на АХ на тлі активної та латентної фаз хронічної EBV-інфекції та EBV-серонегативних хворих

Характеристика групи	Пацієнти ДНК EBV («+»), (n=160)	Пацієнти ДНК EBV, («-»), (n=167)	Серонегативні до EBV, (n=38)
Стать, n (%)			
чоловіки	64 (40,0%)	77 (46,1%)	19 (50,0%)
жінки	96 (60,0%)	90 (53,9%)	19 (50,0%)
Вік (M±m), роки	30,5±4,2	33,9±5,1	31,6±5,2
Клінічні симптоми, n (%)*			
Ринорея	143 (89,4%)	151 (90,4%)	31 (81,6%)
Риноконюнктивіт	44 (27,5%)	61 (36,5%)	13 (34,2%)
Свербіж носа/очей	58 (36,2%)	58 (34,7%)	13 (34,2%)
Утруднене дихання	36 (22,5%)	22 (13,2%)	3 (7,9%)
Кашель	47 (29,4%)	33 (19,8%)	2 (5,3%)
Стиснення у грудній клітці	26 (16,3%)	20 (12,0%)	2 (5,3%)
Чихання	67 (41,9%)	70 (41,9%)	15 (39,5%)
Шкірні прояви	42(26,3%)	62 (37,1%)	18 (47,4%)
SPT (Ø папули, мм):			
Екстракт трав	8,7±2,8	8,2±2,5	7,1±3,3
Екстракт дерев	5,2±2,1	6,4±2,3	5,7±1,9
Екстракт бур'янів	6,7±2,6	8,1±2,0	7,2±2,2
Екстракт КДП	8,5±3,6	8,3±1,9	9,5±2,6
Екстракт Кіт	4,3±2,7	5,6±2,7	3,7±2,7
Екстракт <i>A. Alternata</i>	3,6±3,5	3,7±2,8	3,6±3,5
Результати спірометрії:			
ОФВ1, %	69,1±1,4	75,9±2,7	89,9±2,7
Зворотній ОФВ1, % (сальбутамол, 200 мг)	12,7±0,6	8,2±1,1	6,2±1,1
Результати FeNO (ppb)	27,3±3,4	18,3±5,4	18,3±5,4
Гіпер-IgE	127 (79,4%)	94 (56,3%)	20 (52,6%)
Рівень tIgE, МО/мл	345±153,9	254±164,4	267±136,8
Кількість осіб з еозинофілією кров (>0,6 Г/л)	35 (21,9%)	31 (18,6%)	7 (18,4%)
назоцитограма (>10%), n=171	81 (50,6%)	75 (44,9%)	15 (39,5%)
Результати PCR, * від 500 до 10 ⁶ :			
- Кров, n (%)	8 (5,0%)	0	0
- Слина, n (%)	133 (83,1%)	0	0
- Слизова, n (%)	141 (88,1%)	0	0
Наявність АХ серед родичів	104 (65,0%)	90 (53,9%)	7 (18,4%)

* можлива комбінація симптомів

Особливості алергенної сенсibiliзації (за ШПТ) у хворих на АХ на тлі активної та латентної фаз хронічної EBV-інфекції та EBV-серонегативних хворих

Групи дослідження	Результати алергенної сенсibiliзації (n=365)		
	Полісенсibiliзація, n=252	Моносенсibiliзація, n=95	Не виявлена, n=18
ДНК EBV («+»), n=160	106 (42,1%)	51 (53,7%)	3 (16,7%)
ДНК EBV («-»), n=167	132 (52,4%)	31 (32,6%)	4 (22,2%)
EBV-серонегативні, n=38	14 (5,5%)	13 (13,7%)	11 61,1%)

Таким чином, поширеність хронічної EBV-інфекції серед хворих на АХ становила 89,6%, з них в активній фазі – 48,9%, більшою мірою серед жінок (56,9%), мешканців сільської місцевості (69,1%), частіше у 3,22 рази в осіб з ускладненим алергічним анамнезом. У хворих на АХ на тлі активної фази EBV-інфекції виявлені клінічні та імунологічні прояви вторинних імунних порушень і більше виражений симптомокомплекс, характерний для АХ.

Результати цього підрозділу наших досліджень були висвітлені в наукових публікаціях [271], [105-6], [15], [19], [123], [271-5], [75].

3.2. Дослідження особливостей сенсibiliзуючих профілів алергенів у резидентів західних областей України на тлі хронічної EBV-інфекції з використанням мультиплексного визначення специфічних IgE.

3.2.1 Порівняльний аналіз сенсibiliзуючого профілю хворих на АХ західних областей України

Попередньо нами на підставі наукових літературних даних було проаналізовано клімато-географічну характеристику даних областей Західного

регіону України. Зазначені вище чотири області входять до Західного макрорегіону згідно із районуваннями України, які були розроблені О.І. Шаблій (2000), В. Баштанник (2000) [276, 278], а також групою авторів Долішній М. І. (1997) [277]. На думку науковців, мешканці названих регіонів проживають у подібних кліматичних і соціально-економічних умовах, що дозволило виділити дані області, разом із сусідніми з ними Рівненщиною, Буковиною, Закарпаттям в окремий соціо-економічний регіон.

З групи дослідження відібрано 263 осіб з різними АХ, які дали згоду на проведення молекулярних досліджень. Серед них: 163 резиденти Львівської області і 100 осіб – з інших областей Західного регіону України: 42 особи – Тернопільської області, 28 осіб – Волинської області та 30 осіб – Івано-Франківської області, віком $29,2 \pm 9,3$ (від 18 до 47 р.), жінок – 114 (43,3%), чоловіків – 149 (56,7%), мешканців міст – 102 (38,8%), сільської місцевості – 161 (61,2%).

Як показав аналіз результатів досліджень – моносенсibiliзація виявлена у 82 (31,2%), полісенсibiliзація у 163 (62,0%), а в 18 (6,8%) – не виявлено жодної сенсibiliзації (рис. 3.5). Рівень загального сироваткового IgE у більшості (63,5%) пацієнтів був підвищений у середніх значеннях $372,3 \pm 174,1$ kU/L і коливався у межах (від 119 до 1225,6 kU/L). У 16 (6,1%) з негативним ALEX (не виявлено жодного компонента), однак рівень загального IgE був підвищений. Цей факт можна пояснити тим, що збільшення загального сироваткового IgE спостерігається при паразитарній інвазії, аутоімунних, онкологічних, імунодефіцитних процесах тощо, а також спостерігався за нашими попередніми дослідженнями у серед практично здорових осіб підвищений рівень IgE зустрічався в 43,1% осіб [75]. Це факт ще раз підтверджує, що визначення рівня загального IgE без проведення специфічних алергодосліджень не несе інформативної цінності для первинного скринінгу хворих на АХ.

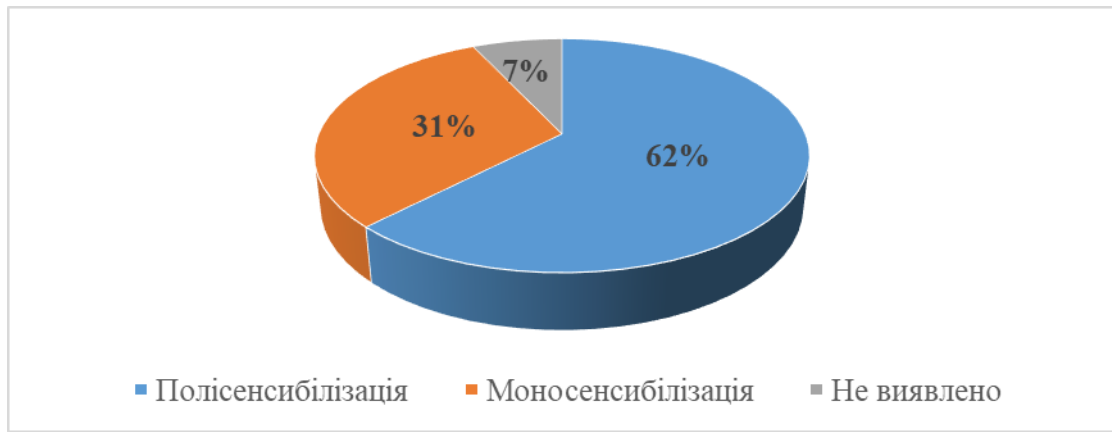


Рис. 3.5 Розподіл видів сенсифікації у пацієнтів групи дослідження, n=263

За даними аналізу біохімічних родин білків (рис. 3.6), до яких належать алергенні компоненти, ми виявили, що найчастіше була сенсифікація до Beta-Expansin (63,5%), Expansin (53,2%), NPS 2 (44,5%), Cysteine protease (42,6%).

До цих родин білків відносяться більшість компонентів злакових трав, а також відомо, що вони володіють дуже високим ступенем перехресної активності та можуть викликати у сенсифікованих осіб симптоми від алергічного ринокон'юнктивіту до алергічної БА. Також виявлена сенсифікація до родин білків NPC2, Cysteine Protease (44,5% та 42,6%, відповідно) до яких відносяться компоненти КДП; цим білкам притаманні значні алергенні властивості. Третіми за поширеністю виявлені білки родини PR-10 (31,6%), які володіють перехресною реактивністю між пилками весняних дерев, а також плодами рожево-квітучих дерев і низки овочів, викликаючи при цьому «pollen-food syndrome». Найменше зустрічались у досліджених осіб білки родин Lipocalin, Serum Albumin (5,7% і 4,6%, відповідно), до яких належать алергенні компоненти домашніх тварин. Цікаво також, що LTP-синдром, поширений в країнах середземноморського басейну, зустрічався лише у 2,3% пацієнтів.

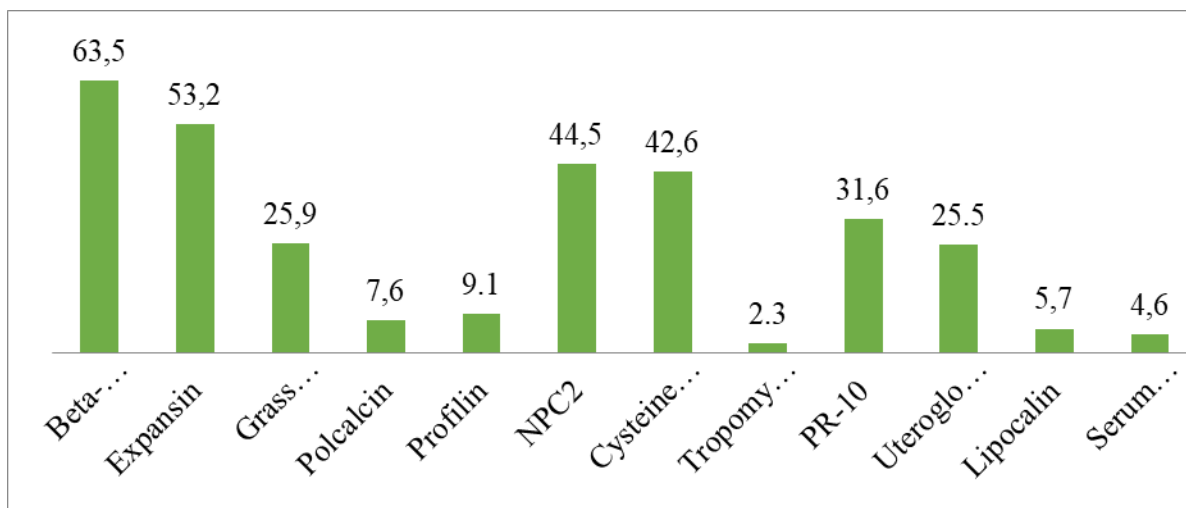


Рис. 3.6 Розподіл біохімічних родин білків у пацієнтів групи дослідження, n=263

Нами проведений порівняльний аналіз молекулярних профілів резидентів Львівської області (n=163) на інших 3-х областях Західної України (Тернопільська, Івано-Франківська, Волинська, n=100) (рис. 3.7).



Рис. 3.7 Порівняльний аналіз сенсibiлізації до джерел респіраторних алергенів у пацієнтів Львівської області, (n=163) та інших західних областей, (n=100) (* - p<0,05 між групами)

За даними порівняльного аналізу у більшості випадків різниці між профілями сенсibilізації до джерел респіраторних алергенів не виявлено. У резидентів 3-х досліджуваних областей (*) рівень сенсibilізації до усіх алергенних джерел загалом був вищим і вірогідно частіше була сенсibilізація до цвілевих грибків у 1,62 рази ($p=0,039$) порівняно з резидентами Львівської області (°). Як і слідувало очікувати, лідером серед джерел сенсibilізації були злакові трави (66,3%°/71,0%*), а найменше виявлена сенсibilізація до бур'янів: амброзії (7,40%°/12,0%*) і подорожника (12,3%°/10,0%*).

Наступним етапом нашого дослідження було проаналізувати частоту поширення респіраторних компонентів причинних алергенів у резидентів західних областей України:

- злакові трави – частота поширення мажорних компонентів Phl p 1, Phl p 2, Phl p 5, Phl p 6 достовірно між собою не відрізнялася ($p>0,05$) серед мешканців Львівської області та інших західних областей. Натомість, вірогідно рідше серед резидентів Львівської області порівняно з іншими західними областями реєструвалася частота поширення мінорних компонентів Phl p 7 (6,1%°/17,0%*) у 2,79 рази ($p=0,015$) та Phl p 12 (8,6%°/19,0%*) у 2,21 рази ($p=0,018$);
- бур'яни – мажорні компоненти бур'янів амброзії Amb a 1 (6,40%°/7,60%*) та полину Art v 1 (15,3%°/17,1%*) зустрічалися практично однаково з незначною перевагою серед резидентів інших західних областей України порівняно з Львівською областю. Цікаво, що мажорний компонент Art v 3 – відповідальний за тяжкі системні алергічні реакції серед пацієнтів групи дослідження виявлений у незначній кількості (0,80%*/1,20%°).
- дерева – частота як мажорних Bet v 1 (29,4%°/30,0%*), Bet v 2 (7,90%°/11,0%*), Aln g 1 (26,9%°/23,0%*), так і мінорних Bet v 6 (3,0%°/4,0%*) і Aln g 4 (3,70%°/4,00%*) компонентів дерев достовірно не відрізнялася між групами порівняння.
- цвілеві грибки – мажорний компонент *A. Alternata* – Alt a 1 був лідером серед усіх компонентів цвілевих грибків, поширеність якого була у 1,70

разів ($p=0,033$) вірогідно вищою серед пацієнтів інших західних областей. Компоненти інших цвілевих грибків *Aspergillus fumigatus*, *Cladosporium herbarum*, *Penicilium notatum* загалом зустрічались у всіх регіонах дуже рідко (від 0 до 2,00%) (рис. 3.8);

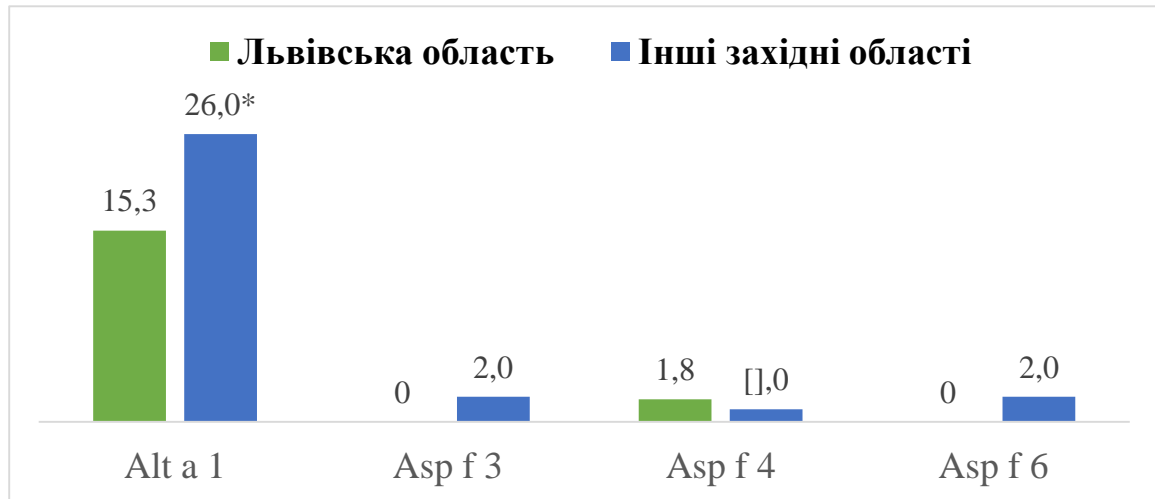


Рис. 3.8 Порівняльний аналіз поширення (%) сенсibiliзації до компонентів цвілевих грибків у пацієнтів Львівської області, ($n=163$) та інших західних областей, ($n=100$) (* - $p<0,05$ між групами)

- домашні тварини – лідером серед компонентів тварин був мажорний алерген кота Fel d 1, який частіше у 1,47 рази ($p=0,047$) визначався у пацієнтів Львівської області. Однак, сироватковий альбумін кота – Fel d 2 ($p<0,05$), відповідальний за «rozk-cat syndrome», та інші алергени кота і собаки частіше виявлені серед резидентів інших областей західної України, однак без достовірної різниці (рис. 3.9).

- кліщі домашнього пилу – розподіл поширеності більшості мажорних компонентів КДП Der p 1, Der p 2, Der p 23, Der f 1, Der f 2 між пацієнтами 4-х областей був подібним, а мінорний компонент Der p 11 зустрічався в 4,44 рази ($p=0,013$) частіше серед мешканців 3-х інших областей порівняно з Львівською областю. Слід відмітити, що серед пацієнтів з сенсibiliзацією до КДП моносенсibiliзація до Der p 23 зустрічалась у 9 (6,70%) і в 5 (5,00%) у пацієнтів

Львівської області та інших 3-х областей Західної України, відповідно (рис. 3.10).

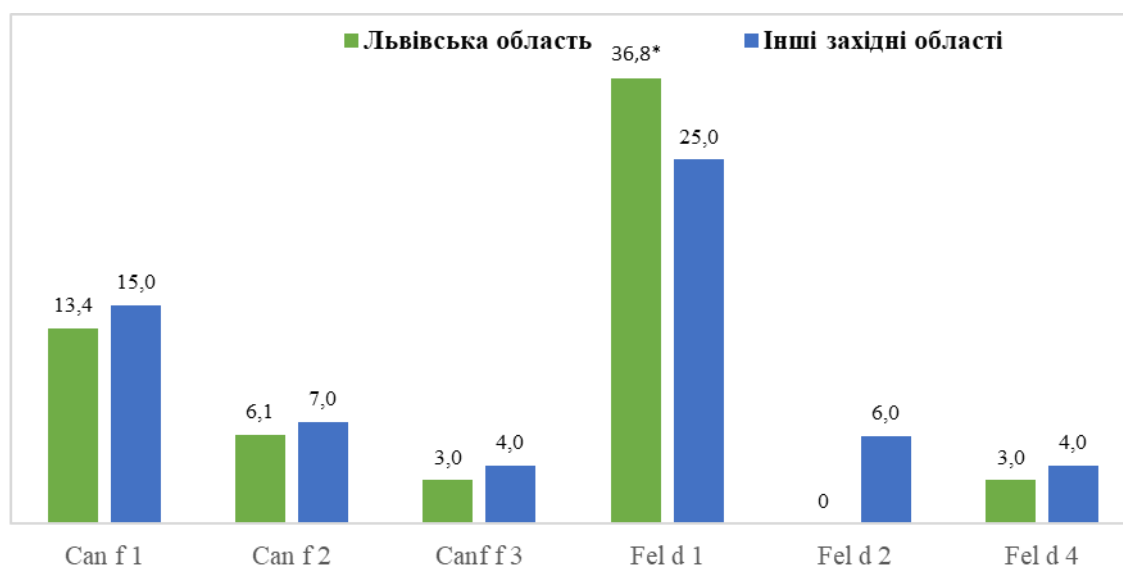


Рис. 3.9 Порівняльний аналіз поширення (%) сенсibiliзації до компонентів домашніх тварин (собака/кіт), у пацієнтів Львівської області, (n=163) та інших західних областей, (n=100) (* - p<0,05 між групами)

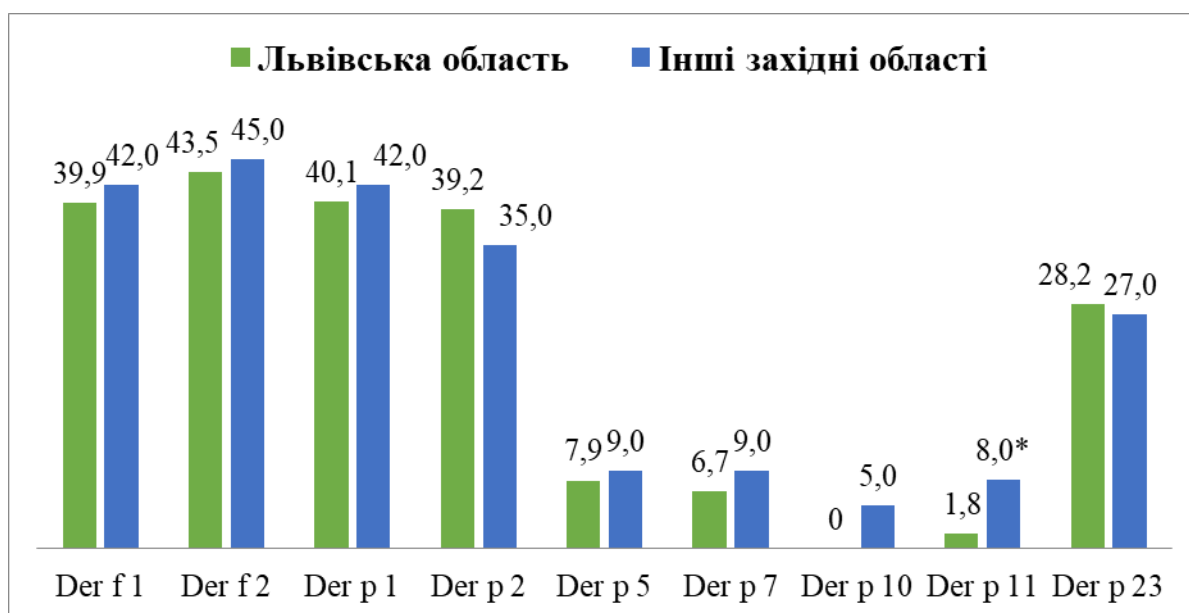


Рис. 3.10 Порівняльний аналіз поширення (%) сенсibiliзації до компонентів кліщів домашнього пилу у пацієнтів Львівської області, (n=163) та інших західних областей, (n=100) (* - p<0,05 між групами)

3.2.2 Порівняльний аналіз сенсibiliзуючого профілю залежно від місця проживання

Оскільки умови проживання (побуту, праці, харчової поведінки тощо) у мешканців міст і сільської місцевості відрізняються, ми вирішили провести порівняльний аналіз молекулярного профілю сенсibiliзації пацієнтів залежно від місця проживання місто/село. З цією метою виокремили 163 осіб: мешканців міст (у подальшому – місто) – 68 (41,7%) осіб і сільської місцевості (у подальшому – село) – 95 (58,3%) пацієнтів, з них 85 (52,2%) жінок і 78 (47,8%).

Порівняльний аналіз сенсibiliзації до джерел респіраторних алергенів продемонстрував, що серед пацієнтів, проживаючих у сільській місцевості частіше на 12,5% ($p=0,041$) та на 10,1% ($p=0,047$) була сенсibiliзація до пилок трав і бур'янів, відповідно, порівняно з пацієнтами-мешканцями міста. (рис. 3.11). Натомість, сенсibiliзація до алергенів домашніх тварин превалювала ($p>0,05$) серед міських мешканців.

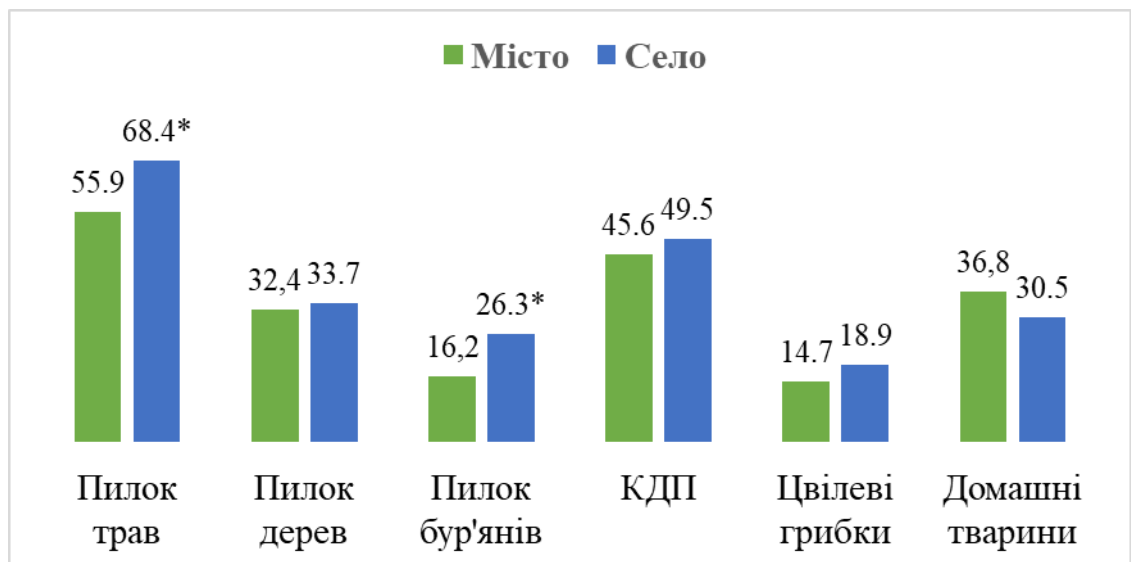


Рис. 3.11 Порівняльний аналіз джерел респіраторних алергенів у пацієнтів Львівської області залежно від місця проживання (* - $p<0,05$ між групами)

Рівень загального сироваткового IgE був підвищений у 108 (66,2%) осіб з подібною частотою (66,2% – у місті, 66,3% – у сільській місцевості) і рівнями від 112,0 до 915,0 kU/L.

Стосовно сенсibilізації до конкретних алергенних компонентів, то результати були наступними:

- злакові трави (рис. 3.12) – з подібною частотою ($p>0,05$) виявлені мажорні компоненти, Phl p 5, Phl p 6 і мінорні компоненти Phl p 7, Phl p 12. Натомість, вірогідно рідше серед мешканців міста, ніж села були поширені мажорні компоненти Phl p 1 на 10,9% ($p=0,035$), Phl p 2 на 11,0% ($p=0,031$), тоді як компонент Lol p 1 на 8,30% ($p=0,040$) достовірно частіше превалював у міських мешканців.

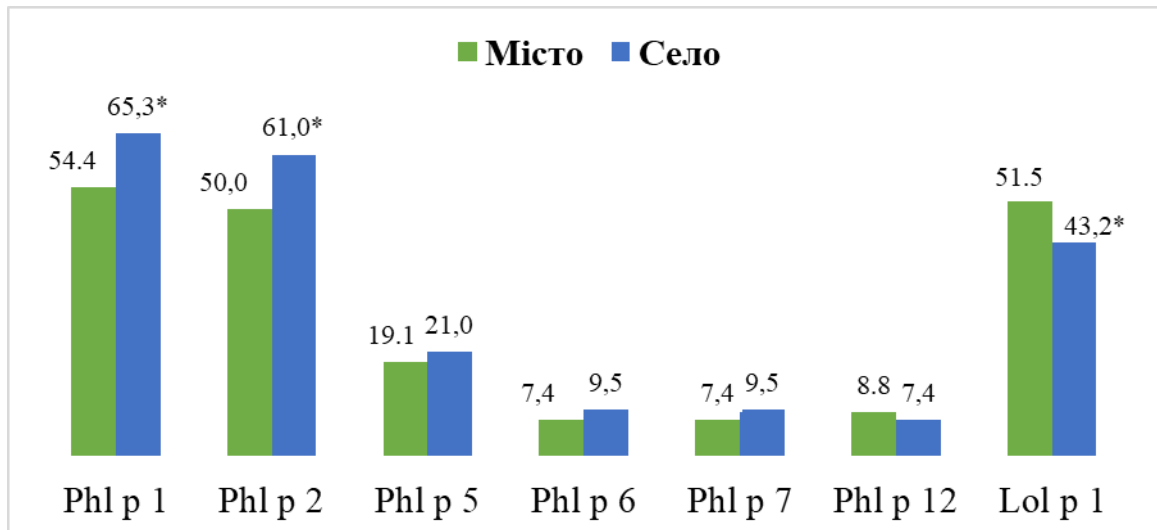


Рис. 3.12 Порівняльний аналіз поширення (%) компонентів злакових трав у пацієнтів залежно від місця проживання (* - $p<0,05$ між групами)

- бур'яни (рис. 3.13) – щодо сенсibilізації до мажорних компонентів амброзії Amb a 1 і Amb a 4 різниці між місто/село не визначено. Натомість до мажорного компоненту полину Art v 1 сенсibilізація була більшою на 12,70% ($p=0,039$) у мешканців сільської місцевості.

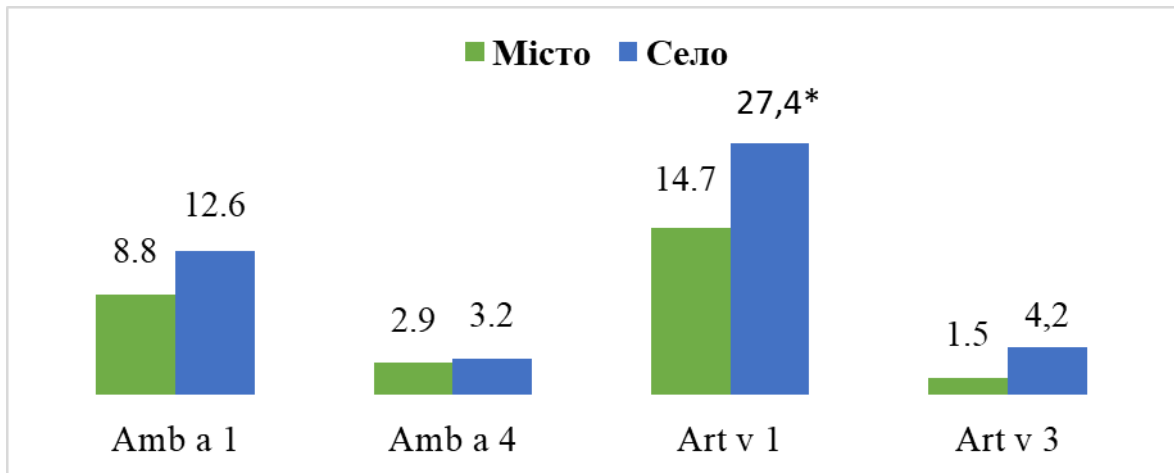


Рис. 3.13 Порівняльний аналіз поширення (%) компонентів бур'янів у пацієнтів залежно від місця проживання (* - $p < 0,05$ між групами)

- дерева – мажорні компоненти берези Bet v 1, Bet v 2 і мінорний компонент Bet v 6 визначені з незначною перевагою серед пацієнтів-мешканців села, а компоненти вільхи – незначно переважали в пацієнтів міста.
- цвілеві грибки (рис. 3.14) – сенсibilізація до мажорного компонента *A. Alternata* Alt a 1, на 12,7% ($p = 0,041$) частіше виявлялась серед мешканців сільської місцевості. Компоненти інших цвілевих грибків зустрічалися рідко в обох групах.

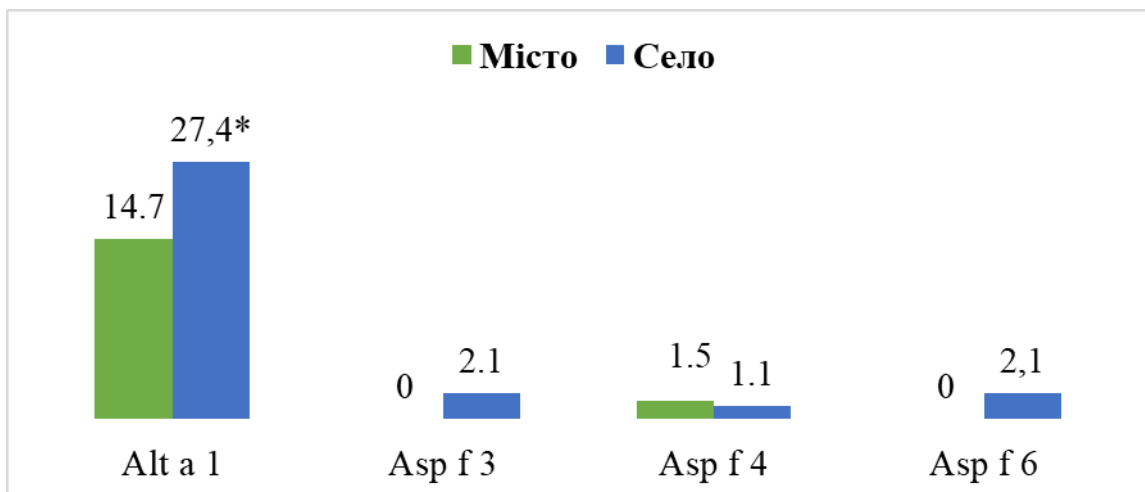


Рис. 3.14 Порівняльний аналіз поширення (%) компонентів цвілевих грибків у пацієнтів залежно від місця проживання (* - $p < 0,05$ між групами)

- домашні тварини (рис. 3.15) – цікавим виявився факт, що сенсibilізація до алергенів собаки Can f 1, Can f 2 спостерігалась частіше серед мешканців

сільської місцевості, однак без достовірної різниці, тоді як сенсibilізація до мажорного алергену кота Fel d 1 достовірно частіше на 7,60% ($p=0,039$) серед пацієнтів – мешканців міста.

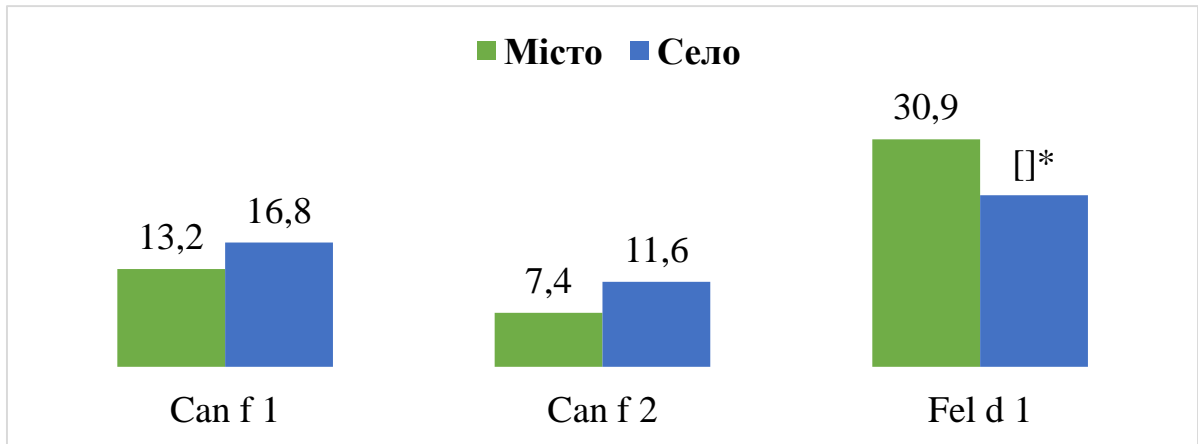


Рис. 3.15 Порівняльний аналіз поширення (%) компонентів домашніх тварин у пацієнтів залежно від місця проживання (* - $p<0,05$ між групами)

- кліщі домашнього пилу (рис. 3.16) – сенсibilізація до компонентів КДП Der p 1 та Der p 11 – в 1,17 рази ($p=0,028$) та у 2,17 рази ($p=0,032$), відповідно, вірогідно частіше серед пацієнтів з сільської місцевості. Лише мажорний компонент Der p 23 більше був поширений ($p=0,105$) серед пацієнтів міста, однак без достовірної різниці.

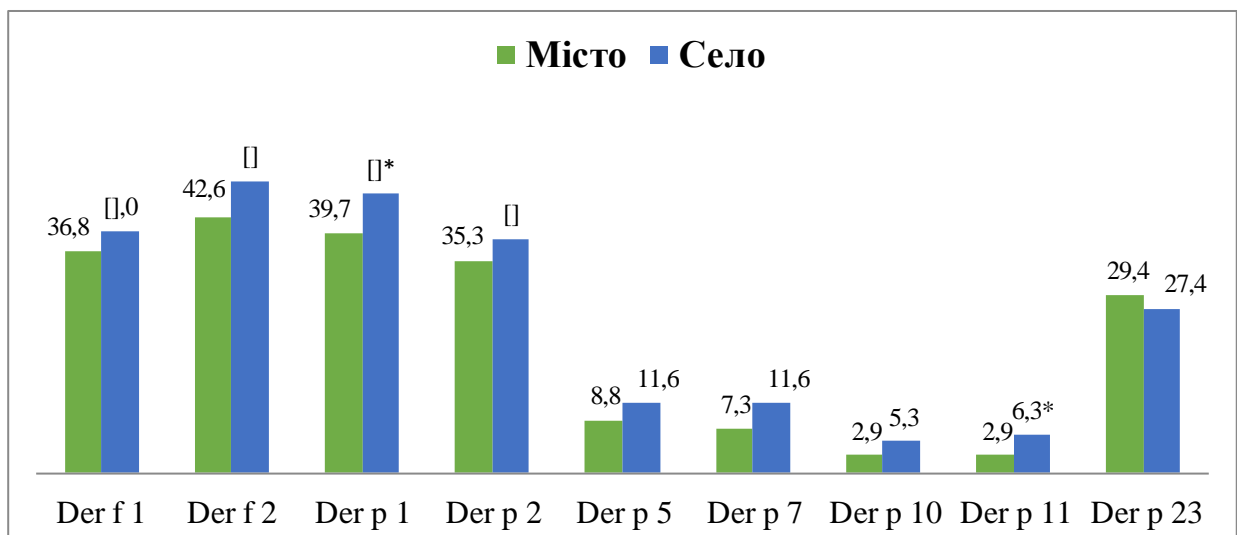


Рис. 3.16 Порівняльний аналіз поширення (%) компонентів домашніх тварин у пацієнтів залежно від місця проживання (* - $p<0,05$ між групами)

Оскільки серед 263 пацієнтів, яким виконували молекулярні дослідження за ALEX, були 113 (43,0%) осіб на тлі хронічної EBV-інфекції в активній фазі ДНК EBV «+», 129 (49,0%) осіб – в латентній фазі ДНК EBV «-» і 21 (8,0%) особа з серонегативними показниками EBV, нами проведено порівняльний аналіз молекулярних профілів алергенів у цих групах хворих на АХ.

За даними аналізу біохімічних родин білків (рис. 3.17), до яких належать алергенні компоненти, ми не виявили жодної статистичної різниці між групами дослідження.

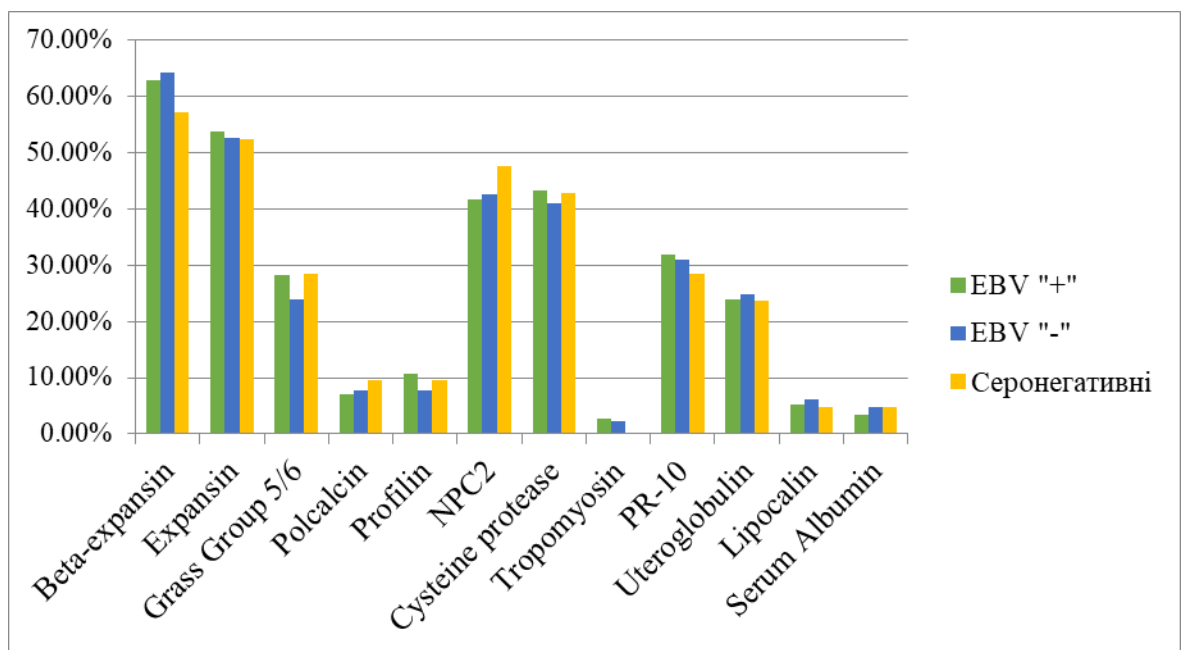


Рис. 3.17 Порівняльний аналіз біохімічних родин алергенних білків у пацієнтів на тлі хронічної EBV-інфекції з активною і латентною фазами вірусу та EBV-серонегативних осіб

3.2.3 Аналіз особливостей сенсibiliзуючого профілю на тлі хронічної EBV-інфекції

Як видно з рисунку, найчастіше серед пацієнтів усіх груп зустрічались Beta-Expansin, Expansin, NPC2 (від 44,7% до 63,6%) і меншою мірою Тропомуосин, Lipocalin, Serum Albumin.

Таким чином, наявність хронічної EBV-інфекції не впливала на сенсibiliзацію до певних алергенних білків з різних біохімічних родин.

3.2.4 Аналіз молекулярних ендотипів перебігу АХ і прогнозування ризиків їх формування на тлі активної фази EBV-інфекції

Як зазначалось вище, на даному етапі дослідження брали участь пацієнти з різними АХ. Відтак, ми визначили молекулярні ендотипи перебігу різних АХ у резидентів західних областей України (n=263). Попередньо (див. розділ 3.1) у даних пацієнтів були верифіковано діагнози: АРп – 98 (37,3%) та АРі – 67 (25,5%) осіб; БА – 16 (6,1%) осіб; АД – 22 (8,40%) осіб; кропив'янка – 26 (9,9%) осіб; коморбідна алергопатологія 34 (12,9%) осіб.

Відповідно до частоти поширення виявлених алергенних компонентів у пацієнтів групи дослідження нами визначені молекулярні ендотипи перебігу АХ (рис. 3.18-3.23).

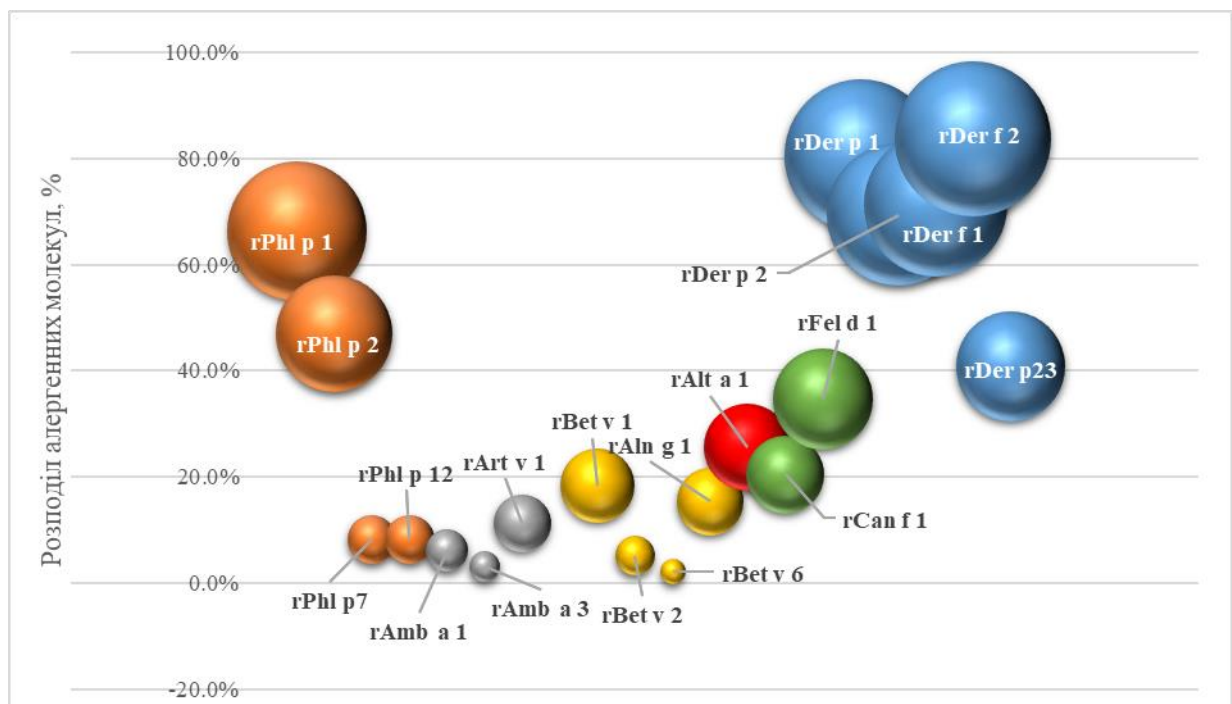


Рис. 3.18 Молекулярний ендотип перебігу персистуючого алергічного риніту в резидентів західних областей України (n=98)

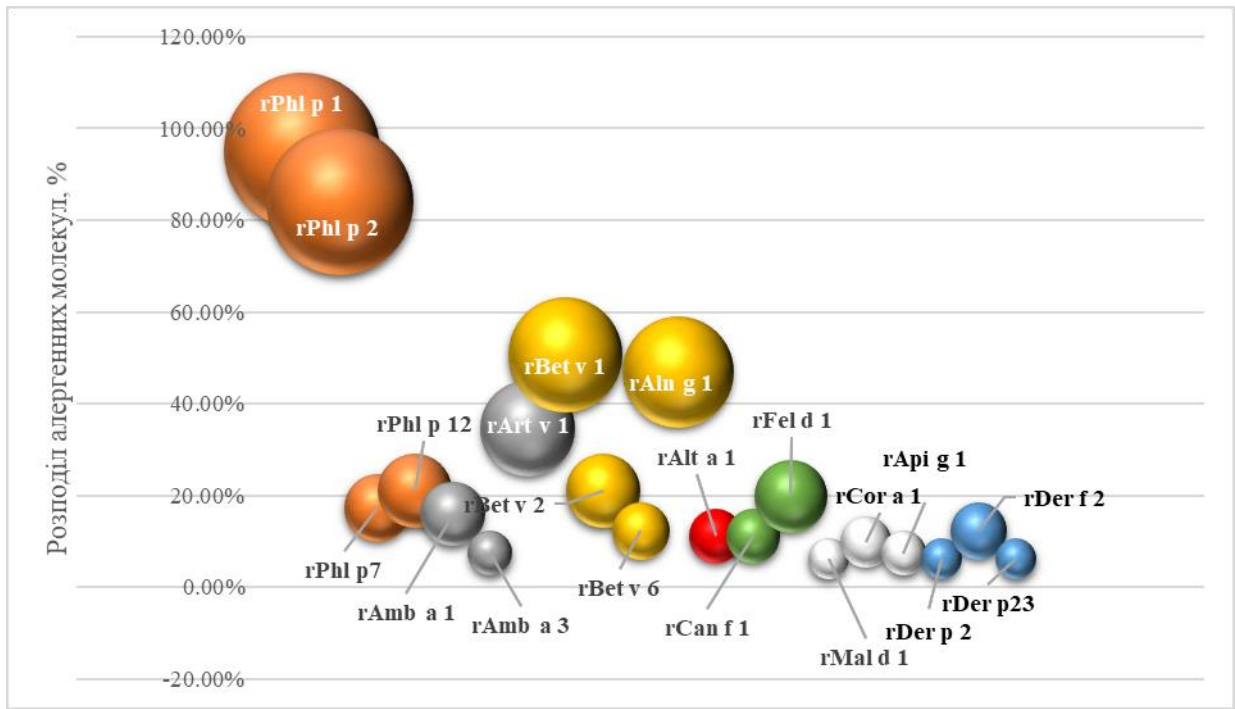


Рис. 3.19 Молекулярний ендотип перебігу інтермітуючого алергічного риніту в резидентів західних областей України (n=67)

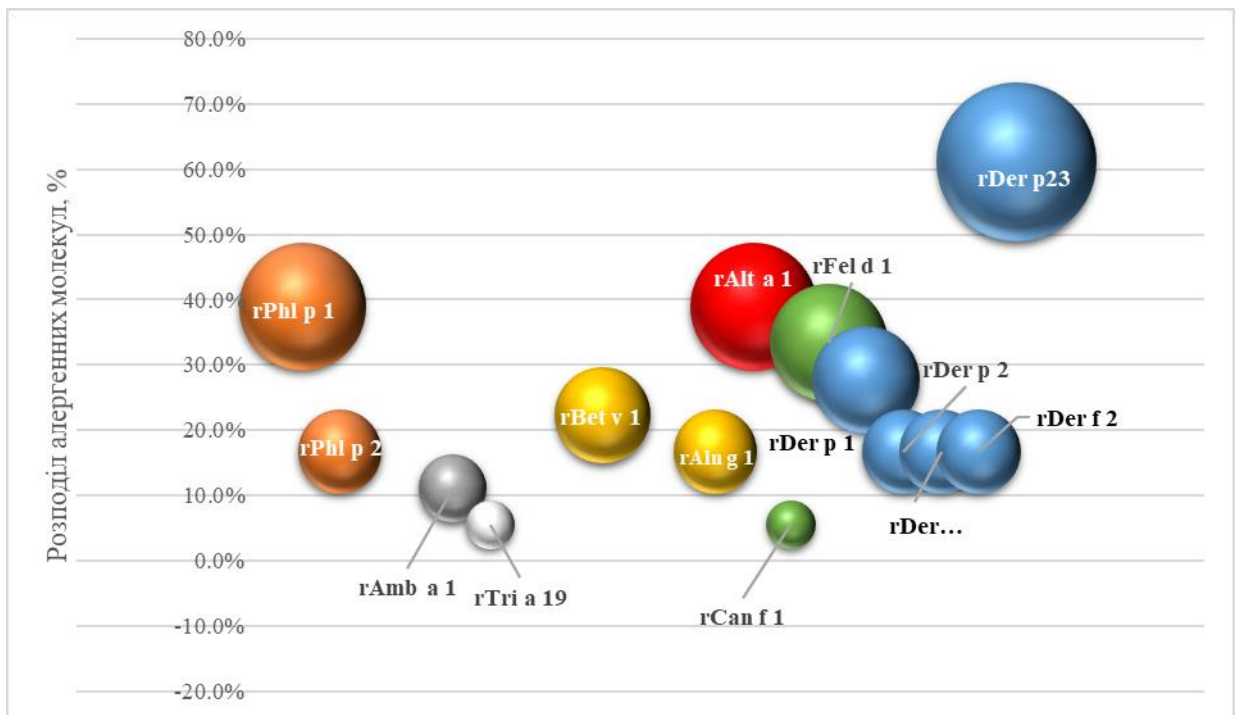


Рис. 3.20 Молекулярний ендотип перебігу бронхіальної астми в резидентів західних областей України (n=16)

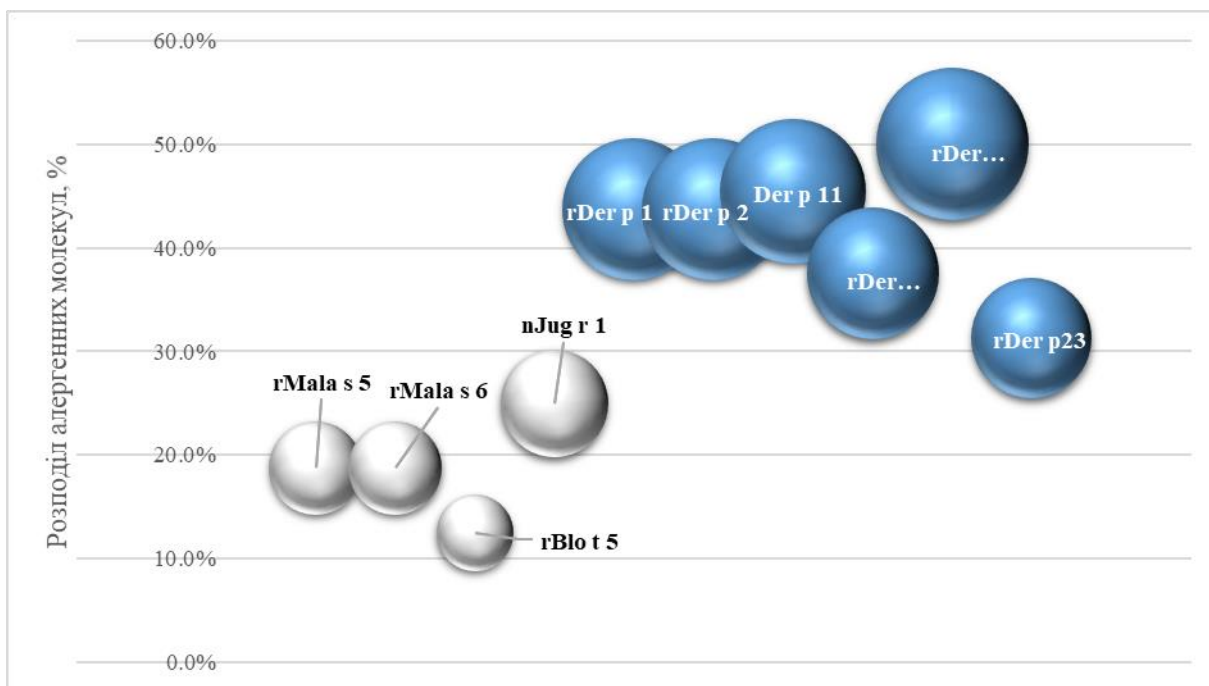


Рис. 3.21 Молекулярний ендотип перебігу atopічного дерматиту в резидентів західних областей України (n=22)

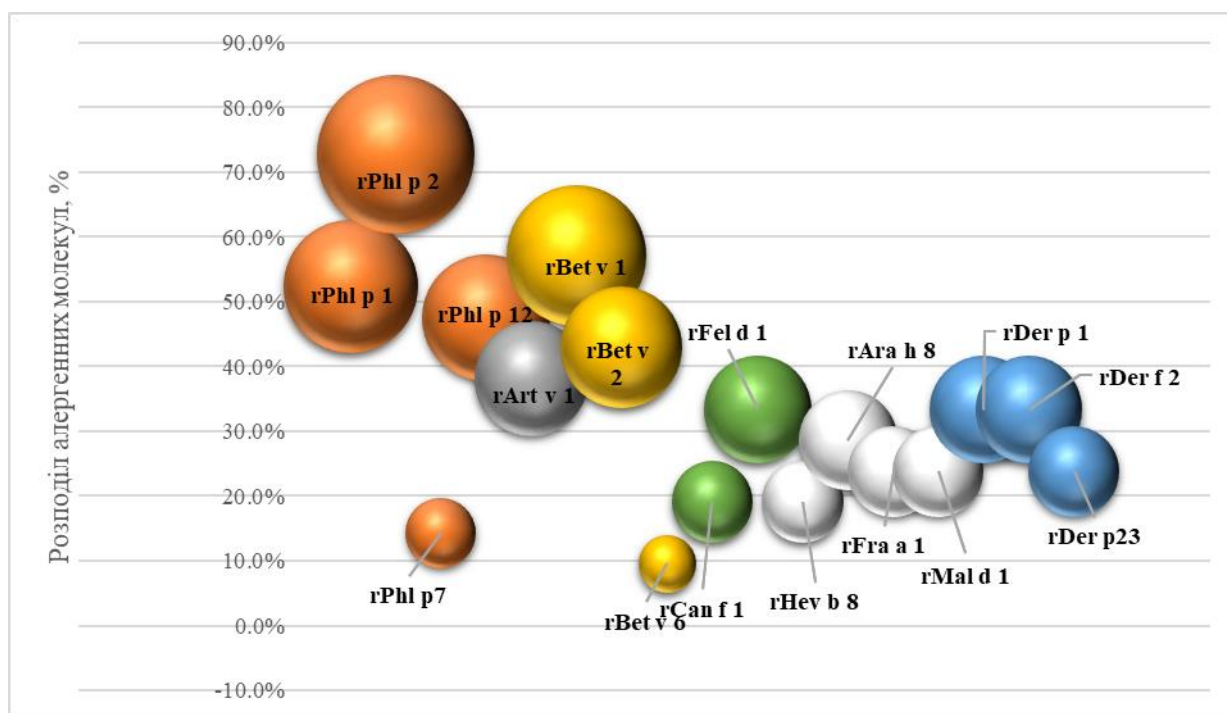


Рис. 3.22 Молекулярний ендотип перебігу спонтанної кропив'янки в резидентів західних областей України (n=26)

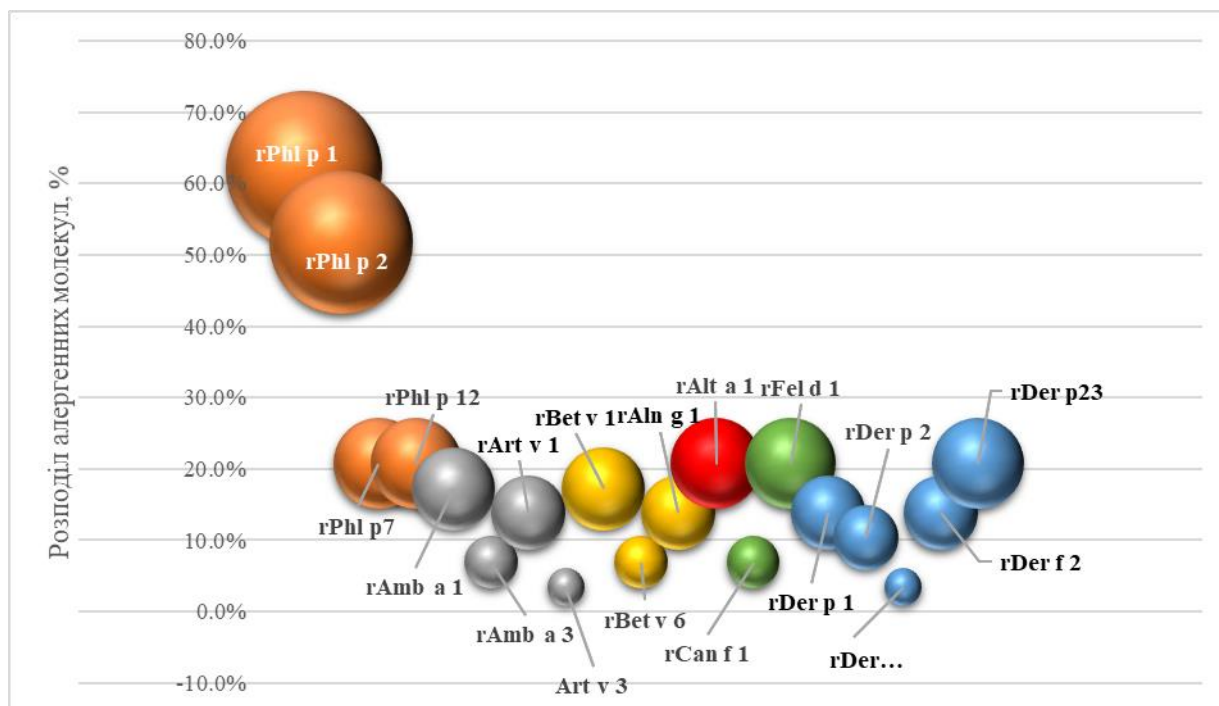


Рис. 3.23 Молекулярний ендотип перебігу коморбідної алергопатології в резидентів західних областей України (n=34)

З рисунків видно, що перебіг АРп асоціювався більшою мірою з мажорними компонентами КДП – Der p 1, Der f 2, Der f 1, Der p 2 (симптоматичний поріг від 10,45 kU/l) і злакових трав Phl p 1, Phl p 2 (симптоматичний поріг від 4,38 kU/l). АРі асоціювався з мажорними компонентами злакових трав Phl p 1, Phl p 2 (симптоматичний поріг від 5,69 kU/l) і меншою мірою компонентом берези Bet v 1 (симптоматичний поріг від 6,31 kU/l). Зауважимо, що були також виявлені харчові алергени – Cor a 1, Api g 1, Mal d 1 – які через приналежність до родини білків PR10 викликають перехресні реакції типу «pollen-food syndrome», що клінічно проявляються у вигляді ОАС. Стосовно БА, то визначені компоненти побутових алергенів КДП – Der p 23 (симптоматичний поріг від 9,07 kU/l), цвілевих грибків – Alt a 1 (симптоматичний поріг від 6,88 kU/l) і kota Fel d 1 (симптоматичний поріг від 1,73 kU/l) і пилоквих алергенів злакових трав – Phl p 1 (симптоматичний поріг від 6,39 kU/l). Звертаємо увагу також на виявлений компонент пшениці rTri a19 омега-5 гліадин – мажорний алерген пшениці, маркер істинної сенсibiliзації до пшениці, асоційований з негайною алергічною реакцією на пшеницю і WDEIA

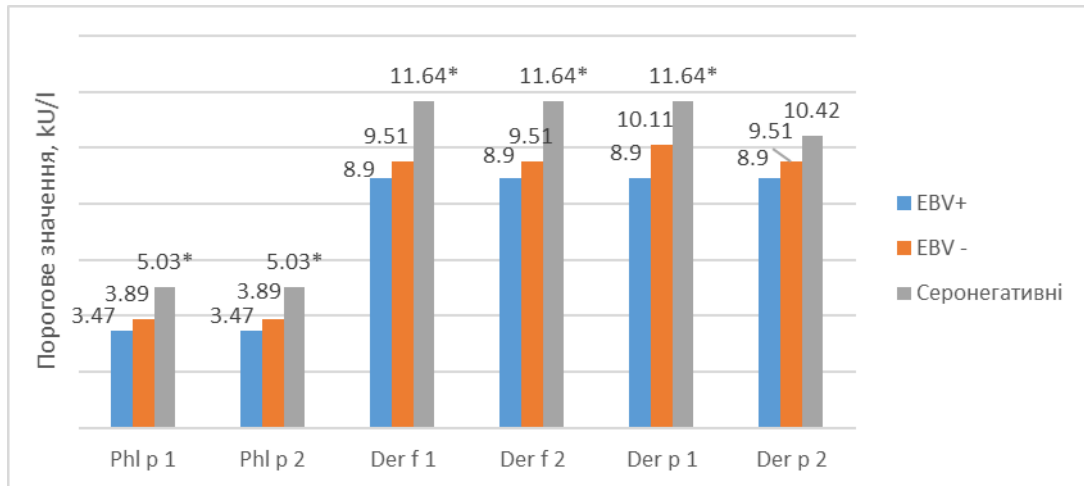
(анафілаксія після вживання пшениці, індукована фізичним навантаженням, прийомом НПЗП, алкоголю чи стресом).

Молекулярний ендотип перебігу АД характеризувався тим, що поряд з респіраторними алергенами, серед яких провідну роль відігравали компоненти КДП, в т.ч. – Der p 11 (симптоматичний поріг від 8,23 kU/l), були маркери тяжкого АД – грибка *Malassezia sympodialis*: Mala s 5, 6 (симптоматичний поріг від 4,52 kU/l), а також мажорний компонент волоського горіха – Jug r 1 і таргана – Blo t 5. Молекулярний ендотип кропив'янки продемонстрував факт наявності як мажорних, так і мінорних компонентів – профілінів – маркерів перехресної реактивності пилоквих компонентів злакових трав Phl p1, 2, 12 (від 8,46-13,37 kU/l) полину Art v 3 (від 11,25 kU/l) і дерев Bet v 1, 2 (від 10,42- 15,34 kU/l); низки харчових алергенів і латексу – Ara h 8, Mal d 1, Fra a 1, Nev b 8. Співставивши дані анамнестичних, клінічних і молекулярних досліджень у пацієнтів з проявами кропив'янки виявлено, що більшість з них мали клінічну симптоматику після безпосереднього контакту з травою (при покосах) чи споживаючи продукти/медикаменти рослинного походження. У кількох випадках прояви кропив'янки були на обличчі по типу ОАС і верхніх кінцівках після споживання свіжих фруктів, горіхів (яблуко, полуниця, арахіс тощо). Зауважимо також, що саме серед пацієнтів з кропив'янкою було 15 (57,7%) осіб з негативним ALEX, яким рекомендовано пройти додаткові обстеження.

Серед пацієнтів з коморбідною патологією лідерство продемонстрували мажорні компоненти пилоквих злакових трав – Phl p 1, 2, що, в принципі, слід було очікувати, оскільки найчастіше серед пацієнтів з коморбідною алергопатологією було діагностовано інтермітуючий АР з алергічним кон'юнктивітом, БА, АД. Симптоматичний поріг для алергенних компонентів – маркерів АХ був у середньому 5,16 kU/l (від 2,56 до 8,90 kU/l).

Провівши аналіз симптоматичних порогів проявів конкретних нозологій АХ залежно від різних фаз EBV-інфекції і в EBV-серонегативних осіб, ми виявили, що у пацієнтів з АХ на тлі активної фази EBV-інфекції вони були вірогідно меншими порівняно з іншими групами пацієнтів.

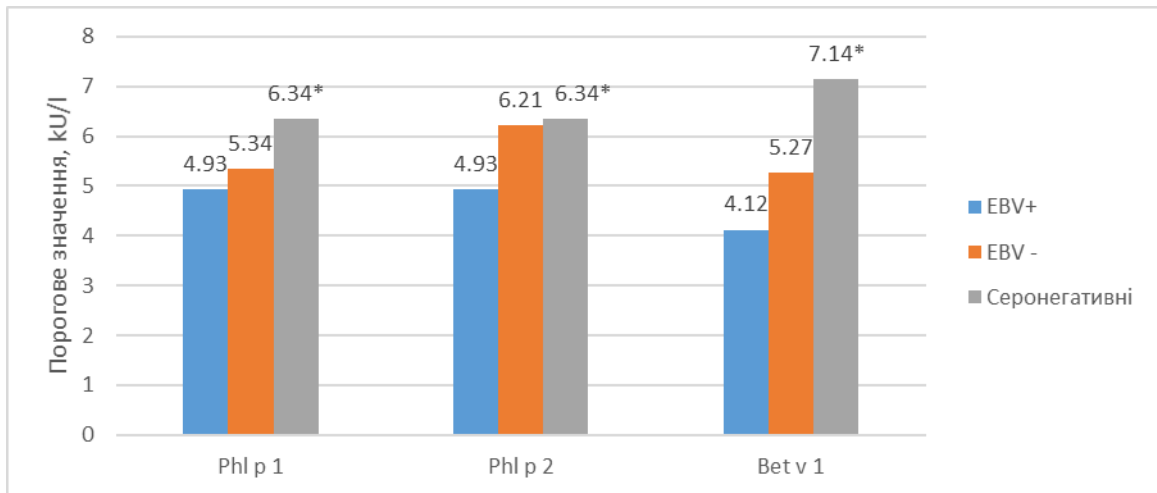
Так, при аналізі симптоматичних порогів молекулярних компонентів, які залучені у формування АРп, нами встановлено, що у пацієнтів з активною фазою EBV-інфекції виявлялися достовірно нижчі порогові значення для Phl p 1 у 1,45 рази ($p=0,039$), Phl p 2 у 1,45 рази ($p=0,039$), Der f 1 у 1,31 рази ($p=0,047$), Der f 2 у 1,31 рази ($p=0,047$), Der p 1 у 1,31 рази ($p=0,047$) та тенденцію до зниження Der p 2 ($p=0,086$) порівняно з EBV-серонегативними пацієнтами з АХ (рис. 3.24). У пацієнтів з АРп на тлі латентної фази EBV-інфекції пороговий рівень відповідних молекулярних компонентів теж був нижчим порівняно з EBV-серонегативними пацієнтами, однак без достовірної різниці.



Примітки: * - $p < 0,05$ – порівняно з EBV«+»

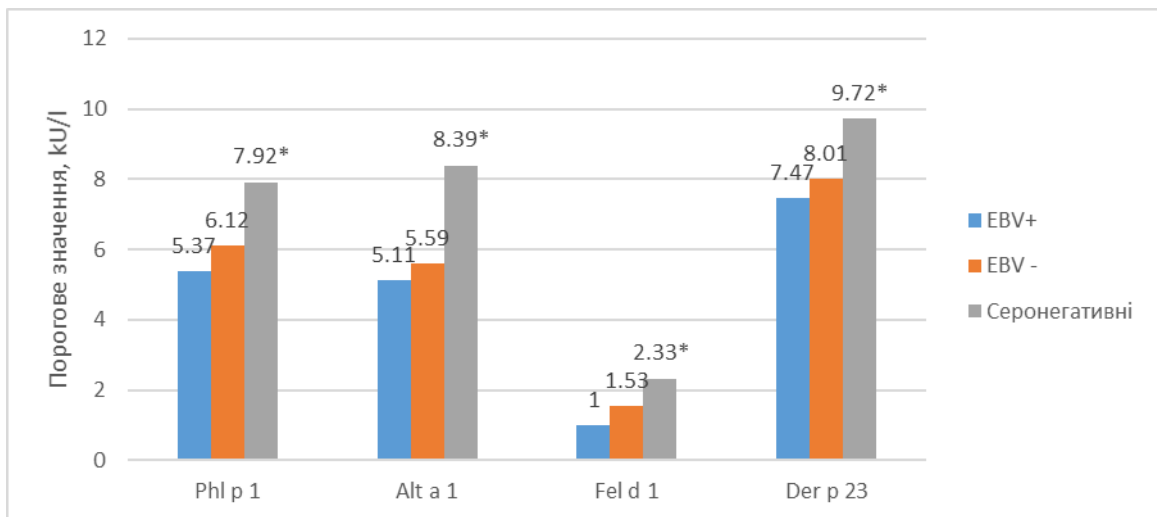
Рис. 3.24 Порогове значення молекулярних компонентів при АРп персистуючому у пацієнтів досліджуваних груп

Що стосується порогів молекулярних компонентів при АРі, то у пацієнтів з активною фазою EBV-інфекції виявлялися достовірно нижчі рівні порогів Phl p 1 у 1,29 рази ($p=0,039$), Phl p 2 у 1,29 рази ($p=0,039$) та Bet v 1 у 1,73 рази ($p=0,019$) порівняно з латентною фазою EBV-інфекції та EBV-серонегативними особами (рис. 3.25). У пацієнтів з АРі на тлі латентної фази EBV-інфекції пороговий рівень відповідних молекулярних компонентів теж був нижчим порівняно з EBV-серонегативними пацієнтами, однак без достовірної різниці.



Примітки: * - $p < 0,05$ – порівняно з EBV «+»

Рис. 3.25 Порогове значення молекулярних компонентів при АР інтермітуючому у пацієнтів досліджуваних груп

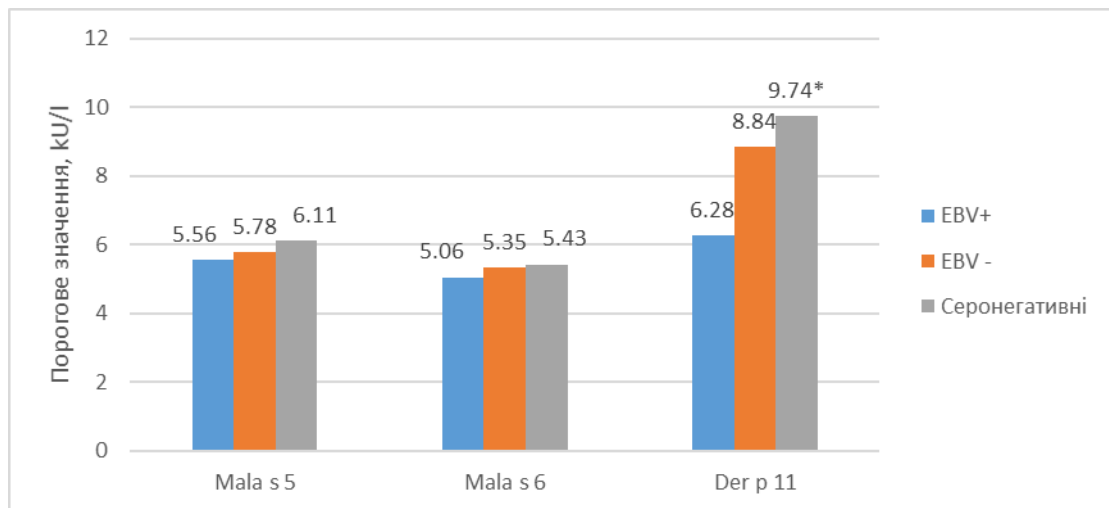


Примітки: * - $p < 0,05$ – в порівнянні з EBV «+»

Рис. 3.26 Порогове значення молекулярних компонентів при БА у пацієнтів досліджуваних груп

Варто також зазначити, що у пацієнтів з активною фазою EBV-інфекції також спостерігалися достовірно нижчі пороги молекулярних компонентів для розвитку БА: у 1,48 рази ($p=0,041$) для Phl p 1, у 1,64 рази ($p=0,035$) для Alt a 1, у 2,33 рази ($p=0,009$) для Fel d 1 та 1,30 рази ($p=0,046$) для Der p 23 порівняно з EBV-серонегативним контролем (рис. 3.26). У пацієнтів з БА на тлі латентної фази EBV-інфекції результати були подібними до попередніх.

У свою чергу, при АД порогове значення Der p 11 виявлялося достовірно нижчим у пацієнтів з активною фазою EBV- інфекції у 1,55 рази ($p=0,037$) порівняно з EBV-серонегативними особами, тоді як порогові значення Mala s 5, Mala s 6 достовірно не відрізнялися серед пацієнтів усіх досліджуваних груп (рис. 3.27).



Примітки: * - $p < 0,05$ – порівняно з EBV «+»

Рис. 3.27 Порогове значення молекулярних компонентів при АД у пацієнтів досліджуваних груп

Нами відзначалося також зниження порогів розвитку кропив'янки у пацієнтів з активною фазою EBV-інфекції щодо таких молекул як Phl p 1 ($p=0,431$), Phl p 2 ($p=0,342$), Phl p 12 ($p=0,548$), Art v 3 ($p=0,337$), Bet v 1 ($p=0,244$) та Bet v 2 ($p=0,546$) порівняно з EBV-серонегативними пацієнтами з АХ, однак без достовірної різниці (рис. 3.28). При латентній фазі результати виявились подібними.

На підставі отриманих даних були створені прогностичні моделі формування АХ (АРп, АРі, БА) на тлі активної фази EBV-інфекції у резидентів західних областей України.

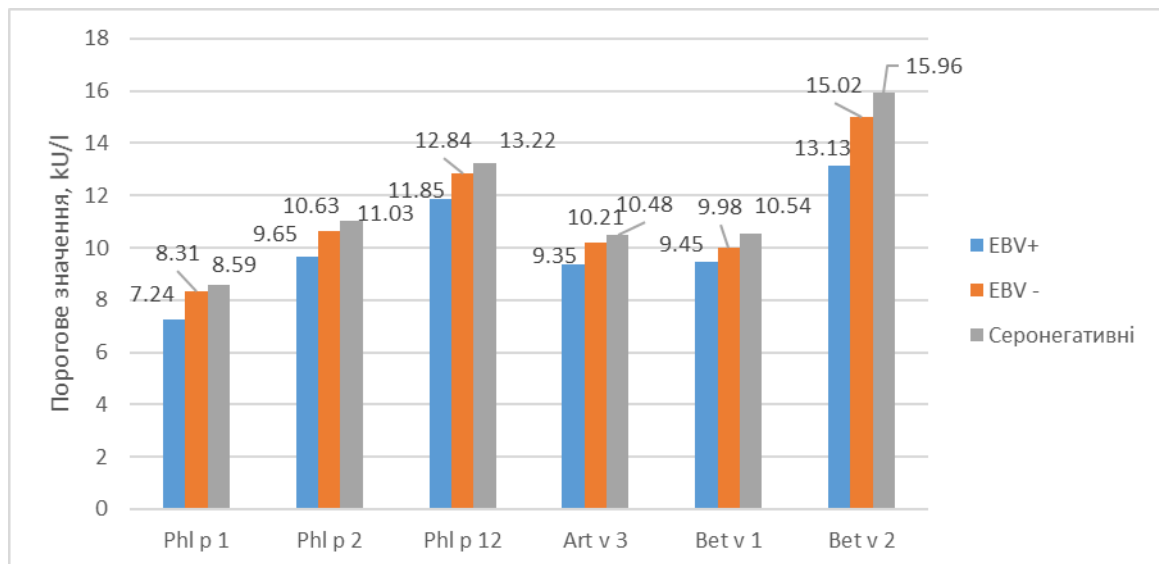


Рис. 3.28 Порогове значення молекулярних компонентів при кропив'янці у пацієнтів досліджуваних груп

Зокрема, при встановленні чинників, що мають доведений вплив на формування АРп у резидентів західних областей України, за методом логістичної регресії було виокремлено 6 молекулярних компонентів, які відображені у таблиці 3.7.

Таблиця 3.7

Результати коефіцієнтів регресії щодо формування АР персистуючого

№ з\п	Фактори	Умовні позначення	Коефіцієнти регресії
1	Phl p 1	X1	0,86
2	Phl p 2	X2	0,32
3	Der f 1	X3	1,70
4	Der f 2	X4	1,06
5	Der p 1	X5	1,12
6	Der p 2	X6	1,25
7	Константа		-1,56

Відтак, лінійне рівняння (3.1) для визначення R матиме наступний вигляд:

$$R = 0,86 \cdot X1 + 0,32 \cdot X2 + 1,70 \cdot X3 + 1,06 \cdot X4 + 1,12 \cdot X5 + 1,25 \cdot X6 - 1,56 \quad (3.1)$$

Отримана модель є достовірною (ксі-квадрат моделі становить 25,1; $p < 0,001$). R-квадрат Наделькеркеса складає 0,547; загальна точність моделі становить 86,5%.

Краще розуміння функціонування запропонованої моделі можна продемонструвати на приклад №1 – пацієнт Д. У нього діагностовано наступні показники: Phl p 1 становив 1,0 kU/l (порогове значення 3,47 – тому код 0); Phl p 2 становив теж 1,0 kU/l (порогове значення 3,47 – код 0); Der f 1 становив 8,90 kU/l (що дорівнює пороговому значенню 8,90 – код 1); Der f 2 становив 8,90 kU/l (що дорівнює пороговому значенню 8,90 – код 1); Der p 1 становив 1,0 kU/l (порогове значення 8,90 – код 0); Der p 2 становив 13,7 kU/l (що перевищує порогове значення 8,90 – код 1). Підставивши ці показники у рівняння 3.1 та 3.2 рівняння регресії для даного пацієнта будуть мати вигляд:

$$R = 0,86*0 + 0,32*0 + 1,70*1 + 1,06*1 + 1,12*0 + 1,25*1 - 1,56 = 2,45$$

$$A = \frac{1}{1+e^{-2,45}} * 100\% = 92,1\% \quad (3.2)$$

Тобто, за нашими розрахунками даний пацієнт Д. має ризик 92,1% формування АРп на тлі активної фази EBV-інфекції, що й підтверджувалось виставленим попередньо діагнозом. Даний ризик трактується як високий, оскільки його значення перевищує 50,0%.

Аналогічно було встановлено 3 компоненти, що відповідали ендотипу АРі на тлі активної фази EBV-інфекції у резидентів західних областей України (табл. 3.8).

Таблиця 3.8

Результати коефіцієнтів регресії щодо формування АР інтермітуючого

№ з\п	Фактори	Умовні позначення	Коефіцієнти регресії
1	Phl p 1	X1	1,12
2	Phl p 2	X2	2,45
3	Bet v 1	X3	2,54
4	Константа		-3,39

Таким чином, лінійне рівняння (3.1) для визначення R матиме наступний вигляд:

$$R = 1,12 \cdot X_1 + 2,45 \cdot X_2 + 2,54 \cdot X_3 - 3,39$$

Отримана модель є достовірною (ксі-квадрат моделі становить 14,8; $p < 0,01$). R-квадрат Наделькеркса складає 0,367; загальна точність моделі становить 75,0%. Приклад №2 – пацієнт І. У нього виявлено наступні компоненти: Phl p 1 становив 22,8 kU/l (порогове значення 4,93 – код 1); Phl p 2 становив 19,6 kU/l (порогове значення 4,93 – код 1); Vet v 1 становив 0 (порогове значення 4,12 – код 0). Підставивши ці показники у рівняння регресії 3.1 та 3.2, отримали:

$$R = 1,12 \cdot 1 + 2,45 \cdot 1 + 2,54 \cdot 0 - 3,39 = 0,18$$

$$A = \frac{1}{1 + e^{-0,18}} * 100\% = 54,5\%$$

Тобто, за нашими розрахунками даний пацієнт І. мав 54,5% ризик формування APi на тлі активної фази EBV-інфекції. Даний ризик трактується як високий, оскільки його значення перевищує 50,0%.

Попередньо виявлено, що 4 молекулярні компоненти формували ендотип БА на тлі хронічної EBV-інфекції, що відображено у таблиці 3.9.

Таблиця 3.9

Результати коефіцієнтів регресії щодо формування БА

№ з\п	Фактори	Умовні позначення	Коефіцієнти регресії
1	Phl p 1	X1	0,10
2	Alt a 1	X2	2,30
3	Fel d 1	X3	0,66
4	Der p 23	X4	2,97
5	Константа		-0,65

Таким чином, лінійне рівняння (3.1) для визначення R матиме наступний вигляд:

$$R = 0,10 * X1 + 2,30 * X2 + 0,66 * X3 + 2,97 * X4 - 0,65$$

Отримана модель є достовірною (ксі-квадрат моделі становить 26,5; $p < 0,001$). R-квадрат Наделькеркеса складає 0,732; загальна точність моделі становить 84,6%. Приклад №3 – пацієнт П. У нього діагностовано наступні показники: Phl p 1 становив 36,8 kU/l (порогове значення 5,37 – код 1); Alt a 1 становив 0,0 kU/l (порогове значення 5,11 – код 0); Fel d 1 становив 1,0 kU/l (що дорівнює пороговому значенню 1,0 – код 1); Der p 23 становив 0,0 kU/l (порогове значення 7,47 – код 0). Підставивши ці показники у рівняння 3.1 та 3.2 рівняння регресії для даного пацієнта матиме вигляд:

$$R = 0,10 * 1 + 2,30 * 0 + 0,66 * 1 + 2,97 * 0 - 0,65 = 0,11$$

$$A = \frac{1}{1 + e^{-0,11}} * 100\% = 52,7\%$$

За нашими розрахунками даний пацієнт мав ризик 52,7% щодо формування БА на тлі активної фази EBV-інфекції, що й підтвердилось верифікованим діагнозом.

Таким чином, у західних областях України найпоширенішими джерелами алергенів були злакові трави, КДП, весняні дерева, відповідно, групи білків – Beta-Expansin, Expansin, NPC 2, PR 10. У більшості випадків вірогідної різниці у профілях сенсibilізації до респіраторних алергенів серед резидентів західних областей України не спостерігалось. У пацієнтів з АХ Львівщини частіше у 1,47 рази ($p=0,047$) виявлено сенсibilізацію до Fel d 1, а у відповідних пацієнтів інших західних областей – частіше в 1,70 разів ($p=0,033$) до компонентів цвілевих грибків Alt a 1, в 4,44 рази ($p=0,013$) до Der p 11 і в 2,79 разів до мінорних компонентів злакових трав Phl p 7 ($p=0,015$) та в 2,21 разів до Phl p 12 ($p=0,018$).

Молекулярний профіль сільського населення порівняно з мешканцями міст характеризувався низкою відмінностей, а саме частішою поширеністю компонентів злакових трав – на 10,9% ($p=0,035$) Phl p 1, на 11,0% ($p=0,031$) Phl p 2, бур'янів – на 12,70% ($p=0,039$) Art v 1, цвілевих грибків – на 12,7% ($p=0,041$) Alt a 1, КДП – у 1,17 рази ($p=0,028$) Der p 1 та в 2,17 рази ($p=0,032$)

Der p 11. Натомість, у міських мешканців частіше виявлені – на 8,30% ($p=0,040$) Lol p 1, на 7,60% ($p=0,039$) Fel d 1.

Наявність хронічної EBV-інфекції у різних фазах і EBV-серонегативність до вірусу не впливала на формування молекулярного профілю сенсibilізації пацієнтів з АХ ($p>0,05$).

Результати цього підрозділу наших досліджень були висвітлені в наукових публікаціях [32], [51], [100], [279-290].

3.3. Вивчення верифікативності діагностики АХ на основі порівняльного аналізу результатів ШПТ і мультиплексного визначення sIgE з урахуванням хронічної EBV-інфекції.

Для виконання поставленого завдання виокремлена група пацієнтів у кількості 52 особи з різними АХ: АРп – 28 (28,9%) та АРі – 13 (25,0%) осіб; БА – 7 (13,5%) осіб; АД – 7 (13,5%) осіб; спонтанна кропив'янка – 4 (7,7%) осіб; коморбідна алергопатологія – 6 (11,5%) осіб.

За результатами ШПТ виявлено: у 36 (69,2%) – була сенсibilізація до екстракту тимофіївки лучної; у 34 (65,4%) – до пажитниці багаторічної, у 12 (23,1%) – тонконогу лучного, у 8 (15,4%) – до свинорою пальчастого, у 18 (34,6%) жита; у 8 (15,4%) – амброзії, 12 (23,1%) – полину звичайного, 10 (19,2%) подорожнику ланцетолистному, 9 (17,3%) лободи білої; у 22 (42,3%) – до алергенів берези повислої, у 18 (34,6%) – вільхи, чотирьох (7,70%) – ясеня, трьох (5,80%) – дуба, трьох (5,80%) – оливи, 0 (0,0%) – платану кленолистного; у 13 (25,0%) – цвілевих грибків *A. Alternata*, *Aspergillus fumigatus*, *Cladosporium herbarum* *Penicilium notatum*; у 13 (25,0%) – домашніх тварин (кіт, собака), у чотирьох (7,70%) – до морської свинки, у двох (3,80%) – до папуги; у 25 хворих (48,1%) – алергенами КДП *Dermatophagoides farinae*, *Dermatophagoides pteronyssinus*. Причому, у 36 (69,2%) пацієнтів виявлена полісенсibilізація. Розподіл моносенсibilізованих пацієнтів був наступним: 5 (9,6%) мали позитивні ШПТ лише до обох КДП, 3 (5,70%) – тимофіївки лучної, 3 (5,7%) – до цвілевих грибків *A. Alternata*, 3 (5,70%) – до kota, 2 (3,80%) – до берези.

Дослідження загального сироваткового IgE показали, що в більшій половині 33 (63,4%) хворих виявлено збільшення вмісту цього показника у крові в межах 119,00-1225,60 МО/мл.

Після проведення ШПТ пацієнтам відповідної групи виконували компонентні дослідження за допомогою багатокомпонентного тесту. Вміст алерген-специфічних IgE до компонентів алергенів за ALEX оцінювали наступним чином: алерген не визначається або від'ємний (<0,3 kU/L, клас 0); рівень IgE низький (0,3-1 kU/L, клас 1), середній рівень IgE (1-5 kU/L, клас 2), високий рівень IgE (5-15 kU/L, клас 3), дуже високий рівень IgE (>15 kU/L, клас 4). Результати молекулярних досліджень подано в Додатку 6.

За результатами молекулярних досліджень – найвищий рівень сенсibilізації у респондентів західних областей (у близько 2/3 від обстежених осіб) виявлено до екстрактів трав'янистих рослин, у першу чергу до злакових трав, а саме тимофіївки лучної (73,1%) та пажитниці багаторічної (69,2%). Близько половини обстежених осіб виявили позитивну реакцію до алергенів КДП, причому порівну до екстракту *Dermatophagoides farinae* (50,0%) і *Dermatophagoides pteronyssinus* (50,0%). Третьою за поширеністю позитивних компонентних досліджень була сенсibilізація до весняних дерев – берези (46,2%) і вільхи (30,8%).

Серед бур'янів превалював полин (23,1%) і порівну була сенсibilізація до подорожника та амброзії (по 15,4%). Алергени тварин були поширені в середньому в 25,0% випадків, з них найчастіше – у 28,8% виявлена сенсibilізація до різних алергенних компонентів kota, а в 17,3% – до собаки. Поодинокі позитивні результати свідчили про сенсibilізацію до цвілевих грибків. Лише алергени *Alternaria Alternata* у ¼ випадків були позитивними. Як і слідувало очікувати, розподіл сенсibilізації до мажорних компонентів, які входять до складу компонентних екстрактів дещо відрізнявся. Лідерами серед мажорних компонентів у даному регіоні були: Phl p 1 (Beta-Expansin) – 69,2%, Lol p 1 (Beta-Expansin) – 69,2%, Der f 2 (NPS2 Family) – 48,1%, Der p 2 (NPS2 Family) – 48,1%, Bet v 1 (PR-10) – 36,5%.

Результати порівняльного аналізу визначення sIgE за допомогою багатокомпонентного колориметричного методу *in vitro* та ШПТ - *in vivo* були наступними: практика використання двох різних тестувань для досліджуваної вибірки дозволила встановити чутливість – 100% і специфічність – 90% (52-позитивних, 18 – негативних, 2 – псевдопозитивні). Поодібне порівняння результатів тестів у дослідній групі дозволило встановити чутливість TP/ (TP+FN) 95,37% і специфічність TN/ (FP+TN) 98,8% для ШПТ порівняно з ALEX, якщо результати останнього рахувати за 100% достовірності.

Наступним етапом було співставлення результатів ШПТ і компонентних досліджень. За даними порівняльного аналізу видно високий ступінь співпадіння результатів алергодіагностики цими двома методами. Поодинокі випадки розбіжностей результатів аналізів мали місце в наступних групах алергенів (рис. 3.29-3.34).

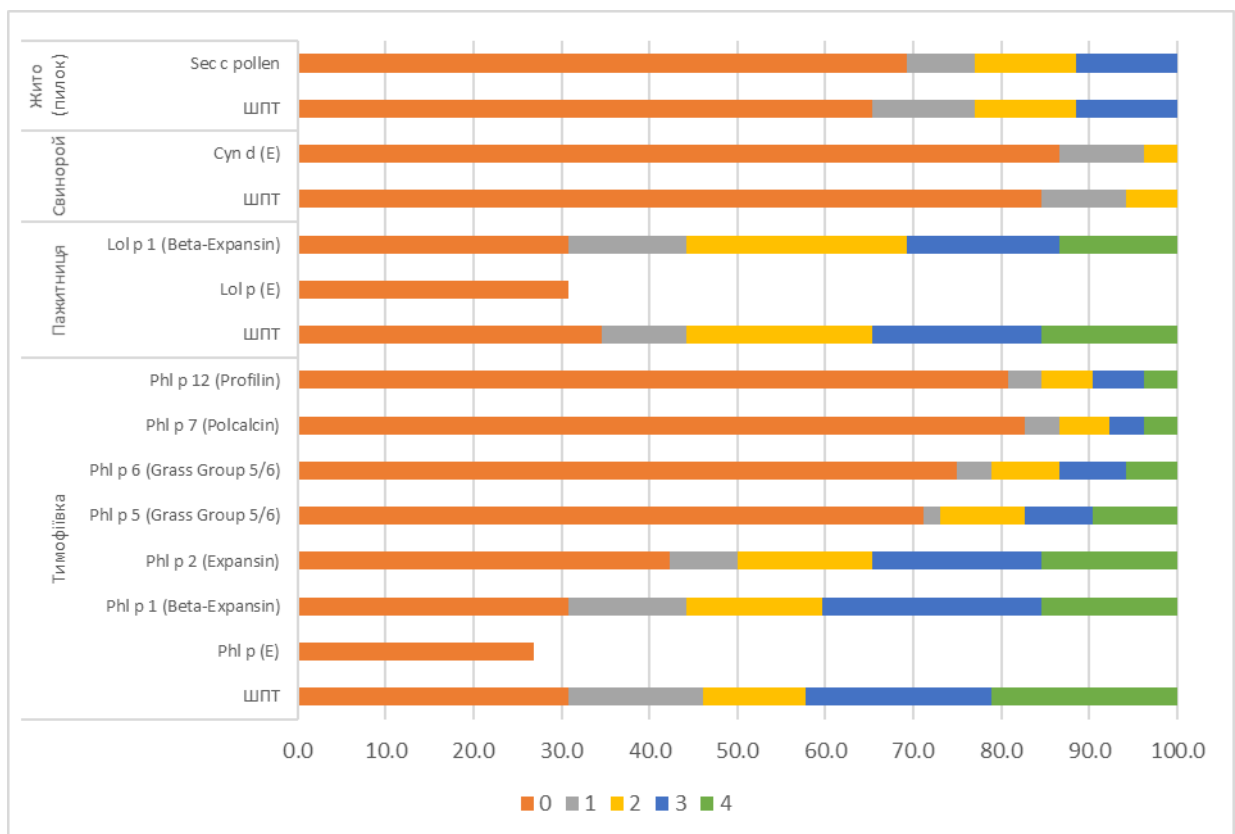


Рис. 3.29 Порівняльний аналіз результатів ШПТ і молекулярних досліджень, % (n=52) до алергенів трав

Більший відсоток (по 3,80%) псевдопозитивних результатів ШПТ був виявлений для екстрактів свиного, лободи, подорожника, жита, вільхи і *Cladosporium herbarium* (від 1,80 до 3,90%). Псевдонегативні результати ШПТ виявлялися у групах екстрактів пажитниці багаторічної, тимофіївки лучної, берези повислої (по 3,80%). Різницю у діагностичних тестах можна пояснити наявністю в екстрактах перехресно-реагуючих компонентів, різною чутливістю шкіри, станом здоров'я пацієнта на момент обстеження, наявністю супутньої патології тощо [95].

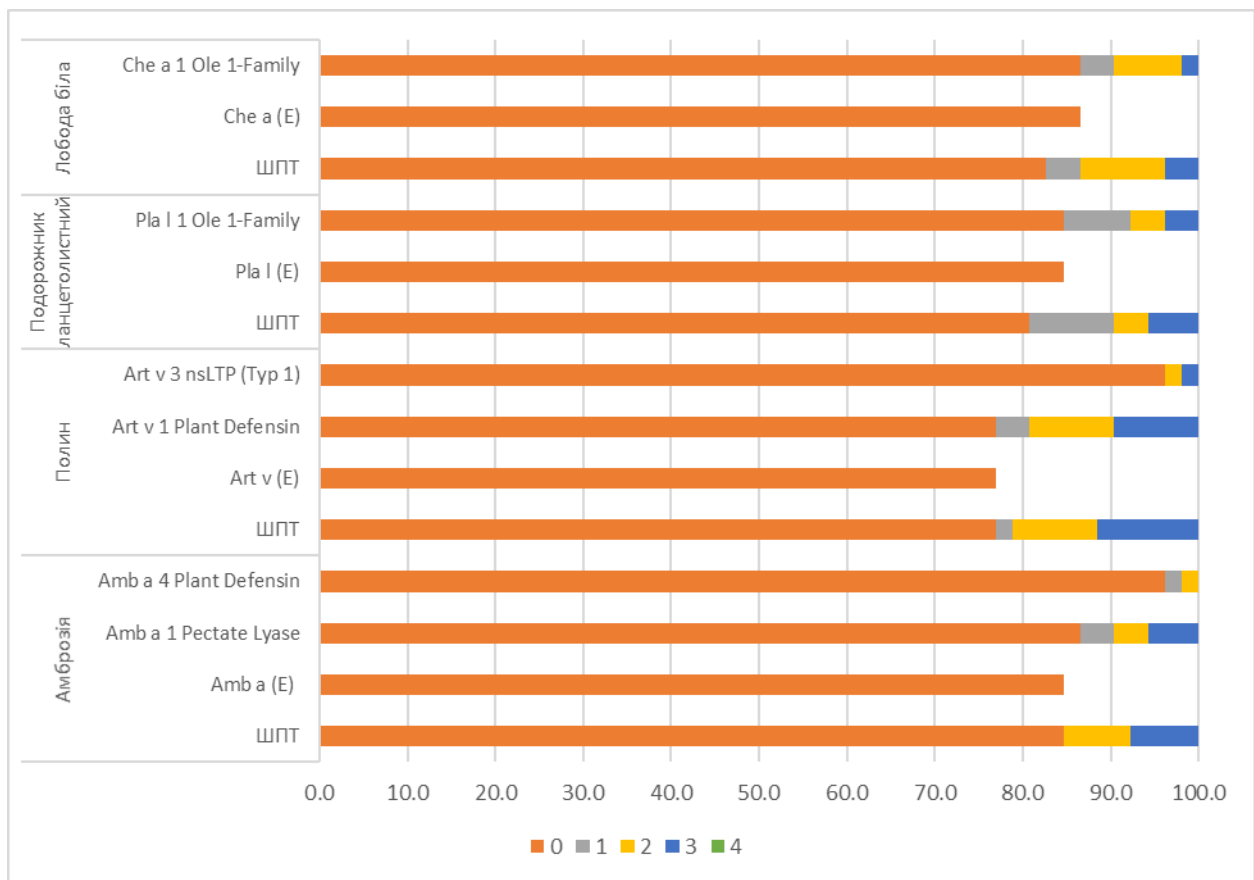


Рис. 3.30 Порівняльний аналіз результатів ШПТ і молекулярних досліджень, % (n=52) до алергенів бур'янів

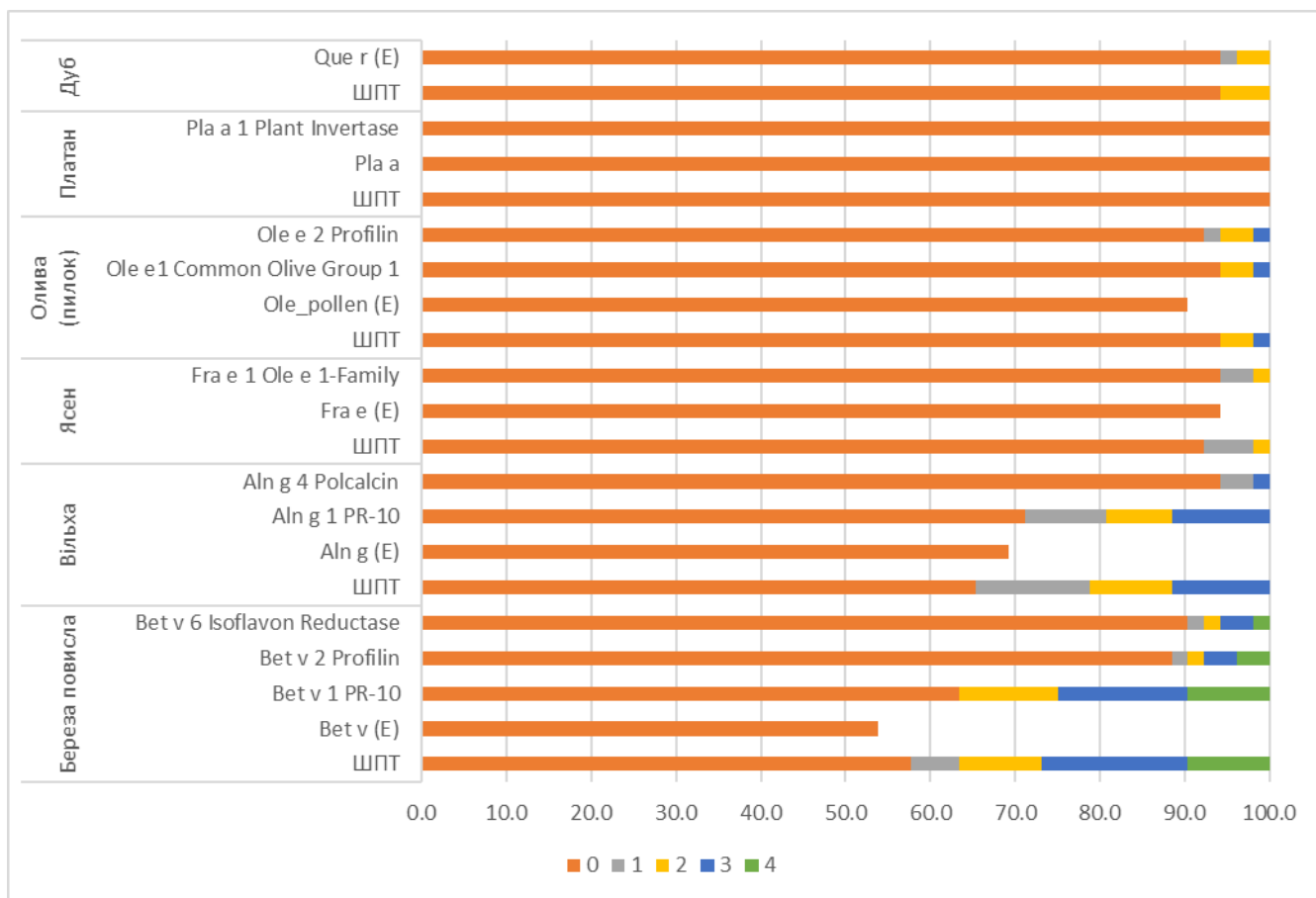


Рис. 3.31 Порівняльний аналіз результатів ШПТ і молекулярних досліджень, % (n=52) до алергенів дерев

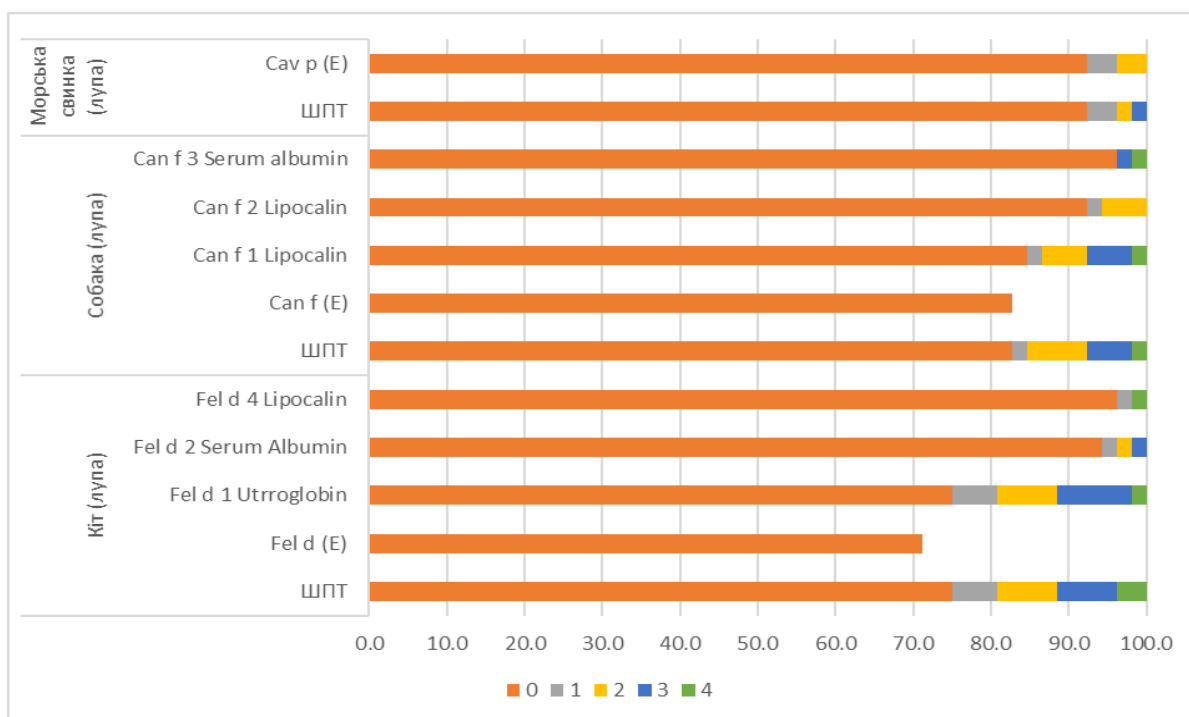


Рис. 3.32 Порівняльний аналіз результатів ШПТ і молекулярних досліджень, % (n=52) до алергенів домашніх тварин

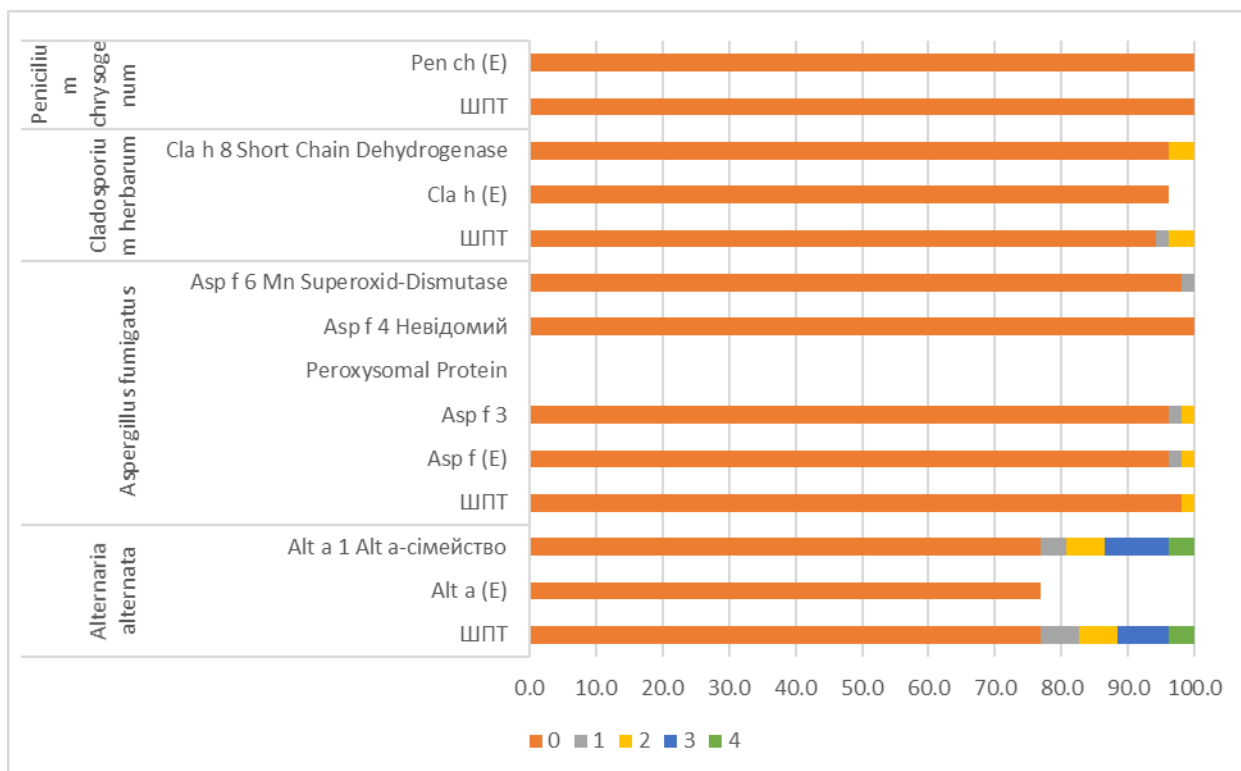


Рис. 3.33 Порівняльний аналіз результатів ШПТ і молекулярних досліджень, % (n=52) до алергенів цвілевих грибків

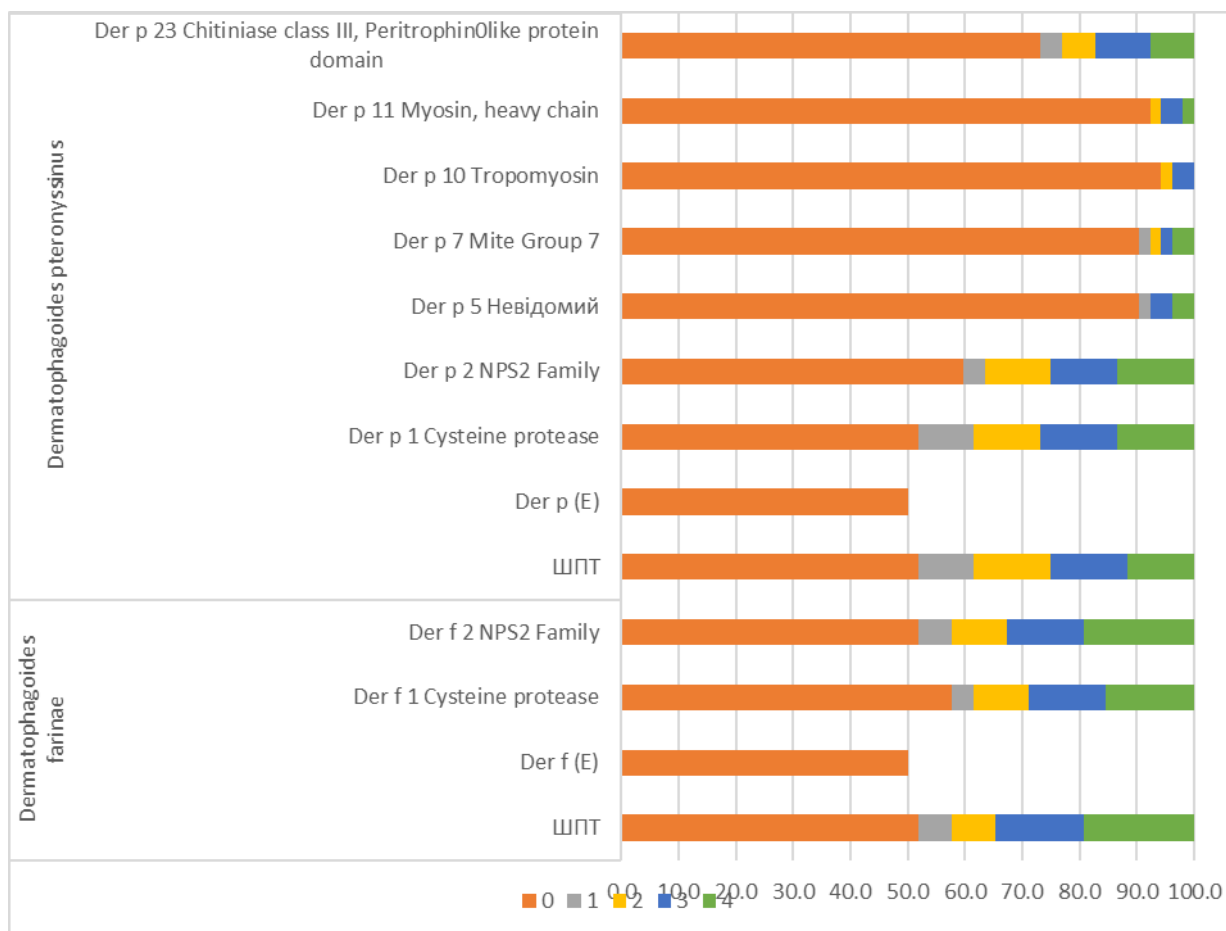


Рис. 3.34 Порівняльний аналіз результатів ШПТ і молекулярних досліджень, % (n=52) до алергенів кліщів домашнього пилу.

Зауважимо, що обґрунтований вибір АСІТ базується на виявленні у пацієнта мажорних компонентів. Відтак, порівнявши результати ШПТ з концентрацією найпоширеніших мажорних компонентів, ми виявили, що для тимофіївки лучної (Phl p 1), полину (Art v 1), оливи (Ole e 1), *Dermatophagoides farinae* (Der f 2), *Dermatophagoides pteronyssinus* (Der p 2), *A. alternata* (Alt a 1), *Aspergillus fumigatus* (Asp f 3), kota (Fel d 1) розбіжностей не було (рис. 3.35-3.36).

В інших випадках кількість виявлених мажорних компонентів при молекулярному обстеженні була меншою, порівняно з кількістю відповідних позитивних ШПТ. Відтак, для амброзії (Amb a 1), подорожнику (Pla l 1), лободи (Che a 1), ясеню (Fra e 1), *Cladosporium herbarium* (Cla h 8), собаки (Can f 1) розбіжність складала від 1,90% до 3,80%, що вказує на високий рівень наявності мажорних компонентів в екстрактах для ШПТ. Більшою різниця була при порівнянні компонентів весняних дерев, а саме берези (Bet v 1) та вільхи (Aln g 1) по 5,8%.

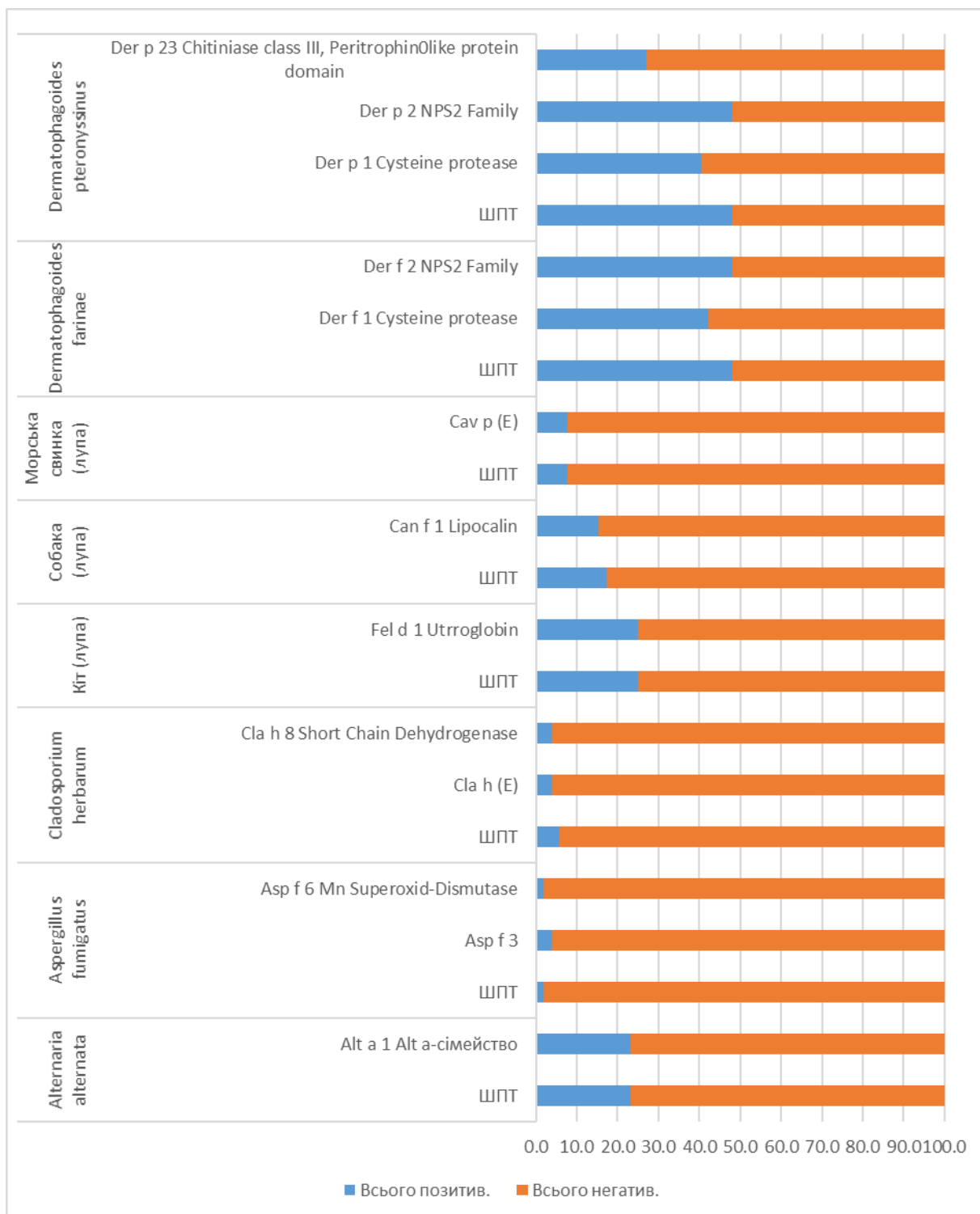


Рис. 3.35 Результати порівняльного аналізу ШПТ і позитивних мажорних компонентів за даними мультиплексного визначення sIgE, % (n = 52)

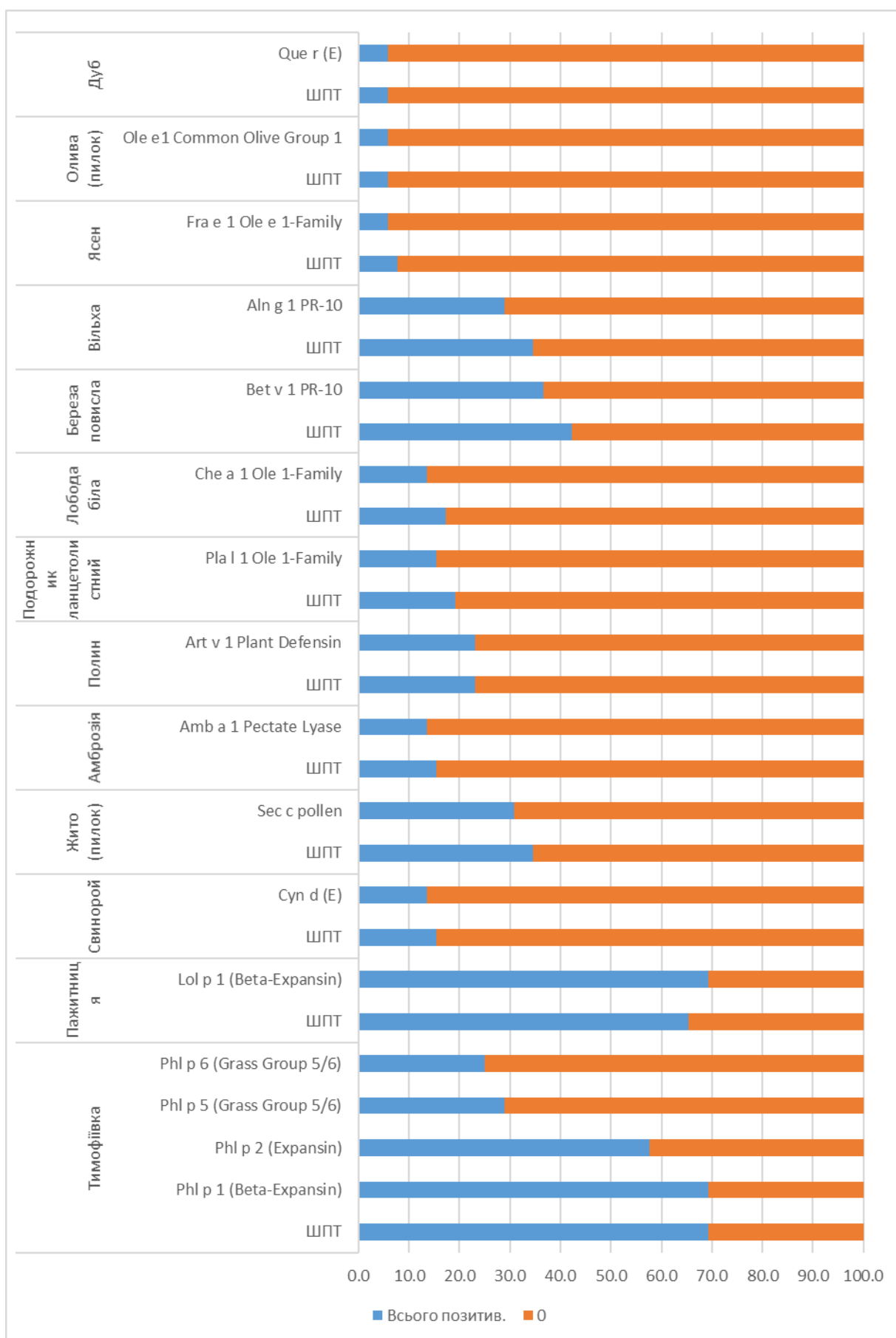


Рис. 3.36 Результати порівняльного аналізу ШПТ і позитивних мажорних компонентів за даними мультиплексного визначення sIgE, % (n=52)

Дану розбіжність можна пояснити великою кількістю інших компонентів дерев з алергенними властивостями (полькальцинів, профілінів), які є паналергенами і ймовірно увійшли до складу екстрактів для ШПТ. Зауважимо, що даний факт підкреслює важливість і необхідність виконання молекулярних досліджень для вибору правильної тактики лікування (АСІТ). Лише для пажитниці багаторічної кількість виявлених мажорних компонентів (Lol p 1) була на 3,80% більшою, ніж позитивних ШПТ з відповідним екстрактом.

Також спостерігалися розбіжності в оцінці позитивних результатів алерготестів за класами сенсibilізації. Але у всіх випадках розбіжності не перевищували 5,0% в обстеженій групі осіб.

Узагальнені результати порівняльного аналізу між ШПТ і за даними багатокомпонентних досліджень подані в Додатку 6. Відтак, ідеальне узгодження виявлено для результатів дослідження ШПТ і екстрактів алергенних компонентів амброзії, полину, платану, дуба, *A. alternata*, *Penicillium notatum*, собаки та морської свинки. Значиме узгодження виявлено для результатів досліджень ШПТ і екстрактів алергенних компонентів пилку оливи, *Aspergillus fumigatus* і *Cladosporium herbarium*. При порівнянні решти досліджень виявлено близьке до ідеального узгодження між ШПТ і МД.

Аналіз кореляційного зв'язку між визначенням sIgE за допомогою МД та ШПТ продемонстрував наступне: для більшості алергенів компонентні дослідження виявили хорошу кореляцію зі ШПТ. Рівні специфічних IgE мають значну кореляцію майже для всіх алергенів. Оцінка кореляції між результатами використання двох тест-систем в обстежених осіб свідчила про сильний прямий лінійний зв'язок з високою достовірністю $p < 0,001$ як загалом $r = 0,942778$, так і за окремими екстрактами (рис. 3.37).

Як сказано вище, ми отримали певну розбіжність в оцінці позитивних результатів алерготестів за класами сенсibilізації, однією з причин якої може бути різна чутливість шкіри.

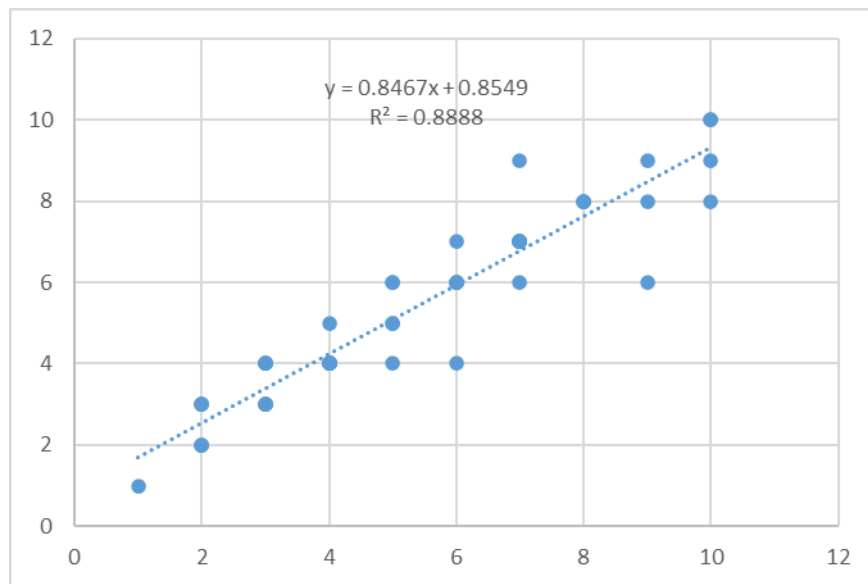


Рис. 3.37 Аналіз кореляційного зв'язку між ШПТ і мультиплексним визначенням sIgE (n=52)

За даними літератури, наявність EBV може впливати на чутливість шкіри, причому у 27,0% пацієнтів з ДНК EBV («+») ми спостерігали прояви кутанного синдрому. Зауважимо, що попередньо ми також виявили факт, що серед серонегативних до EBV пацієнтів (38 осіб) з АХ було найбільше – 11 (61,1%) осіб з негативними ШПТ порівняно з 16,7% осіб з ДНК EBV («+») і 22,2% з ДНК EBV («-»). Оскільки серед даної групи пацієнтів з позитивними ШПТ були особи з АХ на тлі хронічної EBV-інфекції в активній і латентній фазах і серонегативні до вірусу пацієнти, ми вирішили дослідити чи наявність хронічної EBV-інфекції може впливати на чутливість шкіри при виконанні тестів *in vivo*. З цією метою провели порівняльний аналіз позитивних ШПТ за класами сенсibilізації у трьох групах досліджених осіб з АХ з урахуванням моно та полі-сенсibilізації, таблиця 3.10.

Порівняльний аналіз шкірних реакцій при виконанні ШПТ у хворих на АХ на тлі активної та латентної фаз хронічної EBV-інфекції та EBV-серонегативних хворих, n=52

Клас сенсibiliзації	ДНК EBV («+»), (n=21)	ДНК EBV («-»), (n=23)	Серонегативні до EBV, (n=8)	P1-2	P2-3	p1-3
сумнівна (1 клас/+)	8 (9,3%)	9 (10,8%)	3 (12,5%)	0,435	0,309	0,203
позитивна (2 клас/++)	13 (15,1%)	14 (16,9%)	5 (20,8%)	0,591	0,104	0,198
виражена позитивна (3 клас/+++)	31 (36,0%)	39 (47,0%)	11 (45,8%)	0,421	0,541	0,392
гіперергічна (4 клас/++++)	34 (39,5%)	21 (25,3%)	6 (25,0%)	0,379	0,605	0,204
Усього позитивних ШПТ	86	83	24			

Як бачимо з таблиці 3.10, пацієнтів з позитивними ШПТ при сумнівній і позитивній реакції гіперчутливості найбільше було серед серонегативних до EBV осіб.

Виражені позитивні реакції з подібною частото зустрічались у всіх групах. Натомість, гіперергічна реактивність шкіри виявлена вірогідно частіше у пацієнтів з АХ і хронічною EBV-інфекцією в активній фазі порівняно з латентною фазою ($p=0,041$) і EBV-серонегативними особами ($p=0,037$).

Отже, наявність хронічної EBV-інфекції в активній фазі може підвищувати чутливість шкіри на введення суміші алергенів, що необхідно враховувати при проведенні тестів *in vivo*.

Таким чином, мультиплексне визначення специфічних IgE забезпечує високу точність визначення респіраторних алергенів як екстрактів, так і компонентів (чутливість – 100% специфічність – 90%). ШПТ не володіють високою селективністю алергодіагностики за окремими компонентами

алергенів, проте відносно екстрактів за тестом *in vitro*, їх чутливість – 95,4% і специфічність 98,8%. Виконання ШПТ високостандартизованими екстрактами доцільно для скринінгової діагностики сенсibilізації респіраторними алергенами. Наявність хронічної EBV-інфекції може підвищувати чутливість шкіри на введення суміші алергенів, що необхідно враховувати при проведенні тестів *in vivo*.

3.4 Дослідження впливу EBV на імунні та імунозалежні механізми розвитку та перебігу АХ залежно від фаз вірусної персистенції.

Оскільки активна фаза хронічної EBV-інфекції найчастіше була поширена серед пацієнтів з APi (ДНК «+» - 43,6%) та БА (ДНК «+» - 47,9% осіб), то з метою визначення впливу EBV залежно від фаз вірусної персистенції на імунні та імунозалежні механізми розвитку та перебігу АХ виокремили 116 хворих на APi, легкого/середнього ступеня тяжкості та БА інтермітуючу/персистуючу, легкого ступеня тяжкості, контрольовану. Основні підгрупи: 1А група – хворі на APi на тлі активної фази хронічної EBV-інфекції - 26 осіб; 1Б група - БА на тлі активної фази хронічної EBV-інфекції - 20 осіб; 2А група - хворі на APi на тлі латентної фази хронічної EBV-інфекції - 25 осіб; 2Б група - хворі на БА на тлі латентної фази хронічної EBV-інфекції - 17 осіб. Контрольні підгрупи: 3А група – хворі на APi EBV-серонегативні - 17 осіб; 3Б група - хворі на БА EBV-серонегативні - 11 осіб. Серед обстежених було 70 (60,3%) жінок та 46 (39,7) чоловіків, віком від 18 до 42 років.

3.4.1 Дослідження впливу EBV на імунозалежні механізми перебігу АХ шляхом визначення рівнів вірусних miR-BART-13, miR-BART-15.

Як і слідувало очікувати miR-BART-13 і miR-BART-15 виявлені лише в пацієнтів з хронічною EBV-інфекцією. Відтак, концентрація miR-BART-13 була більшою як серед пацієнтів з AP і БА в активній фазі у $2,7 \cdot 10^4$ рази ($p=0,0001$), так і латентній фазі хронічної EBV-інфекції у в $2,4 \cdot 10^3$ рази ($p=0,002$) порівняно

з контролем, однак статистично значущих відмінностей між цими групами не було ($p=0,063$).

Подібні результати були щодо концентрації miR-BART-15, однак без статистичних відмінностей як з групою контролю, так і між групами з різними фазами EBV-інфекції ($p>0,05$). Однак, у хворих на АХ з активною фазою хронічної EBV-інфекції спостерігався вищий рівень miR-BART-15 у 5,30 рази порівняно з латентною фазою інфекції (рис. 3.38).

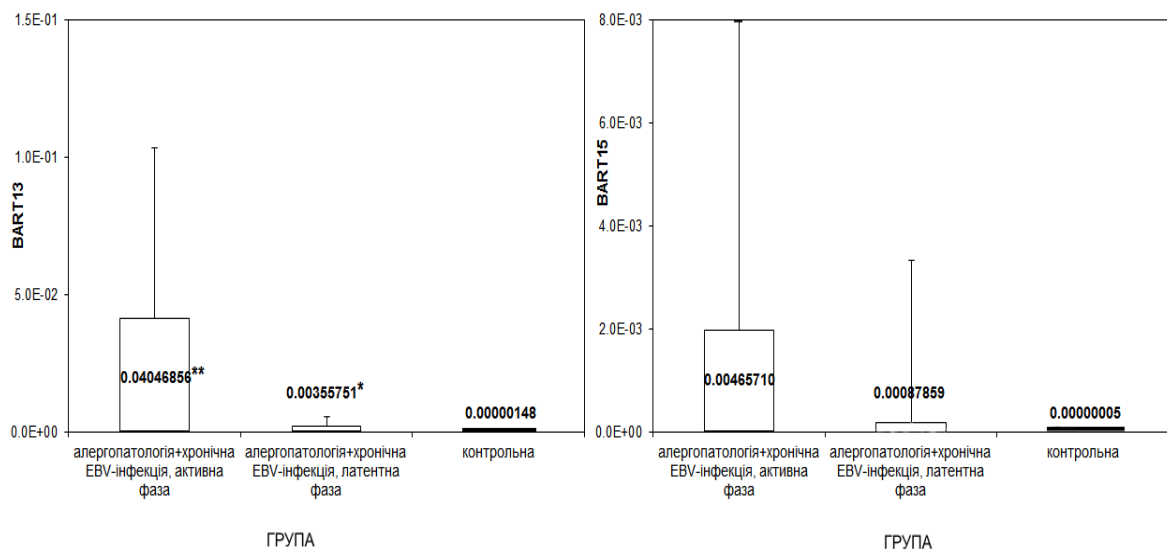


Рис. 3.38 Порівняльний аналіз рівнів miR-BART-13, -15 у пацієнтів з АР і БА в різних фазах хронічної EBV-інфекції та контрольній групі

У пацієнтів з АР і БА на тлі активної фази EBV проведений порівняльний аналіз рівнів miR-BART-13 і -15 залежно від середовища реплікації вірусу. Виявлено, що вірогідної різниці між рівнями miR-BART-13 і miR-BART-15 залежно від середовища реплікації EBV не було ($p>0,05$) (рис. 3.39).

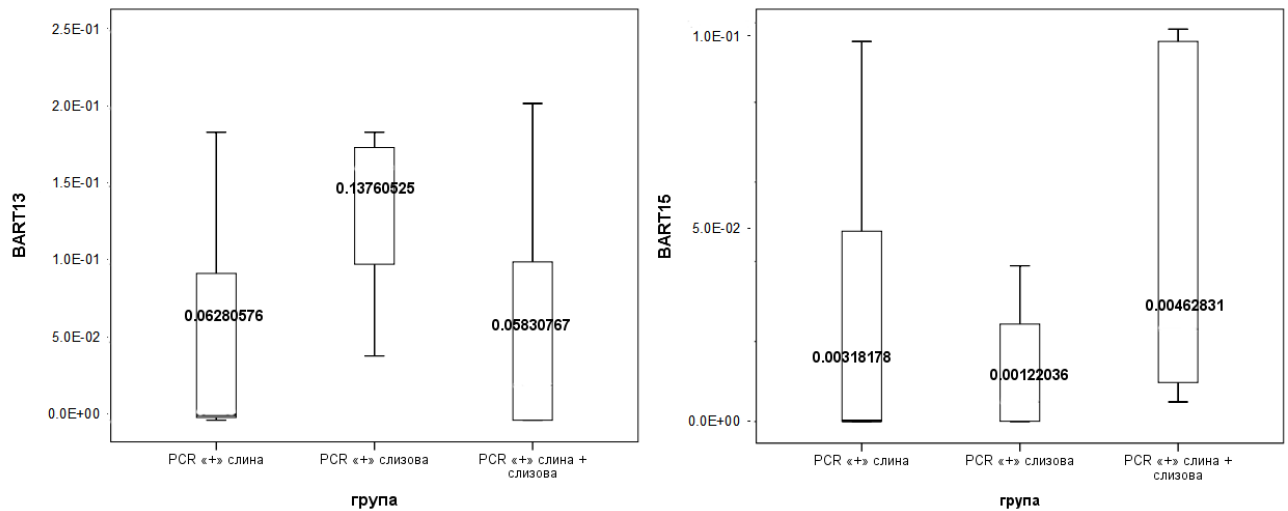
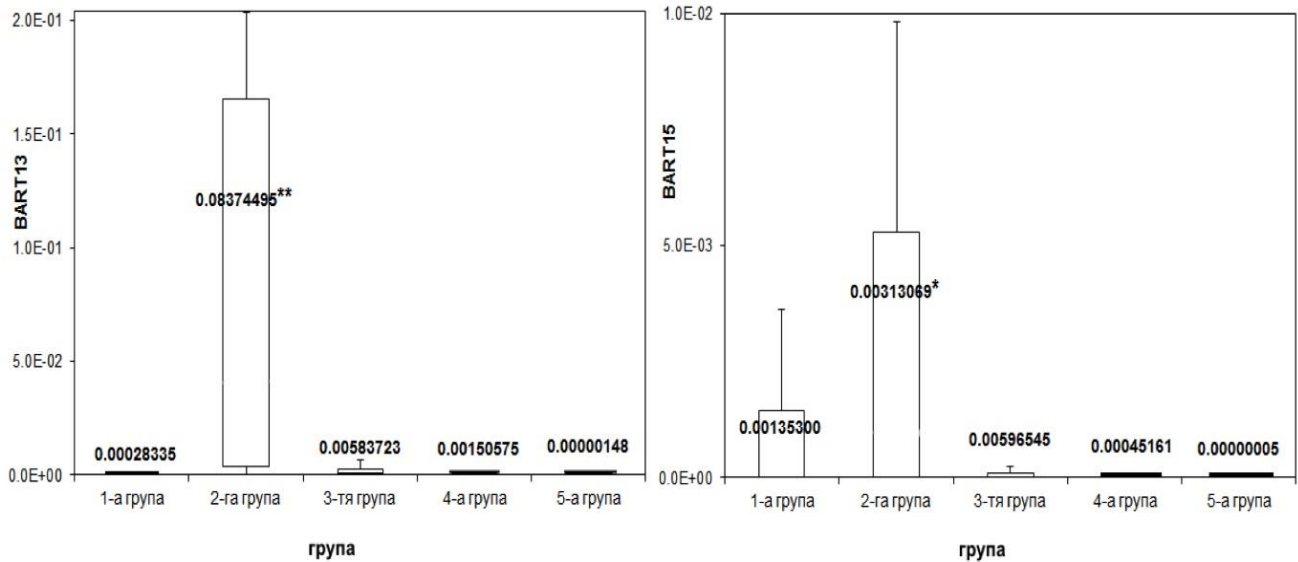


Рис. 3.39 Порівняльний аналіз рівнів BART-13 і -15 залежно від середовища реплікації EBV

На тлі хронічної EBV-інфекції концентрація BART-13 у хворих на БА виявилась вищою в активній фазі у $2,9 \cdot 10^1$ рази ($p=0,0001$), а в латентній фазі – в 3,33 рази ($p=0,0052$), ніж у відповідних хворих на APi. Концентрація miR-BART-15 також була підвищеною у хворих на АХ на тлі активної фази хронічної EBV-інфекції, однак, статистично значима відмінність виявлена тільки між хворими на БА ($p=0,0014$) і EBV-серонегативними хворими. У хворих на БА з активною фазою хронічної EBV-інфекції рівень miR-BART-15 у 5,30 рази більшим порівняно з хворими на БА в латентній фазі інфекції і відсутня достовірна різниця між відповідними хворими на APi. В активній фазі хронічної EBV-інфекції вміст miR-BART-15 у хворих на БА був в 1,91 рази ($p=0,01$), в латентній - у 2,99 рази ($p=0,001$) вищим, ніж у відповідних хворих на APi (рис.3.40)



Примітки: * – $p=0,0014$ – 1Б (2 група) порівняно з контрольною групою
 ** – $p<0,05$ – 1Б (2 група) порівняно з іншими групами пацієнтів

Рис. 3.40 Порівняльний аналіз рівнів BART-13 і -15 у групах залежно від верифікованих алергічних хвороб на тлі хронічної EBV-інфекції в активній, латентній фазах і групі контролю

У пацієнтів з БА на тлі активної фази хронічної EBV-інфекції рівні miR-BART-13 зворотно корелювали з показниками ОФВ1 ($r=-0,391$) і мали пряму кореляцію з рівнями загального IgE ($r=0,278$) і FeNO ($r=0,287$), що вказувало на можливість його використання як маркера тяжкості перебігу БА (табл 3.11, рис. 3.41, 3.42).

Таблиця 3.11

Порівняльний аналіз показників функції зовнішнього дихання і загального IgE у пацієнтів 2-ї та 4-ї груп

Показники	Групи порівняння	
	БА ДНК «+» (n=20)	БА ДНК «-» (n=17)
ОФВ1, %	65,1±1,4*	70,5±1,3
Зворотній ОФВ1,%	13,5±1,6	11,8±0,4
FeNO (ppb)	28,5±6,6	26,8±5,6
Кількість осіб з гіпер IgE	11 (55,0%)	9 (52,9%)
Рівень tIgE, МО/мл	192,0±17,2	190,9±7,1

Примітка:* -вірогідність різниці між групами дослідження, $p<0,05$

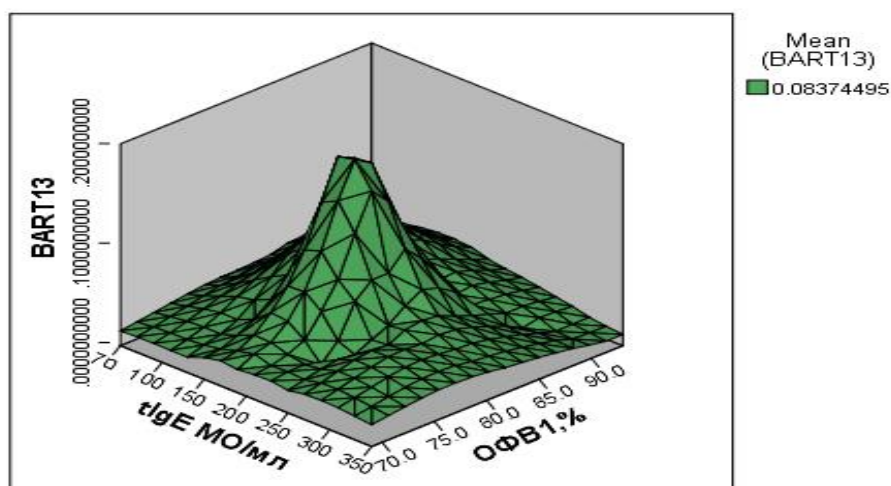


Рис. 3.41 Асоціативні зв'язки miR-BART-13 і показниками загального сироваткового IgE та ОФВ1 у пацієнтів з БА на тлі активної фази EBV

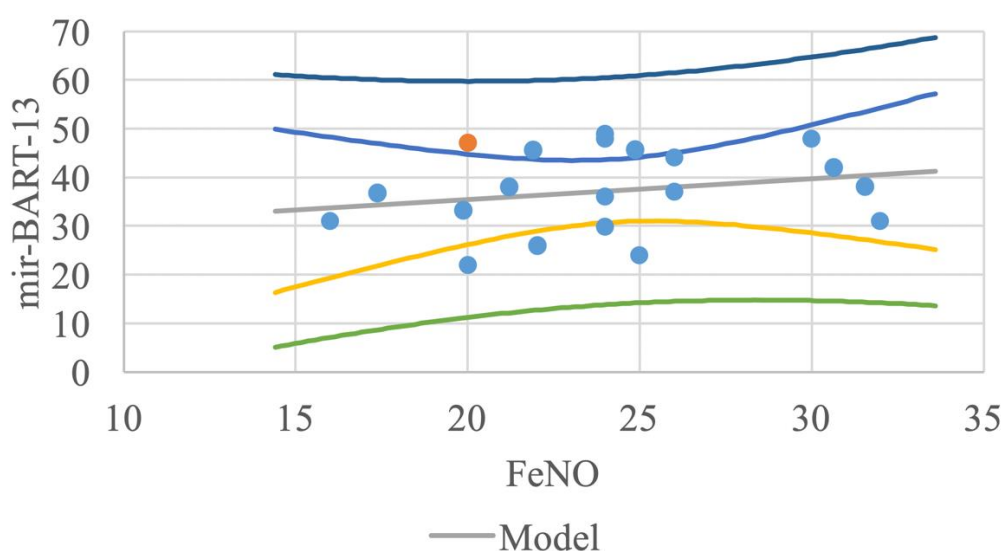


Рис. 3.42 Кореляційні взаємозв'язки між FeNO та miR-BART-13 ($r=0,287$, $p=0,359$) у пацієнтів з БА на тлі активної фази хронічної EBV-інфекції

У нашому дослідженні підвищена концентрація miR-BART-13 і miR-BART-15 у хворих на АХ і, в першу чергу - БА з активною фазою EBV-інфекції, підтверджувала ймовірну участь вірусу в імунопатогенетичних механізмах алергічного запалення.

3.4.2 Дослідження ролі EBV в імунозалежних механізмах перебігу АХ шляхом визначення рівнів miR-146a та miR-155 у пацієнтів з АХ залежно від фаз хронічної EBV-інфекції.

У групах дослідження проведений порівняльний аналіз рівнів miR-146a та miR-155, результати якого наведено в таблицях 3.12., 3.13.

Таблиця 3.12

Порівняльний аналіз рівнів miR-155 і miR-146a у хворих на БА в активній і латентній фазах хронічної EBV-інфекції та EBV-серонегативних пацієнтів з БА

мікроРНК (нг)	БА (ДНК EBV+) (n=20)	БА (ДНК EBV-) (n=17)	БА EBV- серонегат (n=11)	P (1-2)	P (1-3)	P (2-3)
miR-155	6,6E-04 ± 1,9E-03	8,0E-06± 8,0E-07	4,3E-04 ± 8,0E-04	1,0E-07	2,5E-03	1,0E-07
miR-146a	0,19±0,29	0,15±0,26	0,07±0,10	0,91	8,0E-04	0,011

Таблиця 3.13

Порівняльний аналіз рівнів miR-155 і miR-146a у хворих на БА в активній і латентній фазах хронічної EBV-інфекції та EBV-серонегативних пацієнтів з АРі

мікроРНК (нг)	1 група (ДНК EBV+) (n=26)	2 група (ДНК EBV-) (n=25)	3 група EBV- серонегати в-ні (n=17)	P (1-2)	P (1-3)	P (2-3)
miR-155	6,6E-04 ±1,9E- 04	8,0E- 05±8,0E-06	4,3E-03 ±7,0E-04	0,9E-06	2,1E- 04	0,9E-05
miR-146a	0,21±0,29	0,17±0,24	0,08±0,11	0,98	7,8E-05	0,014

У хворих на АРі та БА на тлі активної фази хронічної EBV-інфекції концентрація miR-155 була більшою ($p < 0,001$) відповідно у 71,6 і 81,3 разів порівняно з латентною фазою та, відповідно в 1,33 та 1,53 разів ($p < 0,001$) порівняно з EBV-серонегативними хворими. У хворих на АРі та БА з латентною фазою EBV-інфекції рівень miR-155 був, відповідно в 42,9 і 55,8 разів меншим порівняно з EBV-серонегативними ($p < 0,001$). У хворих на АРі та БА на тлі хронічної EBV-інфекції в активній фазі рівні miR-146a були вищими відповідно в 2,39 і 2,71 рази, а в латентній - відповідно в 2,15 і 2,46 разів ($p < 0,01$) порівняно з серонегативними хворими на АРі та БА. Як у хворих на АРі, так і хворих на БА була відсутня вірогідна різниця між рівнями miR-146a залежно від фази вірусної персистенції ($p > 0,05$).

Таким чином, у пацієнтів з АРі та БА в активній фазі EBV (1 група) виявлено достовірну активацію синтезу обох miR-146a і miR-155 порівняно з контролем (контроль). Натомість, у латентній фазі EBV-інфекції (2 група) визначений достовірно високий рівень антизапальної miR-146a і значне пригнічення прозапальної miR-155. Зокрема, рівень miR-155 у латентній фазі виявився у 81,3 рази меншим, ніж в активній фазі EBV (рис. 3.43-3.44).

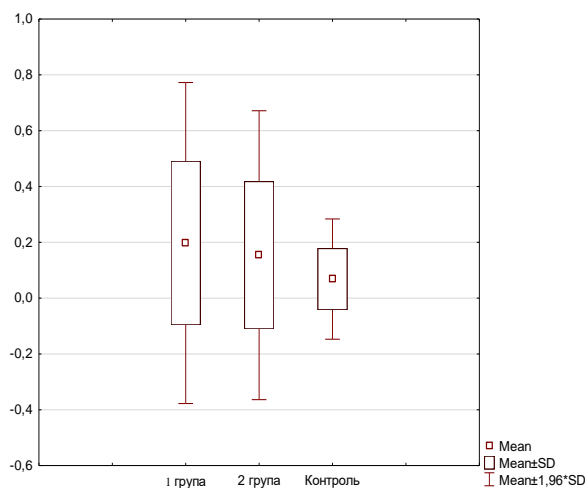


Рис. 3.43 Рівні експресії miR-146a у групах дослідження

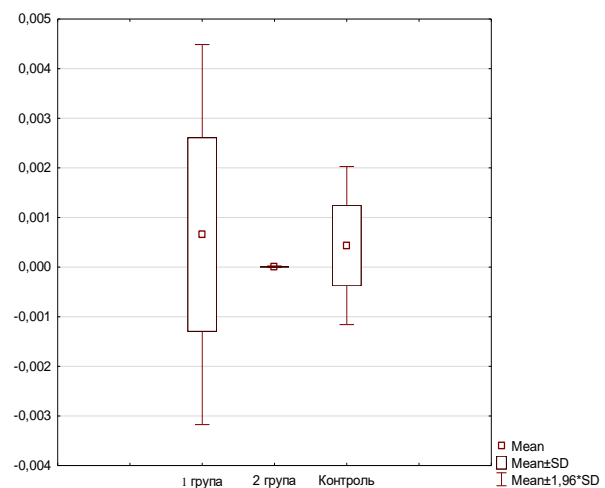


Рис. 3.44 Рівні експресії miR-155 у групах дослідження

MiR-155 і miR-146a відіграють антагоністичну роль у регуляції імунної відповіді, ініційованої Th2 клітинами (Окоуе, 2014). На нашу думку, виявлені

розбіжності рівнів miR-155 і miR-146a у хворих на АРі та БА очевидно пов'язані з персистенцією EBV у різних фазах, що опосередковано відображалось на імунопатогенезі алергічного запального процесу. Отримані нами результати співпадають з даними інших дослідників (O'Connell, 2010, RM Malmhall, 2014).

Таким чином, вплив EBV на імунозалежні механізми перебігу АРі та БА був більше виражений в активній фазі хронічної EBV-інфекції порівняно з латентною. У хворих на АРі та БА вплив EBV на імунозалежні механізми перебігу цих АХ проявлявся різновекторними змінами рівнів miR-155 і miR-146a залежно від фаз вірусної персистенції. У хворих на АРі та БА на тлі активної фази хронічної EBV-інфекції концентрація прозапальної miR-155 була більшою ($p < 0,001$) відповідно у 71,6 і 81,3 разів порівняно з латентною фазою та відповідно в 1,33 та 1,53 разів ($p < 0,001$) порівняно з EBV-серонегативними хворими.

Результати цього підрозділу наших досліджень були висвітлені в наукових публікаціях [292-6].

3.5 Аналіз особливостей цитокінового профілю у хворих на АХ залежно від фаз вірусної персистенції

Персистуючи в людському організмі, EBV спричиняє як адаптаційно-компенсаторні зміни з боку імунної системи, так і чинить імуносупресивну дію, наслідком якої є формування імунних порушень клітинної та гуморальної ланок набутого імунітету, природженої резистентності, дисбаланс цитокінового профілю тощо [17, 297].

3.5.1 Аналіз взаємозв'язку рівнів miR-146a та miR-155 з концентрацією цитокінів у хворих на АРі та БА

Виявлено, що в хворих на АРі та БА незалежно від фази персистенції вірусу спостерігався дисбаланс цитокінового профілю з більш значущими

змінами на тлі активної фази хронічної EBV-інфекції, що проявлялись підвищеними рівнями ІЛ-1 β – відповідно в 1,21 і 1,27 рази, ІЛ-17 – відповідно, в 2,69 і 2,33 рази та зниженням вмісту ІЛ-12, відповідно в 1,23 та 1,29 рази, ІЛ-10, відповідно в 1,53 та 1,66 рази порівняно з EBV-серонегативними хворими ($p < 0,05$). Аналогічні зміни рівня ІЛ-10 й ІЛ-17 спостерігалися у хворих на АРі та БА з латентною фазою хронічної EBV-інфекції, а саме підвищення ІЛ-17, відповідно в 1,85 і 1,69 рази та зниження ІЛ-10, відповідно в 1,34 та 1,46 рази порівняно EBV-серонегативними особами ($p < 0,05$).

В активній фазі хронічної EBV-інфекції у хворих на БА концентрація ІЛ-33 була вищою в 1,24 рази порівняно з хворими на АРі ($p < 0,05$) і в 1,28 разів порівняно з EBV-серонегативними особами. В активній фазі хронічної EBV-інфекції у хворих на АРі встановлено менша в 1,24 рази концентрація ІЛ-12, в 1,22 рази - ІЛ-10 та вищий в 1,26 рази вміст ІЛ-17 порівняно з хворими на АРі в латентній фазі ($p < 0,05$) (табл 3.14).

Таблиця 3.14

Порівняльний аналіз цитокінового профілю в хворих на АРі і БА в активній і латентній фазах хронічної EBV-інфекції та EBV-серонегативних пацієнтів з АХ, (M \pm sD)

Цитокіни (пг/мл)	БА EBV ДНК «+» n=20	БА EBV ДНК «-» n=17	АРі EBV ДНК «+» n=26	АРі EBV ДНК «-» n=25	Хворі на АХ EBV- серонегат. n=28
ІЛ-1 β	3,58 \pm 0,94 ⁵	2,61 \pm 0,37 ¹	3,32 \pm 1,04	2,77 \pm 0,32 ²	2,81 \pm 0,54
TNF- α	6,29 \pm 2,28	5,82 \pm 3,57	6,01 \pm 2,31	5,33 \pm 3,75	6,06 \pm 2,87
ІЛ-33	6,05 \pm 1,52 ⁵	5,82 \pm 1,84	4,89 \pm 1,84 ³	4,72 \pm 2,91 ⁴	4,73 \pm 1,15
ІЛ-12	2,86 \pm 0,41 ⁵	3,61 \pm 0,66 ¹	3,01 \pm 0,37 ⁵	3,73 \pm 0,86 ²	3,71 \pm 0,83
IFN- γ	0,82 \pm 0,21	0,84 \pm 0,12	1,03 \pm 0,24	0,89 \pm 0,16	1,11 \pm 0,23
ІЛ-17	0,89 \pm 0,12 ⁵	0,56 \pm 0,21 ^{1,5}	0,77 \pm 0,21 ⁵	0,61 \pm 0,14 ^{2,5}	0,33 \pm 0,16
ІЛ-10	0,73 \pm 0,15 ⁵	0,83 \pm 0,12 ⁵	0,79 \pm 0,19 ⁵	0,90 \pm 0,25 ⁵	1,21 \pm 0,45

Примітки:

¹ - $p < 0,05$ – порівняно між ДНК «+» та ДНК «-» пацієнтами з БА

² - $p < 0,05$ – порівняно між ДНК «+» та ДНК «-» пацієнтами з АРі

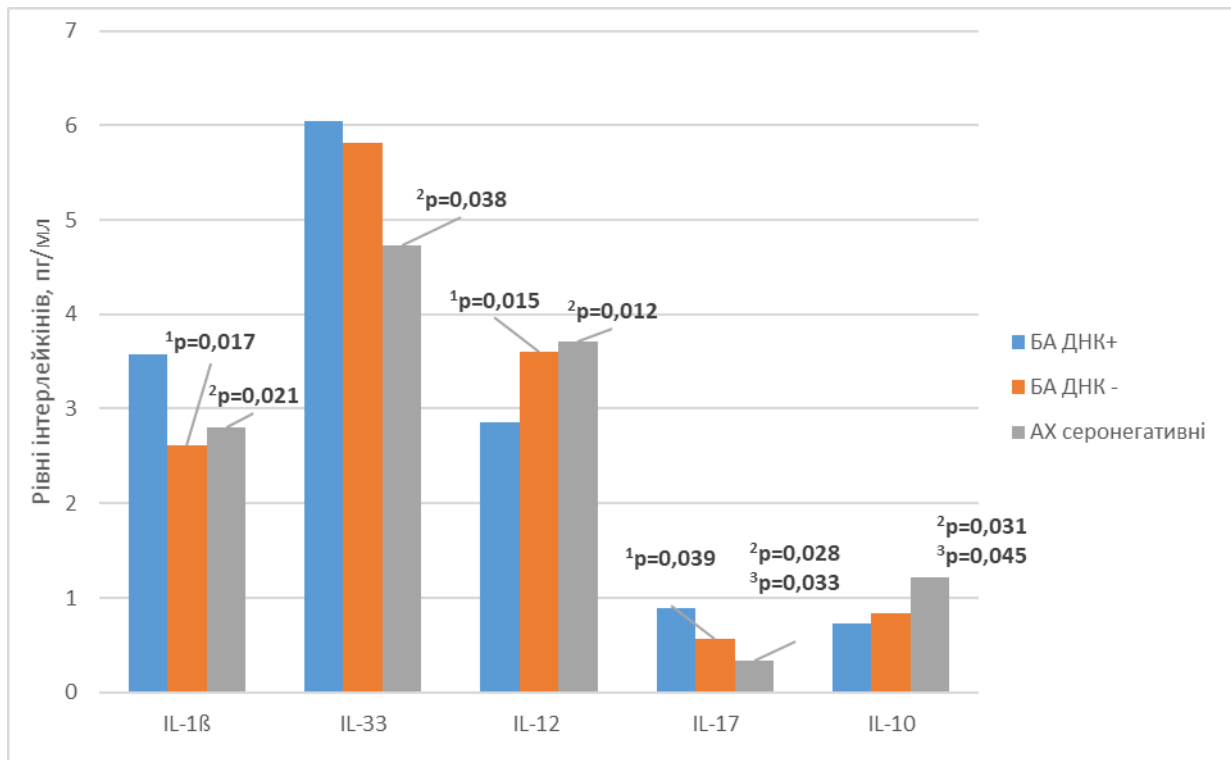
³ - $p < 0,05$ – порівняно між ДНК «+» пацієнтами з БА та АРі

⁴ - $p < 0,05$ – порівняно між ДНК «-» пацієнтами з БА та АРі

⁵ - $p < 0,05$ – порівняно між EBV-серонегативних хворих з іншими групами дослідження

Таким чином, у хворих на АРі і БА спостерігався дисбаланс цитокинового профілю з більш значущими змінами на тлі активної фази хронічної EBV-інфекції, який характеризувався підвищеними рівнями ІЛ-1 β , ІЛ-17 та зниженими рівнями ІЛ-12 та ІЛ-10 порівняно з EBV-серонегативними хворими. При цьому, у хворих на БА рівень ІЛ-33 був вірогідно вищим порівняно з хворими на АРі (рис. 3.45, рис. 3.46).

Отримані нами дані свідчили, що EBV в активній фазі індукує дисбаланс цитокинового профілю, що потребує проведення імуномодуючої противірусної терапії.



Примітки:

¹p – порівняно між БА ДНК «+» і ДНК «-»

²p – порівняно між БА ДНК «+» та EBV-серонегативними хворими з АХ

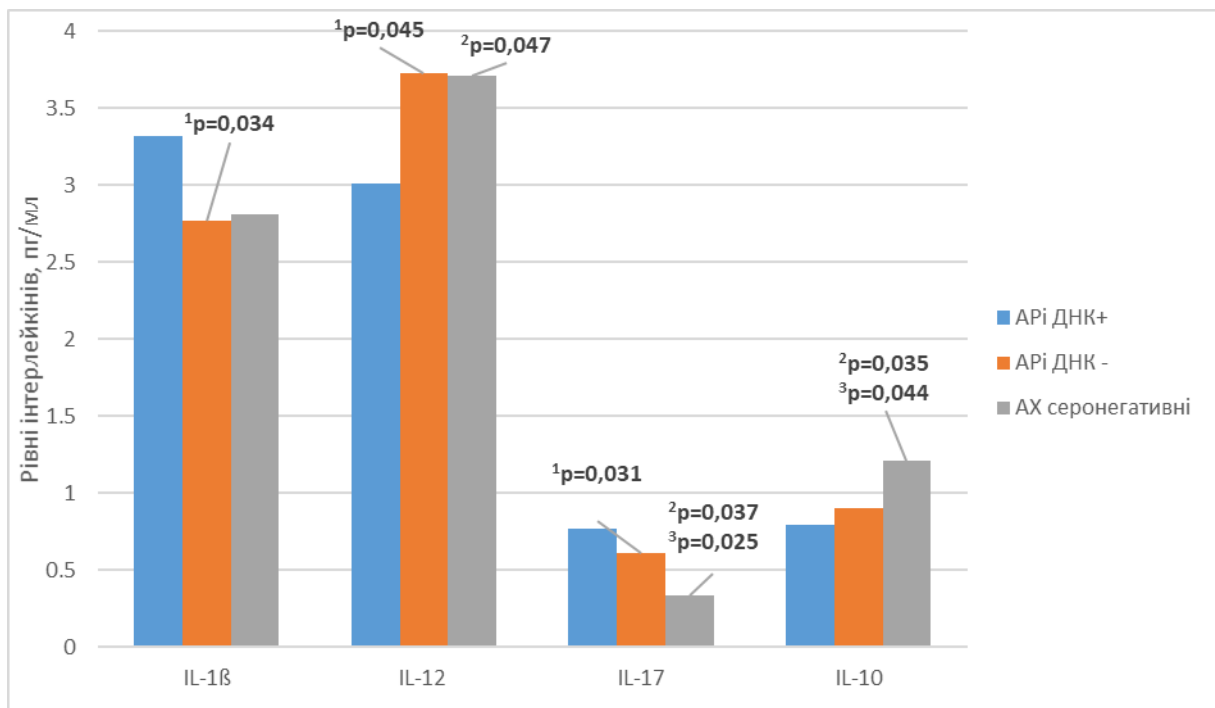
³p – порівняно між БА ДНК «-» та EBV-серонегативними хворими з АХ

Рис. 3.45 Особливості дисбалансу цитокинового профілю у хворих на БА на тлі активної фази EBV-інфекції, n=20

Персистенція вірусів в організмі сприяє мобілізації клітинних і гуморальних факторів противірусного захисту за участі цитокінів [296]. За

літературними даними miR-146a та miR-155 впливають на продукцію цитокінів з анти- і прозапальними властивостями [298]. Власне, дисбаланс цитокінів з різними функціональними властивостями спостерігається при різних АХ, особливо на тлі персистенції імунотропних вірусів.

Метою подальших наших досліджень було проаналізувати взаємозв'язок рівнів miR-146a та miR-155 з концентрацією противірусних цитокінів у хворих з АРі та БА в активній і латентній фазах хронічної EBV-інфекції.



Примітки:

¹p – порівняно між АРі ДНК «+» та ДНК «-»

²p – порівняно між АРі ДНК «+» та EBV-серонегативними хворими з АХ

³p – порівняно між АРі ДНК «-» та EBV-серонегативними хворими з АХ

Рис. 3.46 Особливості дисбалансу цитокінового профілю у хворих на АРі на тлі активної фази EBV-інфекції, n=26

Виявлено, що на тлі активної фази EBV-інфекції як у пацієнтів з АРі, так і з БА визначено зворотну кореляцію між miR-146a та IL-12 ($r=-0,445$, $r=-0,239$, відповідно) (АРі, рис. 3.47, БА, рис. 3.48), окрім того, у хворих на БА - пряму кореляцію між miR-155 та IL-33 ($r=0,234$) (рис. 3.49). Виявлений прямий кореляційний зв'язок помірної сили між miR-155 і IL-33 у хворих на БА

вказував на участь miR-155 в імунних механізмах перебігу БА на тлі активної фази EBV-інфекції. У пацієнтів як з APi, так і з БА на тлі латентної фази хронічної EBV-інфекції рівні miR-146a зворотно корелювали з концентрацією IFN- γ (APi, $r=-0,335$, рис. 3.50 і БА, $r=-0,198$, рис. 3.51). IFN- γ відноситься до важливих медіаторів, що впливають на синтез IgE, відтак, низькі його рівні ймовірно сприяли формуванню гіпер-IgE синдрому, що ми спостерігали у хворих на APi та БА.

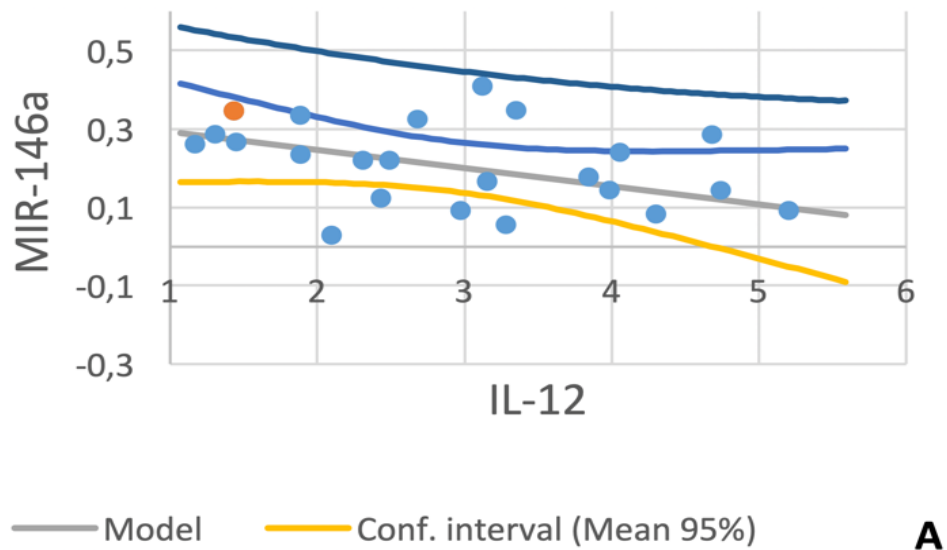


Рис. 3.47 Кореляційний взаємозв'язок miR-146a з IL-12 ($r=-0,445$, $p=0,032$) у пацієнтів з APi на тлі активної фази хронічної EBV-інфекції

Щодо антизапального miR-146a, то отримані нами як при APi, так і при БА зворотні кореляції miR-146a з цитокином IL-12 в активній фазі хронічної EBV-інфекції, а з IFN- γ в латентній фазі підтверджували його антизапальний функціональний вектор.

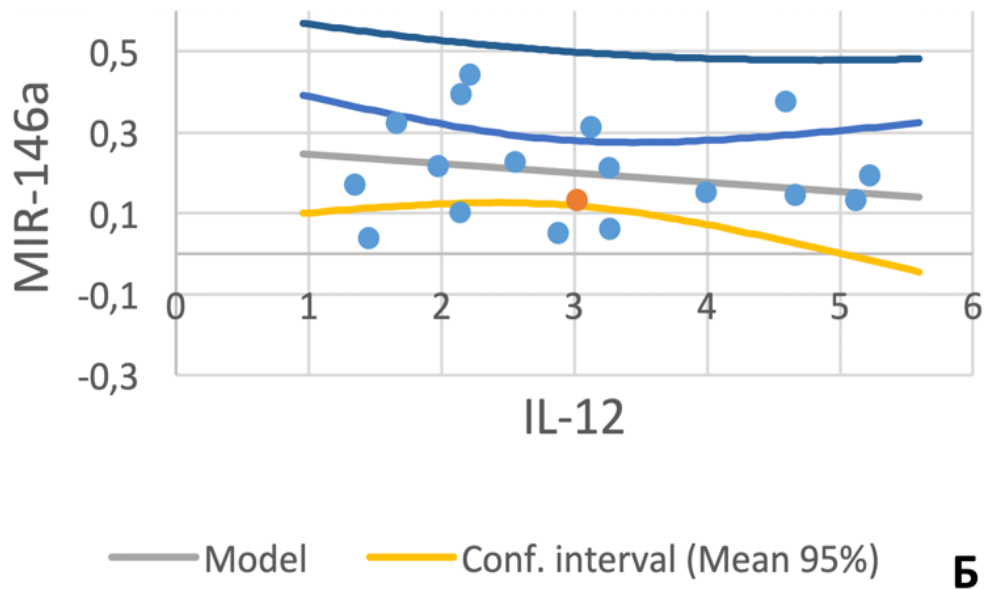


Рис. 3.48 Кореляційний взаємозв'язок miR-146a з IL-12 ($r=-0,239$, $p=0,048$) у пацієнтів з БА на тлі активної фази хронічної EBV-інфекції

Це проявилось зниженням інтенсивності противірусного захисту, посиленням проліферації Th 2-го типу та асоціювалося у пацієнтів цих груп з тяжчим перебігом АРІ та БА, особливо в активній фазі, порівняно з EBV-серонегативними хворими.

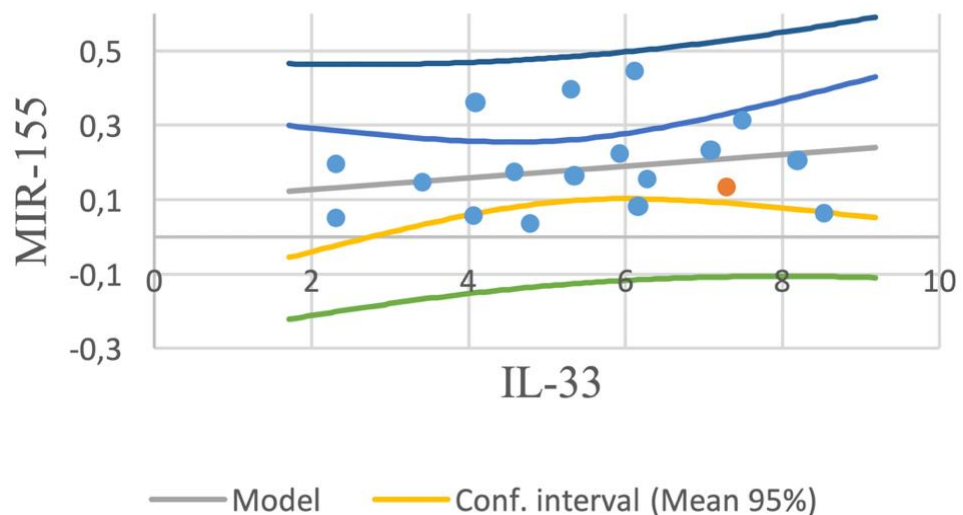


Рис. 3.49 Кореляційний взаємозв'язок miR-155 з IL-33 ($r=0,234$, $p=0,044$) у пацієнтів з БА на тлі активної фази хронічної EBV-інфекції

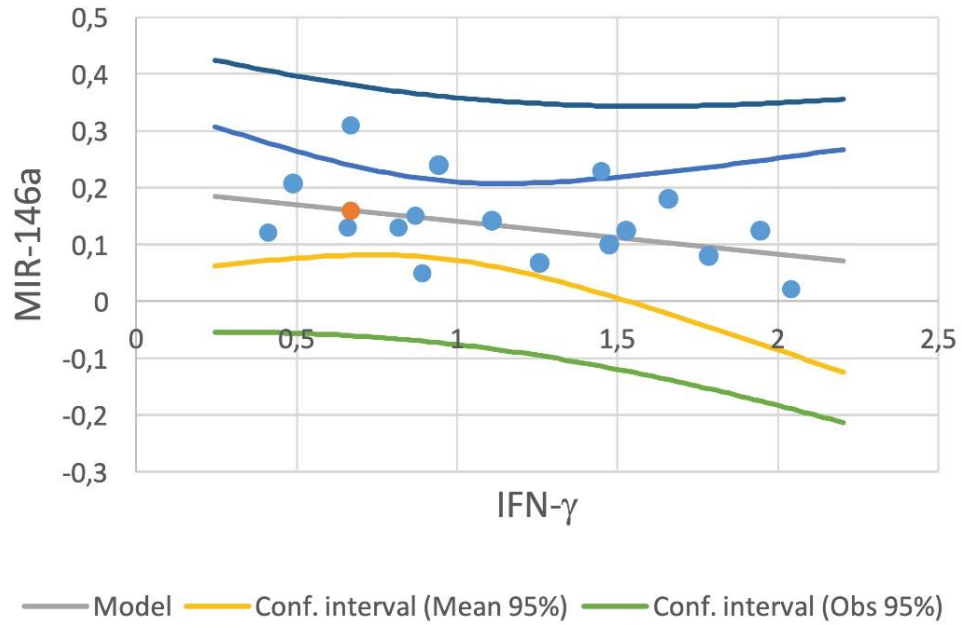


Рис. 3.50 Кореляційний взаємозв'язок miR-146a з IFN- γ ($r=-0,335$, $p=0,037$) у пацієнтів з АРі на тлі латентної фази хронічної EBV-інфекції

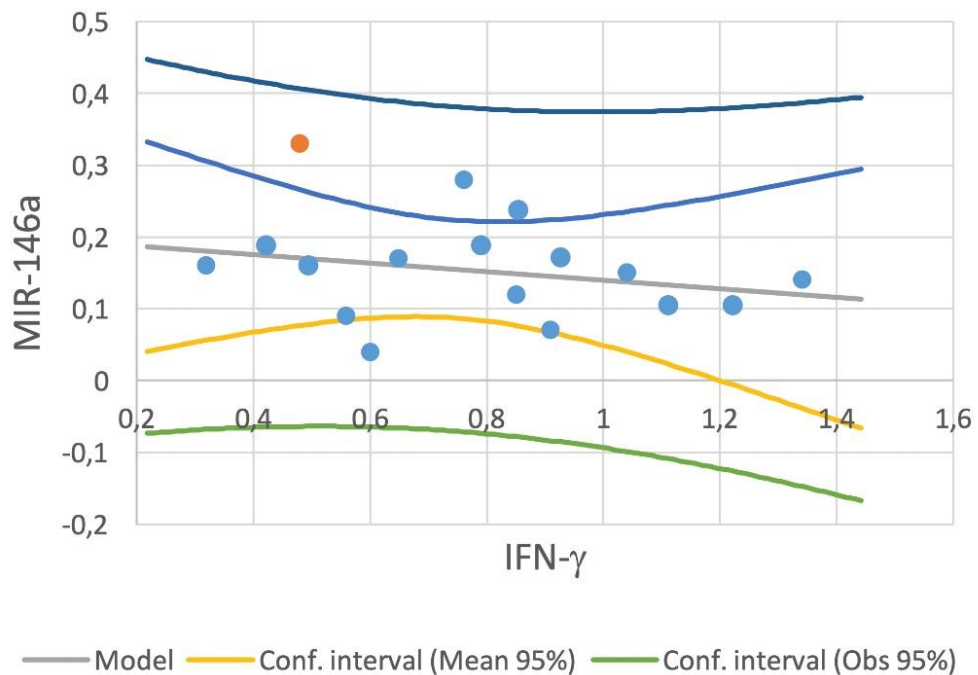


Рис. 3.51 Кореляційний взаємозв'язок miR-146a з IFN- γ ($r=-0,198$, $p=0,045$) у пацієнтів з БА на тлі латентної фази хронічної EBV-інфекції

Таким чином, у хворих на АРі та БА незалежно від фази персистенції вірусу виявлено дисбаланс цитокінового профілю з більш значущими змінами на тлі активної фази хронічної EBV-інфекції. У хворих на БА

концентрація IL-33 була вищою в 1,24 рази порівняно з хворими на APi і в 1,28 разів порівняно з EBV-серонегативними хворими ($p < 0,05$), виявлена пряма кореляція miR-155 з IL-33 ($r = 0,234$). У хворих на APi та БА з латентною фазою EBV-інфекції зміни цитокінового профілю були менше виражені та проявлялись підвищенням IL-17, відповідно в 1,85 і 1,69 рази та зниженням IL-10, відповідно в 1,34 та 1,46 рази порівняно EBV-серонегативними особами ($p < 0,05$); рівень miR-146a зворотно корелював з IFN- γ (AP, $r = -0,335$ і БА, $r = -0,198$, відповідно).

Результати цього підрозділу наших досліджень були висвітлені в наукових публікаціях [294, 296-7].

3.6 Оцінка особливостей синтезу AGEs і їх взаємозв'язку з цитокіновим профілем у пацієнтів з APi та БА залежно від фаз вірусної персистенції

3.6.1 Порівняльний аналіз результатів визначення рівнів AGEs у хворих на APi та БА

AGEs можуть служити денситометричними маркерами окисного стресу та запалення при багатьох захворюваннях і їх ускладненнях (GD Lorenzo, 2013, K. Prasad, 2019). На третьому етапі для визначення впливу EBV на імунозалежні механізми формування алергічного запального процесу, нами вирішено дослідити концентрацію AGEs у хворих на APi та БА залежно від фаз вірусної персистенції. Оскільки AGEs також наявні у крові здорових людей, то для контролю використали сироватку 20 практично здорових добровольців відповідного віку та статі (контрольна група).

Результати дослідження AGEs у пацієнтів з APi та БА подано на рисунку 3.52.

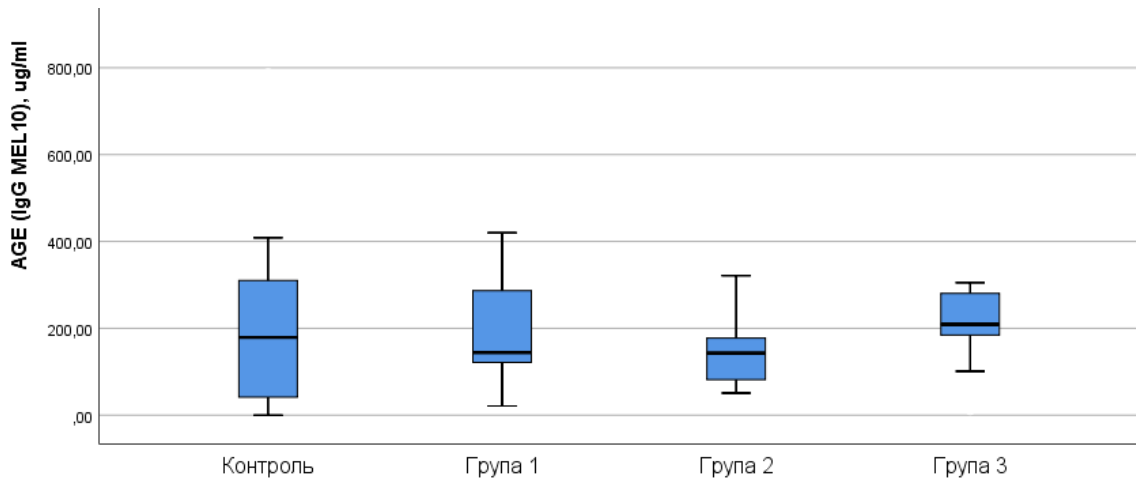


Рис. 3.52 Результати визначення загальних AGEs у пацієнтів з APi та БА та контрольній групі

З рисунку 3.52 видно, що рівні AGEs були меншими у пацієнтів з APi і БА порівняно зі здоровими добровольцями: 1-а група ($p=0,226$), 2-а група ($p=0,644$), 3-я група ($p=0,201$)), так і між 1-ю та 2-ю групами ($p=0,122$); 1-ю і 3-ю групами ($p=0,191$); 2-ю і 3-ю групами ($p=0,295$). Тобто, у пацієнтів з APi + БА на тлі EBV-інфекції як в активній, так і латентній фазах та EBV-серонегативних хворих рівні AGEs були меншими порівняно з контрольною групою здорових осіб.

Ми розділили пацієнтів окремо за нозологіями та порівняли рівні AGEs залежно від фази вірусної персистенції. У пацієнтів з БА відповідні дані подано на рис. 3.53.

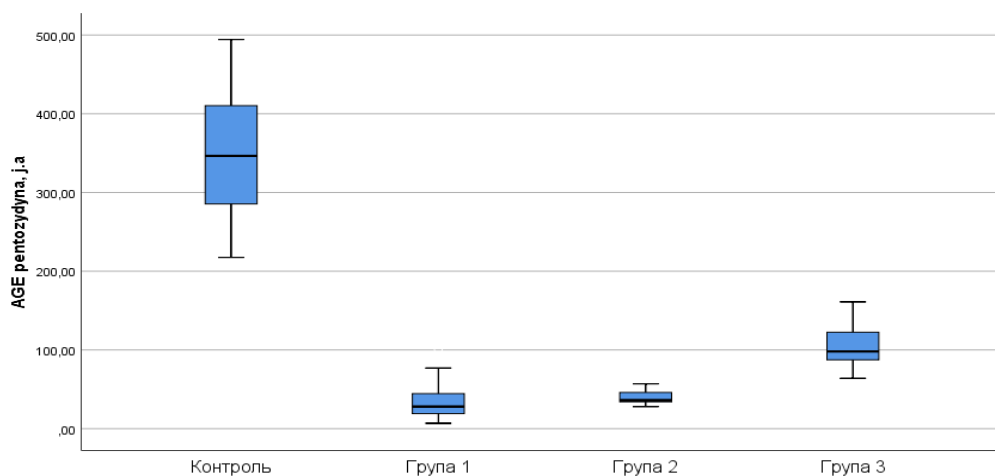


Рис. 3.53 Результати визначення загальних AGEs у пацієнтів з БА та контрольній групі

Визначення загальних AGEs у хворих на БА продемонструвало достовірно нижчі їх рівні у 14,8 разів у пацієнтів 1-ї групи ($p=0,00001$), у 12,3 рази у 2-й групі ($p=0,00001$) та у 3,43 рази у 3-й групі ($p=0,00001$) пацієнтів порівняно з контрольною групою. Статистично значущих відмінностей між 1-ю та 2-ю групами; ($p=0,618$); 1-ю та 3-ю групами ($p=0,371$); 2-ю та 3-ю групами ($p=0,278$) не виявлено.

Результати дослідження загальних AGEs методом флуоресцентної спектроскопії при довжині хвилі збудження / випромінювання 370/440 нм у хворих на APi подано на рис. 3.54.

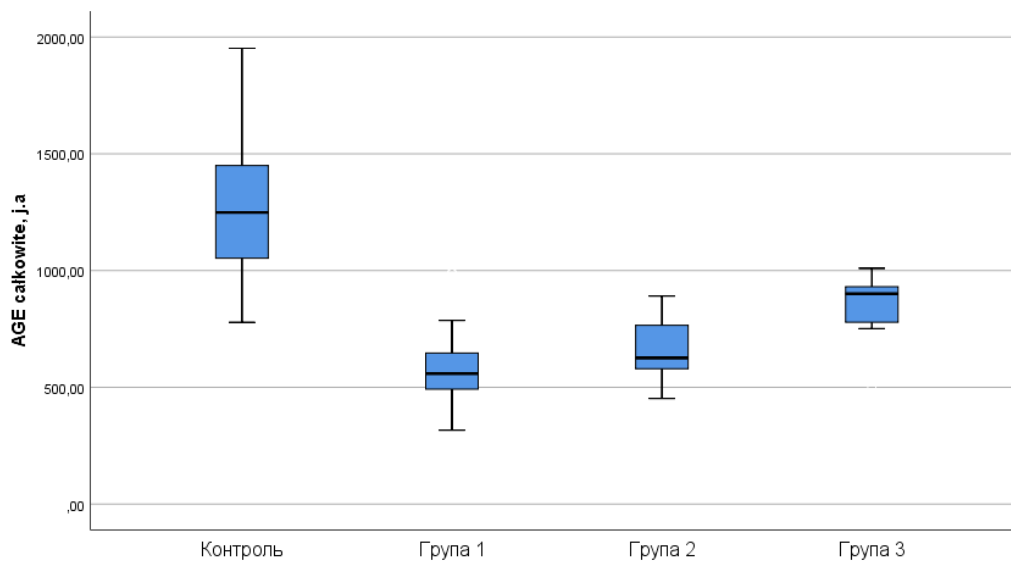


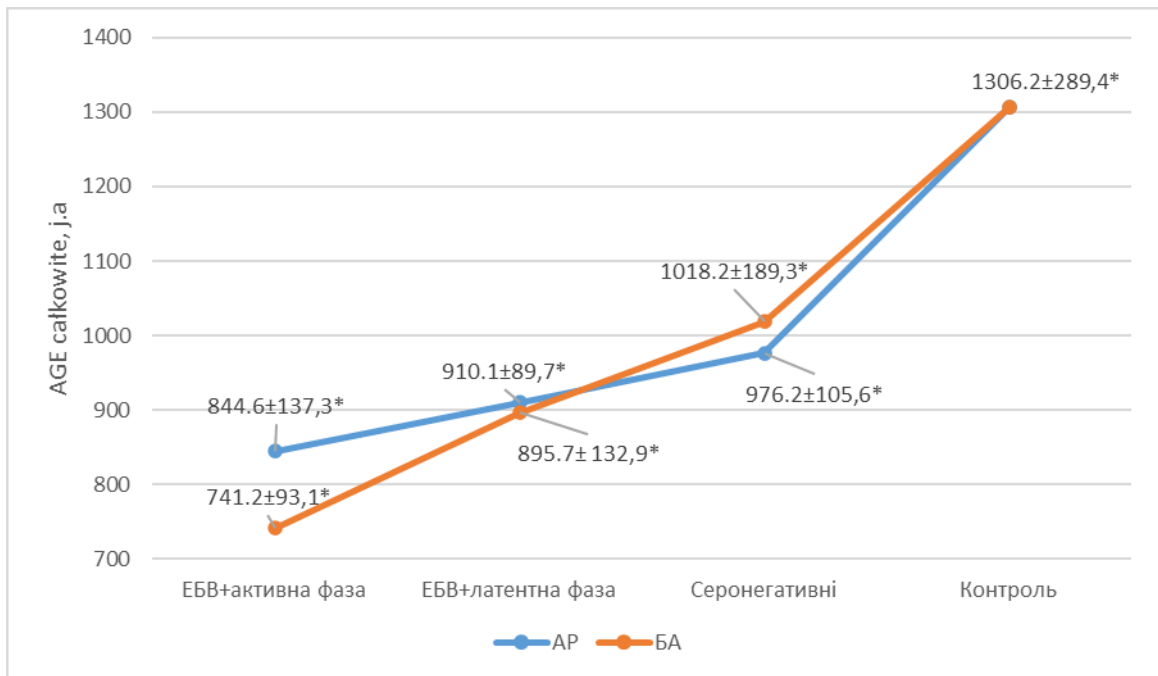
Рис. 3.54 Результати визначення загальних AGEs у пацієнтів з APi та контрольній групі

При порівнянні результатів дослідження загальних AGEs у хворих на APi ми отримали подібні до попередніх результати. А саме: рівні загальних AGEs були нижчими у 2,39 рази у пацієнтів 1-ї групи ($p=0,0011$), у 2,03 рази у пацієнтів 2-ї групи ($p=0,047$) та в 1,38 рази у пацієнтів 3-ї ($p=0,033$) групи, порівняно зі здоровими особами і не виявлено статистично значущих відмінностей між 1-ю і 2-ю групами ($p=0,173$); 1-ю і 3-ю групами ($p=0,137$); 2-ю та 3-ю групами ($p=0,307$).

Отже, результати нашого дослідження продемонстрували, що рівень AGEs був нижчим у пацієнтів як з APi, так і з БА на тлі EBV-інфекції

незалежно від фази персистенції вірусу та EBV-серонегативних осіб порівняно зі здоровими особами.

Таким чином, при визначенні AGEs у пацієнтів з APi та БА спостерігається помітно менша кількість кінцевих продуктів глікації, ніж у здорових осіб, рівень AGEs у яких можна розглядати як фізіологічний. Причому, зниження рівнів AGEs незалежало від діагностованих АХ і спостерігалось як у пацієнтів з APi, так і в пацієнтів з БА незалежно від фази вірусної персистенції та в EBV-серонегативних хворих на АХ (APi та БА) (рис. 3.55).



Примітка. * - $p < 0,05$ – порівняно з контролем

Рис. 3.55 Порівняння рівнів загальних AGEs методом флуоресцентної спектроскопії при довжині хвилі збудження / випромінювання 370/440 нм у пацієнтів з APi та БА та контрольній групі

3.6.2 Аналіз взаємозв'язку рівнів AGEs з цитокиновим профілем у хворих на APi та БА залежно від фаз вірусної персистенції

Шкідливий вплив AGEs на тканини відбувається через нерцепторні та рецепторно-опосередковані механізми. У механізмі, опосередкованому

рецепторами, взаємодія AGEs з їх рецепторами RAGE, зв'язаним з клітинами, збільшує утворення кисневих радикалів, активує NF kappa b та збільшує експресію і вивільнення прозапальних цитокінів IL-17, TNF- α , IL-33 що призводить до пошкодження клітин. Згубні ефекти AGE та AGE-RAGE взаємодії трактуються як "стрес AGE-RAGE" [298].

Ми припустили, що зменшення рівнів AGEs у сироватці крові хворих на AP і БА очевидно пов'язане зі зв'язуванням їх з відповідними RAGE на клітинах альвеолярного епітелю та епітелю слизової носової порожнини тощо. Як сказано вище, така взаємодія мала б призводити до збільшення рівнів відповідних прозапальних цитокінів IL-17, TNF- α , IL-33, що б доводило наявність "стресу AGE-RAGE".

Оскільки ми поставили завдання провести порівняльний аналіз взаємозв'язку AGEs з цитокінами залежно від фази хронічної EBV-інфекції і не виявили різниці залежно від діагностованих АХ, то порівняння проводили у групах пацієнтів з APі та БА, описаних вище. Зауважимо, що попередньо статистичної різниці у рівнях AGEs між групами не виявлено.

Було також визначено, що рівні цитокінів IL-33, IL-17 були вищими у пацієнтів БА та IL-17 у пацієнтів з APі на тлі хронічної EBV-інфекції порівняно з EBV-серонегативними. В активній фазі хронічної EBV-інфекції у хворих на БА концентрація IL-33 була вищою в 1,24 рази порівняно з хворими на APі ($p < 0,05$) і в 1,28 разів порівняно з EBV-серонегативними особами. В активній фазі хронічної EBV-інфекції у хворих на APі встановлено вищий в 1,26 рази вміст IL-17 порівняно з хворими на APі в латентній фазі ($p < 0,05$). Відзначено також, що жодної статистичної різниці між рівнями прозапального цитокіну TNF- α у трьох групах не виявлено.

На попередніх етапах роботи також виявлено, що пацієнти груп дослідження мали певні анамнестичні, клінічні та лабораторно-інструментальні особливості перебігу відповідних АХ, що відрізнялись залежно від наявності хронічної EBV-інфекції і від фаз персистенції вірусу. Для підтвердження «стресу AGE-RAGE», ми вирішили дослідити наявність кореляційних зв'язків

між рівнями AGEs і цитокінами IL-17, TNF- α , IL-33 у групах пацієнтів з APi та БА на тлі EBV-інфекції в активній і латентній фазах (рис. 3.56-3.59).

За результатами кореляційного аналізу визначено, що на тлі активної фази EBV-інфекції у хворих на БА - зворотну кореляцію AGEs з рівнем IL-33 ($r=-0,404$) та IL-17 ($r=-0,364$) (рис. 3.58, рис. 3.59), у пацієнтів з APi - зворотну кореляцію AGEs з рівнем IL-17 ($r=-0,478$) (рис. 3.56). З літературних джерел відомо, що нерегульована активність IL-33 призводить до активації Th-2 клітин, тучних клітин, дендритних клітин, еозинофілів і базофілів, що в кінцевому рахунку призводить до підвищеної експресії цитокінів і хемокінів, які визначають алергічний запальний процес, в т.ч. БА [299]. Отримані результати опосередковано вказували на наявність «стресу AGE-RAGE» у пацієнтів з APi та БА, тобто – формування більш тяжких тканинних порушень на тлі активної фази вірусної персистенції, що підтверджувало участь вірусу в активній фазі у механізмах алергічного запального процесу. Щодо TNF- α то, незважаючи на його вищі рівні у пацієнтів як з APi, так і з БА на тлі активної порівняно з латентною фазами хронічної EBV-інфекції, кореляції між AGEs і TNF- α в обох групах були дуже слабкої сили (наприклад, БА, $r=0,154$, $p=0,442$; APi $r=0,359$, $p=0,132$) (рис. 3.57, рис. 3.60).

У пацієнтів з APi та БА на тлі хронічної EBV-інфекції в латентній фазі достовірних кореляційних зв'язків не виявлено, наприклад - у пацієнтів з БА був прямий слабкої сили ($r=0,359$), недостовірний ($p=0,132$) AGEs з TNF- α і зворотній слабкої сили ($r=0,216$), недостовірний ($p=0,077$) AGEs з IL-33.

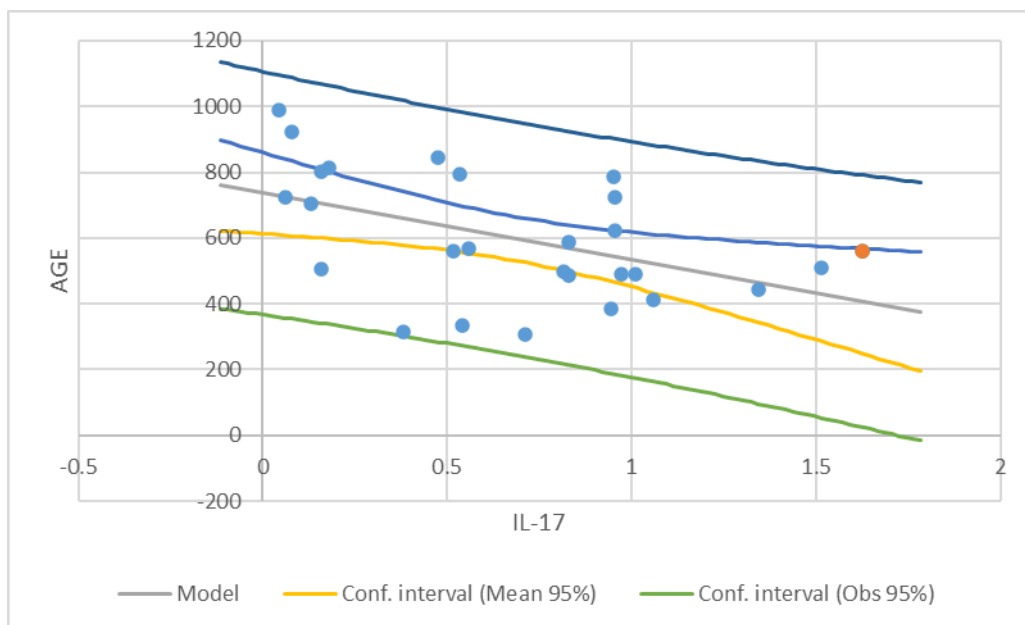


Рис. 3.56 Кореляційний взаємозв'язок AGEs з IL-17 ($r=-0,478$, $p=0,012$) у пацієнтів з АРі на тлі активної фази EBV

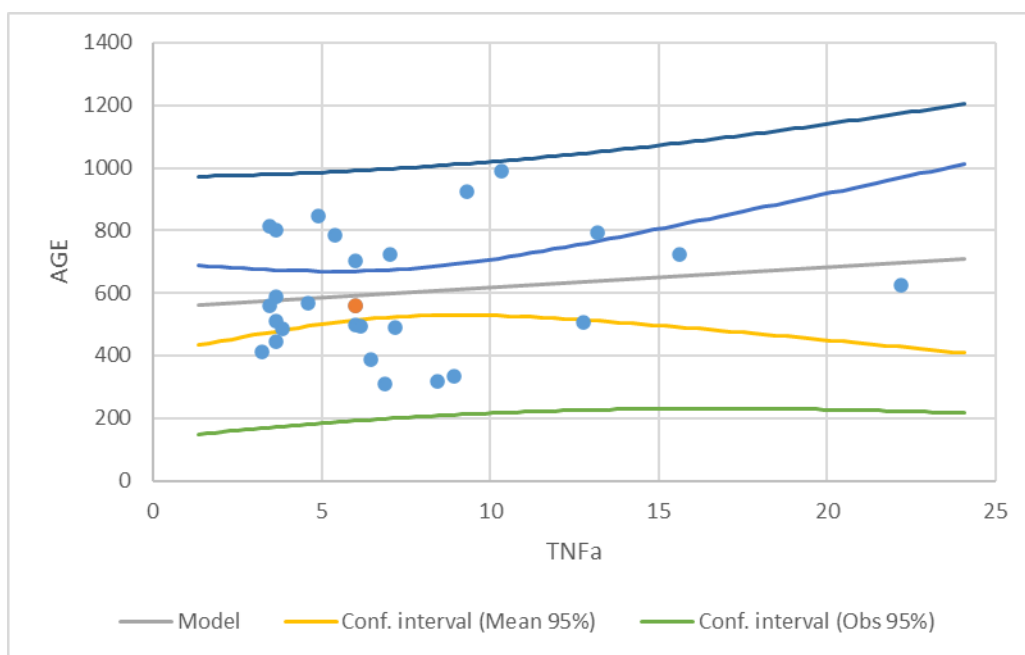


Рис. 3.57 Кореляційний взаємозв'язок AGEs з TNF- α ($r=0,154$, $p=0,442$) у пацієнтів з БА на тлі активної фази хронічної EBV-інфекції

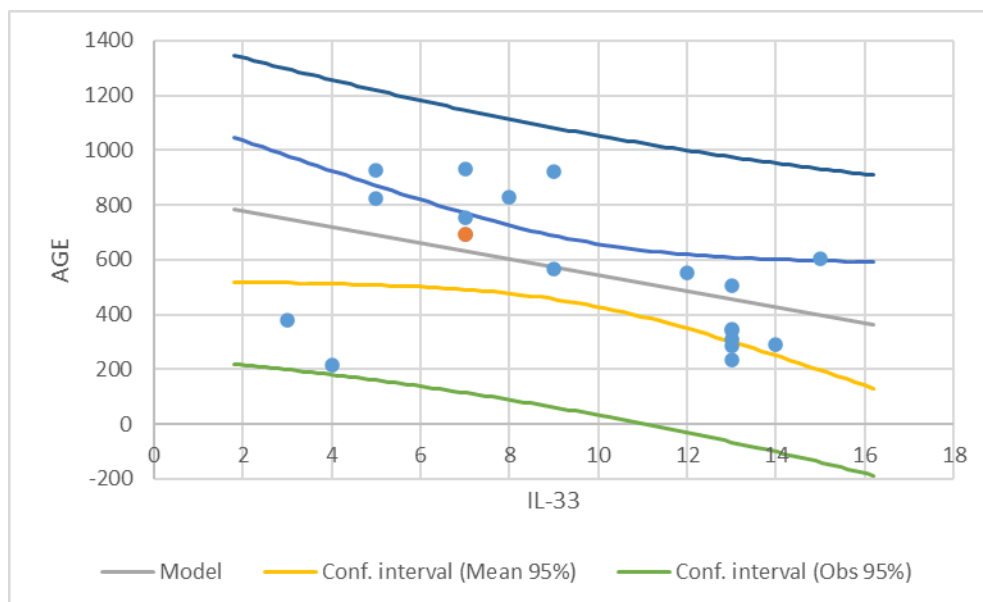


Рис. 3.58 Кореляційний взаємозв'язок AGEs з IL-33 ($r=-0,404$, $p=0,049$) у пацієнтів з БА на тлі активної фази хронічної EBV-інфекції

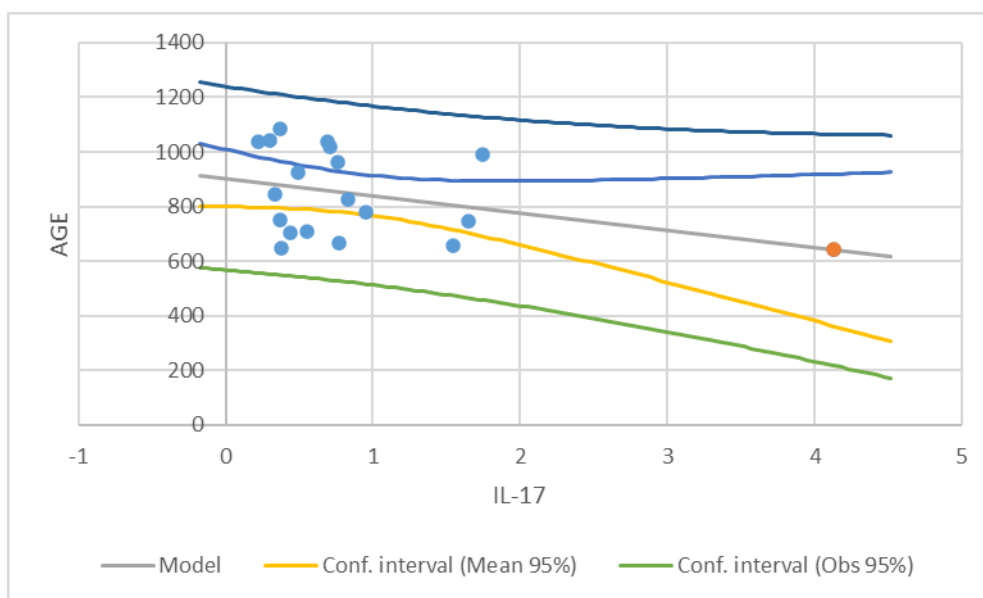


Рис. 3.59 Кореляційний взаємозв'язок AGEs з IL-17 ($r=-0,364$, $p=0,032$) у пацієнтів з БА на тлі активної фази хронічної EBV-інфекції

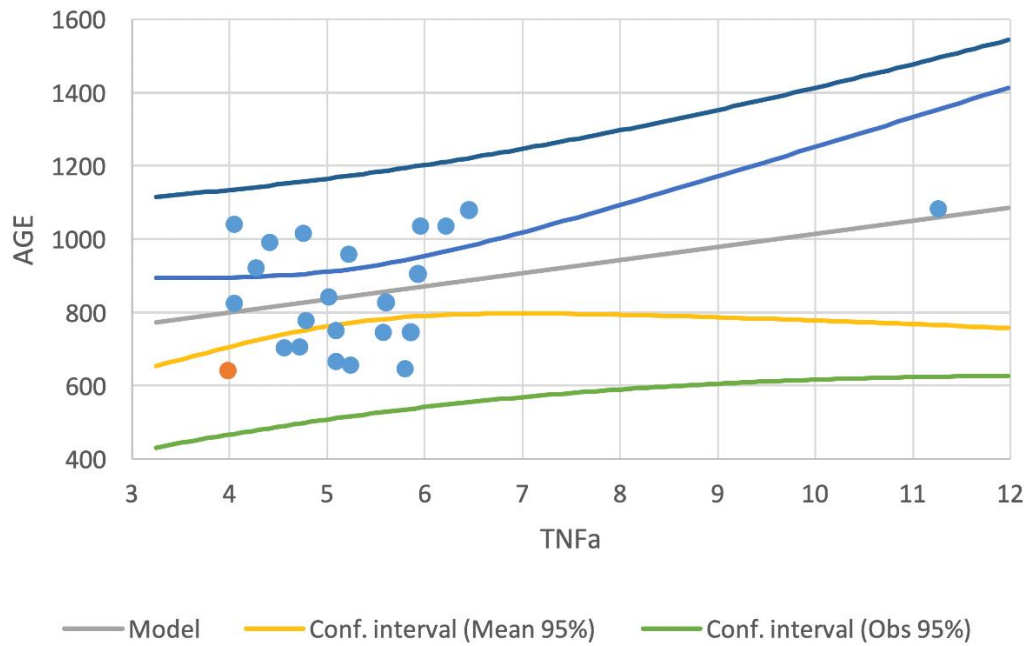


Рис. 3.60 Кореляційний взаємозв'язок AGEs з TNF- α ($r=0,359$, $p=0,132$) у пацієнтів з APi на тлі активної фази хронічної EBV-інфекції

Виявлений нами зворотній кореляційний зв'язок підтверджував нашу думку про наявність процесу взаємодії AGEs з їх рецепторами, тобто "стресу AGE-RAGE", тобто – формуванням більш тяжких тканинних порушень, що клінічно супроводжувалось симптомами БА, APi, а лабораторно – еозинофільним і гіпер-IgE синдромами, причому з вірогідно вищими показниками цього імуноглобуліну порівняно з відповідними пацієнтами на тлі латентної фази та EBV-серонегативними.

Таким чином, у хворих на APi та БА порівняно зі здоровими особами виявлено нижчі рівні AGEs. На тлі активної фази хронічної EBV-інфекції у хворих на БА рівень AGEs зворотно корелював з рівнем IL-33 ($r=-0,404$) та IL-17 ($r=-0,364$), а в пацієнтів з APi – з рівнем IL-17 ($r=-0,478$), що опосередковано вказувало на формування «стресу AGE-RAGE», тобто – формування більш тяжких тканинних порушень на тлі активної фази вірусної персистенції, що підтверджувало участь вірусу в активній фазі у механізмах алергічного запального процесу.

Результати цього підрозділу наших досліджень були висвітлені в наукових публікаціях [168], [295], [326].

3.7 Аналіз ефективності та безпечності АСІТ з урахуванням імуномодулюючої протівірусної терапії у пацієнтів з активною фазою EBV-інфекції

За даними чисельних досліджень єдиним етіологічним і патогенетичним методом лікування АХ, який володіє здатністю модифікувати природний перебіг алергопатології є АСІТ або алерговакцинація. Проведення АСІТ це тривалий процес (до 3-5 років), який вимагає періодичного моніторингу його ефективності та безпечності, а також комфорту для хворого під час її проведення.

З огляду на те, що серед групи дослідження були пацієнти з АРі та БА на тлі хронічної EBV-інфекції в активній фазі і наявністю ознак набутих імунних порушень, ми також прийняли рішення попередньо даним пацієнтам провести курс імуномодулюючої протівірусної терапії інозин пранобексом, тривалістю три місяці.

3.7.1 Вивчення ефективності терапії інозин пранобексом у пацієнтів з АРі та БА на тлі активної фази хронічної EBV-інфекції

На першому етапі виконання даного завдання ми відібрали групу в кількості 52 осіб (АРі – 32 пацієнтів, БА – 20 пацієнтів), які дали інформовану згоду на проведення курсу імуномодулюючої терапії інозин пранобексом з подальшому проведення АСІТ. Порівняльний аналіз результатів дослідження проводився за період до і після 3-х місяців лікування. За результатами нашого дослідження, 3-х місячне призначення інозин пранобексу характеризувалося достовірним зниженням EBV-асоційованих імунних порушень. Результати лікування пацієнтів з АРі наведені в таблиці 3.15.

Таблиця 3.15

Порівняльний аналіз проявів набутих імунних порушень у пацієнтів з АРі на тлі активної фази хронічної EBV-інфекції до і після лікування інозин пранобексом, n=32

Скарги	До лікування	Після лікування	Значення р	ксі-квадрат
Часті ГРЗ (8 і більше разів/рік)	32 (71,9%)	2 (6,25%)	<0,001	52,65
Тривалий субфебрилітет	21 (65,6%)	3 (9,37%)	<0,001	34,50
Біль голови і запаморочення	24 (75,0%)	4 (12,5%)	<0,001	39,91
Біль у суглобах і м'язах	19 (59,4%)	6 (18,7%)	<0,001	17,75
Біль і першіння у горлі	27 (84,4%)	8 (25,0%)	<0,001	25,16
Швидка втомлюваність	19 (59,4%)	4 (12,5%)	<0,001	24,47
Загальна слабкість	22 (68,7%)	4 (12,5%)	<0,001	35,94
Порушення когнітивних функцій	7 (21,9%)	3 (9,37%)	0,103	2,65
Порушення сну	18 (56,3%)	5 (15,6%)	<0,001	20,07

Як видно з таблиці 3.15, у пацієнтів з АРі проведений курс лікування інозин пранобексом продемонстрував хорошу клінічну ефективність, про що свідчило вірогідне зменшення проявів більшості клінічних симптомів EBV-асоційованих набутих імунних порушень. Таким чином, противірусна терапія терміном 3 місяці довела клінічну ефективність – 75,0%. Подібні результати ми спостерігали у пацієнтів з БА, в яких лікування інозин пранобексом продемонструвало клінічну ефективність – 65,0%.

Ми також виявили тенденцію до зменшення чи нормалізацію ($p=0,013$) рівня загального сироваткового IgE у 27,3% хворих на АРі (рис. 3.61) та в 21,7% хворих на БА. За нашим припущенням даний ефект пов'язаний з імуномодулюючими властивостями інозин пранобексу щодо корекції дефіциту чи дисфункцій клітинного імунітету через індукцію дозрівання і диференціювання Т-лімфоцитів і Th1-клітин з противірусною активністю, і,

навпаки, пригнічення Th2-клітиної відповіді, відповідальної за алергічні процеси.

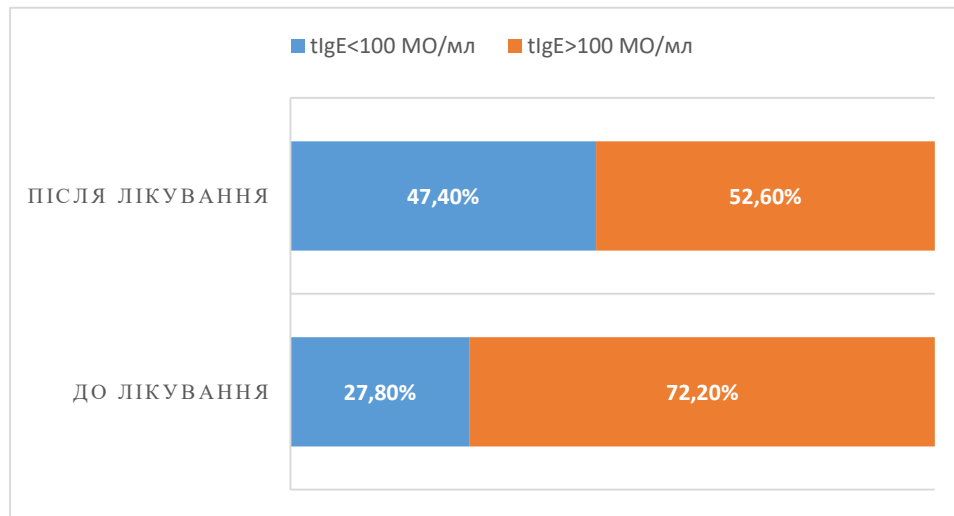


Рис. 3.61 Частота гіпер-IgE синдрому (%) до та після лікування інозин пранобексом у пацієнтів з APi на тлі хронічної EBV-інфекції

Наступним кроком нашої роботи було дослідити імунологічну ефективність противірусної терапії за змінами рівнів цитокінів IL-10, IL-12, IL-17, IL-33, TNF- α , IFN- γ у пацієнтів з APi та БА до та після лікування (табл. 3.16).

Таблиця 3.16

Порівняльний аналіз рівнів цитокінів у пацієнтів до та після 3-х місяців противірусної терапії інозин пранобексом (M \pm SD)

Цитокіни	До лікування		Після 3-х міс лікування		Здорові n=20
	БА, n=20	APi, n=20	БА, n=20	APi, n=20	
IL-12	3,11 \pm 0,42	3,63 \pm 0,38	4,68 \pm 0,63*	4,84 \pm 0,39*	4,80 \pm 0,37
IL-10	0,90 \pm 0,23	0,87 \pm 0,13	1,76 \pm 0,22*	1,61 \pm 0,34*	0,19 \pm 1,85
IFN-γ	0,48 \pm 0,11	0,51 \pm 0,18	0,92 \pm 0,19*	1,02 \pm 0,21*	2,53 \pm 0,43
IL-17	0,43 \pm 0,09	0,53 \pm 0,21	0,23 \pm 0,03*	0,31 \pm 0,04*	0,22 \pm 0,05
TNF-α	5,75 \pm 1,18	5,59 \pm 1,04	4,49 \pm 0,42	4,16 \pm 0,71	3,34 \pm 2,01
IL-33	4,64 \pm 0,68	4,33 \pm 0,79	3,94 \pm 0,28	3,71 \pm 0,50	2,09 \pm 0,12

Примітки: * – p<0,05 – порівняно з вихідними значеннями до лікування

Як видно з таблиці 3.16, ми отримали збільшення регуляторних цитокінів IL-12, IL-10 ($p < 0,05$) через три роки як при БА у 1,50 рази ($p = 0,031$) і у 1,95 рази ($p = 0,024$), відповідно, так і при АРі у 1,33 рази ($p = 0,021$) та у 1,85 рази ($p = 0,033$), відповідно.

Аналогічно, ми отримали збільшення рівня прозапального цитокіну IFN- γ , як у групі з БА у 1,91 рази ($p = 0,022$), так і в групі з АРі у 2,00 рази ($p = 0,034$). Виявлено зниження прозапального IL-17 у групі БА у 1,87 рази ($p = 0,038$), у групі АРі у 1,71 рази ($p = 0,032$). Щодо іншого прозапального цитокіну TNF- α , то за три місяці лікування ми отримали лише тенденцію до зниження цього показника у двох групах. Ми також спостерігали нормалізацію цитотоксичних клітин (CD8+, CD16+/56+) і тенденцію до нормалізації CD19+ -лімфоцитів (Додаток 7).

Кінцевим елементом оцінки ефективності лікування інозин пранобексом був аналіз числа копій EBV у біологічних середовищах пацієнтів до та після лікування. Результати дослідження наведені у таблиці 3.17.

Після лікування ми спостерігали відсутність пацієнтів з реплікацією вірусу у крові і достовірне зменшення кількості хворих з реплікацією EBV у слизовій на 36,5% ($p < 0,001$), а в слині на 57,7% ($p < 0,001$) порівняно з рівнем до лікування.

Таблиця 3.17

Вивчення ефективності терапії інозин пранобексом за даними молекулярно-генетичних досліджень у хворих на АРі та БА на тлі активної фази хронічної EBV-інфекції, n=52

Середовище		До лікування n=52	Після лікування n=52	Значення p
Кров	виявлено	2 (3,84%)	0 (0,0%)	0,154
Слина	виявлено	43 (82,7%)	13 (25,0%)	<0,001
Слизова	виявлено	26 (50,0%)	7 (13,5%)	<0,001

Виділення вірусу одночасно у двох біологічних середовищах виявили в 5 (9,61%) осіб. Таким чином, трьох місячний курс лікування інозин пранобексом продемонстрував хорошу противірусну ефективність – 74,1%. На тлі вираженого зменшення клінічних проявів EBV-асоційованих набутих імунних порушень можна вважати, що 30 (57,7%) пацієнтів з АХ перейшли в латентну фазу хронічної EBV-інфекції: хворих на АРі – 19 осіб, хворих на БА – 11 осіб.

3.7.2 Дослідження клінічної ефективності і безпеки АСІТ за ВАШ

На другому етапі виконання хворі на АРі, БА проходили курс АСІТ. Проведено порівняльну оцінку ефективності та безпеки АСІТ у АСІТ у 82 хворих на АРі (n=44), БА (n=38). Зауважимо, що в кожену із груп дослідження входили пацієнти з АРі та БА на тлі хронічної EBV-інфекції в латентній фазі, пацієнти з латентною фазою після курсу противірусної терапії і EBV-серонегативні хворі. Контрольну групу склали 28 відповідних пацієнтів з АРі (n=20) та БА (n=8) на тлі латентної фази EBV-інфекції, які отримували лише медикаментозну терапію (контроль).

Відповідно до способу введення алерговакцини, хворих на АРі та БА поділили на групи: хворі на АРі (23 осіб) та БА (22 осіб), які отримували СЛІТ, хворі на АРі (21 осіб) та БА (16 осіб) - отримували СКІТ. групи: 1 група - 48 (52,7%) хворих на АРі та БА, які отримували СЛІТ, 2 група - 43 (47,3%) хворих на АРі та БА отримували СКІТ.

АСІТ різними способами введення рекомендували пацієнтам з наявністю мажорних компонентів (висока ефективність) або мажорних+мінорних компонентів (середня ефективність). Зауважимо, АСІТ не назначали пацієнтам лише з мінорними компонентами і, заздалегідь – низькою ефективністю лікування, тобто більшою мірою пацієнтам з кропив'янкою, пов'язаною із сенсibilізацією полькальцинами і профілінами. Таким чином, використовуючи компонентну алергодіагностику на етапі виявлення справжньої сенсibilізації у пацієнтів з АХ, сенсibilізованих до різних груп респіраторних алергенів, ми

прогнозували ефективність АСИТ до її призначення: для 75 (91,4%) хворих - ймовірна висока ефективність, а для 7 (8,60%) осіб - середня.

Найчастіше пацієнти на СЛІТ отримували Суміш алергенів трав, КДП і дерев, а четверо осіб отримували по дві вакцини (Суміші трав і КДП, суміші трав і дерев) за рекомендованою схемою: до обіду і після обіду. Аналогічно, як і у випадку приймання СЛІТ, пацієнти на СКІТ найчастіше отримували суміш алергенів трав, КДП і дерев з них четверо осіб отримували по дві вакцини (суміші трав і КДП, КДП і дерев) за відповідною схемою. Пацієнти на АСИТ і групи порівняння отримували відповідну протоколам медикаментозну терапію. При необхідності для контролю респіраторних симптомів призначалися антигістамінні препарати 2-го покоління, інгаляційні бета-агоністи, ІГКС та антилейкотрієнові препарати.

Ефективність терапії визначалася за допомогою оцінки клінічних симптомів із використання шкали ВАШ. Результати трьохрічної оцінки клінічної ефективності СЛІТ і СКІТ за показниками ВАШ подано в Додатку 8. Як видно з Додатку 8, використання СЛІТ і СКІТ характеризувалося достовірним зниженням оцінки симптомів за шкалою ВАШ, $p < 0,05$. Зокрема, при аналізі верхніх назальних симптомів нами відзначалося достовірне зниження оцінки за ВАШ при використанні СЛІТ з 34,0 мм (24,0;50,0) на початку лікування до 10,0 мм (6,0;16,0) через 36 місяців терапії ($p = 0,0003$).

Схожа картина виявлялась і при використанні СКІТ: 32,5 мм (20,0;52,3) до початку лікування проти 9,0 мм (5,0;15,0) через 36 місяців терапії, $p = 0,0002$ (рис.3.62 А).

Водночас достовірної різниці щодо оцінки за ВАШ верхніх назальних симптомів між групами дослідження на усіх етапах оцінювання нами не спостерігалось ($p > 0,05$). Що стосується верхніх неносових симптомів, то на тлі проведення СЛІТ і СКІТ ми також виявили достовірне їх зниження на 36 тижні спостереження порівняно з вихідним рівнем: з 35,0 мм (25,0;44,0) до 11,0 мм (9,0;14,0), $p = 0,0003$ та з 34,5 мм (25,0;45,0) до 11,0 мм (7,0;13,0), $p = 0,0004$, відповідно (рис.3.70). Достовірної різниці оцінки верхніх неносових симптомів

за ВАШ при проведенні СЛІТ і СКІТ на усіх етапах спостереження ($p>0,05$) не спостерігалось (рис. 3.62 Б).

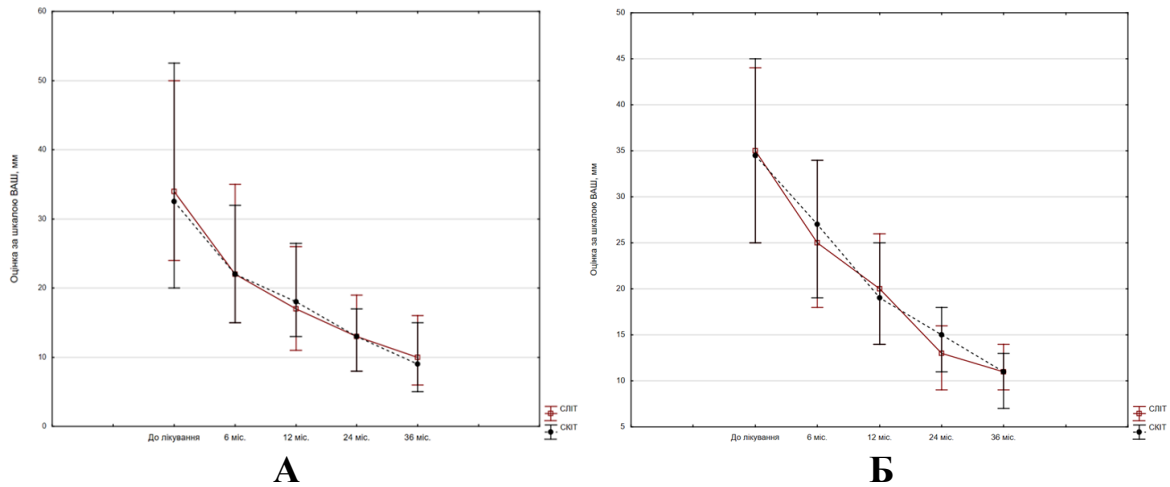


Рис. 3.62 Результати оцінки верхніх назальних (А) та неносових (Б) симптомів за шкалою ВАШ у пацієнтів з АРі, які отримували СЛІТ (n=23) і СКІТ (n=21)

При аналізі оцінок нижніх симптомів за ВАШ у пацієнтів з БА, застосування СЛІТ і СКІТ також характеризувалося достовірним зниженням даної алергосимптоматики: з 29,5 мм (24,0;37,0) до 10,0 мм (8,0;13,0), $p=0,0001$, та з 31,5 мм (22,0;37,0) до 10,0 мм (8,0;13,0), $p=0,0001$, відповідно. Як і при верхніх симптомах, достовірної різниці у динаміці оцінки нижніх симптомів за ВАШ залежно від способу введення АСІТ не спостерігалось (рис. 3.63).

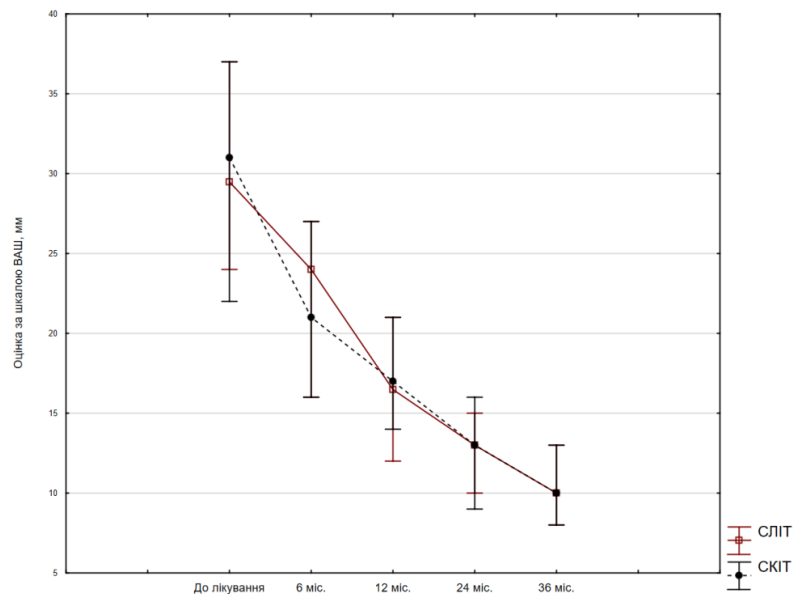


Рис. 3.63 Результати оцінки нижніх симптомів за шкалою ВАШ у пацієнтів з БА, які отримували СЛІТ (n=22) і СКІТ (n=16)

Про ефективність використання АСІТ щодо оцінки нижніх симптомів у пацієнтів з БА свідчать і дані інструментальних досліджень (показники спірометрії і FeNO). Якщо до початку АСІТ середні показники ОФВ1,% склали $66,1 \pm 2,44\%$ та $68,4 \pm 1,53\%$, то після 36 місяців – $75,8 \pm 4,8\%$ ($p=0,034$) та $71,4 \pm 3,9\%$ ($p=0,028$) (при СЛІТ і СКІТ, відповідно). Подібна різниця була і при оцінці показників FeNO: до лікування – $27,3 \pm 5,4$ та $27,5 \pm 4,8$, а після 3-х років АСІТ $19,7 \pm 6,2$ ($p=0,034$) і $18,9 \pm 3,3$ ($p=0,041$) (при СЛІТ і СКІТ, відповідно).

Нами проведена оцінка безпеки терапії у пацієнтів, що перебували на СЛІТ і СКІТ, яка вважається особливо важливою складовою будь-якого призначеного препарату. Визначено, що пацієнти з АРі та БА, відповідно, у $82,6\%$ і $81,8\%$ при СЛІТ, у $76,1\%$ і $81,3\%$ при СКІТ оцінили перенесення терапії як «добра переносимість». Інші пацієнти з АРі та БА оцінили перенесення терапії як «дуже хороша». Безпеку оцінювали, реєструючи всі побічні реакції, пов'язані з імунотерапією. За весь час спостереження не було зареєстровано системних реакцій; локальні побічні реакції типу А спостерігалися на етапі збільшення дози у $8,69\%$ хворих на АРі та $9,09\%$ хворих БА при СЛІТ і в $13,0\%$ пацієнтів з АРі та в $12,5\%$ хворих на БА при СКІТ. Важливим фактором ефективності АСІТ було також й те, що на 2-му році проведення алерговакцинації незалежно від способу введення у пацієнтів групи СЛІТ і СКІТ відмічалась тенденція до зменшення частоти респіраторних інфекційних захворювань, особливо в осінньо-зимовий період. На 3-му році ми спостерігали вірогідно в $3,34$ ($p=0,004$) для пацієнтів з БА і $3,70$ ($p=0,019$) рази для пацієнтів з АРі менше випадків респіраторних інфекційних захворювань. Даним фактом можна продемонструвати профілактичне значення алерговакцинації щодо попередження розвитку інфекцій верхніх дихальних шляхів, причому незалежно від способу введення препаратів.

Таким чином, проведення порівняльного аналізу алергічних симптомів за шкалою ВАШ продемонструвало достовірне зменшення усіх алергічних

симптомів впродовж 3-х років проведення АСІТ за двома способами введення алерговакцин – як СЛІТ, так і СКІТ, що вказувало на правильний діагностичний підхід, позитивний клінічний ефект, безпечність і профілактичну здатність незалежно від способу введення вакцин у пацієнтів з АРі та БА.

Зважаючи на відсутність достовірної різниці при використанні СЛІТ і СКІТ у подальшому ми об'єднали даних пацієнтів з АРі та БА у групу АСІТ (Додаток 9).

Загалом, ми не спостерігали достовірної різниці щодо оцінки верхніх назальних симптомів за ВАШ при проведенні АСІТ і симптоматичної терапії на 6 місяці лікування (22,0 мм (15,0;23,0) проти 25,0 мм (16,8;42,3), $p=0,091$). Водночас, уже починаючи з 12 місяця лікування (18,0 мм (12,0;26,0) проти 26,0 мм (17,0;37,0), $p=0,021$), на 24 місяці (13,0 мм (8,0;19,0) проти 23,0 мм (14,8;34,0), $p=0,009$) та на 36 місяці спостереження (9,0 мм (5,0;15,0) проти 25,5 мм (17,8;37,0), $p=0,001$) статистична різниця щодо оцінки за шкалою ВАШ між групами дослідження виявлялась достовірною (рис. 3.64А).

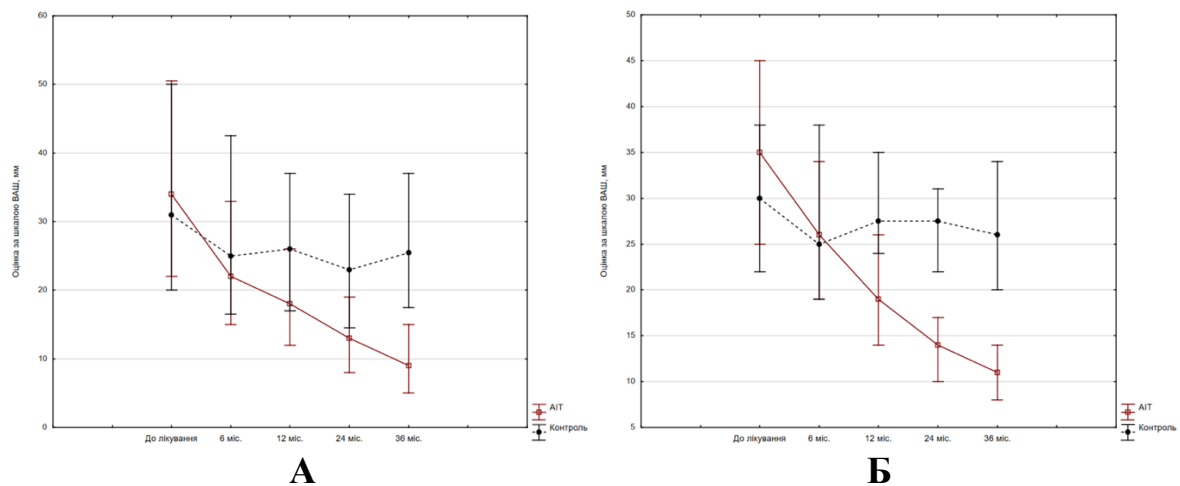


Рис. 3.64 Результати оцінки верхніх назальних (А) та неносових симптомів (Б) за шкалою ВАШ у пацієнтів з АРі, які отримували АСІТ (n=44) і контрольної групи (n=20)

Схожа динаміка продемонстрована також стосовно верхніх неносових симптомів у (рис. 3.64Б). Так, на 6 місяці спостереження достовірної різниці щодо оцінки за ВАШ між групами дослідження не спостерігалось (26,0 мм

(19,0; 34,0) проти 25,0 мм (19,0; 38,0), $p=0,121$). Надалі, на 12 місяці спостереження проведення АСІТ характеризувалося достовірно нижчою оцінкою симптомів за ВАШ порівняно з симптоматичною терапією (19,0 мм (14,0; 26,0) проти 27,5 мм (24,0; 35,0), $p=0,041$). На 24 та на 36 місяці спостереження відзначалося подальше зниження оцінки нижніх неносових симптомів за ВАШ, тоді як у контрольній групі достовірної динаміки не визначалось. Загалом, на 36 місяці спостереження проведення АСІТ у пацієнтів з АРі характеризувалося достовірно нижчою оцінкою за ВАШ порівняно з контрольною групою (11,0 мм (8,0; 14,0) проти 26,0 мм (20,0; 34,0), $p=0,003$).

При оцінці нижніх симптомів у пацієнтів з БА, як і в попередніх випадках при АРі, на 6 місяці спостереження достовірної різниці між групами дослідження не виявлялось (22,0 мм (16,0; 27,0) проти 21,5 мм (17,0; 27,3), $p=0,392$) (рис. 3.65). Однак, уже починаючи з 12 місяця, проведення АСІТ характеризувалося достовірно нижчою оцінкою за ВАШ порівняно з контрольною групою (17,0 мм (13,0; 21,0) проти 24,0 мм (18,8; 30,3), $p=0,035$), причому максимальною різниця між групами виявлялася на 36 місяці спостереження (10,0 мм (8,0; 13,0) проти 24,5 мм (19,0; 28,0), $p=0,013$).

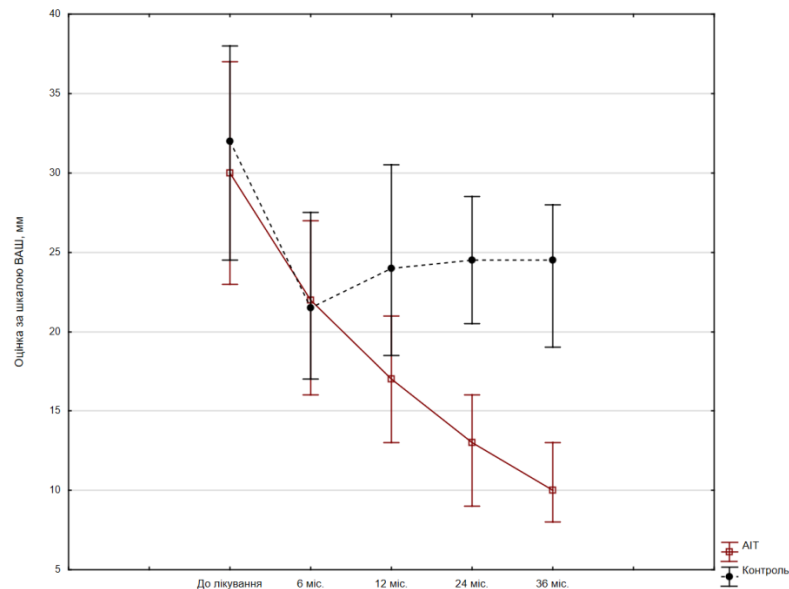


Рис. 3.65 Результати оцінки нижніх симптомів за шкалою ВАШ у пацієнтів з БА, які отримували АСІТ ($n=38$) і контрольної групи ($n=8$)

Як сказано вище, ми спостерігали достовірне покращення показників спірометрії і FeNO на 3-му році алерговакцинації у групах, незалежно від способу введення препарату, що не виявлялось у контрольній групі. Зокрема, дані показники у контрольній групі були наступними: ОФВ1 – $68,4 \pm 2,44\%$ до лікування і $65,5 \pm 2,6\%$ – на тлі 3-х річної симптоматичної терапії. Щодо показника NO – як біомаркера запальних захворювань дихальних шляхів [357], то виявлене вірогідне підвищення його середніх значень від $26,5 \pm 6,6$ до лікування проти $28,0 \pm 5,4$ після 36 місяців, що вказувало на підсилення запальних процесів у нижніх дихальних шляхах, $p=0,045$.

3.7.3 Комбінована оцінка ефективності АСІТ

За рекомендаціями ЕААСІ не менш важливими критеріями для оцінки ефективності АСІТ є й інші показники [204]. У нашій роботі було виконано порівняльний аналіз за трьома запропонованими у позиційному документі критеріями: загальна оцінка симптомів, потреба у медикаментах і комплексне оцінювання пацієнтами свого клінічного стану і потреби у споживанні медикаментозних препаратів до та після 3-х річного курсу у групах пацієнтів з АРі та БА (табл. 3.18).

Таблиця 3.18

Комбінована оцінка ефективності алерген-специфічної імунотерапії: загальна оцінка симптомів, потреба в медикаментах, комплексна оцінка

Параметри оцінки	АРі, n=44			БА, n=38		
	До	Після 3-х років	p	До	Після 3-х років	p
Загальна оцінка симптомів, Ме (Q ₂₅ ;Q ₇₅)	2,5 (2,3;2,7)	0,7 (0,5;1,0)	0,0053	2,5 (2,3;2,6)	0,6 (0,5;0,9)	0,0041
Медикаментозна оцінка, Ме (Q ₂₅ ;Q ₇₅)	2,0 (2,0;3,0)	1,0 (0,0;2,0)	0,0024	2,0 (2,0;3,0)	1,0 (0,0;2,0)	0,0021
Комплексна оцінка симптомів + Медикаментозна оцінка, Ме (Q ₂₅ ;Q ₇₅)	4,7 (4,5;5,5)	1,8 (1,0;2,5)	0,0026	4,6 (4,5;5,5)	1,7 (1,0;2,5)	0,0023

Як видно з таблиці 3.18 за три роки проведення АСІТ ми спостерігали достовірне зниження показників загальної оцінки симптомів у групі пацієнтів, які отримували АРі 2,5 (2,3; 2,7) бали проти 0,7 (0,5;1,0) балів ($p=0,0053$) і БА – 2,5 (2,3; 2,6) бали проти 0,6 балів ($p=0,0041$). Аналогічно достовірною динамікою визначена і для критерію медикаментозної потреби: для групи АРі 2,0 (2,0;3,0) бали проти 1,0 (0,0; 2,0) балів ($p=0,0024$) і БА – 2,0 (2,0; 3,0) бали проти 1,0 (0,0;2,0) балів ($p=0,0021$). Відповідні результати продемонстровані і для комплексної оцінки: для групи АРі 4,7 (4,5; 5,5) бали проти 1,8 (1,0; 2,5) балів ($p=0,0026$) і БА – 4,6 (4,5; 5,5) бали проти 1,7 (1,0; 2,5) балів ($p=0,0023$).

Прикладом зниження потреби прийому препаратів було те, що якщо пацієнти на АСІТ з БА отримували на початку терапії Будесонід-інтелі в дозі 200,0 мкг по 2 інгаляції двічі на добу, то вже наприкінці першого року АСІТ дозу зменшили до 50,0 мкг по 2 інгаляції на добу, а на третьому році потреба у препараті була 50,0 мкг один раз на добу, або взагалі не потребували. Подібно було у пацієнтів, які отримували Пульмікорт: до лікування по 200,0 мкг по 2 інгаляції двічі на добу, на другому році лікування – 200,0 по одній/дві інгаляції раз на добу, на третьому році – по 100,0 мкг по одній/дві інгаляції раз на добу. На відміну від них, пацієнти контрольної групи впродовж трьох років дослідження потребували постійного купування приступів БА відповідними препаратами у високих дозах (Будесонід-інтелі 200,0 мкг і Пульмікорт 200,0 мкг по дві інгаляції двічі на добу). Стосовно антилейкотрієнових та антигістамінних препаратів, то лише пацієнтам, які перебували на АСІТ ці препарати були відмінені повністю.

На нашу думку повернення симптомів БА та АРі у пацієнтів контрольної групи пов'язано з прихильністю їх до проведеної лише медикаментозної терапії, яка зазвичай не триває більше 6-12 місяців, з поганим комплаєнсом до тривалої терапії, а також великою кількістю пацієнтів з ко-або полісенсibiliзацією, особливо з сенсibiliзацією до КДП. Відтак, з однієї сторони пацієнти мали труднощі з належним контролем над експозицією алергенів КДП, а з іншої

сторони кліматичні умови у період проведення дослідження (зима-весна 2018-2020 років) характеризувались відповідним накладанням сезонів полінації низки пилкуючих рослин (наприклад, граб-береза, 2020). Відтак, сукупність цих факторів призводила до повернення симптомів захворювання.

Результати комбінованої оцінки ефективності у пацієнтів з АРі та БА підтверджували дані, отримані при оцінці за ВАШ. Це вказувало на можливість використання комбінованої оцінки ефективності як альтернативи оцінки за ВАШ.

3.7.4 Дослідження ефективності АСІТ за показниками якості життя

На сьогоднішній день існує необхідність приділяти більше уваги дослідженням щодо оцінки рівня якості життя (від англ. *quality of life*, QOL) пацієнтів з АХ, особливо після лікування. Впровадження поняття «QOL» у практику соматичної медицини можна вважати значним прогресом порівняно з традиційною тенденцією до зосередження виключно на хворобі та її симптомах. Крім того, медичні аспекти QOL визначають не тільки стан здоров'я пацієнтів, але й стан соціального, матеріального, інтелектуального та психічного благополуччя тощо [298]. Рекомендації щодо необхідності оцінки ефективності АСІТ за якістю життя були надані і в позиційному документу ЕААСІ [204].

Тому ми вирішили проаналізувати дослідження ефективності АСІТ за показниками якості життя пацієнтів з АРі (СЛІТ, 23 осіб) (СКІТ, 21 осіб) до та після 3-х років проведення АСІТ на основі спеціалізованої анкети MiniRQLQ і порівняти показники з пацієнтами, які приймали лише симптоматичну терапію (n=19) (Додаток 10).

Як видно з Додатку 10, при аналізі даних опитувальника MiniRQLQ ми спостерігали позитивні зміни показників QOL у групі АСІТ, що вказувало на її ефективність порівняно із контрольною групою на симптоматичній терапії. Надійне зниження таких показників, як загальний стан, активність, назальні/очні симптоми спостерігалось у пацієнтів групи АСІТ як після 1-го

($p < 0,05$), так і 3-го років лікування ($p < 0,01$). Більшість пацієнтів цієї групи відзначали значне полегшення фізичного та психоемоційного стану, оскільки зменшення клінічних симптомів дозволяло їм тривалий час керувати автомобілем, відвідувати спортивні секції, активно виконувати повсякденні обов'язки тощо. Водночас у пацієнтів групи АСІТ із полісенсібілізацією спостерігалась лише тенденція до поліпшення таких показників, як практичні проблеми та інші симптоми після 1-го року лікування ($p > 0,05$). Цей факт обумовлений загостренням симптомів під час піку сезону пилювання відповідних рослин. Крім того, у декількох пацієнтів у період 1-го року АСІТ спостерігалися часті респіраторні вірусні захворювання і вони змушені були тимчасово припиняти АСІТ. Ще у шести пацієнтів були вимушені перерви у прийомі АСІТ через фінансові труднощі у придбанні алерговакцини. Проте, після 3-х років проведення АСІТ зазначені показники значно покращилися ($p < 0,01$, $p < 0,05$, відповідно).

У пацієнтів контрольної групи після 1-го року симптоматичної терапії ми також спостерігали покращення клінічних показників, а саме назальних, очних ($p < 0,05$) та інших ($p < 0,01$) симптомів. Решту показників на початковому етапі лікування мали лише незначну тенденцію до покращення ($p > 0,05$). Пацієнти контрольної групи відзначали, що клінічні прояви алергії загострювались у зимовий період через перебування більшою мірою у закритих приміщеннях, а також у сезон пилювання рослин (залежно від погодних умов) і контролювались лише завдяки відповідній симптоматичній терапії. У цій групі 11 пацієнтів спостерігали незначне зменшення клінічних симптомів, пов'язаних із тимчасовою зміною місця проживання (перебування на морському узбережжі під час піку сезону пилювання); пацієнти із сенсібілізацією до КДП і домашніх тварин сумлінно дотримувались рекомендацій стосовно гігієни робочих місць і побутових приміщень; утримувались від контакту з домашніми тваринами, одна пацієнтка покращила умови проживання (переїзд до нового помешкання без грибкового ураження).

Однак, після 3-х років терапії ми не спостерігали позитивних змін показників QOL у контрольної групи осіб ($p > 0,05$), а дев'ять пацієнтів даної групи відмічали погіршення свого стану (клінічні симптоми зі сторони верхніх дихальних шляхів суттєво загострилися, з'явилася задуха), а, відтак – потреба частіше приймати симптоматичну терапію, в т.ч. з додаванням бронхолітичних препаратів. Відмітимо й те, що 12 пацієнтів контрольної групи прийняли позитивне рішення щодо АСІТ у майбутньому.

Таким чином, суттєве покращення показників QOL після АСІТ за даними опитника MiniRQLQ вказувало на високу ефективність цього методу терапії у пацієнтів з АР.

3.7.5. Дослідження ефективності АСІТ за змінами рівнів цитокінів ІЛ-27 та ІЛ-33

У пошуку нових біомаркерів ефективності АСІТ, ми досліджували рівні цитокінів ІЛ-27 та ІЛ-33 (табл. 3.20). Виявлено, що ІЛ-27 може пригнічувати різні типи запалення і протидіяти синтезу ІЛ-2, що пояснювало його широкі супресивні ефекти. ІЛ-27 пригнічував Th17 клітинні відповіді і потенціював індукцію ІЛ-10 [298-299]. Щодо ІЛ-33, то за даними опрацьованої нами літератури повідомлялось, що ІЛ-33 є специфічним лігандом трансмембранного ST2L та індукує виробництво цитокінів Th2-лімфоцитами. Натомість, сигналізація ІЛ-33 з секреторним ST2 має антагоністичний ефект на Th2 клітини [300-301].

У нашому дослідженні ІЛ-27 мав лише тенденцію до підвищення у групі СЛІТ ($p = 0,098$) і СКІТ ($p = 0,135$) і, навпаки, до пониження у групі симптоматичної терапії ($p = 0,144$). Відповідно до літературних даних слідувало очікувати зниження рівня ІЛ-33 за три роки лікування. Саме так ми й отримали при АСІТ, однак без статистичної різниці, причому як у групі СЛІТ ($p = 0,239$) і СКІТ ($p = 0,307$). У пацієнтів, що знаходились три роки на симптоматичній терапії рівень ІЛ-33 мав, навпаки, тенденцію до зростання ($p = 0,101$).

Дані результати навели нас на думку, проаналізувати динаміку змін цитокінів ІЛ-33 та ІЛ-27 залежно від верифікованого діагнозу у групі, які знаходились на АСІТ (незалежно від способу введення вакцин) (рис. 3.66-3.67).

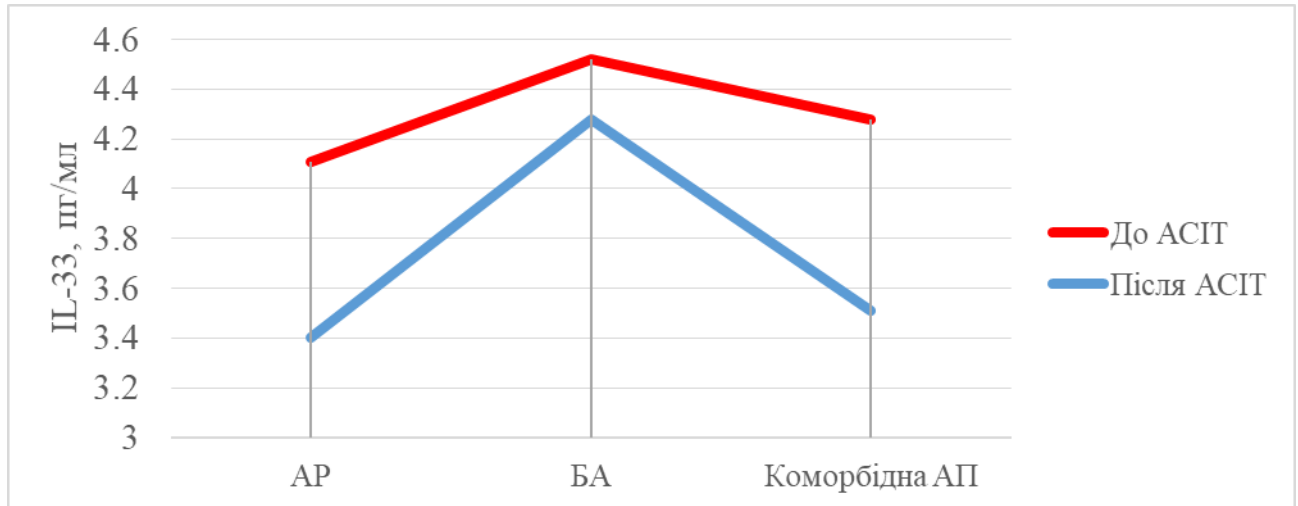


Рис. 3.66 Дисперсійний однофакторний аналіз залежності рівня ІЛ-33 від діагностованих АХ через три роки проведення АСІТ ($F(3, 161)=5,0093$, $p=0,00240$)

Як бачимо з рисунку 3.65, проведення АСІТ у пацієнтів з АРі характеризувалося достовірно нижчим рівнем ІЛ-33 порівняно з пацієнтами з БА ($p<0,05$). Більше того, провівши детальний аналіз поосібної динаміки рівня ІЛ-33, ми виявили, що у пацієнтів з БА ІЛ-33 майже не змінювався впродовж лікування, а в пацієнтів коморбідною алергопатологією (АРі+БА) мав тенденцію до зменшення. На підставі виявлених фактів і опрацьованої нами літератури, ми припустили, що підвищені рівні ІЛ-33 можуть вказувати на хронізацію алергічного запального процесу у нижніх дихальних шляхах, який клінічно проявлявся у вигляді персистуючої БА. Оскільки за три роки АСІТ рівень ІЛ-33 мав тенденцію до зменшення на тлі покращення клінічної симптоматики у пацієнтів з БА (за ВАШ і QOL), то з метою отримання високої

ефективності АСІТ і досягнення тривалої клінічної ремісії, ми запропонували пацієнтам з БА продовжити АСІТ на термін до 4-5 років.

У свою чергу, тенденція до зростання ІЛ-33 у групі пацієнтів на симптоматичній терапії вказувала на стійке утримання запального процесу, що узгоджувалось з клінічною симптоматикою. Як описано вище – дев'ять пацієнтів групи на симптоматичній терапії відмічали погіршення свого стану (клінічні симптоми загострилися і з'явилася задуха), а, відтак – потреба частіше приймати симптоматичну терапію, в т.ч. з додаванням бронхолітичних препаратів.

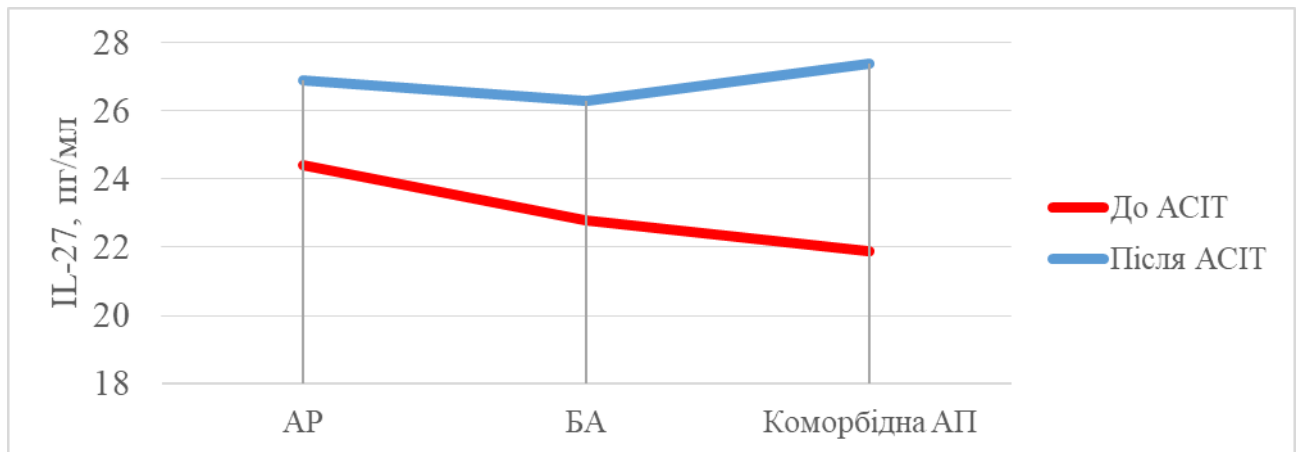


Рис. 3.67 Дисперсійний однофакторний аналіз залежності рівня ІЛ-27 від діагностованих АХ через три роки проведення АСІТ ($F(3, 161)=0,244$, $p=0,371$)

Стосовно ІЛ-27 (рис. 3.67), то тенденція до підвищення у групі АСІТ не залежала від діагностованих АХ ($p<0,05$) і вказувала на поступове пригнічення алергічного запального процесу. І, навпаки, зниження рівнів цього цитокіну у групі на симптоматичній терапії демонструвало підсилення прозапальних механізмів формування АХ.

Таким чином, виявлена нами лише позитивна тенденція у контексті ефективності АСІТ рівнів ІЛ-27 вказує на зменшення алергічного запального процесу у групах СЛІТ і СКІТ порівняно з групою на симптоматичній терапії. Однак дослідження рівнів ІЛ-27 не може використовуватись у ролі біологічних маркерів ефективності АСІТ. Підвищені рівні ІЛ-33 у пацієнтів з АХ вказують

на хронізацію запальних процесів у нижніх дихальних шляхах, що клінічно відображається симптомами персистуючої БА. Динаміка рівнів ІЛ-33 після 3-х років АСІТ у пацієнтів з БА може виступати критерієм тривалості терапії.

3.7.6. Дослідження ефективності АСІТ за рівнями загального сироваткового ІgЕ

З метою оцінки імунологічної ефективності АСІТ проведено порівняльний аналіз рівнів загального ІgЕ (за ІФА) до та через три роки після лікування у 40 пацієнтів з АРі, та в 22 пацієнтів з БА, які проходили лікування. Результати дослідження у пацієнтів з АРі представлені на рисунку 3.68.

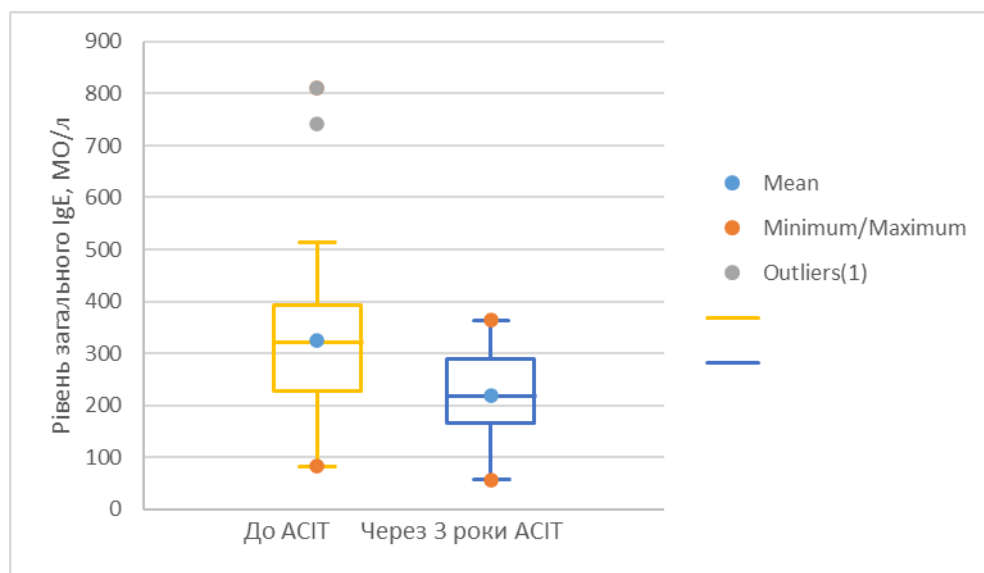
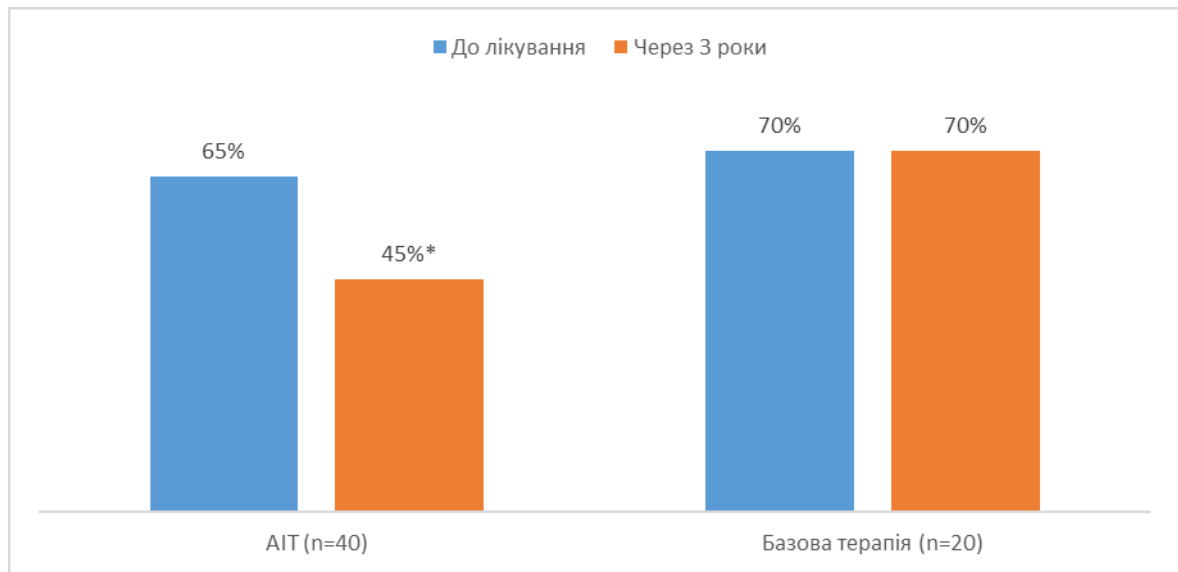


Рис. 3.68 Результати порівняльного аналізу рівнів загального ІgЕ до та після 3-х років АСІТ у пацієнтів з АРі (n=40)

Згідно з отриманими даними, нами виявлено достовірне зниження цього показника за три роки АСІТ з $323,6 \pm 156,5$ МО/л до $219,2 \pm 80,8$ МО/л, $p=0,001$ (рис. 3.69). Загалом, підвищений рівень загального ІgЕ до проведення АСІТ виявлявся у 26 (65,0%) пацієнтів. Однак, після трьохрічної АСІТ підвищення цього показника було у 18 (45,0%) пацієнтів з АРі, що не співвідносилось з показниками покращення клінічної симптоматики. Подібні дані отримані і в

пацієнтів з БА. До проведення АСІТ у 15 (68,2%) хворих на БА був підвищений рівень IgE, а після терапії спостерігався в 11 (50,0%) хворих.



Примітки: * - $p=0,012$ – порівняно з частотою до лікування

Рис. 3.69 Частота випадків підвищеного рівня IgE (%) до та через три роки у пацієнтів з АРі на АСІТ і базовій терапії

Стосовно пацієнтів на симптоматичній терапії, то достовірного зниження частоти випадків підвищеного рівня IgE у даних осіб як з АРі, так і з БА не спостерігалось (АРі - 14 (70,0%) випадків проти 14 (70,0%), $p=0,927$) (рис. 3.69). Зокрема, у групі хворих на АРі спостерігалась динаміка зниження загального IgE ($316,5 \pm 164,3$ МО/л проти $263,3 \pm 108,7$ МО/л, $p=0,234$) за три роки лікування, однак без достовірної різниці. А поосібний аналіз результатів дослідження показав, що середній рівень загального IgE мав тенденцію до зниження саме за рахунок пацієнтів з АРі на тлі активної фази EBV-інфекції, які попередньо проходили курс протівірусної терапії.

Таким чином, показана недостатня діагностична значимість визначення рівнів загального сироваткового IgE як біомаркерів імунологічної відповіді на АСІТ.

3.7.7 Дослідження ефективності АСІТ за рівнями sIgE до мажорних компонентів і співвідношенням sIgE/IgE

Для оцінки зміни синтезу специфічних IgE до причинно-значущих мажорних алергенів за 3-х період проведення АСІТ був проведений порівняльний аналіз їх рівнів у 12 осіб.

Серед них: вісім пацієнтів з полісенсibiliзацією, які приймали по дві алерговакцини (по четверо пацієнтів з групи СЛІТ і СКІТ), двоє осіб з полісенсibiliзацією, які приймали одну вакцину та двоє з моносенсibiliзацією до КДП і дерев. Зауважимо, що 9 (75,0%) осіб з цієї групи були пацієнти з БА. На підставі проведеного аналізу були отримані наступні дані, представлені в таблицях 3.19 та 3.20.

Таблиця 3.19

Описова статистика для концентрації sIgE до алергенів КДП до початку і після 3-х років АСІТ

Етап	n	Мінімум, kUA/l	Q ₂₅ , kUA/l	Медіана, kUA/l	Q ₇₅ , kUA/l	Максимум, kUA/l	W*, p до і після 3 р АІТ
rDer p 1 (>0,1 kUA/l)							
До АСІТ	8	3,2	13,4	20,1	27,5	35,4	17, p=0,016
3 рік АСІТ	8	1,2	9,2	13,8	19,0	24,4	
rDer p 2 (>0,1 kUA/l)							
До АСІТ	8	3,7	12,2	19,4	26,1	35,7	17, p=0,016
3 рік АСІТ	8	2,2	9,4	15,2	23,2	29,5	
rDer f 1 (>0,1 kUA/l)							
До АСІТ	8	3,1	8,5	13,2	17,7	22,5	21, p=0,008
3 рік АСІТ	8	2,6	5,9	6,8	11,6	18,3	
rDer f 2 (>0,1 kUA/l)							
До АСІТ	8	0,7	5,9	9,4	20,1	32,7	17, p=0,031
3 рік АСІТ	8	0,2	4,4	7,0	15,0	24,5	

*W – сума середніх рангів Вілкоксона

P - статистична ймовірність

Результати вказують, що клінічна ефективність АСІТ, визначена за показниками ВАШ і комбінованої оцінки підтверджувалась позитивними серологічними показниками – зменшенням синтезу sIgE до мажорних компонентів респіраторних алергенів.

Таблиця 3.20

Описова статистика для концентрації sIgE до пилоквих алергенів до початку і після 3-х років АСІТ

Етап	n	Мінімум, kUA/l	Q ₂₅ , kUA/l	Медіана, kUA/l	Q ₇₅ , kUA/l	Максимум, kUA/l	W*, p до і після 3 р АІТ
rPhl p 1 (>0,1 kUA/l)							
До АСІТ	6	4,9	8,2	11,6	15,7	31,1	21, p=0,031
3 рік АСІТ	6	0,3	5,4	7,7	10,5	20,8	
rBet v 1 (>0,1 kUA/l)							
До АСІТ	7	2,5	9,2	15,7	21,1	30,3	28, p=0,016
3 рік АСІТ	7	0,8	6,5	11,1	14,9	21,5	

*W – сума середніх рангів Вілкоксона

P – статистична ймовірність

Результати вказують, що клінічна ефективність АСІТ, визначена за показниками ВАШ і комбінованої оцінки підтверджувалась позитивними серологічними показниками – зменшенням синтезу sIgE до мажорних компонентів респіраторних алергенів.

Також проведений порівняльний аналіз співвідношення sIgE до мажорних компонентів і загального сироваткового IgE у 12 осіб (за даними мультиплексного дослідження) до початку АСІТ і через три роки лікування (табл. 3.21).

З таблиці 3.21 видно, що незважаючи на вірогідне зменшення рівнів sIgE до усіх мажорних компонентів алергенів, різниця у співвідношенні sIgE/IgE до та після лікування виявлена лише для 50,0% компонентів алергенів Der p 1 (p=0,035), Der f 1 (p=0,045), Bet v 1 (p=0,041). Поосібний аналіз даних продемонстрував, що саме в пацієнтів з моносенсibiliзацією до КДП і дерев

виявлено вірогідну різницю у співвідношенні sIgE/IgE до та після трьохрічної АСІТ. Оскільки серед цих пацієнтів була більшість хворих нп БА з полісенсibiliзацією, то наші рекомендації щодо продовження АСІТ до 4-5 років, особливо пацієнтам з БА, були доречними.

Таблиця 3.21

Порівняльний аналіз співвідношення специфічних IgE до загального IgE, n=12

Показник	До АСІТ, МО/л	Після 3-х р. АСІТ	Відношення sIgE/IgE		p
			До АСІТ	Після 3-х р. АСІТ	
Der p 1	19,4±3,5	12,1±4,3	0,06±0,02	0,04±0,01	0,035
Der p 2	18,3±6,1	14,9±5,2	0,06±0,01	0,05±0,01	0,109
Der f 1	13,5±4,6	6,5±3,6	0,04±0,01	0,02±0,01	0,045

Продовження таблиці 3.21

Der f 2	9,6±4,1	6,9±3,1	0,03±0,004	0,02±0,01	0,101
Phl p 1	12,4±3,6	7,5±2,4	0,04±0,01	0,03±0,01	0,082
Bet v 1	14,9±8,2	8,9±3,8	0,05±0,01	0,03±0,01	0,041
tIgE	307,2±151,2	294,1±104,4			

Таким чином, проведення 3-х місячного курсу противірусної терапії інозин пранобексом у дозі 50 мг/кг маси в імунокомпрометованих осіб з АХ на тлі активної фази хронічної EBV-інфекції продемонструвало клінічну (71,9% - АРі, 65,0% - БА), противірусну (74,1%) та імуномодулюючу ефективність.

АСІТ у хворих на АХ з латентною фазою хронічної EBV-інфекції продемонструвала високу ефективність, на що вказували: регресія клінічних симптомів за критеріями ВАШ і комбінованої оцінки; покращення якості життя за MiniRQLQ ($p < 0,01$); профілактична ефективність (зменшення в 3,52 випадків ГРЗ); добра переносимість у 79,0% випадках; безпечність (13,4% випадків локальних реакцій типу А) і зниження рівнів sIgE до мажорних компонентів алергенів ($p < 0,05$). Динаміка рівня ІІ-33 після 3-х років лікування може слугувати критерієм тривалості курсу АСІТ у пацієнтів з БА. Вірогідне зменшення рівнів sIgE до мажорних компонентів алергенів можуть виступати

маркером ефективності АСІТ, однак через дороговартістність методу даний критерій для рутинної практики може бути вибіркоким. Динаміку співвідношення між sIgE/IgE можна рекомендувати для визначення тривалості проведення АСІТ у полісенсibilізованих пацієнтів і в з коморбідною алергопатологією. Визначення рівнів загального IgE не несуть достовірної діагностичної значимості як біомаркерів імунологічної відповіді на АСІТ.

Результати цього підрозділу наших досліджень були висвітлені в наукових публікаціях [302-319].

Висновки до розділу 3.

1. Поширеність хронічної EBV-інфекції серед хворих на АХ становила 89,6%, з них в активній фазі – 48,9%, більшою мірою серед жінок (56,9%), мешканців сільської місцевості (69,1%), частіше у 3,22 рази в осіб з ускладненим алергічним анамнезом. У хворих на АХ на тлі активної фази EBV-інфекції виявлені клінічні та імунологічні прояви вторинних імунних порушень і більше виражений симптомокомплекс, характерний для АХ: при БА - в 1,77 рази частіше прояви утрудненого дихання, в 1,48 разів – кашлю; в 1,17 разів еозинофілія в крові, при АР - в 1,19 разів частіше підвищений рівень еозинофілів у назоцитограмі. Кількість хворих з підвищеним рівнем загального IgE порівняно з хворими на тлі латентної фази вірусної персистенції була більша в 1,41 рази.

2. На підставі результатів мультиплексного визначення специфічних IgE сформовані молекулярні профілі хворих на АХ на тлі хронічної EBV-інфекції західних областей України, порівняльний аналіз яких продемонстрував подібність за більшістю компонентів алергенів, за винятком частішої ($p < 0,05$) поширеності серед пацієнтів Львівської області мажорного компоненту домашніх тварин (Fel d 1), а в пацієнтів інших західних областей – частіше мажорних компонентів цвілевих грибків (Alt a 1), КДП (Der p 11) і мінорних компонентів злакових трав (Phl p 7, Phl p 12). Молекулярний профіль сільського населення характеризувався частішою ($p < 0,05$) поширеністю компонентів

злакових трав і бур'янів (Phl p 2, Phl p 1, Art v 1), цвілевих грибків (Alt a 1) і КДП (Der p 1, Der p 11) порівняно з мешканцями міст, у яких частіше ($p < 0,05$) виявлена сенсibilізація до компонентів домашніх тварин (Fel d 1).

3. На основі аналізу молекулярних профілів виокремлено регіональні молекулярні ендотипи перебігу різних нозологій АХ, створено прогностичні моделі персоніфікованого ризику формування АРп, АРі та БА на тлі активної фази EBV-інфекції.

4. Порівняльний аналіз діагностики сенсibilізації до респіраторних алергенів *in vivo* (ШПТ) та *in vitro* (мультиплексне визначення sIgE) продемонстрував для багатокомпонентного тесту - високу точність визначення екстрактів і компонентів респіраторних алергенів (чутливість - 100% специфічність - 90%), для ШПТ відносно екстрактів алергенів за тестом *in vitro* чутливість складала 95,4%, специфічність 98,8%. Визначено сильний прямий кореляційний зв'язок між результатами алергодіагностики за двома методами як в цілому, так і за окремими екстрактами алергенів ($p < 0,001$, $r = 0,942778$). При виконанні ШПТ гіперергічна реактивність шкіри частіше виявлена у хворих на АХ з активною фазою вірусної персистенції порівняно з латентною ($p = 0,379$) і EBV-серонегативними хворими ($p = 0,204$).

5. Вплив EBV на імунозалежні механізми перебігу АРі та БА був більше виражений в активній фазі хронічної EBV-інфекції порівняно з латентною: в активній фазі вірусної персистенції виявлені вищі рівні вірусних miR-BART-13 ($p < 0,01$) і miR-BART-15, причому рівень BART-15 у хворих на БА був в 1,91 рази вищим ($p = 0,01$), ніж у відповідних хворих на АРі. Рівень BART-13 у хворих на БА в активній фазі був вищим у $2,9 \cdot 10^1$ рази ($p = 0,0001$) порівняно з хворими на АРі та зворотно корелював з показниками ОФВ1 ($r = -0,391$) і прямо корелював з рівнями загального IgE ($r = 0,287$).

6. У хворих на АРі та БА вплив EBV на імунозалежні механізми перебігу цих АХ проявлявся різновекторними змінами рівнів miR-155 і miR-146a залежно від фаз вірусної персистенції. У хворих на АРі та БА на тлі активної фази хронічної EBV-інфекції концентрація прозапальної miR-155 була більшою

($p < 0,001$) відповідно у 71,6 і 81,3 разів порівняно з латентною фазою та відповідно в 1,33 та 1,53 разів ($p < 0,001$) порівняно з EBV-серонегативними хворими. Натомість, у хворих з латентною фазою рівень miR-155 був, відповідно в 42,9 і 55,8 разів меншим порівняно з EBV-серонегативними ($p < 0,001$). У хворих на APi та БА на тлі хронічної EBV-інфекції в активній фазі рівні антизапальної miR-146a були вищими відповідно в 2,39 і 2,71 рази, а в латентній - відповідно в 2,15 і 2,46 разів порівняно з серонегативними хворими ($p < 0,01$).

7. У хворих на APi та БА незалежно від фази персистенції вірусу виявлено дисбаланс цитокінового профілю з більш значущими змінами на тлі активної фази хронічної EBV-інфекції, що проявлялись підвищеними рівнями IL-1 β – відповідно, в 1,21 і 1,27 рази, IL-17 – відповідно, в 2,69 і 2,33 рази та зниженням вмісту IL-12 – відповідно, в 1,23 та 1,29 рази, IL-10 – відповідно, в 1,53 та 1,66 рази порівняно з EBV-серонегативними хворими ($p < 0,05$) і супроводжувались зворотною кореляцією miR-146a з IL-12 (APi, $r = -0,445$ і БА, $r = -0,239$). У хворих на БА концентрація IL-33 була вищою в 1,24 рази порівняно з хворими на APi та в 1,28 разів порівняно з EBV-серонегативними хворими ($p < 0,05$), виявлена пряма кореляція miR-155 з IL-33 ($r = 0,234$). У хворих на APi та БА з латентною фазою EBV-інфекції зміни цитокінового профілю були менше виражені та проявлялись підвищенням IL-17 – відповідно, в 1,85 і 1,69 рази та зниженням IL-10 – відповідно, в 1,34 та 1,46 рази порівняно EBV-серонегативними особами ($p < 0,05$); рівень miR-146a зворотно корелював з IFN- γ (AP, $r = -0,335$ і БА, $r = -0,198$, відповідно).

8. У всіх хворих на APi та БА порівняно зі здоровими особами рівні AGEs у сироватці крові були нижчими: відповідно, у 2,39 рази та в 14,8 разів в активній фазі, в 2,03 рази та в 12,3 разів в латентній фазі хронічної EBV-інфекції, в 1,38 рази та в 3,43 рази в EBV-серонегативних хворих. На тлі активної фази хронічної EBV-інфекції у хворих на БА рівень AGEs зворотно корелював з рівнем IL-33 ($r = -0,404$) та IL-17 ($r = -0,364$), а в пацієнтів з APi – з

рівнем IL-17 ($r=-0,478$), що опосередковано вказувало на формування «стресу AGE-RAGE».

9. Проведення 3-х місячного курсу протівірусної терапії інозин пранобексом у дозі 50 мг/кг маси в імунокомпрометованих осіб з АРі та БА на тлі активної фази хронічної EBV-інфекції продемонструвало клінічну (відповідно - 71,9% та 65,0%), протівірусну (74,1%) та імунологічну ефективність. АСІТ у хворих на АРі та БА з латентною фазою хронічної EBV-інфекції продемонструвала високу ефективність, на що вказували: регресія клінічних симптомів за критеріями ВАШ і комбінованої оцінки; покращення якості життя за MiniRQLQ ($p<0,01$); профілактичну ефективність; добру переносимість; безпечність і зниження рівнів sIgE до мажорних компонентів алергенів ($p<0,05$).

РОЗДІЛ 4

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Базуючись на результатах чисельних епідемічних досліджень у напрямку алергології у позиційних документах European Environment and health information system (ENHIS), 2007, European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI), 2019, American Academy of Allergy, Asthma & Immunology (AAAAI), 2013 відзначено, що однією з важливих проблем у галузі охорони здоров'я є стрімке поширення АХ, які займають четверте місце в світі, поступаючись серцево-судинним, онкологічним захворюванням і травматизму, а, відтак їм надають «епідемічний» статус [53, 229, 284, 321]. У різні роки дослідники Пухлик Б.М. (2008), Гайдучик Г.А. (2019), Кайдашев І.П. (2020), Дитятковська Є.М. (2019), Чопяк В.В. (2020) та інші стверджували, що актуальність проблеми АХ не лише через неухильне зростання, але й ранній початок, високий поліморфізм клінічних проявів, значний ризик тяжких системних реакцій, загальне погіршення якості життя пацієнтів, а також недосконалість підходів до діагностики, лікування і реабілітації хворих на АХ [34, 46, 307, 357].

Як свідчить проведений нами огляд літератури, вивчено в царині алергології немало, однак ціла низка питань залишаються відкритими. На думку фахівців Зайков С., Феценко Ю.І., Дитятковська Є.М., Чопяк В.В., Беш Л.В. має місце недостатня інформованість населення щодо симптомів, способів лікування і необхідності раннього виявлення АХ [3, 4, 18, 23, 79]. Сьогодні в наукових колах широко обговорюються питання необхідності та діагностичної значимості сучасних *in vitro* багатокомпонентних досліджень, а також надійності тестів *in vivo*, виконаних стандартизованими тест-системами. На часі також пошук нових прогностичних біомаркерів формування і перебігу АХ, що дозволить спрогнозувати їх розвиток вже на ранніх етапах, запобігти тяжким ускладненням тощо; вивчення питань ефективності, профілактичної значимості нових алерговакцин і безпечності різних способів їх введення, а також маркерів моніторингу ефективності та тривалості проведення алергенімунотерапії тощо.

Тотожні у своїй актуальності є питання впливу інфекційних чинників на формування і перебіг АХ. Низка вірусів як тригерів алергопатології має тверду доказову базу. Зокрема, в роботах R. L. Bergmann (1994), Геппе Н.А. (2013) та інших доведено провідну роль у запуску АХ респіраторних вірусів. Проте щодо імунотропного герпесвірусу 4 типу – Епштейна-Барр – питання є недостатньо вивченими, а отримані на сьогодні нечисельні результати є предметом дискусій у наукових колах. Так, п'ятнадцятирічні дослідження (з 1987 по 2002 роки) японських вчених під керівництвом Reiko Okudaira (2005) показали, що серед дітей зі зниженими титрами специфічних до EBV антитіл відмічалось зростання поширеності алергії [107]. Група Saghafian-Hedengren та ін. (2009) констатували, що лише відтерміноване первинне інфікування EBV може сприяти значному росту алергопатології [121]. У роботах Чернишової О. Є. та співавторів (2015, 2016) виявлено тенденцію до легкого перебігу БА при герпесвірусних інфекціях, а середньотяжкого і тяжкого – при хламідофільній і/або мікоплазмовій інфекціях [115-116]. Натомість, достовірні дані асоціативного зв'язку EBV і АХ отримали Calvani (1997), Sidorchuk (2003, 2004), Okudaira R. (2005), Wark P.A. (2005), Caubet (2011 p.) [20, 22, 107, 111]. Недостатньо вивчено роль EBV в імунозалежних механізмах формування і перебігу АХ. Зауважимо й те, що не лише офіційна статистика АХ в Україні далека від реальної, а за даними О.В. Виговської та інших (2016) – немає обов'язкової реєстрації захворюваності на герпесвірусні інфекції, в т.ч. EBV, тому істинна кількість хворих також невідома [108].

Тож з метою вивчення впливу EBV на імунні та імунозалежні механізми перебігу АХ, оптимізації діагностики АХ з використанням мультиплексного визначення специфічних IgE та стандартизованих екстрактів для шкірних проб і підвищення ефективності лікування АХ на тлі хронічної EBV-інфекції залежно від фази вірусоносійста шляхом застосування імуномодулюючої терапії нами були сформовані завдання, які потребували глибинних досліджень і є вкрай актуальними.

Наукова робота проводилась відповідно до поставлених завдань. У різних алергологічних центрах чотирьох західних областей України проходили

обстеження 858 хворих із попередньою стратифікацією за наявністю алергічної симптоматики. У групу для подальшого дослідження увійшло 365 дорослих осіб, з них 150 (41,1%) жінок і 215 (58,9%) чоловіків, вік яких складав $32,4 \pm 7,5$ років (від 18 до 52 років). Проаналізовано анамнестичні, клінічні, лабораторні та інструментальні дані пацієнтів і на підставі існуючих міжнародних рекомендацій і протоколів МОЗ України в пацієнтів діагностовано: АРп – 34,0%, АРі – 30,7%, БА – 15,9%, АД – 12,6%, кропив'янка – 20,8%. Коморбідна алергопатологія склала 12,0% випадків.

Усім 365 пацієнтам з АХ проведено шкірне тестування екстрактами респіраторних алергенів. Виявлено позитивні ШПТ у 347 (95,0%) осіб: у 252 (69,0%) полісенсibiliзація, у 95 (26,0%) – моносенсibiliзація. Отримані нами дані узгоджуються з даними М. Pinart (2014), V. Siroux (2018), де біля 70% дітей і дорослих були сенсibiliзовані до більш ніж однієї групи алергенів [320-321]. Нами також виявлено, що у 18 (5,0%) пацієнтів результати ШПТ були негативними, причому найчастіше серед пацієнтів з АД (18,6%), кропив'янкою (12,9%). Результати щодо АД загалом є меншими за описані в консенсусних документах EAACI, AAAAI/PRACTALL (2006, 2016), де зазначено, що біля 35% пацієнтів із середньою та тяжкою формами АД є сенсibiliзовані до харчових або/та аероалергенів [211, 230]. Виявлену нами розбіжність можна пояснити тим, що ШПТ ми виконували лише екстрактами респіраторних алергенів, відтак дані пацієнти потребували дообстеження. Щодо кропив'янки, то 13,0% негативних ШПТ до екстрактів аероалергенів ще раз підтверджували наше припущення про можливу сенсibiliзацію пацієнтів до харчових алергенів, а з іншого боку, можна було б припустити наявність у пацієнтів іншої патології, яка могла супроводжуватись симптоматичною кропив'янкою. Даним пацієнтам запропоновано пройти додаткові дослідження.

Як у полі-, так і в моносенсibiliзованих осіб превалювали пилкові (85,7%, 37,9% відповідно), побутові (58,3%, 31,6%, відповідно) та епідермальні (52,0%, 17,9%, відповідно) і меншою мірою грибкові (27,4%, 12,6%, відповідно) алергени. Превалювання пилкових алергенів у західному регіоні України підтверджується дослідженнями групи Беш Л.В., Новікевич С.З.

(2014). Автори зазначили також, що за останні роки сенсibilізація пилковими алергенами помітно збільшилася [23].

За даними літератури та нашими спостереженнями, для пацієнтів із клінічними проявами алергії визначення вмісту загального сироваткового IgE отримало дуже широке поширення в Україні та світі загалом. Разом з тим діагностична цінність тесту є неоднозначною та істотно варіює залежно від проявів алергії. Так у роботі 2011 року авторів Liu FT та інших показано, що збільшення концентрації загального IgE в крові спостерігалось у 80-85% пацієнтів дитячого віку з АД [351]. У деяких пацієнтів були надзвичайно високі рівні загального IgE (більше 1000 kU/l), що згідно з дослідженням групи Eigenmann P.A. збільшували ризик формування тяжкого АД, розвитку полісенсibilізації, ризику анафілаксії, порівняно з пацієнтами, у яких рівень загального IgE був менше 1000 kU/l [1, 74]. Водночас, у дослідженні Tschopp JM у пацієнтів з АР відзначалася низька чутливість діагностичного показника рівнів загального IgE (44%) [324]. У попередньо проведеному нами дослідженні серед практично здорових осіб підвищений рівень IgE зустрічався в 43,1% осіб [75, 273]. На думку більшості авторів, для діагностики різних типів АХ постає необхідність детального збору анамнезу, клінічних особливостей і виявлення алерген-специфічних IgE.

У нашій роботі серед 365 пацієнтів з АХ загальний IgE був вище вікової норми у 241 (66,0%) осіб, з середніми значеннями $387,3 \pm 155,4$ kU/L (від 110 до 1254,4 kU/L). У 34,0% хворих на АХ рівень загального IgE був у межах нормальних показників, в т.ч. на тлі позитивних ШПТ, що відображало лише формування алергії за IgE-залежним механізмом та узгоджувалось з думкою більшості про його неінформативність для діагностики різних типів АХ.

Наступним нашим кроком було проаналізувати поширеність хронічної EBV-інфекції серед пацієнтів з АХ і їх клініко-лабораторні особливості. За даними проведених серологічних і молекулярно-генетичних досліджень виявили, що серед 365 пацієнтів поширеність EBV склала 89,6 %, з них у 160 (48,9%) осіб виявлена активна, а в 167 (51,1%) латентна фази хронічної EBV-інфекції, причому більшою мірою серед осіб жіночої статі і мешканців

сільської місцевості. Серонегативних до EBV було 38 (10,4%) осіб. Відповідно до цих даних пацієнтів з АХ розділили на три групи. Загалом наші дані узгоджуються з більшістю наукових досліджень, де інфікованість серед дорослого населення за різними даними складала від 85,3% до 97,9% і більшою мірою виявлялась серед жінок із соціально незахищених верств населення [108, 325].

За даними порівняльного аналізу анамнестичних, клінічних, лабораторних та інструментальних даних у 3-х групах пацієнтів з АХ виявлено, що у хворих з АХ і активною фазою EBV-інфекції частіше в 1,71 рази були симптоми утрудненого дихання, в 1,48 разів кашлю і в 1,36 разів стиснення у грудній клітці, частіше в 1,17 разів еозинофілія в крові та в 1,19 разів у назоцитогамі, в 1,41 рази частіше гіпер-IgE синдром з рівнем загального сироваткового IgE $345 \pm 153,9$ МО/мл у 79,4% осіб, частіше обтяжений сімейний алергоанамнез порівняно з пацієнтами з латентною фазою, сенсibilізація більшою мірою до екстрактів КДП і пилку трав і прояви EBV-асоційованих набутих імунних порушень. Стосовно IgE, ми отримали розбіжність з ранніми дослідженнями Calvani та ін. (1997), які виявили, що серед дітей до 3-х років з високим рівнем IgE та клінічними симптомами atopії була менша частка EBV-серопозитвних осіб [20]. Однак, наші дані узгоджуються з роботами Okudaira R. та ін. (2005), де описані позитивні кореляції між маркерами перенесеної EBV-інфекції та рівнями загального та специфічних IgE [107]. А в роботах Caroline Nilsson, Saghafian-Hedengren та ін. показано, що саме інфікування EBV після дворічного віку пов'язане з більшим ризиком IgE-сенсibilізації, тобто відтерміноване первинне інфікування EBV може сприяти значній поширеності алергії з гіпер-IgE-синдромом [117, 121]. Відтак, виявлені розбіжності можна пояснити віковими особливостями функціонування імунної системи, адже наше дослідження проходило серед дорослих пацієнтів. Власне за даними проф. Чоп'як В.В. та ін. виявлено, що у дорослих хворих з хронічною EBV-інфекцією в активній фазі частіше виявлялись комбіновані імунодефіцитні порушення за лімфоцитарно-фагоцитарним типом, ускладнені у 18% гіпер-IgE-синдромом, а в

низки пацієнтів рівень загального IgE становив понад 3000 МО /мл часто без явних клінічних проявів алергопатології в анамнезі [18].

Таким чином, серед наших пацієнтів визначена висока інфікованість EBV (89,6%), а в 48,9% вірус був в активній фазі. Виявлені нами певні особливості анамнестичних, клінічних, лабораторних та інструментальних даних в аналізованих групах хворих на АХ вказували на високу ймовірність участі EBV в імунних та імунозалежних механізмах перебігу АХ.

Наступним завданням нашої роботи було дослідження особливостей молекулярних профілів алергенів у резидентів західних областей України на тлі хронічної EBV-інфекції з використанням мультиплексного визначення специфічних IgE. Порівняльний аналіз молекулярних профілів сенсibilізації проводили у 263 осіб з різними АХ. Серед них резиденти Львівської (163 особи), Тернопільської (42 особи), Волинської (28 осіб) та Івано-Франківської (30 осіб) областей. Зазначені вище чотири області згідно із районуваннями України, розробленим М. І. Долішнім (1997), О.І. Шаблій (2000 р.), В. Баштанник (2000 р.), входять до Західного макрорегіону України з подібними клімато-географічними характеристиками [276-278].

Дослідження регіональних особливостей молекулярних профілів проводилось у багатьох країнах і описано в роботах R.Valenta (2011), U. Darsow (2014), O. Cavkaytar (2014), D. Posa, S. Perna (2017), D. Posa, S. Hofmaier (2017), F. Cipriani та ін. (2018), PM Matricardi (2019) та інших [83, 87, 89, 92, 94, 210, 235]. Науковці акцентують увагу на гетерогенності визначених профілів і важливості таких досліджень для визначення, у першу чергу, компонентів-прогностичних маркерів перебігу різних нозологій АХ у конкретному регіоні.

Аналіз загальних результатів багатокомпонентних досліджень показав: моносенсibilізація виявлена у 82 (31,2%), полісенсibilізація у 163 (62,0%), а в 18 (6,8%) – не виявлено жодної сенсibilізації. Наші дані узгоджуються з роботами Bousquet PJ (2010), Miguere M (2014), висновком яких було те, що серед дорослих пацієнтів найчастіше виявлялась полівалентна сенсibilізація, що призводила до труднощів у виборі АСІТ. Рівень загального сироваткового IgE (за ALEX) у більшості (63,5 %) пацієнтів був підвищений у середніх

значеннях $372,3 \pm 174,1$ kU/L і коливався у межах (від 119 до 1225,6 kU/L). У 16 (6,10%) з негативними результатами рівень загального IgE був також підвищеним. Цей факт можна пояснити тим, що збільшення загального сироваткового IgE може спостерігатись при паразитарній інвазії, аутоімунних, онкологічних, імунодефіцитних процесах тощо [273].

Виявлено, що у західних областях України найпоширенішими джерелами алергенів були злакові трави (66,2%/71,0%), КДП (45,4%/48,0%), весняні дерева (33,7%/36,0%), відповідно, групи білків – Beta-Expansin, Expansin, NPC 2, PR 10. При порівнянні результатів багатокomпонентних алергодосліджень резидентів Львівської області з іншими західними областями України (Тернопільська, Івано-Франківська, Волинська) за більшістю компонентів алергенів виявлено подібність, за винятком більшої у 1,47 рази поширеності серед пацієнтів Львівської області компонентів Fel d 1, а в пацієнтів інших західних областей частіше у 1,70 рази компонентів Alt a 1, в 4,44 рази Der p 11, у 2,79 рази Phl p 7 та в 2,21 рази Phl p 12. Цікаво, що моносенсибілізація до Der p 23 виявлена у 6,7% пацієнтів Львівської області і в 5% пацієнтів інших західних областей України, що підтверджує рекомендації Weghofer M. (2013), Soh W.T. (2015) про необхідність включення цього алергену в екстракти для ШПТ і діагностичних чіпів для компонентних досліджень [327, 328].

За даними Riccio AM (2016) на профіль алергенної сенсibilізації можуть впливати умови проживання (побуту, праці, харчової поведінки тощо) [95]. Оскільки у мешканців міста і сільської місцевості дані умови відрізняються, ми вирішили провести порівняльний аналіз молекулярних профілів пацієнтів з АХ залежно від місця проживання: мешканці Львова – 68 (41,7%) осіб, мешканці сільської місцевості Львівської області – 95 (58,3%). Виявили, що молекулярний профіль сільського населення порівняно з мешканцями міст характеризувався низкою відмінностей, а саме вірогідно частішою на 10,9% поширеністю Phl p 1, на 11,0% – Phl p 2, на 12,70% – Art v 1, на 12,70% – Alt a 1, в 1,17 рази – Der p 1 та в 2,17 рази – Der p 11. Натомість, у міських мешканців частіше виявлені – на 8,30% Lol p 1, на 7,60% Fel d 1. Отже умови проживання

впливали на формування алергенної сенсibilізації, що необхідно враховувати у розробці профілактичних рекомендацій для відповідних пацієнтів.

Оскільки серед 263 пацієнтів з АХ, яким виконували багатокомпонентні дослідження, були 113 (42,9%) осіб з активною, 129 (49,0%) осіб з латентною фазами хронічної EBV-інфекції і 21 (7,90%) EBV-серонегативних осіб, нами проведено порівняльний аналіз молекулярних профілів алергенів у цих групах. Визначено, що відсутність чи наявність хронічної EBV-інфекції незалежно від фази персистенції вірусу не впливала на молекулярний профіль сенсibilізації.

Отже, молекулярний профіль резидентів західних областей України характеризувався низкою особливостей, які необхідно враховувати при складанні аеробіологічного прогнозу для пацієнтів, розробці профілактичних рекомендацій покращення способу життя в напрямку запобігання загострень АХ, формування ускладнень і поширення алергії загалом, а також економічної стратегії щодо закупівлі алерговакцин з урахуванням регіональних потреб. Наявність хронічної EBV-інфекції не впливала на формування молекулярного профілю сенсibilізації пацієнтів з АХ.

Як сказано вище, в наші дні дослідниками активно ведеться пошук алергенних компонентів – маркерів формування АХ [233]. У нашій роботі ми також вирішили проаналізувати регіональні молекулярні ендотипи перебігу конкретної нозології і їх симптоматичний поріг (с.п.) сенсibilізації у резидентів західних областей України. Виявлено, що молекулярний ендотип перебігу персистуючого АР асоціювався більшою мірою з мажорними компонентами КДП – Der p 1, Der f 2, Der f 1, Der p 2 (с. п. від 10,45 kU/l) і злакових трав Phl p 1, Phl p 2 (с. п. від 4,38 kU/l). Інтермітуючий АР асоціювався з мажорними компонентами злакових трав Phl p 1, Phl p 2 (с. п. від 5,69 kU/l) і меншою мірою компонентом берези Bet v 1 (с. п. від 6,31 kU/l). За допомогою комплексного ALEX-тесту також було виявлено сенсibilізацію харчовими алергенами – Cor a 1, Api g 1, Mal d 1 – які через приналежність до родини білків PR10 викликають перехресні реакції типу «pollen-food syndrome», що клінічно серед пацієнтів групи дослідження, сенсibilізованих до весняних дерев, проявлялися у вигляді ОАС і кропив'янки [329, 286]. Стосовно БА, то

визначені компоненти побутових алергенів КДП – Der p 23 (с. п. від 9,07 kU/l), цвілевих грибків – Alt a 1 (с. п. від 6,88 kU/l) і kota Fel d 1 (с. п. від 1,73 kU/l) і пилоквих алергенів злакових трав – Phl p 1 (с. п. від 6,39 kU/l). Отримані нами дані дещо відрізняються від результатів групи M. Wickman (2017), де в шведській когорті пацієнтів молекулами-маркерами респіраторної алергії у дорослих, в т.ч. БА, були Ara h1, Bet v 1, Fel d 1, Phl p 1 [330]. Ми також звернули увагу на виявлений у пацієнтів з БА компонент пшениці rTri a19 омега-5 гліадин – мажорний алерген пшениці, маркер істинної сенсibilізації до пшениці, асоційований з негайною алергічною реакцією на пшеницю і WDEIA. Причому, за даними анамнезу в наших пацієнтів тяжкі системні реакції не виявлялись. Даний факт можна пояснити двояко: по-перше – відсутністю у пацієнтів ко-факторів анафілаксії (фізичне навантаження, прийом НПЗП, алкоголь чи стрес), а по-друге – не досягненням симптоматичного порогу сенсibilізації даним алергеном. Однак, у будь-якому випадку, факт виявлення латентної сенсibilізації до харчових алергенів підтверджує важливість мультиплексних досліджень, необхідність уже на скринінговому етапі запровадження діагностики істинної ХА та узгоджується з пропозицією робочої групи EAACI про діагностику алергопатології «знизу-вверх» [233].

Молекулярний ендотип перебігу АД характеризувався тим, що поряд з респіраторними алергенами, серед яких провідну роль відігравали компоненти КДП, в т.ч. – Der p 11 (с. п. від 8,23 kU/l), були маркери тяжкого АД – грибка *Malassezia sympodialis*: Mala s 5, 6 (с. п. від 4,52 kU/l), а також мажорний компонент волоського горіха – Jug r 1 і таргана – Blo t 5. Наші дані підтверджують заключення групи Srinita Banerjee (2015), в якому сказано, що rDer p 11 є основним маркером-алергеном для пацієнтів з КДП-алергією, які страждають на АД, а також попередній висновок Novak (2012), що АСІТ у таких пацієнтів мала ефективність за умов наявності компонента rDer p 11 у складі алерговакцини [7, 232]. А за даними A. Valencia-Herrera (2018), D. Nowicka (2019) саме супералергени *M. sympodialis* є маркерами позитивної форми АД, що тяжко піддається лікуванню [331, 333].

Молекулярний ендотип кропив'янки продемонстрував факт наявності як мажорних, так і мінорних компонентів – профілінів – маркерів перехресної реактивності пилкових компонентів злакових трав Phl p1, 2, 12 (від 8,46-13,37 kU/l) полину Art v 3 (від 11,25 kU/l) і дерев Bet v 1, 2 (від 10,42-15,34 kU/l); низки харчових алергенів і латексу – Ara h 8, Mal d 1, Fra a 1, Nev b 8. Співставивши дані анамнестичних, клінічних і молекулярних досліджень у пацієнтів з проявами кропив'янки виявлено, що більшість з них мали клінічну симптоматику після безпосереднього контакту з травою (при покосах) чи споживаючи продукти/медикаменти рослинного походження (як перехресна реактивність). Оскільки серед пацієнтів з коморбідною алергопатологією найчастіше було діагностовано АРі у поєднанні з БА, АД, то й очікувано, що лідерство продемонстрували молекули злакових трав Phl p 1, Phl p 2.

Провівши аналіз симптоматичних порогів молекулярних компонентів конкретних нозологій залежно від різних фазах EBV-інфекції і в EBV-серонегативних осіб, ми виявили, що у пацієнтів з АРі, АРп і БА на тлі активної фази EBV-інфекції вони були вірогідно меншими порівняно з іншими групами пацієнтів. Відтак, наявність EBV-інфекції в активній фазі не впливала формування ендотипу молекулярного профілю сенсibilізації пацієнтів з АХ, однак вплив на кількісне порогове значення був очевидним. На підставі отриманих даних були створені прогностичні моделі формування АХ на тлі активної фази хронічної EBV-інфекції у резидентів західних областей України.

Як бачимо, сучасна молекулярна діагностика алергії має низку переваг, які дають вищу точність діагностики, дозволяють персоніфікувати процес лікування пацієнтів і прогнозувати ефективність, однак через дороговартістність використовувати даний метод для скринінгу на сьогодні є складно.

Тому наступним нашим завданням було вивчення верифікативності діагностики АХ на основі порівняльного аналізу різних діагностичних методів з урахуванням хронічної EBV-інфекції. З цією метою зі загальної групи обстежених виокремили 52 пацієнтів з різними АХ.

Практика використання двох різних тестувань sIgE – за допомогою мультиплексного визначення sIgE *in vitro* та ШПТ *in vivo* для досліджуваної вибірки дозволила встановити чутливість – 100% і специфічність – 90% (52- позитивних, 18 – негативних, 2 – псевдопозитивні). Поодібне порівняння результатів тестів у дослідній групі дозволило встановити чутливість TP/(TP+FN) 95,37% і специфічність TN/(FP+TN) 98,80% для ШПТ порівняно з МД, якщо результати останніх рахувати за 100% достовірності.

Порівняльний аналіз результатів ШПТ і компонентних досліджень продемонстрував високий ступінь співпадіння результатів алергодіагностики цими двома методами. Поодинокі випадки розбіжностей (псевдопозитивних /псевдонегативних) визначені в межах від 1,80% до 3,80%. Наші результати подібні з роботою U. Pichler (2015), де різницю у діагностичних тестах пояснювали наявністю в екстрактах перехресно-реагуючих компонентів, різною чутливістю шкіри, станом здоров'я пацієнта на момент обстеження, наявністю супутньої патології тощо [332]. Порівнявши результати ШПТ з концентрацією мажорних компонентів у більшості випадків розбіжностей не виявили. В інших випадках кількість виявлених мажорних компонентів при молекулярному обстеженні була меншою/більшою порівняно з кількістю відповідних позитивних ШПТ, виявлені розбіжності були в межах від 1,80% до 3,80%, лише для берези (Bet v 1) та вільхи (Aln g 1) – по 5,80%. Подібні результати описані в роботі V. Lokaj-Berisha (2012), S. Tripodi (2012). Дану розбіжність можна пояснити великою кількістю інших компонентів дерев з алергенними властивостями (полькальцинів, профілінів), які є паналергенами і ймовірно увійшли до складу екстрактів для ШПТ. Також спостерігалися розбіжності в оцінці позитивних результатів алерготестів за класами сенсibilізації. Але у всіх випадках розбіжності не перевищували 5,00% в обстеженій групі осіб. Аналіз кореляційного зв'язку між визначенням sIgE за допомогою багатокомпонентних досліджень і ШПТ продемонстрував: для більшості sIgE до респіраторних алергенів за ALEX виявляли хорошу кореляцію зі ШПТ. Оцінка кореляції між результатами використання двох тест-систем в обстежених осіб свідчила про сильний прямий лінійний зв'язок з

високою достовірністю ($p < 0,001$), як загалом ($r = 0,942778$), так і за окремими екстрактами ($p < 0,001$).

Відтак, використання ШПТ з високостандартизованими екстрактами респіраторних алергенів є зручними і доступними для рутинних скринінгових діагностувань. Для вдосконалення діагностики АХ доцільним є проведення багатокомпонентних досліджень за вибіркоvim принципом для пацієнтів з полісенсibiliзацією чи прихованою сенсibiliзацією, а також як високоточний, персоніфікований метод діагностики для вибору АСІТ з прогнозом її ефективності.

Як сказано вище, ми отримали певну розбіжність в оцінці позитивних результатів алерготестів за класами сенсibiliзації, однією з причин якої може бути різна чутливість шкіри. У роботах Hideo Asada повідомлялось про наявність гіперчутливості, зокрема на інсектні алергени у пацієнтів з EBV-інфекцією, яка характеризувалась інтенсивними місцевими шкірними реакціями та системними симптомами, такими як висока температура, лімфаденопатія та гепатоспленомегалія [334]. Оскільки серед 52 виокремлених хворих з позитивними ШПТ були особи з хронічною EBV-інфекцією в різних фазах і EBV-серонегативні, ми вирішили дослідити чи інфікованість EBV може впливати на чутливість шкіри при виконанні тестів *in vivo*? З цією метою провели порівняльний аналіз позитивних ШПТ за класами сенсibiliзації у трьох групах досліджених осіб з урахуванням моно- та полі-сенсibiliзації. Виявили, що пацієнтів з позитивними ШПТ при сумнівній (1 клас/+) і позитивній (2 клас/++) реакції гіперчутливості було найбільше серед EBV-серонегативних. Виражені позитивні (3 клас/+++) реакції з подібною частотою зустрічались у всіх групах. Натомість, гіперергічна реактивність шкіри (++++) виявлена вірогідно частіше у пацієнтів з АХ та активною фазою EBV-порівняно з латентною ($p = 0,041$) і EBV-серонегативними ($p = 0,037$). Отже, наявність хронічної EBV-інфекції в активній фазі може підвищувати чутливість шкіри на введення суміші алергенів, що необхідно враховувати при проведенні тестів *in vivo*.

За даними опрацьованої нами літератури, специфічна тропність EBV до імунокомпетентних клітин може впливати на рівень експресії miRNAs, які є активними регуляторами імунної відповіді, в т.ч. у напрямку формування алергічного запального процесу [184, 193]. Отримавши на перших етапах роботи дані, які вказували про ймовірний вплив EBV на імунозалежні механізми перебігу АХ ми вирішили глибинно вивчити це питання шляхом визначення рівнів вірусних miR-BART-13, miR-BART-15 та miR-155 і miR-146A організму господаря у пацієнтів групи дослідження.

Оскільки активна фаза хронічної EBV-інфекції найчастіше була поширена серед пацієнтів з АРі (ДНК «+» - 27,5%) та БА (ДНК «+» - 23,8% осіб), то для вивчення впливу EBV на імунні та імунозалежні механізми перебігу АХ ми виокремили наступні підгрупи пацієнтів: основні підгрупи: 1А група – хворі на АРі на тлі активної фази хронічної EBV-інфекції - 26 осіб; 1Б група - БА на тлі активної фази хронічної EBV-інфекції - 20 осіб; 2А група - хворі на АРі на тлі латентної фази хронічної EBV-інфекції - 25 осіб; 2Б група - хворі на БА на тлі латентної фази хронічної EBV-інфекції - 17 осіб. Контрольні підгрупи: 3А група – хворі на АРі EBV-серонегативні - 17 осіб; 3Б група - хворі на БА EBV-серонегативні - 11 осіб.

Визначили, у хворих на АРі та БА концентрація BART-13 була вищою в $2,7 \cdot 10^4$ рази ($p=0,0001$) в активній фазі та в $2,4 \cdot 10^3$ ($p=0,002$) - в латентній фазі хронічної EBV-інфекції порівняно з контролем. На тлі хронічної EBV-інфекції концентрація BART-13 у хворих на БА виявилась вищою в активній фазі у $2,9 \cdot 10^1$ рази ($p=0,0001$), а в латентній фазі – в 3,33 рази ($p=0,0052$), ніж у відповідних хворих на АРі. Концентрація miR-BART-15 також була підвищеною у хворих на АХ на тлі активної фази хронічної EBV-інфекції, однак, статистично значима відмінність виявлена тільки між хворими на БА ($p=0,0014$) і EBV-серонегативними хворими. У хворих на БА з активною фазою хронічної EBV-інфекції рівень miR-BART-15 у 5,30 рази більшим порівняно з хворими на БА в латентній фазі інфекції і відсутня достовірна різниця між відповідними хворими на АРі. В активній фазі хронічної EBV-

інфекції вміст miR-BART-15 у хворих на БА був в 1,91 рази ($p=0,01$), в латентній - у 2,99 рази ($p=0,001$) вищим, ніж у відповідних хворих на APi.

У пацієнтів з БА на тлі активної фази хронічної EBV-інфекції рівні miR-BART-13 зворотно корелювали з показниками ОФВ1 ($r=-0,391$) і мали пряму кореляцію з рівнями загального IgE ($r=0,278$) і FeNO ($r=0,287$). Група науковців під керівництвом Kawano Y (2013) припустили, що miR-BART2-5p-13 і-15 є потенційними біомаркерами тяжкості і прогнозу хронічної активованої EBV-інфекції [199]. А командою Komabayashi Y. (2017) активно обговорюються питання щодо використання цих miRNAs як біомаркерів EBV асоційованих захворювань [194]. Отримані результати дають підставу стверджувати, підвищений рівень miR-BART-13 і miR-BART-15, виявлений у хворих на APi і БА з активною фазою EBV-інфекції, підтверджував участь вірусу в патогенетичних механізмах алергічного запалення. Визначена кореляція miR-BART-13 з показниками ОФВ1, FeNO та загального IgE у хворих на БА на тлі активної фази EBV-інфекції вказувала на значення miR-BART-13 як маркера тяжкості перебігу БА.

Виявлено, що у хворих на APi та БА на тлі активної фази хронічної EBV-інфекції концентрація miR-155 була більшою ($p<0,001$) відповідно у 71,6 і 81,3 разів порівняно з латентною фазою та, відповідно в 1,33 та 1,53 разів ($p<0,001$) порівняно з EBV-серонегативними хворими. У хворих на APi та БА з латентною фазою EBV-інфекції рівень miR-155 був, відповідно в 42,9 і 55,8 разів меншим порівняно з EBV-серонегативними ($p<0,001$). У хворих на APi і БА на тлі хронічної EBV-інфекції в активній фазі рівні miR-146a були вищими відповідно в 2,39 і 2,71 рази, а в латентній - відповідно в 2,15 і 2,46 разів ($p<0,01$) порівняно з серонегативними хворими на APi і БА. Як у хворих на APi, так і хворих на БА була відсутня вірогідна різниця між рівнями miR-146a залежно від фази вірусної персистенції ($p>0,05$). Опрацювавши дані наукової літератури, ми спробували пояснити результати нашого дослідження. Зокрема: при EBV-інфекції у фазі латенції за рахунок експресії вірусом LMP1 підвищується продукція антизапальної miR-146a, що дозволяє герпесвірусу даного типу переховуватися від імунного нагляду, а значне зниження рівнів

miR-155 з одного боку вказувало на спробу включення природжених протиінфекційних клітинних механізмів (за рахунок стимуляції miR-155 прозапальних цитокінів), а з іншого боку – на переважаючу експресію антизапальної miR-146a для пригнічення дії прозапальних цитокінів з метою уникнення імунного нагляду. На нашу думку, за рахунок підвищення рівня miR-146a і зниження miR-155 у відповідь на вірусний LMP1 формується імунна толерантність до EBV при латентній фазі. У той же час, при активній фазі EBV інфекції, за наявності копій вірусної ДНК у біологічних середовищах, відбувається значна активація запальної імунної відповіді за гуморальним типом, при якій уже підвищена концентрація miR-146a не здатна забезпечити толерантність до вірусу, що ми прослідковуємо в результатах дослідження: достовірне зростання як антизапальної miR-146a, так і прозапальної miR-155.

Отриманими даними ми підтвердили висновки Motsch N (2004), Riley, K. J. (2012), Callegari, S. (2014) про різновекторний вплив хронічної EBV-інфекції на експресію miR-155 і miR-146a [183-184]. Стосовно асоціації цих miRNAs з АХ, то описано лише кілька наукових робіт з дискутабельними результатами. У роботах Rodriguez, A. (2007) зниження експресії miR-155 призводила до пригнічення Th2 щодо синтезу IL-4, IL-5. А в роботах Malmhall, C. (2014) зниження експресії miR-155 сприяло поляризації Th в Th2 з продукцією відповідних цитокінів. Автори пояснили дані розходження невідповідністю різних клітинних ліній, які використовувалися у дослідженнях [188]. Загальним висновком групи Okoye (2014 р.) було те, що miR-155 і miR-146a грають протилежні ролі в регуляції імунітету, ініційованого Th2 клітинами, а відтак є залученими у формуванні алергічного запального процесу [190], що в нашому дослідженні узгоджувалось з респіраторною алергосимптоматикою у пацієнтів обох груп. У цій же роботі показано, що високі рівні miR-155 стимулюють поляризацію Th2 з продукцією IL-4, а також виступають в ролі позитивного регулятора алерген-індукованого запалення, пов'язаного з ILC2, які, як відомо, при стимуляції також синтезують антизапальні IL-5, IL-13, індукуючи алергічний запальний IgE-незалежний процес.

Таким чином, хронічна EBV-інфекція у пацієнтів з APi та БА має різний вплив на рівень miR-155 і miR-146a залежно від фази вірусної персистенції. У латентній фазі EBV використовує власні механізми латенції для уникнення імунної відповіді, що характеризувались підвищеним синтезом антизапальної miR-146a на тлі різкого гальмування синтезу прозапальної miR-155 порівняно з контрольною групою. Фактично протилежний вектор змін цих miRNAs з антагоністичними властивостями виявлено у пацієнтів з активною фазою. В активній фазі EBV-інфекції даний напрямок змін лише посилювався, особливо на прикладі miR-155 і асоціювався з тяжкими клінічними проявами APi та БА. Збільшення рівня miR-155 в активній фазі ініціювало недостатньо ефективну противірусну відповідь зі сторони як гуморального, так і клітинного імунітету, посилювало клітинно-опосередковане запалення, працюючи в унісон з miR-146a.

За даними М. Попова, Т. Лядової, В. Казмирчук - EBV спричиняє як адаптаційно-компенсаторні зміни з боку імунної системи, так і чинить імуносупресивну дію, наслідком якої є формування імунних порушень клітинної та гуморальної ланок набутого імунітету, природженої резистентності, дисбаланс цитокінового профілю, тощо [335-336]. Тому, наступним завданням нашого дослідження було визначити особливості цитокінового профілю у хворих на АХ в активній і латентній фазах хронічної EBV-інфекції. Виявлено, що в хворих на APi та БА незалежно від фази персистенції вірусу спостерігався дисбаланс цитокінового профілю з більш значущими змінами на тлі активної фази хронічної EBV-інфекції, що проявлялись підвищеними рівнями IL-1 β – відповідно в 1,21 і 1,27 рази, IL-17 – відповідно, в 2,69 і 2,33 рази та зниженням вмісту IL-12, відповідно в 1,23 та 1,29 рази, IL-10, відповідно в 1,53 та 1,66 рази порівняно з EBV-серонегативними хворими ($p < 0,05$). Аналогічні зміни рівня IL-10 й IL-17 спостерігалися у хворих на APi та БА з латентною фазою хронічної EBV-інфекції, а саме підвищення IL-17, відповідно в 1,85 і 1,69 рази та зниження IL-10, відповідно в 1,34 та 1,46 рази порівняно EBV-серонегативними особами ($p < 0,05$). В активній фазі хронічної EBV-інфекції у хворих на БА концентрація

IL-33 була вищою в 1,24 рази порівняно з хворими на АРі ($p < 0,05$) і в 1,28 разів порівняно з EBV-серонегативними особами. В активній фазі хронічної EBV-інфекції у хворих на АРі встановлено менша в 1,24 рази концентрація IL-12, в 1,22 рази - IL-10 та вищий в 1,26 рази вміст IL-17 порівняно з хворими на АРі в латентній фазі ($p < 0,05$).

Таким чином, у хворих на АРі та БА спостерігався дисбаланс цитокінового профілю з більш значущими змінами на тлі активної фази хронічної EBV-інфекції, який характеризувався підвищеними рівнями IL-1 β , IL-17 та зниженими рівнями IL-12 та IL-10 порівняно з EBV-серонегативними хворими. При цьому, у хворих на БА рівень IL-33 був вірогідно вищим порівняно з хворими на АРі.

На нашу думку, посилена продукція потужного прозапального IL-1 β у хворих на АХ на тлі активної фази EBV з одного боку могла індукувати Th2 механізми, ріст і диференціювання В-лімфоцитів, активацію продукції антитіл (в т.ч. класу IgE), що ймовірно ініціювало розвиток алергопатології; з другого боку – через Th1 механізми – посилювала Т- та НК-клітинний противірусний захист, який, на жаль, був малоефективним і не стримував реплікацію вірусу. Відтак, завдяки мобілізації прозапальних факторів і безпосереднього впливу вірусу спостерігалось посилення запального процесу, що корелювало з більше вираженими клінічними ознаками респіраторних проявів у хворих з активною фазою EBV.

Відомо, що IL-12 синтезується АПК й індукує продукцію IFN- γ , IL-2 і TNF- α [12]. За отриманими даними встановлено, що у хворих з активною фазою інфекції достовірно низький рівень IL-12 супроводжувався нижчими рівнями IFN- γ і TNF- α (порівняно з особами на тлі латентної фази та EBV-серонегативними, $p > 0,05$), що сприяло пригніченню противірусного захисту та посиленню реплікації EBV. З іншого боку, IL-12 спрямовує диференціацію Т-лімфоцитів на Th1, пригнічує синтез IL-4 та IgE (причому, цей механізм не пов'язаний з індукцією IFN- γ) і вважається ключовим у пригніченні алергічного запального процесу в дихальних шляхах. Відтак, супресивна дія EBV на імунну систему, особливо в активній фазі, знижувала на продукцію IL-

12, створюючи умови для формування БА, АР з відповідними особливостями лабораторних та інструментальних показників.

За даними літератури нерегульована активність ІЛ-33 впливала на формування алергічного запалення, посилення гіперреактивності дихальних шляхів, ремоделювання легеневої тканини після повторного контакту з алергеном, формування еозинофілії дихальних шляхів, потенціювання алерген-специфічних ІgЕ, гіперпродукцію антизапальних цитокінів ІЛ-4, ІЛ-5, ІЛ-13 тощо [136-138, 143, 146, 349]. Це підтверджувалось результатами нашого дослідження, де достовірно вища концентрація ІЛ-33 у пацієнтів з БА на тлі активної фази вірусу супроводжувалась більшою частотою клінічних симптомів утрудненого дихання, кашлю, відчуття стиснення у грудях, змінами обструктивного характеру в показниках інструментальних досліджень дихальної системи.

Загалом, серед пацієнтів з АХ збільшення рівнів ІЛ-17 можна було очікувати. Адже ІЛ-17 виступає у ролі раннього ініціатора запалення, а його ліганд ІЛ-17Е (ІЛ-25) вважається антизапальним і бере участь в генерації Th2-клітинної відповіді, відповідальної за розвиток АХ [147-149, 151]. Однак, ІЛ-17 володіє відносно слабкою активністю, але проявляє сильний синергічний ефект з іншими цитокінами, зокрема, TNF- α , ІЛ-1 β , ІЛ-22, IFN- γ . Оскільки ми отримали вірогідно вищий рівень ІЛ-1 β ($p=0,0006$) - синергіста ІЛ-17, то ймовірно синергічна дія цих біологічно активних речовин відображалась на формуванні запальних процесів у пацієнтів з БА та АРі на тлі активної фази вірусу.

Отримані нами дані про різновекторність впливу EBV на цитокіновий профіль узгоджуються з висновками досліджень різних авторів: Morrison TE (2001), Borish LI (2011), Lindquester G. J. (2014), Golab J. (2017), Johansson K. (2019) та ін. [159 338, 339, 359]. Однак, в нашій роботі показано, що зміни цитокінового профілю відрізнялись залежно від фази персистенції вірусу і були більше виражені у пацієнтів на тлі активної фази хронічної EBV-інфекції. По аналогії з SARS-CoV-2 і провокованим ним цитокіновим штормом, що активно сьогодні обговорюється [340], ми припустили, чи не використовує EBV в

активній фазі «власний цитокіновий шторм» для пригнічення імунної системи з патологічними наслідками для організму? Як приклад, авторами Rojas JM, Jochum S описано, що ген вірусу Епштейн-Барра – BCRF1 дуже подібний до людського гену IL-10, а вірусний білок BCRF1 має властивості, подібні до властивостей IL-10, він навіть названий вірусним IL-10. Ген IL-10, знаходячись в геномі вірусу, збільшує шанси до виживання вірусу, особливо в умовах супресії імунної відповіді [155, 158].

IL-10 синтезується активованими Т-лімфоцитами, В-лімфоцитами, моноцитами, дендритними клітинами, НК-клітинами. Відомо, що IL-10 інгібує багато ефекторних клітин, синтез прозапальних цитокінів та активацію Th1 та Th2-лімфоцитів, а його рівень зворотно корелював з інтенсивністю патологічного процесу, в тому числі алергічного. Відтак, ми б очікували отримати збільшення IL-10, однак, виявили його вірогідне зменшення у досліджуваних осіб, причому, як в активній, так і в латентній фазах хронічної EBV-інфекції. Наші результати підтримали висновки Lindquester G. J. (2014) [159]. що такий механізм вірус запускає лише після первинного потрапляння в організм, захищаючи інфіковані В-лімфоцити. Як правило, первинне інфікування відбувається у дитячому віці, а ми працювали з дорослими пацієнтами. Тому наші дані узгоджуються з дослідженнями Kubo M. (2017), José M. Rojas (2017), де рівень IL-10 зворотно корелював з загостреннями та тяжкістю астматичної хвороби легень, а також з результатами ШПТ. Пацієнти, толерантні до алергенів, мали високий рівень IL-10. IL-10 та IL-10-синтезуючі Т- і В-лімфоцити відігравали суттєву роль у підтримці імунологічної толерантності до алергенів [155, 337].

Отримані нами докази цитокінового дисбалансу свідчать про неадекватну клітинно-гуморальну реактивність організму при хронічній EBV-інфекції з формуванням алергічного запального процесу. Завдяки мобілізації прозапальних факторів і безпосереднього впливу EBV спостерігалось посилення запального процесу, що корелювало з вираженими клінічними ознаками АРі та БА, особливо на тлі активної фази EBV. Дослідження цитокінового профілю у пацієнтів з АХ і вплив на нього імуотропних вірусів,

зокрема EBV, можуть слугувати інформацією щодо корекції терапевтичної тактики ведення пацієнтів з АХ для посилення імунної противірусної відповіді, яка опосередковано сприятиме покращенню ефективності подальшої АСІТ.

Попередньо ми виявили, що хронічна EBV-інфекція у пацієнтів з АРі та БА має різний вплив на рівні прозапальної miR-155 та антизапальної miR-146a залежно від фази вірусної персистенції, а за даними Mashima R. (2015) ці miRNAs впливають на продукцію цитокінів з, відповідно, про- та антизапальними властивостями [358]. Ми також отримали цитокіновий дисбаланс у групах дослідження, який відрізнявся не лише з EBV-серонегативними, а й залежав від фаз вірусної персистенції. Тож для підтвердження ролі EBV як «диригента» патогенетичного алергічного процесу та залежності цього процесу від фаз вірусної персистенції ми проаналізували взаємозв'язки рівнів miR-146a і miR-155 з цитокінами у виокремлених підгрупах груп пацієнтів з АРі та БА. На тлі активної фази EBV-інфекції як у пацієнтів з АРі, так і з БА визначено зворотну кореляцію між miR-146a та IL-12 ($r=-0,445$, $r=-0,239$, відповідно), окрім того, у хворих на БА - пряму кореляцію між miR-155 та IL-33 ($r=0,234$). У пацієнтів як з АРі, так і з БА на тлі латентної фази хронічної EBV-інфекції рівні miR-146a зворотно корелювали з концентрацією IFN- γ (АРі, $r=-0,335$ і БА, $r=-0,198$). IFN- γ відноситься до важливих медіаторів, що впливають на синтез IgE, відтак, низькі його рівні ймовірно сприяли формуванню гіпер-IgE синдрому, що ми спостерігали у хворих на АРі та БА.

Оскільки miR-155 позиціонується як позитивний модулятор імунної відповіді (Malmhall, С., 2014) через вплив на продукцію прозапальних цитокінів, то можна було б очікувати підвищення рівнів прозапальних цитокінів TNF- α та IFN- γ , IL-1 β [188]. Однак, за умов активної фази хронічної EBV-інфекції та високих рівнів miR-155 у пацієнтів з БА ми отримали лише вірогідне підвищення рівнів прозапального цитокіну IL-1 β . Виявлений прямий кореляційний зв'язок помірної сили між miR-155 і IL-33 у хворих на БА вказував на участь miR-155 в патогенезі БА на тлі активної фази EBV-інфекції. У роботі Akasaki S (2016) чітко визначено, що IL-33 відноситься до сімейства

IL-1 з прозапальними властивостями, здатний мобілізувати АПК, НК і Т-лімфоцити, а в процесі імунологічного запалення – еозинофіли, тучні клітини, продукцію IgE [139]. Загалом, у пацієнтів з БА та активною фазою хронічної EBV-інфекції вірогідне підвищення IL-1 β , IL-17 на тлі прямої кореляції підвищених рівнів прозапальної miR-155 з IL-33 ймовірно демонстрували формування змішаного нейтрофільно-еозинофільного запального процесу.

Щодо антизапального miR-146a, то отримані нами як при APi, так і при БА зворотні кореляції miR-146a з цитокином IL-12 в активній фазі хронічної EBV-інфекції, а з IFN- γ в латентній фазі підтверджували його антизапальний функціональний вектор, що проявилось зниженням інтенсивності противірусного захисту, посиленням проліферації Th 2-го типу та асоціювалося у пацієнтів цих груп з тяжчим перебігом APi та БА, особливо в активній фазі, порівняно з EBV-серонегативними хворими. Отримані нами дані узгоджувались з висновками Golab J. (2017), що провідною функцією IL-12 є продукція макрофагами прозапального IFN- γ [359]. А IFN- γ відноситься до важливих медіаторів, що пригнічують синтез IgE (Sarah R., 2015) [129].

Таким чином, підвищення miR-146a може прогностично вказувати на пригнічення прозапальної активності цитокінів, гальмування протиінфекційного захисту з формуванням патологічних порушень, в т.ч. алергопатології, що підтверджувалось відповідними кореляційними зв'язками. Виявлений прямий кореляційний зв'язок між miR-155 і IL-33 у хворих на БА на тлі активної фази EBV-інфекції підтверджував властивість EBV модулювати імунну відповідь у напрямку формування запального процесу з відповідною симптоматикою БА.

Кінцеві продукти глікації є гетерогенною групою молекул і фізіологічно відіграють імунорегуляторну роль. Однак, за даними Kyunghye Byun (2017) при патологічних станах AGEs активують рецептори для кінцевих продуктів глікації (RAGE) і викликають тривалий запальний процес, а відтак – беруть участь у патогенезі захворювань, пов'язаних з окислювальним стресом і запаленням [352]. Тому наступним завданням нашої роботи було оцінити та проаналізувати особливості синтезу кінцевих продуктів глікації у пацієнтів з

АХ залежно від фаз хронічної EBV-інфекції у виокремлених групах пацієнтів з АХ. Окрім цього, в огляді Ahmed N. (2020) підсумовано наскільки дискутабельним і відкритими є питання щодо різних методик кількісного визначення AGEs, кожна з яких має низку переваг і недоліків [298]. Тому для точності результатів ми визначали AGEs за допомогою визначення загальних AGEs флуоресцентним методом при довжині хвилі збудження / випромінювання 370/440 нм.

Виявили, що рівень AGEs у трьох групах пацієнтів з АРі та БА незалежно від наявності хронічної EBV-інфекції був нижчим порівняно зі здоровими особами. Можна припустити, що значно нижчий рівень AGE в циркуляції крові наших пацієнтів може бути наслідком ослаблення транспортування крові або виведення з циркуляції (очищення). Тому можна було б рекомендувати даним пацієнтам дослідити функцію нирок, особливо фактор eGFR (*англ.* приблизна швидкість клубочкової фільтрації, eGFR) і рівень RAGE, який знижує AGEs. Однак, пацієнти з хронічними захворюваннями нирок не ввійшли в наше дослідження.

Загалом, досліджень AGEs у хворих з алергопатологією є небагато, відповіді на багато питань є неоднозначні та дискутабельні, більшість авторів таки доводять безпосередню або опосередковану роль AGEs у формуванні АХ. Зокрема, в роботі Lorenzo GD (2013) рівні AGEs у пацієнтів з АР були значно вищими, ніж у контрольних осіб ($p < 0.0001$). Причому, наявність БА не впливала на ці рівні [165]. У дослідженнях Han K. (2016), Suzukawa M. (2015) показано, що AGEs можуть впливати на дегрануляцію базофілів, але цей процес контролюється секрецією прозапальних цитокінів IL-6 та IL-8 [168-169]. Однак, у більшості робіт продемонстровано пошкоджуючий вплив AGEs на тканини з утворенням кисневих радикалів, вивільненням прозапальних цитокінів IL-17, TNF- α , IL-33 і формуванням запального процесу, що відбувається після взаємодії сироваткових AGEs з їх рецепторами RAGEs, які експресовані на клітинах. Дана взаємодія трактується як «стрес AGE-RAGE» [161]. Найбільше RAGEs експресуються у легеневій тканині на епітеліальних клітинах альвеол I та II типів, що може підтримувати запалення при БА і ХОЗЛ, як це показано в

роботах Klein Wolterink RG (2012), Prasad K. (2018), Bediwy AS (2016), Oczypok EA (2017) [169-172, 174, 263]. Цікавим, на нашу думку, є дані одного з останніх досліджень групи Suneela Zaigham (2019). Дослідниками у когорті шведських пацієнтів з БА виявлена значна зворотна кореляція між показниками ФЗД – FEV1, FVC та DLCO і накопиченням AGEs у шкірі. Автори, зробили висновок, що при АХ, зокрема БА, AGEs накопичуються у шкірі (відтак, рівень у крові зменшується) і зробили висновок про можливість визначення рівнів AGEs у шкірі для виявлення запальних змін у нижніх дихальних шляхах при БА [173].

За даними опрацьованої нами літератури, на сьогодні відкритим залишається питання механізму індукції AGEs цитокіну ІЛ-33. Однак, доведено, що активація RAGE стимулює синтез ІЛ-33, який необхідний для експресії природжених лімфоїдних клітин групи 2 (ILC2) у легенях. Відомо, що ILC2, які експресують рецептори для ІЛ-10, ІЛ-12, ІЛ-17, ІЛ-25 та ІЛ-33 (ST2), відіграють ключову роль в еволюції запалення типу 2 на тваринних моделях різних легеневих захворювань [166, 174]. Деякі автори вважають RAGE потенційним посередником накопичення ILC2 (основних виробників ІЛ-5 та ІЛ-13) у легенях [163]. Власне через синтез активованими ILC2 антизапальних цитокінів ІЛ-5 та ІЛ-13, RAGE беруть безпосередню участь у формуванні гострих і хронічних запальних процесів у дихальних шляхах. Відповідно, у 1-й та 2-й групах пацієнтів з АХ ми отримали достовірно вищі рівні ІЛ-33 і ІЛ-17, що опосередковано могло вказувати на взаємодію AGEs зі своїми рецепторами, розміщеними на тканинах верхніх і нижніх дихальних шляхів (тобто наявність "стресу AGE-RAGE"), як наслідок - активацію рецепторів з формуванням запального процесу, що супроводжується клітинними дисфункціями, пошкодженням тканин, прогресуванням хвороби. Зауважимо, що в EBV-серонегативних пацієнтів з АХ рівні ІЛ-33 і ІЛ-17 лише почергово статистично відрізнялись від перших двох груп, а рівень TNF- α у всіх групах був вище базального, що підтверджувало наявність алергічного запального процесу і патогенетичну участь AGE у ньому.

Проаналізувавши результати наукових досліджень, ми припустили, оскільки взаємодія AGEs з RAGEs супроводжується вивільненням ІЛ-17, TNF-

α , IL-33, то для підтвердження наявності «стресу AGE-RAGE» у наших пацієнтів доцільним буде співставити рівні попередньо визначених цитокінів з AGEs і проаналізувати ймовірність зв'язку з EBV. За результатами кореляційного аналізу визначено: на тлі активної фази EBV-інфекції у хворих на БА - зворотну кореляцію AGEs з рівнем IL-33 ($r=-0,404$) та IL-17 ($r=-0,364$) (рис. 10А, Б), у пацієнтів з APi - зворотну кореляцію AGEs з рівнем IL-17 ($r=-0,478$). Отримані результати опосередковано вказували на наявність «стресу AGE-RAGE» у пацієнтів з APi та БА, тобто – формування більш тяжких тканинних порушень на тлі активної фази вірусної персистенції, що підтверджувало участь вірусу в активній фазі у механізмах алергічного запального процесу. Щодо TNF- α то, незважаючи на його дещо вищі ($p>0,05$) рівні у пацієнтів як з APi, так і з БА на тлі активної порівняно з латентною фазами хронічної EBV-інфекції, кореляції між AGEs і TNF- α в обох групах були дуже слабкої сили ($r=0,154$ і $r=0,359$, відповідно).

За даними Vorish LI (2011) нерегульована активність IL-33 призводить до активації Th-2 клітин, тучних клітин, дендритних клітин, еозинофілів і базофілів, що в кінцевому рахунку призводить до підвищеної експресії цитокінів і хемокінів, які визначають алергічний запальний процес, в т.ч. БА [338]. У пацієнтів з АХ і активною фазою EBV можна було б очікувати, що зменшення AGEs у сироватці крові, а відтак їх прив'язування до рецепторів, призведе до збільшення синтезу IL-33. Однак, ми отримали пряму кореляцію, очевидно пов'язану з активністю EBV. Звертаємо увагу, що у пацієнтів з АХ і латентною фазою EBV були подібні результати, однак без достовірної різниці. На нашу думку саме на тлі активної фази вірусу має місце хронічний «стрес AGE-RAGE», який підтримується постійним утворенням нових порцій AGEs, їхньою взаємодією з тканинними рецепторами і утриманням підвищених концентрацій IL-33, що лабораторно супроводжувалось еозинофільним і гіпер-IgE синдромами, а клінічно – симптомами БА, AP з бронхообструктивним синдромом. Загалом, групою Milutinovic PS et. al (2012) висунуто припущення, що маломолекулярний інгібітор RAGE може бути потенційно новим варіантом лікування астматичних пацієнтів [175].

У роботі Giulia Benedetti (2017) показано, що сімейство IL-17 (IL17: A, B, C, D, E (IL25), F) ініціює плейотропні ефекти на різні клітинні популяції, що визначає фундаментальні фізіологічні (захист від інфекцій) і патофізіологічні (хронічне імунне запалення) функції IL-17 [147]. Вочевидь, підвищення цього цитокіну з одного боку демонструвало включення противірусних захисних механізмів: контроль над реплікацією EBV, утримання вірусу в латентній фазі, а з іншого боку – впливало на формування хронічного запального процесу 2 типу, що у нашому випадку клінічно проявлялось APi, відтак, асоціювалось з перевагою активності Т-хелперів 2 типу. Про перевагу Th2-лімфоцитів вказувало й те, що нами не виявлено вірогідних змін у рівнях потужного прозапального цитокіну TNF α . Зауважимо, що сам по собі IL-17 володіє відносно слабкою активністю, але проявляє сильний синергічний ефект власне з іншими прозапальними цитокінами, серед яких TNF α [149, 151]. Отже, при хронічній EBV-інфекції у латентній фазі ми спостерігали значне пригнічення противірусних імунних механізмів на тлі AGEs-опосередкованого окислювального стресу, який супроводжувався алергічним запальним процесом.

Таким чином, результати нашого дослідження продемонстрували, що AGEs відіграють значну роль в індукції алергічного запального процесу через взаємодію зі своїми рецепторами, в результаті якої формується «стрес AGE-RAGE», який супроводжується підвищеним синтезом IL-33 і IL-7. Зниження рівнів AGEs в сироватці крові пацієнтів з АХ може відображати рівень пошкодження тканин при алергічному запальному процесі, що в нашому випадку було більше виражено у пацієнтів з APi та БА на тлі активної фази хронічної EBV-інфекції і проявлялось вірогідно частішими еозинофільним і гіпер-IgE синдромами.

За даними чисельних досліджень єдиним етіологічним і патогенетичним методом лікування АХ, який володіє здатністю модифікувати природний перебіг алергопатології, попередити формування тяжких форм чи переходу зокрема AP в БА, є АСІТ [201, 203-204, 320, 341-342, 288, 289]. Тому наступним нашим завданням було проаналізувати ефективність і безпечність алерген-

специфічної імунотерапії з урахуванням протівірусної терапії у пацієнтів з активною фазою EBV-інфекції. Оскільки вплив EBV в активній фазі персистенції вірусу був очевидним, ми запропонували відповідним пацієнтам (52 осіб з АРі та БА) курс протівірусної терапії. Загалом, протівірусна терапія терміном 3 місяці довела клінічну ефективність – 71,9% (АРі), 65,0% (БА). У пацієнтів даної групи після курсу лікування визначено зменшення частоти гіпер-IgE у 27,3% хворих на АРі та в 21,7% у хворих на БА, підвищення рівнів ІЛ-12, ІЛ-10 і ІFN- γ ($p < 0,05$), нормалізацію цитотоксичних клітин (CD8+, CD16+/56+) і тенденцію до нормалізації CD19+ -лімфоцитів. Ми також спостерігали відсутність пацієнтів з реплікацією вірусу в крові ($p = 0,154$) та достовірне зменшення кількості хворих з реплікацією EBV у слизовій на 36,5% ($p < 0,001$), а в слині - на 57,7% ($p < 0,001$), що вказувало хорошу протівірусну ефективність (74,1%). На тлі вираженого зменшення клінічних проявів EBV-асоційованих набутих імунних порушень можна вважати, що 30 (63,5%) пацієнтів з АХ перейшли в латентну фазу хронічної EBV-інфекції.

Отримані нами дані узгоджуються з дослідженнями Крижанівського В.Л. (2006), М. Golembiowska-Wawrzyniok (2013), Осипової Л.С. (2015), де застосування інозин пранобексу зменшувало клінічну симптоматику імунних порушень, покращувало показники ФЗД і показники імунологічних досліджень у пацієнтів з різними хронічними вірусними інфекціями [341-342]. А також з дослідженням Чопяк В.В та ін. (2011), де повну регресію клінічних проявів хронічної EBV-інфекції в активній фазі спостерігали в 70,0% хворих після одномісячного курсу, у 85% – після двомісячного курсу лікування інозин пранобексом, зі зменшенням числа копій ДНК у біологічних середовищах на 60,0% і 72,5%, відповідно [343]. А виділення вірусу в зовнішнє середовище зі слиною періодично можливе практично у всіх серопозитивних осіб без клінічних проявів EBV-інфекції, що вказує на вірусоносійство [157, 336]. На нашу думку, саме після попередньої корекції дисбалансу імунної системи під впливом EBV в активній фазі, ми можемо значно підвищити ефективність АСІТ. Хоча у роботі Дитятковської Є.М. (2013) описано проведення передсезонного курсу імуномодулятором «Галавіт» на тлі підшкірної АСІТ з хорошими

результатами профілактики полінозу [360]. Однак, у цій роботі отримували АСІТ пацієнти лише з АХ (вплив вірусів не досліджувався) і алерговакцину пацієнти отримували курсом лише перед сезоном пилкування.

Таким чином, трьохмісячний курс протівірусної терапії інозин пранобексом був ефективним, що вказує на необхідність його застосування перед проведенням АСІТ в імунокомпрометованих хворих з активною фазою EBV.

У подальшому 82 пацієнтів з АРі та БА проходили трьохрічний курс АСІТ за власним вибором щодо способу введення алерговакцини: АРі (23 осіб) та БА (22 осіб), які отримували СЛІТ, хворі на АРі (21 осіб) та БА (16 осіб) - отримували СКІТ. Контрольну групу склали 28 осіб, які отримували лише медикаментозну терапію. Зауважимо, що до цих груп увійшли пацієнти з АХ і латентною фазою хронічної EBV-інфекції, відповідні пацієнти після лікування інозин пранобексом і EBV-серонегативні. На підставі молекулярної алергодіагностики (наявності мажорних/мінорних алергенів) ми прогнозували ефективність АСІТ до її призначення: для 75 (91,4%) хворих - ймовірна висока ефективність (сенсibilізація лише мажорними алергенами), а для 7 (8,60%) осіб – середня (сенсibilізація мажорними та мінорними алергенами).

За даними опрацьованої нами літератури, дослідження ефективності АСІТ і порівняння різних способів її введення було напрямком багатьох досліджень, причому більшість з них були позитивними (за даними Кокранівських метааналізів) [321-320, 224-226, 243, 258]. А виявлена різниця у клінічних ефектах і безпечності проведення АСІТ залежала від вікових особливостей пацієнтів, тривалості проведення АСІТ, дози алерговакцини, режимів введення препарату, якості виготовлених алерговакцини тощо [207]. Окрім цього, порівняльний аналіз проводили з групами плацебо, при цьому зазначали, що ефект від СЛІТ є меншим, ніж від ін'єкційного методу [204]. На сьогоднішній день також запропоновано багато критеріїв оцінки ефективності, кожний з яких має низку переваг і недоліків [321]. У нашому дослідженні ми вперше виконали цільовий відбір пацієнтів для АСІТ на підставі даних молекулярної діагностики з прогнозуванням ефективності і попередньо

проведеною противірусною терапією і провели порівняльний аналіз ефективності алерговакцин «Immunotek» для сублінгвального та субкутанного способів введення. Оскільки на сьогоднішній день не існує стандартизованих критеріїв ефективності АСИТ, ми обрали запропоновані робочими групами ЕААСІ, що охоплюють різні об'єктивні і суб'єктивні сторони здоров'я пацієнта з АХ.

У першу чергу, ефективність терапії після 6, 12, 24 і 36 місяців визначали за допомогою оцінки клінічних симптомів із використанням ВАШ. Надійність, відносна зручність оцінювання за ВАШ в останні роки зробила його досить поширеним при оцінці ефективності лікування різних патологічних порушень [344, 353]. У нашому дослідженні використання СЛІТ і СКІТ після 36 місяців характеризувалося достовірним зниженням оцінки верхніх носових, верхніх неносових і нижніх симптомів за ВАШ ($p < 0,05$). Натомість, достовірної різниці залежно від способу введення алерговакцини на усіх етапах спостереження ($p > 0,05$) не спостерігалось. Про позитивну ефективність АСИТ у пацієнтів з БА свідчили дані інструментальних досліджень: якщо до початку АСИТ середні показники ОФВ₁,% складали $66,1 \pm 2,44\%$ та $68,4 \pm 1,53\%$ то після 36 місяців – $75,8 \pm 4,8\%$ ($p = 0,034$) та $71,4 \pm 3,9\%$ ($p = 0,028$); показники FeNO до лікування – $27,3 \pm 5,4$ та $27,5 \pm 4,8$, а після 3-х років АСИТ $19,7 \pm 6,2$ ($p = 0,034$) і $18,9 \pm 3,3$ ($p = 0,041$), при СЛІТ і СКІТ, відповідно. Про безпечність проведення СЛІТ і СКІТ вказувало те, що пацієнти з АРі та БА, відповідно, у 82,6% і 81,8% при СЛІТ, у 76,1% і 81,3% при СКІТ оцінили перенесення терапії як «добра переносимість». Інші пацієнти з АРі та БА оцінили перенесення терапії як «дуже хороша». За весь час спостереження не було зареєстровано системних реакцій, пов'язаних з прийманням алерговакцин незалежно від способу введення; локальні побічні реакції типу А трапилися на етапі збільшення дози у 8,69% хворих на АРі та 9,09% хворих БА при СЛІТ і в 13,0% пацієнтів з АРі та в 12,5% хворих на БА при СКІТ. Отримані нами дані відповідають висновкам про безпечність застосування полімеризованих екстрактів алергенів, адсорбованих на гідроксиді алюмінію у 1855 пацієнтів (1156 дорослих та 699 дітей) [345]. Лікування як СЛІТ, так і СКІТ продемонструвало профілактичну

ефективність: вже на 2-му році проведення АСИТ відмічалась тенденція до зменшення частоти респіраторних інфекційних захворювань, особливо в осінньо-зимовий період. На 3-му році ми спостерігали вірогідно менше в 3,34 рази ($p=0,004$) у хворих з БА і хворих на АРі в 3,70 ($p=0,019$) разів випадків респіраторних інфекційних захворювань.

Зважаючи на відсутність достовірної різниці при використанні СЛІТ і СКІТ у подальшому ми об'єднали даних пацієнтів у групу АСИТ і порівняли ефективність лікування за ВАШ із групою контролю. Так, на 6 місяців спостереження достовірної різниці між усіма групами симптомів у пацієнтів на АСИТ і контрольної групи не спостерігалось ($p>0,05$). Надалі, на 12, 24 та 36 місяці спостереження, проведення АСИТ характеризувалося достовірно нижчою оцінкою верхніх носових, верхніх неносових і нижніх симптомів за ВАШ ($p<0,05$) порівняно з контрольною групою. Вище сказано, що при БА проведення АСИТ демонструвало достовірне покращення показників спірометрії і FeNO на 3-му році алерговакцинації, то в контрольній групі достовірного покращення не було: ОФВ1 – $71,2\pm 2,1\%$ до лікування і $70,5\pm 2,6\%$ - на тлі 3-х річної симптоматичної терапії ($p>0,05$); FeNO – виявлене вірогідне підвищення його середніх значень від $26,5\pm 6,6$ до лікування проти $28\pm 5,4$ після 36 місяців, що вказувало на підсилення запальних процесів у нижніх дихальних шляхах ($p=0,045$). Таким чином, проведення порівняльного аналізу клінічних симптомів за шкалою ВАШ продемонструвало достовірне їх зменшення впродовж 3-х років проведення АСИТ незалежно від способу введення алерговакцини і порівняно з групою контролю, що вказувало на правильний діагностичний підхід, позитивний клінічний ефект, безпечність і профілактичну здатність, а відтак – хорошу якість алерговакцин, якими проводилось лікування. Наступним етапом був порівняльний аналіз ефективності АСИТ за комбінованою оцінкою, запропонованими робочою групою ЕААСІ: оцінка симптомів, потреби у медикаментах і комплексна оцінка до та після 3-х річного курсу терапії [204]. Визначили, що за три роки проведення АСИТ спостерігалось достовірне зниження показників загальної оцінки симптомів у групі СЛІТ - 2,5 (2,3; 2,7) бали проти 0,7 (0,5; 1,0) балів ($p=0,0053$) і СКІТ – 2,5 (2,3; 2,6) бали

проти 0,6 балів ($p=0,0041$). Достовірна динаміка визначена і для критерію медикаментозної потреби: для групи СЛІТ 2,0 (2,0;3,0) бали проти 1,0 (0,0; 2,0) балів ($p=0,0024$) і СКІТ – 2,0 (2,0; 3,0) бали проти 1,0 (0,0;2,0) балів ($p=0,0021$). Відповідною була й комплексна оцінка: для СЛІТ 4,7 (4,5; 5,5) бали проти 1,8 (1,0; 2,5) балів ($p=0,0026$) і СКІТ – 4,6 (4,5; 5,5) бали проти 1,7 (1,0; 2,5) балів ($p=0,0023$). При цьому статистично достовірної різниці між ефективністю СЛІТ і СКІТ за даними критеріями не виявлено ($p>0,05$). Натомість, у пацієнтів контрольної групи ми спостерігали повернення симптомів БА та АРі після відміни симптоматичної терапії. Наші дані є подібними до результатів групи І.Е. Козуліна (2016), однак російські науковці вивчали ефективність СЛІТ і СКІТ у пацієнтів з АР, які отримували алерговакцини «Фосталь» і «Сталораль» [346].

Таким чином, проведення АСІТ незалежно від способу введення вакцини підтвердило високу клінічну ефективність за комбінованою шкалою оцінювання. Оскільки результати комбінованої оцінки ефективності АСІТ незалежно від вибору способу введення алерговакцини були подібними до оцінки за критеріями ВАШ, то даний вид оцінювання може бути альтернативним до останнього.

Окрім цього, в позиційному документу ЕААСІ рекомендовано проведення оцінки ефективності АСІТ за якістю життя, яка включає стан соціального, матеріального, інтелектуального та психічного здоров'я тощо [348]. Вивчення якості життя з використанням різних опитників досить поширене [354-355]. На основі спеціалізованої та адаптованої анкети MiniRQLQ (2000) нами виконано аналіз показників QOL у пацієнтів з АРі, які приймали АСІТ і порівняльна оцінка їх з пацієнтами контрольної групи. У більшості пацієнтів групи АСІТ виявили достовірне зниження таких показників, як загальний стан, активність, назальні/очні симптоми як після 1-го ($p<0,05$), так і 3-го років лікування ($p<0,01$); у 6 пацієнтів відповідної групи із полісенсibiliзацією спостерігалась лише часткове поліпшення таких показників, як практичні проблеми та інші симптоми після 1-го року лікування ($p>0,05$). Проте, після 3-х років проведення АСІТ зазначені показники значно покращилися ($p<0,01$, $p<0,05$, відповідно). У пацієнтів контрольної групи після

1-го року симптоматичної терапії ми спостерігали покращення назальних, очних ($p < 0,05$) та інших ($p < 0,01$) симптомів, а решту показників мали лише незначну тенденцію до покращення ($p > 0,05$). Після 3-х років терапії ми не спостерігали достовірних позитивних змін показників QOL в осіб контрольної групи ($p > 0,05$), а дев'ять пацієнтів даної групи відмічали погіршення свого стану. Відмітимо й те, що 12 пацієнтів контрольної групи прийняли позитивне рішення щодо АСІТ у майбутньому. Наші результати узгоджуються з іншими дослідженнями QOL [349], однак чітко порівнювати дані ми не можемо, оскільки у всіх випадках групи були різними за віком, географічними і соціальними особливостями проживання, установленими традиціями тощо, а для АСІТ використовувались вакцини різних виробників тощо. Таким чином, суттєве покращення показників QOL після 3-х років АСІТ підтверджувало високу ефективність цього методу терапії у пацієнтів з АР.

За даними Durham SR et al. (2004), Isabelle Meyts et al. (2006), Li J et al. (2016) та інших доведено роль різних груп цитокінів у формуванні імунологічної толерантності [135, 239]. У пошуку нових біомаркерів ефективності АСІТ нами досліджено рівні цитокінів IL-27 та IL-33. Визначено, що IL-27 мав лише тенденцію до підвищення у групах СЛІТ/СКІТ ($p > 0,05$) і, навпаки, до пониження у групі симптоматичної терапії ($p > 0,05$). Отримані нами різновекторні розбіжності не узгоджувались з роботою Villarino AV. (2006), де автори показали широкі супресивні ефекти IL-27 [152]. Ми також очікували отримати у хворих на АСІТ статистично значуще зниження IL-33, однак відповідних результатів не спостерігали, що не співвідносилось з даними інших досліджень (CA Hunter, 2016, S Vigne, 2017, SM Zhao, 2020). Оскільки серед пацієнтів були особи з різними нозологіями АХ, проведено дисперсійний однофакторний аналіз рівнів IL-33 залежно від діагностованих АХ через 3 роки АСІТ. Виявлено, що в хворих на БА за три роки АСІТ рівень цього цитокіну мав лише тенденцію до зниження і був вищим, ніж у пацієнтів з АРі ($F(3,161)=5,0093$, $p=0,00240$), що асоціювалось з легким ступенем клінічних проявів БА і зменшенням випадків загострень, ніж до лікування. На підставі виявлених фактів, що узгоджувалось з сучасними даними Borish L (2011),

Gabryelska A (2019) Zhao SM (2020), які досліджували лише пацієнтів з БА [287, 388, 349], ми припустили, що підвищені рівні ІЛ-33 можуть вказувати на хронічний алергічний запальний процес у нижніх дихальних шляхах, який клінічно проявлявся розвитком БА. Оскільки за три роки АСІТ на тлі незначної тенденції до зменшення ІЛ-33 ми спостерігали покращення клінічної симптоматики у пацієнтів з БА (за ВАШ і QOL), то з метою отримання високої ефективності АСІТ і досягнення тривалої ремісії захворювання, ми запропонували даним пацієнтам продовжити АСІТ на термін до 4-5 років. Ми також зробили висновок, що динаміка рівня ІЛ-33 після 3-х років АСІТ може виступати маркером тривалості лікування у пацієнтів з БА. Додатковим доказом правильності наших заключень було те, що у пацієнтів на симптоматичній терапії тенденція до зростання ІЛ-33 асоціювалась зі стійким утриманням запального процесу і узгоджувалась з клінічною симптоматикою - 9 пацієнтів цієї групи відмічали погіршення свого стану (збільшення частоти задухи), а, відтак – потребу частіше приймати базову симптоматичну терапію чи збільшувати дози препаратів. Щодо ІЛ-27, ми також виявили тенденцію до підвищення ІЛ-27 у групі АСІТ, що не залежала від діагностованих АХ ($p < 0,05$) і вказувала на поступове пригнічення алергічного запального процесу. І, навпаки, зниження рівнів цього цитокіну у групі на симптоматичній терапії демонструвало підсилення прозапальних механізмів формування АХ.

Для оцінки зміни синтезу sIgE до причинно-значущих мажорних алергенів за трьохрічний період проведення АСІТ був проведений порівняльний аналіз у пацієнтів з полісенсібілізацією, які приймали по дві алерговакцини (по четверо пацієнтів з групи СЛІТ і СКІТ), а також у трьох осіб, які приймали одну вакцину (за власним бажанням). Визначили статистично значиме зменшення рівня специфічних IgE до мажорних компонентів КДП: rDer p 1 ($p=0,016$), rDer p 2 ($p=0,016$), rDer f 1 ($p=0,008$), rDer f 2 ($p=0,031$) і пилоквих алергенів: rPhl p 1 ($p=0,031$), rBet v 1 ($p=0,016$). Зменшення сенсібілізації до мажорних алергенів за період АСІТ підтверджувалось покращенням клінічної симптоматики (за ВАШ) і якості життя (за MiniRQLQ), узгоджувалось з результатами комбінованої оцінки, в. т.ч. – зменшенням

потреби у медикаментах, причому, незалежно від способу введення алерговакцини. Незважаючи на те, що ми отримали якісні критерії ефективності АСІТ за рівнем мажорних компонентів, проте недоліком такого оцінювання було дороговартістність методу ALEX, що унеможливило повторне виконання його усіма пацієнтами груп дослідження, а відтак, для рутинної клінічної практики даний критерій можна рекомендувати як вибірковий. У позиційному документі EAACI (2017) серед критеріїв оцінки ефективності АСІТ не рекомендовано визначення загального IgG4, натомість рекомендовано загальний IgE та співвідношення sIgE до IgE. Стосовно загального IgE зазначено, що його оцінювання необхідно проводити у співставленні з клінічними даними і наголошено у потребі використання стандартизованих аналітичних платформ з встановленими контрольними діапазонами та граничними значеннями даного показника [251].

Отже на заключному етапі нашої роботи ми також вирішили проаналізувати середній рівень загального IgE та співвідношення sIgE до IgE у наших пацієнтів. Через три роки АСІТ виявили: зниження загального IgE з $323,6 \pm 156,5$ МО/л до $219,2 \pm 80,8$ МО/л, $p=0,001$, а зниження частоти гіпер-IgE синдрому лише на 20,0%. У пацієнтів на базовій терапії також спостерігалась динаміка зниження загального IgE ($316,5 \pm 164,3$ МО/л проти $263,3 \pm 108,7$ МО/л, $p=0,234$), однак за рахунок осіб, які попередньо проходили курс протівірусної терапії. Визначено вірогідну різницю у співвідношенні sIgE/IgE до 50,0% мажорних компонентів Der p 1 (0,035), Der f 1 ($p=0,045$), Bet v 1 (0,041). Поосібний аналіз даних продемонстрував, що саме в пацієнтів з моносенсибілізацією до КДП і дерев виявлено вірогідну різницю у співвідношенні sIgE/sIgE до та після трьохрічної АСІТ.

Отримані дані не повністю узгоджувались з результатами покращення клінічної симптоматики, які ми отримали в ході дослідження. Відтак, визначення рівня загального сироваткового IgE не є доцільним для оцінювання імунологічної відповіді на АСІТ. Стосовно співвідношення sIgE/IgE, то розбіжність з рекомендаціями EAACI можна пояснити невеликою вибіркою пацієнтів 12 (7,3%), що пов'язано з дороговартісним проведенням ALEX, а

також наявністю у більшості (75,0%) з цих пацієнтів БА на тлі полісенсibilізації [350]. Отже, розглянуті вище наші рекомендації щодо продовження АСІТ до 4-5 років пацієнтам з БА, полісенсibilізацією були доречними, а критерій співвідношення sIgE/IgE можна розглядати як біологічний маркер оцінки тривалості АСІТ, особливо в осіб з коморбідністю алергопатології на тлі полісенсibilізації.

Як підсумок результатів проведених досліджень був сформований алгоритм ведення пацієнтів з АРі та БА на тлі хронічної EBV-інфекції, рисунок (рис. 4.1). Таким чином, оптимізована система діагностики і терапії хворих на АХ опирається на науково доведене обґрунтування участі EBV, особливо в активній фазі вірусної персистенції, в імунних та імунозалежних механізмах розвитку і перебігу АРі та БА.

Результати даного розділу наших досліджень висвітлені в публікаціях [119], [368], [403], [405], [416], [430], [432], [433].

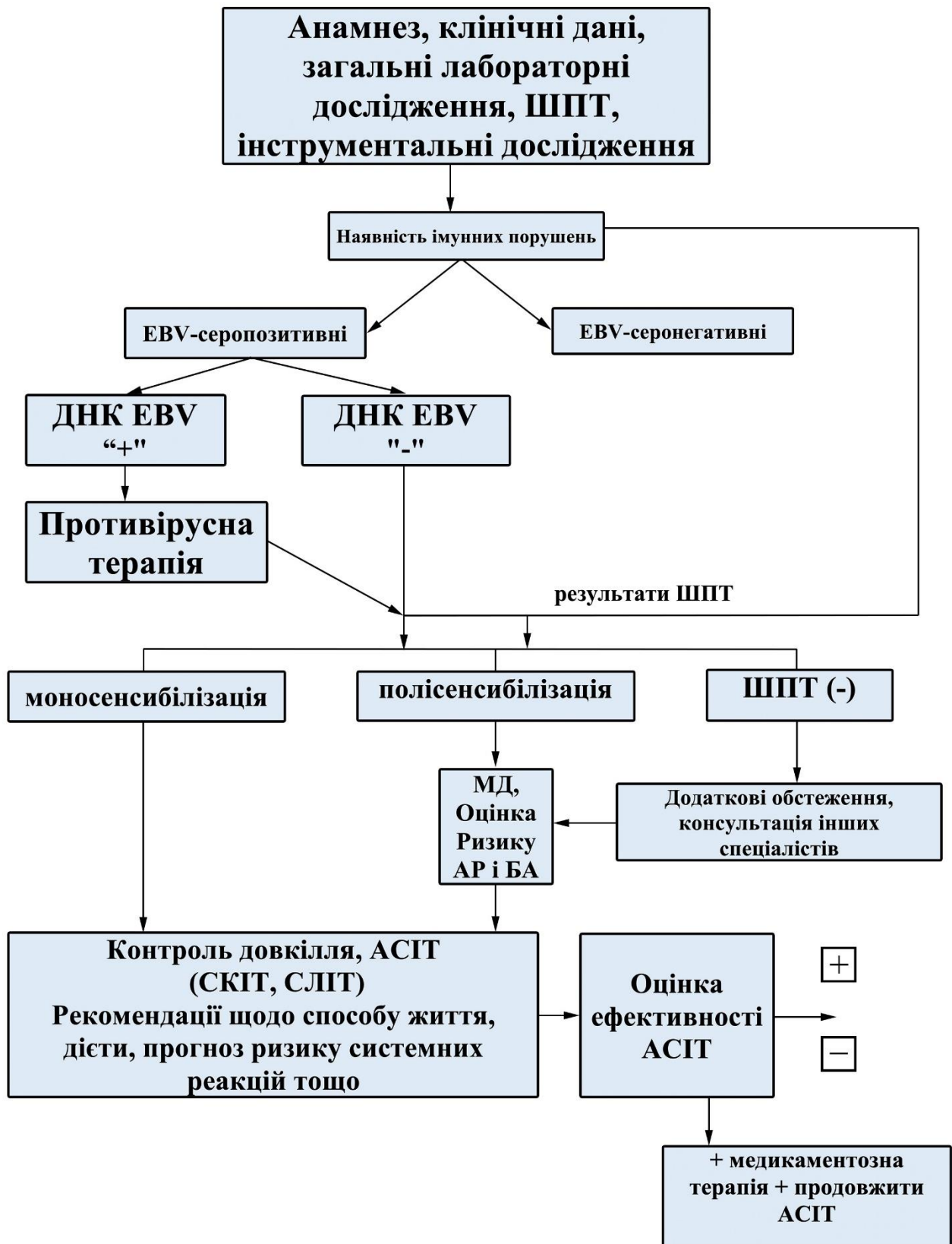


Рис. 4.1 Алгоритм ведення пацієнтів з АРі та БА на тлі хронічної EBV-інфекції

ВИСНОВКИ

Формування імунної відповіді при хронічній EBV-інфекції є складним, багатокомпонентним процесом, на різних етапах якого порушується гуморальна та клітинна кооперація, що може ускладнювати перебіг АХ і зменшувати ефективність їх лікування. У дисертаційній роботі запропоновано шляхи вирішення актуального наукового завдання імунології та алергології, що полягає у визначенні впливу EBV на імунні та імунозалежні механізми розвитку та перебігу АХ, оптимізації діагностичної тактики хворих на АХ з використанням мультиплексного визначення специфічних IgE та стандартизованих екстрактів для шкірних тестів і включенням імунологічних та молекулярно-генетичних маркерів EBV, а також корекції терапевтичних підходів шляхом застосування імуномодуючої терапії перед проведенням АСІТ.

1. Поширеність хронічної EBV-інфекції серед хворих на АХ становила 89,6%, з них в активній фазі – 48,9%, більшою мірою серед жінок (56,9%), мешканців сільської місцевості (69,1%), частіше у 3,22 рази в осіб з ускладненим алергічним анамнезом. У хворих на АХ на тлі активної фази EBV-інфекції виявлені клінічні та імунологічні прояви вторинних імунних порушень і більше виражений симптомокомплекс, характерний для АХ: при БА - в 1,77 рази частіше прояви утрудненого дихання, в 1,48 разів – кашлю; в 1,17 разів еозинофілія в крові, при АР - в 1,19 разів частіше підвищений рівень еозинофілів у назоцитограмі. Кількість хворих з підвищеним рівнем загального IgE порівняно з хворими на тлі латентної фази вірусної персистенції була більша в 1,41 рази.

2. На підставі результатів мультиплексного визначення специфічних IgE сформовані молекулярні профілі хворих на АХ на тлі хронічної EBV-інфекції західних областей України, порівняльний аналіз яких продемонстрував подібність за більшістю компонентів алергенів, за винятком частішої ($p < 0,05$) поширеності серед пацієнтів Львівської області мажорного компоненту домашніх тварин (Fel d 1), а в пацієнтів інших західних областей – частіше мажорних компонентів цвілевих грибків (Alt a 1), КДП (Der p 11) і мінорних

компонентів злакових трав (Phl p 7, Phl p 12). Молекулярний профіль сільського населення характеризувався частішою ($p < 0,05$) поширеністю компонентів злакових трав і бур'янів (Phl p 2, Phl p 1, Art v 1), цвілевих грибків (Alt a 1) і КДП (Der p 1, Der p 11) порівняно з мешканцями міст, у яких частіше ($p < 0,05$) виявлена сенсibilізація до компонентів домашніх тварин (Fel d 1).

3. На основі аналізу молекулярних профілів виокремлено регіональні молекулярні ендотипи перебігу різних нозологій АХ, створено прогностичні моделі персоніфікованого ризику формування АХ на тлі активної фази EBV-інфекції: для АР персистуючого - Phl p 1, Phl p 2, Der f 1, Der f 2, Der p 1, Der p 2, загальна точність 86,5%, $p < 0,001$; для АР інтермітуючого - Phl p 1, Phl p 2, Bet v 1, загальна точність 75,0%, $p < 0,01$; для БА - Phl p 1, Alt a 1, Fel d 1, Der p 23, загальна точність 84,6%, $p < 0,001$.

4. Порівняльний аналіз діагностики сенсibilізації до респіраторних алергенів *in vivo* (ШПТ) та *in vitro* (мультиплексне визначення sIgE) продемонстрував для багатокомпонентного тесту - високу точність визначення екстрактів і компонентів респіраторних алергенів (чутливість - 100% специфічність - 90%), для ШПТ відносно екстрактів алергенів за тестом *in vitro* чутливість складала 95,4%, специфічність 98,8%. Визначено сильний прямий кореляційний зв'язок між результатами алергодіагностики за двома методами як в цілому, так і за окремими екстрактами алергенів ($p < 0,001$, $r = 0,942778$). Показано, що виконання ШПТ високостандартизованими екстрактами доцільно для першочергової скринінгової діагностики сенсibilізації респіраторними алергенами, а мультиплексне визначення sIgE слід проводити за вибіркоким принципом для уточнення алергенних компонентів, особливо пацієнтам з полісенсibilізацією. При виконанні ШПТ гіперергічна реактивність шкіри частіше виявлена у хворих на АХ з активною фазою вірусної персистенції порівняно з латентною ($p = 0,379$) і EBV-серонегативними хворими ($p = 0,204$).

5. Вплив EBV на імунозалежні механізми перебігу АРі та БА був більше виражений в активній фазі хронічної EBV-інфекції порівняно з латентною: в активній фазі вірусної персистенції виявлені вищі рівні вірусних miR-BART-13 ($p < 0,01$) і miR-BART-15, причому рівень BART-15 у хворих на БА був в 1,91

рази вищим ($p=0,01$), ніж у відповідних хворих на АРі. Рівень BART-13 у хворих на БА в активній фазі був вищим у $2,9 \cdot 10^1$ рази ($p=0,0001$) порівняно з хворими на АРі та зворотно корелював з показниками ОФВ1 ($r=-0,391$) і прямо корелював з рівнями загального IgE ($r=0,287$).

6. У хворих на АРі та БА вплив EBV на імунозалежні механізми перебігу цих АХ проявлявся різновекторними змінами рівнів miR-155 і miR-146a залежно від фаз вірусної персистенції. У хворих на АРі та БА на тлі активної фази хронічної EBV-інфекції концентрація прозапальної miR-155 була більшою ($p<0,001$) відповідно у 71,6 і 81,3 разів порівняно з латентною фазою та відповідно в 1,33 та 1,53 разів ($p<0,001$) порівняно з EBV-серонегативними хворими. Натомість, у хворих з латентною фазою рівень miR-155 був, відповідно в 42,9 і 55,8 разів меншим порівняно з EBV-серонегативними ($p<0,001$). У хворих на АРі та БА на тлі хронічної EBV-інфекції в активній фазі рівні антизапальної miR-146a були вищими відповідно в 2,39 і 2,71 рази, а в латентній - відповідно в 2,15 і 2,46 разів порівняно з серонегативними хворими ($p<0,01$).

7. У хворих на АРі та БА незалежно від фази персистенції вірусу виявлено дисбаланс цитокінового профілю з більш значущими змінами на тлі активної фази хронічної EBV-інфекції, що проявлялись підвищеними рівнями IL-1 β – відповідно, в 1,21 і 1,27 рази, IL-17 – відповідно, в 2,69 і 2,33 рази та зниженням вмісту IL-12 – відповідно, в 1,23 та 1,29 рази, IL-10 – відповідно, в 1,53 та 1,66 рази порівняно з EBV-серонегативними хворими ($p<0,05$) і супроводжувались зворотною кореляцією miR-146a з IL-12 (АРі, $r=-0,445$ і БА, $r=-0,239$). У хворих на БА концентрація IL-33 була вищою в 1,24 рази порівняно з хворими на АРі та в 1,28 разів порівняно з EBV-серонегативними хворими ($p<0,05$), виявлена пряма кореляція miR-155 з IL-33 ($r=0,234$). У хворих на АРі та БА з латентною фазою EBV-інфекції зміни цитокінового профілю були менше виражені та проявлялись підвищенням IL-17 – відповідно, в 1,85 і 1,69 рази та зниженням IL-10 – відповідно, в 1,34 та 1,46 рази порівняно з EBV-серонегативними особами ($p<0,05$); рівень miR-146a зворотно корелював з IFN- γ (АР, $r=-0,335$ і БА, $r=-0,198$, відповідно).

8. У всіх хворих на АРі та БА порівняно зі здоровими особами рівні AGEs у сироватці крові були нижчими: відповідно, у 2,39 рази та в 14,8 разів в активній фазі, в 2,03 рази та в 12,3 разів в латентній фазі хронічної EBV-інфекції, в 1,38 рази та в 3,43 рази в EBV-серонегативних хворих. На тлі активної фази хронічної EBV-інфекції у хворих на БА рівень AGEs зворотно корелював з рівнем IL-33 ($r=-0,404$) та IL-17 ($r=-0,364$), а в пацієнтів з АРі – з рівнем IL-17 ($r=-0,478$), що опосередковано вказувало на формування «стресу AGE-RAGE».

9. Проведення 3-х місячного курсу протівірусної терапії інозин пранобексом у дозі 50 мг/кг маси в імунокомпрометованих осіб з АРі та БА на тлі активної фази хронічної EBV-інфекції продемонструвало клінічну (відповідно - 71,9% та 65,0%), протівірусну (74,1%) та імунологічну ефективність. АСІТ у хворих на АРі та БА з латентною фазою хронічної EBV-інфекції продемонструвала високу ефективність, на що вказували: регресія клінічних симптомів за критеріями ВАШ і комбінованої оцінки; покращення якості життя за MiniRQLQ ($p<0,01$); профілактична ефективність (зменшення в 3,70 рази при АРі та в 3,34 рази при БА випадків ГРЗ); добра переносимість у 82,6% і 81,6% випадках, відповідно; безпечність (по 10,8% випадків локальних реакцій типу А при АРі та БА) і зниження рівнів sIgE до мажорних компонентів алергенів ($p<0,05$).

10. На підставі отриманих даних щодо впливу EBV, особливо в активній фазі вірусної персистенції, на імунні та імунозалежні механізми розвитку і перебігу АХ, був сформований покроковий алгоритм ведення пацієнтів з АРі та БА на тлі хронічної EBV-інфекції, що включає оптимізовану систему діагностики з урахуванням імунологічних та молекулярно-генетичних маркерів EBV, проведенням ШПТ високостандартизованими екстрактами респіраторних алергенів, а при потребі та для визначення груп ризику формування АР і БА – мультиплексне визначення sIgE, а також пропонує шлях досягнення ефективності алерген-специфічної імунотерапії з попереднім проведенням курсу імуномодуючої терапії хворим на АРі та БА на тлі активної фази вірусної персистенції.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

Основні результати роботи мають безпосереднє відношення до практичної діяльності сімейних лікарів, лікарів-алергологів, клінічних імунологів, пульмонологів, інфекціоністів, отоларингологів, дерматологів і спрямовані на підвищення ефективності діагностичних і лікувально-профілактичних заходів у пацієнтів з різними АХ на тлі хронічної EBV-інфекції.

1. Для вдосконалення надання медичної допомоги хворим на АХ запропоновано обстеження пацієнтів на наявність EBV-інфекції за визначенням антитіл VCA IgG, VCA IgM і EBNA IgG та проведення ПЛР у трьох біологічних середовищах

2. Для скринінгової діагностики АХ рекомендовано виконання ШПТ з використанням екстрактів респіраторних алергенів, стандартизованих за головними алергенними білками.

3. У випадку полісенсibiliзації (за ШПТ) чи латентної сенсibiliзації, а також для високоточного вибору алерговакцини та прогнозування ефективності АСІТ, доцільно за вибіркоким принципом проводити мультиплексне визначення sIgE.

4. На підставі визначення регіональних особливостей молекулярного профілю причинних алергенів запропоновано молекулярно-прогностичні моделі персоніфікованого ризику формування АРп, АРі і БА, що дозволить на ранніх стадіях формування АХ впровадити профілактичні заходи, призначити противірусну та алерген-специфічну імунотерапію.

5. При виконанні ШПТ - враховувати наявність більшої кількості проявів гіперчутливості шкіри у хворих на АХ на тлі активної фази EBV-інфекції для попередження хибнопозитивних реакцій.

6. Для діагностики тяжкості імунозалежного запального процесу і корекції лікування, особливо хворим на БА, запропоновано дослідження динаміки рівнів AGEs – як маркерів тканинних порушень.

7. У хворих на АРі та БА на тлі активної фази EBV-інфекції з метою визначення показів для проведення противірусної терапії перед АСІТ

рекомендовано проводити визначення рівнів miR-155, miR-146a, IL-1 β IL-17 IL-33, IL-10, IL-12.

8. Хворим на APi та БА рекомендовано дослідження рівнів вірусних miR-BART-13 і miR-BART-15 як ранніх маркерів активної фази хронічної EBV-інфекції. У пацієнтів з БА на тлі активної фази EBV-інфекції з метою прогнозування тяжкості перебігу хвороби, вчасної корекції лікування показано дослідження динаміки рівнів miR-BART-13.

9. Перед проведенням АСІТ рекомендовано проводити 3-х місячний курс противірусної терапії інозин пранобексом у дозі 50 мг/кг маси тіла, що довело ефективність алерген-специфічної терапії, незалежно від способу введення алерговакцини.

10. Для моніторингу ефективності АСІТ незалежно від способу введення алерговакцини запропоновано комплексну систему оцінювання, в яку входять суб'єктивні пацієнта: критерії ВАШ, комбіновані критерії (оцінка симптомів і медикаментозних потреб), критерії якості життя і визначення рівнів sIgE до мажорних компонентів алергенів.

11. У пацієнтів з БА на тлі полісенсibiliзації рекомендовано визначення співвідношення sIgE/IgE і рівнів IL-33 до та після трьохрічної АСІТ для рекомендацій щодо тривалості терапії.

12. Доведено, що визначення окремого показника - рівня загального IgE не доцільно використовувати для первинного скринінгу хворих на APi та БА без проведення специфічних алергодосліджень та для моніторингу ефективності АСІТ.

13. Для оптимізації діагностичної і терапевтичної тактики ведення пацієнтів з APi та БА на тлі хронічної EBV-діагностики запропоновано покроковий алгоритм.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Eigenmann PA, Akdis C, Bousquet J, Grattan CE, Hoffmann-Sommergruber K, Jutel M. Food and drug allergy, and anaphylaxis in EAACI journals (2018). *Pediatr Allergy Immunol.* 2019 Dec;30(8):785–94. doi: 10.1111/pai.13125.
2. Jeebhay MF, Moscato G, Bang BE, Folletti I, Lipińska-Ojrzanowska A, Lopata AL, et al. Food processing and occupational respiratory allergy- An EAACI position paper. *Allergy.* 2019;74(10):1852–71. doi: 10.1111/all.13807.
3. Зайков СВ. Сучасні можливості діагностики алергічних захворювань. *Новини медицини та фармації. Аллергологія и пульмонологія [Internet].* 2011;10(380 Темат номер). Доступно з: <http://www.mif-ua.com/archive/article/21223>
4. Фещенко ЮІ. Актуальні проблеми сучасної пульмонології. *Укр пульмонолог журн.* 2018;3(Додаток):19–23.
5. Zubchenko S, Chopyak V, Gubska O, Yuryev S, Pineda F. Peculiarities of allergy to tree pollen and approaches to diagnosis and allergen immunotherapy in patients – residents of Lviv region. *IJES.* 2017;6(9):24–31. doi: 10.9790/1813-0609017883.
6. Shamji MH, Kappen JH, Akdis M, Jensen-Jarolim E, Knol EF, Kleine-Tebbe J, et al. Biomarkers for monitoring clinical efficacy of allergen immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis and allergic asthma: an EAACI Position Paper. *Allergy.* 2017;72(8):1156–73. doi: 10.1111/all.13138.
7. Gomez E, Fernandez TD, Dona I, Rondon C, Campo P, Gomez F, et al. Initial immunological changes as predictors for house dust mite immunotherapy response. *Clin Exp Allergy.* 2015;45(10):1542–53. doi: 10.1111/cea.12578.
8. Bisyuk Y, Dubovyi A, Du Buske I, Litus V, Du Buske LM. Association of the CD14 C159T and the Toll-like receptor 4 Asp299Gly polymorphisms with various phenotypes of asthma in adults from Crimea. *Allergy Asthma Proc.* 2020;41(2):134–140. doi: 10.2500/aap.2019.40.190007.

9. Бардов ВГ, Федоренко ВІ, Білецька ЕМ, Вітрищак СВ, Власик ДІ, Гаркавий СІ, та ін. Основи екології [підручник для студ. вищих навч. закладів]. Вінниця: Нова книга; 2013. 424 с.
10. Вадзюк СН, Федорців ОЄ. Медико-екологічні проблеми в сучасних умовах. В: Збалансований розвиток країни — шлях до здоров'я і добробуту нації: матеріали Українського екологічного конгресу, 2007 Вер 21. Київ: Центр екол освіти та інформації; 2007. С. 41–4.
11. Rasmussen F, Siersted HC, Lambrechtsen J, Hansen HS, Hansen NC. Impact of airway lability, atopy, and tobacco smoking on the development of asthma-like symptoms in asymptomatic teenagers. *Chest*. 2000;117(5):1330–5. doi: 10.1378/chest.117.5.1330.
12. Чернушенко ЕФ. Иммунология бронхиальной астмы. *Укр пульмонол журн*. 2000;2(дополнение):19–21.
13. Поканєвич ТМ, Процюк ОВ, Приходько АМ, Линчак ОВ, Тимченко ОІ. Хронічний стрес як джерело генетичного ризику. В: Проблеми акушерства і гінекології, клін. імунології та мед. генетики [зб. наук. пр.]. Київ: Луганськ; 2009;16:330–40.
14. Тимченко ОІ, Линчак ОВ, Поканєвич ТМ, Процюк ОВ, Приходько АМ. Генофонд і здоров'я: можливості сімейного лікаря в контексті профілактики захворювань. Київ: Медінформ; 2012. 71 с.
15. Zubchenko S, Lomikovska M, Chopyak V. Respiratory allergy and herpesvirus infections of the 4th and 6th types. In: 5 years INUNIMAI and 4th Training for Trainers of International Network of Universities for Molecular Allergology and Immunology [abstr]; 2018 Feb 21-23; Vienna, Austria. Vienna; 2018. P. 56.
16. Исаков ВА. Герпесвирусные инфекции человека [руководство для врачей]. 2^е изд. Санкт-Петербург: СпецЛит; 2013. 670 с.
17. Liadova TI, Pavlikova KV. The Research of dynamics of immune responsibility indicators in patients with Epstein–Barr virus (EBV) infections. *Europ J Medic Natur Sci*. 2019;3(1):29–32.

18. Чоп'як ВВ, Потьомкіна ГО, Білянська ЛМ. Епштейна-Барр вірусна інфекція в стадії реактивації: клініко-імунологічні критерії діагностики та принципи лікування Імунологія та алергологія: наука і практика. 2010;1:129.
19. Duda, L., Okhotnikova, O., Sharikadze, O., Zubchenko, S. Comparative analysis of prevalence of the most common allergy diseases in children of the kyiv region (ukraine). Georgian Med News. Available from: 2019;6(291):53–58. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>.
20. Calvari M, Alssandri C, Paolone G, Rosengard L, Di Caro A, De Franco D. Correlation between Epstein-Barr virus antibodies, serum IgE and atopic disease. *Pediatr Allergy Immunol.* 1997;8(2):91–6. doi: 10.1111/j.1399-3038.1997.tb00150.x.
21. Savard M, Belanger C, Tardif M, Gourde P, Flamand L, Gosselin J. Infection of primary human monocytes by Epstein-Barr virus. *J Virol.* 2000;74(6):2612–9. doi: 10.1128/jvi.74.6.2612-2619.2000.
22. Sidorchuk A, Lagarde F, Pershagen G, Wickman M, Linde A. Epstein-Barr virus infection is not associated with development of allergy in children. *Pediatr Infect Dis J.* 2003;22(7):642–7. doi: 10.1097/01.inf.0000076510.41038.a8.
23. Беш ЛВ, Воробець НМ, Новікевич СЗ, Волощук КВ, Калинович НО. Актуальні аспекти вивчення сезонної алергії у дітей Львівщини. Актуал питання фармацевт мед науки та практ. 2013;3:8–11.
24. Pointner L, Bethanis A, Thaler M, Traidl-Hoffmann C, Gilles S, Ferreira F, Aglas L. Initiating pollen sensitization — complex source, complex mechanisms. *Clin Transl Allergy.* 2020;10:36. doi: 10.1186/s13601-020-00341-y.
25. Dondi A, Tripodi S, Panetta V, Asero R, Businco ADR, Bianci A, et al. Pollen-induced allergic rhinitis in 1360 Italian children: comorbidities and determinants of severity. *Pediatr Allergy Immunol.* 2013;24(8):742–51. doi: 10.1111/pai.12136.
26. Lee ChF, Sun H-L, Lu K-H, Ku M-Sh, Lue K-H. The comparison of cetirizine, levocetirizine and placebo for the treatment of childhood perennial allergic rhinitis. *Pediatr Allergy Immunol.* 2009;20(5):493–99. doi: 10.1111/j.1399-3038.2008.00816.x.

27. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy*. 2008;63(86):8–160. doi: 10.1111/j.1398-9995.2007.01620.x.
28. Зубченко СО, Потьомкіна ГО. Роль молекулярної діагностики у пацієнтів з алергією на кліщі домашнього пилу (клінічний випадок перехресної харчової алергії). В: Матеріали 14го з'їзду ВУЛТ: VI конгресу пд-сх
29. Романюк ЛІ, Немировская НВ. Современные подходы к диагностике и лечению больных поллинозом с перекрестной пищевой аллергией. *Сімейна медицина*. 2005;2:11–3.
30. Davies JM, Berman D, Beggs PJ, Ramón GD, Peter J, Katelaris CH, et al. Global climate change and pollen aeroallergens: a southern hemisphere perspective. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2021;41(1):1–16. doi: 10.1016/j.iac.2020.09.002.
31. Беш ЛВ, Новікевич СЗ, Задворна ОІ, Оліярник ЛЮ. Ретроспективний аналіз гіперчутливості до пилоквих алергенів серед дітей Львівської області. *Проблеми клінічної педіатрії*. 2015;3:5–13.
32. Yuriev S, Kurchenko A, Zubchenko S, Tsaryk V, DuBuske LM. Diagnostic features of house dust mite sensitization [Internet]. *An Allergy Asthma Immunol*. 2020;125(5):S20 [cited 2021 Jan 05]. Available from: <https://eposterslive.com>
33. Crisafulli D, Almqvist C, Marks G, Tovey E. Seasonal trends in house dust mite allergen in children's beds over a 7-year period. *Allergy*. 2007;62(12):1394–400. doi: 10.1111/j.1398-9995.2007.01533.x.
34. Гайдучик ГА. Характеристика спектра сенсibiliзації дітей раннього віку з гастроінтестинальною харчовою алергією та коморбідними алергічними захворюваннями. *Перинатологія і педіатрія*. 2019;1(17):58–62.
35. Carter PM, Peterson EL, Ownby DR, Zoratti EM, Johnson CC. Relationship of house-dust mite allergen exposure in children's bedrooms in infancy to bronchial hyperresponsiveness and asthma diagnosis by age 6 to 7. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2003;90(1):41–4. doi: 10.1016/S1081-1206(10)63612-5.

36. Niu Ch-K, Chen W-Y, Huang J-L, Lue K-H, Wang J-Y. Efficacy of sublingual immunotherapy with high-dose mite extracts in asthma: a multi-center, double-blind, randomized, and placebo-controlled study in Taiwan. *Respir Med.* 2006;100(8):1374–83. doi: 10.1016/j.rmed.2005.11.016.
37. Ulrik CS, Backer V. Markers of impaired growth of pulmonary function in children and adolescents. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;160(1):40–4. doi: 10.1164/ajrccm.160.1.9806059.
38. Dotterud LK, Van TD, Kvammen B, Dybenbal T, Elsayed S, Falk ES. Allergen content in dust from homes and schools in northern Norway in relation to sensitization and allergy symptoms in schoolchildren. *Clin Exp Allergy.* 1997;27:252–261.
39. Tanaka Y, Omae S, Okafuji I, Ueda T, Ito T, Mitobe Y, et al. Association between Der p 23 and asthma in children sensitized to house dust mite. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;145(2 Suppl):AB38. doi: 10.1016/j.jaci.2019.12.744.
40. Sunyer J, Jarvis D, Pekkanen J, Chinn S, Janson Ch, Leynaert B, et al. Geographic variations in the effect of atopy on asthma in the European Community Respiratory Health Study. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;114(5):1033–9. doi: 10.1016/j.jaci.2004.05.072.
41. Мокроносова МА, Коровкина ЕС. Компонентная диагностика — новая эра в клинической аллергологии. *Терапевт архив.* 2013;10:4–8.
42. Chen K-W, Blatt K, Thomas WR, Swoboda I, Valent P, Valenta R, et al. Hypoallergenic Der p1/Der p2 combination vaccines for immunotherapy of house dust mite allergy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2012;130(2):435–43. doi: 10.1016/j.jaci.2012.05.035.
43. Zubchenko SO. The role of molecular diagnostics for patients with allergy to house dust mites. Food allergy training course. In: El Escorial [abstr.]; 2015 Sep 24-26; Madrid. Madrid; 2015. P. 27.
44. Котов ВС. Грибковая сенсibilизация у детей при хронических аллергических заболеваниях легких и критерии их диагностики [автореферат дис.]. Москва: Моск науч-исслед ин-т педиатрии дет хирургии; 2002. 175 с.

45. Torres-Rodríguez JM, Pulido-Marrero Z, Vera-García Y. Respiratory allergy to fungi in Barcelona, Spain: clinical aspects, diagnosis and specific treatment in a general allergy unit. *Allergol Immunopathol.* 2012;40(5):295–300. doi: 10.1016/j.aller.2011.09.003.
46. Kaidashev I, Morokhovets H, Rodinkova V, Bilous O, DuBuske LM, Bousquet J. Patterns in GOOGLE trends terms reporting rhinitis and alternaria season in Ukraine. *The Medical and Ecological Problems.* 2020;24(5-6):3–6.
47. Антонов ВБ. Где порог толерантности к микотической контаминации помещений? В: Успехи медицинской микологии: материалы пятого Всероссийского конгресса по медицинской микологии. 2007;9:32–4.
48. Козина АИ, Дружинина ТА, Молотилев БА. Характеристика алерго-иммунологического статуса детей с сенсibilизацией к плесневым грибам. *Росс алергол журн.* 2012;1(1):148–9.
49. Vailes LD, Perzanowski MS, Wheatley LM, Platts-Mills TA, Chapman MD. IgE and IgG antibody responses to recombinant Alt a 1 as a marker of sensitization to *Alternaria* in asthma and atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy.* 2001;31(12):1891–5. doi: 10.1046/j.1365-2222.2001.00745.x.
50. Lau S, Illi S, Sommerfeld C, Niggemann B, Bergmann R, von Mutius E, et al. Early exposure to house-dust mite and cat allergens and development of childhood asthma: a cohort study. Multicentre Allergy Study Group. *Lancet.* 2000;356:1392–7. doi: 10.1016/s0140-6736(00)02842-7.
51. Зубченко СО, Юр'єв СД, Маруняк СР. Молекулярна алергодіагностика як метод диференційного підходу до вибору алергоімунотерапії при алергії на домашніх тварин. *Sci Educ New Dimen: Nat Tech Sci.* 2016;4(10(91)):21–8.
52. Perzanowski MS, Ronmark E, Platts-Mills TAE, Lundback B. Effect of cat and dog ownership on sensitization and development of asthma among preteenage children. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166(5):696–702. doi: 10.1164/rccm.2201035.
53. Ernst P, Demissie K, Joseph L, Becklake MR. Socioeconomic status and indicators of asthma in children. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;152(2):570–5. doi: 10.1164/ajrccm.152.2.7633709.

54. Timonen KL, Pekkanen J, Korppi M, Vahteristo M, Salonen RO. Prevalence and characteristics of children with chronic respiratory symptoms in eastern Finland. *Eur Respir J*. 1995;8(7):1155–60. doi: 10.1183/09031936.95.08071155.
55. Bjerg A, Winberg A, Berthold M, Mattsson L, Borres MP, Rönmark E. A population-based study of animal component sensitization, asthma, and rhinitis in schoolchildren. *Pediatr Allergy Immunol*. 2015 Sep;26(6):557–63. doi: 10.1111/pai.12422.
56. Patelis A, Gunnbjörnsdóttir M, Malinovschi A, Matsson P, Onell A, Högman M, Alving K, Janson C. Population-based study of multiplexed IgE sensitization in relation to asthma, exhaled nitric oxide, and bronchial responsiveness. *J Allergy Clin Immunol*. 2012 Aug;130(2):397–402. doi: 10.1016/j.jaci.2012.03.046.
57. Burte E, Bousquet J, Siroux V, Just J, Jacquemin B, Nadif R. The sensitization pattern differs according to rhinitis and asthma multimorbidity in adults: the EGEA study. *Clin Exp Allergy*. 2017;47(4):520–9. doi: 10.1111/cea.12897.
58. Roberts G, Pfaar O, Akdis CA, Ansotegui IJ, Durham SR, Gerth van Wijk R, et al. EAACI guidelines on allergen immunotherapy: allergic rhinoconjunctivitis. *Allergy*. 2018;73(4):765–98. doi: 10.1111/all.13317.
59. Cingi C, Gevaert P, Mösges R, Rondon C, Hox V, Rudenko M, et al. Multimorbidities of allergic rhinitis in adults: European Academy of Allergy and Clinical Immunology Task Force Report. *Clin Transl Allergy*. 2017;7:17. doi: 10.1186/s13601-017-0153-z.
60. Muluk NB, Cingi C. Oral allergy syndrome. *Am J Rhinol Allergy*. 2018;32(1):27–30. doi: 10.2500/ajra.2018.32.4489.
61. Matricardi PM, Dramburg S, Potapova E, Skevaki Ch, Renz H. Molecular diagnosis for allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143(3):831–43. doi: 10.1016/j.jaci.2018.12.1021.
62. De Bot CMA, Roder E, Pols DHJ, Bindels PJE, van Wijk RG, van der Wouden JC, et al. Sensitisation patterns and association with age, gender, and clinical symptoms in children with allergic rhinitis in primary care: a cross-sectional study. *Prim Care Respir J*. 2013;22920:155–60. doi: 10.4104/pcrj.2013.00015.

63. Demoly P, Bousquet J, Romano A. In vivo methods for the study of allergy. In: Adkinson NF Jr, Bochner BS, Busse WW, Holgate ST, Lemanske RF Jr, Simons FER, editors. *Middleton's Allergy, Principles and Practice*. 7th ed. Philadelphia, PA: Mosby Elsevier Inc; 2009. P. 1267–1280.
64. Pitsios C. Generalized allergic reactions during skin testing. *Pediatr Allergy Immunol*. 2010;21(3):557. doi: 10.1111/j.1399-3038.2009.00936.x.
65. Heinzerling LM, Burbach GJ, Edenharter G, Bachert C, Bindslev-Jensen C, Bonini S, et al. GA2LEN skin test study I: GA(2)LEN harmonization of skin prick testing: novel sensitization patterns for inhalant allergens in Europe. *Allergy*. 2009;64(10):1498–1506. doi: 10.1111/j.1398-9995.2009.02093.x.
66. Cavkaytar O, Buyuktiryaki B, Sag E, Soyer O, Sekerel BE. What we miss if standard panel is used for skin prick testing? *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2015;33(3):211–21. doi: 10.12932/AP0564.33.3.2015.
67. Larenas-Linnemann D, Esch R, Plunkett G, Brown Sh, Maddox D, Barnes Ch, et al. Maintenance dosing for sublingual immunotherapy by prominent European allergen manufacturers expressed in bioequivalent allergy units. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2011;107(5):448–58. doi: 10.1016/j.anai.2011.07.001.
68. Luczynska CM, Li Y, Chapman MD, Platts-Mills TA. Airborne concentrations and particle size distribution of allergen derived from domestic cats (*Felis domesticus*). Measurements using cascade impactor, liquid impinger, and a two-site monoclonal antibody assay for Fel d I. *Am Rev Respir Dis*. 1990;14:361–7. doi: 10.1164/ajrccm/141.2.361.
69. Isik SR, Celikel S, Karakaya G, Ulug B, Kalyoncu AF: The effects of antidepressants on the results of skin prick tests used in the diagnosis of allergic diseases. *Int Arch Allergy Immunol*. 2011;154(1):63–8. doi: 10.1159/000319210.
70. Lokaj-Berisha V, Berisha N, Lumezi B, Ahmetaj L, Bejtullahu G, Karahoda N, et al. Sensitization to aeroallergens in patients with respiratory allergies based on skin-prick test results [Internet]. *Iran J Public Health*. 2012;41(10):29–35. [cited 2018 Oct 25]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23304660/>

71. Chung BY, Kim HO, Park CW, Lee CH. Diagnostic usefulness of the serum-specific IgE, the skin prick test and the atopy patch test compared with that of the oral food challenge test. *Ann Dermatol.* 2010;22(4):404–11. doi: 10.5021/ad.2010.22.4.404.
72. van der Valk JPM, Gerth van Wijk R, Hoorn E, Groenendijk L, Groenendijk IM, de Jong NW. Measurement and interpretation of skin prick test results. *Clin Transl Allergy.* 2016;6:8. doi: 10.1186/s13601-016-0092-0.
73. Oettgen HC, Geha RS. IgE regulation and roles in asthma pathogenesis. *J Allergy Clin Immunol.* 2001.107(3):429–40. doi: 10.1067/mai.2001.113759.
74. Eigenmann PA, Atanaskovic-Markovic M, Hourihane JO'B, Lack G, Matricardi PM, Muraro A, et al. Testing children for allergies: why, how, who and when: an updated statement of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) Section on Pediatrics and the EAACI-Clemens von Pirquet Foundation. *Pediatr Allergy Immunology.* 2013;24(2):195–209. doi: 10.1111/pai.12066.
75. Зубченко СО, Чоп'як ВВ, Пасічнюк ІІ. Аналіз поширеності гіпер-IgE-синдрому серед практично здорових осіб юнацького віку. *Вісн проблем біології і медицини.* 2014;3(1(110)):380–6.
76. Chung D, Park KT, Yarlagadda B, Davis EM, Platt M. The significance of serum total immunoglobulin E for in vitro diagnosis of allergic rhinitis. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2014;4(1):56–60. doi: 10.1002/alr.21240.
77. Hamilton RG. Clinical laboratories worldwide need to report IgE antibody results on clinical specimens as analytical results and not use differential positive thresholds. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;136(3):811–2. doi: 10.1016/j.jaci.2015.03.002.
78. Cooper PJ, Chico ME, Vaca MG, Moncayo A-L, Bland JM, Mafla E, et al. Effect of albendazole treatments on the prevalence of atopy in children living in communities endemic for geohelminth parasites: a cluster-randomised trial. *Lancet.* 2006;367(9522):1598–603. doi: 10.1016/S0140-6736(06)68697-2.
79. Дитятковська ЄМ. Динаміка клінічних симптомів полінозу під впливом різних курсів АСІТ. *Мед перспективи.* 2011;16(3):21–7.

80. Lockey RF. The importance of knowing how allergen extracts are manufactured. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2017;118(1):2–3. doi: 10.1016/j.anai.2016.03.032.
81. Bonini M, Marcomini L, Gramiccioni C, Tranquilli C, Melioli G, Canonica GW, et al. Microarray evaluation of specific IgE to allergen components in elite athletes. *Allergy.* 2012;67(12):1557–64. doi: 10.1111/all.12029.
82. Melioli G, Compalati E, Bonini S, Canonica GW. The added value of allergen microarray technique to the management of poly-sensitized allergic patients. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2012;12(4):434–9. doi: 10.1097/ACI.0b013e32835535b8.
83. Canonica GW, Ansotegui IJ, Pawankar R, Schmid-Grendelmeier P, van Hage M, Baena-Cagnani CE, et al. A WAO – ARIA – GA²LEN consensus document on molecular-based allergy diagnostics. *World Allergy Organ J.* 2013;6(1):17. doi: 10.1186/1939-4551-6-17.
84. Tripodi S, Frediani T, Lucarelli S, Macrì F, Pingitore G, Di Rienzo Businco A, et al. Molecular profiles of IgE to *Phleum pratense* in children with grass pollen allergy: implications for specific immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129(3):834–9. doi: 10.1016/j.jaci.2011.10.045.
85. Darsow U, Brockow K, Pfab F, Jakob T, Petersson CJ, Borres MP, et al. Allergens. Heterogeneity of molecular sensitization profiles in grass pollen allergy- implications for immunotherapy? *Clin Exp Allergy.* 2014;44:778–86. doi: 10.1111/cea.12303.
86. Posa D, Perna S, Resch Y, Lupinek Ch, Panetta V, Hofmaier S, et al. Evolution and predictive value of IgE responses toward a comprehensive panel of house dust mite allergens during the first 2 decades of life. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139(2):541–9. doi: 10.1016/j.jaci.2016.08.014.
87. Cipriani F, Mastrorilli C, Tripodi S, Ricci G, Perna S, Panetta V, et al. Diagnostic relevance of IgE sensitization profiles to eight recombinant *Phleum pratense* molecules. *Allergy.* 2018;73(3):673–82. doi: 10.1111/all.13338.

- 88.Posa D, Hofmaier S, Arasi S, Matricardi PM. Natural evolution of IgE responses to mite allergens and relationship to progression of allergic disease: a review. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2017;17(5):28. doi: 10.1007/s11882-017-0697-y.
- 89.Weghofer M, Thomas WR, Kronqvist M, Mari A, Purohit A, Pauli G, et al. Variability of IgE reactivity profiles among European mite allergic patients. *Eur J Clin Invest.* 2008;38(12):959–65. doi: 10.1111/j.1365-2362.2008.02048.x.
- 90.Becker S, Schleder T, Kramer MF, Haack M, Vrtala S, Resch Y, et al. Real-life study for the diagnosis of house dust mite allergy — the value of recombinant allergen-based IgE serology. *Int Arch Allergy Immunol.* 2016;170(2):132–7. doi: 10.1159/000447694.
- 91.Käck U, Asarnoj A, Grönlund H, Borres MP, van Hage M, Lilja G, et al. Molecular allergy diagnostics refine characterization of children sensitized to dog dander. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;142(4):1113–20. doi: 10.1016/j.jaci.2018.05.012.
- 92.Dramburg S, Matricardi PM. Molecular diagnosis of allergy: the pediatric perspective. *Front Pediatr.* 2019;7:369. doi: 10.3389/fped.2019.00369.
- 93.Westman M, Lupinek C, Bousquet J, Andersson N, Pahr S, Baar A, et al. Early childhood IgE reactivity to pathogenesis-related class 10 proteins predicts allergic rhinitis in adolescence. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135(5):1199–206. doi: 10.1016/j.jaci.2014.10.042.
- 94.Maricardi PM, Kleine-Tebbe J, Hoffmann HJ, Valenta R, Hilger C, Hofmaier S, et al. EAACI molecular allergology user’s guide. 2016;27(23):1–250. doi: 10.1111/pai.12563.
- 95.Riccio AM, De Ferrari L, Chiappori A, Ledda S, Passalacqua G, Melioli G, Canonica GW. Molecular diagnosis and precision medicine in allergy management. *Clin Chem Lab Med.* 2016;54(11):1705–14. doi: 10.1515/cclm-2016-0007.
- 96.Melioli G, Bonifazi F, Bonini S, Maggi E, Mussap M, Passalacqua G, et al. The ImmunoCAP ISAC molecular allergology approach in adult multi-sensitized Italian patients with respiratory symptoms. *Clin Biochem.* 2011;44(12):1005–11. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2011.05.007.

97. Nettis E, Bonifazi F, Boninin S, Di Leo E, Maggi E, Melioli G, et al. Molecular diagnosis and the Italian Board for ISAC [Internet]. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2014;46(2):68–73. [cited 2019 Nov 2]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24739125/>
98. Heffler E, Puggioni F, Peveri S, Montagni M, Canonica GW, Melioli G. Extended IgE profile based on an allergen macroarray: a novel tool for precision medicine in allergy diagnosis. *World Allergy Organ J.* 2018;11(1):7. doi: 10.1186/s40413-018-0186-3.
99. Buzzulini F, Da Re M, Scala E, Martelli P, Conte MI, Brusca I, Villalta D. Evaluation of a new multiplex assay for allergy diagnosis. *Clin Chim Acta.* 2019 Jun;493:73–78. doi: 10.1016/j.cca.2019.02.025.
100. Зубченко СО, Юрєв СД, Чопяк ВВ. ALEX2®: нові можливості багатокomпонентного дослідження в алергології. *Клін імунологія. Алергологія. Інфектологія.* 2020;2(123):26–30.
101. Ansotegui IJ, Melioli G, Canonica GW, Gomez RM, Jensen-Jarolim E. A WAO — ARIA — GA2LEN consensus document on molecular-based allergy diagnosis (PAMD@): Update 2020. *World Allergy Organization Journal.* 2020;13(2):100091. doi: 10.1016/j.waojou.2019.100091.
102. Chauveau A, Dalphin M-L, Mauny F, Kaulek V, Schmausser-Hechfellner E, Renz H, et al. Skin prick tests and specific IgE in 10-year-old children: Agreement and association with allergic diseases. *Allergy.* 2017;72(9):1365–79. doi: 10.1111/all.13148.
103. de Vos G, Nazari R, Ferastraoar D, Parikh P, Geliebter R, Pichardo Y, et al. Discordance between aeroallergen specific serum IgE and skin testing in children younger than 4 years. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2013 Jun 30;110(6):438–9. doi: 10.1016/j.anai.2013.03.006.
104. Wongpiyabovorn J, Suratannon N, Boonmee S, Chatchatee P. Comparison of specific IgE detection by immunoblotting and fluorescence enzyme assay with in vivo skin prick test. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2018;36(3):159–65. doi: 10.12932/AP-270217-0035.

105. Zubchenko S, Chopyak V. Association of viral infections with allergic manifestations in adults. В: Матеріали міжнар наук конгресу ЕААСІ; 2016 Jun 11-15; Vienna. Vienna; 2016. P. 453.
106. Зубченко СО, Потьомкіна ГО, Ломіковська МП. Дослідження асоціативних зв'язків хронічної Епштейна-Барр вірусної інфекції в стадії реплікативної активності у пацієнтів з алергопатологією. В: Епідеміологія, імунопатогенез, діагностика та лікування хламідіозу і TORCH-інфекцій. Матеріали наук-практ конф; 2016 Лист 23-24; Київ. Київ; 2016. С. 10–11.
107. Okudaira R, Mukoyama T, Suzuki N, Hashizume K, Iwata T, Juji F, et al. Epstein-Barr virus infection in childhood may precipitate atopic diseases. *Allergol Inter.* 2005;54(3):483–90. doi: 10.2332/allergolint.54.483.
108. Виговська ОВ. Герпесвірусні інфекції у дітей: класифікація, клінічні форми, прояви, соціально-медичні аспекти. *Дитячий лікар.* 2016;4(49):41–51.
109. Pembrey L, Waiblinger D, Griffiths P, Wright J. Age at cytomegalovirus, Epstein-Barr virus and varicella zoster virus infection and risk of atopy: The Born in Bradford cohort, UK. *Pediatr Allergy Immunol.* 2019 Sep;30(6):604–13. doi: 10.1111/pai.13093.
110. Nilsson C, Linde A, Montgomery SM, Gustafsson L, Nasman P, Blomberg MT, Lilja G. Does early EBV infection protect against IgE sensitization? *J Allergy Clin Immunol.* 2005;116(2):438–44. doi: 10.1016/j.jaci.2005.04.027.
111. Caubet J-C, Kaiser L, Lemaître B, Fellay B, Gervaix A, Eigenmann PhA. The role of penicillin in benign skin rashes in childhood: a prospective study based on drug rechallenge. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127(1):218–22. doi: 10.1016/j.jaci.2010.08.025.
112. Mareri A, Adler SP, Nigro G. Herpesvirus-associated acute urticaria: an age matched case-control study. *PloS One.* 2013;8(12):203–9. doi: 10.1371/journal.pone.0085378.
113. Cohen JL. Epstein-Barr virus infection. *N Engl J Med.* 2000;343(7):481–92. doi: 10.1056/NEJM200008173430707.

114. Addo Yobo EO, Custovic A, Taggart SC, Craven M, Baffoe-Bonnie B. Exercise induced bronchospasm in Ghana: differences in prevalence between urban and rural schoolchildren. *Thorax*. 1997;52:161–5.
115. Чернишова ОЄ. Особливості клінічних проявів бронхіальної астми у дітей на тлі персистуючих внутрішньоклітинних інфекцій [Internet]. Пробл клін педіатрії. 2015;(3):45–56. [перегляд 2019 Листоп 19]. Доступно з: http://nbuv.gov.ua/UJRN/pkp_2015_3_10.
116. Чернышева ОЕ, Абатуров АЕ. Ремоделирование дыхательных путей у детей с бронхиальной астмой, протекающей на фоне внутриклеточных инфекций [Internet]. Мед перспективи. 2016;(1):80–6. [прегляд 2019 Трав 22]. Доступно з: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Мр_2016_21_1_14.
117. Nilsson C, Larsson Sigfrinius A-K, Montgomery SM, Sverremark-Ekström E, Linde A, Lilja G, Blomberg MT. Epstein-Barr virus and cytomegalovirus are differentially associated with numbers of cytokine-producing cells and early atopy. *Clin Exp Allergy*. 2009;39(4):509–17. doi: 10.1111/j.1365-2222.2008.03147.x.
118. Savard M, Gosselin J. Epstein-Barr virus immunosuppression of innate immunity mediated by phagocytes. *Virus Res*. 2006;119(2):134–45. doi: 10.1016/j.virusres.2006.02.008.
119. Лядова ТІ, Волобуєва ОВ, Павлікова КВ, Сорокіна ОГ, Гололобова ОВ, Козлов ОП. Дослідження динаміки показників імунної відповіді у хворих на інфекційний мононуклеоз, викликаний вірусом Епштейна-Барр. *J VN Karazin KhNU. Series «Medicine»*. 2019;(38):39–48.
120. Randolph GJ, Sanchez-Schmitz G, Liebman RM, Schäkel K. The CD16(+) (Fc gamma₂ receptor 1+) subset of human monocytes preferentially becomes migratory dendritic cells in a model tissue setting. *J Exp Med*. 2002;196(4):517–27. doi: 10.1084/jem.20011608.
121. Saghafian-Hedengren S, Sundström Y, Sohlberg E, Nilsson C, Linde A, Troye-Blomberg M, et al. Herpesvirus seropositivity in childhood associates with decreased monocyte-induced NK cell IFN-gamma production. *J Immunol*. 2009;182(4):2511–7. doi: 10.4049/jimmunol.0801699.

122. Кудин АП. Эта «безобидная» вирус Эпштейна-Барр инфекция. Ч 3. Хроническая ВЭБ-инфекция и хронические ВЭБ-ассоциированные заболевания. Мед новости. Архив. 2006;9:24–30.
123. Zubchenko S, Sharikadze O. Clinical and Laboratory features of patients with allergopathology on the background of chronic Epstein-Barr virus infection. In: 2nd European Congress on Vaccines and Allergy [abstr]; 2019 July 11-12; Prague. Prague; 2019. P. 32.
124. Silins SL, Sherritt MA, Silleri JM, Cross SM, Elliott SL, Bharadwaj M, et al. Asymptomatic primary Epstein-Barr virus infection occurs in the absence of blood T-cell repertoire perturbations despite high levels of systemic viral load. *Blood*. 2001;98(13):3739–44. doi: 10.1182/blood.v98.13.3739.
125. Wingate PJ, McAulay KA, Anthony IC, Crawford DH. Regulatory T cell activity in primary and persistent Epstein-Barr virus infection. *J Med Virol*. 2009;81(5):870–7. doi: 10.1002/jmv.21445.
126. Wahn U. What drives the allergic march? *Allergy*. 2000;55(7):591–9. doi: 10.1034/j.1398-9995.2000.00111.x.
127. Hsu DH, de Waal Malefyt R, Fiorentino DF, Dang MN, Vieira P, de Vries J, et al. Expression of interleukin-10 activity by Epstein-Barr virus protein BCRF1. *Science*. 1990;250(4982):830–2. doi: 10.1126/science.2173142.
128. Takayama T, Nishioka Y, Lu L, Lotze MT, Tahara H, Thomson AW. Retroviral delivery of viral interleukin-10 into myeloid dendritic cells markedly inhibits their allostimulatory activity and promotes the induction of T-cell hyporesponsiveness. *Transplantation*. 1998;66(12):1567–74. doi: 10.1097/00007890-199812270-00001.
129. Sarah R, van Horn G, Farrar JD. Interferon at the crossroads of allergy and viral infections. *J Leukoc Biol*. 2015;98(2):185-194.
130. Зубченко СО, Маруняк СР. Вплив герпесвірусних інфекцій на формування алергопатології. *East Eur Sci J*. 2016;10:15–20.
131. Skinner CM, Ivanov NS, Barr SA, Chen Y, Skalsky RL. An Epstein-Barr virus microRNA blocks interleukin-1 (IL-1) signaling by targeting IL-1 receptor 1. *J Virol*. 2017;91(21):e00530-17. doi: 10.1128/JVI.00530-17.

132. Mo J-H, Kang E-K, Quan S-H, Rhee C-S, Lee CH, Kim D-Y. Anti-tumor necrosis factor-alpha treatment reduces allergic responses in an allergic rhinitis mouse model. *Allergy*. 2011;66(2):279–6. doi: 10.1111/j.1398-9995.2010.02476.x.
133. Onozawa E, Shibayama H, Takada H, Imadome K-I, Aoki Sh, Yoshimori M, et al. STAT3 is constitutively activated in chronic active Epstein-Barr virus infection and can be a therapeutic target. *Oncotarget*. 2018;9(57):31077–89. doi: 10.18632/oncotarget.25780.
134. Wang Y-T, Wang H, Wang F-L, Qian X-M, Zhuang S-F, Yang M-X, Liu C-X. Effect of IFN- λ 2 on combined allergic rhinitis with nasal polyps. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2018;22(6):1588–94. doi: 10.26355/eurrev_201803_14563.
135. Meyts I, Hellings PW, Hens G, Vanaudenaerde BM, Verbinnen B, Heremans H, et al. IL-12 contributes to allergen-induced airway inflammation in experimental asthma. *J Immunol*. 2006 Nov 1;177(9):6460–70. doi: 10.4049/jimmunol.177.9.6460.
136. Ding W, Zou G-L, Zhang W, Lai X-N, Chen H-W, Xiong L-X. Interleukin-33: its emerging role in allergic diseases. *Molecules*. 2018 Jul;23(7):1665. doi: 10.3390/molecules23071665.
137. Gluck J, Rymarczyk B, Jura-Szoltys E, Rogala B. Serum levels of interleukin 33 and its receptor ST2 in patients treated with subcutaneous allergen immunotherapy in intermittent allergic rhinitis. *Cent Eur J Immunol*. 2019;44(2):214–7. doi: 10.5114/ceji.2019.87075.
138. Li J, Zhang L, Chen X, Chen D, Hua X, Bian F, et al. Pollen/TLR4 innate immunity signaling initiates IL-33/ST2/Th2 pathways in allergic inflammation. *Sci Rep*. 2016;6:36150. doi: 10.1038/srep36150.
139. Akasaki S, Matsushita K, Kato Y, Fukuoka A, Iwasaki N, Nakahira M. Murine allergic rhinitis and nasal Th2 activation are mediated via TSLP- and IL-33-signaling pathways. *Int Immunol*. 2016;28(2):65–76. doi: 10.1093/intimm/dxv055.
140. Ordovas-Montanes J, Dwyer DF, Nyquist SK, Buchheit K, Vukovic M, Ded Ch, et al. Allergic inflammatory memory in human respiratory epithelial

- progenitor cells. *Nature*. 2018;560(7720):649–54. doi: 10.1038/s41586-018-0449-8.
141. Joulia R, L’Faqihi F-E, Valitutti S, Espinosa E. IL-33 fine tunes mast cell degranulation and chemokine production at the single-cell level. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(2):497–509. doi: 10.1016/j.jaci.2016.09.049.
142. Johnston LK, Hsu Ch-L, Krier-Burris RA, Chhiba KD, Chien KB, McKenzie A, et al. IL-33 precedes IL-5 in regulating eosinophil commitment and is required for eosinophil homeostasis. *J Immunol*. 2016;197(9):3445–3453. doi: 10.4049/jimmunol.1600611.
143. Johansson K, McSorley HJ. Interleukin-33 in the developing lung-Roles in asthma and infection. *Pediatr Allergy Immunol*. 2019;30(5):503–510. doi: 10.1111/pai.13040.
144. Chang Y-J, Kim HY, Albacker LA, Baumgarth N, McKenzie ANJ, Smith DE, et al. Innate lymphoid cells mediate influenza-induced airway hyper-reactivity independently of adaptive immunity. *Nat Immunol*. 2011;12(7):631–8. doi: 10.1038/ni.2045.
145. Guo X-Zh, Dash P, Crawford JC, Allen EK, Zamora AE, Boyd DF, et al. Lung $\gamma\delta$ T cells mediate protective responses during neonatal influenza infection that are associated with type 2 immunity. *Immunity*. 2018;49(3):531–44. doi: 10.1016/j.immuni.2018.07.011.
146. Білько ВВ, Кайдашев ІІ. Система IL-33/ST2 регулює запалення при бронхолегеневій патології. *Укр пульмонолог журн*. 2020;1:59–64.
147. Benedetti G, Miossec P. Interleukin 17 contributes to the chronicity of inflammatory diseases such as rheumatoid arthritis. *Eur J Immunol*. 2014;44(2):339–47. doi: 10.1002/eji.201344184.
148. Mandy J, McGeachy, Daniel J. Cua Sarah L. Gaffen McGeachy, Daniel J. Cua Sarah L. Gaffen The IL-17 Family of Cytokines in Health and Disease. *Immunity*. 2019;50(4):892-906 <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2019.03.021>.
149. Tamassia N, Arruda-Silva F, Calzetti F, Lonardi S, Gasperini S, Gardiman E, et al. A reappraisal on the potential ability of human neutrophils to express and

- produce IL-17 family members in vitro: failure to reproducibly detect it. *Front Immunol.* 2018;9:795. doi: 10.3389/fimmu.2018.00795.
150. Takeda A, Hamano S, Yamanaka A, Hanada T, Ishibashi T, Mak TW, et al. Cutting edge: role of IL-27/WSX-1 signaling for induction of T-bet through activation of STAT1 during initial Th1 commitment. *J Immunol.* 2003;170(10):4886–90. doi: 10.4049/jimmunol.170.10.4886.
151. McGeachy MJ, Cua DJ, Gaffen SL. The IL-17 family of cytokines in health and disease. *Immunity.* 2019;50(4):892–906. doi: 10.1016/j.immuni.2019.03.021.
152. Villarino AV, Stumhofer JS, Saris CJM, Kastelein RA, de Sauvage FJ, Hunter CA. IL-27 limits IL-2 production during Th1 differentiation. *J Immunol.* 2006;176(1):237–47. doi: 10.4049/jimmunol.176.1.237.
153. Apetoh L, Quintana FJ, Pot C, Joller N, Xiao Sh, Kumar D, et al. The aryl hydrocarbon receptor interacts with c-Maf to promote the differentiation of type 1 regulatory T cells induced by IL-27. *Nat Immunol.* 2010;11(9):854–61. doi: 10.1038/ni.1912.
154. Diegelmann J, Olszak T, Goke B, Blumberg RS, Brand S. A novel role for interleukin (IL-27) as mediator of intestinal epithelial barrier protection mediated via differential signal transducer and activator of transcription (STAT) protein signaling and induction of antibacterial and anti-inflammatory proteins. *J Biol Chem.* 2012 Jan 2;287(1):286–98. doi: 10.1074/jbc.M111.294355.
155. Rojas JM, Avia M, Martin V, Sevilla N. IL-10: a multifunctional cytokine in viral infections. *J Immunol Res.* 2017:6104054. doi: 10.1155/2017/6104054.
156. Alcamí A, Koszinowski UH. Viral mechanisms of immune evasion. *Trends Microbiology.* 2000;8(9):410–8. doi: 10.1016/S0966-842X(00)01830-8.
157. Завіднюк Н.Г. Актуальні проблеми діагностики Епштейна-Барр вірусної інфекції, *Інфекційні хвороби* 2015;4(82):79-82.
158. Jochum S, Moosmann A, Lang S, Hammerschmidt W, Zeidler R, Zeidler R. The EBV immunoevasins vIL-10 and BNLF2a protect newly infected B cells from immune recognition and elimination. *PLOS Path.* 2012;8(5):e1002704. doi: 10.1371/journal.ppat.1002704.e1002704.

159. Lindquister GJ, Greer KA, Stewart JP, Sample JT. Epstein-Barr virus IL-10 gene expression by a recombinant murine gammaherpesvirus in vivo enhances acute pathogenicity but does not affect latency or reactivation. *Herpesviridae*. 2014;5:1. doi: 10.1186/2042-4280-5-1.
160. Hawrylowicz CM, O'Garra A. Potential role of interleukin-10-secreting regulatory T cells in allergy and asthma. *Nat Rev Immunol*. 2005;5(4):271–83. doi: 10.1038/nri1589.
161. Prasad K, Tiwari S. Therapeutic interventions for advanced glycation-end products and its receptor-mediated cardiovascular disease. *Curr Pharm Des*. 2017;23(6):937–43. doi: 10.2174/1381612822666161006143032.31.
162. Kuzan A, Chwiłkowska A, Maksymowicz K, Bronowicka-Szydełk A, Stach K, Pezowicz C, Gamian A. Advanced glycation end products as a source of artifacts in immunoenzymatic methods. *Glycoconj J*. 2018;35(1):95–103.
163. Perrone A, Giovino A, Benny J, Martinelli F. Advanced glycation end products (AGEs): biochemistry, signaling, analytical methods, and epigenetic effects. *Oxid Med Cell Longev*. 2020;Article ID 3818196. doi: 10.1155/2020/3818196.
164. Liska J, Holecek V, Siala K, Sobotová S, Trefil L, Racek J, et al. Umbilical IgE and advanced glycation products in association with allergies in childhood. *Immun, Endoc & Metab. Agents in Med Chem*. 2016;16:1–5. doi: 10.2174/187152221666616101814543424.
165. Lorenzo GD, Minciullo PL, Leto-Barone MS, La Piana S, La Porta G, Saija A, et al. Differences in the behavior of advanced glycation end products and advanced oxidation protein products in patients with allergic rhinitis [Internet]. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2013;23(2):101–6. [cited 2019 May 15]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2365407625>
166. Ott C, Jacobs K, Haucke E, Navarrete Santos A, Grune T, Simm A. Role of advanced glycation end products in cellular signaling. *Redox Biol*. 2014;2:411–29. doi: 10.1016/j.redox.2013.12.01629.
167. Staniszevska M, Bronowicka-Szydełko A, Gostomska-Pampuch K, Szkudlarek J, Bartyś A, Bieg T, Gamian E, Kochman A, Picur B, Pietkiewicz J, Kuropka P, Szeja W, Wiśniewski J, Ziółkowski P, Gamian A. The melibiose-

- derived glycation product mimics a unique epitope present in human and animal tissues. *Sci. Rep.* 2021, DOI:10.1038/s41598-021-82585-7.
168. Zubchenko SO, Gamian A, Havrylyuk AM, Kril IY, Chopyak VV. Advanced glycation end-products as novel biomarkers of eosinophilderived lung inflammatory diseases [literature review]. *Мед перспективи.* 2020;25(4):99–106. doi: 10.26641/2307-0404.2020.4.221245.
169. Han K, Suzukawa M, Yamaguchi M, Sugimoto N, Nakase Y, Toda T, et al. The in vitro effects of advanced glycation end products on basophil functions. *Int Arch Allergy Immunol.* 2011;155(1):64–70. doi: 10.1159/000327298.
170. Bediwy AS, Hassan SM, El-Najjar MR. Receptor of advanced glycation end products in childhood asthma exacerbation. *Egypt J Chest Dis Tuberc.* 2016;65:15–8. doi: 10.1016/j.ejcdt.2015.10.008.
171. Prasad K, Mishra M. AGE–RAGE stress, stressors, and antistressors in health and disease. *Int J Angiol.* 2018 Mar;27(1):1–12. doi: 10.1055/s-0037-1613678.
172. Oczypok EA, Perkins TN, Oury TD. All the «RAGE» in lung disease: The receptor for advanced glycation endproducts (RAGE) is a major mediator of pulmonary inflammatory responses. *Paediatr Respir Rev.* 2017;23:40–9. doi: 10.1016/j.prrv.2017.03.012.
173. Zaigham S, Persson M, Jujic A, Frantz S, Borné Y, Malinovschi A, et al. Measures of lung function and their relationship with advanced glycation end-products. *ERJ Open Res.* 2020 Jun 1;6(2):00356-2019. doi: 10.1183/23120541.00356-2019.
174. Oczypok EA, Milutinovic PS, Alcorn JF, Khare A, Crum LT, Manni ML, et al. Pulmonary receptor for advanced glycation end-products promotes asthma pathogenesis through IL-33 and accumulation of group 2 innate lymphoid cells. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;136(3):747–56. doi: 10.1016/j.jaci.2015.03.01128.
175. Milutinovic PS, Alcorn JF, Englert JM, Crum LT, Oury TD. The receptor for advanced glycation end products is a central mediator of asthma pathogenesis. *Am J Pathol.* 2012;181(4):1215–25. doi: doi: 10.1016/j.ajpath.2012.06.031.
176. Perkins TN, Oczypok EA, Milutinovic PS, Dutz RE, Oury TD. RAGE-dependent VCAM-1 expression in the lung endothelium mediates IL-33-induced

- allergic airway inflammation. *Allergy*. 2019 Jan;74(1):89–99. doi: 10.1111/all.13500.
177. Ambros V. MicroRNAs: tiny regulators with great potential. *Cell*. 2001 Dec;107(7):823–6. doi: 10.1016/s0092-8674(01)00616-x.
178. Taylor RS, Tarver JE, Hiscock SJ, Donoghue PCJ. Evolutionary history of plant microRNAs. *Trends Plant Sci*. 2014;19(3):175–82. doi: 10.1016/j.tplants.2013.11.008.
179. Yates LA, Norbury CJ, Gilbert RJC. The long and short of microRNA. *Cell*. 2013 Apr;153(3):516–9. doi: 10.1016/j.cell.2013.04.003.
180. Sonkoly E, Stähle M, Pivarcsi A. MicroRNAs and immunity: novel players in the regulation of normal immune function and inflammation. *Semin Cancer Biol*. 2008 Apr;18(2):131–40. doi: 10.1016/j.semcancer.2008.01.005.
181. Bi Y, Liu G, Yang R. MicroRNAs: novel regulators during the immune response. *J Cell Physiol*. 2009 Mar;218(3):467–72. doi: 10.1002/jcp.21639.
182. Malla B, Zaugg K, Vassella E, Aebersold DM, Pra AD. Exosomes and exosomal MicroRNAs in prostate cancer radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2017 Aug;98(5):982–95 doi: 10.1016/j.ijrobp.2017.03.031.
183. Riley KJ, Rabinowitz GS, Yario TA, Luna JM, Darnell RB, Steitz JA. EBV and human microRNAs co-target oncogenic and apoptotic viral and human genes during latency. *EMBO J*. 2012;31(9):2207–21. doi: 10.1038/emboj.2012.63.
184. Motsch N, Pfuhl T, Mrazek J, Barth S, Grässer FA. Epstein-Barr virus-encoded latent membrane protein 1 (LMP1) induces the expression of the cellular microRNA miR-146a. *RNA Biol*. 2007;4(3):131–7. doi: 10.4161/rna.4.3.5206.
185. Wang S, Zhang X, Ju Y, Zhao B, Yan X, Hu J, et al. MicroRNA-146a feedback suppresses T cell immune function by targeting STAT1 in patients with chronic hepatitis B. *J Immunol*. 2013;191:293–301. doi: 10.4049/jimmunol.1202100.
186. Gracias DT, Stelekati E, Hope JL, Boesteanu AC, Doering TA, Norton J, et al. The microRNA miR-155 controls CD8(+) T cell responses by regulating interferon signaling. *Nat Immunol*. 2013;14(6):593–602. doi: 10.1038/ni.2576.

187. Curtale G, Citarella F, Carissimi C, Goldoni M, Carucci N, Fulci V, et al. An emerging player in the adaptive immune response: microRNA-146a is a modulator of IL-2 expression and activation-induced cell death in T lymphocytes. *Blood*. 2010 Jan 14;115(2):265–73. doi: 10.1182/blood-2009-06-225987.
188. Malmhall C, Alawieh S, Lu Y, Sjostrand M, Bossios A, Eldh M, et al. MicroRNA-155 is essential for Th2-mediated allergen-induced eosinophilic inflammation in the lung. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(5):1429–38. doi: 10.1016/j.jaci.2013.11.008.
189. Rodriguez A, Vigorito E, Clare S, Warren MV, Couttet P, Soond DR, et al. Requirement of bic/microRNA-155 for normal immune function. *Science*. 2007;316(5824):608–11. doi: 10.1126/science.1139253.
190. Okoye IS, Czieso S, Ktistaki E, Roderick K, Coomes SM, Pelly VS, et al. Transcriptomics identified a critical role for Th2 cell-intrinsic miR-155 in mediating allergy and antihelminth immunity. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2014;111(30):E3081–90. doi: 10.1073/pnas.1406322111.
191. O’Connell RM, Kahn D, Gibson WSJ, Round JL, Schole RL, Chaudhuri AA, et al. MicroRNA-155 promotes autoimmune inflammation by enhancing inflammatory T cell development. *Immunity*. 2010;33(4):607–19. doi: 10.1016/j.immuni.2010.09.009.
192. Liu W-H, Kang SG, Huang Zh, Wu Ch-J, Jin HY, Maine CJ, et al. A miR-155-Peli1-c-Rel pathway controls the generation and function of T follicular helper cells. *J Exp Med*. 2016;213(9):1901–19. doi: 10.1084/jem.20160204.
193. Gourzones C, Gelin A, Bombik I, Klibi J, Verillaud B, Guigay J, et al. Extracellular release and blood diffusion of BART viral micro-RNAs produced by EBV-infected nasopharyngeal carcinoma cells. *Virol J*. 2010;7:271. doi: 10.1186/1743-422X-7-271.
194. Komabayashi Y, Kishibe K, Nagato T, Ueda S, Takahara M, Harabuchi Y. Circulating Epstein-Barr virus-encoded micro-RNAs as potential biomarkers for nasal natural killer/T-cell lymphoma. *Hematol Oncol*. 2017 Dec;35(4):655–63. doi: 10.1002/hon.2360.

195. Choy EY-W, Siu K-L, Kok K-H, Lung RW-M, Tsang ChM, To K-F, et al. An Epstein-Barr virus-encoded microRNA targets PUMA to promote host cell survival. *J Exp Med*. 2008;205(11):2551–60. doi: 10.1084/jem.20072581.
196. Cai X, Schafer A, Lu S, Bilello JP, Desrosiers RC, Edwards R, et al. Epstein-Barr virus microRNAs are evolutionarily conserved and differentially expressed. *PLoS Pathog*. 2006;2:e23. doi: 10.1371/journal.ppat.0020023.
197. Wang M, Gu B, Chen X, Wang Y, Li P, Wang K. The function and therapeutic potential of Epstein-Barr virus-encoded microRNAs in cancer. *Mol Ther Nucleic Acids*. 2019 Sep 6;17:657–68. doi: 10.1016/j.omtn.2019.07.002.
198. Navari M, Etebari M, Ibrahimi M, Leoncini L, Piccaluga PP. Pathobiologic roles of Epstein–Barr virus-encoded microRNAs in human lymphomas. *Int J Mol Sci*. 2018;19(4):1168. doi: 10.3390/ijms19041168.
199. Kawano Y, Iwata S, Kawada J, Gotoh K, Suzuki M, Torii Y, et al. Plasma viral microRNA profiles reveal potential biomarkers for chronic active Epstein-Barr virus infection. *J Infect Dis*. 2015 Sep 1;208(5):771–9. doi: 10.1093/infdis/jit222.
200. Bousquet J, Pfaar O, Togias A, Schünemann HJ, Ansotegui I, Pfpfdopulos NG. ARIA-Versorgungspfade für die Allergenimmuntherapie. *Allergologie*. 2019;42(9):404–25. doi: 10.5414/ALX02096.
201. Курбачева ОМ. Сублингвальная аллерген-специфическая иммунотерапия – метод системного лечения атопических заболеваний. *Росс аллергол журн*. 2015;6:3–9.
202. Дитятковська ЄМ. Динаміка цитокінів у хворих на поліноз під впливом різних курсів АСІТ. *Клін імунологія. Алергологія. Інфектологія*. 2011;2:90–4.
203. Jutel M, Agache I, Bonini S, Burks A, Calderon M, Canonica W, et al. International consensus on allergy immunotherapy II: mechanisms, standartization, and pharmacoeconomics. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(2):358–68. doi: 10.1016/j.jaci.2015.12.1300.
204. Pfaar O, Demoly P, Gerth van Wijk R, Bonini S, Bousquet J, Canonica GW, et al. EAACI. Recommendations for the standardization of clinical outcomes used

- in allergen immunotherapy trials for allergic rhinoconjunctivitis: an EAACI Position Paper. *Allergy*. 2014;69(7):854–67. doi: 10.1111/all.12383.
205. Гущин ИС, Курбачева ОМ. Аллергия и аллерген-специфическая иммунотерапия. Москва: Фармарус Принт Медиа; 2010. 228 с.
206. Taylor A, Verhagen J, Blaser K, Akdis M, Akdis CA. Mechanisms of immune suppression by interleukin-10 and transforming growth factor- β : the role of T regulatory cells. *Immunology*. 2006 Apr;117(4):433–42. doi: 10.1111/j.1365-2567.2006.02321.x.
207. Jutel M, Akdis M, Blaser K, Akdis CA. Mechanisms of allergen specific immunotherapy-T-cell tolerance and more. *Allergy*. 2006 Jul;61(7):796–807. doi: 10.1111/j.1398-9995.2006.01175.x.
208. Soyer OU, Akdis M, Ring J, Behrendt H, Cramer R, Lauener R, Akdis CA. Mechanisms of peripheral tolerance to allergens. *Allergy*. 2013 Feb;68(2):161–70. doi: 10.1111/all.12085.
209. Scadding GW, Shamji MH, Jacobson MR, Lee DI, Wilson D, Lima MT, et al. Sublingual grass pollen immunotherapy is associated with increases in sublingual Foxp3-expressory cells and elevated allergen-specific immunoglobulin G4, immunoglobulin A and serum inhibitory activity for immunoglobulin E-facilitated allergen binding to B-cells. *Clin Exp Allergy*. 2010;40(4):598–606. doi: 10.1111/j.1365-2222.2010.03462.x.
210. Valenta R, Linhart B, Swoboda I, Niederberger V. Recombinant allergens for allergen-specific immunotherapy: 10 years anniversary of immunotherapy with recombinant allergens. *Allergy*. 2011;66(6):775–83. doi: 10.1111/j.1398-9995.2011.02565.x.
211. Akdis M, Akdis CA. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;119(4):780–9. doi: 10.1016/j.jaci.2007.01.022.
212. Bisyuk Y, Du Buske I, Du Buske LM. Efficacy of sublingual immunotherapy tablets in dust mite and pollen allergy. *Allergy Asthma Proc*. 2021;42(1):36–42. doi: 10.2500/aap.2021.42.200109.
213. Maloney J, Bernstein DI, Nelson H, Creticos P, Hebert J, Noonan M, et al. Efficacy and safety of grass sublingual immunotherapy tablet, MK-7243: a large

- randomized controlled trial. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2017;112(2):146–153. doi: 10.1016/j.anai.2013.11.018.
214. Намазова-Баранова ЛС, редактор. Аллергия у детей: от теории — к практике. Москва: Союз педиатров России; 2011. 668 с.
215. Mosbech H, Canonica GW, Backer V, de Blay F, Klimek L, Broge L, et al. SQ house dust mite sublingually administered immunotherapy tablet (ALK) improves allergic rhinitis in patients with house dust mite allergic asthma and rhinitis symptoms. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2015;114(2):134–40. doi: 10.1016/j.anai.2014.11.015.
216. Bozek A, Kolodziejczyk K, Warkocka-Szolysek B, Jarzab J. Grass pollen sublingual immunotherapy: A double-blind, placebo-controlled study in elderly patients with seasonal allergic rhinitis. *Am J Rhinol Allergy.* 2014;28(5):423–7. doi: 10.2500/ajra.2014.28.4091.
217. Nelson HS. Current and future challenges of subcutaneous and sublingual allergy immunotherapy for allergists in the United States. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2018;121(3):278–80. doi: 10.1016/j.anai.2017.12.013.
218. Nelson HS, Makatsori M, Calderon MA. Subcutaneous immunotherapy and sublingual immunotherapy: comparative efficacy, current and potential indications, and warnings — United States versus Europe. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2016;36(1):13–24. doi: 10.1016/j.iac.2015.08.005.
219. Demoly P, Passalacqua G, Pfaar O, Sastre J, Wahn U. Management of the polyallergic patient with allergy immunotherapy: a practice-based approach. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2016;12:2. doi: 10.1186/s13223-015-0109-6.
220. Lawrence MG, Steinke JW, Borish L. Basic science for the clinician: mechanisms of sublingual and subcutaneous immunotherapy. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2016;117(2):138–42. doi: 10.1016/j.anai.2016.06.027.
221. Ozdemir C, Kucuksezer UC, Akdis M, Akdis CA. Under the skin or under the tongue: differences and similarities in mechanisms of sublingual and subcutaneous immunotherapy. *Immunotherapy.* 2013;5(11):1151–8. doi: 10.2217/imt.13.117.

222. Qin YE, Mao J-R, Sang Y, Li W-X. Clinical efficacy and compliance of sublingual immunotherapy with *Dermatophagoides farinae* drops in patients with atopic dermatitis. *Int J Dermatol*. 2014;53(5):650–5. doi: 10.1111/ijd.12302.
223. Hoiby AS, Strand V, Robinson DS, Sager A, Rak S. Efficacy, safety, and immunological effects of a 2-year immunotherapy with Depigoid birch pollen extract: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Exp Allergy*. 2010;40(7):1062–70. doi: 10.1111/j.1365-2222.2010.03521.x.
224. Shao J, Cui Y-X, Zheng Y-F, Peng H-F, Zheng Zh-L, Chen J-Y, et al. Efficacy and safety of sublingual immunotherapy in children aged 3–13 years with allergic rhinitis. *Am J Rhinol Allergy*. 2014;28(2):131–9. doi: 10.2500/ajra.2014.28.4006.
225. Kim JH, Lee HJ, Ye YM, Lee JH, Park JW, Hur GY, et al. Efficacy and safety of sublingual immunotherapy in elderly rhinitis patients sensitized to house dust mites. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2018 Nov;10(6):675–85. doi: 10.4168/aair.2018.10.6.675.
226. Feng B, Wu J, Chen B, Xiang H, Chen R, Li B et al. Efficacy and safety of sublingual immunotherapy for allergic rhinitis in pediatric patients: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Rhinol Allergy* 31, 27–35, 2017; doi: 10.2500/ajra.2017.31.4382.
227. Barberi S, Ciprandi G, Verduci E, D’Auria E, Poli P, Pietra B, et al. Effect of high-dose sublingual immunotherapy on respiratory infections in children allergic to house dust mite. *Asia Pac Allergy*. 2015;5(3):163–9. doi: 10.5415/apallergy.2015.5.3.163.
228. Prieto L, Palacios R, Aldana D, Ferrer A, Perez-Frances C, Lopez V, Rojas R. Effect of allergen-specific immunotherapy with purified Alt a1 on AMP responsiveness, exhaled nitric oxide and exhaled breath condensate pH: a randomized double blind study. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2015;6(1):27. doi: 10/1186/1710-1492-6-27.
229. Epstein TG, Liss GM, Murphy-Berendts K, Bernstein DI. AAAAI and ACAAI surveillance study of subcutaneous immunotherapy, Year 3: what practices

- modify the risk of systemic reactions? *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2013;110(4):274–8, 278. doi: 10.1016/j.anai.2013.01.015.
230. Epstein TG, Liss GM, Murphy-Berendts K, Bernstein DI. Immediate and delayed-onset systemic reactions after subcutaneous immunotherapy injections: ACAAI/AAAAI surveillance study of subcutaneous immunotherapy: year 2. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2011;107(5):426–31. doi: 10.1016/j.anai.2011.05.020.
231. Bae JM, Choi YY, Park ChO, Chung KY, Lee KH. Efficacy of allergen-specific immunotherapy for atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;132(1):110–7. doi: 10.1016/j.jaci.2013.02.044.
232. Novak N, Bieber T, Hoffmann M, Fölster-Holst R, Homey B, Werfel T, et al. Efficacy and safety of subcutaneous allergen-specific immunotherapy with depigmented polymerized mite extract in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;130(4):925–31.e4. doi: 10.1016/j.jaci.2012.08.004.
233. Canonica GW, Bousquet J, Casale T, Lockey RF, Baena-Cagnani CE, Pawankar R, et al. Sub-lingual immunotherapy: World Allergy Organization Position Paper 2009. *Allergy.* 2009;64 Suppl 91:1–59. doi: 10.1111/j.1398-9995.2009.02309.x.
234. Корицька ІВ. Побічні ефекти СІТ у хворих на респіраторні алергічні захворювання. *Вісн Він мед університету.* 2004;3:81–6.
235. Аллахвердиева ЛИ, Салим-заде ГЭ. Алгоритм отбора пациентов и мониторинг эффективности аллерген-специфической иммунотерапии. *J Azerbaijan Allergy Clin Immunolю. Sci-pract j.* 2017;5(2):43–52.
236. Zubchenko S. Molecular approach to optimal choice of specific immunotherapy of patients with sensitization to weed pollen allergens [Internet]. In: *Allergy Asthma Clin Immunol. Abstr of 11th Intern Conference; 2017 Sep 6-7; Edinburgh. Edinburgh; 2017. P. 73.*
237. Зубченко СО, Маруняк СР. Сучасні підходи до алерген-специфічної імунотерапії пацієнтів з алергією до kota. В: *Пріоритети розвитку*

- медичних наук у XXI столітті. Матеріали наук-практ конф; 2016 Бер 18-19; Одеса. Одеса; 2016. С. 36–9.
238. Blanco C, Bazire R, Argiz L, Hernandez-Pena J. Sublingual allergen immunotherapy for respiratory allergy: a systematic review. *Drugs in Context*. 2018;7:212552. doi: 10.7573/dic.212552.
239. Durham SR, Penagos M. Sublingual or subcutaneous immunotherapy for allergic rhinitis? *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(2):339–49. doi: 10.1016/j.jaci.2015.12.1298.
240. Kiel MA, Roder E, van Wijk RG, Al MJ, Hop WCJ, Rutten-van Mölken MPMH. Real-life compliance and persistence among users of subcutaneous and sublingual allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;132(2):353–60. doi: 10.1016/j.jaci.2013.03.013.
241. Galli SJ. Toward precision medicine and health: Opportunities and challenges in allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(5):1289–300. doi: 10.1016/j.jaci.2016.03.006.
242. Food and Drug Administration, HHS. International conference on harmonisation; guidance on E16 biomarkers related to drug or biotechnology product development: context, structure, and format of qualification submissions; availability. *Notice. Fed Regist*. 2011;76(155):49773–4.
243. CHMP EMA. Guideline on the clinical development of products for specific immunotherapy for the treatment of allergic diseases [Internet]. 2008. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline>
244. Di Lorenzo G, Mansueto P, Pacor ML, Rizzo M, Castello F, Martinelli N, et al. Evaluation of serum s-IgE/total IgE ratio in predicting clinical response to allergen-specific immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;123(5):1103–10. doi: 10.1016/j.jaci.2009.02.012.
245. Reisinger J, Horak F, Pauli G, van Hage M, Cromwell O, König F, et al. Allergen-specific nasal IgG antibodies induced by vaccination with genetically modified allergens are associated with reduced nasal allergen sensitivity. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;116(2):347–54. doi: 10.1016/j.jaci.2005.04.003.

246. Jutel M, Jaeger L, Suck R, Meyer H, Fiebig H, Cromwell O. Allergen-specific immunotherapy with recombinant grass pollen allergens. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;116(3):608–13. doi: 10.1016/j.jaci.2005.06.004.
247. Bahceciler NN, Arikan C, Taylor A, Akdis M, Blaser K, Barlan IB, et al. Impact of sublingual immunotherapy on specific antibody levels in asthmatic children allergic to house dust mites. *Int Arch Allergy Immunol.* 2005;136(3):287–94. doi: 10.1159/000083956.
248. Rolinck-Werninghaus C, Kopp M, Liebke C, Lange J, Wahn U, Niggemann B. Lack of detectable alterations in immune responses during sublingual immunotherapy in children with seasonal allergic rhinoconjunctivitis to grass pollen. *Int Arch Allergy Immunol.* 2005;136(2):134–41. doi: 10.1159/000083320.
249. Baron-Bodo V, Horiot S, Lautrette A, Chabre H, Drucbert AS, Danze PM, et al. Heterogeneity of antibody responses among clinical responders during grass pollen sublingual immunotherapy. *Clin Exp Allergy* 2015;43(12):1362–73. doi: 10.1111/cea.12187.
250. Wachholz PA, Soni NK, Till SJ, Durham SR. Inhibition of allergen-IgE binding to B cells by IgG antibodies after grass pollen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;112(5):915–22. doi: 10.1016/s0091-6749(03)02022-0.
251. Shamji MH, Ljorring C, Francis JN, Calderon MA, Larche M, Kimber I, et al. Functional rather than immunoreactive levels of IgG4 correlate closely with clinical response to grass pollen immunotherapy. *Allergy.* 2012;67(2):217–26. doi: 10.1111/j.1398-9995.2011.02745.x.
252. Jutel M, Akdis M, Budak F, Aebischer-Casaulta C, Wrzyszczyk M, Blaser K, et al. IL-10 and TGF-beta cooperate in the regulatory T cell response to mucosal allergens in normal immunity and specific immunotherapy. *Eur J Immunol.* 2003;33(5):1205–14. doi: 10.1002/eji.200322919.
253. Bohle B, Kinaciyan T, Gerstmayr M, Radakovics A, Jahn-Schmid B, Ebner C. Sublingual immunotherapy induces IL-10-producing T regulatory cells, allergen-specific T-cell tolerance, and immune deviation. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120:707–13.

254. Wachholz PA, Nouri-Aria KT, Wilson DR, Walker SM, Verhoef AM, Till SJ, Durham SP. Grass pollen immunotherapy for hayfever is associated with increases in local nasal but not peripheral Th1:Th2 cytokine ratios. *Immunology*. 2002;105(1):56–62. doi: 10.1046/j.1365-2567.2002.01338.x.
255. Scadding GW, Eifan AO, Lao-Araya M, Penagos M, Poon SY, Steveling E, et al. Effect of grass pollen immunotherapy on clinical and local immune response to nasal allergen challenge. *Allergy*. 2015;70(6):689–96. doi: 10.1111/all.12608.
256. Angelini F, Pacciani V, Corrente S, Silenzi R, Di Pede A, Polito A, et al. Dendritic cells modification during sublingual immunotherapy in children with allergic symptoms to house dust mites. *World J Pediatr*. 2011;7:24–30. doi: 10.1007/s12519-011-0242-3.
257. Nolte H, Maloney J, Nelson HS, Bernstein DI, Lu S, Li Z, et al. Onset and dose-related efficacy of house dust mite sublingual immunotherapy tablets in an environmental exposure chamber. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135(6):1494–1501. doi: 10.1016/j.jaci.2014.12.1911.
258. Penagos M, Passalacqua G, Compalati E, Baena-Cagnani CE, Orosco S, Pedroza A, Canonica GW. Metaanalysis of the efficacy of sublingual immunotherapy in the treatment of allergic asthma in pediatric patients, 3 to 18 years of age. *Chest*. 2011;133(3):599–609. doi: 10.1378/chest.06-1425.
259. Безруков ЛО, Гарас МН. Неспецифічна гіперреактивність бронхів у школярів із атопічним та неатопічним фенотипами бронхіальної астми. *Астма та алергія*. 2015;1:13–16.
260. Фофанова ОВ, Юрцева АП. Нові технології в діагностиці бронхіальної астми у дітей. *Запорожский мед журн*. 2009;11(5):71–3.
261. Гашинова КЮ. Вимірювання фракції видихуваного оксиду азоту (FeNO) при астмі: космічні технології в реальній клінічній практиці. *Клін імунологія. Алергологія. Інфектологія*. 2020;2(123):21–5.
262. Руденко АВ, Кругликов ВТ. Иммуноферментный анализ: 30-летний опыт диагностической практики. *Лаборат диагностика*. 1999;3:11–20.
263. Leszek J, Malyszczak K, Bartys A, Staniszevska M, Gamian A. Analysis of serum of patients with Alzheimer's disease for the level of advanced glycation

- end products. *Am J Alzheimers Dis Other Dement.* 2006;21(5):360–5. doi: 10.1177/1533317506291075.
264. Łysenko L, Mierzchała M, Gamian A, Durek G, Kúbler A, Kozłowski R, et al. The effect of packed red blood cell storage on arachidonic acid and advanced glycation end-product formation. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz).* 2006;54(5):357–62. doi: 10.1007/s00005-006-0042-y.
265. Focke M, Marth K, Flicker S, Valenta R Heterogeneity of commercial timothy grass pollen extracts. *Clin Exp Allergy.* 2008;38(8):1400–8. doi: 10.1111/j.1365-2222.2008.03031.x.
266. Klimek L, Bergmann KC, Biedermann T, Bousquet J, Hellings P, Jung K, et al. Visual analogue scales (VAS): Measuring instruments for the documentation of symptoms and therapy monitoring in cases of allergic rhinitis in everyday health care. *Allergo J Int.* 2017;26(1):16–24. doi: 10.1007/s40629-016-0006-7.
267. Paul-Dauphin A, Guillemin F, Virion JM, Briançon S. Bias and precision in visual analogue scales: a randomized controlled trial. *Am J Epidemiol.* 1999;150(10):1117–27. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a009937.
268. Боровиков ВП. СТАТИСТИКА: искусство анализа данных на компьютере. Санкт-Петербург: Питер; 2001. 656 с.
269. Реброва ОЮ. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistika. Москва: Медиасфера; 2002. 312 с.
270. Антомонов МЮ. Математическая обработка и анализ медико-биологических данных. 2^о изд. Киев: МИЦ «Мединформ»; 2018. 579 с.
271. Зубченко СО, Потьомкіна ГО. Клініко-імунологічні особливості перебігу герпесвірусних інфекцій в імунокомпрометованих осіб. В: Хронічні неінфекційні захворювання: заходи профілактики і боротьби з ускладненнями. Матеріали наук-практ конф; 2015 Лист 2; Харків. Харків: Нац ун-т терапії імені Л. Т. Малої НАМН України; 2015. С. 222.
272. Зубченко СО, Горбаль НМ. Особливості перебігу мікст-герпесвірусних інфекцій. Проблеми військ охорони здоров'я [зб. наук. пр.]. 2015;44(2):148–52.

273. Зубченко СО, Чоп'як ВВ, Потьомкіна ГО. Гіпер-IgE-синдром у практиці лікаря-алерголога та імунолога. Астма та алергія. 2016;2:16–20.
274. Zubchenko S, Lomikovska M, Lishchuk-Yakymovych K. Peculiarities of the Epstein-Barr virus prevalence among patients with pollen allergy [Internet]. Allergy. 2018;73(105 Special Issue: Abstracts from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology Congress; 2017 May 26-30; Munich, Germany):583 [cited 2019 Jun 21]. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/all.13539>
275. Зубченко СО, Чоп'як ВВ. Клінічно-лабораторні особливості перебігу хронічної Епштейна-Барр вірусної інфекції в активній фазі у пацієнтів з алергічними хворобами. Львів клін вісн. 2018;4(24):14–20.
276. Шаблій ОІ, редактор. Соціально-економічна географія України. 2^е вид. Львів: Світ; 2000. 679 с.
277. Долішній МІ, Паламарчук ММ, Паламарчук ОМ, Шевчук ЛТ. Соціально-економічне районування України. Львів: Інститут регіональних досліджень України; 1997. 50 с.
278. Баштанник В. Державна регіональна політика в контексті європейської інтеграції: політичний аспект. В: Луговий ВІ, Князев, редактори. Зб. наук. пр. УАДУ. Київ; 2000;4:9–15.
279. Zubchenko S, Maruniak S. Approaches to molecular diagnosis of allergy to pollen of weeds [Internet]. Allergy. 2017;72(103 Special Issue: Abstracts from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology Congress; 2017 Jun 17-21; Helsinki, Finland):805 [cited 2020 March 20]. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/all.13249>
280. Zubchenko S, Chopyak V. Role of molecular studies in diagnostics of patients with pollen allergy. Мед науки. 2018;52(1):39–45. doi: 10.25040/ntsh2018.04.
281. Zubchenko SO, Sharikadze O. Analysis of sensitization features to weed pollen and efficacy of allergen immunotherapy in patients of the Central and Western regions in Ukraine [Internet]. Світ біології та медицини. 2018;4(66):56–62. [cited 2019 Oct 10]. Available from: <https://cyberleninka.ru/article/n/analysis-of->

sensitization-features-to-weed-pollen-and-efficacy-of-allergen-immunotherapy-in-patients-of-the-central-and-western-regions-in

282. Zubchenko S. Peculiarities of molecular profiles of patients with allergy – residents of Lviv city and region. *Мед науки*. 2018;54(2):60–66. doi: 10.25040/ntsh2018.02.060.
283. Zubchenko SO, Yuriev SD, Chopyak VV, Gashinova EM, Kasianenko H, Goncharuk S, et al. Molecular profile of patients with allergopathology in different regions of Ukraine by the results of ALEX investigation [Internet]. *Allergy*. 2019;74(106 Special Issue: Abstracts from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology Congress; 2019 June 01-05; Lisbon, Portugal):629 [cited 2019 Jul 08]. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/all.13961>
284. Zubchenko S, Rodinkova V, Yuriev S, Chopyak V, Dityatkovskaya E, Gashinova E, et al. Molecular data of pollen sensitization corresponds with pollen spectrum of Ukraine [Internet]. *Allergy*. 2019;74(106 Special Issue: Abstracts from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology Congress; 2019 June 01-05; Lisbon, Portugal):41 [cited 2019 Aug 05]. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/all.13957>
285. Зубченко СО, Шарікадзе ОМ, Охотнікова ОМ, Єрмоменко ГВ, Білоус ВМ, Бездітко ТВ. Регіональні особливості сенсibiliзації та ефективність сублінгвальної імунотерапії при алергії до бур'янів в Україні. *Укр журн медицини, біології та спорту*. 2019;4(5(21)):135–141.
286. Зубченко СО, Юр'єв СД, Ликова МА. Компонентний підхід до диференційної діагностики «небажаних» реакцій на продукти харчування. *Актуал проблеми сучас медицини: Вісн Укр мед стоматол акад*. 2016;4(56):116–20.
287. Zhao Sh-M, Wang H-Sh, Zhang C, Hu J, Zhuang L-L, Wang X, et al. Repeated herbal acupoint sticking relieved the recurrence of allergic asthma by regulating the Th1/Th2 cell balance in the peripheral blood. *Biomed Res Int*. 2020 May 17;2020:1879640. doi: 10.1155/2020/1879640.

288. Зубченко С, Гаріб В, Чопяк В, Гаєвська В, Гаєвський В. Молекулярний огляд сенсibiliзації до пилку бур'янів і можливості його клінічного запровадження в Україні для вибору оптимальної алергоімунотерапії. Журн вушних, носових і горлових хвороб. 2016;6:28–41.
289. Zubchenko SO, Lomikovska MP. Effectiveness of molecular diagnostics in the context of polyvalent sensitization. In: 4th European Congress of Immunology; 2016 Oct 13-15; Vienna. Vienna; 2016. P. 99.
290. Zubchenko S, Maruniak S, Sharikadze O. Allergen component testing – a new era in diagnostics of patients with pollen allergy [Internet]. *Wiad Lek.* 2019;72(3):391–4 [cited 2020 Jan 15]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31050986/>
291. Зубченко С, Чопяк В, Колінковський О, Юр'єв С, Шарікадзе О. Порівняльний аналіз альтернативних методів діагностики профілю сенсibiliзації пацієнтів Західного регіону України. *Імунологія та алергологія: наука і практика.* 2019;3:45–59.
292. Zubchenko SO, Chopyak VV, Havrylyuk AM, Potemkina GO, Lomikovska MP. Investigation of miR-BART 13 and 15 in patients with allergopathy in combination with chronic Epstein-Barr viral infection [Internet]. *Світ медицини та біології.* 2019;15(2(68)):54–60 [cited 2019 Dec 20]. Available from: <https://womab.com.ua/en/smb-2019-02/7820>.
293. Зубченко СО, Маруняк С, Ломіковська М. Дослідження впливу хронічної Епштейна-Барр вірусної інфекції на рівень експресії miR-146A та miR-155 у пацієнтів з алергопатологією. *Укр журн медицини, біології та спорту.* 2019;4(20):77–83. doi: 10.26693/jmbs04.04.077.
294. Zubchenko S, Marunyak S, Yuriev S, Sharikadze O. Peculiarities of miR-146a and miR-155 expression in patients with allergopathy in combination with chronic Epstein-Barr virus infection in latent and active phases [Internet]. *Georgian Med News.* 2019;5(290):69–73 [cited 2019 Nov 9]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31322518/>
295. Zubchenko S, Potemkina G, Chopyak V, Lishchuk-Yakymovych K. Correlation between miR-146a and miR-155 levels and concentration of

- cytokines in patients with allergopathy in chronic persistence of Epstein-Barr virus infection. *J Educ Health Sport*. 2019;9(10):230–245. doi: 10.5281/zenodo.3520935.
296. Зубченко СО. Особливості експресії miR-146a та miR-155 у пацієнтів з алергічними хворобами на тлі хронічної Епштейна-Барр вірусної інфекції. *Актуал проблеми транспорт медицини*. 2020;4(62):51–6.
297. Speck SH, Ganem D. Viral latency and its regulation: lessons from the gamma-herpesviruses. *Cell Host Microbe*. 2010;8(1):100–15. doi: 10.1016/j.chom.2010.06.014.
298. Ahmed N, Thornalley PJ. Роль конечных продуктов гликирования в патогенезе осложнений сахарного диабета. *Мед. обозрение*. 2020;5:2–18.
299. Prasad K, Mishra M. AGE–RAGE stress, stressors, and antistressors in health and disease. *Int J Angiol*. 2018 Mar;27(1):1–12. doi: 10.1055/s-0037-1613678.
300. Hunter CA, Kastelein R. Interleukin-27: balancing protective and pathological immunity. *Immunity*. 2016;37(6):960–9. doi: 10.1016/j.immuni.2012.11.003.
301. Hayakawa H, Hayakawa M, Kume A, Tominaga S. Soluble ST2 blocks interleukin-33 signaling in allergic airway inflammation. *J Biol Chem*. 2007;282(36):26369–80. doi: 10.1074/jbc.M704916200.
302. Зубченко СО, Юр'єв СД. Оцінка діагностичних критеріїв у пацієнтів з різними клініко-лабораторними проявами сенсibiliзації до кліщів домашнього пилу та прогнозування ефективності алерген-специфічної імунотерапії на підставі алергокомпонентної діагностики. *Імунологія та алергологія: наука і практика*. 2015;2:96–106.
303. Zubchenko SO, Yuryev SD. Assessment diagnostic criteria in patients with different clinical and laboratory manifestations of sensitization to house dust mites efficiency and forecasting allergen specific immunotherapy based on allergies component diagnostic. *Int Rev Allergol Clin Immunol Family Med*. 2015;21(4):153–60.
304. Zubchenko SO, Yuryev SD. Allergy to pets: differential approaches to selection of AIT prescription with due account of component studies. *J Med Dent Sci Res*. 2016;4:29–35.

305. Zubchenko S, Maruniak S, Yuriev S, Moskovenko O. Molecular approach to optimal choice of specific immunotherapy of patients with sensitization to weed pollen allergens. *J Med Sci Clin Res.* 2017;5(9):28311–16. doi: 10.18535/imscr/v5i9.157.
306. Зубченко СО, Чоп'як ВВ, Юр'єв СД, Губська ОЮ, Маруняк СР. Аналіз ефективності алергоімунотерапії у пацієнтів з алергією до пилку дерев. *ScienceRise: Medical science.* 2017;8:35–41.
307. Zubchenko S, Chopyak V, Garib V, Alcover J, Yureiv S. Diagnosis and treatment of allergic patients to tree pollen in Lviv region, Ukraine [Internet]. *Allergy.* 2017;72(103 Special Issue: Abstracts from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology Congress; 2017 Jun 17-21; Helsinki, Finland):804 [cited 2020 March 25]. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/all.13249>
308. Зубченко СО, Маруняк СР. Оцінювання якості життя пацієнтів із пилковою алергією до та після курсу сублінгвальної імунотерапії. *Патологія.* 2018;2(43):201–15. doi: 10.14739/2310-1237.2018.2.141395.
309. Зубченко СО, Шарікадзе ОВ. Сучасний підхід до діагностики та алергенімунотерапії пацієнтів з весняним полінозом. *Зб наук пр співробітників НМАПО ім П Л Шупика.* 2018;32:385–96.
310. Зубченко СО, Шарікадзе ОВ, Охотнікова ОМ. Ефективність алергенімунотерапії хворих на пилкову алергію Центрального і Західного регіонів України з урахуванням особливостей їх сенсibiliзації. *Лікар справа.* 2019;1-2(1150):23–8.
311. Зубченко СО. Дослідження ефективності алергенімунотерапії у пацієнтів з алергічним ринітом. *Актуал проблеми сучас медицини: Вісн Укр мед стоматол акад.* 2020;20(4(72)):48–53. doi: 10.31718/2077-1096.20.4.48.
312. Зубченко СО, Гайдучок ІГ, Юр'єв СД, Чоп'як ВВ. Оцінка клінічної ефективності алергенімунотерапії у пацієнтів з алергічними хворобами. *Імунологія та алергологія: наука і практика.* 2020;3-4:71–9.
313. Зубченко СО, Маруняк СР. Підходи до молекулярної діагностики алергії до пилку бур'янів. В: *Здобутки клінічної та експериментальної медицини.*

- Матеріали наук-практ конф, присвяч 60-річчю ТДМУ; 2017 Черв 14; Тернопіль. Тернопіль; 2017. С. 195–6.
314. Зубченко СО. Сенсibiliзація до ясеня у хворих на алергічний риніт та бронхіальну астму. В: Нові досягнення в імунології та алергології. Матеріали наук-практ конф; 2017 Трав 22; Київ. Київ; 2017. С. 23.
315. Зубченко СО, Юр'єв СД, Мазур МВ. Компонентний підхід до діагностики випадків харчової анафілаксії у пацієнтів з пилковою алергією. В: 16й з'їзд ВУЛТ. Матеріали наук-практ конф; 2017 Жов 1; Кам'янець-Подільський; Кам'янець-Подільський; 2017. С. 206–207.
316. Зубченко СО, Маруняк СР, Юр'єв СД, Головин РР. Особливості діагностики алергії до кліщів домашнього пилу. В: Імунологія та алергологія: наука і практика. Матеріали ІІІ нац конгресу з імунології, алергології та імунореабілітації; 2018 Квіт 17-19; Дніпро. Дніпро; 2018. С. 34–35.
317. Чопяк ВВ, Зубченко СО, Ломіковська МП, Пшенична ІВ. Молекулярна імунологія та алергологія [метод розробка]. Львів: Нео Друк; 2018. 134 с.
318. Zubchenko S, Maruniak S, Sharikadze O. Ragweed sensitization in allergic patients in the Western and Central parts of Ukraine: diagnosis and efficacy of sublingual immunotherapy. In: XIV days of pollen allergy in Krakow. Biodiversity, scientific conference [abstr]; 2018 May 18-19; Krakow. Krakow; 2018. P. 45.
319. Чопяк ВВ, Потьомкіна ГО, Зубченко СО, Юр'єв СД. Оцінка клініко-імунологічних та алергокомпонентних критеріїв для проведення ефективної алерген-специфічної імунотерапії у пацієнтів з сенсibiliзацією до кліщів домашнього пилу. Інф лист №31-2016; Київ, МОЗ; Протокол № 22 від 05.02.16.
320. Siroux V, Lupinek C, Resch Y, Curin M, Just J, Keil Th, et al. Specific IgE and IgG measured by the MeDALL allergen-chip depend on allergen and route of exposure: the EGEA study. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139(2):643–54. doi: 10.1016/j.jaci.2016.05.023.

321. Pfaar O, Bachert C, Bufe A, Buhl R, Edner Ch, Eng P, et al. Guideline on allergen-specific immunotherapy in IgE-mediated allergic diseases: S2k Guideline of the German Society for Allergology and Clinical Immunology (DGAKI), the Society for Pediatric Allergy and Environmental Medicine (GPA), the Medical Association of German Allergologists (AeDA), the Austrian Society for Allergy and Immunology (ÖGAI), the Swiss Society for Allergy and Immunology (SGAI), the German Society of Dermatology (DDG), the German Society of Oto- Rhino-Laryngology, Head and Neck Surgery (DGHNO-KHC), the German Society of Pediatrics and Adolescent Medicine (DGKJ), the Society for Pediatric Pneumology (GPP), the German Respiratory Society (DGP), the German Association of ENT Surgeons (BV-HNO), the Professional Federation of Paediatricians and Youth Doctors (BVKJ), the Federal Association of Pulmonologists (BDP) and the German Dermatologists Association (BVDD). *Allergo J Int.* 2014;23(8):282–319. doi: 10.1007/s40629-014-0032-2.
322. Platts-Mills TA, Leung DY, Schatz M. The role of allergens in asthma. *Am. Fam. Physician.* 2007;76:650–680.
323. Möller C, Dreborg S, Ferdousi HA, Halken S, Host A, Jacobsen L, et al. Pollen immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal rhinoconjunctivitis (the PAT-study). *J Allergy Clin Immunol.* 2002;109(2):251–6. doi: 10.1067/mai.2002.121317.
324. Tschopp J.M., Sistek D., Schindler C. Current allergic asthma and rhinitis: diagnostic efficiency of three commonly used atopic markers (IgE, skin prick tests, and Phadiatop). Results from 8329 randomized adults from the SAPALDIA Study. *Swiss Study on Air Pollution and Lung Diseases in Adults. Allergy.* 1998;53:608/
325. Smatti MK, Yassine HM, AbuOden R, AlMarawani A, Taleb SA, Althani AA, Nasrallah GK. Prevalence and molecular profiling of Epstein-Barr virus (EBV) among healthy blood donors from different nationalities in Qatar. *PloS One.* 2017;12(12):e0189033. doi: 10.1371/journal.pone.0189033.

326. Зубченко СО. Особливості синтезу кінцевих продуктів глікації у пацієнтів з алергічними хворобами на тлі хронічної Епштейна-Барр вірусної інфекції. Вісн морської медицини. 2020;4(89):62–71.
327. Weghofer M, Grote M, Resch Y, Casset A, Kneidinger M, Kopec J, et al. Identification of Der p 23, a peritrophin-like protein, as a new major *Dermatophagoides pteronyssinus* allergen associated with the peritrophic matrix of mite fecal pellets. *J Immunol.* 2013;190(7):3059–67. doi: 10.4049/jimmunol.1202288.
328. Soh WT, Le Mignon M, Suratannon N, Satitsuksanoa P, Chatchatee P, Wongpiyaboron J, et al. The house dust mite major allergen der p 23 displays o-glycan-independent IgE reactivities but no chitin-binding activity. *Int Arch Allergy Immunol.* 2015;168(3):150–60. doi: 10.1159/000442176.
329. Bublin M, Breiteneder H. Cross-reactivity of peanut allergens. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2016;14(4):426. doi: 10.1007/s11882-014-0426-8.
330. Wickman M, Lupinek C, Andersson N, Belgrave D, Asaranoj A, Benet M, et al. Detection of IgE reactivity to a handful of allergen molecules in Early Childhood Predicts Respiratory Allergy in Adolescence. *EBioMedicine.* 2017;26:91–9. doi: 10.1016/j.ebiom.2017.11.009.
331. Valencia-Herrera A, Toledo-Bahena M, Ramírez-Cortés E, Duarte-Abdala M, Toussaint-Caire S, Mena-Cedillos C, et al. Association of *Malassezia* to atopic dermatitis. *Cur Fungal Inf Rep.* 2018;12:201–206.
332. Pichler U, Hauser M, Wolf M, Bernardi ML, Gadernaier G, Weiss R, et al. Pectate lyase pollen allergens: sensitization profiles and cross-reactivity pattern. *PLoS One.* 2015;10(5):1–19. doi: 10.1371/journal.pone.0120038.
333. Nowicka D, Nawrot U. Contribution of *Malassezia* spp. to the development of atopic dermatitis. *Mycoses.* 2019;62(7):588–96. doi: 10.1111/myc.12913.
334. Asada H. Hypersensitivity to mosquito bites: a unique pathogenic mechanism linking Epstein-Barr virus infection, allergy and oncogenesis. *Dermatol Sci.* 2007 Mar;45(3):153–60. doi: 10.1016/j.jdermsci.2006.11.002.
335. Popov M, Lyadova T, Volobuyeva O, Shepileva N, Kozlov A, Sorokina O. Cytokine production peculiarities in different forms of Epstein-Barr virus

- infection [Internet]. *Georgian Med News*. 2017;263:55–9. [cited 2019 June 10]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28452728/>
336. Казмирчук ВЕ, Ковальчук ЛВ, Мальцев ДВ. Клиническая иммунология и аллергология с возрастными особенностями [учебник для мед. ВУЗ IV ур. аккред.]. 2^е изд. Киев: ВСИ Медицина; 2012. 520 с.
337. Kubo M. Innate and adaptive type 2 immunity in lung allergic inflammation. *Immunol Rev*. 2017;278(1):162–72. doi: 10.1111/imr.12557.
338. Borish LI, Steinke JW. Interleukin-33 in asthma: how big of a role does it play? *Curr Allergy Asthma Rep*. 2011 Feb;11(1):7–11. doi: 10.1007/s11882-010-0153-8.
339. Morrison TE, Mauser A, Wong A, Ting JP, Kenney SC. Inhibition of IFN-gamma signaling by an Epstein-Barr virus immediate-early protein. *Immunity*. 2011;15(5):787–99. doi: 10.1016/s1074-7613(01)00226-6.
340. Coperchini F, Chiovato L, Croce L, Magri F, Rotondia M. The cytokine storm in COVID-19: An overview of the involvement of the chemokine/chemokine-receptor system. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2020;53:25–32. doi: 10.1016/j.cytogfr.2020.05.003.
341. Осипова ЛС, Суханова АА, Соколова ЕИ. Новые возможности в комбинированной терапии папилломавирусной инфекции. *Жіночий лікар*. 2015;6:46–53.
342. Крыжановский ВЛ. Применение гропринозина для профилактики ОРВИ у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Медицина*. 2006;6:78–3.
343. Чопяк ВВ, Потьомкіна ГО. Ефективність застосування гропринозину у хворих із хронічною інфекцією, зумовленою вірусом Епштейна-Барр у стадії реплікації вірусу. *Клін імунологія. Алергологія. Інфектологія*. 2011;4(43):60–9.
344. Ciprandi G, Schiavetti I, Sorbello V, Ricciardolo FL. Perception of asthma symptoms as assessed on the visual analog scale in subjects with asthma: a real-life study. *Respir Care*. 2016;61(1):23–9. doi: 10.4187/respcare.04171.

345. Guzmán-Fulgencio M, Caballero R, Lara B, Mena M, Tejera M, Sastre A, et al. Safety of immunotherapy with glutaraldehyde modified allergen extracts in children and adults. *Allergol Immunopathol.* 2017;45(2):198–207. doi: 10.1016/j.aller.2016.08.008.
346. Козулина ИЕ, Павлова КС, Курбачева ОМ. Клиническая эффективность подкожной и сублингвальной аллерген-специфической иммунотерапии аллергического ринита и конъюнктивита. *Росс аллергол журн.* 2016;6:62–73.
347. Курбачева ОМ, Павлова КС, Козулина ИЕ. Аллерген-специфическая иммунотерапия: история, методы и новые возможности. *Мед совет.* 2016;3-2:10–9.
348. Pherwani A, Mankekar G, Chavan K, Bansode G. The mini-rhinoconjunctivitis quality of life (qol) questionnaire (mrqlq) — self administered. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2008;60(1):20–4. doi: 10.1007/s12070-008-0008-y.
349. Gabryelska A, Kuna P, Antczak A, Białasiewicz P, Panek M. IL-33 mediated inflammation in chronic respiratory diseases-understanding the role of the member of IL-1 superfamily. *Front Immunol.* 2019 Apr 16;10:692. doi: 10.3389/fimmu.2019.00692.
350. Bousquet J, Hellings PW, Agache I, Amat F, Annesi-Maesano I, Ansotegui IJ, et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) phase 4 (2018): Change management in allergic rhinitis and asthma multimorbidity using mobile technology. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;143(3):864–79. doi: 10.1016/j.jaci.2018.08.049.
351. Liu F-T, Goodarzi H, Chen H-Y. IgE, mast cells, and eosinophils in atopic dermatitis. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2011;41(3):298–310. doi: 10.1007/s12016-011-8252-4.
352. Byun K, Yoo Y-Ch, Son M, Lee J, Jeong G-B, Park YM, et al. Advanced glycation end-products produced systemically and by macrophages: A common contributor to inflammation and degenerative diseases. *Pharmacol Ther.* 2017;177:44–55. doi: 10.1016/j.pharmthera.2017.02.030.

353. Paul-Dauphin A, Guillemin F, Virion JM, Briançon S. Bias and precision in visual analogue scales: a randomized controlled trial. *Am J Epidemiol.* 1999;150(10):1117–27. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a009937.
354. Juniper EF, Thompson AK, Ferrie PJ. Development and validation of the Mini Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire (MiniRQLQ). *Clin Exp Allergy* 2000;30(1):132–40. doi: 10.1046/j.1365-2222.2000.00668.x.
355. Matsyura O, Borysiuk O, Besh L, Zubchenko S, Lukyanenko N, Gutor T, et al. Translation, adaptation and initial validation of the food allergy quality of life questionnaire – child form (8–12 years) [Internet]. In: *IDDM 2020: The 3rd International Conference on Informatics & Data-Driven Medicine*; 2020 Nov 19–21; Växjö, Sweden; 2020; Vol-2753 [cited 2021 Jan 5]; paper 22. Available from: <http://ceur-ws.org/Vol-2753/paper22.pdf>
356. Vigne S, Chalmin F, Duc D, Clottu AS, Apetoh L, Lobaccaro J-MA, et al. IL-27-induced type 1 regulatory T-cells produce oxysterols that constrain IL-10 production. *Front Immunol.* 2017;8:1184. doi: 10.3389/fimmu.2017.01184.
357. Пухлик БМ, Гогунська ІВ, Корицька ІВ, Яковенко ОК. Ефективність специфічної імунотерапії при алергічних захворюваннях органів дихання з позиції доказової медицини [пов 1]. *Журн вушних, носових і горлових хвороб.* 2009;6:29–38.
358. Mashima R. Physiological roles of miR-155. *Immunology.* 2015;145(3):323–33. doi: 10.1111/imm.12468.
359. Golab J, Jakobisiak M, Lasek W, Stoklosa T. *Immunologia.* Warszawa: PWN; 2017. 497 p.
360. Дідятковська Є.М. Можливості підвищення ефективності алергенспецифічної імунотерапії у хворих на поліноз. *Астма та алергія.* 2013;1:39–43

ДОДАТКИ

ДОДАТОК 1

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці у наукових фахових виданнях України:

1. Чоп'як ВВ, Зубченко СО, Пасічнюк ІП. Аналіз поширеності гіпер-IgE-синдрому серед практично здорових осіб юнацького віку. Вісн проблем біології і медицини. 2014;3(1(110)):380–6. *(Здобувачем проведено аналіз літературних даних, їх систематизування, аналіз та узагальнення результатів дослідження, написання статті).*
2. Зубченко СО, Горбаль НМ. Особливості перебігу мікст-герпесвірусних інфекцій. Проблеми військ охорони здоров'я [зб. наук. пр.]. 2015;44(2):148–52. *(Здобувачем проведено аналіз літературних даних, їх обговорення і систематизування, написання статті).*
3. Зубченко СО, Юр'єв СД. Оцінка діагностичних критеріїв у пацієнтів з різними клініко-лабораторними проявами сенсibiliзації до кліщів домашнього пилу та прогнозування ефективності алерген-специфічної імунотерапії на підставі алергокомпонентної діагностики. Імунологія та алергологія: наука і практика. 2015;2:96–106. *(Здобувачем проведено аналіз літературних даних, їх систематизування, призначено лікування, клінічне спостереження в динаміці, статистична обробка даних, написання статті).*
4. Чоп'як ВВ, Зубченко СО, Потьомкіна ГО. Гіпер-IgE-синдром у практиці лікаря-алерголога та імунолога. Астма та алергія. 2016;2:16–20. *(Здобувачем проведено аналіз літературних даних, їх обговорення і систематизування, написання статті).*
5. Зубченко СО, Юр'єв СД, Ликова МА. Компонентний підхід до диференційної діагностики «небажаних» реакцій на продукти харчування. Актуал проблеми сучас медицини: Вісн Укр мед стоматол акад. 2016;4(56):116–20. *(Здобувачем проведено аналіз літературних даних, їх*

систематизування, аналіз анамнестичних і клінічних даних, статистична обробка даних, написання статті).

6. Гаріб В, **Зубченко С**, Чоп'як В, Гаєвська В, Гаєвський В. Молекулярний огляд сенсibiliзації до пилку бур'янів і можливості його клінічного запровадження в Україні для вибору оптимальної алергоімунотерапії. Журн вушних, носових і горлових хвороб. 2016;6:28–41. *(Здобувачем проведено аналіз літературних даних, їх систематизування, призначено лікування, клінічне спостереження в динаміці, статистична обробка даних, написання статті).*
7. **Зубченко СО**, Чоп'як ВВ. Клінічно-лабораторні особливості перебігу хронічної М. Епштейна – І. Барр вірусної інфекції в активній фазі у пацієнтів з алергічними хворобами. Львів клін вісн. 2018;4(24):14–20. *(Здобувачем проведено аналіз літературних даних, їх обговорення, спостереження і робота з пацієнтами, створення баз даних, статистична обробка, написання статті).*
8. **Зубченко СО**, Маруняк СР. Оцінювання якості життя пацієнтів із пилковою алергією до та після курсу сублінгвальної імунотерапії. Патологія. 2018;2(43):201–15. doi: 10.14739/2310-1237.2018.2.141395. *(Здобувачем проведено аналіз літературних даних, їх систематизування, спостереження і робота з пацієнтами, аналіз та узагальнення результатів дослідження, написання статті).* (**Web of Science**).
9. **Зубченко СО**, Шарикадзе ОВ. Сучасний підхід до діагностики та алерген-імунотерапії пацієнтів з весняним полінозом. Зб наук пр співробітників НМАПО ім П Л Шупика. 2018;32:385–96. *(Здобувачем проведено аналіз літературних даних, їх систематизування, призначення лікування і спостереження в динаміці за пацієнтами, аналіз та узагальнення результатів дослідження, написання статті).*
10. **Zubchenko SO**, Sharikadze O. Analysis of sensitization features to weed pollen and efficacy of allergen immunotherapy in patients of the Central and Western regions in Ukraine [Internet]. Світ медицини та біології. 2018;4(66):56–62. [cited 2019 Oct 10]. Available from:

- <https://cyberleninka.ru/article/n/analysis-sensitization-features-to-weed-pollen-and-efficacy-of-allergen>. *(Здобувачем проведено аналіз літературних даних, їх систематизування, написанні статті та підготовці до друку)*. (Scopus)
11. **Zubchenko SO**, Chopyak VV, Havrylyuk AM, Potemkina GO, Lomikovska MP. Investigation of miR-BART 13 and 15 in patients with allergopathy in combination with chronic Epstein-Barr viral infection [Internet]. Світ медицини та біології. 2019;15(2(68)):54–60 [cited 2019 Dec 20]. Available from: <https://womab.com.ua/en/smb-2019-02/7820> *(Здобувачем проведено аналіз літературних даних, їх обговорення, аналіз та узагальнення результатів дослідження, написання статті)*. (Scopus).
 12. **Зубченко СО**, Маруняк СР. Особливості синтезу ІЛ27 та ІЛ33 у пацієнтів з алергопатологією на тлі хронічної Епштейна-Барр вірусної інфекції в активній і латентній фазах. Актуал проблеми транспорт медицини. 2019;1(55):92–9. *(Здобувачем проведено аналіз літературних даних, їх систематизування, аналіз та узагальнення результатів дослідження, написання статті)*.
 13. **Зубченко СО**, Кріль ІЙ, Чопяк ВВ. Дослідження патогенезу алергічного запального процесу за участю цитокінів ІЛ17 та ІЛ23 у пацієнтів з хронічною персистенцією вірусу Епштейна-Барр в активній і латентній фазах. Астма та алергія. 2019;4:31–6. doi: 10.31655/2307-3373 *(Здобувачем проведено аналіз літературних даних, їх систематизування, аналіз та узагальнення результатів дослідження, написання статті)*.
 14. **Зубченко СО**, Шарікадзе ОМ, Охотнікова ОМ, Єрмоєнко ГВ, Білоус ВМ, Бездітко ТВ. Регіональні особливості сенсibiliзації та ефективність сублінгвальної імунотерапії при алергії до бур'янів в Україні. Укр журн медицини, біології та спорту. 2019;4(5(21)):135–141. doi: 10.26693/jmbs04.05.135 *(Здобувачем проведено аналіз літературних даних, призначення лікування і аналіз результатів дослідження, написання статті)*.
 15. **Зубченко С**, Чопяк В, Колінковський О, Юр'єв С, Шарікадзе О. Порівняльний аналіз альтернативних методів діагностики профілю

- сенсифілізації пацієнтів Західного регіону України. Імунологія та алергологія: наука і практика. 2019;3:45–59. *(Здобувачем проведено аналіз літературних даних, виконання тестів in vivo, створення баз даних, статистична обробка, написання статті).*
16. **Зубченко СО**, Маруняк С, Ломіковська М. Дослідження впливу хронічної Епштейна-Барр вірусної інфекції на рівень експресії miR-146A та miR-155 у пацієнтів з алергопатологією. Укр журн медицини, біології та спорту. 2019;4(20):77–83. doi: 10.26693/jmbs04.04.077 *(Здобувачем проведено аналіз літературних даних, їх систематизування, аналіз та узагальнення результатів дослідження, написання статті).*
17. **Зубченко СО**. Особливості експресії miR-146a та miR-155 у пацієнтів з алергічними хворобами на тлі хронічної Епштейна-Барр вірусної інфекції. Актуал проблеми транспорт медицини. 2020;4(62):51–6. doi: <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.2612873>
18. **Зубченко СО**. Особливості синтезу кінцевих продуктів глікації у пацієнтів з алергічними хворобами на тлі хронічної Епштейна-Барр вірусної інфекції. Вісн морської медицини. 2020;4(89):62–71.
19. **Зубченко СО**. Дослідження ефективності алергенімунотерапії у пацієнтів з алергічним ринітом. Актуал проблеми сучас медицини: Вісн Укр мед стоматол акад. 2020;20(4(72)):48–53. doi: 10.31718/2077-1096.20.4.48.
20. **Зубченко СО**, Гайдучок ІГ, Юр'єв СД, Чопяк ВВ. Оцінка клінічної ефективності алергенімунотерапії у пацієнтів з алергічними хворобами. Імунологія та алергологія: наука і практика. 2020;3-4:71–9. doi:10.37321/immunology.2020.3-4-08 *(Здобувачем проведено аналіз літературних даних, їх систематизування, клінічне спостереження в динаміці, статистична обробка даних, призначено лікування, написання статті).*

21. **Zubchenko SO**, Yuryev SD. Assessment diagnostic criteria in patients with different clinical and laboratory manifestations of sensitization to house dust mites efficiency and forecasting allergen specific immunotherapy based on allergies component diagnostic. *Int Rev Allergol Clin Immunol Family Med.* 2015;21(4):153–60. *(Здобувачем проведено аналіз літературних даних, їх систематизування, призначено лікування, клінічне спостереження в динаміці, статистична обробка даних, написання статті).*
22. **Zubchenko SO**, Yuryev SD. Allergy to pets: differential approaches to selection of AIT prescription with due account of component studies. *J Med Dent Sci Res.* 2016;4:29–35. *(Здобувачем проведено аналіз літературних даних, їх систематизування, призначено лікування, клінічне спостереження в динаміці, статистична обробка даних, написання статті).*
23. **Зубченко СО**, Маруняк СР. Вплив герпесвірусних інфекцій на формування алергопатології. *East Eur Sci J.* 2016;10:15–20. *(Особистий внесок здобувача: участь в обговоренні літературних даних, аналіз і систематизування даних власних досліджень, статистична обробка даних, написання статті).*
24. **Зубченко СО**, Юр'єв СД, Маруняк СР. Молекулярна алергодіагностика як метод диференційного підходу до вибору алергоімунотерапії при алергії на домашніх тварин. *Sci Educ New Dimen: Nat Tech Sci.* 2016;4(10(91)):21–8. *(Здобувачем проведено аналіз літературних даних, їх систематизування, призначено лікування, клінічне спостереження в динаміці, статистична обробка даних, написання статті).*
25. **Zubchenko S**, Chopyak V, Gubska O, Yuryev S, Pineda F. Peculiarities of allergy to tree pollen and approaches to diagnosis and allergen immunotherapy in patients – residents of Lviv region. *IJES.* 2017;6(9):78–83. doi: 10.9790/1813-0609017883. *(Здобувачем проведено аналіз літературних даних, їх систематизування, призначено лікування, клінічне спостереження в динаміці, статистична обробка даних, написання статті).*

26. **Zubchenko S**, Maruniak S, Yuriev S, Moskovenko O. Molecular approach to optimal choice of specific immunotherapy of patients with sensitization to weed pollen allergens. *J Med Sci Clin Res.* 2017;5(9):28311–16. doi: 10.18535/imscr/v5i9.157. *(Здобувачем проведено аналіз літературних даних, їх систематизування, призначено лікування, статистична обробка даних, написання статті).*
27. Sharikadze O, **Zubchenko S**, Maruniak S, Yuriev S. Investigation of protective effects of synbiotics on allergopathy formation [Internet]. *Georgian Med News.* 2018;(280-281):90–94 [cited 2019 June 07]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30204102/> *(Здобувачем проведено аналіз літературних даних, їх систематизування, статистична обробка даних, підготовка статті до друку).* (**Scopus**).
28. **Zubchenko S**, Maruniak S, Sharikadze O. Allergen component testing – a new era in diagnostics of patients with pollen allergy [Internet]. *Wiad Lek.* 2019;72(3):391–4 [cited 2020 Jan 15]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31050986/> *(Здобувачем проведено аналіз літературних даних, призначено лікування, клінічне спостереження в динаміці, статистична обробка даних, написання статті).* (**Web of science**).
29. **Zubchenko S**, Potemkina G, Havrylyuk A, Lomikovska M, Sharikadze O. Analysis of the level of cytokines with antiviral activity in patients with allergopathology in active and latent phases of chronic persistent Epstein-Barr infection [Internet]. *Georgian Med News.* 2019;4(289):158–62 [cited 2019 Sept 18]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31215899/> *(Здобувачем проведено аналіз літературних даних, їх систематизування, статистична обробка даних, написання статті).* (**Scopus**).
30. **Zubchenko S**, Maruniak S, Yuriev S, Sharikadze O. Peculiarities of miR-146a and miR-155 expression in patients with allergopathy in combination with chronic Epstein-Barr virus infection in latent and active phases [Internet]. *Georgian Med News.* 2019;5(290):69–73 [cited 2019 Nov 9]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31322518/> *(Здобувачем проведено аналіз*

літературних даних, їх систематизування, статистична обробка даних, написання статті). (Scopus).

31. **Zubchenko S**, Potemkina G, Chopyak V, Lishchuk-Yakymovych K. Correlation between miR-146a and miR-155 levels and concentration of cytokines in patients with allergopathy in chronic persistence of Epstein-Barr virus infection. *J Educ Health Sport.* 2019;9(10):230–245. doi: 10.5281/zenodo.3520935. *(Здобувачем проведено аналіз літературних даних, їх систематизування, статистична обробка даних, написання статті).*
32. Duda, L., Okhotnikova, O., Sharikadze, O., **Zubchenko, S.** Comparative analysis of prevalence of the most common allergy diseases in children of the kyiv region (ukraine) [Internet]. *Georgian Med News.* 2019;6(291):53–58 [cited 2019 Jan 22]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31418731/> *(Особистий внесок здобувача: участь в обговоренні та аналізі літературних даних, їх систематизуванні, статистична обробка даних).* (Scopus).

Наукові праці апробаційного характеру (тези доповідей на наукових конференціях) за темою дисертації:

33. **Зубченко СО**, Потьомкіна ГО. Клініко-імунологічні особливості перебігу герпесвірусних інфекцій в імунокомпрометованих осіб. В: Хронічні неінфекційні захворювання: заходи профілактики і боротьби з ускладненнями. Матеріали наук-практ конф; 2015 Лист 2; Харків. Харків: Нац ун-т терапії імені Л. Т. Малої НАМН України; 2015. С. 222. *(Здобувачем сформульовані задачі і проведено дослідження, статистична обробка результатів, написання тез).*
34. **Зубченко СО**, Потьомкіна ГО. Роль молекулярної діагностики у пацієнтів з алергією на кліщі домашнього пилу (клінічний випадок перехресної харчової алергії). В: Матеріали 14^{го} з'їзду ВУЛТ: VI конгресу пд-сх Європейського мед форуму; 2015; Одеса. Одеса; 2015. С. 328. *(Здобувачем*

сформульовані задачі і проведено дослідження, статистична обробка результатів, написання тез).

35. **Zubchenko SO.** The role of molecular diagnostics for patients with allergy to mites of the house dust. Food allergy training course. In: El Escorial [abstr.]; 2015 Sep 24-26; Madrid. Madrid; 2015. P. 27.
36. **Zubchenko S, Chopyak V.** Association of viral infections with allergic manifestations in adults. В: Матеріали міжнар наук конгресу ЕААСІ; 2016 Jun 11-15; Vienna. Vienna; 2016. P. 453. *(Здобувачем сформульовані задачі і проведено дослідження, статистична обробка результатів, написання тез).*
37. **Zubchenko SO, Lomikovska MP.** Effectiveness of molecular diagnostics in the context of polyvalent sensitization. In: 4th European Congress of Immunology; 2016 Oct 13-15; Vienna. Vienna; 2016. P. 99. *(Здобувачем сформульовані задачі і проведено дослідження, статистична обробка результатів, написання тез).*
38. **Зубченко СО, Потьомкіна ГО, Ломіковська МП.** Дослідження асоціативних зв'язків хронічної Епштейна-Барр вірусної інфекції в стадії реплікативної активності у пацієнтів з алергопатологією. В: Епідеміологія, імунопатогенез, діагностика та лікування хламідіозу і TORCH-інфекцій. Матеріали наук-практ конф; 2016 Лист 23-24; Київ. Київ; 2016. С. 10–11. *(Особистий внесок здобувача: участь у формулюванні задач і проведенні дослідження, статистична обробка результатів, написання тез).*
39. **Зубченко СО, Ліщук-Якимович ХО, Гаєвська ВЮ, Пукаляк РМ.** Імунодефіцитні порушення пов'язані з герпесвірусною інфекцією 4,5,6 типів у хворих з системними захворюваннями сполучної тканини. В: Епідеміологія, імунопатогенез, діагностика та лікування хламідіозу і TORCH-інфекцій. Матеріали наук-практ конф; 2016 Лист 23-24; Київ. Київ; 2016. С. 13. *(Здобувачем сформульовані задачі і проведено дослідження, статистична обробка результатів, написання тез).*
40. **Зубченко СО, Маруняк СР.** Сучасні підходи до алерген-специфічної імунотерапії пацієнтів з алергією до kota. В: Пріоритети розвитку

- медичних наук у XXI столітті. Матеріали наук-практ конф; 2016 Бер 18-19; Одеса. Одеса; 2016. С. 36–39. *(Здобувачем сформульовані задачі і проведено дослідження, статистична обробка результатів, написання тез).*
41. **Zubchenko S**, Maruniak S. Approaches to molecular diagnosis of allergy to pollen of weeds [Internet]. Allergy. 2017;72(103 Special Issue: Abstracts from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology Congress; 2017 Jun 17-21; Helsinki, Finland):805 [cited 2020 March 20]. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/all.13249> *(Здобувачем сформульовані задачі і проведено дослідження, статистична обробка результатів, написання тез).* (**Web of science**).
 42. **Зубченко СО**, Маруняк СР. Підходи до молекулярної діагностики алергії до пилку бур'янів. В: Здобутки клінічної та експериментальної медицини. Матеріали наук-практ конф, присвяч 60-річчю ТДМУ; 2017 Черв 14; Тернопіль. Тернопіль; 2017. С. 195–6. *(Здобувачем сформульовані задачі і проведено дослідження, статистична обробка результатів, написання тез).*
 43. **Зубченко СО**. Сенсibilізація до ясеня у хворих на алергічний риніт та бронхіальну астму. В: Нові досягнення в імунології та алергології. Матеріали наук-практ конф; 2017 Трав 22; Київ. Київ; 2017. С. 23.
 44. **Зубченко СО**, Юр'єв СД, Мазур МВ. Компонентний підхід до діагностики випадків харчової анафілаксії у пацієнтів з пилковою алергією. В: 16^й з'їзд ВУЛТ. Матеріали наук-практ конф; 2017 Жов 1; Кам'янець-Подільський; Кам'янець-Подільський; 2017. С. 206–207. *(Здобувачем сформульовані задачі і проведено дослідження, статистична обробка результатів, написання тез).*
 45. **Zubchenko S**, Chopyak V, Garib V, Alcover J, Yureiv S. Diagnosis and treatment of allergic patients to tree pollen in Lviv region, Ukraine [Internet]. Allergy. 2017;72(103 Special Issue: Abstracts from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology Congress; 2017 Jun 17-21; Helsinki, Finland):804 [cited 2020 March 25]. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/all.13249> *(Здобувачем сформульовані задачі і*

- проведено дослідження, статистична обробка результатів, написання тез*). (Web of science).
46. **Zubchenko S.** Molecular approach to optimal choice of specific immunotherapy of patients with sensitization to weed pollen allergens [Internet]. In: Allergy Asthma Clin Immunol. Abstr of 11th Intern Conference; 2017 Sep 6-7; Edinburgh. Edinburgh; 2017. P. 73.
 47. **Зубченко С.** Особливості молекулярних профілів пацієнтів з алергією – мешканців міста Львова і Львівської області. Proc Shevchenko Sci Soc Med Sci 2018;54(2):60–66. doi: 10.25040/ntsh2018.02.060.
 48. **Zubchenko S, Lomikovska M, Lishchuk-Yakymovych K.** Peculiarities of the Epstein-Barr virus prevalence among patients with pollen allergy [Internet]. Allergy. 2018;73(105 Special Issue: Abstracts from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology Congress; 2017 May 26-30; Munich, Germany):583 [cited 2019 Jun 21]. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/all.13539> *(Здобувачем сформульовані задачі і проведено дослідження, статистична обробка результатів, написання тез)*. (Web of science).
 49. **Зубченко СО, Маруняк СР, Юр'єв СД, Головин РР.** Особливості діагностики алергії до кліщів домашнього пилу. В: Імунологія та алергологія: наука і практика. Матеріали III нац конгресу з імунології, алергології та імунореабілітації; 2018 Квіт 17-19; Дніпро. Дніпро; 2018. С. 34–35. *(Здобувачем сформульовані задачі і проведено дослідження, статистична обробка результатів, написання тез)*.
 50. **Zubchenko S, Lomikovska M, Chopyak V.** Respiratory allergy and herpesvirus infections of the 4th and 6th types. In: 5 years INUNIMAI and 4th Training for Trainers of International Network of Universities for Molecular Allergology and Immunology [abstr]; 2018 Feb 21-23; Vienna, Austria. Vienna; 2018. P. 56. *(Здобувачем сформульовані задачі і проведено дослідження, статистична обробка результатів, написання тез)*.
 51. **Zubchenko S, Maruniak S, Sharikadze O.** Ragweed sensitization in allergic patients in the Western and Central parts of Ukraine: diagnosis and efficacy of

- sublingual immunotherapy. In: XIV days of pollen allergy in Krakow. Biodiversity, scientific conference [abstr]; 2018 May 18-19; Krakow. Krakow; 2018. P. 45. *(Здобувачем сформульовані задачі і проведено дослідження, статистична обробка результатів, написання тез).*
52. **Zubchenko S**, Sharikadze O. Clinical and Laboratory features of patients with allergopathology on the background of chronic Epstein-Barr virus infection. In: 2nd European Congress on Vaccines and Allergy [abstr]; 2019 July 11-12; Prague. Prague; 2019. P. 32. *(Здобувачем сформульовані задачі і проведено дослідження, статистична обробка результатів, написання тез).*
53. Yuriev SD, Chopyak VV, Gashinova EM, Kasianenko H, Goncharuk S, Marushko I, **Zubchenko S**, Sharikadze O, Bezdetko T, Moskovenko O, Kolesnikova O Molecular profile of patients with allergopathology in different regions of Ukraine by the results of ALEX investigation [Internet]. Allergy. 2019;74(106 Special Issue: Abstracts from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology Congress; 2019 June 01-05; Lisbon, Portugal):629 [cited 2019 Jul 08]. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/all.13961> *(Здобувачем сформульовані задачі і проведено дослідження, статистична обробка результатів, написання тез).* (**Web of science**).
54. Sharikadze OV; Kolesnikova OL; Moscovenko OD; Yuriev SD; Marushko IV; **Zubchenko SO**; Tarinskaya OL Clinical case of urticaria, accompanied by multiple cross sensitization to pan-allergen tropomyosin, confirmed with multiplex allergy test ALEX [Internet]. Allergy. 2019 Jun 1-5;74(106):493 [cited 2019 Jul 5]. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/all.13961>. *(Здобувачем сформульовані задачі і проведено дослідження, статистична обробка результатів, написання тез).* (**Web of science**).
55. **Zubchenko S**. Cytokine profile of patients with allergopathy in active and latent phases of chronic Epstein-Barr viral infection [Internet]. Allergy. 2019;74(106 Special Issue: Abstracts from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology Congress; 2019 June 01-05; Lisbon, Portugal):280

[cited 2020 Jun 05]. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/all.13961> (**Web of science**).

56. Yuriev S, Kurchenko A, **Zubchenko S**, Tsaryk V, DuBuske LM. Diagnostic features of house dust mite sensitization [Internet]. *An Allergy Asthma Immunol.* 2020;125(5):S20 [cited 2021 Jan 05]. Available from: <https://eposterslive.com>. *(Здобувачем сформульовані задачі і проведено дослідження, статистична обробка результатів, написання тез).*

Наукові праці, що додатково відображають зміст дисертації:

57. Чопяк ВВ, Потьомкіна ГО, **Зубченко СО**, Юр'єв СД. Оцінка клініко-імунологічних та алергокомпонентних критеріїв для проведення ефективної алерген-специфічної імунотерапії у пацієнтів з сенсibiliзацією до кліщів домашнього пилу. Інф лист №31-2016; Київ, МОЗ; Протокол № 22 від 05.02.16. *(Особистий внесок здобувача: участь в обговоренні та аналізі літературних даних, їх систематизуванні, призначення лікування, клінічне спостереження в динаміці, статистична обробка даних, оформлення і написання інф. листа).*
58. **Zubchenko S**, Chopyak V. Role of molecular studies in diagnostics of patients with pollen allergy. *Мед науки.* 2018;52(1):39–45. doi: 10.25040/ntsh2018.04. *(Здобувачем проведено аналіз літературних даних, їх систематизування, аналіз та узагальнення результатів дослідження, написання статті).*
59. Чопяк ВВ, **Зубченко СО**, Ломіковська МП, Пшенична ІВ. Молекулярна імунологія та алергологія [метод розробка]. Львів: Нео Друк; 2018. 134 с. *(Особистий внесок здобувача: участь в обговоренні та аналізі літературних даних, їх систематизуванні, оформлення і написання 8 розділу).*
60. **Зубченко СО**, Шарікадзе ОВ, Охотнікова ОМ. Ефективність алергенімуноотерапії хворих на пилокву алергію Центрального і Західного регіонів України з урахуванням особливостей їх сенсibiliзації. *Лікар справа.* 2019;1-2(1150):23–8. *(Особистий внесок здобувача: участь в обговоренні та аналізі літературних даних, клінічне спостереження в динаміці, статистична обробка даних, написання статті).*

61. **Зубченко СО, Чоп'як ВВ, Юр'єв СД, Губська ОЮ, Маруняк СР.** Аналіз ефективності алергоімунотерапії у пацієнтів з алергією до пилку дерев. ScienceRise: Medical science. 2017;8:35–41. *(Особистий внесок здобувача: участь в обговоренні та аналізі літературних даних, їх систематизуванні, клінічне спостереження в динаміці, статистична обробка даних, призначення лікування, написання статті).*
62. **Зубченко СО, Юрєв СД, Чоп'як ВВ.** ALEX2®: нові можливості багатокомпонентного дослідження в алергології. Клін імунологія. Алергологія. Інфектологія. 2020;2(123):26–30. *(Особистий внесок здобувача: участь в аналізі літературних даних, їх систематизуванні, написання статті).*
63. **Zubchenko SO, Gamian A, Havrylyuk AM, Kril IY, Chopyak VV.** Advanced glycation end-products as novel biomarkers of eosinophil-derived lung inflammatory diseases [literature review]. Мед перспективи. 2020;25(4):99–106. doi: 10.26641/2307-0404.2020.4.221245. *(Особистий внесок здобувача: участь у пошуку та аналізі літературних даних, підготовка статті до друку)*

ДОДАТОК 2 – Анкета для первинного опитування пацієнтів з АХ

Анкета для первинного опитування пацієнтів з алергопатологією, розроблена та адаптована на підставі: The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). (1998). Steering Committee. ISAAC Phase Two – International Modules 1.1 – 4.

International Primary Care Airways Group (IPAG). (2005). Chronic Airways Diseases: A Guide for Primary Care Physicians. IPAG Diagnosis and Management Handbook 2005.

UAS7, UCT, DLQI

Я, _____, згідний(а) на обробку та використання анкетних даних з науковою метою.

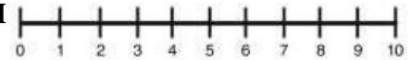
Підпис _____

Інструкція до частин I-IV:

Будь ласка, поставте

Частина I. Запитання про задишку

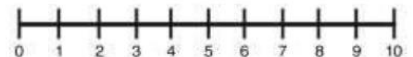
ВАШ



1. Чи мали Ви задишку/відчуття свисту в грудях за останні 12 місяців? Так Ні
2. За останні 12 місяців чи мали сухий кашель вночі, за винятком кашлю, асоційованого з холодом або інфекціями? Так Ні
3. Чи є в анамнезі у Вас поліноз чи екзема? Так Ні
4. Чи наявна сімейна обтяженість щодо астми у родичів першого покоління? Так Ні
5. Чи отримували Ви більше ніж 3 курси антибіотикотерапії при респіраторних симптомах (верхніх і нижніх дихальних шляхів) за останні 12 місяців? Так Ні
6. Скільки приступів задишки Ви мали за останні 12 місяців?
 - Жоден
 - 1 до 3
 - 4 до 12
 - Більше 12
7. За останні 12 місяців, як часто задишка порушувала Ваш нічний сон?
 - Ніколи не прокидався через задишку
 - Менше одного разу в тиждень
 - 1 і більше разів за тиждень
8. Протягом останніх 12 місяців чи задишка була настільки тяжкою, щоб обмежувати Вам можливість сказати 1-2 слова? Так Ні
9. За останні 12 місяців чи були Ви у лікаря / звертались до лікарні за невідкладною допомогою через задишку? Так Ні

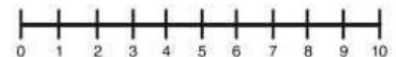
Частина II. Запитання про риніт/кон'юнктивіт

Всі запитання щодо зазначених проблем не включають періоди грипу або застуди



1. Ви коли-небудь відчували будь-які з перелічених симптомів впродовж однієї години в більшості днів року (або в більшості днів протягом певного сезону, якщо ваші симптоми є сезонними)?
- Рідкі виділення з носа Так Ні
 - Чхання, особливо приступоподібне Так Ні
 - Закладеність носа Так Ні
 - Свербіж у носі Так Ні
 - Кон'юнктивіт (червоні, сверблячі очі) Так Ні
 - Чи була ефективність антигістамінних крапель/спрею Так Ні
2. За останні 12 місяців чи турбували Вас чхання на тлінежиті чи закладеності носа, за винятком періоду застуди чи грипу?
Якщо ні, перейдіть до 6 запитання.
- Так Ні
3. За останні 12 місяців ви мали Ви поєднання симптомів у носі і свербіж в очах? Так Ні
4. У який (і) місяці загострюються проблеми у носі найбільше? (Поставте відмітку)
- Січень Квітень Липень Жовтень
 Лютий Травень Серпень Листопад
 Березень Червень Вересень Грудень
5. Наскільки за останні 12 місяців проблема в носі заважає Вашій повсякденній діяльності?
- Не дуже
 Трішки
 Достатньо
 Дуже сильно Так Ні
6. Чи мали Ви раніше поліноз? Так Ні

Частина III. Запитання про дерматити/екзему



1. Чи мали Ви колись висип зі свербіжем, що з'являвся і проходив до 6 місяців? Так Ні
Якщо ні, перейдіть до 7 запитання
2. Ви мали висип зі свербіжем впродовж останніх 12 місяців? Так Ні
Якщо ні, перейдіть до 7 запитання.
3. Чи цей висип уражав будь-які з нижче перелічених ділянок: складки ліктів, під колінами, у передній частині шиколотки, під сідницями, шия, навколо вух або очей? Так Ні
4. У якому віці даний висип з'явився вперше?
- до 2 років
 2-4 роки
 5 років і більше
5. Чи цей висип зник повністю впродовж останніх 12 місяців? Так Ні

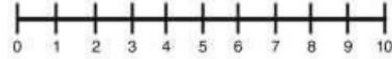
6. За останні 12 місяців, скільки разів Ви прокидались вночі від свербіжу через висип:

- Ніколи за останні 12 місяців
 Менше одного разу на тиждень
 1 і більше ночей на тиждень

Так Ні

7. Чи ваші діти мали чи мають екзему?

Частина IV. Запитання про кропив'янку



1. Чи прояви кропив'янки утримувались до 6 тижнів Так Ні
2. Чи прояви кропив'янки утримувались довше 6 тижнів Так Ні
3. Чи кропив'янка супроводжувалась свербіжем Так Ні
4. Чи кропив'янка супроводжувалась ангіоедемою Так Ні
5. Тривалість збереження уртикарних елементів 24 год Так Ні
 Більше 24 год Так Ні
6. Локалізація висипань: обличчя (навколоротова/носова ділянка, шия, тулуб, верхні і нижні кінцівки, долоні і стопи) Так Ні
7. Чи зникали прояви кропив'янки на тлі антигістамінних препаратів Так Ні
 Так Ні
8. Прояви уртикарій асоційовані з:
- Механічним впливом Так Ні
 - Від сонячного опромінення Так Ні
 - Контакт з холодом Так Ні
 - Контакт з теплом Так Ні
 - Контакт з водою Так Ні
 - Після активних/пасивних фізичних вправ Так Ні
 - Контакт з іншими конкретними речовинами/предметами тощо Так Ні
9. Частота висипань за 12 місяців 1-2 рази Так Ні
 3-4 рази Так Ні
 Більше 4х разів Так Ні

Короткий аналіз даних опитування _____

I _____

II _____

відповідальний Зубченко С.О.

ДОДАТОК 3А – Фенотипічний склад лімфоцитів у хворих на АХ на тлі активної та латентної фаз EBV-інфекції та EBV-серонегативних хворих

Показники	Хворі на АРi+БА, ДНК «+» n=36	Хворі на АРi+БА, ДНК «-» n=20	EBV-серонег хворі на АРi+БА n=20
CD3+, %	66,0±3,20	62,7±4,19	72,9±7,24
CD3+, г/л	1,70±0,17	1,09±0,54	1,63±0,42
CD8+, %	17,0±1,28	21,2±1,12 ¹	23,3±5,01
CD8+, г/л	0,28±0,09	0,23±0,06	0,39±0,03 ³
CD4+, %	44,0±1,92	42,6±2,44	48,6±1,90 ³
CD4+, г/л	1,27±0,12	0,46±0,08 ¹	0,79±0,05 ^{2,3}
CD16+/56+, %	8,08±1,19	11,1±0,32	12,1±2,05 ²
CD16+/56+, г/л	0,16±0,04	0,19±0,08	0,24±0,03 ²
CD19+, %	12,7±1,05	9,13±0,81	9,60±1,92
CD19+, г/л	0,26±0,05	0,15±0,03 ¹	0,21±0,04 ^{2,3}

Примітка: ¹ - p<0,05 – порівняння між хворими на АХ ДНК «+» та ДНК «-»

² - p<0,05 – порівняння між хворими на АХ ДНК «+» та EBV-серонегативними хворими

³ - p<0,05 – порівняння між хворими на АХ ДНК «-» та EBV-серонегативними хворими

ДОДАТОК 3Б – Фагоцитарна активність нейтрофілів і моноцитів у хворих на АХ в активній і латентній фазах EBV-інфекції

Показники	Хворі на АХ ДНК «+» n=36	Хворі на АХ ДНК «-» n=20	Контроль
Нейтрофіли, захоп. здатність без стимуляції, %	5,41±0,46	6,01±1,89	5,19±0,84
Нейтрофіли, захопл здатність, стимул E.coli, %	86,7±9,92	94,6±8,12	96,5±6,14
Моноцити, захоп. здатність без стимуляції, %	7,21±1,18	11,2±1,14 ¹	10,2±1,23 ²
Моноцити, захоп. здатність, стимул E.coli, %	53,2±7,13	69,6±8,19	80,3±5,68 ^{2,3}
Нейтрофіли, оксидна здатність без стимуляції, %	4,13±1,63	5,29±2,14	3,33±0,45 ³
Нейтрофіли, оксидна здатність стимул E.coli, %	89,5±9,72	99,1±10,4	97,4±5,83
Моноцити, оксидна здатність без стимуляції, %	6,51±2,33	10,4±2,61 ¹	5,55±0,24 ³
Моноцити, оксидна здатність, стимул E.coli, %	61,9±4,57 ²	78,4±6,45 ¹	83,5±5,65 ²

Примітка: ¹ - p<0,05 – порівняння між хворими на АХ ДНК «+» та ДНК «-»

² - p<0,05 – порівняння між хворими на АХ ДНК «+» та контролем

³ - p<0,05 – порівняння між хворими на АХ ДНК «-» та контролем

ДОДАТОК 4 – Комбінована оцінка симптомів і потреби у медикаментах

Оцінка симптомів	Можливі бали	Оцінка пацієнта До АСІТ	Оцінка пацієнта 3 р. АСІТ
Свербіж носа	0-3	2	1
Чихання	0-3	2	0
Ринорея	0-3	1	0
Закладеність носа	0-3	3	1
Свербіж/почервоніння очей	0-3	3	0
Сльозотеча	0-3	1	0
Утруднене дихання	0-3	0	0
Стиснення в грудній клітці	0-3	0	0
Загальна денна оцінка симптомів (1)	Сума балів/24	12/24=0,5	2/24= 0,08
Медикаментозна оцінка			
Антигістамінні Н1А	1	1	1
Інтраназальні кортикостероїди +/- антигістамінні (ІНС)	2	2	0
Системні кортикостероїди +/- Н1А/ІНС	3	0	0
Загальна денна медикаментозна оцінка (2)	0-3	3	1
Загальна оцінка 1+2	0-6	0,5+3=3,5	0,08+1=1,08

ДОДАТОК 5 – Оцінка якості життя

<i>Активність</i>							
1. Регулярна активність удома і на роботі (професійні обов'язки чи щоденна домашня робота/на присадибній ділянці)	0	1	2	3	4	5	6
2. Рекреаційна активність (вдома чи на свіжому повітрі з друзями/родиною, спорт, соціальна активність, хоббі)	0	1	2	3	4	5	6
3. Сон (труднощі з повноцінним сном вночі і/чи труднощі у засинанні)	0	1	2	3	4	5	6
<i>Практичні проблеми</i>							
4. Необхідність витирати ніс/очі	0	1	2	3	4	5	6
5. Необхідність спорожнити ніс	0	1	2	3	4	5	6
<i>Назальні симптоми</i>							
6. Чихання	0	1	2	3	4	5	6
7. Закладеність носа	0	1	2	3	4	5	6
8. Виділення з носа	0	1	2	3	4	5	6
<i>Очні симптоми</i>							
9. Свербіж очей	0	1	2	3	4	5	6
10. Дискомфорт і почервоніння очей	0	1	2	3	4	5	6
11. Сльзотеча	0	1	2	3	4	5	6
<i>Інші симптоми</i>							
12. Загальна слабкість і/чи втома	0	1	2	3	4	5	6
13. Утруднене дихання	0	1	2	3	4	5	6
14. Відчуття нервозності/дратівливості	0	1	2	3	4	5	6

ДОДАТОК 6 – Результати шкірних тестувань і мультиплексних досліджень sIgE

		Всього позитив.	0	1	2	3	4	% of positive	Agreement, %	Kappa (95%CI)	ϕ (phi) coefficient
Тимофійвка	ШПТ	36	16	8	6	11	11	69.23	96.15	0.9065	0.910465
	Phl p (E)	38	14					73.08			
	Phl p 1 (Beta-Expansin)	36	16	7	8	13	8	69.23			
	Phl p 2 (Expansin)	30	22	4	8	10	8	57.69			
	Phl p 5 (Grass Group 5/6)	15	37	1	5	4	5	28.85			
	Phl p 6 (Grass Group 5/6)	13	39	2	4	4	3	25			
	Phl p 7 (Polcalcin)	9	43	2	3	2	2	17.31			
	Phl p 12 (Profilin)	10	42	2	3	3	2	19.23			
Пажитниця	ШПТ	34	18	5	11	10	8	65.38	96.15	0.9128	0.916246
	Lol p (E)	36	16					69.23			
	Lol p 1 (Beta-Expansin)	36	16	7	13	9	7	69.23			
Свинорой	ШПТ	8	44	5	3	0	0	15.38	98.08	0.9222	0.924962
	Cyn d (E)	7	45	5	2	0	0	13.46			
Жито (пиллок)	ШПТ	18	34	6	6	6	0	34.62	96.15	0.9128	0.916245
	Sec c pollen	16	36	4	6	6	0	30.77			
Амброзія	ШПТ	8	44	-	4	4	0	15.38	100	1	1
	Amb a (E)	8	44				0	15.38			
	Amb a 1 Pectate Lyase	7	45	2	2	3	0	13.46			
	Amb a 4 Plant Defensin	2	50	1	1	0	0	3.85			
Полин	ШПТ	12	40	1	5	6	0	23.08	100	1	1
	Art v (E)	12	40					23.08			
	Art v 1 Plant Defensin	12	40	2	5	5	0	23.08			
	Art v 3 nsLTP (Typ 1)	2	50	0	1	1	0	3.85			
Подорожник ланцетолистний	ШПТ	10	42	5	2	3	0	19.23	96.15	0.8660	0.873863
	Pla 1 (E)	8	44					15.38			
	Pla 1 1 Ole 1-Family	8	44	4	2	2	0	15.38			

Лобода біла	ШПТ	9	43	2	5	2	0	17.31	96.15	0.8527	0.862096
	Che a (E)	7	45					13.46			
	Che a 1 Ole 1-Family	7	45	2	4	1	0	13.46			
Береза повисла	ШПТ	22	30	3	5	9	5	42.31	96.15	0.9222	0.92496
	Bet v (E)	24	28					46.15			
	Bet v 1 PR-10	19	33	0	6	8	5	36.54			
	Bet v 2 Profilin	6	46	1	1	2	2	11.54			
	Bet v 6 Isoflavon Reductase	5	47	1	1	2	1	9.62			
Вільха	ШПТ	18	34	7	5	6	0	34.62	96.15	0.9128	0.916246
	Aln g (E)	16	36					30.77			
	Aln g 1 PR-10	15	37	5	4	6	0	28.85			
	Aln g 4 Polcalcin	3	49	2	0	1	0	5.77			
Ясен	ШПТ	4	48	3	1	0	0	7.69	98.08	0.8471	0.857143
	Fra e (E)	3	49					5.77			
	Fra e 1 Ole e 1-Family	3	49	2	1	0	0	5.77			
Олива (пилок)	ШПТ	3	49	0	2	1	0	5.77	96.15	0.7306	0.758624
	Ole_pollen (E)	5	47					9.62			
	Ole e1 Common Olive Group 1	3	49	0	2	1	0	5.77			
	Ole e 2 Profilin	4	48	1	2	1	0	7.69			
Платан	ШПТ	0	52	0	0	0	0	0	100	1	-
	Pla a	0	52					0			
	Pla a 1 Plant Invertase	0	52	0	0	0	0	0			
Дуб	ШПТ	3	49	0	3	0	0	5.77	100	1	1
	Que r (E)	3	49	1	2	0	0	5.77			
Alternaria alternata	ШПТ	12	40	3	3	4	2	23.08	100	1	1
	Alt a (E)	12	40					23.08			
	Alt a 1 Alt a-сімейство	12	40	2	3	5	2	23.08			

Aspergillus fumigatus	ШПТ	1	51	0	1	0	0	1.92	98.08	0.6579	0.70014
	Asp f (E)	2	50					3.85			
	Asp f 3 Peroxysomal Protein	2	50	1	1	0	0	3.85			
	Asp f 4 Невідомий	0	52	0	0	0	-	0			
	Asp f 6 Mn Superoxid-Dismutase	1	51	1	0	0	-	1.92			
Cladosporium herbarum	ШПТ	3	49	1	2	0	-	5.77	98.08	0.7903	0.80829
	Cla h (E)	2	50					3.85			
	Cla h 8 Short Chain Dehydrogenase	2	50	0	2	0	0	3.85			
Penicilium chrysogenum	ШПТ	0	52	0	0	0	0	0	100	1	-
	Pen ch (E)	0	52	0	0	0	0	0			
Кіт (лупа)	ШПТ	13	39	3	4	4	2	25	96.15	0.9024	0.906765
	Fel d (E)	15	37					28.85			
	Fel d 1 Utrroglobin	13	39	3	4	5	1	25			
	Fel d 2 Serum Albumin	3	49	1	1	1	0	5.77			
	Fel d 4 Lipocalin	2	50	1	0	0	1	3.85			
Собака (лупа)	ШПТ	9	43	1	4	3	1	17.31	100	1	1
	Can f (E)	9	43					17.31			
	Can f 1 Lipocalin	8	44	1	3	3	1	15.38			
	Can f 2 Lipocalin	4	48	1	3	0	0	7.69			
	Can f 3 Serum albumin	2	50	0	0	1	1	3.85			
Морська свинка (лупа)	ШПТ	4	48	2	1	1	0	7.69	100	1	1
	Cav p (E)	4	48	2	2	0	0	7.69			

Dermatophagoi des farinae	IIIIT	25	27	3	4	8	10	48.08	98.08	0.9615	0.96225
	Der f (E)	26	26					50			
	Der f 1 Cysteine protease	22	30	2	5	7	8	42.31			
	Der f 2 NPS2 Family	25	27	3	5	7	10	48.08			
Dermatophagoi des pteronyssinus	IIIIT	25	27	5	7	7	6	48.08	98.08	0.9615	0.96225
	Der p (E)	26	26					50			
	Der p 1 Cysteine protease	21	31	2	6	6	7	40.38			
	Der p 2 NPS2 Family	25	27	5	6	7	7	48.08			
	Der p 5 Невідомий	5	47	1	0	2	2	9.62			
	Der p 7 Mite Group 7	5	47	1	1	1	2	9.62			
	Der p 10 Tropomyosin	3	49	0	1	2	0	5.77			
	Der p 11 Myosin, heavy chain	4	48	0	1	2	1	7.69			
Der p 23 Chitiniase class III, Peritr protein domain	14	38	2	3	5	4	26.92				

* *0 можлива комбінація позитивних результатів*

ДОДАТОК 7 – Порівняльний аналіз показників популяційного і субпопуляційного складу лімфоцитів у хворих на АХ на тлі активної EBV-інфекції до та після лікування інозин пранобексом

Показники	Хворі на АХ, ДНК «+», до лікування n=36	Хворі на АХ, Після лікування n=20	Контроль
CD3+,%	66,0±3,20	69,2±3,12	66,9±7,79
CD3+, г/л	1,70±0,17	1,28±0,19	1,45±0,54
CD8+,%	17,0±1,28	24,5±1,01	26,9±6,92
CD8+, г/л	0,28±0,09	0,31±0,07	0,57±0,27
CD4+,%	44,0±1,92	46,1±3,01	38,9±5,52
CD4+, г/л	1,27±0,12	0,59±0,20	0,82±0,31
CD16+/56+,%	8,08±1,19	12,2±3,02 ¹	20,5±5,65
CD16+/56+, г/л	0,16±0,04	0,22±0,08 ¹	0,44±0,15
CD19+,%	12,7±1,05	10,2±2,02	10,3±2,71
CD19+, г/л	0,26±0,05	0,18±0,04 ¹	0,21±0,09

Примітка: ¹ - $p < 0,05$ – порівняння між хворими на АХ ДНК «+» до та після лікування

ДОДАТОК 8 – Порівняння показників ВАШ на тлі проведення СЛІТ і СКІТ

Ознака, мм (0-100)	Група СЛІТ, АРі (n=23)					Група СКІТ, АРі (n=21)				
	До лікування	6 міс.	12 міс.	24 міс.	36 міс.	До лікування	6 міс.	12 міс.	24 міс.	36 міс.
Верхні симптоми (¹ – назальні симптоми, ² – неносові симптоми)										
Чихання ¹	38,0 (29,0;45,5)	20,0* (16,0;26,0)	15,0* (11,0;20,0)	11,0* (8,0;4,5)	7,0* (5,0;9,0)	39,0 (28,0;53,0)	23,0* (16,3;28,0)	15,0* (12,3;19,0)	10,0* (7,0;0;12,0)	6,0 (4,0;8,0)
Ринорея ¹	46,0 (29,0;59,5)	34,0* (20,0;42,0)	28,0* (18,0;32,0)	22,0* (15,0;30,0)	15,0* (9,0;21,5)	51,0 (24,3;68,5)	28,0* (22,0;36,8)	25,5* (20,0;33,8)	17,0* (11,0;22,0)	15,0* (7,0;21,0)
Свербіж носа ¹	17,0 (9,0;27,0)	11,0* (6,5;18,0)	10,0* (5,0;15,0)	9,0* (5,5;13,0)	7,0* (3,0;12,0)	15,5 (8,5;22,0)	14,0 (8,0;19,0)	11,0* (7,0;15,0)	10,0* (6,0;14,0)	8,0* (4,0;12,0)
Закладеність носа ¹	42,0 (31,0;56,5)	36,0* (25,5;45,5)	24,0* (15,5;33,0)	16,0* (10,5;22,5)	15,0* (8,0;21,5)	44,5 (34,3;60,0)	32,0* (21,0;42,8)	28,0* (17,0;36,0)	18,5* (10,0;25,0)	13,0* (7,3;20,0)
Свербіж очей ²	24,0 (19,0;33,0)	18,0* (13,5;22,5)	17,0* (11,5;28,5)	14,0* (11,0;18,0)	12,0* (9,0;15,0)	26,0 (21,0;31,8)	23,0 (16,0;30,8)	17,5* (12,3;23,0)	14,0* (11,0;17,8)	13,5* (9,3;16,0)
Почервоніння очей ²	38,0 (29,5;46,0)	32,0* (24,5;40,0)	21,0* (15,5;26,0)	12,0* (9,0;0;16,0)	10,0* (7,0;12,5)	40,5 (30,0;49,0)	27,5* (22,0;34,0)	21,5* (15,0;26,0)	15,0* (10,0;18,0)	9,0* (7,0;11,8)
Виділення очей ²	41,0 (32,5;52,0)	27,0* (20,5;35,5)	20,0* (15,0;25,0)	14,0* (12,0;0;18,0)	10,0* (7,0;12,0)	40,0 (28,0;50,0)	30,0* (22,5;40,0)	17,5* (13,0;22,8)	15,0* (11,3;19,0)	10,0* (8,0;12,0)
Група БА Нижні симптоми (симптоми астми)										
Утруднене дихання	31,0 (25,0;39,0)	25,0* (19,0;31,0)	19,0* (15,5;24,0)	13,0* (10,0;15,0)	11,0* (8,5;12,0)	34,5 (24,5;40,8)	25,0* (20,0;31,8)	21,0* (16,3;25,0)	13,0* (10,0;16,0)	10,0* (9,0;12,0)
Кашель	27,0 (19,0;34,0)	18,0* (13,0;23,0)	15,0* (10,0;19,0)	12,0* (9,5;17,0)	11,0* (7,5;13,5)	28,0 (22,0;34,0)	18,0* (12,0;23,0)	13,5* (10,0;17,0)	11,0* (8,3;15,8)	9,5* (6,0;13,0)

Примітки: * – $p < 0,05$ – порівняно з вихідними значеннями;

ДОДАТОК 9 – Порівняння показників ВАШ на тлі проведення АСІТ з контрольною групою

Ознака, мм (0-100)	Група АСІТ, АРі (n=44)					Контрольна група (n=20)				
	До лікування	6 міс.	12 міс.	24 міс.	36 міс.	До лікування	6 міс.	12 міс.	24 міс.	36 міс.
Верхні симптоми (¹ – назальні симптоми, ² – неносові симптоми)										
Чихання ¹	37,0 (26,0;48,0)	22,0 [^] (16,0;27,0)	17,0 [^] (12,0;20,0)	11,0 [^] (8,0;14,0)	7,0 [^] (4,0;9,0)	38,0 (23,5;49,5)	24,5 [^] (18,3;39,5)	29,0* (21,3;36,8)	33,5* (20,5;45,8)	42,0* (29,5;55,0)
Ринорея ¹	48,0 (27,0;64,0)	30,0 [^] (19,0;38,0)	27,0 [^] (19,0;36,0)	19,0 [^] (13,0;25,0)	15,0 [^] (8,0;21,0)	45,5 (28,0;56,8)	42,0* (28,5;48,8)	38,0* (31,3;42,0)	27,0* (21,3;32,0)	28,5* (25,0;33,8)
Свербіж носа ¹	16,0 (9,0;24,0)	13,0 (7,0;18,0)	11,0 [^] (6,0;15,0)	10,0 [^] (6,0;14,0)	7,0 [^] (4,0;12,0)	19,5 (12,0;26,8)	12,0 [^] (8,0;17,0)	10,0 (7,0;17,0)	10,0 (7,0;14,8)	12,0* [^] (6,3;16,8)
Закладеність носа ¹	44,0 (32,0;58,0)	34,0 [^] (22,0;44,0)	26,0 [^] (17,0;35,0)	17,0 [^] (10,0;24,0)	14,0 [^] (8,0;21,0)	39,5 (22,5;46,8)	37,0 (21,0;57,3)	28,5 (22,3;34,8)	26,5* (18,8;35,8)	24,0* (21,0;33,0)
Свербіж очей ²	25,0 (20,0;33,0)	20,0 [^] (15,0;27,0)	17,0 [^] (12,0;26,0)	13,0 [^] (10,0;16,0)	14,0 [^] (11,0;17,0)	24,5 (19,0;29,0)	16,5 [^] (13,3;20,0)	26,0* (20,3;29,8)	18,5* (14,0;26,0)	21,0* (16,3;25,0)
Почервоніння очей ²	40,0 (30,0;48,0)	31,0 [^] (23,0;37,0)	21,0 [^] (15,0;26,0)	14,0 [^] (10,0;17,0)	9,0 [^] (7,0;12,0)	46,0 (32,3;57,0)	30,0 [^] (23,0;35,0)	33,0* (25,3,0;37,8)	29,0* (24,3;36,8)	38,0* (30,3;43,5)
Виділення очей ²	40,0 (30,0;52,0)	28,0 [^] (21,0;37,0)	19,0 [^] (14,0;24,0)	15,0 [^] (12,0;18,0)	10,0 [^] (7,0;12,0)	40,5 (30,3;48,8)	26,0 [^] (21,0;35,0)	28,5* (25,0;35,0)	30,0* (24,3;35,8)	31,5* (32,43;35,8)
Група АСІТ БА Нижні симптоми (симптоми астми)										
Утруднене дихання	33,0 (25,0;34,0)	25,0 [^] (20,0;31,0)	20,0 [^] (16,0;24,0)	13,0 [^] (10,0;15,0)	10,0 [^] (9,0;12,0)	36,5 (29,5;42,8)	24,0 [^] (18,3;34,0)	25,0* (20,0;32,0)	28,0* (23,0;33,0)	27,0* (23,0;32,8)
Кашель	28,0 (21,0;35,0)	19,0 [^] (14,0;25,0)	14,0 [^] (11,0;18,0)	13,0 [^] (8,0;16,0)	11,0 [^] (7,0;13,0)	29,0 (22,0;33,0)	19,0 [^] (16,0;22,0)	22,5* (17,3;28,8)	23,0* (17,3;25,0)	21,5* (18,0;25,8)

Примітки: * – $p < 0,05$ – між групами дослідження на кожному з етапів спостереження; ^ – $p < 0,05$ – порівняно з вихідними значеннями

ДОДАТОК 10 – Оцінка результатів якості життя пацієнтів з АРІ, які отримували АСІТ і симптоматичну терапію (контрольна група) до початку лікування та в динаміці (1-й та 3-й роки), Me (Q25; Q75)

Показник	Група АСІТ, n=44					Контрольна група, n=18					U**, p
	До початку АСІТ	Після 1-го року АСІТ	W*, p порівняно з початком АСІТ	Після 3-го року АСІТ	W*, p Порівняно з початком АСІТ	До початку симпт терапії	Після 1-го року симпт терапії	W*, p Порівняно з початком симпт терапії	Після 3-го року симпт терапії	W*, p Порівняно з початком симпт терапії	
Загальний стан	4 (3;4,5)	2 (2;3)	110, p<0,05	1(1;2)	10, p<0,01	4 (3;4,5)	3(3;4)	212, p>0,05	4(3;4)	293, p>0,05	1956, p<0,05
Активність	4(3;4)	2 (2,3)	90, p<0,05	1(1;2)	11, p<0,05	3(3;4)	3(3;3)	188, p>0,05	3(2;4)	328, p>0,05	1737, p<0,05
Практичні проблеми	4(3;5)	3 (2,3)	128, p>0,05	1(1;2)	10, p<0,01	4(4;4)	4(3;4)	214, p>0,05	4(4;4)	215, p>0,05	1909,5, p<0,05
Назальні симптоми	4(3;4)	2(2;3)	15, p<0,05	1(1;2)	10, p<0,01	4(3;4)	3(3;4)	91, p<0,05	4(4;4)	291, p>0,05	2066, p<0,05
Очні симптоми	3(3;4)	2 (2;2)	66, p<0,05	1(1;1,5)	13, p<0,05	3(2,5;4)	3(2;3)	53, p<0,05	3(3;4)	281, p>0,05	1926,5, p<0,05
Інші симптоми	3(2;3)	2 (2;2)	153, p>0,05	1(1;1)	13, p<0,05	3(2,3)	2(2;3)	187, p<0,01	3(2;3)	261, p>0,05	1784,5, p<0,05

*W – сума середніх рангів Вілкоксона

p- статистична ймовірність

**U – результати Mann–Whitney U тесту для групи АСІТ на 3 році лікування порівняно з контрольною групою

ДОДАТОК 11



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Результатів дисертаційної роботи Зубченко Світлани Олександрівни - здобувача кафедри клінічної імунології та алергології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького на тему: «Алергічні хвороби та хронічна Епштейна-Барр вірусна інфекція: патогенез, діагностичні підходи і терапевтична тактика ведення хворих».

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** Виявлення ознак ремоделювання імунозалежних механізмів у хворих на АХ на тлі активної фази EBV-інфекції за показниками miR-155, miR-BART-13.
 2. **Установа, де проведена розробка, адреса, ПІБ авторів:** Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, вул. Пекарська, 69, 79010, Україна, Зубченко Світлана Олександрівна, Чопяк Валентина Володимирівна.
 3. **Джерело інформації:** Zubchenko SO, Chopyak VV, Havrylyuk AM, Potemkina GO, Lomikovska MP. Investigation of miR-BART 13 and 15 in patients with allergopathy in combination with chronic Epstein-Barr viral infection. Світ медицини та біології. 2019;15(2(68)):54–60; Зубченко СО, Маруняк С, Ломіковська М. Дослідження впливу хронічної Епштейна-Барр вірусної інфекції на рівень експресії miR-146A та miR-155 у пацієнтів з алергопатологією. Укр журн медицини, біології та спорту; Зубченко СО.
 4. **Впроваджено:** КНП "Косівська ЦРЛ" Косівської міської ради Косівського району Івано-Франківської області.
 5. **Переваги впровадженої пропозиції.** Використання показників miR-155, miR-BART-13 дозволить виявити пацієнтів з раннім етапом формування АХ, в т.ч. БА на тлі хронічної EBV-інфекції.
 6. **Термін впровадження:** 2017-2020 р.р.
 7. **Загальна кількість спостережень – 19**
 8. **Ефективність впровадження відповідно до критеріїв, викладених у джерелах інформації (п.3)**
 - позитивні – 19 (кількість спостережень)
 - невизначені - 0 (кількість спостережень)
 - негативні - 0 (кількість спостережень)
 8. **Зауваження, пропозиції:** не вносились.
- Відповідальний за впровадження:**
К.м.н., доцент кафедри дитячих хвороб
ПО ННІ ПО, ІФНМУ

 Березна Т.Г.

ДОДАТОК 12



Результатів дисертаційної роботи Зубченко Світлани Олександрівни - здобувача кафедри клінічної імунології та алергології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького на тему: «Алергічні хвороби та хронічна Епштейна-Барр вірусна інфекція: патогенез, діагностичні підходи і терапевтична тактика ведення хворих».

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** Виявлення ознак ремодлювання імунозалежних механізмів у хворих на АХ на тлі активної фази EBV-інфекції за показниками miR-155, miR-BART-13.
2. **Установа, де проведена розробка, адреса, ІПБ авторів:** Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, вул. Пекарська. 69.79010. Україна. Зубченко Світлана Олександрівна, Чопяк Валентина Володимирівна.
3. **Джерело інформації:** Zubchenko SO, Chopyak W, Havrylyuk AM, Potemkina GO, Lomikovska MP. Investigation of miR-BART 13 and 15 in patients with allergopathy in combination with chronic Epstein-Barr viral infection. Світ медицини та біології. 2019;15(2(68)):54—60; Зубченко СО, Маруняк С, Ломіковська М. Дослідження впливу хронічної Епштейна-Барр вірусної інфекції на рівень експресії miR-146A та miR-155 у пацієнтів з алергопатологією. Укр журн медицини, біології та спорту; Зубченко СО.
4. **Впроваджено:** Терапевтичне відділення КНП «Обласний госпіталь ветеранів війни Івано-Франківської обласної ради»
5. **Переваги впровадженої пропозиції.** Використання показників miR-155, miR-BART-13 дозволить виявити пацієнтів з раннім етапом формування АХ. в т.ч. БА на тлі хронічної EBV- інфекції.
6. **Термін впровадження:** 2017-2020 р.р.
7. **Загальна кількість спостережень** - 19
8. **Ефективність впровадження відповідно до критеріїв, викладених у джерелах інформації (п.3)**
 - позитивні 19 (кількість спостережень)
 - невизначені - 0 (кількість спостережень)
 - негативні - 0 (кількість спостережень)
8. **Зауваження, пропозиції:** не вносились.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри інфекційних хвороб та епідеміології
Івано-Франківського національного медичного університету
Доктор медичних наук, професор

К.м.н., доцент кафедри дитячих хвороб
ПО ННІ ПО, ІФНМУ

 Пришляк О.Я.
 Берзна Т.Г.

ДОДАТОК 13

"ЗАТВЕРДЖУЮ"
 Генеральний директор КНП
 «Обласний фтизіопульмонологічний центр
 Івано-Франківської обласної ради/
 Центр легеневих захворювань»
 Малофій Л.С.
 « 12 » 04 20 21 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Результатів дисертаційної роботи Зубченко Світлани Олександрівни - здобувача кафедри клінічної імунології та алергології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького на тему: «Алергічні хвороби та хронічна Епштейна-Барр вірусна інфекція: патогенез, діагностичні підходи і терапевтична тактика ведення хворих».

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** Виявлення ознак ремоделювання імунозалежних механізмів у хворих на АХ на тлі активної фази EBV-інфекції за показниками miR-155, miR-BART-13.
2. **Установа, де проведена розробка, адреса, ПІБ авторів:** Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, вул. Пекарська, 69, 79010, Україна, Зубченко Світлана Олександрівна, Чопяк Валентина Володимирівна.
3. **Джерело інформації:** Zubchenko SO, Chopyak VV, Havrylyuk AM, Potemkina GO, Lomikovska MP. Investigation of miR-BART 13 and 15 in patients with allergopathy in combination with chronic Epstein-Barr viral infection. Світ медицини та біології. 2019;15(2(68)):54–60; Зубченко СО, Маруняк С, Ломіковська М. Дослідження впливу хронічної Епштейна-Барр вірусної інфекції на рівень експресії miR-146A та miR-155 у пацієнтів з алергопатологією. Укр журн медицини, біології та спорту; Зубченко СО.
4. **Впроваджено:** профпатологічне відділення КНП «Обласний фтизіопульмонологічний центр Івано-Франківської обласної ради/Центр легеневих захворювань»
5. **Переваги впровадженої пропозиції.** Використання показників miR-155, miR-BART-13 дозволить виявити пацієнтів з раннім етапом формування АХ, в т.ч. БА на тлі хронічної EBV-інфекції.
6. **Термін впровадження:** 2017-2019 р.р.
7. **Загальна кількість спостережень** – 11
8. **Ефективність впровадження відповідно до критеріїв, викладених у джерелах інформації (п.3)**
 - позитивні – 11 (кількість спостережень)
 - невизначені - 0 (кількість спостережень)
 - негативні - 0 (кількість спостережень)
8. **Зауваження, пропозиції:** не вносились.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри фтизіатрії і пульмонології
 з курсом професійних хвороб ІФНМУ
 Заслужений діяч науки і техніки України,
 доктор медичних наук, професор



Островський М.М.

К.м.н., доцент кафедри фтизіатрії і пульмонології
 з курсом професійних хвороб ІФНМУ



Варунків О.І.

ДОДАТОК 14

"ЗАТВЕРДЖУЮ"

Проректор з наукової
роботи Буковинського державного
медичного університету

д. мед.н., проф. Іващук О.І.

« 13 »



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Результатів дисертаційної роботи Зубченко Світлани Олександрівни - здобувача кафедри клінічної імунології та алергології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького на тему: «Алергічні хвороби та хронічна Епштейна-Барр вірусна інфекція: патогенез, діагностичні підходи і терапевтична тактика ведення хворих».

- Найменування пропозиції для впровадження:** Виявлення ознак ремоделювання імунозалежних механізмів у хворих на АХ на тлі активної фази EBV-інфекції за показниками цитокінів IL-1 β IL-17 IL-33, IL-10, IL-12 в сироватці крові.
- Установа, де проведена розробка, адреса, ПІБ авторів:** Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, вул. Пекарська, 69, 79010, Україна, Зубченко Світлана Олександрівна.
- Джерело інформації:** Зубченко СО, Криль ІЙ, Чопяк ВВ. Дослідження патогенезу алергічного запального процесу за участю цитокінів IL17 та IL23 у пацієнтів з хронічною персистенцією вірусу Епштейна-Барр в активній і латентній фазах. Астма та алергія. 2019;4:31–6; Зубченко СО, Маруняк СР. Особливості синтезу IL27 та IL33 у пацієнтів з алергопатологією на тлі хронічної Епштейна-Барр вірусної інфекції в активній і латентній фазах. Актуал проблеми транспорт медицини. 2019;1(55):92–9; Zubchenko S. Cytokine profile of patients with allergopathy in active and latent phases of chronic Epstein-Barr viral infection [Internet]. Allergy. 2019;74(106 Special Issue: Abstracts from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology Congress; 2019 June 01-05; Lisbon, Portugal):280
- Впроваджено:** на кафедрі клінічної імунології, алергології та ендокринології Буковинського державного медичного університету.
- Включено:** в навчальний процес на лекціях і практичних заняттях при розгляді розділу «Алергічні хвороби» для студентів, лікарів-інтернів, лікарів-слухачів терапевтичного профілю, лікарів-алергологів.
- Термін впровадження:** 2017-2020 р.р.
- Зауваження, пропозиції:** не вносились.

Відповідальний за впровадження:

Коваль Г.Д., професор кафедри клінічної імунології,
алергології та ендокринології

Коваль Г.Д.

Буковинського державного медичного університету

Начальник відділу кадрів

Буковинського державного медичного університету



[Handwritten signature]

ДОДАТОК 15

"ЗАТВЕРДЖУЮ"

**Завідувач кафедру фтизіатрії
і пульмонології Львівського
національного медичного
університету імені Д. Галицького
д. мед.н., проф. Костик О.П.**



2019 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Результатів дисертаційної роботи Зубченко Світлани Олександрівни - здобувача кафедри клінічної імунології та алергології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького на тему: «Алергічні хвороби та хронічна Епштейна-Барр вірусна інфекція: патогенез, діагностичні підходи і терапевтична тактика ведення хворих».

1. Найменування пропозиції для впровадження: Виявлення ознак ремоделювання імунозалежних механізмів у хворих на АХ на тлі активної фази EBV-інфекції за показниками цитокінів IL-1 β IL-17 IL-33, IL-10, IL-12 в сироватці крові.

2. Установа, де проведена розробка, адреса, ПІБ авторів: Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, вул. Пекарська, 69, 79010, Україна, Зубченко Світлана Олександрівна, Чопяк Валентина Володимирівна.

1. Джерело інформації: Зубченко СО, Кріль ІЙ, Чопяк ВВ. Дослідження патогенезу алергічного запального процесу за участю цитокінів IL17 та IL23 у пацієнтів з хронічною персистенцією вірусу Епштейна-Барр в активній і латентній фазах. Астма та алергія. 2019;4:31–6; Зубченко СО, Маруняк СР. Особливості синтезу IL27 та IL33 у пацієнтів з алергопатологією на тлі хронічної Епштейна-Барр вірусної інфекції в активній і латентній фазах. Актуал проблеми транспорт медицини. 2019;1(55):92–9; Zubchenko S. Cytokine profile of patients with allergopathy in active and latent phases of chronic Epstein-Barr viral infection [Internet]. Allergy. 2019;74(106 Special Issue: Abstracts from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology Congress; 2019 June 01-05; Lisbon, Portugal):280

8. Впроваджено: на кафедрі фтизіатрії і пульмонології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.

3. Включено: в навчальний процес на лекціях і практичних заняттях при розгляді розділу «Алергічні хвороби» для студентів, лікарів-інтернів, лікарів-слухачів терапевтичного профілю, лікарів-алергологів.

4. Термін впровадження: 2018-2020 р.р.

5. Зауваження, пропозиції: не вносились.

Відповідальний за впровадження:

д.мед.н., професор кафедри фтизіатрії і
пульмонології Львівського національного
медичного університету імені Д. Галицького



Сахелашвілі М.І.

ДОДАТОК 16

"ЗАТВЕРДЖУЮ"
 В.о. головного лікаря КНП «Міська
 клінічна лікарня № 27» ХМР
 Прохоров О.В. для
 «20.02» ДОКУМЕНТІВ 20.02 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Результатів дисертаційної роботи Зубченко Світлани Олександрівни - здобувача кафедри клінічної імунології та алергології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького на тему: «Алергічні хвороби та хронічна Епштейна-Барр вірусна інфекція: патогенез, діагностичні підходи і терапевтична тактика ведення хворих».

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** Використання компонентної алергодіагностики для удосконалення діагностики та лікування хворих на алергічні хвороби із сенсibilізацією до пилку бур'янів.
2. **Установа, де проведена розробка, адреса, ПІБ авторів:** Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, вул. Пекарська, 69, 79010, Україна, Зубченко Світлана Олександрівна, Чопяк Валентина Володимирівна
3. **Джерело інформації:** стаття: Zubchenko S.O., Sharikadze O. V., Analysis of sensitization features to weed pollen and efficacy of allergen immunotherapy in patient of central and west region in Ukraine. Світ медицини та біології. 2018. № 4 (66) с-56-61.
4. **Впроваджено:** алергологічне відділення
5. **Переваги впровадженої пропозиції.** Використання компонентної алергодіагностики дозволяє покращити діагностичний процес та удосконалити лікування хворих на АХ із сенсibilізацією до пилку бур'янів.
6. **Загальна кількість спостережень – 25**
7. **Ефективність впровадження відповідно до критеріїв, викладених у джерелах інформації (п.3)**
 - позитивні – 23 (кількість спостережень)
 - невизначені - 2 (кількість спостережень)
 - негативні - 0 (кількість спостережень)
8. **Термін впровадження:** 2018-2020 р.р.
9. **Зауваження, пропозиції:** не вносились.

Відповідальний за впровадження:

д.мед.н., проф. кафедри пропедевтики
 внутрішньої медицини №2 та
 медсестринства ХНМУ

Єрмоєнко Г.В.

ДОДАТОК 17

"ЗАТВЕРДЖУЮ"
 Медичний директор КНП
 «Тернопільська університетська
 лікарня»
 Тернопільської обласної ради
 Герасимець І.М.
 « 18 » серпня 2020 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Результатів дисертаційної роботи Зубченко Світлани Олександрівни - здобувача кафедри клінічної імунології та алергології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького на тему: «Алергічні хвороби та хронічна Епштейна-Барр вірусна інфекція: патогенез, діагностичні підходи і терапевтична тактика ведення хворих».

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** Прогностичні моделі формування алергічних хвороб на підставі регіональних молекулярних профілів причинних алергенів.
2. **Установа, де проведена розробка, адреса, ПІБ авторів:** Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, вул. Пекарська, 69, 79010, Україна, Зубченко Світлана Олександрівна, Чопяк Валентина Володимирівна
3. **Джерело інформації:** Zubchenko S, Maruniak S, Yuriev S, Moskoenko O. Molecular approach to optimal choice of specific immunotherapy of patients with sensitization to weed pollen allergens. J Med Sci Clin Res. 2017;5(9):28311-16; Zubchenko S, Maruniak S, Sharikadze O. Allergen component testing – a new era in diagnostics of patients with pollen allergy Wiad Lek. 2019;72(3):391-4; Zubchenko SO. The role of molecular diagnostics for patients with allergy to house dust mites. Food allergy training course. In: El Escorial; 2015 Sep 24-26; Madrid. Madrid; 2015. P. 27.
4. **Впроваджено:** алергологічне відділення алергологічне відділення КНП «Тернопільська університетська лікарня» Тернопільської обласної ради
5. **Переваги впровадженої пропозиції.** Використання прогностичних моделей на підставі результатів багатокomпонентних досліджень у пацієнтів з субклінічними проявами АХ на тлі хронічної EBV-інфекції дасть можливість ранньої діагностики АХ, вчасного призначення АСІТ.
6. **Ефективність впровадження відповідно до критеріїв, викладених у джерелах інформації (п.3) 97%**
7. **Термін впровадження:** 2019-2020 р.р.
8. **Зауваження, пропозиції:** не вносились.

Відповідальний за впровадження:

Головний позаштатний спеціаліст з питань алергології
 Головного управління Тернопільської обласної ради



Лубянська З.А.

ДОДАТОК 18

"ЗАТВЕРДЖУЮ"


В.о. директора КП «Волинська
обласна клінічна лікарня»
Волинської обласної ради
Дудар О.В.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Результатів дисертаційної роботи Зубченко Світлани Олександрівни - здобувача кафедри клінічної імунології та алергології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького на тему: «Алергічні хвороби та хронічна Епштейна-Барр вірусна інфекція: патогенез, діагностичні підходи і терапевтична тактика ведення хворих».

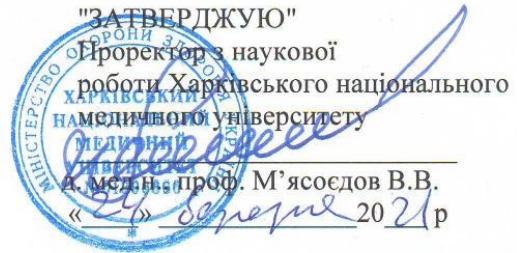
1. **Найменування пропозиції для впровадження:** Комплексна оцінка ефективності алерген-специфічної імунотерапії.
2. **Установа, де проведена розробка, адреса, ПІБ авторів:** Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, вул. Пекарська, 69, 79010, Україна, Зубченко Світлана Олександрівна, Чопяк Валентина Володимирівна
3. **Джерело інформації:** Зубченко СО, Маруняк СР. Оцінювання якості життя пацієнтів із пилковою алергією до та після курсу сублінгвальної імунотерапії. Патологія. 2018;2(43):201–15; Зубченко СО, Шарикадзе ОВ, Охотнікова ОМ. Ефективність алергенімунотерапії хворих на пилкову алергію Центрального і Західного регіонів України з урахуванням особливостей їх сенсibiliзації. Лікар справа. 2019;1-2(1150):23–8. Зубченко СО. Дослідження ефективності алергенімунотерапії у пацієнтів з алергічним ринітом. Актуал проблеми сучас медицини: Вісн Укр мед стоматол акад. 2020;20(4(72)):48–53.
4. **Впроваджено:** алергологічне відділення КП «Волинська обласна клінічна лікарня» Волинської обласної ради.
5. **Переваги впровадженної пропозиції.** Впровадження комплексної оцінки АСІТ дозволить оцінити ефективність терапії пацієнтів з АХ на всіх етапах лікування.
6. **Термін впровадження:** 2018-2020 р.р.
7. **Загальна кількість спостережень – 26**
8. **Ефективність впровадження відповідно до критеріїв, викладених у джерелах інформації (п.3)**
 - позитивні – 25 (кількість спостережень)
 - невизначені - 1 (кількість спостережень)
 - негативні - 0 (кількість спостережень)
9. **Зауваження, пропозиції:** не вносились.

Відповідальний за впровадження: 
Завідувач алергологічним відділенням
КП «Волинська обласна клінічна лікарня»
Волинської обласної ради



Бабина А.М.

ДОДАТОК 19



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** «Встановлення особливостей ремоделювання імунозалежних механізмів у хворих на цілорічний алергічний риніт, поліноз та алергічну бронхіальну астму на тлі активної фази EBV-інфекції за показниками продуктів кінцевої глікації у сироватці крові».
2. **Установа, де проведена розробка, адреса, ПІБ авторів:** Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, вул. Пекарська, 69, 79010, Україна, Зубченко Світлана Олександрівна.
3. **Джерело інформації:** Zubchenko S.O., Navrylyuk A.M., Kril I.Y., Gamian A., Chopyak V.V. Advanced glycation end-products as novel biomarkers of eosinophil-derived lung inflammatory diseases. Мед перспективи. 2020;25(4):99–106. Харківського медичного університету.
4. **Впровадження за реєстром нововведень.** Інформаційний блок, щодо якого складається акт про впровадження, не передбачався до внесення до реєстру в 2020 році, а був викладений у відкритому друці у літературних джерелах.
5. **Найменування установи, яка здійснила впровадження** Харківський національний медичний університет, кафедра внутрішньої медицини №2, клінічної імунології та алергології імені акад. Л.Т.Малої (протокол засідання кафедри № 15 від 22 березня 2021 р.).
6. **Строки впровадження** з 10.2018 до 12.2020 р.
7. **Загальна кількість спостережень** - 120.
8. **Ефективність впровадження** (клінічна, наукова, соціальна, економічна) – Клінічна ефективність полягає у поліпшенні результатів діагностики імунозалежних механізмів у хворих на цілорічний алергічний риніт, поліноз та алергічну бронхіальну астму на тлі активної фази EBV-інфекції. Покращення результатів терапії, економічний ефект.
9. **Зауваження, пропозиції** – суттєвих зауважень немає, доцільно поширити інформацію у закладах охорони здоров'я.

Відповідальний за впровадження:

д.мед.н., професор кафедри внутрішньої медицини №2,
клінічної імунології та алергології
імені акад. Л.Т.Малої

Бабаджан В.Д.

Бабаджан В.Д.

ДОДАТОК 20

"ЗАТВЕРДЖУЮ"

Генеральний директор КНП
«Львівська обласна клінічна лікарня»
Гичка М.М.

« 16 » 20 20 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Результатів дисертаційної роботи Зубченко Світлани Олександрівни - здобувача кафедри клінічної імунології та алергології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького на тему: «Алергічні хвороби та хронічна Епштейна-Барр вірусна інфекція: патогенез, діагностичні підходи і терапевтична тактика ведення хворих».

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** Алгоритм ведення пацієнтів з алергічними хворобами на тлі хронічної EBV-інфекції.

2. **Установа, де проведена розробка, адреса, ПІБ авторів:** Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, вул. Пекарська, 69, 79010, Україна, Зубченко Світлана Олександрівна, Чопяк Валентина Володимирівна

3 **Джерело інформації:** Zubchenko S. Peculiarataes of molecular profiles of patients with allergy – residents of Lviv city and region. Мед науки. 2018;54(2):60–66; Зубченко СО, Шарікадзе ОВ. Сучасний підхід до діагностики та алерген-імунотерапії пацієнтів з весняним полінозом. Зб наук пр співробітників НМАПО ім П Л Шупика. 2018;32:385–96; Зубченко СО, Потьомкіна ГО. Клініко-імунологічні особливості перебігу герпесвірусних інфекцій в імунокомпрометованих осіб. В: Хронічні неінфекційні захворювання: заходи профілактики і боротьби з ускладненнями. Матеріали наук-практ конф; 2015 Лист 2; Харків. Харків: Нац ун-т терапії імені Л. Т. Малої НАМН України; 2015. С. 222;

4 **Впроваджено:** консультативна поліклініка КНП обласної клінічної лікарні Львівської обласної ради.

5 **Переваги впровадженої пропозиції.** Використання даного алгоритму дозволить діагностувати АХ на ранніх етапах формування, в т.ч. з урахуванням наявності хронічної EBV-інфекції в активній фазі, покращити ефективність АСІТ з попереднім курсом противірусної терапії і розробити персоналізовані рекомендації для профілактики розвитку загострень і ускладнень АХ.

6 **Термін впровадження:** 2017-2020 р.р.

7 **Ефективність впровадження відповідно до критеріїв, викладених у джерелах інформації (п.3)** 96%

8 **Зауваження, пропозиції:** не вносились.

Відповідальний за впровадження:

Лікар-алерголог консультативної поліклініки
КНП «Львівської обласної клінічної лікарні»



Бандрівська А.З.

ДОДАТОК 21

"ЗАТВЕРДЖУЮ"

Проректор з наукової роботи

Івано-Франківського національного
медичного університету

д. мед.н., професор Вакалюк І.П.

« » 20 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Результатів дисертаційної роботи Зубченко Світлани Олександрівни - здобувача кафедри клінічної імунології та алергології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького на тему: «Алергічні хвороби та хронічна Епштейна-Барр вірусна інфекція: патогенез, діагностичні підходи і терапевтична тактика ведення хворих».

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** Виявлення ознак ре моделювання імунозалежних механізмів у хворих на АХ на тлі активної фази EBV-інфекції за показниками цитокінів IL-1β, IL-17, IL-33, IL-10, IL-12 в сироватці крові.
2. **Установа, де проведена розробка, адреса, ПІБ авторів:** Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, вул. Пекарська, 69, 79010, Україна, Зубченко Світлана Олександрівна.
1. **Джерело інформації:** Зубченко СО, Кріль ІЙ, Чоп'як ВВ. Дослідження патогенезу алергічного запального процесу за участю цитокінів IL17 та IL23 у пацієнтів з хронічною персистенцією вірусу Епштейна-Барр в активній і латентній фазах. Астма та алергія. 2019;4:31–6; Зубченко СО, Маруняк СР. Особливості синтезу IL27 та IL33 у пацієнтів з алергопатологією на тлі хронічної Епштейна-Барр вірусної інфекції в активній і латентній фазах. Актуал проблеми транспорт медицини. 2019;1(55):92–9; Zubchenko S. Cytokine profile of patients with allergopathy in active and latent phases of chronic Epstein-Barr viral infection [Internet]. Allergy. 2019;74(106 Special Issue: Abstracts from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology Congress; 2019 June 01-05; Lisbon, Portugal):280
9. **Впроваджено:** на кафедрі внутрішньої медицини №1, клінічної імунології та алергології ім. Є.М. Нейка Івано-Франківського національного медичного університету.
3. **Включено:** в навчальний процес на лекціях і практичних заняттях при розгляді розділу «Алергічні хвороби» для студентів, лікарів-інтернів, лікарів-слухачів терапевтичного профілю, лікарів-алергологів.
4. **Термін впровадження:** 2018-2020 рр.
5. **Зауваження, пропозиції:** не вносились.

Відповідальний за впровадження:
завідувач кафедри внутрішньої медицини №1,
клінічної імунології та алергології ім. Є.М. Нейка
ІФНМУ, д.мед.н., професор

Н.В. Чернюк

ДОДАТОК 22

"ЗАТВЕРДЖУЮ"

Проректор з наукової роботи

Івано-Франківського національного
медичного університету

д. мед. н., професор Вакалюк І.П.

2020 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Результатів дисертаційної роботи Зубченко Світлани Олександрівни - здобувача кафедри клінічної імунології та алергології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького на тему: «Алергічні хвороби та хронічна Епштейна-Барр вірусна інфекція: патогенез, діагностичні підходи і терапевтична тактика ведення хворих».

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** Виявлення ознак ре моделювання імунозалежних механізмів у хворих на АХ на тлі активної фази EBV-інфекції за показниками продуктів кінцевої глікації у сироватці крові.
2. **Установа, де проведена розробка, адреса, ПІБ авторів:** Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, вул. Пекарська, 69, 79010, Україна, Зубченко Світлана Олександрівна, Чоп'як Валентина Володимирівна.
3. **Джерело інформації:** Zubchenko SO, Gamian A, Havrylyuk AM, Kril IY, Chopyak VV. Advanced glycation end-products as novel biomarkers of eosinophil-derived lung inflammatory diseases. Мед перспективи. 2020;25(4):99–106; Зубченко СО. Особливості синтезу кінцевих продуктів глікації у пацієнтів з алергічними хворобами на тлі хронічної Епштейна-Барр вірусної інфекції. Вісн морської медицини. 2020;4(89):62–71.
8. **Впроваджено:** на кафедрі внутрішньої медицини №1, клінічної імунології та алергології ім. Є.М. Нейка Івано-Франківського національного медичного університету.
4. **Включено:** в навчальний процес на лекціях і практичних заняттях при розгляді розділу «Алергічні хвороби» для студентів, лікарів-інтернів, лікарів-слухачів терапевтичного профілю, лікарів-алергологів, лікарів-клінічних імунологів
5. **Термін впровадження:** 2017-2020 рр.
6. **Зауваження, пропозиції:** не вносились

Відповідальний за впровадження:
завідувач кафедри внутрішньої медицини №1,
клінічної імунології та алергології ім. Є.М. Нейка
ІФНМУ, д.мед.н., професор

Н.В. Чернюк

ДОДАТОК 23

"ЗАТВЕРДЖУЮ"

Генеральний директор
КНП ЛОР «Львівський регіональний
фтизіопульмонологічний клінічний
лікувально-діагностичний центр»

Л. М. Рак

2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Результатів дисертаційної роботи Зубченко Світлани Олександрівни - здобувача кафедри клінічної імунології та алергології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького на тему: «Алергічні хвороби та хронічна Епштейна-Барр вірусна інфекція: патогенез, діагностичні підходи і терапевтична тактика ведення хворих».

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** Прогностичні моделі формування алергічних хвороб на підставі регіональних молекулярних профілів причинних алергенів.
2. **Установа, де проведена розробка, адреса, ПІБ авторів:** Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, вул. Пекарська, 69, 79010, Україна, Зубченко Світлана Олександрівна, Чопяк Валентина Володимирівна
3. **Джерело інформації:** Zubchenko S, Maruniak S, Yuriev S, Moskovenko O. Molecular approach to optimal choice of specific immunotherapy of patients with sensitization to weed pollen allergens. J Med Sci Clin Res. 2017;5(9):28311-16; Zubchenko S, Maruniak S, Sharikadze O. Allergen component testing – a new era in diagnostics of patients with pollen allergy Wiad Lek. 2019;72(3):391-4; Zubchenko SO. The role of molecular diagnostics for patients with allergy to house dust mites. Food allergy training course. In: El Escorial; 2015 Sep 24-26; Madrid. Madrid; 2015. P. 27.
4. **Впроваджено:** 2 пульмонологічне відділення КНП ЛОР «Львівський регіональний фтизіопульмонологічний клінічний лікувально-діагностичний центр».
5. **Переваги впровадженої пропозиції.** Використання прогностичних моделей на підставі результатів багатокомпонентних досліджень у пацієнтів з субклінічними проявами АХ на тлі хронічної EBV-інфекції дасть можливість ранньої діагностики АХ, вчасного призначення АСІТ.
6. **Ефективність впровадження відповідно до критеріїв,** викладених у джерелах інформації (п.3) 96%
7. **Термін впровадження:** 2019-2020 р.р.
8. **Зауваження, пропозиції:** не вносились.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач 2 пульмонологічним відділенням КНП
ЛОР «Львівський регіональний фтизіопульмонологічний
клінічний лікувально-діагностичний центр»

Толох О.С.

ДОДАТОК 24

"ЗАТВЕРДЖУЮ"

Генеральний директор

КНП ЛОР «Львівський регіональний

фтизіопульмонологічний клінічний

лікувально-діагностичний центр»

Л. М. Рак

2018 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Результатів дисертаційної роботи Зубченко Світлани Олександрівни - здобувача кафедри клінічної імунології та алергології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького на тему: «Алергічні хвороби та хронічна Епштейна-Барр вірусна інфекція: патогенез, діагностичні підходи і терапевтична тактика ведення хворих».

1. Найменування пропозиції для впровадження: Алгоритм ведення пацієнтів з алергічними хворобами на тлі хронічної EBV-інфекції.

2. Установа, де проведена розробка, адреса, ПІБ авторів: Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, вул. Пекарська, 69, 79010, Україна, Зубченко Світлана Олександрівна, Чопяк Валентина Володимирівна

3 Джерело інформації: Zubchenko S. Peculiarataes of molecular profiles of patients with allergy – residents of Lviv city and region. Мед науки. 2018;54(2):60–66; Зубченко СО, Шарікадзе ОВ. Сучасний підхід до діагностики та алерген-імунотерапії пацієнтів з весняним полінозом. Зб наук пр співробітників НМАПО ім П Л Шупика. 2018;32:385–96; Зубченко СО, Потьомкіна ГО. Клініко-імунологічні особливості перебігу герпесвірусних інфекцій в імунокомпрометованих осіб. В: Хронічні неінфекційні захворювання: заходи профілактики і боротьби з ускладненнями. Матеріали наук-практ конф; 2015 Лист 2; Харків. Харків: Нац ун-т терапії імені Л. Т. Малої НАМН України; 2015. С. 222;

4 Впроваджено: 2 пульмонологічне відділення КНП ЛОР «Львівський регіональний фтизіопульмонологічний клінічний лікувально-діагностичний центр».

5 Переваги впровадженої пропозиції. Використання даного алгоритму дозволить діагностувати АХ на ранніх етапах формування, в т.ч. з урахуванням наявності хронічної EBV-інфекції в активній фазі, покращити ефективність АСІТ з попереднім курсом протівірусної терапії і розробити персоналізовані рекомендації для профілактики розвитку загострень і ускладнень АХ.

6 Термін впровадження: 2017-2020 р.р.

7 Ефективність впровадження відповідно до критеріїв, викладених у джерелах інформації (п.3) 94,5%

8 Зауваження, пропозиції: не вносились.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач 2 пульмонологічним відділенням КНП
ЛОР «Львівський регіональний фтизіопульмонологічний
клінічний лікувально-діагностичний центр»

Толох О.С.