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

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

КУЗНЕЦОВ ОЛЕКСІЙ ГЕННАДІЙОВИЧ

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

ДИСЕРТАЦІЯ

ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ У КОРЕКЦІЇ ІМУННИХ РОЗЛАДІВ АЛЕРГЕНСПЕЦИФІЧНОЇ ІМУНОТЕРАПІЇ ТА ДІАЛІЗАТУ ЛЕЙКОЦИТІВ У ХВОРИХ НА АЛЕРГІЧНИЙ РИНІТ У ПОЄДНАННІ З АЛЕРГІЧНИМ КОН'ЮНКТИВІТОМ

14.03.08 – імунологія та алергологія

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело _____ Кузнецов О. Г.
(підпис)

Науковий керівник:
Пілецький Анатолій Михайлович,
доктор медичних наук, доцент

Київ – 2021

АНОТАЦІЯ

Кузнецов О. Г. – **Ефективність застосування у корекції імунних розладів алергенспецифічної імунотерапії та діалізату лейкоцитів у хворих на алергічний риніт у поєднанні з алергічним кон'юнктивітом. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.**

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

Дисертаційна робота присвячена визначенню ефективності застосування неспецифічної та алергенспецифічної імунотерапії у корекції імунних розладів хворих на сезонний алергічний ринокон'юктивіт (САРК).

Основними завданнями дослідження було: визначити анамнестичні дані та супутню патологію, яка зустрічається у хворих на САРК та формує фон до сенсибілізації організму; визначити характер імунних розладів у хворих на САРК з середньотяжким та тяжким перебігом; розробити алгоритм імунотерапії хворих на САРК з урахуванням форми перебігу захворювання та характеру імунних розладів; дослідити ефективність застосування неспецифічних імуномодуляторів Імодин та Поліоксидоній у поєднанні з АСІТ у корекції імунних розладів хворих з середньотяжким та тяжким перебігом захворювання; вивчити вплив імунотерапії на клінічний перебіг захворювання у осіб з тяжким та середньотяжким перебігом САРК.

У роботі були удосконалені засоби імунотерапії хворих на САРК та розроблений алгоритм терапії з урахуванням тяжкості перебігу захворювання та характеру імунних розладів. Вперше науково обґрунтовано та доведено ефективність застосування у корекції імунних розладів хворих на САРК з середньотяжким перебігом АСІТ у поєднанні з неспецифічним імуномодулятором Імодин, у хворих на САРК з тяжким перебігом – на першому етапі АСІТ у поєднанні з Імодином, на другому етапі терапії – АСІТ

у поєднанні з Поліоксидонієм. Застосування АСІТ у поєднанні з імуномодуляторами Імодин та Поліоксидоній сприяє більш динамічному зниженню рівня загального та специфічного IgE та зростанню у більш високих значеннях блокуючих IgG антитіл, ніж застосування окремо АСІТ. У роботі було подано розгорнуту характеристику характеру імунних розладів хворих на САРК. Показано, що середньотяжка форма САРК перебігає на тлі порушень у Т-клітинній ланці імунітету та дисбалансу у цитокіновій мережі. Тяжка форма САРК характеризується порушеннями у Т-клітинній та фагоцитарній ланках імунітету, підвищеним рівнем у сироватці крові ЦІК усіх розмірів, цитокіновим дисбалансом та співвідношення ІЛ-4/ІНФγ. Доведено, що застосування АСІТ у поєднанні з Імодином у хворих з середньотяжкою формою дозволяє у повній мірі відновити Т-клітинну ланку імунітету та цитокіновий стан, застосовання АСІТ у поєднанні з Імодином та Поліоксидонієм у хворих з тяжким перебігом дозволяє скорегувати розлади у Т-клітинній та фагоцитарній ланках імунітету та цитокіновій мережі.

Провідним клінічним проявом САР вважається алергічний кон'юнктивіт. Клінічно важливим є поєднання САР і кон'юнктивіту. Діагностика САР проводиться на підставі даних анамнезу, характерних клінічних симптомів, постановки шкірних проб з алергенами і виявлення алергенспецифічних антитіл класу імуноглобулінів Е (IgE).

Основна мета терапії САР – полегшення симптомів захворювання. Комплекс терапевтичних заходів включає елімінацію алергенів, лікарську терапію та АСІТ. Слід зауважити, що лікування САР можна проводити в амбулаторних умовах. Профілактичні (елімінаційні) заходи при САР включають зменшення або обмеження контакту з причинним алергеном в сезон цвітіння.

Медикаментозна терапія САР включає застосування різних груп препаратів – антигістамінних, мембраностабілізаторів, глюкокортикостероїдів, антилейкотріенових препаратів, анти IgE-препаратів.

Сьогодні поширена ступінчаста терапія САР, яка передбачає зміну схем призначення препаратів відповідно до ступеня вираженості симптомів для зменшення безконтрольного прийому і побічних ефектів лікування.

Лікування САР з АК підрозділяється на терапію у гострій фазі – період, коли відбувається запилювання рослин або викид спор грибів, і терапію у період поза дією алергенів. У гострій фазі САР з АК можуть бути застосовані антигістамінні препарати системної або місцевої дії. Це обумовлено тим, що у патогенезі САР з АК найважливіша роль відводиться гістаміну.

Поза дією алергенів у хворих на САР з АК у віці від 17 до 50 років при стажі захворювання до 10 років і при відсутності відомих алергологам загальних протипоказань обов'язково слід застосувати специфічну імунотерапію (АСІТ) пилковими алергенами. Як відомо, всі наведені вище фармакологічні препарати застосовуються в основному як симптоматичний ефект і не мають тривалої післядії, тобто не можуть викликати тривалої ремісії САР з АК.

Правильний діагноз САР з АК і оцінка тяжкості захворювання необхідні, щоб почати лікування. Важливо виявити супутні захворювання, такі, як кон'юнктивіт, бронхіальна астма.

Використовувана АСІТ при САР є малоефективною, оскільки не враховується імунорегуляторна дія імунокомпетентних органів, вилочкової залози, селезінки у формуванні імунної відповіді у своїй комплексній регуляторній дії.

Препарат «Імодин» відноситься до імунотропних препаратів, до складу якого входить низькомолекулярні речовини, які отримано з діалізата лейкоцитів периферичної крові. Засіб містить біологічно активні речовини, які здатні нормалізувати специфічний клітинний імунітет. Активні речовини, які входять до складу препарату «Імодин» впливають на проліферацію і диференціацію різних видів клітин, тобто дозрівання до стадії, коли вони здатні функціонувати.

Показанням для застосування препарату «Імодин» є імунодефіцитний стан з порушенням клітинного імунітету у дорослих і дітей віком від 6 місяців. 1 доза містить кількість діючої речовини, що міститься у 200 млн. лейкоцитів донора. Дозу встановлюють на підставі результатів попереднього стану імунітету пацієнта. При більш легких порушеннях досить приймати 3 основні дози (1 доза на тиждень), четверту дозу приймають через місяць після третьої дози. Безпосередньо перед використанням ліофілізований препарат розчиняється водою для ін'єкцій (4 мл). Розчинений препарат вводять глибоко підшкірно, застосовувати необхідно відразу ж після приготування. Протягом лікування стежать за показниками клітинного імунітету.

Поліоксидоній являється полімерною фізіологічно активною сполукою, яка володіє вираженою імунотропною дією. За хімічною структурою діюча речовина цього препарату є сополімером N - окси - 1,4 - етилен-піперазин та (N-карбоксіетіл)-1,4-етіленпіперазіній броміду з молекулярною масою 100 КД. У експериментальних дослідженнях встановлено, що мішенями для фармакологічної дії Поліоксидонію є, швидше за все, клітини фагоцитарної системи: моноцити / макрофаги та нейтрофіли.

За допомогою методу проточної цитометрії показано, що цей імуномодулятор при 37° С взаємодіє практично з усіма клітинами імунної системи: лімфоцитами, нейтрофілами і моноцитами, але всередину клітини проникає тільки у нейтрофіли і моноцити і практично не надходить у лімфоцити.

Аналіз даних літератури свідчить, що проблема лікування САР з АК на тлі зміненого імунітету є складною і багато в чому ще не вирішена. Це залежить від недосконалості методів діагностики деяких клінічних різновидів САР з АК, а також від відсутності способів диференційованого лікування варіантів захворювання з урахуванням механізму їх патогенезу. У цьому аспекті особливо актуально представляється розробка і удосконалення

методів специфічної і неспецифічної імунотерапії, що впливають на ланки патогенезу і сприяють поліпшенню імунного статусу організму хворих.

Робота базується на аналізі дослідження та лікування 120 хворих на сезонний алергічний ринокон'юктивіт з середньотяжким (58 хворих) та тяжким (62 хворих) перебігом з сенсибілізацією до пилку амброзії у віці від 17 до 50 років.

Алергізація до пилку амброзії встановлювалась на основі алергологічного тестування.

Усім хворим проводилось загальноклінічні, функціональні, рентгенологічні, імунологічні дослідження.

Вивчались імунологічні (клітинні, гуморальні, інтерфероногенез, цитокіновий профіль) показники в процесі лікування хворих на алергічний риніт з сенсибілізацією до пилку амброзії, випробувалися нові терапевтичні підходи до корекції при використанні імуноактивних препаратів та молекулярної діагностики.

Програма імунологічних досліджень включала визначення у сироватці крові IgA, IgM, специфічного IgG, загального IgE, специфічного IgE, ЦІК високомолекулярних, середньомолекулярних, низькомолек+улярних, рівня гістаміна, серотоніна, діаміноксидази (ДАО), рівнів ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-4, ІЛ-10, ІЛ-12, ІЛ-13, ІЛ-18, ФНПα, ІНФγ, фенотипового складу лімфоцитів крові, бласттрансформуючої активності Т-лімфоцитів, фагоцитарної активності лейкоцитів крові.

Ключові слова: сезонний алергічний ринокон'юнктивіт, імуномодулятор, Імодин, Поліоксидоній, алергенспецифічна імунотерапія.

ABSTRACT

Kuznetsov O. G. **- Efficacy in the correction of immune disorders ASIT and leukocyte dialysate in patients with allergic rhinitis in combination with allergic conjunctivitis. – Qualification research as manuscript.**

The thesis for the scientific degree of Candidate of medical science in the speciality 14.03.08 «Immunology and allergology». – Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, the Ministry of Health of Ukraine. - Kyiv; V. N. Karazin Kharkiv National University, the Ministry of Education and Science of Ukraine, Kharkiv, 2021.

The dissertation is devoted to determining the effectiveness of non-specific and allergen-specific immunotherapy in the correction of immune disorders in patients with seasonal allergic rhinoconjunctivitis (SARC).

The main objectives of the study were: to determine the anamnestic data and concomitant pathology that occurs in patients with SARC and forms the background for sensitization of the body; to determine the nature of immune disorders in patients with SARC with moderate and severe course; to establish the cytokine state of patients with SARC with moderate and severe course; to develop an algorithm for immunotherapy of patients with SARC, taking into account the form of the disease and the nature of immune disorders; to investigate the effectiveness of non-specific immunomodulators Imodin and Polyoxidonium in combination with ASIT in the correction of immune disorders in patients with moderate and severe disease; to study the effect of immunotherapy on the clinical course of the disease in persons with severe and moderate SARC.

Immunotherapy of patients with SARC was improved and an algorithm of therapy was developed taking into account the severity of the disease and the nature of immune disorders. For the first time, the effectiveness of the use in the correction of immune disorders of patients with SARC with moderate ASIT in combination with nonspecific immunomodulator Imodin, in patients with SARC with severe - in the first stage of ASIT in combination with Imodin in combination with Imodin with Polyoxidonium. The use of ASIT in combination with the

immunomodulators Imodin and Polyoxidonium promotes a more dynamic decrease in the level of general and specific IgE and an increase in higher values of IgG blocking antibodies than the use of ASIT alone. The paper presents a detaIJIed description of the nature of immune disorders in patients with SARC. It is shown that the moderate form of SARC occurs against the background of disorders in the T-cell chain of immunity and imbalance in the cytokine network. Severe SARC is characterized by disorders in T-cell and phagocytic immune systems, elevated serum levels of CIC of all sizes, cytokine imbalance and the ratio of IJI-4 / INFγ. It is proved that the use of ASIT in combination with Imodin in patients with moderate form allows to fully restore the T-cell immunity and cytokine status, the use of ASIT in combination with Imodin and Polyoxidonium in patients with severe course allows to adjust and correct parts of the immune system and the cytokine network.

Allergic conjunctivitis is considered to be the leading clinical manifestation of SAR. A combination of SAR and conjunctivitis is clinically important. Diagnosis of SAR is based on history, characteristic clinical symptoms, skin tests with allergens and detection of allergen-specific antibodies of immunoglobulin class E (IgE).

The main goal of SAR therapy is to alleviate the symptoms of the disease. The set of therapeutic measures includes elimination of allergens, drug therapy and ASIT. It should be noted that the treatment of SAR can be carried out in an outpatient setting. Preventive (elimination) measures in SAR include reducing or limiting contact with the causative allergen during the flowering season.

Drug therapy of SAR includes the use of different groups of drugs - antihistamines, membrane stabIJIizers, glucocorticosteroids, antIJIeukotriene drugs, anti IgE drugs. Today, stepwise therapy of SAR is widespread, which involves changing the regimens of drugs according to the severity of symptoms to reduce uncontrolled intake and side effects of treatment.

Treatment of SAR with AC is divided into therapy in the acute phase - the period when there is pollination of plants or the release of fungal spores, and

therapy in the period outside the action of allergens. In the acute phase of SAR with AC can be used antihistamines of systemic or local action. This is due to the fact that in the pathogenesis of SAR with AC the most important role is played by histamine.

In addition to the action of allergens in patients with SAR with AC aged 5 to 50 years with a disease history of up to 10 years and in the absence of known general contraindications to allergists, it is necessary to use specific immunotherapy (ASIT) with pollen allergens. It is known that all the above pharmacological drugs are used mainly as a symptomatic effect and do not have a long-term aftereffect, ie can not cause prolonged remission of SAR with AC.

Proper diagnosis of SAR with AC and assessment of the severity of the disease are necessary to begin treatment. It is important to detect comorbidities such as conjunctivitis, bronchial asthma.

Used ASIT in SAR is ineffective because it does not take into account the immunoregulatory effect of immunocompetent organs, thymus, spleen in the formation of the immune response in its complex regulatory action. The drug "Imodin" refers to immunotropic drugs, which include low molecular weight substances derived from dialysate of peripheral blood leukocytes. The tool contains biologically active substances that are able to normalize specific cellular immunity. The active substances that are part of the drug "Imodin" affect the proliferation and differentiation of different cell types, ie maturation to the stage when they are able to function.

The indication for the use of the drug "Imodin" is an immunodeficiency condition with impaired cellular immunity in adults and chIJIdren over 6 months of age. 1 dose contains the amount of active substance contained in 200 mIJIlion donor leukocytes. The dose is set based on the results of the patient's previous state of immunity. For mIJIder disorders it is enough to take 3 main doses (1 dose per week), the fourth dose is taken a month after the third dose. Immediately before use, the lyophIJIized drug is dissolved in water for injection (4 ml). The dissolved drug is administered deep subcutaneously, should be used immediately

after cooking. Cellular immunity is monitored during treatment.

Polyoxidonium is a polymer physiologically active compound that has a pronounced immunotropic effect. The chemical structure of the active substance of this drug is a copolymer of N-oxy-1,4-ethylene-piperazine and (N-carboxyethyl) -1,4-ethylenepiperazine bromide with a molecular weight of 100 CD. Experimental studies have shown that the targets for the pharmacological action of polyoxidonium are most likely cells of the phagocytic system: monocytes/macrophages and neutrophIJIs.

Using the method of flow cytometry, it is shown that this immunomodulator at 37°C interacts with almost all cells of the immune system: lymphocytes, neutrophIJIs and monocytes, but enters the cell only neutrophIJIs and monocytes and practically does not enter lymphocytes. Analysis of the literature shows that the problem of treatment of SAR with AC on the background of altered immunity is complex and largely unresolved. This depends on the imperfection of the methods of diagnosis of some clinical varieties of SAR with AC, as well as on the lack of methods of differentiated treatment of variants of the disease, taking into account the mechanism of their pathogenesis. In this aspect, the development and improvement of methods of specific and nonspecific immunotherapy, which affect the links of pathogenesis and improve the immune status of patients, is particularly important.

The work is based on the analysis of the study and treatment of 120 patients with seasonal allergic rhinoconjunctivitis with moderate (58 patients) and severe (62 patients) course with sensitization to ragweed pollen.

Allergy to ragweed pollen was established on the basis of allergological testing. All patients underwent general clinical, functional, radiological, immunological studies. Immunological (cellular, humoral, interferonogenesis, cytokine profIJIe) indicators in the treatment of patients with allergic rhinitis with sensitization to ragweed pollen were studied, new therapeutic approaches to correction with immunoactive drugs using molecular diagnostics were tested.

The program of immunological tests included determination of serum IgA,

IgM, specific IgG, total IgE, specific IgE, CIC of high molecular weight, medium molecular weight, low molecular weight, level of histamine, serotonin, diamine oxidase (DAO), levels of ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-4, ІЛ-10, ІЛ-12, ІЛ-13, ІЛ-18, TNFα, INFγ, phenotypic composition of blood lymphocytes, blast-transforming activity of T-lymphocytes, phagocytic activity of blood leukocytes.

Key words: seasonal allergic rhinoconjunctivitis, immunomodulator, Imodin, Polyoxidonium, allergen-specific immunotherapy.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації

Наукові праці у наукових фахових виданнях України:

1. Кузнецов А. Г. Влияние Полиоксидония на показатели клеточного иммунитета и циркулирующие иммунные комплексы у больных поллинозом с сенсибилизацией к пыльце амброзии. *Імунологія та алергологія : наука та практика*. 2013. № 1. С. 52–58. (*Особисто здобувачем був виконаний підбір хворих для дослідження, проведено лабораторні та клінічні обстеження, здійснені статистична обробка та аналіз отриманих результатів, написання статті*).

2. Кузнецов А. Г. Состояние иммунитета и коррекция нарушений у больных поллинозом с сенсибилизацией к пыльце амброзии на фоне кишечного микробиоценоза и нарушения пищевого статуса. *Імунологія та алергологія : наука та практика*. 2013. № 2. С. 51–59. (*Особисто здобувачем був виконаний підбір хворих для дослідження, проведено лабораторні та клінічні обстеження, здійснені статистична обробка та аналіз отриманих результатів, написання статті).*

3. Шуляк М. А., Кузнецов О. Г., Юркіна А. В., Бондаренко Т. М., Кравченко О. В. Вплив препарату «Іммодин» на показники клітинного імунітету та циркулюючі імунні комплекси у хворих поліпозним риносинуїтом з цілорічним алергічним ринітом. *Фітотерапія*. 2013. № 3. С. 37–40. (*Особисто здобувачем був виконаний підбір хворих для дослідження, проведено лабораторні та клінічні обстеження, здійснені статистична обробка та аналіз отриманих результатів, участь у написанні розділу статті*).

4. Кузнецов А. Г. Влияние Полиоксидония на показатели клеточного иммунитета у больных поллинозом с сенсибилизацией к пыльце амброзии на фоне хронического бескаменного холецистита. *Імунологія та алергологія :*

наука та практика. 2013. № 3. С. 40–46.

5. Кузнецов О. Г. Клінічна характеристика хворих на сезонний алергічний ринокон'юнктивіт (САРК). Анамнестичні дані та структура супутньої патології. *Імунологія та алергологія : наука та практика*. 2020, № 2. С. 72–81.

6. Кузнецов О. Г. Стан імунної системи та характер імунних розладів у хворих на сезонний алергічний ринокон'юнктивіт з середньотяжким та тяжким перебігом. *Вісн. Харків. нац. ун-ту імені В. Н. Каразіна.* Серія : Медицина. 2020. № 39. С. 60–68.

Наукові праці у зарубіжних наукових фахових виданнях:

7. Кузнецов А. Г. Уровень циркулирующих иммунных комплексов и фагоцитарной активности моноцитов при поллинозе с сенсибилизацией к пыльце амброзии, который протекает на фоне хронического бескаменного холецистита. *Лабораторная диагностика. Восточная Европа*. 2015. № 1 (13). С. 95–103.

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації (тези доповідей на наукових конференціях):

8. Кузнецов О. Г., Осипова Л. С., Кузнецова Л. В., Грем'яков А. В. Лікування алергічних ринітів в сучасних умовах. *Імунозалежні та алергічні стани: сучасна лабораторна імунологічна діагностика, лікування та профілактика* : матеріали (тези) Наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 29–30 берез. 2012 р., м. Київ. Київ, 2012. С. 71–72. (*Особисто здобувачем був виконаний підбір хворих для дослідження, проведено лабораторні та клінічні обстеження, здійснені статистична обробка та аналіз отриманих результатів, написання тез*).

9. Кузнецов А. Г., Осипова Л. С., Кузнецова Л. В., Гремяков В. А., Сольская Т. В. Особенности комплексной терапии хронических неспецифических заболеваний дыхательных путей. *Імунозалежні та алергічні стани: сучасна лабораторна імунологічна діагностика, лікування та профілактика* : матеріали (тези) Наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 29–

30 берез. 2012 р., м. Київ. Київ, 2012. С. 77–78. (*Особисто здобувачем був виконаний підбір хворих для дослідження, проведено лабораторні та клінічні обстеження, здійснені статистична обробка та аналіз отриманих результатів, написання тез*).

10. Кузнецов О. Г. Вплив Поліоксидонію на показники клітинного імунітету у хворих на поліноз із сенсибілізацією до пилку амброзії на фоні хронічного безкам'яного холециститу. *Імунологія та алергологія: перспективи розвитку* : матеріали (тези) Наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 03–04 жовт. 2013 р., м. Київ. Київ, 2013. С. 28–29.

11. Кузнецов А. Г. Состояние иммунитета и коррекция нарушений у больных поллинозом с сенсибилизацией к пыльце амброзии на фоне кишечного микробиоценоза и нарушения пищевого статуса. *Імунологія та алергологія: перспективи розвитку* : матеріали (тези) Наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 03–04 жовт. 2013 р., м. Київ. Київ, 2013. С. 29–30.

12. Кузнецов А. Г. Специфическая иммунотерапия у больных поллинозом с сенсибилизацией к пыльце амброзии. *Імунологія та алергологія: перспективи розвитку* : матеріали (тези) Наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 03–04 жовт. 2013 р., м. Київ. Київ, 2013. С. 30–33.

13. Осипова Л. С., Строкань А. М., Кузнецов О. Г., Літус В. І. Клінічний розбір хворого як форма проведення практичного заняття. *Імунологія та алергологія: перспективи розвитку* : матеріали (тези) Наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 03–04 жовт. 2013 р., м. Київ. Київ, 2013. С. 73–75. (*Особисто здобувачем був виконаний підбір хворих для дослідження, проведено лабораторні та клінічні обстеження, здійснені статистична обробка та аналіз отриманих результатів, написання тез*).

14. Кузнецова Л. В., Кузнецов А. Г. Роль антигистаминной терапии у больных с аллергодерматозами. *Імунологія та алергологія: наука і практика*. 2014. Дод. № 1 : Мікробіологія та імунологія — перспективи розвитку в XXI столітті : тези доп. Міжнар. наук. конф., 10–11 квіт. 2014 р., м. Київ. С. 147–150. (*Особисто здобувачем був виконаний підбір хворих для дослідження,*

проведено лабораторні та клінічні обстеження, здійснені статистична обробка та аналіз отриманих результатів, участь у написанні тез).

15. Кузнецов А. Г. Иньекционная и сублингвальная аллергенспецифическая иммунотерапия у больных поллинозом с сенсибилизацией к пыльце амброзии. *Сучасна діагностика, лікування та профілактика імунозалежних та алергологічних захворювань* : матеріали (тези) Наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 09–10 жовт. 2014 р., м. Київ. Київ, 2014. С. 51–53.

16. Кузнецов О. Г. Вплив поліоксидонію на показники клітинного імунітету у хворих на поліноз із сенсибілізацією до пилку амброзії. *Сучасна діагностика, лікування та профілактика імунозалежних та алергологічних захворювань* : матеріали (тези) Наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 09–10 жовт. 2014 р., м. Київ. Київ, 2014. С. 54.

17. Кузнецов О. Г. Зміна показників клітинного імунітету у хворих на поліноз із сенсибілізацією до пилку амброзії під впливом імунотерапії. *Бронхіальна астма, алергія, імунологія — сучасні досягнення та перспективи розвитку* : матеріали (тези) Наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяч. 30-річчю з дня заснування каф. клін., лаб. імунології та алергології НМАПО імені П. Л. Шупика, 26–27 берез. 2015 р., м. Київ. Київ, 2015. С. 47.

18. Кузнецов А. Г. Аллерген-специфическая иммунотерапия у больных поллинозом с сенсибилизацией к пыльце амброзии. *Бронхіальна астма, алергія, імунологія — сучасні досягнення та перспективи розвитку* : матеріали (тези) Наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяч. 30-річчю з дня заснування каф. клін., лаб. імунології та алергології НМАПО імені П. Л. Шупика, 26–27 берез. 2015 р., м. Київ. Київ, 2015. С. 48–50.

19. Юркіна А. В., Літус В. І., Кузнецова Л. В., Кузнецов О. Г. Особливості системного імунітету у хворих на бронхіальну астму з різними фенотипами запалення при поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень. *Епідеміологія, імунопатогенез, діагностика, лікування хламідіозу та TORCH-інфекцій* : матеріали Наук.-практ. конф. (тези

доп.), 23–24 листоп. 2016 р., м. Київ. Київ, 2016. С. 11–12. (*Особисто здобувачем був виконаний підбір хворих для дослідження, проведено лабораторні та клінічні обстеження, здійснені статистична обробка та аналіз отриманих результатів, участь у написанні тез*).

20 Кузнецов О. Г. Зміна показників клітинного імунітету у хворих на поліноз із сенсибілізацією до пилку амброзії під впливом імунотерапії. *Епідеміологія, імунопатогенез, діагностика, лікування хламідіозу та TORCH-інфекцій* : матеріали Наук.-практ. конф. (тези доп.), 23–24 листоп. 2016 р., м. Київ. Київ, 2016. С. 13–14.

21. Літус В. І., Кузнецова Л. В., Кузнецов О. Г., Бондаренко Т. М., Назар О. В., Єлізарова Т. О. Показники клітинного імунітету у хворих на поліноз із сенсибілізацією до пилку амброзії, який протікає на тлі хронічного безкам'яного холециститу. *Імунологія та алергологія: наука та практика*. 2018. Дод. № 1 : Бронхіальна астма, алергія, клінічна та лабораторна імунологія — сьогодення та перспектива : матеріали (тези доп.) Наук.-практ. конф. з міжнар. участю (до 100-річчя заснування Нац. мед. акад. післядипломної освіти імені П. Л. Шупика), 29–30 берез. 2018 р., м. Київ. Київ, 2018. С. 18–19. (*Особисто здобувачем був виконаний підбір хворих для дослідження, проведено лабораторні та клінічні обстеження, здійснені статистична обробка та аналіз отриманих результатів, участь у написанні тез*).

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:

22. Хоменко І. М., Кузнецова Л. В., Фролов В. М., Назаренко О. П., Кузнецов О. Г., Осипова Л. С. Вплив препарату поліоксидонію на показники системного імунітету у жителів, які постраждали від чорнобильської катастрофи та вирішення проблеми їх харчування радіоактивно чистими продуктами. *Імунологія та алергологія*. 2012. № 2. С. 108–114. (*Особисто здобувачем був виконаний підбір хворих для дослідження, проведено*

лабораторні та клінічні обстеження, здійснені статистична обробка та аналіз отриманих результатів, участь у написанні розділу статті).

23. Осипова Л. С., Строкань А. М., Кузнецов О. Г., Літус В. І. Клінічний розбір хворого як форма проведення практичного заняття. *Імунологія та алергологія: перспективи розвитку* : матеріали (тези) Наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 03–04 жовт. 2013 р., м. Київ. Київ, 2013. С. 73–75. (*Особисто здобувачем був виконаний підбір хворих для дослідження, проведено лабораторні та клінічні обстеження, здійснені статистична обробка та аналіз отриманих результатів, написання тез*).

24. Кузнецова Л. В., Литус В. И., Кузнецов А. Г. Использование Immufix (Wellmune®Бета-глюкана) в комплексном лечении аллергологических пациентов. *Імунологія та алергологія: наука та практика*. 2013. № 2. С. 79–88. (*Особисто здобувачем був виконаний підбір хворих для дослідження, проведено лабораторні та клінічні обстеження, здійснені статистична обробка та аналіз отриманих результатів, участь у написанні розділу статті*).

25. Кузнецова Л. В., Бабаджан В. Д., Пілецький А. М., Романюк Л. І., Літус В. І., Літус О. І., Хоменко І. М., Кузнецов О. Г., Назаренко О. П., Єлізарова Т. О. Оцінка антигістамінних лікарських засобів при лікуванні хворих на алергодерматози : метод. рек. Київ, 2013. 31 с. (*Особисто здобувачем був виконаний підбір хворих для дослідження, проведено лабораторні та клінічні обстеження, здійснені статистична обробка та аналіз отриманих результатів, участь у написанні розділів*)

26. Кузнецова Л. В., Кузнецов А. Г., Юркина А. В., Бондаренко Т. Н. Современные аспекты диагностики и лечения аллергического ринита: значение эозинофильного катионного белка в диагностике и мониторинге лечения персистирующего аллергического ринита. *Здоров'я України* : мед. газета. 2013. № 4 (24), Пульмонологія, алергологія, ринологія. С. 26. (*Особисто здобувачем був виконаний підбір хворих для дослідження, проведено лабораторні та клінічні обстеження, здійснені статистична*

обробка та аналіз отриманих результатів, участь у написанні статті).

27. Кузнецова Л. В., Кузнецов О. Г., Юркіна А. В., Кравченко О. В. Вміст цитокінів у сироватці крові хворих на поліноз до і після лікування ACIT+Immufix Wellmune@бета-глюкан. *Імунологія та алергологія: наука та практика*. 2013. № 3. С. 28–34. (*Особисто здобувачем був виконаний підбір хворих для дослідження, проведено лабораторні та клінічні обстеження, здійснені статистична обробка та аналіз отриманих результатів, участь у написанні статті*).

28. Кузнецова Л. В., Літус В. І., Кузнецов О. Г., Бабаджан В. Д., Осипова Л. С. Оцінка дії антигістамінних препаратів хінуклідинового походження з використанням адаптолу для лікування хворих на алергодерматози : метод. рек. Київ, 2017. 34 с. (*Особисто здобувачем був виконаний підбір хворих для дослідження, проведено лабораторні та клінічні обстеження, здійснені статистична обробка та аналіз отриманих результатів, участь у написанні розділу*).

29. A. Nazarenko, G. Nazarenko, A. Kuznetsov Approach to Treatment of Allergy to Alternaria alternate in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Perennial Allergic Rhinitis *IJBM (International Journal Boimedicine).* 2015. Volume 5. issue 2. P. 71 – 75. (*Особисто здобувачем був виконаний огляд літератури збір матеріалу, здійснений аналіз отриманих результатів, участь у написанні статті*).

ЗМІСТ

С.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ. 22
ВСТУП. 23
РОЗДІЛ 1. ЕФЕКТИВНІСТЬ ВИКОРИСТАННЯ У КОРЕКЦІЇ ІМУННИХ ЗМІН АСІТ ТА ІМУНОМОДУЛЯТОРІВ У ХВОРИХ НА СЕЗОННИЙ АЛЕРГІЧНИЙ РИНОКОН'ЮНКТИВІТ (огляд літератури) 30
1.1. Сезонний алергічний риніт. Епідеміологія. Імунопатогенез. Клінічні прояви 30
1.2. Сучасні методи діагностики та принципи лікування алергій (сезонного алергічного риніту) 31
1.3. Перелік нозологічних форм і синдромів, якими проявляється САР .. 33
1.4. Характеристика однорічної трав'янистої рослини амброзія полинолиста (Ambrosia artemisiifolia) 36
1.5. Характеристика компонентних специфічних білків, що складають пилок амброзії 36
1.6. Можливості терапії 38
1.7. Застосування препарату «Імодин» для корекції імунної системи у хворих на САР з АК 40
1.8. Механізми алергенспецифічної імунотерапії (АСІТ) 44
1.9. Молекулярна діагностика хворих на САР з АК, сенсибілізованих до пилку амброзії 47
1.10. Препарат «Поліоксидоній» і його властивості при лікуванні 48
Висновки до розділу 1 49
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ 51
2.1. Визначення популяційного та субпопуляційного складу лімфоцитів периферичної крові 52
2.1.2.Визначення проліферативної активності лімфоцитів у реакції бласттрансформації лімфоцитів (РБТЛ) 52

2.1.3.Визначення загального рівня імуноглобулінів IgM, IgA, IgG, IgE у сироватці крові 52
2.1.4. Визначення рівня ЦІК (низьких, середніх, високих) 52
2.1.5. Визначення фагоцитарної активності 53
2.1.6. НСТ – тест 53
2.1.7. Визначення рівня цитокінів у сироватці крові 53
2.1.8. Визначення концентрації гістаміну та серотоніну 54
2.1.9. Визначення концентрації ДАО 54
2.2. Групи хворих та характеристика неспецифічних та специфічних методів імунокорекції 54
2.3. Статистична обробка результатів 57
РОЗДІЛ 3. КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ХВОРИХ НА СЕЗОННИЙ АЛЕРГІЧНИЙ РИНОКОН'ЮНКТИВІТ. АНАМНЕСТИЧНІ ДАНІ ТА СТРУКТУРА СУПУТНЬОЇ ПАТОЛОГІЇ 58
Висновки до розділу 3. 64
РОЗДІЛ 4. СТАН ІМУННОЇ СИСТЕМИ ТА ХАРАКТЕР ІМУННИХ РОЗЛАДІВ У ХВОРИХ НА СЕЗОННИЙ АЛЕРГІЧНИЙ РИНОКОН'ЮНКТИВІТ ІЗ СЕРЕДНЬОТЯЖКИМ ТА ТЯЖКИМ ПЕРЕБІГОМ. 65
Висновки до розділу 4. 72
РОЗДІЛ 5. ВПЛИВ АСІТ ТА АСІТ У ПОЄДНАННІ З ІМУНОМОДУЛЯТОРАМИ ІМОДИН ТА ПОЛІОКСИДОНІЙ НА ПОРУШЕННЯ В ІМУННІЙ СИСТЕМІ ХВОРИХ НА СЕЗОННИЙ АЛЕРГІЧНИЙ РИНОКОН'ЮНКТИВІТ 73
5.1. Вплив АСІТ та АСІТ у поєднанні з Імодином на імунний стан хворих на сезонний алергічний ринокон'юнктивіт із середньотяжким перебігом. 73
5.2. Вплив АСІТ та АСІТ у поєднанні з імуномодулятором Імодин на

імунний статус хворих на САРК з тяжким перебігом захворювання 83
5.3. Вплив АСІТ у поєднанні з Поліоксидонієм на імунний стан хворих на сезонний алергічний ринокон'юнктивіт з тяжким перебігом 92
Висновки до розділу 5 100
РОЗДІЛ 6. ВПЛИВ АСІТ ТА АСІТ У ПОЄДНАННІ З ІМОДИНОМ ТА ПОЛІОКСИДОНІЄМ НА КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ СЕЗОННОГО АЛЕРГІЧНОГО РИНОКОН'ЮНКТИВІТУ У ХВОРИХ З СЕРЕДНЬОТЯЖКИМ ТА ТЯЖКИМ ПЕРЕБІГОМ 101
Висновки до розділу 6. 118
РОЗДІЛ 7. АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ 119
ВИСНОВКИ 137
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ 140
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ. 141
ДОДАТКИ 167

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АЗ – алергічні захворювання
АСІТ – алергенспецифічна імунотерапія
БТ - базисна терапія
САРК – сезонний алергічний ринокон'юктивіт
ДАО - діаміноксидаза
ГК – глюкокортикоїди
ЕЗС (SAE) – ентеротоксин золотистого стафілококу
ЕКБ (ECP) – еозинофільний катіонний білок
ЗС (SA) – золотистий стафілокок
ІМ – імуномодулятори
КУА/л (kUA/l) – кіло юніт (одиниця виміру)
МА – молекулярна алергодіагностика
МО/мл (IU/ml) – МО, міжнародна одиниця (міра речовини)
МСМ – молекули середньої маси
$ОФВ_1$ (FEV_1) – об'єм форсованного видоху на 1-й секунді
ПОЛ – перекисне окислення ліпідів
САГ – термін «суперантиген»
САР – сезонний алергічний риніт
САРК – сезонний алергічний ринокон'юнктивіт
СБА (SPA) – стафілококовий білок (протеїн) А
С-RP – С-реактивний протеїн
СЕ (SE) – стафілококовий ентеротоксин
СЕА (SEA) – стафілококовий ентеротоксин А
СЕВ (SEB) – стафілококовий ентеротоксин В
ТЕС – загальна кількість еозинофілів
ФАМ – фагоцитарна активність моноцитів
ФЖЄЛ – форсована життєва ємність легень
ХОЗЛ – хронічне обструктивне захворювання легень
ЦАР – цілорічний алергічний риніт
ЦІК – циркулюючі імунні комплекси
ЦК – цитокіни
HLA (human leukocyte antigen) – людський лейкоцитарний антиген

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження

Алергічний риніт (АР) та кон'юнктивіт становлять глобальну проблему охорони здоров'я, що за рівнем нанесених економічних збитків давно переткнули межі суто медичної проблематики, так як на АР хворіє до 40 % населення Земної кулі за даними Європейського документу з риносинуситів (EPOS, 2012). Із розвитком АР пов'язують зниження показників працездатності на виробництві, продуктивності навчання, здорового відпочинку (1, 18, 23, 33, 91, 92, 95, 96, 99, 108). Одним із ускладнень АР та кон'юнктивіту при тривалому перебігу є розвиток атопічної бронхіальної астми (95, 96).

В Україні простежується безперервне збільшення зростання кількості захворюваності та тяжкості перебігу АР з сенсибілізацією до пилку амброзії.

З огляду на важливу роль імунної системи у патогенезі алергічного риніту, велике місце у лікуванні цієї патології займає алергенспецифічна імунотерапія (АСІТ). Нові технології в алергології дозволяють не тільки виявляти специфічні антитіла, а й виявляти структуру алергенних протеїнів, які винні у сенсибілізації організму до тих чи інших алергенів (28, 33, 99, 108). Порушення стану імунної системи при АР вимагає певних імунокорегуючих впливів у складі лікувальних комплексів, але коло наявних імуномодуляторів для корекції імунних розладів у хворих на АР все ще недостатньо широке. АСІТ при лікуванні хворих на АР за допомогою причинних алергенів є малоефективною, так як не враховуються імунологічні зміни в організмі у даного контингенту хворих (95, 96).

Для успішного проведення лікувальних заходів, спрямованих на поліпшення функціонування імунної системи, потрібно чітко визначити роль окремих її ланок в розвитку запального та алергічного процесів, встановити чіткі критерії функціональних порушень та кількісних показників в імунній

системі, що дозволить визначити різні репрезентативні групи хворих на алергічний риніт для подальшої специфічної і неспецифічної імунотерапії.

Ось чому детальний аналіз імунопатологічного процесу з урахуванням значення кожного із чинників, що беруть участь у його реалізації при АР та кон'юнктивіті може допомогти у розв'язанні питань із підвищенням ефективності діагностики, лікування, профілактики та прогнозу життя хворих на АР та кон'юнктивіт.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дисертаційна робота є частиною планової науково-дослідної роботи кафедри клінічної, лабораторної імунології та алергології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика «Вивчення сучасних методів діагностики наявності мажорних та мінорних алергенів, аутоімунних процесів при алергічних захворюваннях та імунопатологічних станах; імуномодулююча та алергенспецифічна імунотерапія», (№ держреєстрації 0115U002162). Дисертант проводив клінічний огляд хворих та виконував імунологічні дослідження до та після проведення АСІТ.

Мета і завдання дослідження

Мета – визначення ефективності застосування неспецифічної та алергенспецифічної імунотерапії у корекції імунних розладів хворих на сезонний алергічний ринокон'юнктивіт (САРК) до пилку амброзії.

***Завдання дослідження*:**

1. Визначити анамнестичні дані та супутню патологію, яка зустрічається у хворих на САРК та формує фон до сенсибілізації організму.
2. Визначити характер імунних розладів у хворих на САРК з середньотяжким та тяжким перебігом.
3. Встановити розлади у цитокіновій мережі хворих на САРК з середньотяжким і тяжким перебігом.

4. Розробити алгоритм імунотерапії хворих на САРК з урахуванням ступеню перебігу захворювання та характеру імунних розладів.

5. Дослідити ефективність застосування неспецифічних імуномодуляторів Імодин та Поліоксидоній у поєднанні з АСІТ у корекції імунних розладів хворих з середньотяжким та тяжким перебігом захворювання.

6. Вивчити вплив імунотерапії на клінічний перебіг захворювання у осіб з середньотяжким та тяжким перебігом САРК.

Об'єкт дослідження: хворі на алергічний риніт з сенсибілізацією до пилку амброзії, які дали добровільну згоду на лікування за допомогою алергенспецифічної імунотерапії, препаратів Імодин та Поліоксидоній.

Предмет дослідження: вивчення імунологічних (клітинних, гуморальних, інтерфероногенезу, цитокінового профілю) показників у процесі лікування хворих на АР з сенсибілізацією до пилку амброзії, випробування нових терапевтичних підходів до корекції при використанні імуноактивних препаратів при використанні молекулярної імунодіагностики..

Методи дослідження*:* загальноклінічні, функціональні, рентгенологічні, імунологічні (визначення у сироватці крові IgA, IgM, специфічного IgG, загального IgE, специфічного IgE, ЦІК високомолекулярних, середньомолекулярних, низькомолекулярних, рівня гістаміна, серотоніна, діаміноксидази (ДАО), рівнів ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-4, ІЛ-10, ІЛ-12, ІЛ-13, ІЛ-18, ФНПα, ІНФγ, фенотипового складу лімфоцитів крові, бласттрансформуючої активності Т-лімфоцитів, фагоцитарної активності лейкоцитів крові), статистичний аналіз.

Наукова новизна отриманих результатів

У роботі удосконалені засоби імунотерапії хворих на САРК та розроблений алгоритм терапії з урахуванням тяжкості перебігу захворювання та характеру імунних розладів.

Вперше доведено, що САРК формується з структури сукупної патології, прогресуючої сенсибілізації та алергізації організму, на якому реалізуються прояви алергічних реакцій та сила імунної відповіді на різноманітні екзоалергени, що визначають типи імунологічних реакцій організму та тяжкість перебігу САРК.

У роботі надано розгорнуту характеристику характеру імунних розладів хворих на САРК. Показано, що середньотяжкий перебіг САРК перебігає на тлі порушень у Т-клітинній ланці імунітету та дисбалансу у цитокіновій мережі. Тяжкий перебіг характеризується порушеннями у Т-клітинній та фагоцитарній ланках імунітету, підвищеним рівнем у сироватці крові ЦІК усіх розмірів, цитокіновим дисбалансом та співвідношенням ІЛ-4/ІНФγ.

Вперше науково обґрунтовано та доведено ефективність застосування у корекції імунних розладів хворих на САРК із середньотяжким перебігом АСІТ у поєднанні з неспецифічним імуномодулятором Імодин, у хворих на САРК з тяжким перебігом – на першому етапі АСІТ у поєднанні з Імодином, на другому етапі терапії – АСІТ у поєднанні з Поліоксидонієм.

Вперше доведено, що застосування АСІТ у поєднанні з Імодином у хворих з середньотяжким перебігом дозволяє у повній мірі відновити Т-клітинну ланку імунітету та цитокіновий стан, застосування АСІТ у поєднанні з Імодином та Поліоксидонієм у хворих з тяжким перебігом дозволяє скорегувати розлади у Т-клітинній та фагоцитарній ланках імунітету та цитокіновій мережі.

Застосування АСІТ у поєднанні з імуномодуляторами Імодин та Поліоксидоній сприяє нормалізації гуморальної, клітинної та неспецифічної ланок імунітету, більш динамічному зниженню рівня загального та специфічного IgE та зростанню у більш високих значеннях блокуючих IgG антитіл, ніж при застосуванні окремо АСІТ та можливої подальшої трансформації в атопічну форму бронхіальної астми.

Практичне значення отриманих результатів

В роботі доведено, що у хворих з середньотяжким та тяжким перебігом САРК в анамнезі має місце висока частота захворювань ЛОР-органів (хронічний тонзиліт, отит), дихальної системи (ГРЗ, гострий бронхіт, пневмонія) та супутня патологія ШКТ (хронічний гострий гастрит, хронічний гастродуоденіт, хронічний холецистит, дисбактеріоз кишківника) та сенсибілізація до харчових продуктів.

На підставі отриманих результатів удосконалені засоби імунотерапії хворих на САРК та розроблений алгоритм терапії з урахуванням тяжкості перебігу захворювання та характеру імунних розладів.

Доведено, що застосування АСІТ у поєднанні з Імодином у хворих на САРК з середньотяжким перебігом, АСІТ у поєднанні з Імодином та Поліоксидонієм у хворих на САРК з тяжким перебігом сприяє відновленню імунного статусу хворих, зниженню рівня загального та специфічного IgE до рівня референтних значень, довготривалому зниженню основних клінічних проявів захворювання.

Запропоновано комплексний підхід до використання імуномодуляторів Імодин та Поліоксидоній і АСІТ до мажорних компонентів алергенів амброзії у хворих на САРК, що дає можливість підвищити їх лікування, знизити частоту загострення САРК, побічної дії АСІТ, дозволяє контролювати перебіг захворювання та запобігати трансформації в атопічну форму бронхіальної астми.

Результати роботи впроваджено у лікувально-діагностичний процес КНП «Березанська міська лікарня Березанської міської ради» (акт впровадження від 15.04.2019 р.) та у навчальний процес кафедри клінічної, лабораторної імунології та алергології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика (акт впровадження від 14.01.2019 р.).

Особистий внесок дисертанта

Автором самостійно здійснено інформаційно-патентний пошук, обґрунтовано актуальність і необхідність дослідження, мету і завдання роботи. Особисто розроблено програму дослідження, обґрунтовано і відібрано методи дослідження, створено форму протоколу результатів обстеження та внесення їх до електронної бази даних. Клінічний матеріал автором зібрано на клінічній базі кафедри клінічної, лабораторної імунології та алергології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика (ТОВ Клініка імунології та алергології «Форпост» м. Київ). Автор самостійно провів клінічне обстеження хворих, виконав аналіз результатів досліджень та їх статистичну обробку, здійснив узагальнення та аналіз отриманих даних, їх оформлення. Здобувачем самостійно написані всі розділи дисертації, підготовлені до друку наукові статті, створені ілюстрації та разом з науковим керівником сформульовані висновки і практичні рекомендації. Запозичення досліджень інших авторів відсутні.

Апробація результатів дисертації

Результати проведеного дослідження, які включено до дисертаційної роботи, були оприлюднені та апробовані на наукових конференціях, з'їздах та симпозіумах в Україні, а також на міжнародних конференціях, зокрема на: науково-практичній конференції з міжнародною участю «Імунозалежні та алергічні стани: сучасна лабораторна імунологічна діагностика, лікування та профілактика», 29-30 березня 2012 року, м. Київ; науково-практичній конференції з міжнародною участю «Імунологія та алергологія: перспективи розвитку», 3-4 жовтня 2013 року, м. Київ; науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасна діагностика, лікування та профілактика імунозалежних та алергологічних захворювань», 9- 10 жовтня 2014 року, м. Київ; науково-практичній конференції з міжнародною участю «Бронхіальна астма, алергія, імунологія – сучасні досягнення та перспективи розвитку», присвяченої 30-річчю з дня заснування кафедри клінічної,

лабораторної імунології та алергології НМАПО імені П. Л. Шупика, 26-27 березня 2015 року, м. Київ; науково-практичній конференції «Епідеміологія, імунопатогенез, діагностика, лікування хламідіозу та TORCH-інфекцій», 23-24 листопада 2016 року, м. Київ; щорічній науково-практичній конференції «Актуальні питання астми та алергії для практикуючих лікарів», 16 листопада 2017 року, м. Київ; науково-практичній конференції з міжнародною участю «Бронхіальна астма, алергія, клінічна та лабораторна імунологія – сьогодення та перспектива» (до 100-річчя заснування Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика), 29-30 березня 2018 року, м. Київ.

Публікації

За матеріалами дисертації опубліковано 29 наукових праць: 6 статей у виданнях, що входять до переліку МОН України, 1 стаття у міжнародному зарубіжному виданні, 2 методичні рекомендації, 14 тез доповідей, 5 публікацій, які додатково відображають наукові результати дисертації.

Структура та обсяг дисертації

Робота викладена за загальноприйнятою формою на 177 сторінках машинописного тексту, включає анотацію, вступ, огляд літератури, 4 розділи власних досліджень, аналіз і узагальнення результатів досліджень, висновки та практичні рекомендації, список використаних джерел, що містить 231 посилання (кирилицею – 180, латиницею – 51), додатки. Дисертація ілюстрована 44 таблицями і 1 рисунком.

РОЗДІЛ 1
ЕФЕКТИВНІСТЬ ВИКОРИСТАННЯ У КОРЕКЦІЇ ІМУННИХ ЗМІН АСІТ ТА ІМУНОМОДУЛЯТОРІВ У ХВОРИХ НА СЕЗОННИЙ АЛЕРГІЧНИЙ РИНОКОН'ЮНКТИВІТ
(огляд літератури)

1.1. Сезонний алергічний риніт. Епідеміологія. Імунопатогенез. Клінічні прояви

Висока поширеність алергічних захворювань (АЗ), що продовжує неухильно зростати з року в рік, є однією з основних причин занепокоєння фахівців охорони здоров'я в усьому світі, а також предметом вивчення в різних регіональних і міжнародних епідеміологічних, імунологічних і клінічних дослідженнях [1, 2, 9, 23, 39, 52, 140].

У високорозвинених країнах відсоток страждаючих на алергію, переважно серед молодого населення, значно вище, ніж у країнах, що розвиваються і слаборозвинених країнах. Забруднення навколишнього середовища відходами промислового виробництва, несприятливі соціальні умови, зростання споживання різних лікарських препаратів, інтенсивне використання засобів дезинфекції у побуті і на виробництві, застосування пестицидів і гербіцидів у сільському господарстві, зміна якості харчування, використання генетично змінених продуктів - поєднаний вплив даних чинників на організм сучасної людини та створює умови для високих алергенних навантажень.

Одними з найбільш поширених захворювань алергічної сфери є алергічні риніти.

1.2. Сучасні методи діагностики та принципи лікування алергій (сезонного алергічного риніту)

Сезонний алергічний риніт – це АЗ слизових оболонок (переважно кон'юнктиви очей і слизової носа), що обумовлено гіперчутливістю до аерозольних алергенів пилку рослин і спор грибів, концентрація яких у повітрі періодично стає причиннозначущою.

Світова статистика у своєму розпорядженні дані про поширеність інтермітуючих алергічних ринітів, яку з невеликими обмеженнями можна розглядати як поширеність сезонного алергічного риніту (САР). Згідно з цими даними, поширеність САР варіює залежно від регіону і ступеня урбанізації від 1,6 до 24 %: у 30 % пацієнтів інтервал між появою симптомів і їх виявленням становить 2 роки, у 43 % - 3 роки, у 10 % - більше 4 років [1, 2, 9, 23, 39, 70, 121, 140, 150].

Причинними факторами виникнення САР традиційно прийнято вважати пилкові та грибкові алергени, поширеність яких має певну сезонність, але в даний час особливу злоякісність набуває пилок амброзії. Варто зауважити, що на даний момент налічується близько 700 класифікованих алергенів пилку [1, 18, 23, 33, 51, 70, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 108].

За результатами аналізу проведених досліджень [32, 51] було встановлено, що для всіх цих міст України характерна переважно літньо-осіння хвиля запилення. У чотирьох з досліджуваних міст (Дніпро, Донецьк, Одеса, Київ) основним компонентом пилкового дощу сезону були пилкові частинки амброзії. У Дніпрі зерна Ambrosia становили більше половини річної пилкової навантаження - 59 і 57 % відповідно. У Києві амброзія посіла другу позицію, у Вінниці - сьому позицію. Іншими пилковопродуцентами літньо-осінньої хвилі, займали провідні позиції в паліноспектрі міст, кропива собача (*Urticadioica*), група роду щириця/родини лободові (*Amaranthus/Chenopodiaceae*), полин (*Artemisia*), які мають перехресні

алергени з амброзією [1, 18, 23, 33, 51, 70, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99].

Але далеко не завжди найпоширеніший пилок в регіоні є найбільш частою причиною виникнення пилкової алергії. Серед хворих з АЗ сенсибілізацію до пилкових алергенів реєструють у 30 – 70 % випадків, але етіологічна значимість окремих груп пилкових алергенів у механізмі розвитку захворювання нерівнозначна. Так, для того щоб пилок конкретної рослини міг викликати алергічну реакцію, він повинен володіти наступними властивостями: належати до повітрянозапилюванним рослинам; продукуватися у великій кількості, здатній викликати сенсибілізацію організму; бути легким і летючим; мати круглу форму і розміри 25 - 35 мкм; належати до широко поширеним у зоні проживання хворого рослинам; володіти вираженими алергенними властивостями. Найбільш виражену сенсибілізуючу дію виявлено у бур'янистих трав (амброзія, полин, лобода, подорожник, кропива - перше місце серед них займає амброзія [23, 70, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 108].

Ознаки хвороби з'являються у період цвітіння алергенних трав, частіше у ранкові години, у суху вітряну погоду, і зникають після припинення цвітіння алергенних рослин.

До патогенетичних особливостей САР слід віднести інтенсивну, але частіше нетривалу дія алергенів. Гранули пилку після попадання осідають головним чином на слизовій оболонці очей, носа, глотки, при цьому імунокомпетентних клітин вони можуть досягати вже протягом 30 с. Під впливом різних лізосомальних ферментів алерген вивільняється і запускає напрацювання проти себе сенсибілізованих антитіл, переважно класу IgE (у частини хворих реєструють вироблення антитіл класу IgG і навіть сенсибілізованих лімфоцитів). Доведено, що для достатнього вироблення антитіл класу IgE проти алергенів пилку в принципі потрібен досить тривалий термін – 8 - 15 сезонів цвітіння. Але цей термін залежить як від особливостей імунної системи, органів і систем, які можуть елімінувати

алергени (мукоциліарного кліренсу, фагоцитарної активності та ін.), так і від аеропалінологічних особливостей певної місцевості [68, 214, 223].

1.3. Перелік нозологічних форм і синдромів, якими проявляється САР

- ураження очей: блефарит, кон'юнктивіт, кератит, увеїт (запалення судинної оболонки), ретиніт (запалення сітківки), неврит зорового нерва;
- ураження ЛОР-органів: риніт, синусит, назофарингіт, аденоїдит, євстахіїт, ларингіт;
- ураження дихальних шляхів: трахеїт, бронхіт, астматичний бронхіт, бронхіальна астма;
- ураження шкіри: кропив'янка, набряк Квінке, алергічний контактний дерматит, екзема, дифузний нейродерміт, обмежений нейродерміт;
- ураження нервової системи: астеновегетативний синдром (пилкова інтоксикація);
- рідкісні поразки: еозинофільний легеневий інфільтрат, гепатит, холецистит, пієлонефрит, вульвовагініт, цистит, системний васкуліт (із зазначенням уражених органів), вогнищева епілепсія і ін. [1, 9, 23, 52].

Провідним клінічним проявом САР вважається алергічний кон'юнктивіт. За статистикою, приблизно у 70 – 90 % хворих з САР розвивається пилковий кон'юнктивіт, що характеризується свербінням очей, вік, їх почервонінням, світлобоязню, сльозотечею. Іноді явища кон'юнктивіту навіть більш виражені, ніж симптоми риніту, і істотно знижують якість життя хворих. Дана симптоматика називається рінокон'юнктивальним синдромом. Дані алергічного кон'юнктивіту займають провідне місце у групі захворювань, об'єднаної під загальною назвою «синдром червоного ока» [1, 9, 23, 52]. Алергічний кон'юнктивіт може починатися гостро: нестерпний свербіж повік, печіння під віками, світлобоязнь, сльозотеча, набряк і гіперемія кон'юнктиви. Набряк кон'юнктиви може бути настільки вираженим,

що рогівка потопає у навколишній хемотічній кон'юнктиві. У таких випадках з'являються крайові інфільтрати у рогівці, як правило, в області очної щілини. Більш часто алергічний кон'юнктивіт протікає хронічно з помірним печінням під повіками, періодично виникають сверблячкою вік.

Клінічно важливим є поєднання САР і кон'юнктивіту. Незважаючи на те що при САР увагу зазвичай акцентують на назальних симптомах, більше 80 % пацієнтів, як показує практика, страждають від симптомів з боку очей. За даними європейських і північноамериканських дослідників, більше 70 % пацієнтів з САР страждають одночасно від очних симптоми і назальних, причому їх ступінь вираженості більшість хворих оцінюють як середньотяжку або тяжку [1, 9, 23]. У ряді досліджень було показано, що очні симптоми підвищують роль риніту як провокуючого фактора розвитку бронхіальної астми і впливають на якість життя пацієнтів.

Діагностика САР проводиться на підставі даних анамнезу, характерних клінічних симптомів, постановки шкірних проб з алергенами і виявлення алергенспецифічних антитіл класу імуноглобулінів Е (IgE) [68, 214, 223].

Визначення вмісту еозинофілів і концентрації IgE в крові. Цей метод має низьку діагностичну значимість; провокаційні проби з алергенами в клінічній практиці, мають обмежене застосування; різноманітні методи імуноферментного аналізу, молекулярна діагностика; хемілюмінесцентний метод MAST-тест; метод імуноблотингу.

Основна мета терапії САР – полегшення симптомів захворювання. Комплекс терапевтичних заходів включає елімінацію алергенів, лікарську терапію та АСІТ. Слід зауважити, що лікування САР можна проводити в амбулаторних умовах [1, 23, 70, 121, 135, 142, 145].

Профілактичні (елімінаційні) заходи при САР включають зменшення або обмеження контакту з причинним алергеном в сезон цвітіння.

Медикаментозна терапія САР включає застосування різних груп препаратів – антигістамінних, мембраностабілізаторів, глюкокортикостероїдів, антилейкотріенових препаратів, анти IgE-препаратів.

Вибір групи препаратів повинен грунтуватися на ступені тяжкості захворювання (рис. 1.1).

Рис. 1.1. Ступінчастий підхід до терапії сезонного алергічного риніту у період сезону пилкування рослин або викиду спорів грибів

Сьогодні поширена ступінчаста терапія САР, яка передбачає зміну схем призначення препаратів відповідно до ступеня вираженості симптомів для зменшення безконтрольного прийому і побічних ефектів лікування.

Лікування САР з АК підрозділяється на терапію у гострій фазі - період, коли відбувається запилювання рослин або викид спор грибів, і терапію у період поза дією алергенів. У гострій фазі САР з АК можуть бути застосовані антигістамінні препарати системної або місцевої дії. Це обумовлено тим, що у патогенезі САР з АК найважливіша роль відводиться гістаміну.

Поза дією алергенів у хворих на САР з АК у віці від 5 до 50 років при стажі захворювання до 10 років і при відсутності відомих алергологам загальних протипоказань обов'язково слід застосувати специфічну імунотерапію (ACIT) пилковими алергенами. Як відомо, всі наведені вище фармакологічні препарати застосовуються в основному як симптоматичний ефект і не мають тривалої післядії, тобто не можуть викликати тривалої ремісії САР з АК.

Правильний діагноз САР з АК і оцінка тяжкості захворювання необхідні, щоб почати лікування. Важливо виявити супутні захворювання, такі, як кон'юнктивіт, бронхіальна астма.

1.4. Характеристика однорічної трав'янистої рослини амброзія полинолиста (*Ambrosia artemisiifolia*)

Виникнення алергічних реакцій пов'язано з періодом цвітіння амброзії, яке припадає на кінець липня - вересень. У повітрі Києва в середині серпня з середини 2000-х років спостерігаються піки концентрації пилку амброзії, вона становить від 10 до 20 пилкових зерен (алергічні прояви настає при концентрації чотирьох 4 пилкових зерен). У південних районах України під час її цвітіння до 20 – 30 % населення відчувають алергізацію організму людини.

Сімейство: айстрові. Рід: амброзія. Вид: амброзія полинолиста, однорічна трав'яниста рослина. Амброзія є одним з найбільш небезпечних бур'янів-алергенів. Основний ареал: Північна Америка.

Поширення амброзії на території України почалося у 1960 - 1970 роках з Криму. На початку XXI століття амброзія поступово поширилася на значній території України.

1.5. Характеристика компонентних специфічних білків, що складають пилок амброзії

Головний (мажорний) білок: *Amb a 1* і *Amb a 2* пектатліази.

Перехресно-реагуючі компоненти: мінорний *Amb a 9* полкальцин, мінорний *Amb a 8* профілін.

Перехресно реагують алергени: насіння соняшнику, соняшникова олія і продукти, до складу яких вона входить (халва, майонез, гірчиця), цикорій, диня, кавун, спеції (селера, кріп, кмин, петрушка, карі, перець, аніс, мускатний горіх, кориця, імбир, огірок), напої приготовлені на основі полину

(вермути, бальзами, абсент). Можливі реакції – морква, часник, цитрусові, банани, кабачки, баклажани, латук, топінамбур, мед.

Перехресна реактивність. Вважається, що зазвичай амброзія проявляє перехресну реактивність з іншими членами свого сімейства.

Сенсибілізація до пектатліази *Amb a 1* може призводити до перехресної реактивності з іншими рослинами, що містять пектатліазу з високим ступенем гомології.

У той же час, *Amb a 1* вважається хорошим маркером для специфічної сенсибілізації до амброзії. Відомо, що послідовність *Phl p 4* Берберин бридж-ензим тимофіївки має значну схожість з послідовністю *Amb a 1*, що підтверджується перехресною реактивністю моноклональних антитіл IgE пацієнтів. Тому даний білок може вважатися перехресно-реактивним компонентом при алергії на трави і бур'яни (табл. 1.1).

Таблиця 1.1

Перехресна реактивність

Amb a 1	Pectate lyase	38 kDa
Amb a 2	renamed to *Amb a 1.05*;	
Amb a 3	Plastocyanine	11 kDa
Amb a 4	Defensin-like protein	30 kDa
Amb a 5		5 kDa
Amb a 6	Non-specific lipid transfer protein type 1	10 kDa
Amb a 7	Plastocyanin	12 kDa
Amb a 8	ProfIJIin	14 kDa
Amb a 9	Polcalcin	10 kDa
Amb a 10	Polcalcin-like protein (4 EF-hands)	18 kDa
Amb a 11	Cysteine protease	37 kDa (natural purified mature protein), 52 kDa (natural purified zymogen)

1.6. Можливості терапії

Нове знання механізму і вплив лікування висувають ряд нових стратегій терапії. Для алергічних респіраторних захворювань застосовуються стратегії, спрямовані проти Th2 - цитокінів ІЛ-4, ІЛ-5. Рекомбінантний ІЛ-12 у атопічних астматиків, також як анти-ІЛ-5, ефективні для зменшення еозинофілії в крові, але не мають значного ефекту стосовно алерген-індукованого пізньої астматичної відповіді. Однак тривала терапія анти-ІЛ-5 відіграє роль у попередженні ремоделювання дихальних шляхів.

Останніми ефективними стратегіями є підходи, спрямовані проти IgE (рівень доказовості А). Підшкірні ін'єкції анти-IgE антитіл раз у 2 - 3 тижні досить ефективні при САР з АК [68, 214, 223].

Особливої уваги заслуговують стратегії, спрямовані проти молекул адгезії і хемокінових рецепторів. Це відноситься до CCR3, так як це домінантний рецептор, виражений на мастоцитних клітинах, еозинофілах, базофілах і Th2 Т - лімфоцитах. Можлива комбінація анти-ІЛ-5 і CCR3 антагонізму.

Рекомендовано пероральні та інтраназальні Н1-антигістамінні препарати нового покоління, які не викликають седації і не взаємодіють з системою цитохрому Р450, рекомендуються для лікування САР у дорослих і дітей.

У дорослих і дітей з САР рекомендуються інтраназальні Н1-антигістамінні препарати (азеластин, олопатадин, левокабастин, іптазолін).

У пацієнтів САР з АК рекомендується використовувати внутрішньоочні антигістамінні препарати.

Інтраназальні глюкокортикостероїди є найефективнішими препаратами у лікуванні САР.

Ефективність у лікуванні інтермітуючого і персистуючого риніту згідно ARIA 4; по відношенню до всіх назальних симптомів; поліпшення очних симптомів; при наявності астми: поліпшення симптомів астми

(короткострокові дослідження); зменшення загострень через астму; поліпшення показників тестів пульмофункції; якщо присутній назальний поліпоз або синусит, необхідно провести відповідні дослідження; якщо є можливість превентивного ефекту, необхідно проведення відповідних досліджень.

Монтелукаст більш ефективний, ніж плацебо для зняття назальних і очних симптомів; у дослідженнях не було різниці між монтелукастом і лоратадином навіть по відношенню до назальної обструкції.

Комбінація монтелукаста та цетиризину, розпочата за 6 тижнів до сезону пилкування, була ефективна і попереджала симптоми САР і зменшувала алергічне запалення в назальній слизовій під час впливу алергену [1, 121].

Монтелукаст однаково ефективний при низькому і високому рівні пилку.

Але, центральна роль Т- і В-лімфоцитів у регуляції функціонування імунної системи при САР з АК висвітлена недостатньо. Не повністю вивчені аспекти, що стосуються цитокінового профіля, субпопуляційного складу лімфоцитів та їх функціональної активності, вмісту IgE, що є важливим показником в оцінці імунного статусу в цілях застосування імунокоригуючих засобів. У розвитку запалення, що є обов'язковим компонентом полінозу, особлива роль відводиться системі фагоцитуючих клітин, але функціональний стан фагоцитів залишається недостатньо вивченим. У доступній нам літературі мало робіт, що стосуються комплексних досліджень взаємозв'язків і взаємозалежностей різних ланок імунної системи та цитокінів. Виявлення порушень кількісного та функціонального стану клітинних, гуморальних і неспецифічних факторів імунітету, цитокінового профіля при САР дає можливість використання імунологічних досліджень в якості додаткової діагностики, прогнозування перебігу вказаного захворювання, оцінити активність і спрямованість запального та алергічного

процесів, і, таким чином, сприяти повному одужанню хворих. При САР з АК зрушення в імунній системі можуть бути найрізноманітнішими.

Це більшою мірою ускладнює оцінку імунного статусу у хворих і створює певні труднощі у призначенні імунокорекції. Необхідний новий підхід до діагностики стану імунної системи при слабовираженних її порушеннях, що полягає в інтегральній оцінці здатності її до адекватного функціонування, що не завжди можливо визначити по зміні окремо взятих показників. У цьому плані досить адекватним може бути метод оцінки характеру взаємозв'язків окремими імунологічними параметрами, особливо оцінки множинних взаємозв'язків.

Звісно ж, що на цій основі можна оцінити функціональну активність імунної системи.

Порушення стану імунної системи при САР з АК вимагає певних імунокоригуючих впливів у складі лікувальних комплексів.

Використовувана АСІТ при САР є малоефективною, оскільки не враховується імунорегуляторна дія імунокомпетентних органів, вилочкової залози, селезінки у формуванні імунної відповіді у своїй комплексній регуляторній дії.

1.7. Застосування препарату «Імодин» для корекції імунної системи у хворих на САР з АК

Препарат «Імодин» відноситься до імунотропних препаратів, до складу якого входить низькомолекулярні речовини, які отримано з діалізата лейкоцитів периферичної крові. Засіб містить біологічно активні речовини, які здатні нормалізувати специфічний клітинний імунітет. Активні речовини, які входять до складу препарату «Імодин» впливають на проліферацію і диференціацію різних видів клітин, тобто дозрівання до стадії, коли вони здатні функціонувати.

Показанням для застосування препарату «Імодин» є імунодефіцитний стан з порушенням клітинного імунітету у дорослих і дітей віком від 6 місяців. 1 доза містить кількість діючої речовини, що міститься у 200 млн. лейкоцитів донора. Дозу встановлюють на підставі результатів попереднього стану імунітету пацієнта. При більш легких порушеннях досить приймати 3 основні дози (1 доза на тиждень), четверту дозу приймають через місяць після третьої дози. Безпосередньо перед використанням ліофілізований препарат розчиняється водою для ін'єкцій (4 мл). Розчинений препарат вводять глибоко підшкірно, застосовувати необхідно відразу ж після приготування. Протягом лікування стежать за показниками клітинного імунітету [81, 176].

Препарат «Імодин» є високомолекулярним з'єднанням, це оригінальний препарат нового класу з багатогранною терапевтичною дією на організм людини, яка полягає в наступних ефектах: імуномодулюючій, детоксикуючій, антиоксидантній і мембраностабілізуючій, а виробництво Імодину задовольняє вимогам GMP. Імуномодулююча дія пов'язана зі здатністю активувати клітини моноцитарно-макрофагального ряду, наслідком чого є активація практично всіх ланок імунного захисту: факторів природної резистентності (нейтрофілів, моноцитів, макрофагів з активацією міграції фагоцитів), посилення кліренсу чужорідних частинок, підвищенням поглинальної та бактерицидної активності фагоцитів, посиленням продукції протизапальних цитокінів, а також факторів набутого імунітету (гуморального і клітинного) [176].

Під впливом Імодину відбувається доцентрова активація імунітету, що відповідає природному розвитку імунної відповіді, а не втручання у розвиток імунної відповіді на певній його стадії.

Імодин являється та є істинним імуномодулятором, тому що надає коригуючий вплив на початково змінені (підвищені або знижені) параметри імунітету і не впливає на показники, які знаходяться у межах середніх значень. Детоксикуючу дію Імодину обумовлено особливостями хімічної

структури молекули, а саме її полімерною природою, високою полярністю, високою молекулярною вагою, наявністю на поверхні молекули великої кількості активних функціональних груп, високою адсорбційною здатністю. Багатогранною дією на організм людини, зумовлену особливостями хімічної структури молекули, є головною перевагою порівняно з іншими імуномодуляторами. Це робить Імодин препаратом першого вибору при лікуванні захворювань, що супроводжуються порушенням імунного статусу.

Застосування в складі комплексної терапії захворювань, що протікають на тлі первинних або вторинних імунних порушень, одночасно з етіотропними препаратами, дозволяє суттєво підвищити ефективність лікування. Цими властивостями обумовлені унікальні здібності Імодину сорбувати на своїй поверхні циркулюючі в крові токсичні субстанції біологічного та небіологічного походження, а потім виводити їх з організму, збільшувати швидкість елімінації збудників та інших пошкоджуючих факторів з організму, знижувати концентрацію токсичних речовин у крові, знижувати токсичність низки лікарських засобів. Антиоксидантну дію тісно пов'язано з наявністю на поверхні молекули великої кількості активних функціональних груп. Антиоксидантні властивості проявляються у здібності Імодину перехоплювати у водному середовищі активні вільні радикали кисню, зв'язувати і видаляти їх продукти перекисного окислення ліпідів з організму, інгібувати перекисне окислення ліпідів, різко пригнічувати спонтанне утворення позаклітинних форм кисню, яке надає пошкоджувальну дію на клітину.

Препарат «Імодин» володіє високою біодоступністю при різних шляхах введення, препарат виводиться з організму переважно нирками у дві фази, протягом першої доби з сечею покидає організм близько 45 %, з фекаліями – не більше 3 %. Препарат проникає через гематоенцефалічний та гематоофтальмічний бар'єри. Використання коштів, активуючих імунні реакції, може також посилити і алергічні реакції на атопію. Тому багато імуномодуляторів та імуностимуляторів не можна приймати алергікам і

атопікам. Ця заборона не поширюється на Імодин, який дозволений і з успіхом застосовується в якості імуномодулятора при алергії і бронхіальній астмі. Велика потреба у використанні препарату «Імодин» виникає при лікуванні алергії, які ускладнені хронічною інфекцією [81, 176].

Препарат «Імодин» поєднується з антибіотиками, противірусними та протигрибковими препаратами, інтерферонами та індукторами інтерферонів, нестероїдними протизапальними, спазмолітичними засобами, вітамінами, бета-блокаторами, з традиційними препаратами, що застосовуються при терапії хворих алергічними захворюваннями (антигістамінними, бронхолітиками, кортикостероїдами, бета-агоністами). Завдяки вираженій антиоксидантній дії, на відміну від інших імуномодуляторів, істотно знижує ушкоджуючу дію активних форм кисню, кисневих радикалів і продуктів перекисного окислення ліпідів, які відіграють суттєву роль у розвитку як гострих запальних процесів, так і багатьох інших захворювань і станів (синдром хронічної втоми). Мембранопротективні властивості проявляються в здібності Імодину стабілізувати і захищати мембрани клітин від ушкоджуючої дії ряду токсичних речовин, істотно знижувати чутливість клітин до ушкоджуючої дії інших лікарських засобів і факторів. Це робить виключно важливим препаратом у комплексному лікуванні алергологічних хворих.

Таким чином, включення в традиційні схеми лікування алергічних захворювань дозволяє значно підвищити ефективність лікування таких хворих, домогтися не тільки зменшення інтенсивності хронічного запального процесу, зменшити частоту рецидивів і їх тривалість, але також сприяє стійкій ремісії основного атопічного захворювання. Препарат «Імодин» забезпечує його високу терапевтичну ефективність при лікуванні хворих САР з АК.

1.8. Механізми алергенспецифічної імунотерапії (ACIT)

Протягом багатьох десятиліть увага вчених прикута до вивчення імунологічних механізмів ACIT. Як показав Кук (Cooke) з співавторами у 1935 році, у результаті підшкірних ін'єкцій пилкових алергенів у крові хворих на алергічний риніт утворюються особливі антитіла, які блокують шкірну реакцію на алерген. У 1937 році Харлі (Harley) висловив припущення про двох складових механізму специфічної гіпосенсибілізації: істинна часткова десенсибілізація (зменшення кількості шкірно-сенсибілізуючих антитіл); утворення захисних блокуючих антитіл.

Надалі численні дослідження показали, що специфічна гіпосенсибілізація супроводжується деяким зниженням рівня алергенспецифічних IgE і підвищенням рівня алергенспецифічних IgG, особливо підкласу IgG4. Останні, так звані блокуючі антитіла, позбавлені здатності сенсибілізувати тканини, але мають алергензв’язуючу активність. Оскільки антигенспецифічні IgG працюють як антагоністи IgE, їх продукція блокує каскад реакцій алергічного запалення, що виникає при контакті IgE з алергеном. При проведенні сублінгвальної ACIT, крім підвищення рівня IgG, відзначають також підвищення рівня алерген-специфічних IgA. Слід зазначити, що IgA і IgG4 не є активаторами запальної відповіді і системи комплементу, у той час як антитіла ізотипів IgG1, IgG2, IgG3 призводять до активації системи комплементу і володіють здатністю індукувати антитілозалежну клітинну цитотоксичність. Таким чином, зміна балансу IgG4 та IgE лежить в основі ефективності ACIT. Утворення анти-IgE антитіл також вносить свій внесок у терапевтичний ефект ACIT.

Результати численних спостережень говорять про те, що зниження чутливості до дії алергенів можна пояснити одним впливом ACIT на антитілоутворення.

За останні десятиліття було доведено, що після проведення ACIT виникає перебудова представництва Т-лімфоцитів у зоні алергічної реакції. У

осіб з клінічно вираженими позитивними результатами АСІТ провели імуноцитологічне дослідження клітинних інфільтратів шкірних біоптатів, отриманих через 24 години після введення алергену у шкіру. Результати аналізу свідчать про істотне зниження кількості $CD3^+$ і $CD4^+$-клітин (одночасно зі зменшенням числа активованих еозинофілів). Крім того, відзначають підвищення експресії рецепторів для ІЛ-2 (CD25), HLA-DR (антиген-презентуючих клітини) і збільшення локального вмісту ІЛ-12, що забезпечує підтримку Th1-залежної відповіді. У 50 % пацієнтів після проведення АСІТ відзначали істотне збільшення експресії матричної РНК (мРНК), ІЛ-2 і ІФНγ, тобто маркерів, характерних для Th1-клітин, що беруть участь у запуску і підтримці продукції блокуючих антитіл ізотипу IgG. ІЛ-12 - цитокін, який активує Th1-клітини. Поряд з ІЛ-12, важливу роль в механізмі АСІТ відіграє ІЛ-18 - білок-індуктор ІФНγ в Т-клітинах, НК-клітинах і В-клітинах. У активованих Т-клітинах ІЛ-18 індукує у 10 - 100 разів більше ІФНγ, ніж ІЛ-12, при цьому пригнічуючи синтез IgE.

Дослідження механізмів дії АСІТ, проведені в останні роки, показали важливу роль регуляторних Т-клітин (Treg) у пригніченні алергічної відповіді. Treg представлені двома основними підтипами: постійним підтипом $CD4^+$ $CD25^+$-клітин і індукованим підтипом Treg1. Постійний підтип характеризується експресією транскрипційного фактора FoxP3, індукований секрецією ІЛ-10 і фактора росту пухлини-α. Регуляторні Т-клітини контролюють алергічну відповідь за допомогою певних механізмів, що включають Т-клітинну толерантність, коли Т-клітини не відповідають на вплив антигену або детермінанти власних органів і тканин. Т-клітинна толерантність може бути викликана безпосередньо дією ІЛ-10 і фактора росту пухлини-α. ІЛ-10 - супресор продукції IgE, як загального, так і алерген-специфічного, - призводить до збільшення синтезу IgG4 антитіл, у той час як фактор росту пухлини-α призводить до збільшення продукції IgA. Як зазначалося, баланс IgA, IgE і IgG є основою ефективності АСІТ. При проведенні АСІТ відзначають також збільшення супресорних $CD8^+$-клітин,

які продукують ІФНγ. За припущенням Акдіс (Akdis) зі співавторами, алергія може розвиватися як результат недостатньої продукції регуляторних Т-клітин, у той час як для «здорової» імунної відповіді характерно збільшення числа антигенспецифічних Treg, що володіють достатньою супресорною активністю [1, 9, 45, 71, 97, 111, 189, 218].

Помітне поліпшення клінічного стану пацієнтів настає завдяки тому, що АСІТ пригнічує залучення в алергічну реакцію саме тих клітинних одиниць, які опосередковують ефекторну стадію алергії. Так, після АСІТ у тканинах знижується вміст тучних клітин і накопичення клітин запалення (еозинофілів та нейтрофілів), а також гальмується вивільнення медіаторів з клітин-мішеней алергії (опасистих клітин, базофілів) при їх стимуляції специфічним алергеном або неспецифічними активаторами. Про пригніченні активації еозинофілів свідчать наступні дані: при позитивному клінічному ефекті АСІТ у хворих АР спостерігають гальмування сезонного приросту вмісту у бронхоальвеолярній рідині еозинофільного катіонного білка-маркера секреторної активності еозинофілів. Пригнічення активності клітин-учасників алергічної реакції після АСІТ показано на прикладі гальмування, викликається алергеном дегрануляції базофілів і цитотоксичності тромбоцитів. Крім того, після успішно проведеної АСІТ у «шоковому» органі зменшується вміст метахроматично офарблених клітин (опасистих клітин і базофілів) [17, 52, 75, 143, 178].

Ще один можливий механізм, який зумовлює ефективність АСІТ, - зміна експресії хемокінових рецепторів Т-лімфоцитів периферичної крові, що призводить до зниження міграції алерген-специфічних Т-лімфоцитів в органи-мішені. Так, у пацієнтів, які страждають САР, в сезон цвітіння причинно-значущих рослин виявлений високий рівень експресії CXCRl-хемокінового рецептора до ІЛ-8 на мембрані периферичних $CD4^+$-лімфоцитів.

Таким чином, АСІТ призводить до такої зміни співвідношень субпопуляцій Т-лімфоцитів, яке тягне за собою перемикання імунної

відповіді з IgE- на IgG-відповідь, або більш того – Т-лімфоцитарну толерантність.

1.9. Молекулярна діагностика хворих на САР з АК, сенсибілізованих до пилку амброзії

Нові технології в алергології дозволяють не тільки виявити специфічні IgE, а й визначити структуру алергенних протеїнів, які винні в сенсибілізації організму до тих чи інших алергенів. Така нова технологія допоможе в стандартизації алергенних препаратів, дозволить кількісно визначати головні і мінорні алергени у виробничих серіях лікувальних форм.

Метод класичного підшкірного введення причинного алергену довів свою ефективність, однак проблема відбору пацієнтів, підвищення ефективності, безпеки, зручності методики, як для лікаря, так і для пацієнта потребує подальших дослідженнях. Нові розробки із застосуванням рекомбінантних алергенів дозволили розробити нову концепцію алергодіагностики – молекулярну діагностику.

Облік цих важливих аспектів дозволяє успішно вирішувати такі важливі питання: відбір пацієнтів для ACIT; алгоритм прогнозу ефективності ACIT; оцінка ефективності ACIT; оцінка безпеки проведення ACIT [71].

Таким чином, є дані, що у хворих САР з АК формується недостатність імунної системи.

Важливо також враховувати рівень діагностики специфічних проявів імунної системи і наявність основних і допоміжних алергенів, що має важливе значення для визначення тактики лікування та прогнозування перебігу захворювання. Як відзначають більшість авторів [1, 5, 9, 17, 33, 52, 70, 122, 128, 135, 136, 142, 153, 178] перспективним шляхом патогенетичної терапії хворих САР з АК є корекція виникаючих порушень імунного статусу, а також пошук і вивчення механізмів дії засобів, що надають селективну дію на субпопуляції клітин імунної системи.

1.10. Препарат «Поліоксидоній» і його властивості при лікуванні

Поліоксидоній являється полімерною фізіологічно активною сполукою, яка володіє вираженою імунотропною дією [88, 93, 95].

За хімічною структурою діюча речовина цього препарату є сополімером N - окси - 1,4 - етилен-піперазин та (N-карбоксіетіл) -1,4-етіленпіперазіній броміду з молекулярною масою 100 КД.

У експериментальних дослідженнях встановлено, що мішенями для фармакологічного дії Поліоксидонію є, швидше за все, клітини фагоцитарної системи: моноцити / макрофаги і нейтрофілоціти [1, 5, 9, 17].

За допомогою методу проточної цитометрії показано, що цей імуномодулятор при 37° С взаємодіє практично з усіма клітинами імунної системи: лімфоцитами, нейтрофілами і моноцитами, але всередину клітини проникає тільки у нейтрофіли і моноцити і практично не надходить у лімфоцити [64, 102].

При взаємодії з нейтрофілами і макрофагами / моноцитами відзначається істотна активація функціональної активності цих клітин, яка характеризується посиленням синтезу цитокінів та стимуляцією процесів фагоцитозу.

Зокрема, при взаємодії Поліоксидонію з нейтрофілоцитами відбувається посилення їх здатності поглинати і перетравлювати бактеріальні клітини *Staph.aureus.* Встановлено, якщо за 60 хвилин нейтрофілоцити донорів вбивають приблизно 25 – 30 %, то клітини, які інкубують у присутності Поліоксидонію, поглинають і перетравлюють 50 – 60 % мікробних тіл стафілокока, причому цей ефект є дозозалежним [102].

Здатність стимулювати бактерицидні властивості нейтрофілів не пов'язані з активацією кисневозалежних механізмів бактерицидності, оскільки з допомогою люмінол-і-люцигенін-залежної хемілюмінесценції показано, що не індукує утворення активних форм кисню [102]. За активацію Поліоксидонію киснезалежних механізмів бактерицидності говорять дані про

посилення під його впливом здатності нейтрофілів хворих на хронічну гранульоматозну хворобу вбивати стафілокок [102]. Як відомо, це захворювання характеризується генетичним дефектом утворення активних форм кисню. При взаємодії з мононуклеарами периферичної крові здорових донорів Поліоксидоній індукує синтез моноцитами цитокінів, при цьому важливо відзначити, що індукує продукцію прозапальних цитокінів тільки при їх початкових низьких або середніх рівнях; у той же час при початкових підвищених рівнях він не чинить впливу на їх продукцію або навіть дещо знижує. При взаємодії з мононуклеарами периферичної крові людини Поліоксидоній посилює цитотоксичність NK-клітин, але тільки у тих випадках, якщо ця цитотоксичність була знижена. Важливо підкреслити, що у цілому ефекти щодо імунної системи є імуномодулюючі, тобто залежними від початкового стану її функціональної активності [88, 93, 95]. Зокрема, при введенні Поліоксидонію спільно з низькими дозами антигену відбувається посилення синтезу антитіл до цього антигену у 5 - 10 разів порівняно з контролем. Важливо відзначити, що таке посилення можна спостерігати навіть у тварин з генетично детермінованою слабкою відповіддю на даний антиген.

Таким чином, Поліоксидоній володіє здатністю приводити в рух всі фактори захисту організму від чужорідних агентів антигенної природи і цей рух поширюється природним чином так, як це відбувається при розвитку імунної відповіді в організмі, зокрема при САР з АК [88, 93, 95].

Крім імуномоделюючого ефекту Поліоксидоній володіє вираженим детоксикуючим, антиоксидантним і мембраностабілізуючим ефектами [88, 93, 95]. Сукупність цих властивостей роблять Поліоксидоній незамінним препаратом у комплексному лікуванні та профілактиці САР з АК.

Висновки до Розділу 1

Таким чином, аналіз даних літератури свідчить, що проблема лікування САР з АК на тлі зміненого імунітету є складною і багато в чому ще не

вирішена. Це залежить від недосконалості методів діагностики деяких клінічних різновидів САР з АК, а також від відсутності способів диференційованого лікування варіантів захворювання з урахуванням механізму їх патогенезу. У цьому аспекті особливо актуально представляється розробка і удосконалення методів специфічної і неспецифічної імунотерапії, що впливають на ланки патогенезу і сприяють поліпшенню імунного статусу організму хворих.

РОЗДІЛ 2
МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Робота базується на аналізі дослідження та лікування 120 хворих на сезонний алергічний ринокон'юктивіт з середньотяжким (58 хворих) та тяжким (62 хворих) перебігом з сенсибілізацією до пилку амброзії віком від 19 до 50 років.

Дослідження та лікування хворих проводилось на базі кафедри клінічної, лабораторної імунології та алергології ТОВ Клініка імунології та алергології «Форпост» (м. Київ).

Діагноз САРК встановлювався згідно наказу МОЗ України № 432 від 03.07.2006 р. на підставі клінічний проявів захворювання та комплексного, лабораторного, імунологічного, молекулярного і інструментального обстеження.

Алергізація до пилку амброзії встановлювалась на основі алергологічного тестування методом імунофлюоресценції (ImmunoCAP, Phadia, Швеція).

Усім хворим проводилось загально клінічні, функціональні, рентгенологічні, імунологічні дослідження.

Програма імунологічних досліджень включала визначення у сироватці крові IgA, IgM, загального та специфічного IgG та IgE, ЦІК високомолекулярних, середньомолекулярних, низькомолекулярних, рівня гістаміна, серотоніна, діаміноксидази (ДАО), рівнів ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-4, ІЛ-10, ІЛ-12, ІЛ-13, ІЛ-18, ФНПα, ІНФγ, фенотипового складу лімфоцитів крові, бласттрансформуючої активності Т-лімфоцитів, фагоцитарної активності лейкоцитів крові.

2.1. Визначення популяційного та субпопуляційного складу лімфоцитів периферичної крові

Фенотиповий склад лімфоцитів периферичної крові визначали на проточному цитометрі FACS Calibur (Becton Diskinson, США) із залученням моноклональних антитіл до CD3, CD4, CD8, CD16, CD19, CD25 та програмного забезпечення Multi SET [102].

2.1.2. Визначення проліферативної активності лімфоцитів у реакції бласттрансформації лімфоцитів (РБТЛ)

Проліферативну активність лімфоцитів оцінювали за рівнем спонтанної та фітогемалютинін-індукованої (ФГА) бласттрансформації клітин у культурі *in vitro* [102]. Інтенсивність проліферації клітин оцінювали морфологічно за відсотком баластних форм, що з'являлися наприкінці культивування. Клітини культивували впродовж 72 годин у повному середовищі RPMI-1640, що містило 20 % ембріональної сироватки телят, у атмосфері 5 % CO_2. ФГА вносили в культурне середовище у дозі 10 мкг/мл.

2.1.3. Визначення загального рівня імуноглобулінів IgM, IgA, IgG, IgE у сироватці крові

Визначення рівня IgM, IgA, IgG, IgE у сироватці крові проводили за допомогою методу імуноферментного аналізу, відповідно до методичних рекомендацій, які додаються до стандартних наборів реактивів «Загальний IgM, Загальний IgA, Загальний IgG, Загальний IgE-ІФА» («Хема», Росія).

Дослідження специфічних IgE і IgG проводили за допомогою імунофлюоресцентного методу ImmunoCAP («Phadia AB», Швеція).

2.1.4. Визначення рівня ЦІК (низьких, середніх, високих розмірів)

Рівень циркулюючих імунних комплексів низьких, середніх і високих розмірів визначався за допомогою методу диференціальної преципітації у розчині поліетиленгліколю 3 %, 4,5 %, 6 %.

2.1.5. Визначення фагоцитарної активності

Фагоцитарну активність клітин визначали цитологічним методом з використанням люмінесцентного мікроскопу "Olympus" CX 41 (Японія) [102].

Активність клітин оцінювали за двома показниками:

Фагоцитарний індекс (ФІ), % – кількість активних фагоцитів на 100 нейтрофілів через 30 хв інкубації, %;

Фагоцитарне число (ФЧ) – середня кількість мікроорганізмів, що знаходяться внутрішньоклітинно в 1 активному фагоциті, через 30 хв інкубації.

2.1.6. НСТ-тест

Кисневозалежну метаболічну активність фагоцитів вивчали у спонтанному та індукованому суспензією зимозану НСТ-тесті відповідно до рекомендацій [100].

Різницю між величинами індукованого та спонтанного НСТ-тесту оцінювали як функціональний резерв (ФР) фагоцитуючих клітин.

2.1.7. Визначення рівня цитокінів у сироватці крові

Рівні цитокінів ІЛ-1β, ІЛ-6, ІЛ-4, ІЛ-10, ІЛ-12, ІЛ-13, ІЛ-18, ІНФγ, ФНПα у сироватці крові пацієнтів визначали методом ІФА з використанням наборів ЗАО «Вектор-БЕСТ» (с. Кольцово, Росія) згідно з інструкціями до наборів.

2.1.8. Визначення концентрації гістаміну та серотоніну

Визначення концентрації гістаміну та серотоніну у сироватці крові здійснювали методом високоефективної рідинної хроматографії з використанням високоефективного рідинного хроматографа «Хроматограф-500 №27».

2.1.9. Визначення концентрації ДАО

Визначення концентрації ДАО у сироватці крові здійснювали методом імуноферментного аналізу (ІФА) з використанням тест-системи «BCM-diagnostik».

2.2. Групи хворих та характеристика неспецифічних та специфічних методів імунокорекції

Імунологічні та клінічні дослідження виконували у період маніфестації захворювання та на 7 добу після закінчення курсу імунотерапії.

При вивченні впливу імунотерапії на імунні показники і клінічний перебіг захворювання усіх хворих було розподілено за групами. Хворих з середньотяжким перебігом (58 пацієнтів) було розподілено наступним чином:

Група 1А (базисна терапія + АСІТ + Імодин) – 20 хворих,

Група 1Б (базисна терапія + АСІТ) – 20 хворих,

Група 1В (базисна терапія) – 18 хворих.

Групи хворих з тяжким перебігом (62 пацієнта) було розподілено так:

Група 2А (базисна терапія + АСІТ + Імодин) – 22 хворих,

Група 2Б (базисна терапія + АСІТ) – 20 хворих,

Група 2В (базисна терапія) – 20 хворих.

На 2 етапі усі пацієнти (62 особи) отримували АСІТ у поєднанні з Поліоксидонієм. Було сформовано наступні групи:

Група 2А+ (базисна терапія + АСІТ + Поліоксидоній) – 22 пацієнти,

Група 2Б+ (базисна терапія + АСІТ + Поліоксидоній) – 20 пацієнтів,

Група 2В+ (базисна терапія + АСІТ + Поліоксидоній) – 20 пацієнтів.

Згідно протоколу надання медичної допомоги хворим на алергічний риніт (доповнення до наказу МОЗ України № 432) [121] основні положення

лікування сезонного алергічного риніту та кон’юнктивіту (J30.1) направлені на досягнення покращення якості життя даного контингенту хворих, що досягається успішним рішенням таких завдань:

1. Зменшення частоти загострення або повне їх усунення;
2. Постійний контроль над симптомами захворювання;
3. Нормалізація клініко-лабораторних та імунологічних показників;
4. Відсутність або зведення до мінімуму побічних ефектів від препаратів, які використовуються для лікування сезонного алергічного риніту та кон’юнктивіту;
5. Відновлення нормального (відповідно віку) рівня фізичної активності.

Базисна терапія при цьому ґрунтується на використанні симптоматичних та патогенетичних лікарських засобів.

Доповнення до Наказу МОЗ України № 432 передбачає лікування сезонного алергічного риніту та кон’юнктивіту в сезон запилювання при поразці носу – використовуються топічні антигістамінні препарати (азеластин), кротони при їх неефективності – антигістамінні препарати III покоління (телбраст тощо) або аерозольні ГКС.

При комбінованому ураженні – ринокон’юнктивіт використовують антигістамінні препарати III покоління, при недостатній ефективності – назальні ГКС та очні краплі з антигістамінними препаратами або очні краплі, що містять ГКС. У зв’язку з цим нами після сезону цвітіння амброзії у період ремісії проведена АСІТ та специфічна імунотерапія і проведена оцінка її терапевтичної ефективності у хворих з сезонним алергічним ринітом та кон’юнктивітом.

Усім хворим базисна терапія (БТ), АСІТ та АСІТ + Імодин або Поліоксидоній призначались одночасно за 8 місяців до початку цвітіння амброзії.

Базисна терапія містила:

1) Синупрет (фітопрепарат, склад 1 драже: порошок кореня тирличу (Gentiana lutea) 6 мг, порошок квіток первоцвіту (Primula veris) 18 мг, порошок трави щавлю (Rumex acetosa) 18 мг, порошок квіток бузини (Sambucus nigra) 18 мг, порошок трави вербени (Verbena officinalis) 18 мг, препарат призначали по 2 драже 3 рази на добу);

2) Монтелукаст (сингуляр) 10 мг 1 раз на добу, курс лікування склав 2 місяці;

3) Азеластин інтраназально (попередньо очистивши носові ходи) - по 1 дозі аерозолю (0,14 мг / 0.14 мл) у кожний носовий хід 1 - 2 рази на добу (не рекомендується закидання голови) та кон'юнктивально - по 1 краплі у кожне око 3 - 4 рази на добу.

Надалі рекомендували туалет порожнини носа сольовими розчинами «Хьюмер ізотонічний» або «Аква Марис» 2 рази на добу. Алергенспецифічну імунотерапію (АСІТ) проводили за стандартною схемою відповідно до інструкції виробника з використанням сертифікованих алергенів (табл. 2.1).

Таблиця 2.1

Схема проведення ін'єкційного курсу АСІТ депо алергеном пилку «Ambrosia artimisifolia» фірми «Diater» (Іспанія).

Ініціююча фаза:

№ з/п ін`єкції	Концентрація	Дозування	Кратність прийому
1-а	Концентрація 0,00124 mg/ml (зелена етикетка)	0, 1 мл	Один раз на тиждень
2-а		0, 2 мл	
3-а		0, 4 мл	
4-а		0, 8мл	
5-а	Концентрація 0,0124 mg/ml (жовта етикетка)	0, 1 мл	Один раз на тиждень
6-а		0, 2 мл	
7-а		0, 4 мл	
8-а		0, 8 мл	
9-а	Концентрація 0,124 mg/ml (червона етикетка)	0, 1 мл	Один раз на тиждень
10-а		0, 2 мл	
11-а		0, 4 мл	
12-а		0, 6 мл	
13-а		0, 8 мл	

Підтримуюча фаза: по 0,8 мл у концентрації 0,124 mg/ml, підшкірно, один раз на місяць, протягом 3-х років.

Імодин - номер реєстраційного посвідчення №UA/14479/01/01 від 07.07.2015 р. призначали по 4 мл підшкірно. Курс становив 3 ін'єкції з інтервалом в 1 тиждень, четверта ін'єкція проводилася через місяць. У разі недостатньої клінічної ефективності додатково призначалися ще три ін'єкції діалізату лейкоцитів по 4 мл підшкірно 1 раз на місяць. Тривалість курсу терапії Імодином становила 4 - 6 місяців.

Поліоксидоній - номер реєстраційного посвідчення № UA/5334/01/01 від 25.10.2017 р. призначали по 1 таблетки (12 мг) 2 рази на день впродовж 10 діб.

Групу контролю складали 30 здорових осіб.

Показники після лікування вивчали, коли закінчувався курс АСІТ + базисна терапія + Імодин або Поліоксидоній.

Про ефективність терапії робили висновки за клінічними проявами та нормалізації імунологічних показників.

2.3. Статистична обробка результатів

Результати досліджень обробляли з використанням персонального комп'ютера за допомогою статистичного пакету програми Statistica 6.0 for Windows. Розрахунок основних статистичних показників проводили з безпосередніми кількісними даними, отриманими в результаті досліджень (середньо арифметичне значення - M; стандартна помилка середнього арифметичного - m). Для оцінки достовірності відмінностей вибірки вдавалися до непараметричного методу за критерієм WILcoxona. Достовірними вважали відмінності, в яких достовірність статистичної похибки - $p<0,05$. Для оцінки достовірності відмінностей процентних показників використовували метод Пірсона [43, 105, 106].

РОЗДІЛ 3
КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ХВОРИХ НА САРК. АНАМНЕСТИЧНІ ДАНІ ТА СТРУКТУРА СУПУТНЬОЇ ПАТОЛОГІЇ

При вивченні анамнезу інфекційних захворювань було встановлено, що у хворих на САРК із середньотяжким перебігом, гостре респіраторне захворювання (ГРЗ) спостерігалось у 54 (26,9 %) хворих, вітряна віспа – у 16 (8,0 %), епідемічний паротит – у 12 (6,0 %), кір – у 11 (5,5 %), вірусний гепатит – у 4 (1,9 %) хворих, гострий бронхіт – у 36 (17,9 %), пневмонія – у 17 (8,5 %), скарлатина – у 6 (2,9 %), кишкова інфекція – у 7 (3,5 %), ангіна – у 25 (12,4 %), отит – у 13 (6,5 %) хворих (табл. 3.1).

У хворих з тяжким перебігом САРК, ГРЗ спостерігалось у 59 (23,3 %) хворих, вітряна віспа – у 24 (9,5 %), епідемічний паротит – у 18 (7,1 %), кір – у 16 (6,3 %), вірусний гепатит – у 7 (2,8 %), гострий бронхіт – у 43 (17 %), пневмонія – у 19 (7,5 %), скарлатина – у 8 (3,2 %), кишкова інфекція – у 9 (3,6 %), ангіна – у 32 (12,6 %), отит – у 18 (7,1 %) хворих (табл. 3.1).

Аналізуючи структури інфекційних захворювань в анамнезі у хворих на САРК потрібно підкреслити, що у їх структурі переважає інфекційний процес у верхніх дихальних шляхах та у бронхо-легеневій системі, що призводить до виснаження неспецифічних та специфічних факторів імунітету, формування вторинного імунодефіцитного стану у даних системах.

Поряд з високим інфекційним індексом у хворих на САРК при надходженні до стаціонару мали місце різноманітні супутні захворювання (табл. 3.2).

Спектр супутніх захворювань у хворих на САРК з середньотяжким перебігом визначається високим відсотком атопічного дерматиту – 11 (19 %), вторинної кардіопатії – 15 (25,9 %), хронічним гастритом – 19 (32,8 %), хронічним гастродуоденітом – 22 (37,9 %), хронічним холециститом – 21 (36,2 %), дискінезією жовчовивідних шляхів – 17 (29,3 %),

сполучнотканинною дисплазією – 16 (27,6 %), харчової алергії – 18 (31,0 %), дисбактеріозом кишечнику – 23 (39,7 %).

Таблиця 3.1

Перенесені інфекційні захворювання у досліджених хворих на САРК

Перенесені захворювання	Хворі на САРК з перебігом захворювання			
	середньотяжкий		тяжкий	
	n=58		n=62	
	абс.	%	абс.	%
Гостре респіраторне захворювання	54	26,9	59	23,3
Вітряна віспа	16	8,0	24	9,5
Епідемічний паротит	12	6,0	18	7,1
Кір	11	5,5	16	6,3
Вірусний гепатит	4	1,9	7	2,8
Гострий бронхіт	36	17,9	43	17,0
Пневмонія	17	8,5	19	7,5
Скарлатина	6	2,9	8	3,2
Кишкова інфекція	7	3,5	9	3,6
Ангіна	25	12,4	32	12,6
Отит	13	6,5	18	7,1
Всього	201	100	253	100

У хворих з тяжким перебігом САРК високий відсоток супутньої патології представлений хронічним тонзилітом – 17 (27,4 %), атопічним дерматитом – 22 (35,5 %), вторинною кардіопатією – 19 (30,6 %), хронічним гастритом – 27 (43,5 %), хронічним гастродуоденітом – 28 (45,2 %), дискінезією жовчовивідних шляхів – 21 (33,9 %), сполучнотканинною

дисплазією – 26 (41,9 %), харчовою алергією – 25 (40,3 %), дисбактеріозом кишечнику – 34 (54,8 %).

Таблиця 3.2

Наявність супутніх захворювань у досліджуваних хворих на САРК

Супутні захворювання	Хворі на САРК з перебігом захворювання			
	середньотяжкий		тяжкий	
	n=58		n=62	
	абс.	%	абс.	%
Карієс	7	12,1	9	14,5
Хронічний тонзиліт	9	15,5	17	27,4
Атопічний дерматит	11	19,0	22	35,5
Вторинна кардіопатія	15	25,9	19	30,6
Хронічний гастрит	19	32,8	27	43,5
Хронічний гастродуоденіт	22	37,9	28	45,2
Хронічний холецистит	21	36,2	29	46,8
Хронічний панкреатит	6	10,3	12	19,4
Дискінезія жовчовивідних шляхів	17	29,3	21	33,9
Дисметаболічна нефропатія	8	13,8	12	19,4
Інфекція сечовивідних шляхів	7	12,1	11	17,7
Сполучнотканинна дисплазія (ПМК, сколіоз, плоскостопість)	16	27,6	26	41,9
Алергічна реакція на лікарські препарати	6	10,3	10	16,1
Харчова алергія	18	31,0	25	40,3
Дисбактеріоз кишечнику	23	39,7	34	54,8

Високий відсоток супутньої патології у хворих на САРК сприяє сенсибілізації організму та обтяженню статусу неспецифічної і специфічної

імунореактивності організму, але при загостренні атопічних і соматичних захворювань може викликати рецидив у даного контингенту хворих.

Звертає на себе увагу частота та характер скарг хворих на САРК при надходженні до стаціонару в період загострення, що представлено у табл.3.3.

Як бачимо із даних, що представлені у табл.3.3, закладеність носу у хворих із середньотяжким перебігом САРК було виявлено у 37 (63,8 %). При цьому частка симптомів, що пов'язана з ураженням носових ходів, була представлена у 42 (72,4 %) хворих свербіжем у області носу, у 47 (81,0 %) хворих водянистими виділення з носу, у 33 (56,9 %) - багатократним чиханням, у 24 (41,4 %) - зниження нюху, у 5 (8,6 %) - аносмією. Очні симптоми при середньотяжкому перебігу САРК представлені сльозотечею - у 18 (31,0 %), печінням у області очей - у 39 (67,2 %), свербіжем у області повік - у 22 (38,0 %), гіперемією повік - у 23 (39,7 %). Загальна симптоматика представлена слабкістю - у 34 (58,6 %), підвищеною стомлюваністю - у 32 (55,2 %), підвищеною роздратованістю - у 26 (44,8 %), занепокоєнням - у 15 (25,9 %), головним болем - у 12 (20,7 %), тахікардією - у 23 (39,6 %), порушенням сну - у 16 (27,6 %).

Як бачимо із даних, що представлені у табл. 3.3, закладеність носу у хворих із середньотяжким перебігом САРК, було відзначено у 37 (63,8 %) хворих. При цьому частка симптомів, що пов'язана з ураженням носових ходів, була представлена свербіжем у області носу у 42 (72,4 %) хворих, водянистими виділеннями з носу - у 47 (81,0 %) хворих, багатократним чиханням - у 33 (56,9 %) хворих, зниженням нюху - у 24 (41,4 %) хворих, аносмією - у 5 (8,6 %) хворих. Очні симптоми при середньотяжкому перебігу САРК представлені сльозотечею - у 18 (31,0 %) хворих, печінням у області очей - у 39 (67,2 %) хворих, свербіжем у області повік - у 22 (38,0 %) хворих, гіперемією повік - у 23 (39,7 %) хворих. Загальна симптоматика представлена слабкістю - у 34 (58,6 %) хворих, підвищеною стомлюваністю - у 32 (55,2 %) хворих, підвищеною роздратованістю - у 26 (44,8 %) хворих, занепокоєнням -

у 15 (25,9 %) хворих, головним болем - у 12 (20,7 %) хворих, тахікардією - у 23 (39,6 %) хворих, порушенням сну - у 16 (27,6 %).

Таблиця 3.3

Скарги обстежених хворих на САРК на момент надходження до стаціонару у період загострення

Симптоми	Хворі на САРК з перебігом захворювання			
	середньотяжкий		тяжкий	
	n=58		n=62	
	абс.	%	абс.	%
Закладеність носу	37	63,8	58	93,5
Свербіж у області носу	42	72,4	55	88,7
Водянисті виділення з носу	47	81,0	56	90,3
Багаторазове чхання	33	56,9	44	70,3
Зниження нюху	24	41,4	29	46,8
Аносмія	5	8,6	9	14,5
Сльозотеча	18	31,0	28	45,2
Печія у області очей	39	67,2	52	83,9
Свербіж у області повік	22	38,0	33	53,2
Гіперемія повік	23	39,7	43	69,3
Слабкість	34	58,6	46	74,2
Підвищена стомлюваність	32	55,2	39	63,0
Підвищена роздратованість	26	44,8	42	67,7
Занепокоєння	15	25,9	26	41,9
Головний біль	12	20,7	27	43,5
Тахікардія	23	39,6	36	58,1
Порушення сну	16	27,6	24	38,7

У хворих з тяжким перебігом САРК відмічалась закладеність носу - у 58 (93,5 %) хворих, свербіж у області носу - у 55 (88,7 %) хворих, водянисті

виділення з носу - у 56 (90,3 %) хворих, багаторазове чхання - у 44 (70,3 %) хворих, зниження нюху - у 29 (46,8 %) хворих, аносмія - у 9 (14,5 %) хворих. Очні симптоми у хворих з тяжким перебігом САРК представлені сльозотечею - у 28 (45,2 %) хворих, печією у області очей - у 52 (83,9 %) хворих, свербіжем у області повік - у 33 (53,2 %) хворих, гіперемією повік - у 43 (69,3 %) хворих.

Загальна симптоматика. Слабкість спостерігалась у 46 (74,2 %) хворих, підвищена стомлюваність - у 39 (63,0 %) хворих, підвищена роздратованість - у 42 (67,7 %) хворих, стурбованість - у 26 (41,9 %) хворих, головний біль - у 27 (43,5 %) хворих, тахікардія - у 36 (58,1 %), порушення сну у 24 (38,7 %) (табл.3.3).

Усім хворим із середньотяжким і тяжким перебігом САРК проводились цитоморфологічні дослідження мазку-передруку зі слизової оболонки носу.

Результати досліджень представлені у таблиці 3.4, які відображають наявність алергічного запалення із еозинофільною інфільтрацією, тоді як показники нейтрофільної інфільтрації були у межах нормативних показників, що виключало наявність інфекційного запалення слизової оболонки носу у даного контингенту хворих. Наявність достовірних відмінностей ($p<0,05$) показника лімфоцитів у цитологічному мазку-передруку зі слизової носу у пацієнтів з тяжким перебігом САРК може вказувати на можливе переключення патологічного процесу на пізню фазу алергічного запалення з наступним розвитком реакції гіперчутливості негайного типу. Наявність клітин плоского епітелію вказує на період загострення захворювання, достовірно ($p<0,05$) відображаючи ступінь запальної алергічної реакції у пацієнтів з тяжким перебігом САРК.

При проведенні риноскопії впродовж першої доби картина слизової порожнини носа у хворих на САРК змінювалась від блідо-рожевого до синюшного окрасу та ставала набряклою, водянистою, блискучою з прозорим слизовим секретом, що виділяється, з переважанням вираженого набряку слизової порожнини носа. При проведенні задньої риноскопії у

хворих на САРК виявлялося валикоподібне ущільнення слизової оболонки задніх відділів сошників, набряк задніх кінців нижніх носових раковин.

Таблиця 3.4

Дані цитоморфологічних досліджень мазку-передруку із слизової порожнини носу у хворих на САРК в періоді загострення

Показники, %	Хворі на САРК з перебігом захворювання	
	середньотяжкий	тяжкий
	n=58	n=62
Еозинофіли (0,00 – 5,00 %)	7,0	14,0*
Нейтрофільні лейкоцити (65,0 – 70,0)	64,0	66,0
Лімфоцити (0,00 – 5,00 %)	3,0	10,0*
Епітелій слизової оболонки: клітини плоского епітелію (0,00 – 10,0)	16,0	28,0*
Клітини призматичного епітелію (0,00 – 1,00)	1,0	3,0
Ядра неідентифікованих клітин	0	2

Примітка. * - достовірність результатів ($p<0,05$) між показниками тяжкого і середньотяжкого перебігу САРК.

Узагальнюючи матеріали оцінки супутніх захворювань та провідних скарг у загально клінічному статусі досліджуваних хворих на САРК, можна припустити, що на стадіях клінічної реалізації САРК у хворих розвивається імунопатологічний процес, у патогенезі якого мають місце специфічні, параспецифічні та неспецифічні алергічні реакції організму.

Висновки до Розділу 3

Таким чином, проведені дослідження анамнестичних даних, структури супутньої патології, лабораторних показників алергологічних досліджень показало, що САРК формується на тлі прогресуючої сенсибілізації та алергізації організму, на якому реалізується прояв алергічних реакцій, що формують тяжкість перебігу САРК, і на силу імунної відповіді на різноманітні екзоалергени, що визначають типи імунопатологічних реакцій організму у даного контингенту хворих.

Результати даного розділу представлені у публікаціях [75, 79, 87, 100].

РОЗДІЛ 4

СТАН ІМУННОЇ СИСТЕМИ ТА ХАРАКТЕР ІМУННИХ РОЗЛАДІВ У ХВОРИХ НА САРК ІЗ СЕРЕДНЬОТЯЖКИМ ТА ТЯЖКИМ ПЕРЕБІГОМ

Було обстежено 120 хворих на сезонний алергічний риніт у поєднанні з кон'юнктивітом: 58 хворих із середньотяжким і 62 хворих із тяжким перебігом захворювання віком від 19 до 50 років.

При вивченні лейкограм хворих було встановлено, що маніфестація захворювання перебігає на тлі підвищення у периферичній крові відсотку еозинофілів (у хворих з середньотяжким перебігом - у 5,6 рази, у хворих з тяжким перебігом - у 5,7 рази) та базофілів відповідно у 3,7 та 5,0 рази (табл.4.1).

Таблиця 4.1

Лейкограма хворих на САРК

Показники	Групи хворих		Контрольна група
	середньотяжкий перебіг	тяжкий перебіг	
Лейкоцити, $x10^9$/л	5,9±0,4	4,5±0,2	8,2±0,6
Лімфоцити, %	27,3±1,2	25,6±1,6	31,6±0,7
Нейтрофіли, %	56,9±3,4	54,2±2,6	63,9±0,6
Моноцити, %	3,7±0,2	2,6±0,2	3,2±0,3
Еозинофіли, %	8,6±1,1	11,9±1,1	1,5±0,3
Базофіли, %	3,4±0,3	4,5±0,3	0,9±0,03

Примітка. * - $p<0,05$ у порівнянні з контрольною групою осіб.

У той же час звертає на себе увагу зниження кількості у крові нейтрофілів і моноцитів, що вказує на недостатність фагоцитарної реакції організму у даного контингенту хворих.

Зниження лімфоцитів при середньотяжкому і тяжкому перебігу захворювання може бути пов'язане з перерозподілом їх з кров'яного русла до верхніх дихальних шляхів з наступною реалізацією реакції гіперчутливості негайного типу.

Маніфестація захворювання супроводжувалася підйомом у периферичній крові вмісту гістаміну (у хворих 1 групи - у 1,31 рази, у хворих 2 групи – у 1,45 рази) у порівнянні з групою здорових осіб та серотоніну відповідно у 1,14 рази та 1,25 рази та зниження вмісту діаміноксидази (ДАО) у хворих з середньотяжким перебігом захворювання - на 21,1 %, у хворих з тяжким перебігом захворювання – на 34,7 % у порівнянні з групою здорових осіб (табл.4.2).

Таблиця 4.2

Рівень гістаміну, серотоніну та діаміноксидази у хворих на САРК

Показники	Групи хворих		Контрольна група
	середньотяжкий перебіг	тяжкий перебіг	
Гістамін, нмоль/л	4,6±0,3*	5,1±0,4*	3,5±0,3
Серотонін, нг/мл	183,5±11,1*	201,4±19,1*	160,0±11,4
ДАО, IU/ml	13,9±1,1*	11,5±1,1*	17,6±1,1

Примітка. * - $p<0,05$ у порівнянні з контрольною групою осіб.

Отримані нами дані свідчать, що у період маніфестації захворювання система ДАО не здатна контролювати підйом факторів запалення, які обумовлюють патофізіологічну фазу алергічної реакції.

При вивченні гуморальних показників імунітету було встановлено, що у пацієнтів 1 та 2 груп у периферичній крові спостерігається підвищений рівень загального та специфічного до пилу амброзії антитіл класу IgE.

У пацієнтів 1 групи рівень загального IgE був підвищений у 5,6 рази, у пацієнтів 2 групи – у 7,1 рази у порівняні з контрольною групою. Рівень

специфічного IgE у 1 групі становив 37,7 KU/L, у 2 групі – 46,9 KU/L, при референтних значеннях – < 0,35 KU/L (табл.4.3).

Таблиця 4.3

Показники гуморальної ланки імунітету хворих на САРК

Показники	Групи хворих		Контрольна група
	середньотяжкий перебіг	тяжкий перебіг	
IgA, г/л	1,7±0,2	1,8±0,2	1,9±0,1
IgM, г/л	2,3±0,3	2,7±0,4	2,1±0,1
IgG, г/л	15,1±1,6	15,8±1,6	14,1±1,1
Загальний IgE, U/ml	147,5±5,9*	189,1±7,3*	26,3±1,3
Специфічний IgE, KU/L до амброзії (0 – 0,35 KU/L)	37,7±4,6*	46,9±3,7*	0,1±0,01

Примітка. * - p<0,05 у порівнянні з контрольною групою осіб.

При вивченні ЦІК було встановлено підвищення їх концентрації як у хворих 1 групи, так і 2 групи. Однак, у пацієнтів 1 групи переважно підвищувався рівень високомолекулярних ЦІК, а у хворих 2 групи – переважно рівень низькомолекулярних ЦІК (табл.4.4). Так, у 1 групі хворих високомолекулярні ЦІК підвищувалися у 1,79 рази, середньомолекулярні – у 1,3 рази, низькомолекулярні – у 1,4 рази у порівнянні з їх рівнем у контрольній групі осіб. У 2 групі хворих високомолекулярні ЦІК підвищувалися у 2,0 рази, середньомолекулярні ЦІК – у 1,5 рази, низькомолекулярні - у 2,2 рази.

Звертає увагу той факт, що у хворих 2 групи рівні ЦІК всіх розмірів були значно вищими, ніж у хворих 1 групи, а рівень низькомолекулярних ЦІК був вищим у 1,6 рази. Слід зазначити, що низькомолекулярний ЦІК володіє найбільшою токсичністю по відношенню до тканин організму.

Активність комплементу була підвищена у пацієнтів 1 групи на 5 %, у пацієнтів 2 групи – на 6 % (табл.4.4). Відомо, що комплемент здатний контролювати рівень ЦІК у крові та дисоціювати їх надмірні концентрації. У хворих 1 групи ця функція комплементу виконується у більшій мірі, ніж у хворих 2 групи. Можна зазначити, що підвищення активності комплементу при підвищенні концентрації ЦІК є позитивним зрушенням в імунній системі.

Таблиця 4.4

Концентрація ЦІК та активність комплементу у хворих на САРК

Показники, ум.од.	Групи хворих		Контрольна група, n=30
	середньотяжкий перебіг	тяжкий перебіг	
ЦІК низькомолекулярні	63,8±6,1*	103,7±9,5*	45,3±3,4
ЦІК середньомолекулярні	79,0±8,1*	91,5±9,6*	60,3±2,1
ЦІК високомолекулярні	25,8±2,3*	27,1±3,5*	14,4±1,2
Комплемент CH50	85,0±4,3	86,4±4,4	71,5±3,2

Примітка. * - $p<0,05$ у порівнянні з контрольною групою осіб.

Вивчення популяційного складу лімфоцитів периферичної крові хворих на САРК виявило зміни у Т-клітинній ланці імунітету, які характеризувалися зниженням вмісту $CD3^+$-клітин у хворих 1 групи на 10,7 %, у хворих 2 групи – на 19,0 % у порівнянні з аналогічними показниками осіб контрольної групи; $CD4^+$-клітин відповідно на 18,6 % та 22,8 % та рівня бласттрансформуючої активності Т-лімфоцитів у РБТЛ на ФГА у 1 групі хворих на 33,1 %, у 2 групі – на 42,4 % (табл. 4.5, 4.6).

При цьому вміст В-лімфоцитів у хворих на САРК 1 групи був підвищений на 6,0 %, у хворих на САРК 2 групи – на 7,6 % (табл.4.5).

Таблиця 4.5

Фенотиповий склад лімфоцитів крові хворих на САРК

Показники	Групи хворих		Контрольна група, n=30
	середньотяжкий перебіг	тяжкий перебіг	
Лімфоцити, x10^9	1,8±0,11	1,9±0,11	1,8±0,10
$CD3^+$- кл.,%	61,8±3,3*	56,1±2,9*	69,2±2,3
$CD4^+$ - кл.,%	37,3±1,8*	35,4±1,7*	45,8±1,6
$CD8^+$ - кл.,%	22,3±1,3	21,8±1,3	22,9±1,1
$CD16^+$ - кл.,%	12,4±1,7	12,9±1,7	12,3±1,7
$CD22^+$ - кл.,%	23,5±1,3	23,9±1,4	22,1±1,2

Примітка. * - $p<0,05$ у порівнянні з контрольною групою осіб.

Таблиця 4.6

Показники бласттрансформуючої активності Т-лімфоцитів периферичної крові хворих на САРК

Процент бластних форм лімфоцитів у РБТЛ	Характер перебігу захворювання		Контрольна група, n=30
	середньо тяжкий перебіг	тяжкий перебіг	
Спонтанна РБТЛ	6,1±0,7	5,6±0,6	7,3±0,6
Індукована ФГА РБТЛ	46,5±2,3*	40,1±2,2*	69,5±2,5

Примітка. * - $p<0,05$ у порівнянні з контрольною групою осіб.

Вивчення фагоцитарної ланки імунітету хворих на САРК показало, що суттєвих змін у пацієнтів 1 групи у поглинальній здатності лейкоцитів та продукції активних форм кисню не спостерігається ($p>0,05$). У пацієнтів 2 групи, напроти, відмічається достовірне ($p<0,05$) зниження як ФЧ, так і ФІ, а також показників стимульованого НСТ-теста. Так показник ФЧ був

знижений у 1,45 рази, ФЧ – у 1,94 рази, стимульований НСТ – у 1,56 рази у порівнянні з показниками контрольної групи осіб (табл.4.7).

Таблиця 4.7

Показники фагоцитарної ланки імунітету хворих на САРК

Показники	Характер перебігу захворювання		Контрольна група, n=30
	середньотяжкий перебіг	тяжкий перебіг	
ФЧ, %	58,6±2,6	41,6±2,4*,**	60,5±2,5
ФІ	3,6±0,7	1,9±0,2*,**	3,7±0,7
НСТ, сп.	6,6±1,8	6,9±1,8	6,3±1,8
НСТ, ст.	14,1±1,6	10,1±1,1*,**	15,8±1,4

Примітки: * - $p<0,05$ у порівнянні з контрольною групою осіб;

** - $p<0,05$ між показниками 1 та 2 групами хворих.

Маніфестація САРК у хворих 1 та 2 груп перебігала на тлі суттєвих зрушень у цитокіновій мережі (табл.4.6). Так, у хворих 1 та 2 груп спостерігалось підвищення рівня прозапальних цитокінів та достовірне зниження рівня протизапальних цитокінів ІЛ-10.

У хворих 1 групи ІЛ-1β підвищувався у 1,71 рази, ІЛ-6 – у 1,39 рази, ФНПα – 1,51 рази, у хворих 2 групи: ІЛ-1 – у 1,97 рази, ІЛ-6 – у 1,51 рази, ФНПα – у 1,87 рази у порівнянні з контрольною групою осіб. ІЛ-10 був знижений у 1 групі хворих у 1,17 рази, у 2 групі – у 1,33 рази.

У хворих 1 групи ІЛ-4 був підвищений у 1,35 рази, індекс співвідношення ІЛ-4/ІНФγ становив 5,3±0,4 (N=3,0±0,2). У хворих 2 групи ІЛ-4 підвищувався у 1,57 рази, ІНФγ – знижувався у 1,44 рази у порівнянні з контрольною групою осіб. Індекс співвідношення ІЛ-4/ІНФγ становив 6,8±0,6. У осіб контрольної групи він дорівнював 3,0±0,2 (табл.4.8).

Таблиця 4.8

Рівень цитокінів у сироватці крові хворих на САРК

Показники, пг/мл	Характер перебігу захворювання		Контрольна група, n=30
	середньотяжкий перебіг	тяжкий перебіг	
ІЛ-1β	58,5±4,1*	67,7±4,5*	34,2±3,4
ІЛ-4	35,7±3,2*	41,5±3,9*	26,4±2,3
ІЛ-6	62,1±5,1*	67,5±5,5*	44,6±3,9
ІЛ-10	1,7±0,16*	1,5±0,16*	2,0±0,12
ІЛ-12	26,1±2,5	20,3±2,3*	31,4±3,6
ІЛ-13	44,5±2,6	47,1±2,7*	40,2±2,3
ІЛ-18	245,8±12,1	189,3±11,6*	267,1±12,6
ФНПα	35,9±3,3*	44,5±4,1*	23,7±2,1
ІНФγ	6,7±0,6*	6,1±0,6*	8,8±0,6
ІЛ-4/ІНФγ	5,3±0,4*	6,8±0,6*	3,0±0.2

Примітка. * - $p<0,05$ у порівнянні з контрольною групою осіб.

Слід зазначити, що у хворих на САРК 1 та 2 груп поряд з підвищенням рівня ІЛ-4 спостерігалось і підвищення рівня ІЛ-13, який як і ІЛ-4 здатний сприяти перемиканню синтезу імуноглобулінів на IgE клас та розвитку алергічних реакцій.

Рівні ІЛ-12 та ІЛ-18 у хворих 1 групи мали тенденцію до зниження, а у хворих 2 групи їх рівень був достовірно нижчий, ніж у осіб контрольної групи ($p<0,05$) (табл.4.8). Ці цитокіни є активаторами Th1-клітин та індукторами продукції ІНФγ.

Рівні цитокінів ІЛ-4, ІЛ-13, ІНФγ, ІЛ-12 та ІЛ-18 свідчать, що у хворих на САРК спостерігається переважання Th2 шляху над Th1 розвитку імунних реакцій.

Висновки до розділу 4

Узагальнюючи отримані дані можна констатувати, що розвиток САРК відбувається на тлі розладів в імунній системі, порушень у Т-клітинній ланці імунітету, порушень у співвідношенні Th1/ Th2 і переважання Th2 імунного реагування та пилковий алерген, порушень в цитокіновій мережі, розвитку дисбалансу між про- та протизапальними цитокінами, значного підвищення концентрації у сироватці крові прозапальних цитокінів, зниження рівнів ІЛ-12, ІЛ-18, ІНФγ, які є активаторами Th1 імунного реагування.

Визначені розлади у хворих із тяжким перебігом захворювання більш глибокі, ніж у хворих із середньотяжким перебігом захворювання. У хворих з тяжким перебігом на відміну від хворих із середньотяжким перебігом спостерігаються порушення і у фагоцитарній ланці імунітету. У хворих з тяжким перебігом знижена як поглинаюча активність фагоцитів, так і їх спроможність в індукції активних форм кисню. У хворих з тяжким перебігом відмічається зростання рівня низькомолекулярних ЦІК, у хворих з середньотяжким перебігом – переважно високомолекулярних ЦІК, які у меншій мірі токсичні, ніж низькомолекулярні.

Матеріали даного розділу представлені у наступних публікаціях [78, 90, 92, 96, 98, 99, 101, 171].

РОЗДІЛ 5

ВПЛИВ АСІТ ТА АСІТ У ПОЄДНАННІ З ІМУНОМОДУЛЯТОРАМИ ІМОДИН ТА ПОЛІОКСИДОНІЙ НА ПОРУШЕННЯ В ІМУННІЙ СИСТЕМІ ХВОРИХ НА САРК

5.1. Вплив АСІТ та АСІТ у поєднанні з Імодином на імунний стан хворих на САРК із середньотяжким перебігом

При вивчені ефективності застосування АСІТ та АСІТ з Імодином у корекції імунних розладів хворих на САРК із середньотяжким та тяжким ступенями захворювання було сформовано такі групи. 58 пацієнтів 1 групи було поділено на підгрупу 1А (1 основна), в яку входило 20 пацієнтів, які отримували базисну терапію у поєднанні з АСІТ та Імодином, підгрупу 1Б (2 основна), в яку входило 20 пацієнтів, які отримували базисну терапію у поєднанні з АСІТ та підгрупу 1В (порівняння), в яку входило 18 пацієнтів, які отримували тільки базисну терапію.

62 пацієнти групи 2 було розподілено на підгрупу 2А (1 основна), в яку входило 22 пацієнта, які отримували базисну терапію у поєднанні з АСІТ та Імодином, підгрупу 2Б (2 основна), в яку входило 20 пацієнтів, які отримували базисну терапію у поєднанні з АСІТ та підгрупу 2В (порівняння), в яку входило 20 пацієнтів, що отримували тільки базисну терапію.

Слід зазначити, що на цей час АСІТ є найбільш ефективним засобом у перемиканні продукції АТ з IgE класу на IgG клас і блокуючої дії по відношенню до алергену та подальшої алергізації організму.

Підставою до застосування поряд з АСІТ імуномодулятора Імодин у хворих на САРК були характер та ступінь порушень в імунній системі, які формували фон для розвитку та підтримки алергічних реакцій.

При проведені імунологічних досліджень і зв’язуванні ефективності застосування специфічної та неспецифічної імунотерапії у корекції імунних порушень хворих на САРК основна увага була зосереджена на імунних

показниках, які були порушені у хворих і які відіграють провідну роль у розвитку захворювання.

Імодин – імуномодулятор (Immodin, Leococyti dialysatum lyophILisatum), який широко використовується при порушеннях імунної відповіді, що викликається різними захворюваннями. Він є препаратом, який містить низькомолекулярні складові, ізольовані з діалізату гомогенатів лейкоцитів периферійної крові (трансфер-фактор), отримані від здорових донорів (тестованих і неактивних на anti-HIV 1 + 2, anti-HCV, HbsAg і lues). Імодин належить до імунотропних препаратів, що вміщує біологічно активні речовини, які здатні нормалізувати специфічний клітинний імунітет. Активні речовини, які входять до складу імодину, діють на проліферацію та диференціацію імунокомпетентних клітин, які знаходяться на різних стадіях їх дозрівання, що сприяє їх функціонуванню.

У результаті проведених досліджень було встановлено, що при застосуванні АСІТ та Імодину у хворих підгрупи 1А на кінець проведення терапії спостерігається зниження загального IgE та специфічного IgE до рівня осіб контрольної групи (відповідно до 27,5±2,34 U/ml та 0,19±0,02 KU/L) та появи у сироватці крові специфічних IgG у розмірії 12,45±0,2 KU/L (табл.5.1). У контрольній групі осіб ці показники становили: загальний IgE 26,3±1,3 U/ml, специфічний IgE 0,15±0,02 KU/L.

До проведення АСІТ рівень специфічних IgG становив 0,27±0,03 KU/L. Рівень загального IgG у сироватці крові підвищився у 1,2 рази і становив 18,1±1,7 г/л (до проведення терапії – 15,1±1,6 г/л).

Зниження рівня загального та специфічного IgE після проведення імунотерапії кореспондувалось із зниженням рівня у сироватці крові медіаторів імунозапалення – гістаміну і серотоніну та підвищеним рівнем ДАО. Так, рівень гістаміну після закінчення терапії знизився у 1,35 рази, серотоніну – у 1, 27 рази, ДАО підвищився у 1,18 рази (табл.5.2).

Таблиця 5.1

Рівень загального та специфічного IgE та IgG у хворих на САРК з середньотяжким перебігом захворювання до та після проведення терапії

Показники	Підгрупи хворих			Контрольна група
	1А	1Б	1В	
	БТ+АСІТ+ Імодин	БТ + АСІТ	БТ	
Загальний IgE, U/ml	147,9±7,9* / 27,5±2,3*,**	147,1±7,9* / 77,9±3,8*,**	147,5±7,9* / 115,4±6,8*,**	26,3±1,3
Специфічний IgE, KU/L	37,8±4,6* / 0,19±0,02**	37,6±4,6* / 5,56±0,06*,**	37,6±4,6* / 28,6±3,1*,**	0,15±0,02
Загальний IgG, г/л	15,1±1,6 / 18,1±1,7*	15,0±1,6 / 17,4±1,7	15,1±1,6 / 15,1±1,6	14,1±1,1
Специфічний IgG, KU/L	0,27±0,03* / 12,45±0,9*,**	0,27±0,03* / 8,78±0,2*,**	0,27±0,03* / 0,28±0,03*	0,08±0,006

Примітки: над рисою – показники до проведення терапії, під рисою – показники після проведеної терапії, * - $p<0,05$ між показниками хворих та осіб контрольної групи; ** - $p<0,05$ між показниками до та після проведеної терапії; БТ – базисна терапія; АСІТ – алергенспецифічна імунотерапія.

Після закінчення терапії ці показники у пацієнтів підгрупи 1А не відрізнялися від відповідних показників здорових осіб.

У хворих підгрупі 1Б, яким була проведена тільки АСІТ теж спостерігались позитивні зміни у рівні загального та специфічного IgE.

Так, по закінченні терапії рівень загального IgE знизився у 1,8 рази від початкових значень, а специфічного IgE – у 6,76 рази (табл.5.1).

Рівень специфічного IgG підвищився до 8,78±0,2 KU/L. До проведення терапії рівень специфічного IgE становив 0,27±0,03 KU/L.

У підгрупі 1Б рівень специфічного IgG підвищився у 32,5 рази. У хворих підгрупи 1А – рівень специфічного IgG підвищився у 45,9 рази. У хворих підгрупи 1 Б також спостерігалось зниження після закінчення терапії рівня гістаміну у 1,09 рази до 4,1±0,2 пмоль/л та серотоніну у 1,01 рази до

180,5±10,1 пг/мл) та підйом рівня ДАО у 1,21 рази до 16,7±1,7 U/ml. Але ці показники у підгрупі 1Б змінювалися декілька повільніше, ніж у хворих підгрупи 1А (табл.5.2).

Таблиця 5.2

Рівень гістаміну, серотоніну, ДАО у хворих на САРК з середньотяжким перебігом захворювання до та після проведення терапії

Показники	Підгрупи хворих			Контрольна група
	1А	1Б	1В	
	БТ+АСІТ+ Імодин	БТ + АСІТ	БТ	
Гістамін, нмоль/л	4,6±0,2* 3,3±0,2**	4,5±0,2* 4,1±0,2*	4,6±0,2* 4,2±0,2*	3,5±0,2
Серотонін, нг/мл	183,4±11,1 151,5±10,3	183,7±11,1 180,5±10,1	183,4±11,0 181,6±10,0	160,0±11,4
ДАО, IU/ml	13,9±1,1 17,1±1,2	13,8±1,1 16,7±1,2	13,9±1,1 16,1±1,2	17,6±1,1

Примітки: над рисою – показники до проведення терапії, під рисою – показники після проведеної терапії, * - $p<0,05$ між показниками хворих та осіб контрольної групи; ** - $p<0,05$ між показниками до та після проведеної терапії; БТ – базисна терапія; АСІТ – алергенспецифічна імунотерапія.

У хворих підгрупи 1В, які отримували тільки базисну терапію суттєвих змін у рівні загального та специфічного IgE не відбувалося (табл.5.1). На достатньо високому рівні після закінчення терапії залишались рівні загального IgE (115,4±6,8 U/ml, при нормі 26,3±1,34 U/ml) та специфічного IgE (28,6±3,1 KU/L, при нормі 0,15±0,02 KU/L).

Концентрація у сироватці крові загального та специфічного IgG після терапії не змінювалась і складало до і після закінчення терапії відповідно: загальний IgG – 15,1±1,6 г/л, специфічний IgG – 0,27 – 0,28±0,03 KU/L (табл.5.1).

Під впливом базисної терапії незначні зрушення спостерігались у вмісті сироватки крові гістаміну, серотоніну та ДАО. Так, гістамін знизився у 1,09 рази, серотонін – у 1,01 рази, ДАО – підвищився у 1,15 рази (табл.5.2).

У хворих 1 А підгрупи спостерігалось відновлення лейкограми крові, у хворих підгруп 1Б та 1В повного відновлення лейкограм крові не відбувалось (табл.5.3).

Таблиця 5.3

Лейкограми крові хворих на САРК з середньотяжким перебігом захворювання до і після проведеної терапії

Показники	Групи хворих			Контрольна група
	1А	1Б	1В	
	БТ+АСІТ+ Імодин	БТ + АСІТ	БТ	
Лейкоцити, $x10^9$/л	5,9±0,4 8,0±0,6	5,9±0,4 6,8±0,4	5,9±0,4 6,4±0,4	8,2±0,6
Лімфоцити, %	27,3±1,2 30,9±1,2	27,4±1,2 29,1±1,2	27,2±1,2 28,4±1,2	31,6±0,7
Нейтрофіли, %	56,9±3,4 63,1±2,2	56,9±3,4 60,8±3,4	56,8±3,4 58,7±3,5	63,9±0,6
Моноцити, %	3,7±0,2 3,2±0,2	3,8±0,2 3,6±0,2	3,7±0,2 3,7±0,2	3,2±0,3
Еозинофіли, %	8,6±1,1 1,6±0,3	8,6±1,1 4,5±1,1	8,6±1,1 6,1±1,1	1,5±0,3
Базофіли, %	3,4±0,3 1,0±0,04	3,3±0,3 1,7±0,4	3,4±0,3 2,8±0,3	0,9±0,03

Примітки: над рисою – показники до проведення терапії, під рисою – показники після проведеної терапії, * - $p<0,05$ між показниками хворих та осіб контрольної групи; ** - $p<0,05$ між показниками до та після проведеної терапії; БТ – базисна терапія; АСІТ – алергенспецифічна імунотерапія.

Під впливом імунотерапії АСІТ та АСІТ у поєднанні з Імодином у пацієнтів підгруп 1А та 1Б відбувалося зниження концентрації у сироватці крові ЦІК усіх розмірів (табл.5.4).

Таблиця 5.4

Концентрація ЦІК та активність комплементу у сироватці крові хворих на САРК із середньотяжким перебігом захворювання до та після проведення терапії

Показники, ум.од.	Підгрупи хворих			Контрольна група
	1А	1Б	1В	
	БТ+АСІТ+ Імодин	БТ + АСІТ	БТ	
ЦІК низькомолекулярні	63,8±6,1* 46,1±3,7**	63,9±6,1* 54,3±4,6	63,7±6,1* 61,3±4,9*	45,3±3,4
ЦІК середньомолекулярні	79,0±8,1* 61,9±7,0**	79,0±8,1* 69,3±7,2	80,0±8,1* 78,5±7,9*	60,3±2,1
ЦІК високомолекулярні	25,7±2,3* 15,1±1,6**	25,9±2,3* 18,3±1,8*,**	25,8±2,3* 22,4±2,2*	14,4±1,2
Комплемент СН50	85,0±4,3 71,0±3,3	85,0±4,3 72,2±3,2	85,0±4,3 72,3±3,3	71,5±3,2

Примітки: над рисою – показники до проведення терапії, під рисою – показники після проведеної терапії, * - $p<0,05$ між показниками хворих та осіб контрольної групи; ** - $p<0,05$ між показниками до та після проведеної терапії; БТ – базисна терапія; АСІТ – алергенспецифічна імунотерапія.

У підгрупі 1А рівень низькомолекулярного ЦІК знизився у 1,38 рази, середньомолекулярного – у 1,27 рази, високомолекулярного – у 1,70 рази. У підгрупі 1Б відповідно у 1,17 рази, 1,13 рази, 1,41 рази. У підгрупі 1В зниження рівня ЦІК усіх розмірів було незначним (табл.5.4).

В усіх трьох підгрупах (1А, 1Б та 1В) після закінчення терапії рівень комплементу дорівнював відповідним показникам здорових осіб (табл.5.4).

У пацієнтів підгрупі 1А, які отримували поряд з АСІТ імуномодулятор Імодин, спостерігалась нормалізація показників Т-ланки імунітету. У підгрупах 1Б та 1В таких зрушень не відбувалось (табл.5.5).

Таблиця 5.5

Фенотиповий склад лімфоцитів та бласттрансформуюча здатність Т-лімфоцитів периферичної крові на САРК із середньотяжким перебігом захворювання до та після проведення терапії

Показники	Підгрупи хворих			Контрольна група
	1А	1Б	1В	
	БТ+АСІТ+ Імодин	БТ + АСІТ	БТ	
Лімфоцити, х10^9	1,9±0,11 2,0±0,11	1,9±0,11 1,9±0,11	1,9±0,11 1,9±0,1	1,8±0,10
$CD3^+$- кл.,%	61,7±3,3* 70,1±3,6**	61,7±3,3* 64,5±3,6	61,8±3,3* 62,4±3,5*	69,2±2,3
$CD4^+$ - кл.,%	37,3±1,8* 46,4±1,8**	37,1±1,8* 40,5±1,8*	37,5±1,8* 38,9±1,8*	45,8±1,6
$CD8^+$ - кл.,%	22,3±1,3 23,8±1,4	22,2±1,3 22,9±1,3	22,3±1,3 22,4±1,3	22,9±1,1
$CD16^+$ -кл.,%	12,4±1,7 13,1±1,8	12,6±1,7 12,9±1,8	12,2±1,7 12,3±1,7	12,3±1,7
$CD22^+$ -кл.,%	23,1±1,3 24,5±1,4	23,6±1,3 23,9±1,4	23,8±1,3 23,9±1,3	22,1±1,2
РБТЛ з ФГА	46,5±2,3* 68,8±3,5**	46,1±2,3* 51,4±2,6*	46,9±2,3* 49,4±2,6*	69,5±2,5

Примітки: над рисою – показники до проведення терапії, під рисою – показники після проведеної терапії, * - $p<0,05$ між показниками хворих та осіб контрольної групи; ** - $p<0,05$ між показниками до та після проведеної терапії; БТ – базисна терапія; АСІТ – алергенспецифічна імунотерапія.

Так, під впливом АСІТ у поєднанні з Імодином у хворих підгрупи 1А після закінчення терапії збільшувався вміст у периферичній крові $CD3^+$-, $CD4^+$- лімфоцитів до рівня осіб контрольної групи, збільшувалася бласттрансформуюча здатність Т-лімфоцитів, нормалізувалось співвідношення Th1/Th2–клітин, судячи з показників ІНФγ/ІЛ-4.

Показники фагоцитарної ланки імунітету хворих підгруп 1А, 1Б, 1В під впливом запропонованої терапії достовірно не змінювались (табл.5.6).

Таблиця 5.6

Фагоцитарна активність лейкоцитів периферичної крові хворих на САРК із середньотяжким перебігом захворювання до та після проведення терапії

Показники	Підгрупи хворих			Контрольна група
	1А	1Б	1В	
	БТ+АСІТ+ Імодин	БТ + АСІТ	БТ	
ФЧ, %	58,4±2,6 61,3±2,6	58,7±2,6 60,1±2,6	58,7±2,6 59,3±2,6	60,5±2,5
ФІ	3,6±0,7 3,7±0,7	3,6±0,7 3,7±0,7	3,6±0,7 3,6±0,7	3,7±0,7
НСТ, сп.	6,6±1,8 6,9±1,8	6,4±1,8 6,6±1,8	6,8±1,8 6,8±1,8	6,3±1,8
НСТ, ст.	14,1±1,6 15,3±1,6	14,2±1,6 14,9±1,6	14,0±1,6 14,6±1,6	15,8±1,4

Примітки: над рисою – показники до проведення терапії, під рисою – показники після проведеної терапії, * - $p<0,05$ між показниками хворих та осіб контрольної групи; ** - $p<0,05$ між показниками до та після проведеної терапії; БТ – базисна терапія; АСІТ – алергенспецифічна імунотерапія.

Слід зазначити, що початкові показники фагоцитарної активності лейкоцитів периферичної крові хворих із середньотяжким перебігом були у межах відповідних показників здорових осіб.

Під впливом запропонованої терапії у підгрупах 1А, 1Б, 1В спостерігалось зниження рівня у сироватці крові прозапальних цитокінів (ІЛ-1β, ІЛ-6, ФНПα), ІЛ-4, ріст рівня ІНФγ та відновлення співвідношення ІЛ-4/ІНФγ (табл.5.7). Так, ІЛ-1 у підгрупі 1А знижувався у 1,55 рази, у підгрупі 1Б – у 1,23 рази, у підгрупі 1В - у 1,15 рази; ІЛ-6 у підгрупі 1А – у 1,28 рази, у підгрупі 1Б – у 1,15 рази, у підгрупі 1В – у 1,10 рази, ФНПα – у підгрупі 1А – у 1,43 рази, у підгрупі 1Б – у 1,27 рази, у підгрупі 1В – у 1,17 рази; ІЛ-4 у підгрупі 1А – у 1,33 рази, у підгрупі 1Б – у 1,18 рази, у підгрупі 1В – у 1,12

рази; ІНФγ – зростав у підгрупі 1А – у 1,28 рази, у підгрупі 1Б – у 1,10 рази, у підгрупі 1В – у 1,02 рази.

Таблиця 5.7

Рівень цитокінів у сироватці крові хворих на САРК із середньотяжким перебігом захворювання до та після проведення терапії

Показники, пг/мл	Підгрупи хворих			Контрольна група
	1А	1Б	1В	
	БТ+АСІТ+ Імодин	БТ + АСІТ	БТ	
ІЛ-1β	58,3±4,1* 37,5±3,8**	58,4±4,1* 47,3±4,0*,**	58,8±4,1* 51,0±4,1*	34,2±3,4
ІЛ-4	35,8±3,2* 26,9±2,6**	35,4±3,2* 29,9±2,8	35,9±3,2* 32,1±3,2	26,4±2,3
ІЛ-6	62,0±5,1* 48,3±5,0**	62,2±5,1* 53,8±5,0*	62,1±5,1* 56,3±5,1*	44,6±3,9
ІЛ-10	1,7±0,1* 2,0±0,1**	1,7±0,1* 1,8±0,1*	1,7±0,1* 1,7±0,1*	2,0±0,12
ІЛ-12	26,0±2,5 27,1±2,5	26,2±2,5 26,8±2,5	26,1±2,5 26,5±2,5	31,4±3,6
ІЛ-13	44,7±2,6 40,4±2,5	44,6±2,6 42,7±2,6	44,2±2,6 43,5±2,6	40,2±2,3
ІЛ-18	245,4±12,1 261,5±12,9	245,9±12,1 259,4±12,7	246,1±12,1 251,5±12,7	267,1±12,6
ФНПα	36,0±3,3* 25,1±2,8**	35,9±3,3* 28,1±2,9**	35,8±3,3* 30,6±3,3*	23,7±2,1
ІНФγ	6,6±0,6* 8,5±0,7**	6,7±0,6* 7,4±0,7	6,7±0,6* 6,9±0,7*	8,8±0,6
ІЛ-4/ІНФγ	5,4±0,4* 3,1±0,3**	5,2±0,4* 4,0±0,4*,**	5,3±0,4* 4,6±0,4*	3,0±0,2

Примітки: над рисою – показники до проведення терапії, під рисою – показники після проведеної терапії, * - $p<0,05$ між показниками хворих та осіб контрольної групи; ** - $p<0,05$ між показниками до та після проведеної терапії; БТ – базисна терапія; АСІТ – алергенспецифічна імунотерапія.

У підгрупі 1А усі вищезазначені показники по закінченню терапії дорівнювали відповідних значень контрольної групи, у підгрупі 1Б – тільки ІЛ-4, ФНПα, ІНФγ; показники ІЛ-1 та ІЛ-6 залишались вище норми; у підгрупі 1В – від значень норми не відрізнявся тільки ІЛ-4, а ІЛ-1, ІЛ-6, ФНПα були достовірно вище норми. Співвідношення ІЛ-4/ІНФγ відновлювалось до значень норми лише у хворих підгрупи 1А. Показники у цих хворих складали 3,1±0,3, у осіб контрольної групи – 3,0±0,2 ($p<0,05$). У хворих підгруп 1Б і 1В спостерігалась лише тенденція до нормалізації цього показника. У хворих підгрупи 1Б індекс ІЛ-4/ІНФγ становив 4,0±0,4, у хворих підгрупи 1В – 4,6±0,4. У здорових осіб цей індекс дорівнював 3,0±0,2.

ІЛ-10 достовірно підвищувався після закінчення терапії лише у хворих підгрупи 1А.

Отримані дані свідчать, що повна нормалізація у цитокіновій мережі відбувається лише у хворих, які отримували АСІТ у поєднанні з імуномодулятором Імодин.

Узагальнюючи проведені дослідження, можна констатувати, що застосування АСІТ у поєднанні з імуномодулятором Імодин дозволяє знизити до рівня норми концентрацію у сироватці крові загального та специфічного IgE, який є патогенетичним фактором розвитку клінічних проявів САРК, індукує продукцію специфічних блокуючих IgG антитіл, нормалізує показники Т-ланки імунітету, співвідношення між Th1/Th2-клітинами, знижує у сироватці крові рівень прозапальних інтерлейкінів, відновлює баланс між про- та протизапальними цитокінами. Застосування лише АСІТ або базисної терапії не дозволяє скорегувати розлади в імунній системі, зокрема, у Т-ланці імунітету та відновити баланс у цитокіновій мережі.

5.2. Вплив АСІТ та АСІТ у поєднанні з імуномодулятором Імодин на імунний статус хворих на САРК з тяжким перебігом захворювання

При застосуванні АСІТ у поєднанні з імуномодулятором Імодин у хворих на САРК з тяжким перебігом було встановлено, що по закінченню лікування у пацієнтів рівень загального IgE знизився у 2,3 рази і становив 80,2±2,5 U/ml, специфічного IgE у 19,8 рази і становив 2,36±0,04 KU/L. При цьому у сироватці крові спостерігався ріст концентрації специфічних IgG антитіл. Їх вміст дорівнював 7,31±0,7 KU/L (табл. 5.8).

Таблиця 5.8

Рівень загального та специфічного IgE та IgG у хворих на САРК з тяжким перебігом захворювання до та після імунотерапії

Показники	Підгрупи хворих			Контрольна група
	2А	2Б	2В	
	БТ+АСІТ+ Імодин	БТ + АСІТ	БТ	
Загальний IgE, U/ml	189,2±17,3* / 80,2±2,5*,**	189,2±17,3* / 111,2±11,5*,**	189,0±17,3* / 158,3±16,2*	26,3±1,3
Специфічний IgE, KU/L	46,9±3,7* / 2,36±0,04*,**	46,8±3,7* / 7,97±0,1*,**	46,9±3,7* / 34,5±3,6*,**	0,15±0,02
Загальний IgG, г/л	15,8±1,6 / 16,8±1,8	15,9±1,6 / 16,3±1,8	15,7±1,6 / 15,9±1,7	14,1±1,1
Специфічний IgG, KU/L	0,29±0,03* / 7,31±0,7*,**	0,28±0,03* / 4,41±0,2*,**	0,29±0,03* / 0,30±0,03*	0,08±0,006

Примітки: над рисою – показники до проведення терапії, під рисою – показники після проведеної терапії, * - $p<0,05$ між показниками хворих та осіб контрольної групи; ** - $p<0,05$ між показниками до та після проведеної терапії; БТ – базисна терапія; АСІТ – алергенспецифічна імунотерапія.

Слід зазначити, що у хворих з середньотяжким перебігом САРК зниження загального та специфічного IgE було більш масштабним (загальний IgE знижувався у 5,3 рази, специфічний IgE у 198 раз), та їх рівні після

закінчення терапії були декілька нижчими (загальний IgE становив 27,5±2,3 U/ml, специфічний IgE – 0,19±0,02 KU/L), ніж у хворих з тяжким перебігом захворювання (рівень загального IgE – 80,2±2,5 U/ml, специфічного IgE – 2,36±0,04 KU/L) (табл.5.1, 5.8).

Після закінчення терапії у хворих групи 2А відмічалось значне зниження рівня медіаторів імунозапалення – гістаміну у 1,15 рази та серотоніну у 1,15 рази та підвищення у 1,31 рази рівня ДАО (табл.5.9). Слід зазначити, що рівні гістаміну, серотоніну та ДАО у цих хворих після закінчення терапії були вищими відповідних показників здорових осіб.

Таблиця 5.9

Рівень гістаміну, серотоніну та ДАО у хворих на САРК з тяжким перебігом захворювання до та після імунотерапії

Показники	Підгрупи хворих			Контрольна група
	2А	2Б	2В	
	БТ+АСІТ+ Імодин	БТ + АСІТ	БТ	
Гістамін, нмоль/л	5,1±0,3* 4,4±0,3*,**	5,0±0,3* 4,8±0,3*	5,1±0,3* 5,0±0,4*	3,5±0,2
Серотонін, нг/мл	201,6±11,1* 174,5±11,2*	201,5±11,1* 193,1±11,4	201,1±11,1* 198,5±11,4*	160,0±10,4
ДАО, IU/ml	11,2±1,3* 14,6±1,1*,**	11,6±1,3* 12,8±1,1*	11,7±1,3* 12,7±1,1*	17,6±1,0

Примітки: над рисою – показники до проведення терапії, під рисою – показники після проведеної терапії, * - $p<0,05$ між показниками хворих та осіб контрольної групи; ** - $p<0,05$ між показниками до та після проведеної терапії; БТ – базисна терапія; АСІТ – алергенспецифічна імунотерапія.

Також, у хворих цих підгруп (2А, 2Б, 2В) не відбувалось у повній мірі відновлення лейкограм крові (табл.5.10).

Таблиця 5.10

Лейкограми крові хворих на САРК з тяжким перебігом захворювання до та після проведеної терапії

Показники	Групи хворих			Контрольна група
	2А	2Б	2В	
	БТ+АСІТ+ Імодин	БТ + АСІТ	БТ	
1	2	3	4	5
Лейкоцити, $x10^9$/л	4,5±0,2 6,8±0,2	4,5±0,2 5,7±0,2	4,5±0,2 5,1±0,2	8,2±0,6
Лімфоцити, %	25,6±1,6 27,99±1,7	25,5±1,6 27,1±1,6	25,7±1,6 26,8±1,6	31,6±0,7
Нейтрофіли, %	54,2±2,6 59,3±2,7	54,3±2,6 57,8±2,7	54,1±2,6 56,3±2,6	63,9±0,6
Моноцити, %	2,6±0,2 2,9±0,2	2,6±0,2 2,8±0,2	2,6±0,2 2,7±0,2	3,2±0,3
Еозинофіли, %	11,9±1,1 3,1±0,5	11,8±1,1 4,9±0,7	11,9±1,1 9,1±1,0	0,9±0,03
Базофіли, %	4,5±0,3 2,6±0,3	4,5±0,3 3,3±0,3	4,5±0,3 4,0±0,3	1,5±0,3

Примітки: над рисою – показники до проведення терапії, під рисою – показники після проведеної терапії, * - $p<0,05$ між показниками хворих та осіб контрольної групи; ** - $p<0,05$ між показниками до та після проведеної терапії; БТ – базисна терапія; АСІТ – алергенспецифічна імунотерапія.

Вивчення гуморальної ланки імунітету цієї групи хворих показало, що після проведення терапії рівень низькомолекулярних ЦІК знизився у 1,29 рази, середньомолекулярних ЦІК – у 1,46 рази, але їх значення залишались достовірно вищими, ніж у здорових осіб ($p<0,05$) (табл.5.11).

Таблиця 5.11

Концентрація ЦІК та активність комплементу у сироватці крові хворих на САРК тяжкого перебігу захворювання до та після терапії

Показники, ум.од.	Підгрупи хворих			Контрольна група
	2А	2Б	2В	
	БТ+АСІТ+ Імодин	БТ + АСІТ	БТ	
ЦІК низькомолекулярні	103,9±9,5* / 80,5±8,8*,**	103,8±9,5* / 89,5±9,6*	103,4±9,5* / 96,5±9,9*	45,3±3,4
ЦІК середньомолекулярні	91,7±9,6* / 76,4±8,1*	91,5±9,6* / 83,6±8,4*	91,2±9,6* / 87,3±8,6*	60,3±2,1
ЦІК високомолекулярні	29,3±3,5* / 20,0±2,1*,**	29,0±3,5* / 24,1±2,3*	29,1±3,5* / 26,7±2,7*	14,4±1,2
Комплемент СН50	86,4±4,4 / 86,9±4,3	86,4±4,4 / 86,7±4,4	86,4±4,4 / 86,6±4,4	71,5±3,2

Примітки: над рисою – показники до проведення терапії, під рисою – показники після проведеної терапії, * - $p<0,05$ між показниками хворих та осіб контрольної групи; ** - $p<0,05$ між показниками до та після проведеної терапії; БТ – базисна терапія; АСІТ – алергенспецифічна імунотерапія.

У хворих підгрупи 2Б, які отримували лише АСІТ, зниження рівня загального та специфічного IgE було у меншій мірі, ніж у хворих підгрупи 2А.

У хворих підгрупи 2Б рівень загального IgE знижувався у 1,7 рази, специфічного IgE у 5,8 рази.

У хворих підгрупи 2А відповідно у 2,3 рази та 19,8 рази. Також у хворих підгрупи 2Б у меншій мірі ніж у хворих підгрупи 2А спостерігалась продукція специфічних IgG антитіл.

У хворих підгрупи 2Б їх рівень після закінчення терапії складав 4,41±0,2 KU/L, у хворих підгрупи 2А – 7,31±0,7 KU/L (табл. 5.8).

У хворих підгрупи 2В, які отримували лише базисну терапію, зниження рівня загального та специфічного IgE було незначним. По закінченню терапії

концентрація у сироватці крові загального IgE складала 158,3±16,2 U/ml, специфічного IgE – 34,5±3,6 KU/L. Їх рівні значно перевищували показники контрольної групи осіб (табл.5.8). Слід зазначити, що у цій підгрупі хворих підвищення рівня специфічного IgG у сироватці крові не спостерігалось. Його рівень по закінченню терапії складав 0,30±0,03 KU/L, до проведення терапії – 0,29±0,03 KU/L.

Вивчення рівня гістаміну та серотоніну показало, що під впливом терапії у підгрупі 2Б їх рівень відповідно знизився у 1,04 та 1,04 рази, у підгрупі 2В - у 1,02 та 1,01 рази та відрізнялись від значень відповідних показників здорових осіб. ДАО у цих підгрупах хворих відповідно зростав у 1,11 та 1,09 рази і по закінченню терапії залишався достовірно нижчим від показників контрольної групи осіб ($p<0,05$) (табл.5.9).

На відміну від хворих підгрупи 2А, у підгрупах 2Б і 2В достовірного зниження концентрації у сироватці крові ЦІК по закінченню терапії не відбувалось (табл.5.11).

Високий рівень ЦІК зберігався усіх розмірів: високомолекулярні, середньомолекулярні й низькомолекулярні.

Слід зазначити, що запропонована терапія у всіх підгрупах 2А, 2Б, 2В не мала значного впливу на активність комплементу та рівень у сироватці крові основних класів імуноглобулінів IgA, IgM, IgG.

У підгрупі 2А під впливом запропонованої терапії спостерігалось підвищення вмісту у периферичній крові $CD3^+$-клітин у 1,16 рази, $CD4^+$-клітин – у 1,23 рази та підвищення бласттрансформуючої активності Т-ліімфоцитів у 1,59 рази. На кінець проведення терапії ці показники достовірно не відрізнялись від аналогічних показників групи контролю ($p<0,05$) (табл.5.12).

У підгрупах 2Б та 2В відновлення показників Т-ланки імунітету не спостерігалось. Вміст $CD3^+$-, $CD4^+$ - клітин у периферичній крові та бласттрансформуюча здатність Т-лімфоцитів після закінчення терапії

залишались достовірно нижчими (p<0,05), ніж у контрольній групі (табл.5.12).

Таблиця 5.12

Фенотиповий склад лімфоцитів та бласттрансформуюча активність Т-лімфоцитів периферичної крові хворих на САРК з тяжким перебігом захворювання до та після терапії

Показники	Підгрупи хворих			Контрольна група
	2А	2Б	2В	
	БТ+АСІТ+ Імодин	БТ + АСІТ	БТ	
Лімфоцити, x10^9	1,9±0,11 2,0±0,11	1,9±0,11 1,9±0,11	1,9±0,11 1,9±0,1	1,8±0,1
$CD3^+$- кл., %	56,1±2,9* 65,2±3,2**	56,1±2,9* 60,0±3,1*	56,0±2,9* 58,3±2,9*	69,2±2,3
$CD4^+$ - кл., %	35,4±1,7* 43,7±1,9**	35,3±1,7* 39,2±1,8*	35,5±1,7* 36,7±1,7*	45,8±1,6
$CD8^+$ - кл.,%	21,8±1,3 22,4±1,4	21,8±1,3 21,9±1,3	21,7±1,3 21,8±1,3	22,9±1,1
$CD16^+$ - кл., %	12,9±1,7 13,0±1,8	12,8±1,7 12,9±1,7	12,9±1,7 12,9±1,7	12,3±1,7
$CD22^+$ - кл., %	23,9±1,4 24,2±1,4	23,6±1,4 24,1±1,4	23,8±1,4 23,8±1,4	22,1±1,2
РБТЛ з ФГА, %	40,1±2,2* 63,9±3,9**	40,2±2,2* 45,6±3,5*	40,0±2,2* 41,9±3,5*	69,5±2,5

Примітки: над рисою – показники до проведення терапії, під рисою – показники після проведеної терапії, * - p<0,05 між показниками хворих та осіб контрольної групи; ** - p<0,05 між показниками до та після проведеної терапії; БТ – базисна терапія; АСІТ – алергенспецифічна імунотерапія.

При вивченні фагоцитарної активності лейкоцитів периферичної крові було встановлено, що у жодній з підгруп (2А, 2Б, 2В) під впливом запропонованої терапії не відбувалось відновлення до рівня здорових осіб показників ФЧ, ФІ, стимульованого НСТ (табл.5.13).

Найбільші зрушення у поглинаючій активності клітин спостерігались у підгрупі 2А. З вивчених показників тільки ФЧ достовірно збільшувалося у 1,18 рази, ФІ і ст. НСТ мали лише тенденцію до нормалізації. У підгрупах 2Б і 2В показники ФЧ, ФІ, ст. НСТ залишались без істотних змін (табл.5.13).

Таблиця 5.13

Показники фагоцитарної ланки імунітету хворих на САРК з тяжким перебігом захворювання до та після терапії

Показники	Підгрупи хворих			Контрольна група
	2А	2Б	2В	
	БТ+АСІТ+ Імодин	БТ + АСІТ	БТ	
ФЧ, %	41,6±2,4* / 49,3±2,7*,**	41,5±2,4* / 42,2±2,7*	41,7±2,4* / 42,0±2,7*	60,5±2,5
ФІ	1,9±0,2* / 2,4±0,3*	1,9±0,2* / 2,0±0,2*	1,9±0,2* / 1,9±0,2*	3,7±0,4
НСТ, сп.	6,9±1,8 / 7,0±1,8	6,8±1,8 / 6,9±1,8	6,9±1,8 / 6,9±1,8	6,3±1,8
НСТ, ст.	10,1±1,1* / 11,9±1,5*	10,1±1,1* / 10,8±1,4*	10,1±1,1* / 10,6±1,3*	15,8±1,4

Примітки: над рисою – показники до проведення терапії, під рисою – показники після проведеної терапії, * - $p<0,05$ між показниками хворих та осіб контрольної групи; ** - $p<0,05$ між показниками до та після проведеної терапії; БТ – базисна терапія; АСІТ – алергенспецифічна імунотерапія.

У цитокіновій мережі хворих підгрупи 2А після закінчення терапії спостерігалось достовірне зниження рівня прозапальних цитокінів ІЛ-1 – у 1,41 рази, ІЛ-6 – у 1,20 рази, ФНПα – у 1,35 рази, ІЛ-4 – у 1,29 рази, тенденція

до росту ІНФγ та відновлення співвідношення ІЛ4/ІНФγ, яке після терапії складав 4,9±0,5, а до терапії дорівнював 6,8±0,6 (табл.5.14).

Таблиця 5.14

Рівень цитокінів у сироватці крові хворих на САРК з тяжким перебігом захворювання до та після терапії

Показники, пг/мл	Підгрупи хворих			Контрольна група
	2А	2Б	2В	
	БТ+АСІТ+ Імодин	БТ + АСІТ	БТ	
1	2	3	4	5
ІЛ-1β	67,7±4,5* 48,0±4,1*,**	67,6±4,5* 57,2±4,4*,**	67,8±4,5* 59,4±4,4*	34,2±3,4
ІЛ-4	41,5±3,9* 32,1±3,3*,**	41,5±3,9* 36,4±3,4*	41,5±3,9* 37,3±3,4*	26,4±2,3
ІЛ-6	67,5±5,5* 56,2±5,4*,**	67,5±5,5* 59,7±5,5*	67,5±5,5* 61,9±5,5*	44,6±3,9
ІЛ-10	1,5±0,16* 1,8±0,18	1,5±0,16* 1,6±0,16*	1,5±0,16* 1,6±0,16*	2,0±0,12
ІЛ-12	20,3±2,3* 26,6±2,6	20,3±2,3* 24,1±2,5*	20,3±2,3* 24,0±2,5*	31,4±3,6
ІЛ-13	47,1±2,7* 43,5±2,8	47,1±2,7* 45,6±2,8	47,1±2,7* 45,8±2,8	40,2±2,3
ІЛ-18	189,3±11,6* 202,4±12,9*	189,3±11,6* 190,4±12,6*	189,3±11,6* 189,3±12,7*	267,1±12,6
ФНПα	44,5±4,1* 32,9±3,5*,**	44,5±4,1* 37,0±3,8*	44,4±4,1* 38,2±3,9*	23,7±2,1
ІНФγ	6,1±0,6* 7,3±0,7*	6,1±0,6* 6,5±0,7*	6,0±0,6* 6,3±0,6*	8,8±0,6
ІЛ-4/ІНФγ	6,8±0,6* 4,9±0,5*,**	6,8±0,6* 5,6±0,6*	6,9±0,6* 5,9±0,6*	3,0±0,2

Примітки: над рисою – показники до проведення терапії, під рисою – показники після проведеної терапії, * - $p<0,05$ між показниками хворих та осіб контрольної групи; ** - $p<0,05$ між показниками до та після проведеної терапії; БТ – базисна терапія; АСІТ – алергенспецифічна імунотерапія.

Однак, рівень прозапальних цитокінів ІЛ-1, ІЛ-6, ФНПα, ІЛ-4, рівень ІНФγ та індекс ІЛ4/ІНФγ після закінчення терапії залишались достовірно вищими від значень осіб контрольної групи ($p<0,05$). Однак, у цих хворих спостерігалась нормалізація рівня у сироватці крові ІЛ-10, ІЛ-12, ІЛ-13. Рівень ІЛ-18 після закінчення терапії, не зважаючи на зростання, залишався достовірно нижчим норми (табл.5.14).

У хворих підгрупи 2Б під впливом запропонованої терапії також відбувалось зниження рівня прозапальних цитокінів, ріст ІНФγ та відновлення співвідношення ІЛ-4/ІНФγ. Однак, ці зміни відбувались у значно меншій мірі, ніж у хворих підгрупи 2А. Так, рівень ІЛ-1 знижувався у 1,18 рази, ІЛ-6 – у 1,13 рази, ФНПα – у 1,20 рази, ІЛ-4 – у 1,14 рази, ІНФγ зростав – у 1,08 рази. Індекс ІЛ-4/ІНФγ у цих хворих після терапії дорівнював 5,6±0,6, до терапії він складав 6,8±0,6, у контрольній групі - 3,0±0,2.

У підгрупі 2В після проведеної терапії, як і в групі 2Б не спостерігалось достовірного зниження у сироватці крові прозапальних цитокінів ІЛ-6, ФНПα. Їх рівень залишався достовірно вищим, ніж у аналогічних показників контрольної групи осіб. У цих хворих не відбувалось суттєвого зниження рівня ІЛ-4 та збільшення рівня ІНФγ, нормалізації співвідношення ІЛ-4/ІНФγ, індекс якого після закінчення терапії залишався достовірно вищим, ніж у контрольній групі осіб. У підгрупі 2В він дорівнював 5,9±0,6, у контрольній групі – 3,0±0,2 ($p<0,05$). У підгрупах 2Б та 2В після проведеної терапії цитокіновий профіль хворих залишався не скорегованим.

Можна констатувати, що серед запропонованих засобів терапії хворих на САРК з тяжким перебігом найбільш ефективним у корекції імунних розладів проявив АСІТ у поєднанні з Імодином. Однак, слід зазначити, що у хворих на САРК з тяжким перебігом на відміну від хворих з середньотяжким перебігом при застосуванні АСІТ у поєднанні з Імодином не відбувалося повної корекції імунних розладів.

У хворих з тяжким перебігом після проведеної терапії залишались у сироватці крові у достовірно вищій концентрації загальний та специфічний

IgE, ЦІК ніж у осіб контрольної групи, знижені показники (ФЧ, ФІ, НСТ-тести) фагоцитарної активності лейкоцитів крові, залишався дисбаланс між про- та протизапальними цитокінами та ІЛ-4/ІНФγ.

Слід зауважити, що розлади в імунній системі здатні у подальшому бути підґрунтям для проявів алергізації організму, слугувати розвитку ускладнень та переходу у більш тяжкі форми захворювання.

5.3. Вплив АСІТ у поєднанні з Поліоксидонієм на імунний стан хворих на САРК з тяжким перебігом

Отримані дані свідчать, що застосування у терапії хворих на САРК з тяжким перебігом АСІТ у поєднанні з Імодином у повній мірі не корегує імунні розлади.

Враховуючи, що після застосування АСІТ у поєднанні з Імодином у хворих найбільш не відновленою ланкою імунітету була фагоцитарна, нами було запропоновано на другому етапі терапії таким пацієнтам (62 хворим) призначити АСІТ у поєднанні з Поліоксидонієм: 22 пацієнтам підгрупи 2А (підгрупа 2А+), 20 пацієнтам підгрупи 2Б (підгрупа 2Б+), 20 пацієнтам підгрупи 2В (підгрупа 2В+).

Відомо, що Поліоксидоній здатний впливати на клітинні та гуморальні фактори вродженого імунітету, стимулювати функції Т- та В-ланок адаптивного імунітету, стимулювати IgG антитілоутворення, нормалізувати продукцію та баланс цитокінів.

Після проведення АСІТ у поєднанні з Поліоксидонієм у пацієнтів всіх трьох підгруп 2А+, 2Б+, 2В+ спостерігалось достовірне зниження рівня загального та специфічного IgE та достовірне зростання рівня специфічних IgG (табл.5.15).

У пацієнтів підгрупи 2А+ рівень загального IgE знизився у 2,99 рази, специфічного IgE у 13,1 рази, у пацієнтів підгрупи 2Б+ - відповідно у 1,75 рази і 5,9 рази, пацієнтів підгрупи 2В+ у 1,95 рази та 14,4 рази. Слід

зазначити, що тільки у хворих підгрупи 2А+ рівень загального та специфічного IgE достовірно не відрізнялись від показників осіб контрольної групи. У пацієнтів підгруп 2Б+ та 2В+ рівень загального та специфічного IgE був достовірно вищим показників контрольної групи осіб (табл.5.15).

Рівень специфічного IgG після проведення імунотерапії у всіх пацієнтів трьох підгруп був на досить високому рівні: у підгрупі 2А+ складав 15,36±0,8 KU/L, у підгрупі 2Б+ - 10,04±0,3 KU/L, у підгрупі 2В+ - 8,01±0,3 KU/L.

Таблиця 5.15

Рівень загального та специфічного IgE та IgG у хворих на САРК з тяжким перебігом захворювання до та після АСІТ у поєднанні з Поліоксидонієм

Показники	Підгрупи хворих			Контрольна група
	2А+	2Б+	2В+	
Загальний IgE, U/ml	80,2±2,5* 26,8±2,1**	111,2±11,5* 64,5±4,6*,**	158,3±16,2* 81,1±5,4*,**	26,3±1,3
Специфічний IgE, KU/L	2,36±0,04* 0,18±0,02**	7,97±0,1* 1,35±0,04*,**	34,5±3,6* 2,38±0,05*,**	0,1±0,01
Загальний IgG, г/л	16,8±1,8 17,0±1,9	16,3±1,8 16,7±1,8	15,9±1,7 16,7±1,8	14,1±1,1
Специфічний IgG, KU/L	7,31±0,7 15,36±0,8*,**	4,41±0,2 10,04±0,3*,**	0,30±0,03 6,01±0,3*,**	0,1±0,02

Примітки: над рисою – показники до проведення терапії, під рисою – показники після проведеної терапії, * - $p<0,05$ між показниками хворих та осіб контрольної групи; ** - $p<0,05$ між показниками до та після проведеної терапії.

Під впливом запропонованої терапії у хворих усіх підгруп (2А+, 2Б+, 2В+) покращились лейкограми крові та значно знизився рівень у сироватці гістаміну та серотоніну (табл. 5.16, 5.17).

Таблиця 5.16

Лейкограма крові хворих на САРК з тяжким перебігом захворювання до і після АСІТ у поєднанні з Поліоксидонієм

Показники	Групи хворих			Контрольна група
	2А+	2Б+	2В+	
Лейкоцити, $x10^9$/л	6,8±0,2* 8,1±0,7**	5,7±0,2* 7,2±0,7**	5,1±0,2* 7,0±0,7**	8,2±0,6
Лімфоцити, %	27,9±1,7* 32,1±1,6**	27,1±1,6* 29,2±1,7	26,8±1,6* 29,0±1,6	31,6±0,7
Нейтрофіли, %	59,3±2,7* 64,1±2,8	57,8±2,7* 60,4±2,7	56,3±2,6* 59,1±2,7	63,9±0,6
Моноцити, %	2,9±0,2 3,3±0,3	2,8±0,2 3,0±0,2	2,7±0,2 2,9±0,2	3,2±0,3
Еозинофіли, %	3,1±0,5* 1,0±0,04**	4,9±0,7* 2,4±0,9*,**	9,1±1,0* 3,9±1,1**	0,9±0,03
Базофіли, %	2,6±0,3* 1,6±0,3**	3,3±0,3* 2,2±0,3*,**	4,0±0,3* 2,5±0,3*,**	1,5±0,3

Примітки: над рисою – показники до проведення терапії, під рисою – показники після проведеної терапії, * - $p<0,05$ між показниками хворих та осіб контрольної групи; ** - $p<0,05$ між показниками до та після проведеної терапії.

Однак, відновлення зазначених показників крові до рівня осіб контрольної групи спостерігалось лише у хворих підгрупи 2А+. У підгрупі 2Б+ та 2В+ вміст еозинофілів та базофілів у крові значно ($p<0,05$) перевищував їх вміст у осіб контрольної групи (табл.5.17).

Після проведення терапії у пацієнтів усіх трьох груп спостерігалось достовірне зниження концентрації ЦІК всіх розмірів (низькомолекулярні, середньомолекулярні, високомолекулярні) до значень осіб контрольної групи та тенденція до підвищення активності комплементу (табл.5.18).

Таблиця 5.17

Рівень гістаміну, серотоніну та ДАО у хворих на САРК із тяжким перебігом захворювання до та після АСІТ у поєднані з Поліоксидонієм

Показники	Підгрупи хворих			Контрольна група
	2А+	2Б+	2В+	
Гістамін, нмоль/л	4,4±0,3* 3,6±0,3**	4,8±0,3* 3,9±0,3**	5,0±0,4* 4,1±0,4*,**	3,5±0,2
Серотонін, нг/мл	174,5±11,2 162,0±11,4	193,1±11,4* 175,5±11,6	198,4±11,4* 180,1±11,9*	160,0±10,4
ДАО, IU/ml	14,6±1,1* 17,9±1,2**	12,8±1,1* 15,9±1,2**	12,7±1,1* 15,1±1,2*	17,6±1,0

Примітки: над рисою – показники до проведення терапії, під рисою – показники після проведеної терапії, * - $p<0,05$ між показниками хворих та осіб контрольної групи; ** - $p<0,05$ між показниками до та після проведеної терапії.

У підгрупі 2А+ низькомолекулярні ЦІК знижувались у 1,76 рази, середньомолекулрні – у 1,27 рази, високомолекулярні – у 1,37 рази, у підгрупі 2Б+ відповідно у 1,83 рази, 1,33 рази, 1,54 рази, у підгрупі 2В+ - у 1,95 рази, 1,38 рази, 1,67 рази.

Таблиця 5.18

Концентрація ЦІК та активність комплементу у сироватці крові хворих на САРК із тяжким перебігом захворювання до та після АСІТ у поєднанні з Поліоксидонієм

Показники, ум.од.	Підгрупи хворих			Контрольна група
	2А+	2Б+	2В+	
	БТ+АСІТ+ Полі-оксидоній	БТ + АСІТ	БТ	
ЦІК низькомолекулярні	80,5±8,8* 45,6±3,6**	89,5±9,6* 48,9±3,9**	96,5±9,9* 49,4±3,9**	45,3±3,4

Продовження табл. 5.18

ЦІК середньомолекулярні	76,4±8,1* 60,1±2,5**	83,6±8,4* 62,4±2,7**	87,3±8,6* 62,9±2,7**	60,3±2,1
ЦІК високомолекулярні	20,0±2,1* 14,5±1,3**	24,1±2,3* 15,6±1,6**	26,7±2,7* 15,9±1,7**	14,4±1,2
Комплемент CH50	85,0±4,3 88,8±4,4	86,7±4,4 87,6±4,4	86,6±4,4 86,9±4,4	71,5±3,2

Примітки: над рисою – показники до проведення терапії, під рисою – показники після проведеної терапії, * - $p<0,05$ між показниками хворих та осіб контрольної групи; ** - $p<0,05$ між показниками до та після проведеної терапії; БТ – базисна терапія; АСІТ – алергенспецифічна імунотерапія.

Вивчення фенотипового складу лімфоцитів периферичної крові та їх бласттрансформуючої активності у РБТЛ з ФГА засвідчило, що у хворих підгрупи 2А+ показники Т-ланки імунітету декілька покращились і після терапії відповідали значенням контрольної групи осіб. У підгрупах 2Б+ і 2В+ достовірних зрушень у Т-ланці імунітету після проведеної терапії не відбувалось (табл.5.19). Залишався достовірно знижений вміст $CD3^+$ - та $CD4^+$ - клітин у периферичній крові та низька функціональна активність Т-лімфоцитів у порівнянні із групою контролю ($p<0,05$).

Таблиця 5.19

Фенотиповий склад лімфоцитів та бласттрансформуюча активність Т-лімфоцитів периферичної крові хворих на САРК з тяжким перебігом до та після АСІТ у поєднанні з Поліоксидонієм

Показники	Підгрупи хворих			Контрольна група
	2А+	2Б+	2В+	
	БТ+АСІТ+ Полі-оксидоній	БТ + АСІТ	БТ	
Лімфоцити, $x10^9$	2,0±0,11 2,0±0,11	1,9±0,11 2,0±0,11	1,9±0,11 2,0±0,11	1,8±0,11

Продовження табл. 5.19

$CD3^+$- кл.,%	65,2±3,2 69,4±3,3	60,0±3,1* 62,1±3,3*	58,3±2,9* 61,8±3,4*	69,2±2,3
$CD4^+$ - кл.,%	43,7±1,9 46,5±1,9	39,2±1,8* 40,0±1,9*	36,7±1,7* 39,1±1,9*	45,8±1,6
$CD8^+$ - кл.,%	22,4±1,4 23,6±1,4	21,9±1,3 22,2±1,4	21,8±1,3 22,2±1,4	22,9±1,1
$CD16^+$ -кл.,%	13,0±1,8 13,6±1,8	12,9±1,7 13,2±1,7	12,9±1,7 13,2±1,7	12,3±1,7
$CD22^+$ -кл.,%	24,2±1,4 24,2±1,4	24,1±1,4 24,2±1,4	23,8±1,4 24,0±1,4	22,1±1,2
РБТЛ з ФГА, %	63,9±3,9 68,5±4,0	45,6±3,5* 47,6±3,7*	41,9±3,5* 46,1±3,6*	69,5±2,5

Примітки: над рисою – показники до проведення терапії, під рисою – показники після проведеної терапії, * - $p<0,05$ між показниками хворих та осіб контрольної групи; ** - $p<0,05$ між показниками до та після проведеної терапії; БТ – базисна терапія; АСІТ – алергенспецифічна імунотерапія.

У фагоцитарній ланці імунітету у хворих підгрупи 2А+ після закінчення імунотерапії спостерігалось повне відновлення показників ФЧ, ФІ та НСТст. У підгрупах 2Б+ і 2В+ покращення цих показників було менш значимим (табл.5.20).

Таблиця 5.20

Показники фагоцитарної ланки імунітету хворих на САРК з тяжким перебігом захворювання до та після АСІТ у поєднанні з Поліоксидонієм

Показники	Підгрупи хворих			Контрольна група
	2А+	2Б+	2В+	
	БТ+АСІТ+ Полі-оксидоній	БТ + АСІТ	БТ	
ФЧ, %	49,3±2,7* 61,9±2,9**	42,2±2,7* 50,9±2,9**,*	42,0±2,7* 47,3±2,9*	60,5±2,5

Продовження табл. 5.20

ФІ	2,4±0,3* 3,9±0,4**	2,0±0,2* 3,0±0,2*,**	1,9±0,2* 2,0±0,3*	3,7±0,4
НСТ, сп.	7,0±1,8 7,0±1,8	6,9±1,8 7,0±1,8	6,9±1,8 7,0±1,8	6,3±1,8
НСТ, ст.	11,9±1,5* 16,0±1,6**	10,1±1,4* 12,6±1,5	10,6±1,3* 11,1±1,5*,**	15,8±1,4

Примітки: над рисою – показники до проведення терапії, під рисою – показники після проведеної терапії, * - $p<0,05$ між показниками хворих та осіб контрольної групи; ** - $p<0,05$ між показниками до та після проведеної терапії; БТ – базисна терапія; АСІТ – алергенспецифічна імунотерапія.

У підгрупі 2А+ ФЧ зростало у 1,25 рази, ФІ – у 1,62 рази, НСТ ст. у 1,34 рази. У підгрупі 2Б+ ФЧ - у 1,20 рази, ФІ – у 1,50 рази, НСТ ст. – у 1,24 рази. У підгрупі 2В+ відповідно у 1,12 рази, 1,05 рази, 1,04 рази. Серед вивчених показників тільки між хворими підгрупи 2А+ та групою здорових осіб достовірних відмінностей не спостерігалось ($p>0,05$).

У цитокіновій мережі усіх трьох підгруп 2А+, 2Б+, 2В+ після проведеної імунотерапії спостерігалась виражена тенденція до нормалізації рівня усіх вивчених цитокінів (табл.5.21). У всіх групах хворих відбувалось зниження концентрації у периферичній крові прозапальних цитокінів. У підгрупі 2А+ ІЛ-1 знизився у 1,24 рази, ІЛ-6 – у 1,19 рази, ФНПα – у 1,36 рази; у підгрупі 2Б+ відповідно у 1,24 рази, 1,19 рази, 1,22 рази; у підгрупі 2В+ - у 1,25 рази, 1,19 рази, 1,23 рази. Однак, тільки у підгрупі 2А+ ці показники достовірно не відрізнялись від показників осіб контрольної групи.

У підгрупах 2Б+ і 2В+ рівень ІЛ-1 і ФНПα був достовірно вищим значень осіб контрольної групи ($p<0,05$). Під впливом терапії рівень ІЛ-12 у підгрупі 2А+ зростав у 1,18 рази, у підгрупі 2Б+ - у 1,27 рази, у підгрупі 2В+ - у 1,25 рази, рівень ІЛ-18 – відповідно у підгрупах у 1,34 рази, 1,31 рази, 1,27 рази, рівень ІНФγ – відповідно у 1,09 рази, 1,12 рази, 1,12 разf. Слід зазначити, що ІЛ-12 та ІЛ-18 є активаторами у Т-клітинній ланці імунітету та його розвитку по Th1 напряму.

Паралельно відбувалось зниження ІЛ-4 та ІЛ-13, які сприяють розвитку імунної реакції по Th2-типу і продукції антитіл класу IgE. ІЛ-4 у підгрупі 2А+ після проведення імунотерапії знижувався у 1,15 рази, у групі 2Б+ - у 1,19 рази, у підгрупі 2В+ - у 1,20 рази, ІЛ-13 – у всіх трьох підгрупах знизився у 1,07 рази. У підгрупі 2А+ спостерігалось повне відновлення співвідношення ІЛ4/ІНФγ, який після проведення імунотерапії складав 3,4±0,3, у контрольній групі осіб – 3,0±0,2 (p>0,05).

Таблиця 5.21

Рівень цитокінів у сироватці крові хворих на САРК з тяжким перебігом захворювання до та після АСІТ у поєднанні з Поліоксидонієм

Показники, пг/мл	Підгрупи хворих			Контрольна група
	2А+	2Б+	2В+	
	БТ+АСІТ+ Полі-оксидоній	БТ + АСІТ	БТ	
ІЛ-1β	48,0±4,1* 38,5±3,9**	57,2±4,4* 46,1±4,6*,**	59,4±4,4* 47,5±4,7*,**	34,2±3,4
ІЛ-4	32,1±3,3* 27,8±3,3	36,4±3,4* 30,3±3,4	37,3±3,4* 30,9±3,4	26,4±2,3
ІЛ-6	56,2±5,4* 47,0±4,9	59,7±5,5* 50,1±5,5	61,9±5,5* 51,6±5,5	44,6±3,9
ІЛ-10	1,8±0,18 1,9±0,18	1,6±0,16* 1,8±0,18	1,6±0,16* 1,8±0,18	2,0±0,12
ІЛ-12	26,6±2,6 31,6±3,6	24,1±2,5* 30,8±3,3**	24,0±2,5* 30,1±3,3**	31,4±3,6
ІЛ-13	43,5±2,8 40,3±2,9	45,6±2,8 42,6±2,9	45,8±2,8 42,6±2,9	40,2±2,3
ІЛ-18	202,4±12,9* 271,4±15,7**	190,4±12,6* 249,9±13,7**	189,3±12,7* 241,7±13,7**	267,1±12,6
ФНПα	32,9±3,5* 24,1±2,5**	37,0±3,8* 30,2±3,2*	38,2±3,9* 30,9±3,3*	23,7±2,1
ІНФγ	7,3±0,7* 8,0±0,8	6,5±0,7* 7,3±0,7*	6,3±0,6* 7,1±0,7*	8,8±0,6
ІЛ-4/ІНФγ	4,9±0,5* 3,4±0,3**	5,6±0,6* 4,1±0,4*,**	5,9±0,6* 4,3±0,4*,**	3,0±0,2

Примітки: над рисою – показники до проведення терапії, під рисою – показники після проведеної терапії, * - $p<0,05$ між показниками хворих та осіб контрольної групи; ** - $p<0,05$ між показниками до та після проведеної терапії; БТ – базисна терапія; АСІТ – алергенспецифічна імунотерапія.

У підгрупах 2Б+ та 2В+ спостерігалась тенденція до нормалізації цього показника, але після проведення імунотерапії він залишався достовірно відмінним від осіб контрольної групи. У підгрупі 2Б+ він дорівнював 4,1±0,4, у підгрупі 2В+ - 4,3±0,4, у контрольній групі він дорівнював 3,0±0,2 ($p<0,05$).

Висновки до розділу 5

Узагальнюючи дані отримані у серії досліджень, можна констатувати, що застосування на другому етапі АСІТ у поєднанні з неспецифічним імуномодулятором Поліоксидонієм дозволяє у підгрупі 2А, де на попередньому етапі пацієнти отримували АСІТ у поєднанні з Імодином, у повній мірі відновити імунореактивність організму, знизити до рівня показників осіб контрольної групи рівень загального та специфічного IgE, стимулювати виробітку блокуючих алергенспецифічних IgG-антитіл, знизити до рівня здорових осіб концентрацію ЦІК усіх розмірів, відновити не відкориговану на першому етапі функціональну активність фагоцитарної ланки імунітету, відновити баланс у цитокіновій мережі, співвідношенні між ІЛ-4 та ІНФγ, знизити до значень норми рівень прозапальних цитокінів у крові.

Слід зазначити, що застосування тільки АСІТ у поєднанні з Поліоксидонієм без попереднього застосування АСІТ у поєднанні з Імодином не дозволяє у повній мірі скорегувати імунні розлади, які спостерігаються у хворих на САРК з тяжким перебігом захворювання.

Матеріали даного розділу представлено у публікаціях [88, 89, 91, 93, 94, 95, 96, 97, 171, 176].

РОЗДІЛ 6
ВПЛИВ АСІТ ТА АСІТ У ПОЄДНАННІ З ІМОДИНОМ ТА ПОЛІОКСИДОНІЄМ НА КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ СЕЗОННОГО АЛЕРГІЧНОГО РИНОКОН'ЮНКТИВІТУ У ХВОРИХ ІЗ СЕРЕДНЬОТЯЖКИМ ТА ТЯЖКИМ ПЕРЕБІГОМ

Динаміка клінічних симптомів у хворих підгрупи 1А до та після проведеної терапії представлена у табл.6.1.

Як бачимо з даних таблиці 6.1 у групі хворих на САРК із середньотяжким перебігом, які отримували поряд з базисною терапію АСІТ у поєднанні з Імодином, запропонована схема терапії здатна з високою ефективністю нівелювати основний комплекс симптомів САРК.

Це досягається у результаті комплексного терапевтичного ефекту за антиалергічною, протизапальною та імуномодулюючою дією.

Також потрібно відмітити, що дана схема терапії не в повній мірі здатна нівелювати зміни з боку загальної симптоматики: слабкість – 2 (10 %), підвищена стомлюваність – 1 (5 %), підвищена роздратованість – 2 (10 %), головний біль – 1 (5 %), з боку серцево-судинної системи – тахікардія – 2 (10 %), порушення сну – 3 (15 %), що залежить у більшій мірі від наявної супутньої патології (табл. 6.1).

Як видно із даних таблиці 6.2 у підгрупі 1Б хворих на САРК із середньотяжким перебігом, що отримували базисну терапію та АСІТ, має місце не повний контроль основних симптомів: закладеність носу – 3 (15,0 %), свербіж в області носу – 2 (10,0 %), водянисті виділення з носу – 3 (15,0 %), сльозотеча – 4 (20 %), печіння в області очей – 3 (15 %), гіперемія повік – 4 (20 %), та мало впливала на загальні симптоми: слабкість – 5 (25 %), підвищена стомлюваність – 3 (15 %), підвищена роздратованість - (20 %), занепокоєння – 3 (15 %), головний біль – 1 (5 %), тахікардія – 3 (15 %), порушення сну – 4 (20 %).

Таблиця 6.1

Динаміка клінічних симптомів хворих підгрупи 1А на САРК з середньотяжким перебігом захворювання до і після проведеної терапії

Клінічні симптоми	Час проведення дослідження	Хворі підгрупи 1А, n=20	
		абс.	%
1	2	3	4
Закладеність носу	до	11	55
	після	0	0
Свербіж в області носу	до	13	65
	після	0	0
Водянисті виділення з носу	до	15	75
	після	0	0
Багаторазове чхання	до	8	40
	після	0	0
Зниження нюху	до	5	25
	після	0	0
Аносмія	до	2	10
	після	0	0
Сльозотеча	до	9	45
	після	0	0
Печіння в області очей	до	12	60
	після	0	0
Свербіж у області повік	до	8	30
	після	0	0
Гіперемія повік	до	12	60
	після	0	0

Продовження табл. 6.1

1	2	3	4
Слабкість	до	5	25
	після	0	0
Підвищена стомлюваність	до	4	20
	після	1	5
Підвищена роздратованість	до	5	25
	після	2	10
Занепокоєння	до	3	15
	після	0	0
Головний біль	до	3	15
	після	1	5
Тахікардія	до	6	30
	після	2	10
Порушення сну	до	5	25
	після	3	15

*Таблиця 6.*2

Динаміка клінічних симптомів хворих підгрупи 1Б на САРК із середньотяжким перебігом захворювання до і після проведеної терапії

Клінічні симптоми	Час проведення дослідження	Хворі підгрупи 1Б, n=20	
		абс.	%
1	2	3	4
Закладеність носу	до	12	60,0
	після	3	15,0
Свербіж в області носу	до	14	70,0
	після	2	10,0
Водянисті виділення з носу	до	13	65,0
	після	3	15,0

Продовження таблиці 6.2

1	2	3	4
Багаторазове чхання	до	6	30,0
	після	0	0
Зниження нюху	до	4	20,0
	після	0	0
Аносмія	до	3	15,0
	після	1	5,0
Сльозотеча	до	8	40,0
	після	4	20,0
Печіння в області очей	до	13	65,0
	після	3	15,0
Свербіж у області повік	до	8	40,0
	після	2	10,0
Гіперемія повік	до	11	55,0
	після	4	20,0
Слабкість	до	7	35,0
	після	5	25,0
Підвищена стомлюваність	до	5	25
	після	3	15
Підвищена роздратованість	до	7	35
	після	4	20
Занепокоєння	до	4	20
	після	3	15
Головний біль	до	4	20
	після	1	5
Тахікардія	до	7	35
	після	3	15
Порушення сну	до	6	30
	після	4	20

У підгрупі 1В хворих на САРК із середньотяжким перебігом, що отримували тільки базисну терапію зберігалось більшість симптомів САРК: закладеність носу – 9 (50,0 %), свербіж в області носу – 8 (44,4 %), водянисті виділення з носу – 7 (38,9 %), багаторазове чхання – 5 (27,8 %), печіння в області очей – 6 (33,3 %), свербіж в області повік – 2 (11,1 %), а також ряд загальних симптомів: слабкість – 4 (22,2 %), підвищена стомлюваність – 3 (16,7 %), підвищена роздратованість – 5 (27,8 %), занепокоєння – 2 (11,1 %), головний біль – 2 (11,1 %), тахікардія – 4 (22,2 %), порушення сну – 5 (27,8 %) (табл. 6.3).

Таблиця 6.3

Динаміка клінічних симптомів хворих підгрупи 1В на САРК з середньотяжким перебігом захворювання до і після проведеної терапії

Клінічні симптоми	Час проведення дослідження	Хворі підгрупи 1В, n=18	
		абс.	%
1	2	3	4
Закладеність носу	до	15	83,3
	після	9	50,0
Свербіж в області носу	до	16	88,9
	після	8	44,4
Водянисті виділення з носу	до	14	77,8
	після	7	38,9
Багаторазове чхання	до	8	44,4
	після	5	27,8
Зниження нюху	до	4	22,2
	після	2	11,1
Аносмія	до	2	11,1
	після	0	0
Сльозотеча	до	9	50,0
	після	0	0

Продовження таблиці 6.3

1	2	3	4
Печіння в області очей	до	12	66,7
	після	6	33,3
Свербіж у області повік	до	8	44,4
	після	2	11,1
Гіперемія повік	до	13	72,2
	після	0	0
Слабкість	до	6	33,3
	після	4	22,2
Підвищена стомлюваність	до	5	27,8
	після	3	16,7
Підвищена роздратованість	до	7	38,9
	після	5	27,8
Занепокоєння	до	4	22,2
	після	2	11,1
Головний біль	до	4	22,2
	після	2	11,1
Тахікардія	до	7	38,9
	після	4	22,2
Порушення сну	до	7	38,9
	після	5	27,8

Динаміка клінічних симптомів хворих на САРК з тяжким перебігом до та після проведеної терапії представлена у таблицях 6.4 – 6.6.

Як видно з даних таблиці 6.4, запропонована схема терапії у групі 2А нівелювала не в повній мірі комплекс симптомів САРК. Після проведеної терапії зберігалась закладеність носу – 3 (13,6 %), свербіж в області носу – 2 (9,1 %), водянисті виділення з носу 2 (9,1 %), печіння в області очей – 2 (9,1 %), свербіж в області повік – 3(13,6 %), гіперемія повік – 2 (9,1 %). Збереження ряду загально клінічних симптомів: слабкість – 5 (22,7 %),

підвищена стомлюваність – 7 (31,8 %), підвищена роздратованість – 11 (50,0 %), занепокоєння – 5 (22,7 %), головний біль – 4 (18,2 %), тахікардія – 9 (40,9 %), порушення сну – 11 (50,0 %).

Таблиця 6.4

Динаміка клінічних симптомів хворих підгрупи 2А на САРК з тяжким перебігом захворювання до і після проведеної терапії

Клінічні симптоми	Час проведення дослідження	Хворі підгрупи 2А, n=22	
		абс.	%
1	2	3	4
Закладеність носу	до	19	86,4
	після	3	13,6
Свербіж в області носу	до	17	77,3
	після	2	9,1
Водянисті виділення з носу	до	16	72,7
	після	5	22,7
Багаторазове чхання	до	10	45,5
	після	2	9,1
Зниження нюху	до	9	41,0
	після	4	18,2
Аносмія	до	8	36,4
	після	3	13,6
Сльозотеча	до	15	68,2
	після	3	13,6
Печіння в області очей	до	19	86,4
	після	4	18,2
Свербіж у області повік	до	17	77,3
	після	3	13,6
Гіперемія повік	до	19	86,4
	після	2	9,1

Продовження таблиці 6.4

1	2	3	4
Слабкість	до	16	72,7
	після	7	31,8
Підвищена стомлюваність	до	18	81,8
	після	7	31,8
Підвищена роздратованість	до	14	63,6
	після	11	50,0
Занепокоєння	до	12	54,5
	після	5	22,7
Головний біль	до	12	54,5
	після	4	18,2
Тахікардія	до	16	72,7
	після	9	40,9
Порушення сну	до	15	68,2
	після	11	50,0

Аналізуючи симптоми хворих 2Б підгрупи, які наведено у таблиці 6.5, має місце збереження закладеності носу – 5 (25,0 %), свербіж в області носу – 4 (20,0 %), зниження нюху – 4 (20,0 %), свербіж в області повік – 5 (25,0 %), водянисті виділення з носу – 5 (25,0 %), багаторазове чхання – 6 (30,0 %), зниження нюху – 4 (20,0 %), аносмія – 3 (15,0 %), сльозотеча – 7 (35,0 %), печіння в області очей – 4 (20,0 %), а також ряд загальних симптомів: слабкість – 6 (30,0 %), підвищена стомлюваність – 7 (35,0 %), підвищена роздратованість – 12 (60,0 %), занепокоєння – 6 (30,0 %), головний біль – 7 (35,0 %), тахікардія – 10 (50,0 %), порушення сну – 12 (60,0 %).

Таблиця 6.5

Динаміка клінічних симптомів хворих підгрупи 2Б на САРК з тяжким перебігом захворювання до і після проведеної терапії

Клінічні симптоми	Час проведення дослідження	Хворі підгрупи 2Б, n=20	
		абс.	%
1	2	3	4
Закладеність носу	до	18	90,0
	після	5	25,0
Свербіж в області носу	до	16	80,0
	після	4	20,0
Водянисті виділення з носу	до	15	75,0
	після	5	25,0
Багаторазове чхання	до	9	45,0
	після	6	30,0
Зниження нюху	до	10	50,0
	після	4	20,0
Аносмія	до	11	55,0
	після	3	15,0
Сльозотеча	до	16	80,0
	після	7	35,0
Печіння в області очей	до	17	85,0
	після	4	20,0
Свербіж у області повік	до	16	80,0
	після	2	10,0
Гіперемія повік	до	18	90,0
	після	1	4,5
Слабкість	до	16	80,0
	після	6	30,0

Продовження табл. 6.5

1	2	3	4
Підвищена стомлюваність	до	17	85,0
	після	7	35,0
Підвищена роздратованість	до	15	75,0
	після	12	60,0
Занепокоєння	до	12	60,0
	після	6	36,0
Головний біль	до	8	40,0
	після	7	35,0
Тахікардія	до	17	85,0
	після	10	50,0
Порушення сну	до	16	80,0
	після	12	60,0

Дані підгрупи хворих на САРК з тяжким перебігом захворювання, які отримували тільки базисну терапію (підгрупа 2В) на І етапі представлені у табл. 6.6. З даних таблиці 6.6 бачимо, що має місце збереження закладеності носу – 9 (45,0 %), свербіжу в області носу – 12 (60,0 %), водянисті виділення з носу – 11 (55,0 %), зниження нюху – 8 (40,0 %), аносмія – 4 (20,0 %), свербіж в області повік – 8 (40,0 %), печіння в області очей – 9 (45,0 %), свербіж у області повік – 8 (40,0 %), гіперемія повік – 7 (35,0 %). Збереження даних симптомів можна трактувати як неповний контроль базисної терапії даного захворювання. З боку загальної симптоматики також зберігається: слабкість – 8 (40,0 %), підвищена стомлюваність – 9 (45,0 %), підвищена роздратованість – 11 (55,0 %), занепокоєння – 7 (35,0 %), головний біль – 8 (40,0 %), тахікардія – 11 (70,0 %), порушення сну – 13 (65,0 %).

Таблиця 6.6

Динаміка клінічних симптомів хворих підгрупи 2В на САРК з тяжким перебігом захворювання до і після проведеної терапії

Клінічні симптоми	Час проведення дослідження	Хворі підгрупи 2В, n=20	
		абс.	%
1	2	3	4
Закладеність носу	до	19	95,0
	після	9	45,0
Свербіж в області носу	до	17	85,0
	після	12	60,0
Водянисті виділення з носу	до	18	90,0
	після	11	55,0
Багаторазове чхання	до	16	80,0
	після	9	45,0
Зниження нюху	до	15	75,0
	після	8	40,0
Аносмія	до	8	45,0
	після	4	20,0
Сльозотеча	до	16	80,0
	після	9	45,0
Печіння в області очей	до	17	85,0
	після	9	45,0
Свербіж у області повік	до	17	85,0
	після	8	40,0
Гіперемія повік	до	15	75,0
	після	7	35,0
Слабкість	до	16	80,0
	після	8	40,0
Підвищена стомлюваність	до	15	75,0
	після	9	45,0

Продовження табл. 6.6

1	2	3	4
Підвищена роздратованість	до	13	65,0
	після	11	55,0
Занепокоєння	до	9	45,0
	після	7	35,0
Головний біль	до	10	50,0
	після	8	40,0
Тахікардія	до	16	80,0
	після	14	70,0
Порушення сну	до	17	85,0
	після	13	65,0

Як видно з представлених даних І етап проведеної терапії (БТ + Імодин + АСІТ) не в повній мірі здатний контролювати клінічну симптоматику захворювання у пацієнтів з тяжким перебігом САРК (табл.6.4 – 6.6).

У зв'язку з цим у хворих на САРК з тяжким перебігом захворювання було проведено ІІ етап терапії, при якому поряд з базисною терапією та АСІТ використовували імуномодулятор Поліоксидоній, що впиває на відновлення функціональної активності макрофагів (ІІ етап).

Дані хворих на САРК з тяжким перебігом захворювання, які отримували базисну терапію та АСІТ у поєднанні з імуномодулятором Поліоксидоній підгрупи 2А+ (ІІ етап терапії) представлено у табл. 6.7. Аналізуючи симптоми хворих даної підгрупи, які наведено у таблиці 6.7, має місце контроль симптомів САРК. Звертає на себе увагу збереження низки загальних симптомів: слабкість – 2 (9,1 %), підвищена стомлюваність – 3 (13,6 %), підвищена роздратованість – 6 (27,3 %), занепокоєння – 2 (9,1 %), головний біль – 2 (9,1 %), тахікардія – 5 (22,7 %), порушення сну – 6 (27,3 %).

Таблиця 6.7

Динаміка клінічних симптомів хворих підгрупи 2А+ на САРК з тяжким перебігом захворювання до і після проведеної терапії

Клінічні симптоми	Час проведення дослідження	Хворі підгрупи 2А+, n=22	
		абс.	%
1	2	3	4
Закладеність носу	до	3	13,6
	після	0	0
Свербіж в області носу	до	2	9,1
	після	0	0
Водянисті виділення з носу	до	5	22,7
	після	0	0
Багаторазове чхання	до	3	13,6
	після	0	0
Зниження нюху	до	4	18,2
	після	0	0
Аносмія	до	3	13,6
	після	0	0
Сльозотеча	до	3	13,6
	після	0	0
Печіння в області очей	до	4	18,2
	після	0	0
Свербіж у області повік	до	3	13,6
	після	0	0
Гіперемія повік	до	4	18,2
	після	0	0
Слабкість	до	7	31,8
	після	2	9,1
Підвищена стомлюваність	до	8	36,4
	після	3	13,6

Продовження табл. 6.7

1	2	3	4
Підвищена роздратованість	до	11	50,0
	після	6	27,3
Занепокоєння	до	5	22,7
	після	2	9,1
Головний біль	до	4	18,2
	після	2	9,1
Тахікардія	до	9	40,9
	після	5	22,7
Порушення сну	до	12	54,5
	після	6	27,3

Аналізуючи симптоми хворих 2 Б+ підгрупи, які наведено у таблиці 6.8, має місце не повний контроль симптомів САРК. Проведена терапія не в повній мірі контролює загальні симптоми: слабкість – 4 (20,0 %), підвищена стомлюваність – 4 (20,0 %), підвищена роздратованість – 6 (30,0 %), занепокоєння – 3 (15,0 %), головний біль – 3 (15,0 %), тахікардія – 6 (30,0 %), порушення сну – 5 (25,0 %).

Таблиця 6.8

Динаміка клінічних симптомів хворих підгрупи 2Б+ на САРК з тяжким перебігом захворювання до і після проведеної терапії

Клінічні симптоми	Час проведення дослідження	Хворі підгрупи 2Б+, n=20	
		абс.	%
1	2	3	4
Закладеність носу	до	5	25,0
	після	2	10,0
Свербіж в області носу	до	4	20,0
	після	2	10,0

Продовження табл. 6.8

1	2	3	4
Водянисті виділення з носу	до	5	25,0
	після	2	15,0
Багаторазове чхання	до	6	30,0
	після	2	10,0
Зниження нюху	до	4	20,0
	після	1	5,0
Аносмія	до	3	15,0
	після	0	0
Сльозотеча	до	7	35,0
	після	3	15,0
Печіння в області очей	до	4	20,0
	після	0	0
Свербіж у області повік	до	4	20,0
	після	2	10,0
Гіперемія повік	до	5	25,0
	після	2	10,0
Слабкість	до	7	35,0
	після	4	20,0
Підвищена стомлюваність	до	9	45,0
	після	4	20,0
Підвищена роздратованість	до	12	60,0
	після	6	30,0
Занепокоєння	до	7	35,0
	після	3	15,0
Головний біль	до	7	35,0
	після	3	15,0
Тахікардія	до	10	50,0
	після	6	30,0
Порушення сну	до	12	60,0
	після	5	25,0

Дані підгрупи 2В+ (ІІ етап терапії) представлено у табл. 6.9. Аналізуючи симптоми хворих даної підгрупи, які наведено у таблиці 6.9, має місце не повний контроль симптомів САРК. Дана схема терапії також не в повній мірі контролює низку загальних симптомів: слабкість – 4 (20,0 %), підвищена стомлюваність – 3 (15,0 %), підвищена роздратованість – 5 (25,0 %), занепокоєння – 3 (15,0 %), головний біль – 6 (30,0 %), тахікардія – 6 (30,0 %), порушення сну – 6 (30,0 %).

Таблиця 6.9

Динаміка клінічних симптомів хворих підгрупи 2В+ на САРК з тяжким перебігом захворювання до і після проведеної терапії

Клінічні симптоми	Час проведення дослідження	Хворі підгрупи 2В+, n=20	
		абс.	%
1	2	3	4
Закладеність носу	до	9	45,0
	після	3	15,0
Свербіж в області носу	до	12	60,0
	після	3	15,0
Водянисті виділення з носу	до	11	55,0
	після	2	10,0
Багаторазове чхання	до	9	45,0
	після	2	10,0
Зниження нюху	до	8	40,0
	після	2	10,0
Аносмія	до	7	35,0
	після	1	5,0
Сльозотеча	до	9	45,0
	після	2	10,0
Печіння в області очей	до	14	70,0
	після	3	15,0
Свербіж у області повік	до	8	40,0
	після	2	10,0

Продовження табл.6.9

1	2	3	4
Гіперемія повік	до	10	50,0
	після	1	5,0
Слабкість	до	8	40,0
	після	4	20,0
Підвищена стомлюваність	до	9	45,0
	після	3	15,0
Підвищена роздратованість	до	11	55,0
	після	5	25,0
Занепокоєння	до	7	35,0
	після	3	15,0
Головний біль	до	8	40,0
	після	6	30,0
Тахікардія	до	14	70,0
	після	6	30,0
Порушення сну	до	13	65,0
	після	6	30,0

Аналізуючи отримані дані можна констатувати, що включення на ІІ етапі в комплексне лікування Поліоксидонію дозволяє у всіх групах хворих (2А+, 2Б+, 2В+) покращити клінічний перебіг захворювання, а у підгрупі 2А+ у повній мірі відновити клінічний статус пацієнтів.

Висновки до розділу 6

Таким чином, застосована комбінована схема терапії, що містить імуномодулятори Імодин та Поліоксидоній не тільки компенсує, але й перевищує фармакологічний потенціал базисної терапії, що призводить до посилення контролю симптомів захворювання, нормалізації лабораторних показників, покращення якості життя, мінімізації ризику виникнення побічних ефектів, що робить можливим досягнення тривалої клінічної ремісії захворювання.

Матеріали даного розділу представлено у публікаціях [88, 89, 91, 93, 94, 95, 96, 97].

РОЗДІЛ 7
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ

У сучасних умовах в усьому світі, в тому числі і в Україні простежується безперервне збільшення зростання кількості захворюваності та тяжкості перебігу алергічного риніту, від 40 до 70 % випадків ця важка патологія супроводжується сенсибілізацією до пилку амброзії. Алергічний риніт з сенсибілізацією до пилку амброзії - це патологія, яка за своїм характером імунологічних порушень значно погіршує традиційне лікування хворих на алергічний риніт, сенсибілізованих до пилку інших рослин. Існує значна кількість "пускових механізмів", які викликають змінені імунологічні реакції, в них беруть участь різні типи клітин крові і біологічно активних чинників, у хворих ці механізми також порушені, що обумовлює в патогенетичному плані прогресування алергічного риніту.

Дослідження останніх років показали, що симптоми сенсибілізації являються причинними алергенами, і як правило, з'являються одночасно з симптомами, які супроводжують зміни у шлунково-кишковому тракті і залишаються після одужання, загострюючись при наступній атаці алергічного риніту.

Багато авторів припускають наступні варіанти взаємодії алергії та інфекції при алергічному риніті – це інфікування вірусами шлунково-кишкового тракту, наявність перехресних алергенів, що призводить до формування імунологічної недостатності, механізми якої викликають загострення алергічного риніту.

Дана патогенетична ситуація полегшує проникнення у тканини неінфекційних алергенів, при цьому інфекція виступає як провідник неінфекційної сенсибілізації.

Різноманітність взаємин запальних і істинних алергічних процесів призводить до складної патогенетичної картини алергічного риніту, в якій провідну роль несе імунна система організму.

З огляду на важливу роль імунної системи у патогенезі алергічного риніту, велике місце у вирішенні зазначеної проблеми належить питанням сучасної діагностики і методів алергенспецифічної імунотерапії (АСІТ). Нові технології в алергології дозволяють не тільки виявляти специфічні антитіла, а й виявляти структуру алергенних протеїнів, які винні в сенсибілізації організму до тих чи інших алергенів.

Так, нова технологія допоможе в стандартизації алергенних препаратів, дозволить кількісно виявити основні і мінорні алергени. Метод класичного підшкірного введення причинного алергену довів свою ефективність, зручність методики як для лікаря, так і для пацієнта, але вимагає подальших досліджень. Нові розробки з використанням рекомбінантних алергенів дозволили розробити нову концепцію алергендіагностики - молекулярну діагностику. Мало вивчені питання імуномодуляції, порушень загального і локального імунного статусу, міжклітинної кооперації, питання генетичної схильності і відповідно до цього розвитку відповідної алергопатології, неминуче виникає на певному етапі розвитку захворювання і в значній мірі є фактором, який призводить до прогресування захворювання.

Для успішного проведення лікувальних заходів, спрямованих на поліпшення функціонування імунної системи, потрібно чітко визначити роль окремих її ланок в розвитку запального та алергічного процесів, встановити чіткі критерії функціональних порушень та кількісних показників в імунній системі, що дозволить визначити різні репрезентативні групи хворих на алергічний риніт для подальшої специфічної і неспецифічної імунотерапії.

При алергічному риніті мікробні агенти надходять в організм переважно через дихальні шляхи та систему травлення, внаслідок чого імунна відповідь на ці антигени зазнає значної модифікації з боку шлунково-кишкового тракту, його лімфоїдного апарату.

Оскільки, вираженість імунної елімінації етіологічного чинника відіграє важливу роль у долі захворювання, то звідси ясно випливає і

ймовірна суттєвість на тлі АСІТ імунорегуляція для корекції патологічного процесу.

Нами отримані переконливі докази наявності порушень імунологічної реактивності при сезонному алергічному риніті, виявляються Т-клітинним імунодефіцитом, дисфункцією В-ланки імунітету, пригніченням неспецифічних факторів захисту.

Підвищення гістаміну і окису азоту, які синтезуються кишковими бактеріями, призводить не тільки до порушення перистальтики, але є причиною додаткової алергізації організму, особливо при сенсибілізації до пилку амброзії. Це питання вимагає подальшого вивчення, так як мікроорганізми кишечника впливають на системну і локальну імунну відповідь. При цьому збільшується кількість Т- і В-лімфоцитів, виникає дисбаланс в системі цитокінів.

Перебіг алергічного риніту залежить від здатності організму адекватно реагувати на фактори, що ушкоджують, такі як інфекція, техногенні, непереносимість харчових продуктів та інші навантаження. У доступній нам літературі мало робіт, що стосуються комплексних досліджень взаємозв'язків і взаємозалежностей різних ланок імунної системи та цитокінів на фоні генетичної схильності, що передбачає різні імунологічні показники при різному ступені активності алергологічного процесу при алергічному риніті, що вимагає сучасного алгоритму відбору пацієнтів для специфічної і неспецифічної імунотерапії. Виявлення порушень кількісного і функціонального стану клітинних, гуморальних і неспецифічних факторів імунітету, цитокінового профілю при алергічному риніті дає можливість використання імунологічних і молекулярних досліджень в якості додаткової діагностики, прогнозування перебігу зазначеного захворювання, оцінити активність і спрямованість запального і алергічного процесів, і, таким чином, сприяти повному одужанню хворих.

Порушення стану імунної системи при сезонному алергічному риніті вимагає застосування на ряду з базисною терапією і імунокорегуючих препаратів.

В даний час імунотропні препарати становлять досить велику, але, недостатньо вивчену область, в якій можуть бути виявлені нові можливості коригуючих впливів на загальний і локальний імунітет. В наших дослідженнях враховано багатогранну дію на організм людини, зумовлене особливостями хімічної структури молекули препарату «Імодин».

Препарат «Імодин» відноситься до імунотропних препаратів, до складу якого входять низькомолекулярні речовина, які отримано з діалізату лейкоцитів периферичної крові. Засіб містить біологічно активні речовини, які здатні нормалізувати специфічний клітинний імунітет. Активні речовини, які входять до складу препарату «Імодин» впливають на проліферацію і диференціацію різних видів клітин, тобто до стадії дозрівання, коли вони здатні функціонувати.

Перспективним є використання молекулярного методу діагностики алергологічних захворювань з метою виявлення основних мажорних і допоміжних мінорних алергенів для грамотного використання АСІТ мажорними алергенами і виключення з процедури АСІТ лікування алергенами мінорними.

Був використаний прилад для in vitro діагностики алергій та аутоімунітету IMMUNOCAP 100Є (виробник: Phadia AB – Sweden) - об'єктивний тест, який базується на аналізі крові, для застосування якісного аналізу на наявність у пацієнта алергії. Панель дозволяє з високою достовірністю підтвердити або заперечити алергічну природу респіраторних захворювань і може служити об'єктивним і достовірним тестом на першому етапі алергодіагностики. Цей тест розроблений для диференційної діагностики між атопічними і неатопічними захворюваннями, включає у собі основні інгаляційні алергени. Використовується комбінація тестів, які дозволяють дати відповідь "Так" або "Ні". Численні багатоцентрові клінічні

випробування підтвердили його високу точність. Чутливість тесту становить 93 %, а специфічність – 89 %.

Таким чином, вивчення закономірностей змін системного та локального імунітету і залежність від стану прозапальних і протизапальних цитокінів, їх взаємодія зі специфічними проявами імунітету, використання сучасної молекулярної діагностики для визначення мажорних і мінорних алергенів у хворих на алергічний риніт з метою обґрунтування застосування імуномодуляції, алергенспецифічної імунотерапії є новим напрямком в розвитку імунокоригуючої терапії, що має велике науково-практичне і теоретичне значення. Аналіз вищевикладеного матеріалу, показує необхідність проведення наукових досліджень, що складають предмет даної роботи і обґрунтовує її актуальність.

Метою даної роботи було визначення ефективності застосування неспецифічної та алергенспецифічної імунотерапії у корекції імунних розладів хворих на сезонний алергічний ринокон'юнктивіт (САРК) до пилку амброзії.

Причинними факторами виникнення САР традиційно прийнято вважати пилкові та грибкові алергени, поширеність яких має певну сезонність, але в даний час особливу злоякісність набуває пилок амброзії. Варто зауважити, що на даний момент налічується близько 700 класифікованих алергенів пилку.

За результатами аналізу проведених досліджень було встановлено, що для всіх міст України характерна переважно літньо-осіння хвиля алергозапилення. У чотирьох з досліджуваних міст (Дніпро, Донецьк, Одеса, Київ) основним компонентом пилкового дощу сезону були пилкові частинки амброзії. У Дніпрі зерна Ambrosia становили більше половини річної пилкової навантаження - 59 і 57 % відповідно. У Києві амброзія посіла другу позицію, у Вінниці - сьому позицію. Іншими пилковопродуцентами літньо-осінньої хвилі, займали провідні позиції в паліноспектрі міст, кропива собача (*Urticadioica*), група роду щириця/родини лободові

(*Amaranthus/Chenopodiaceae*), полин (*Artemisia*), які мають перехресні алергени з амброзією.

Але далеко не завжди найпоширеніший пилок в регіоні є найбільш частою причиною виникнення пилкової алергії. Серед хворих з АЗ сенсибілізацію до пилкових алергенів реєструють у 30 – 70 % випадків, але етіологічна значимість окремих груп пилкових алергенів у механізмі розвитку захворювання нерівнозначна. Так, для того щоб пилок конкретної рослини міг викликати алергічну реакцію, він повинен володіти наступними властивостями: належати до повітрянозапилюванним рослинам; продукуватися у великій кількості, здатній викликати сенсибілізацію організму; бути легким і летючим; мати круглу форму і розміри 25 - 35 мкм; належати до широко поширеним у зоні проживання хворого рослинам; володіти вираженими алергенними властивостями. Найбільш виражену сенсибілізуючу дію виявлено у бур'янистих трав (амброзія, полин, лобода, подорожник, кропива) – перше місце серед них займає амброзія.

Ознаки хвороби з'являються у період цвітіння алергенних трав, частіше у ранкові години, у суху вітряну погоду, і зникають після припинення цвітіння алергенних рослин.

До патогенетичних особливостей САР слід віднести інтенсивну, але частіше нетривалу дія алергенів. Гранули пилку після попадання осідають головним чином на слизовій оболонці очей, носа, глотки, при цьому імунокомпетентних клітин вони можуть досягати вже протягом 30 с. Під впливом різних лізосомальних ферментів алерген вивільняється і запускає напрацювання проти себе сенсибілізованих антитіл, переважно класу IgE (у частини хворих реєструють вироблення антитіл класу IgG і навіть сенсибілізованих лімфоцитів). Доведено, що для достатнього вироблення антитіл класу IgE проти алергенів пилку в принципі потрібен досить тривалий термін – 8 - 15 сезонів цвітіння. Але цей термін залежить як від особливостей імунної системи, органів і систем, які можуть елімінувати

алергени (мукоциліарного кліренсу, фагоцитарної активності та ін.), так і від аеропалінологічних особливостей певної місцевості.

Провідним клінічним проявом САР вважається алергічний кон'юнктивіт. За статистикою, приблизно у 70 – 90 % хворих з САР розвивається пилковий кон'юнктивіт, що характеризується свербінням очей, вік, їх почервонінням, світлобоязню, сльозотечею. Іноді явища кон'юнктивіту навіть більш виражені, ніж симптоми риніту, і істотно знижують якість життя хворих. Дана симптоматика називається рінокон'юнктивальним синдромом. Дані алергічного кон'юнктивіту займають провідне місце у групі захворювань, об'єднаної під загальною назвою «синдром червоного ока».

Клінічно важливим є поєднання САР і кон'юнктивіту. Незважаючи на те що при САР увагу зазвичай акцентують на назальних симптомах, більше 80 % пацієнтів, як показує практика, страждають від симптомів з боку очей. За даними європейських і північноамериканських дослідників, більше 70 % пацієнтів з САР страждають одночасно від очних симптоми і назальних, причому їх ступінь вираженості більшість хворих оцінюють як середньотяжку або тяжку. У ряді досліджень було показано, що очні симптоми підвищують роль риніту як провокуючого фактора розвитку бронхіальної астми і впливають на якість життя пацієнтів.

Діагностика САР проводилась на підставі даних анамнезу, характерних клінічних симптомів, постановки шкірних проб з алергенами і виявлення алергенспецифічних антитіл класу імуноглобулінів Е (IgE).

Аналізуючи структури інфекційних захворювань в анамнезі у досліджуваних хворих на САРК потрібно підкреслити, що у їх структурі переважає інфекційний процес у верхніх дихальних шляхах та у бронхо-легеневій системі, що призводить до виснаження неспецифічних та специфічних факторів імунітету, формування вторинного імунодефіцитного стану у даних системах.

Поряд з високим інфекційним індексом у хворих на САРК при надходженні до стаціонару мали місце різноманітні супутні захворювання.

Високий відсоток супутньої патології у хворих на САРК призводить до сенсибілізації організму та обтяженню статусу неспецифічної і специфічної імунореактивності організму, але при загостренні атопічних і самотичних захворювань може викликати рецидив у даного контингенту хворих.

Узагальнюючи матеріали оцінки супутніх захворювань та провідних скарг у загально клінічному статусі досліджуваних хворих на САРК, можна припустити, що на стадіях клінічної реалізації САРК у хворих розвивається імунопатологічний процес, у патогенезі якого мають місце специфічні, параспецифічні та неспецифічні алергічні реакції організму.

При вивченні даних результатів гемограми у хворих на САРК звертає на себе увагу достовірне ($p<0,05$) збільшення еозинофілів у хворих з тяжким перебігом, хворих із середньотяжким перебігом і групою здорових осіб.

Також має місце достовірне ($p<0,05$) збільшення базофілів від середньотяжкого до тяжкого перебігу захворювання. Ці зміни вказують на те, що патогенез САРК пов’язаний з гістамін – активними продуктами, анафілотоксинами та цитокінами, що виробляються цими клітинами. У той же час звертає на себе увагу зниження нейтрофілів і моноцитів, що може свідчити про недостатність фагоцитарної реакції організму у даного контингенту хворих.

У клінічному аналізі крові звертає на себе увагу зниження лімфоцитів при середньотяжкому та тяжкому перебігу захворювання, що мабуть пов’язане з перерозподілом їх з кров’яного русла до верхніх дихальних шляхів з наступною реалізацією реакції гіперчутливості негайного типу.

При аналізі літературнх даних нами було встановлено, що роль Т - і В-лімфоцитів у регуляції функціонування імунної системи при САР з АК висвітлена недостатньо. Не повністю вивчені аспекти, що стосуються цитокінового профіля, субпопуляційного складу лімфоцитів та їх функціональної активності, вмісту IgE, що є важливим показником в оцінці імунного статусу в цілях застосування імунокоригуючих засобів. У розвитку запалення, що є обов'язковим компонентом полінозу, особлива роль

відводиться системі фагоцитуючих клітин. Але, функціональний стан фагоцитів залишається недостатньо вивченим. У доступній нам літературі мало робіт, що стосуються комплексних досліджень взаємозв'язків і взаємозалежностей різних ланок імунної системи та цитокінів. Виявлення порушень кількісного та функціонального стану клітинних, гуморальних і неспецифічних факторів імунітету, цитокінового профіля при САР дає можливість використання імунологічних досліджень в якості додаткової діагностики, прогнозування перебігу вказаного захворювання, оцінити активність і спрямованість запального та алергічного процесів, і, таким чином, сприяти повному одужанню хворих. При САР з АК зрушення в імунній системі можуть бути найрізноманітнішими.

У цьому плані досить адекватним може бути метод оцінки характеру взаємозв'язків окремими імунологічними параметрами, особливо оцінки множинних взаємозв'язків.

Нами у результаті проведених досліджень було встановлено, що розвиток САРК відбувається на тлі розладів в імунній системі, порушень у Т-клітинній ланці імунітету, порушень у співвідношенні Th1/ Th2 і переважання Th2 імунного реагування та пиловий алерген, порушень в цитокіновій мережі, розвитку дисбалансу між про- та протизапальними цитокінами, значного підвищення концентрації у сироватці крові прозапальних цитокінів, зниження рівнів ІЛ-12, ІЛ-18, ІНФγ, які є активаторами Th1 імунного реагування.

Визначені розлади у хворих із тяжким перебігом захворювання більш глибокі, ніж у хворих із середньотяжким перебігом захворювання. У хворих з тяжким перебігом на відміну від хворих із середньотяжким перебігом спостерігаються порушення і у фагоцитарній ланці імунітету. У хворих з тяжким перебігом знижена як поглинаюча активність фагоцитів, так і їх спроможність в індукції активних форм кисню. У хворих з тяжким перебігом відмічається зростання рівня низькомолекулярних ЦІК, у хворих з

середньотяжким перебігом – переважно високомолекулярних ЦІК, які у меншій мірі токсичні, ніж низькомолекулярні.

Основна мета терапії САР – полегшення симптомів захворювання. Комплекс базисних терапевтичних заходів включає елімінацію алергенів, лікарську терапію та АСІТ. Слід зауважити, що лікування САР можна проводити в амбулаторних умовах. Профілактичні (елімінаційні) заходи при САР включають зменшення або обмеження контакту з причинним алергеном в сезон цвітіння.

Базисна терапія САР включає застосування різних груп препаратів - антигістамінних, мембраностабілізаторів, глюкокортикостероїдів, антилейкотріенових препаратів, анти IgE-препаратів.

Базисна терапія передбачає й ступінчасту терапію САР, яка передбачає зміну схем призначення препаратів відповідно до ступеня вираженості симптомів для зменшення безконтрольного прийому і побічних ефектів лікування.

Лікування САР з АК підрозділяється на терапію у гострій фазі - період, коли відбувається запилювання рослин або викид спор грибів, і терапію у період поза дією алергенів. У гострій фазі САР з АК можуть бути застосовані антигістамінні препарати системної або місцевої дії. Це обумовлено тим, що у патогенезі САР з АК найважливіша роль відводиться гістаміну.

Поза дією алергенів у хворих на САР з АК у віці від 5 до 50 років при стажі захворювання до 10 років і при відсутності відомих алергологам загальних протипоказань обов'язково слід застосувати специфічну імунотерапію (АСІТ) пилковими алергенами. Як відомо, всі наведені вище фармакологічні препарати застосовуються в основному як симптоматичний ефект і не мають тривалої післядії, тобто не можуть викликати тривалої ремісії САР з АК.

Правильний діагноз САР з АК і оцінка тяжкості захворювання необхідні, щоб почати лікування. Важливо виявити супутні захворювання, такі, як кон'юнктивіт, бронхіальна астма.

Виникнення алергічних реакцій пов'язано з періодом цвітіння амброзії, яке припадає на кінець липня - вересень. У повітрі Києва в середині серпня з середини 2000-х років спостерігаються піки концентрації пилку амброзії, вона становить від 10 до 20 пилкових зерен (алергічні прояви настає при концентрації чотирьох 4 пилкових зерен). У південних районах України під час її цвітіння до 20 – 30 % населення відчувають алергізацію організму людини. Сімейство: айстрові. Рід: амброзія. Вид: амброзія полинолиста, однорічна трав'яниста рослина. Амброзія є одним з найбільш небезпечних бур'янів-алергенів. Основний ареал: Північна Америка. Поширення амброзії на території України почалося у 1960 - 1970 роках з Криму. На початку XXI століття амброзія поступово поширилася на значній території України.

Нове знання механізму і вплив лікування висувають ряд нових стратегій терапії. Для алергічних респіраторних захворювань застосовуються стратегії, спрямовані проти Th2 - цитокінів ІЛ-4, ІЛ-5. Рекомбінантний ІЛ-12 у хворих на атопічну бронхіальну астму також, як анти-ІЛ-5, ефективні для зменшення еозинофілії в крові, але не мають значного ефекту стосовно алерген-індукованого пізньої астматичної відповіді. Однак тривала терапія анти-ІЛ-5 відіграє роль у попередженні ремоделювання дихальних шляхів.

Останніми ефективними стратегіями є підходи, спрямовані проти IgE (рівень доказовості А). Підшкірні ін'єкції анти-IgE антитіл раз у 2 - 3 тижні досить ефективні при САР з АК.

Особливої уваги заслуговують стратегії, спрямовані проти молекул адгезії і хемокінових рецепторів. Це відноситься до CCR3, так як це домінантний рецептор, виражений на мастоцитних клітинах, еозинофілах, базофілах і Th2 Т - лімфоцитах. Можлива комбінація анти-ІЛ-5 і CCR3 антагонізму.

Рекомендовано пероральні та інтраназальні Н1-антигістамінні препарати нового покоління, які не викликають седації і не взаємодіють з системою цитохрому Р450, рекомендуються для лікування САР у дорослих і дітей.

У дорослих і дітей з САР рекомендуються інтраназальні Н1-антигістамінні препарати (азеластин, олопатадин, левокабастин, іптазолін).

У пацієнтів САР з АК у складі базисної терапії рекомендується використовувати внутрішньоочні антигістамінні препарати. Інтраназальні глюкокортикостероїди є найефективнішими препаратами у лікуванні САР.

Ефективність у лікуванні інтермітуючого і персистуючого риніту згідно ARIA 4; по відношенню до всіх назальних симптомів; поліпшення очних симптомів; при наявності астми: поліпшення симптомів астми (короткострокові дослідження); зменшення загострень через астму; поліпшення показників тестів пульмофункції; якщо присутній назальний поліпоз або синусит, необхідно провести відповідні дослідження; якщо є можливість превентивного ефекту, необхідно проведення відповідних досліджень.

Монтелукаст більш ефективний, ніж плацебо для зняття назальних і очних симптомів; у дослідженнях не було різниці між монтелукастом і лоратадином навіть по відношенню до назальной обструкції. Комбінація монтелукаста та цетиризину, розпочата за 6 тижнів до сезону пилкування, була ефективна і попереджала симптоми САР, і зменшувала алергічне запалення в назальній слизовій під час впливу алергену. Монтелукаст однаково ефективний при низькому і високому рівні пилку.

Нами встановлено, що додаткове включення Імодину в протокол базисної терапії дозволяє значно підвищити ефективність лікування таких хворих, домогтися не тільки зменшення інтенсивності хронічного запального процесу, зменшити частоту рецидивів і їх тривалість, але також сприяє стійкій ремісії САР з АК.

Наші дослідження показали, що специфічна гіпосенсибілізація супроводжується деяким зниженням рівня алергенспецифічних IgE і підвищенням рівня алергенспецифічних IgG, особливо підкласу IgG4. Останні, так звані блокуючі антитіла, позбавлені здатності сенсибілізувати тканини, але мають алергензв’язуючу активність. Оскільки

антигенспецифічні IgG працюють як антагоністи IgE, їх продукція блокує каскад реакцій алергічного запалення, що виникає при контакті IgE з алергеном. При проведенні сублінгвальної АСІТ, крім підвищення рівня IgG, відзначають також підвищення рівня алерген-специфічних IgA. Слід зазначити, що IgA і IgG4 не є активаторами запальної відповіді і системи комплементу, у той час як антитіла ізотипів IgG1, IgG2, IgG3 призводять до активації системи комплементу і володіють здатністю індукувати антитілозалежну клітинну цитотоксичність. Таким чином, зміна балансу IgG4 та IgE лежить в основі ефективності АСІТ. Утворення анти-IgE антитіл також вносить свій внесок у терапевтичний ефект АСІТ.

Результати численних спостережень говорять про те, що зниження чутливості до дії алергенів не можна пояснити одним впливом АСІТ на антитілоутворення. За останні десятиліття було доведено, що після проведення АСІТ виникає перебудова представництва Т-лімфоцитів у зоні алергічної реакції. У осіб з клінічно вираженими позитивними результатами АСІТ провели імуно-цитологічне дослідження клітинних інфільтратів шкірних біоптатів, отриманих через 24 години після введення алергену у шкіру. Результати аналізу свідчать про істотне зниження кількості $CD3^+$ і $CD4^+$-клітин (одночасно зі зменшенням числа активованих еозинофілів). Крім того, відзначають підвищення експресії рецепторів для ІЛ-2 (CD25), HLA-DR (антиген-презентуючих клітини) і збільшення локального вмісту ІЛ-12, що забезпечує підтримку Th1-залежної відповіді. У 50 % пацієнтів після проведення АСІТ відзначали істотне збільшення експресії матричної РНК (мРНК), ІЛ-2 і ІФНγ, тобто маркерів, характерних для Th1-клітин, що беруть участь у запуску і підтримці продукції блокуючих антитіл ізотипу IgG. ІЛ-12 - цитокін, який активує Th1-клітини. Поряд з ІЛ-12, важливу роль в механізмі АСІТ відіграє ІЛ-18 - білок-індуктор ІФНγ в Т-клітинах, НК-клітинах і В-клітинах. У активованих Т-клітинах ІЛ-18 індукує у 10 - 100 разів більше ІФНγ, ніж ІЛ-12, при цьому пригнічуючи синтез IgE.

Дослідження механізмів дії АСІТ, проведені в останні роки, показали важливу роль регуляторних Т-клітин (Treg) у пригніченні алергічної відповіді. Treg представлені двома основними підтипами: постійним підтипом $CD4^+$ $CD25^+$-клітин і індукованим підтипом Treg1. Постійний підтип характеризується експресією транскрипційного фактора FoxP3, індукований секрецією ІЛ-10 і фактора росту пухлини-α. Регуляторні Т-клітини контролюють алергічну відповідь за допомогою певних механізмів, що включають Т-клітинну толерантність, коли Т-клітини не відповідають на вплив антигену або детермінанти власних органів і тканин. Т-клітинна толерантність може бути викликана безпосередньо дією ІЛ-10 і фактора росту пухлини-α. ІЛ-10 - супресор продукції IgE, як загального, так і алерген-специфічного, - призводить до збільшення синтезу IgG4 антитіл, у той час як фактор росту пухлини-α призводить до збільшення продукції IgA. Як зазначалося, баланс IgA, IgE і IgG є основою ефективності АСІТ. При проведенні АСІТ відзначають також збільшення супресорних $CD8^+$-клітин, які продукують ІФНγ. Помітне поліпшення клінічного стану пацієнтів настає завдяки тому, що АСІТ пригнічує залучення в алергічну реакцію саме тих клітинних одиниць, які опосередковують ефекторну стадію алергії. Так, після АСІТ у тканинах знижується вміст тучних клітин і накопичення клітин запалення (еозинофілів та нейтрофілів), а також гальмується вивільнення медіаторів з клітин-мішеней алергії (опасистих клітин, базофілів) при їх стимуляції специфічним алергеном або неспецифічними активаторами. Про пригніченні активації еозинофілів свідчать наступні дані: при позитивному клінічному ефекті АСІТ у хворих АР спостерігають гальмування сезонного приросту вмісту у бронхоальвеолярній рідині еозинофільного катіонного білка-маркера секреторної активності еозинофілів. Пригнічення активності клітин-учасників алергічної реакції після АСІТ показано на прикладі гальмування, викликається алергеном дегрануляції базофілів і цитотоксичності тромбоцитів. Крім того, після успішно проведеної АСІТ у

«шоковому» органі зменшується вміст метахроматично офарблених клітин (опасистих клітин і базофілів).

Ще один можливий механізм, який зумовлює ефективність ACIT, - зміна експресії хемокінових рецепторів Т-лімфоцитів периферичної крові, що призводить до зниження міграції алерген-специфічних Т-лімфоцитів в органи-мішені. Так, у пацієнтів, які страждають САР, в сезон цвітіння причинно-значущих рослин виявлений високий рівень експресії CXCRl-хемокінового рецептора до ІЛ-8 на мембрані периферичних $CD4^+$-лімфоцитів.

Таким чином, ACIT призводить до такої зміни співвідношень субпопуляцій Т-лімфоцитів, яке тягне за собою перемикання імунної відповіді з IgE- на IgG-відповідь, або більш того - Т-лімфоцитарну толерантність.

Перспективним додатком при застосуванні базисної патогенетичної терапії хворих САР з АК є корекція виникаючих порушень імунного статусу за допомогою Поліоксидонія.

Поліоксидоній являється полімерною фізіологічно активною сполукою, яка володіє вираженою імунотропною дією. За хімічною структурою діюча речовина цього препарату є сополімером N - окси - 1,4 - етилен-піперазин та (N-карбоксіетіл) -1,4-етіленпіперазіній броміду з молекулярною масою 100 КД. У експериментальних дослідженнях встановлено, що мішенями для фармакологічного дії Поліоксидонію є, швидше за все, клітини фагоцитарної системи: моноцити / макрофаги і нейтрофіли.

За допомогою методу проточної цитометрії показано, що цей імуномодулятор при 37° С взаємодіє практично з усіма клітинами імунної системи: лімфоцитами, нейтрофілами і моноцитами, але всередину клітини проникає тільки у нейтрофіли і моноцити і практично не надходить у лімфоцити.

При взаємодії з нейтрофілами і макрофагами / моноцитами відзначається істотна активація функціональної активності цих клітин, яка

характеризується посиленням синтезу цитокінів та стимуляцією процесів фагоцитозу. Зокрема, при взаємодії Поліоксидонію з нейтрофілами відбувається посилення їх здатності поглинати і перетравлювати бактеріальні клітини *Staph.aureus.* Встановлено, якщо за 60 хвилин нейтрофіли донорів вбивають приблизно 25 – 30 %, то клітини, які інкубують у присутності Поліоксидонію, поглинають і перетравлюють 50 – 60 % мікробних тіл стафілокока, причому цей ефект є дозозалежним.

Здатність стимулювати бактерицидні властивості нейтрофілів не пов'язані з активацією кисневозалежних механізмів бактерицидності, оскільки з допомогою люмінол-і-люцигенін-залежної хемілюмінесценції показано, що не індукує утворення активних форм кисню. За активацію Поліоксидонію киснезалежних механізмів бактерицидності говорять дані про посилення під його впливом здатності нейтрофілів хворих на хронічну гранульоматозну хворобу вбивати стафілокок. Як відомо, це захворювання характеризується генетичним дефектом утворення активних форм кисню. При взаємодії з мононуклеарами периферичної крові здорових донорів Поліоксидоній індукує синтез моноцитами цитокінів, при цьому важливо відзначити, що індукує продукцію прозапальних цитокінів тільки при їх початкових низьких або середніх рівнях; у той же час при початкових підвищених рівнях він не чинить впливу на їх продукцію або навіть дещо знижує. При взаємодії з мононуклеарами периферичної крові людини Поліоксидоній посилює цитотоксичність NK-клітин, але тільки у тих випадках, якщо ця цитотоксичність була знижена. Важливо підкреслити, що у цілому ефекти щодо імунної системи є імуномодулюючі, тобто залежними від початкового стану її функціональної активності. Зокрема, при введенні Поліоксидонію спільно з низькими дозами антигену відбувається посилення синтезу антитіл до цього антигену у 5 - 10 разів порівняно з контролем. Важливо відзначити, що таке посилення можна спостерігати навіть у тварин з генетично детермінованою слабкою відповіддю на даний антиген.

Таким чином, Поліоксидоній володіє здатністю приводити в рух всі фактори захисту організму від чужорідних агентів антигенної природи і цей рух поширюється природним чином так, як це відбувається при розвитку імунної відповіді в організмі, зокрема при САР з АК. Крім імуномодулюючим, Поліоксидоній володіє вираженим детоксикуючим, антиоксидантним і мембраностабілізуючим ефектами. Сукупність цих властивостей роблять Поліоксидоній незамінним препаратом у комплексному лікуванні та профілактиці САР з АК.

Узагальнюючи проведені дослідження, можна констатувати, що застосування АСІТ у поєднанні з імуномодулятором Імодин у хворих з середньотяжким перебігом САРК дозволяє знизити до рівня норми концентрацію у сироватці крові загального та специфічного IgE, який є патогенетичним фактором розвитку клінічних проявів САРК, індукує продукцію специфічних блокуючих IgG антитіл, нормалізує показники Т-ланки імунітету, співвідношення між Th1/Th2- клітинами, знижує у сироватці крові рівень прозапальних інтерлейкінів, відновлює баланс між про- та протизапальними цитокінами. Застосування лише АСІТ або базисної терапії не дозволяє скорегувати розлади в імунній системі, зокрема, у Т-ланці імунітету та відновити баланс у цитокіновій мережі.

Застосування на другому етапі АСІТ у поєднанні з неспецифічним імуномодулятором Поліоксидонієм дозволяє у хворих з тяжким перебігом САРК, де на попередньому етапі пацієнти отримували АСІТ у поєднанні з Імодином, у повній мірі відновити імунореактивність організму, знизити до рівня показників осіб контрольної групи рівень загального та специфічного IgE, у 1,36 рази підвищити рівень блокуючих алергенспецифічних IgG-антитіл, знизити до рівня здорових осіб концентрацію ЦІК усіх розмірів, відновити не відкориговану на першому етапі функціональну активність фагоцитарної ланки імунітету, відновити баланс у цитокіновій мережі, співвідношенні між ІЛ-4 та ІНФγ, знизити до значень норми рівень прозапальних цитокінів у крові. Слід зазначити, що застосування тільки

АСІТ у поєднанні з Поліоксидонієм без попереднього застосування АСІТ у поєднанні з Імодином не дозволяє у повній мірі скорегувати імунні розлади, які спостерігаються у хворих на САРК з тяжким перебігом захворювання.

Таким чином, застосована комбінована схема терапії, що містить імуномодулятори Імодин та Поліоксидоній не тільки компенсує, але й перевищує фармакологічний потенціал базисної терапії, що призводить до посилення контролю симптомів захворювання, нормалізації лабораторних показників, покращення якості життя, мінімізації ризику виникнення побічних ефектів, що робить можливим досягнення тривалої клінічної ремісії захворювання.

ВИСНОВКИ

Дисертаційна робота присвячена вирішенню актуальної задачі імунології та алергології, яка полягає у визначенні ефективності застосування неспецифічної та алергенспецифічної імунотерапії у корекції імунних розладів хворих на сезонний алергічний ринокон'юктивіт до пилку амброзії та відновленні клінічного стану.

1. Проведені дослідження анамнестичних даних, структури супутньої патології, лабораторних показників показали, що САРК формується на тлі прогресуючої сенсибілізації та алергізації організму, на якому реалізується прояв алергічних реакцій, що формують тяжкість перебігу САРК, і силу імунної відповіді на різноманітні екзоалергени, що визначають типи імунопатологічних реакцій організму у даного контингенту хворих. Встановлено, що середньотяжкий та тяжкий перебіг САРК спостерігається у хворих, які мають в анамнезі часті інфекційні захворювання дихальної системи (ГРЗ, гострий бронхіт, пневмонія), супутньої патології ШКТ (хронічний гастрит, хронічний гастродуоденіт, хронічний холецистит, дисбактеріоз кишківника), ЛОР-органів (хронічний тонзиліт, отит) та сенсибілізацію до харчових продуктів.

2. Розвиток САРК середньотяжкого та тяжкого перебігу відбувається на тлі підвищеного вмісту у периферичній крові еозинофілів і базофілів, у сироватці гістаміну та серотоніну, зниження рівня ДАО, розладів в імунній системі, які стосуються порушень у Т-ланці імунітету, зниження вмісту у крові $CD3^+$- і $CD4^+$- клітин, бласттрансформуючої здатності Т-лімфоцитів, порушень у співвідношенні Th1 / Th2 і переважання Th2 імунного реагування на пилок амброзії, порушень у цитокіновій мережі, розвитку дисбалансу між про- та протизапальними цитокінами, значного підвищення концентрації у сироватці крові прозапальних цитокінів ІЛ-1, ІЛ-6, ФНПα і ІЛ-4, зниження рівнів ІЛ-12, ІЛ-18, ІНФγ, які є активаторами Th1 імунного реагування та дисбалансу між ІЛ-4 та ІНФγ.

3. Визначені розлади у хворих із тяжким перебігом захворювання більш глибокі, ніж у хворих із середньотяжким перебігом захворювання. У хворих з тяжким перебігом на відміну від хворих із середньотяжким перебігом спостерігаються порушення і у фагоцитарній ланці імунітету. У хворих з тяжким перебігом знижена як поглинаюча активність фагоцитів, так і їх спроможність в індукції активних форм кисню. У хворих з тяжким перебігом відзначається зростання рівня низькомолекулярних ЦІК, у хворих з середньотяжким перебігом – переважно високомолекулярних ЦІК, які у меншій мірі токсичні ніж низькомолекулярні.

4. Доведено ефективність застосування у корекції імунних розладів хворих на САРК із середньотяжким перебігом АСІТ у поєднанні з неспецифічним імуномодулятором Імодин, у хворих на САРК з тяжким перебігом – на першому етапі АСІТ у поєднанні з Імодином, на другому етапі терапії – АСІТ у поєднанні з Поліоксидонієм. Застосування АСІТ у поєднанні з імуномодуляторами Імодин та Поліоксидонієм сприяє більш динамічному зниженню рівня загального та специфічного IgE та зростанню у більш високих значеннях блокуючих IgG антитіл, ніж застосування окремо АСІТ. Застосування тільки АСІТ у поєднанні з Поліоксидонієм без попереднього застосування АСІТ у поєднанні з Імодином не дозволяє у повній мірі скорегувати імунні розлади, які спостерігаються у хворих на САРК з тяжким перебігом захворювання.

5. Доведено, що застосування АСІТ у поєднанні з Імодином у хворих з середньотяжким перебігом дозволяє у повній мірі відновити Т-клітинну ланку імунітету та цитокіновий стан, застосування АСІТ у поєднанні з Імодином та Поліоксидонієм у хворих з тяжким перебігом дозволяє скорегувати розлади у Т-клітинній та фагоцитарній ланках імунітету та цитокіновій мережі.

6. Застосування комбінованої схеми терапії, що містить імуномодулятори Імодин та Поліоксидоній не тільки компенсує, але й перевищує фармакологічний потенціал базисної терапії, що призводить до

посилення контролю симптомів захворювання, нормалізації лабораторних показників, покращення якості життя, мінімізації риску виникнення побічних ефектів, що робить можливим досягнення тривалої клінічної ремісії захворювання.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. З метою попередження формування прогресуючої сенсибілізації та алергізації організму хворих на САРК рекомендовано проведення своєчасного етіопатогенетичного лікування супутньої патології ЛОР-органів, дихальної системи та шлунково-кишкового тракту.

2. Хворим на САРК запропоновано проведення молекулярної алергокомпонентної діагностики алергії, яка дозволяє виявляти сенсибілізацію не до екстракту алергену амброзії, а до його головних та мінорних алергенних молекул. Такий підхід до діагностики алергії підвищує ефективність застосування АСІТ.

3. Хворим на САРК рекомендовано проведення дослідження клітинної, гуморальної, неспецифічної ланок імунітету та цитокінової мережі з метою індивідуалізованого підбору імуномодулюючих препаратів для підвищення ефективності терапії.

4. Для підвищення ефективності лікування хворих на САРК запропоновано та розроблено алгоритм терапії з урахуванням тяжкості перебігу захворювання та характеру імунних розладів.

5. При лікуванні хворих на САРК із середньотяжким перебігом пропонується застосування АСІТ у поєднанні з неспецифічним імуномодулятором Імодин, у хворих на САРК з тяжким перебігом – на першому етапі АСІТ у поєднанні з Імодином, на другому етапі терапії – АСІТ у поєднанні з Поліоксидонієм.

6. З метою підвищення ефективності АСІТ, рекомендовано використовувати алергени стандартизовані за головними алергенними білками. У випадку сенсибілізації до алергенів амброзії бажано застосовувати високоочищений білок амброзії (Amb a1).

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Актуальні питання алергології в практиці сімейного лікаря : навч. посіб. для лікарів-інтернів і лікарів слухачів закладів (факультетів) післядипломної освіти. Київ : Заславский О. Ю., 2016. 324 с.

2. Алергічні захворювання : навч. посіб. Вінниця, 2004. 240 с.

3. Ардатская М. Д. Функциональные расстройства билиарного тракта: проблемы диагностики и лечения. *Фарматека*. 2012. № 2. С. 71–77.

4. Барабух І. М. Туберкульоз у практиці лікаря загальної практики. *Нова медицина*. 2006. № 1. С. 28–32.

5. Баранова Н. И., Костина Е. М. Характеристика иммунного статуса больных аллергическими заболеваниями дыхательных путей с бактериальной сенсибилизацией. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2009. № 8. С. 21–23.

6. Безшапочний С. Б., Лобурець В. В. Порушення носового дихання та шляхи їх усунення. *Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія*. 2008. № 5. С. 10–11.

7. Белоусов Ю. В. Заболевания печени, желчного пузыря и желчевыводящих путей у детей. Расширенные протокольные характеристики : учеб. пособие. Харьков :Факт, 2012. 125 с.

8. Бережная Н. М. Семейства интерлейкинов: биология и онкогенез. Київ : Наукова думка, 2013. 575 с.

9. Клінічна імунологія та алергологія : навч. посіб. для медичних ВНЗ 4-го рівня акредитації та медичних факультетів університетів / за ред. О. М. Біловола, П. Г. Кравчуна, І. Д. Бабаджана, Л. В. Кузнецової. Харків : Гриф, 2011. 550 с.

10. Болезни печени и желчевыводящих путей : рук. для врачей / под ред. В. Т. Ивашкина. Москва : М-Вести, 2002. 416 с.

11. Болотовский Г. В. Холецистит и другие болезни желчного пузыря. Санкт-Петербург : Омега, 2008. 160 с.

12. Бондаренко Т. Н., Кузнецова Л. В., Назар О. В. Применение молекулярной диагностики у пациентов с аллергопатологией дыхательной системы. *Сучасна діагностика, лікування та профілактика імунозалежних та алергологічних захворювань* : матеріали Наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 09–10 жовт. 2014 р., Київ. Київ, 2014. С. 30–31.

13. Бондаренко Т. Н., Кузнецова Л. В., Назар О. В. Применение молекулярной диагностики у пациентов с аллергопатологией дыхательной системы. *Бронхіальна астма, алергія, імунологія — сучасні досягнення та перспективи розвитку* : матеріали Наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяченої 30-річчю з дня заснування каф. клін., лабор. імунології та алергології НМАПО імені П. Л. Шупика, 26–27 берез. 2015 р., Київ. Київ, 2015. С. 25–26.

14. Бондаренко Т. Н., Кузнецова Л. В., Назар О. В. Применение молекулярной диагностики у пациентов с аллергопатологией дыхательной системы. *Бронхіальна астма, алергія, імунологія — сучасні досягнення та перспективи розвитку* : матеріали Наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяченої 30-річчю з дня заснування каф. клін., лабор. імунології та алергології НМАПО імені П. Л. Шупика, 26–27 берез. 2015 р., Київ. Київ, 2015. С. 25–26.

15. Бронхиальная астма и хроническое обструктивное заболевание легких в свете новых рекомендаций. *Здоров'я України :* мед. газета. 2014. № 4, Пульмонологія. Алергологія. Риноларингологія. С. 3–5.

16. Буеверов А. Хронические заболевания желчного пузыря и желчевыводящих путей : крат. рук. для практ. врачей. Москва : Медицинское информационное агентство, 2015. 144 с.

17. Бурместер Г.-Р. Наглядная иммунология / пер. с англ. канд. хим. наук Т. П. Мосоловой ; под ред. д-ра биол. наук, проф. Л. В. Козлова. 2-е изд., испр. Москва : БИНОМ. Лаборатория знаний, 2009. 320 с.

18. Вітик Л. Д. Підвищення ефективності специфічної алерговакцинації хворих на поліноз шляхом корекції імунологічної реактивності: дис. … канд. мед. наук : 14.03.08. Київ, 2008. 180 с.

19. Вітчизняні протоколи надання медичної допомоги хворим на алергічні захворювання. *Астма та алергія.* 2006. № 1-2. С. 145–172.

20. Внутренние болезни : учебник : в 2 т. Т. 2 / под ред. А. И. Мартынова, Н. А. Мухина, В. С. Моисеева, А. С. Галявича. Москва : ГЭОТАР-МЕД, 2004. 648 с.

21. Малишевский М. В., Кашуба Э А., Ортенберг Э А., Бышевский А. Ш., Баркова Э. Н. Внутренние болезни : учеб. пособие. 2-е изд., перераб. и доп. Ростов-на-Дону : Феникс, 2007. 816 с.

22. Вопросы стратегии и тактики профилактики донозологических состояний и заболеваний внутренних органов / под ред. В. Г. Радченко. Москва : СпецЛит, 2011. 400 с.

23. Алергологія : підручник / під ред. д-ра мед. наук проф. Л. В. Кузнецової. Київ, 2008. 365 с.

24. Галиуллин А. Р. Клинико-функциональные особенности заболеваний желчного пузыря и желчевыводящих путей у лиц молодого возраста и пути профилактики : дис. … канд. мед. наук : 14.01.04. Челябинск, 2010. 236 с.

25. Галкин В. Заболевание желчного пузыря и желчевыводящих путей : учеб. пособие. Ростов-на-Дону : Феникс, 2014. – 128 с.

26. Гастроентерологія / під ред. Н. В. Харченко, О. Я. Бабака. Київ : Друкар, 2007. 720 с.

27. Гастроэнтерология : нац. рук. (учеб. пособие) для системы послевуз. проф. образования врачей / ред. В. Т. Ивашкин. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2008. 700 с.

28. Гастроэнтерология и гепатология: диагностика и лечение : рук. для врачей / под ред. А. В. Калинина, А. И. Хазанова. Москва : Миклош, 2007. 602 с.

29. Гашинова К. Ю. Системні прояви та коморбідність у амбулаторних пацієнтів з ХОЗЛ. *Укр. пульмонолог. журн*. 2013. № 2. С. 41–45.

30. Ненашева М. Н. GINA 2014: обзор некоторых основных изменений. *Практ. пульмонология.* 2014. № 3. С. 2–14.

31. Гиріна О. М., Вітик Л. Д., Романюк Л. І. Імунологічні особливості полінозу та пилкова сенсибілізація у мешканців м. Києва. *Імунологія та алергологія*. 2007. № 4. С. 18–21.

32. Гиріна О. М., Вітик Л. Д., Романюк Л. І. Клінічні особливості полінозу у мешканців м. Києва. *Імунологія та алергологія*. 2007. № 3. С. 14–19.

33. Гиріна О. М., Вітик Л. Д., Романюк Л. І., Осипова Л. С., Гришило П. В. Оптимізація лікування хворих на поліноз шляхом застосування препарату екстра ербісол. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика.* 2006. Вип. 15, кн. 2. С. 206–211.

34. Гогунская И. В, Тимченко М. Д. Цитокиновый спектр сыворотки крови у больных аллергическим ринитом с полисенсибилизацией к бытовым и пыльцевым аллергенам после проведения специфической иммунотерапии по различным схемам. *Журнал вушних, носових і горлових хвороб.* 2010. № 3. С. 14–17.

35. Гогунська І. В. Специфічна імунотерапія у хворих на алергічний риніт з поєднаною сенсибілізацією до побутових та пилкових алергенів. Пов. 3: Результати клінічного та оториноларингологічного обстеження хворих до та після проведення річного курсу СІТ. *Ринологія*. 2010. № 1. С. 3–11.

36. Гогунская И. В. Содержание иммуноглобулинов различных классов в сыворотке крови больных аллергическим ринитом при проведении специфической иммунотерапии инъекционными или пероральными аллергенами. *Запорож. мед. журн*. 2010. Т. 12, № 3. С. 95–97.

37. Горячкина Л. А., Астафьева Н. Г. Специфическая иммунотерапия аллергических заболеваний. Москва, 1998. 16 с.

38. Григорьев П. Я., Яковенко Є. П. Краткое формулярное руководство по гастроэнтерологии и гепатологии. Москва : МИА, 2003. 112 с.

39. Гринбергер П. А. Аллергические болезни: диагностика и лечение. Москва : ГЭОТАР МЕДИЦИНА, 2000. 768 с.

40. Гриценко І. І., Степанов Ю. М., Косинська С. В. Хронічні захворювання жовчовивідної системи: проблеми лікування. *Сучасна гастроентерологія*. 2003. № 1. С. 49–55.

41. Грищенко І. І., Косинська С. В., Залєвський В. І. Хронічні хвороби жовчовивідної системи – проблеми діагностики. *Сучасна гастроентерологія*. 2001. № 3. С. 37–42.

42. Губергриц Н. Б. Желчнокаменная болезнь: от классики к современности. *Сучасна гастроентерологія*. 2010. № 1. С. 83–95.

43. Гублер Е. В., Генкин А. А. Применение непараметрических критериев статистики в медико-биологических исследованиях. Ленинград : Медицина, 1973. 144 с.

44. Гущин И. С. Преимущества специфической иммунотерапии и возможные пути ее совершенствования. *Аллергология*. 1998. № 3. С. 3–7.

45. Гущин И. С., Курбачева О. М. Аллерген-специфическая иммунотерапия атопических заболеваний : пособие для врачей. Москва, 2002. 32 с.

46. Данилычева И. В. Некоторые аспекты образа жизни больных поллинозом. *Consilium medicum*. 2003. Т. 5, № 4. С. 223–225.

47. Анохіна Г. А., Фролов В. М., Харченко Н. В., Лоскутова І. В. Дієтотерапія при захворюваннях печінки, жовчовивідних шляхів та підшлункової залози : посібник. Київ , 2008. 168 с.

48. Дієтотерапія при захворюваннях печінки, жовчовивідних шляхів та підшлункової залози: посібник К.: 2008. 168 с.

49. Дзюблик А. Я. Новые возможности в терапии больных ХОЗЛ. *Укр. пульмонолог. журн.* 2011. № 2. С. 24–25.

50. Дитятковська Є. М. Порівняльна ефективність парентеральної і пероральної алерген-специфічної імунотерапії у хворих на поліноз. *Журн. вушних, носових і горлових хвороб*. 2011. № 2. С. 20–23.

51. Дитятковська Є. М. Особливості сенсибілізації у хворих на поліноз в м. Дніпропетровську. *Ринологія*. 2011. № 2. С. 17–20.

52. Дранник Г. Н. Клиническая иммунология и аллергология. Киев : Полиграф плюс, 2010. 552 с.

53. Дранник Г. Н., Кайдашев И. П., Пухлик Б. М., Чопьяк В. В. Европейская декларация по иммунотерапии. *Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія.* 2011. № 6-7. С. 5–13.

54. Езепчук Ю. В., Пронин А. В. Иммунобиологические свойства суперантигенов. *Вестник Росс. акад. мед. наук*. 2000. № 1. С. 38–45.

55. Ершов Ф. И. Медицинская значимость интерферонов и их индукторов. *Вестн. Росс. акад. мед. наук*. 2004. № 2. С. 9–13.

56. Есина Е. Ю. Эффективность лечения больных с хроническим необструктивным бронхитом при использовании лазерного облучения крови. *ЦНИЛ-вчера, сегодня, завтра* : сб. науч. тр. Воронеж, 2003. С. 243–246.

57. Журавлёва Л. В., Кривоносова Е. М. Сравнительная характеристика гепатопротекторных средств — ключ к рациональному применению. *Сучасна гастроентерологія*. 2013. № 4. С. 93–101.

58. Зайков С. В. Методы диагностики аллергических заболеваний. *Здоров'я України :* мед. газета. 2010. № 2, Пульмонологія. Алергологія. Риноларингологія. С. 50–53.

59. Ильченко А. А. Заболевания желчного пузыря и желчных путей. Москва : Анахарсис, 2006. 448 с.

60. Ильченко А. А. Болезни желчного пузыря и желчных путей : рук. для врачей. Москва : Мед. информ. агентство, 2011. 877 с.

61. Ильченко А. А. Фармакотерапия при заболеваниях желчного пузыря и желчных путей. Москва : МИА, Герус, 2010. 160 с.

62. Клемент Р. Ф., Лаврушник А. А., Тер-Погосян П. А., Котегов Ю. М. Инструкция по применению формул и таблиц должных величин основных спирографических показателей. Ленинград, 1986. 79 с.

63. Якубчик Т. Н. Клиническая гастроэнтерология : пособие для студ. лечеб., педиатр., медико-психолог. фак-тов, врачей-интернов, клин. ординаторов, врачей-гастроэнтерологов и терапевтов. 3-е изд., доп. и перераб. Гродно : ГрГМУ, 2014. 324 с.

64. Клінічна та лабораторна імунологія : нац. підруч. / за заг. ред. Л. В. Кузнецової, В. Д. Бабаджана, В. М. Фролова. Київ : Полиграф плюс, 2012 р. 914 с.

65. Клинические рекомендации. Гастроэнтерология / под ред. В. Т. Ивашкина. Москва : ГОЭТАР-Медиа, 2006. 208 с.

66. Козачок М. М., Висотюк Л. О., Селюк М. М. Клінічна пульмонологія. Київ : ДСГ Лтд, 2005. 202 с.

67. Особенности лечения больных бронхиальной астмой на фоне патологии желудочно-кишечного тракта. *Иммунология и аллергология.* 2002. № 1. С. 52.

68. Изменение ИЛ-1α, ИЛ-4 и специфического IgE в динамике специфической иммунотерапии у больных поллинозом. *Проблемні питання клінічної і лабораторної імунології та алергології* : матеріали Наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 27–28 берез. 2008, м. Київ. Київ, 2008. С. 33–34.

69. Лікувальна тактика при невідкладних станах в алергології : навч. посіб. для лікарів. Київ, 2009. 56 с.

70. Кузнецова Л. В. Поліноз та його прояви: діагностика, особливості лікування : монографія. Київ, 2009. 92 с.

71. Алгоритм відбору пацієнтів для алергенспецифічної імунотерапії (АСІТ) : метод. рек. Київ, 2011. 31 с.

72. Кузнецова Л. В., Романюк Л. И., Назаренко А. П. Новые технологии в диагностике специфической иммунотерапии аллергологических больных. *Імунологія та алергологія: наука і практика*. 2012. № 1. С. 96–104.

73. Кузнецова Л. В., Назаренко А. П., Назаренко Г. И. Опыт использования метода IMMUNOCAP в диагностике аллергических заболеваний и патологии с нарушениями в иммунной системе. *Імунологія та алергологія*. 2012. Дод.

№ 1 : XIII Українська науково-практична конференція з актуальних питань клінічної та лабораторної імунології, алергології і імунореабілітації : тези доп., 26–27 квіт. 2012 р., м. Київ. Київ, 2012. С. 82–84.

74. Кузнецова Л. В., Литус В. И., Кузнецов А. Г. Использование Immufix (Wellmune®Бета-глюкана) в комплексном лечении аллергологических пациентов. *Імунологія та алергологія*. 2013. № 2. С. 79–88.

75. Імунологія : нац. підруч. / за заг. ред. д-ра мед. наук, проф. Л. В. Кузнецової, д-ра мед. наук, проф. В. Д. Бабаджана, чл.-кор. НАМН України, проф. Н. В. Харченко. Вінниця : Меркьюрі-Поділля, 2013. 564 с.

76. Оцінка антигістамінних лікарських засобів при лікуванні хворих на алергодерматози : метод. рек. Київ, 2013. 31 с.

77. Кузнецова Л. В., Шуляк М. А., Юр'єв С. Д. Зміна показників цитокінів у хворих на поліпозний риносинуїт у поєднанні з цілорічним алергічним ринітом при лікуванні в комплексі з імодином. *Імунологія та алергологія*. 2013. № 4. С. 95–99.

78. Кузнецова Л. В., Кузнецов О. Г., Юркіна А. В., Кравченко О. В. Вміст цитокінів у сироватці крові хворих на поліноз до і після лікування АСІТ+Immufix (Wellmune@бета-глюкан. *Імунологія та алергологія.* 2013. № 3. С. 28–34.

79. Кузнецова Л. В., Кузнецов А. Г., Юркина А. В., Бондаренко Т. Н. Современные аспекты диагностики и лечения аллергического ринита: значение эозинофильного катионного белка в диагностике и мониторинге лечения персистирующего аллергического ринита. *Здоров'я України* : мед. газета. 2013. № 4 (24), листоп., Пульмонологія, алергологія, ринологія. С. 26.

80. Кузнецова Л. В., Назаренко А. П., Назаренко Г. И., Пшеничная И. В. Современная диагностика и лечение аллергических заболеваний. *Сучасна діагностика, лікування та профілактика імунозалежних та алергологічних захворювань* : матеріали (тези) Наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 09–10 жовт. 2014 р., м. Київ. Київ, 2014. С. 9–21.

81. Кузнецова Л. В., Шуляк М. А., Юркіна А. В., Юр'єв С. Д. Зміна показників клітинного та гуморального імунітету у хворих на поліпозний риносинуїт у поєднанні з цілорічним алергічним ринітом при імуномодуляції імодином на тлі базисної терапії. *Імунологія та алергологія: наука та практика.* 2014. № 1. С. 61–66.

82. Кузнецова Л. В., Кузнецов А. Г. Роль антигистаминной терапии у больных с аллергодерматозами. *Імунологія та алергологія: наука і практика.* 2014. Дод. № 1 : Мікробіологія та імунологія — перспективи розвитку в XXI столітті : тези доп. Міжнар. наук. конф., 10–11 квіт. 2014 р., м. Київ. Київ, 2014. С. 147–150.

83. Алгоритм лечения аллергических заболеваний. *Бронхіальна астма, алергія, імунологія — сучасні досягнення та перспективи розвитку* : матеріали (тези) Наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяч. 30-річчю з дня заснування каф. клін., лаборат. імунології та алергології НМАПО імені П. Л. Шупика, 26–27 берез. 2015 р., м. Київ. Київ, 2015. С. 56–65.

84. Современные представления об этиологии и патогенезе полипозных риносинуситов, протекающих на фоне круглогодичного аллергического ринита : монография. Киев, 2015. 94 с.

85. Оцінка дії антигістамінних препаратів хінуклідинового походження з використанням адаптолу для лікування хворих на алергодерматози : метод. рек. Київ, 2017. 34 с.

86. Кузнецов О. Г., Осипова Л. С., Кузнецова Л. В., Грем'яков А. В. Лікування алергічних ринітів в сучасних умовах. *Імунозалежні та алергічні стани: сучасна лабораторна імунологічна діагностика, лікування та профілактика* : матеріали (тези) Наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 29–30 берез. 2012 р., м. Київ. Київ, 2012. С. 71–72.

87. Особенности комплексной терапии хронических неспецифических заболеваний дыхательных путей. *Імунозалежні та алергічні стани: сучасна лабораторна імунологічна діагностика, лікування та профілактика* :

матеріали (тези) Наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 29–30 берез. 2012 р., м. Київ. Київ, 2012. С. 77–78.

88. Кузнецов А. Г. Влияние Полиоксидония на показатели клеточного иммунитета и циркулирующие иммунные комплексы у больных поллинозом с сенсибилизацией к пыльце амброзии. *Імунологія та алергологія: наука та практика.* 2013. № 1. С. 52–58.

89. Кузнецов О. Г. Вплив поліоксидонію на показники клітинного імунітету у хворих на поліноз із сенсибілізацією до пилку амброзії на фоні хронічного безкам'яного холециститу. *Імунологія та алергологія: перспективи розвитку* : матеріали (тези) Наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 03–04 жовт. 2013 р., м. Київ. Київ, 2013. С. 28–29.

90. Кузнецов А. Г. Состояние иммунитета и коррекция нарушений у больных поллинозом с сенсибилизацией к пыльце амброзии на фоне кишечного микробиоценоза и нарушения пищевого статуса. *Імунологія та алергологія: перспективи розвитку* : матеріали (тези) Наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 03–04 жовт. 2013 р., м. Київ. Київ, 2013. С. 29–30.

91. Кузнецов А. Г. Специфическая иммунотерапия у больных поллинозом с сенсибилизацией к пыльце амброзии. *Імунологія та алергологія: перспективи розвитку* : матеріали (тези) Наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 03–04 жовт. 2013 р., м. Київ. Київ, 2013. С. 30–33.

92. Кузнецов А. Г. Состояние иммунитета и коррекция нарушений у больных поллинозом с сенсибилизацией к пыльце амброзии на фоне кишечного микробиоценоза и нарушения пищевого статуса. *Імунологія та алергологія: наука та практика*. 2013. № 2. С. 51–59.

93. Кузнецов А. Г. Влияние Полиоксидония на показатели клеточного иммунитета у больных поллинозом с сенсибилизацией к пыльце амброзии на фоне хронического бескаменного холецистита. *Імунологія та алергологія: наука та практика*. 2013. № 3. С. 40–46.

94. Кузнецов А. Г. Иньекционная и сублингвальная аллергенспецифическая иммунотерапия у больных поллинозом с

сенсибилизацией к пыльце амброзии. *Сучасна діагностика, лікування та профілактика імунозалежних та алергологічних захворювань* : матеріали (тези) Наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 09–10 жовт. 2014 р., м. Київ. Київ, 2014. С. 51–53.

95. Кузнецов О. Г. Вплив поліоксидонію на показники клітинного імунітету у хворих на поліноз із сенсибілізацією до пилку амброзії. *Сучасна діагностика, лікування та профілактика імунозалежних та алергологічних захворювань* : матеріали (тези) Наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 09–10 жовт. 2014 р., м. Київ. Київ, 2014. С. 54.

96. Кузнецов О. Г. Зміна показників клітинного імунітету у хворих на поліноз із сенсибілізацією до пилку амброзії під впливом імунотерапії. *Бронхіальна астма, алергія, імунологія — сучасні досягнення та перспективи розвитку* : матеріали (тези) Наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяч. 30-річчю з дня заснування каф. клін., лаборат. імунології та алергології НМАПО імені П. Л. Шупика, 26–27 берез. 2015 р., м. Київ. Київ, 2015. С. 47.

97. Кузнецов А. Г. Аллерген-специфическая иммунотерапия у больных поллинозом с сенсибилизацией к пыльце амброзии. *Бронхіальна астма, алергія, імунологія — сучасні досягнення та перспективи розвитку* : матеріали (тези) Наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяч. 30-річчю з дня заснування каф. клін., лаборат. імунології та алергології НМАПО імені П. Л. Шупика, 26–27 берез. 2015 р., м. Київ. Київ, 2015. С. 48–50.

98. Кузнецов А. Г. Уровень циркулирующих иммунных комплексов и фагоцитарной активности моноцитов при поллинозе с сенсибилизацией к пыльце амброзии, который протекает на фоне хронического бескаменного холецистита. *Лабораторная диагностика. Восточная Европа*. 2015. № 1 (13). С. 95–103.

99. Кузнецов О. Г. Зміна показників клітинного імунітету у хворих на поліноз із сенсибілізацією до пилку амброзії під впливом імунотерапії. *Епідеміологія, імунопатогенез, діагностика, лікування хламідіозу та TORCH-*

інфекцій : матеріали Наук.-практ. конф. (тези доп.), 23–24 листоп. 2016 р., м. Київ. Київ, 2016. С. 13–14.

100. Кузнецов О. Г. Клінічна характеристика хворих на сезонний алергічний ринокон'юнктивіт (САРК). Анамнестичні дані та структура супутньої патології. *Імунологія та алергологія: наука та практика*. 2020. № 2. С. 72–81.

101. Кузнецов О. Г. Стан імунної системи та характер імунних розладів у хворих на сезонний алергічний ринокон'юнктивіт з середньотяжким та тяжким перебігом. *Вісн. Харків. нац. ун-ту імені В. Н. Каразіна*. Серія : Медицина. 2020. № 39. С. 60–68.

102. Лабораторные методы исследования в клинике : справочник / под ред. В. В. Меньшикова. Москва : Медицина, 1987. 368 с.

103. Лазебник Л. Б., Царегородцева Т. М., Парфенов А. И. Иммунная система и болезни органов пищеварения. *Терапевтический архив*. 2004. № 12. С. 5–8.

104. Лапач С. Н., Чубенко А. В., Бабич П. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. Киев : Морион, 2000. 320 с.

105. Лапач С. Н., Чубенко А. В., Бабич П. Н. Основные принципы применения статистических методов в клинических испытаниях. Киев : Морион, 2002. 160 с.

106. Лейшнер У. Практическое руководство по заболеваниям желчных путей. Москва : ГЭОТАР-Мед, 2001. 264 с.

107. Лимфоциты: выделение, фракционирование и характеристика : пер. с англ. / ред. : Дж. Б. Натвиг, П. Перлманн, Х. Вигзелль. Москва : Медицина, 1980. 280 с.

108. Показники клітинного імунітету у хворих на поліноз із сенсибілізацією до пилку амброзії, який протікає на тлі хронічного безкам'яного холециститу. *Імунологія та алергологія: наука та практика*. 2018. Дод. № 1 : Бронхіальна астма, алергія, клінічна та лабораторна імунологія — сьогодення

та перспектива : матеріали (тези доп.) Наук.-практ. конф. з міжнар. участю (до 100-річчя заснування Нац. мед. акад. післядиплом. освіти імені П. Л. Шупика), 29–30 берез. 2018 р., м. Київ. С. 18–19.

109. Лоранская И. Д., Кукушкин М. Л., Панина Н. А. Билиарные дисфункции и их профилактика. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2011. № 5. С. 48–52.

110. Лусс Л. В., Ильина Н. И., Тузлукова Е. Б., Царев С. В. Аллерготропины — препараты нового поколения для специфической иммунотерапии. *Аллергия, астма и клиническая иммунология*. 2003. Т. 7, № 8. С. 50–55.

111. Лусс Л. В. Аллерген-специфическая иммунотерапия — основной эффективный метод лечения атопических заболеваний. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2004. № 1. С. 70–78.

112. Маколкин В. И., Овчаренко С. И. Внутренние болезни : учебник. 5-е изд., перераб. и доп. Москва : Медицина, 2005. 592 с.

113. Медицинские стандарты (протоколы) диагностики и лечения больных с аллергическими заболеваниями и нарушениями иммунной системы. Москва, 2000. 58 с.

114. Печень и желчный пузырь / сост. Н. Мельникова. Москва : Газетный мир, 2013. 128 с.

115. Михайленко А. А., Майоров Р. В., Нусинов Е. В. Аллергодиагностика in vivo и in vitro: что предпочтительнее при аллергических заболеваниях дыхательных путей. *Иммунопатология. Аллергология. Инфектология*. 2010. № 4. С. 82–93.

116. Москаленко В. М., Яшина Л. О. Стан і перспективи алергологічної служби в Україні. *Астма та алергія*. 2010. № 1. С. 5–7.

117. Мостовой Ю. М., Томашкевич Г. І., Константинович-Чічірельо Т. В. Фармакоепідеміологічні та фармакоекономічні дослідження у медицині : навч. посіб. Вінниця : Нова Книга, 2013. 87 с.

118. Иммунологические аспекты воспалительных заболеваний органов дыхания. *Імунологія та алергологія*. 2012. Дод. № 1 : XIII Укр. наук.-практ.

конф. з актуал. питань клін. та лаборат. імунології, алергології і імунореабілітації : тези доп. С. 110–112.

119. Назаренко А. П., Назаренко Г. И. Опыт использования метода ImmunoCAP в диагностике аллергических заболеваний и патологии с нарушениями в иммунной системе. *Імунозалежні та алергічні стани: сучасна лабораторна імунологічна діагностика, лікування та профілактика* : матеріали (тези) Наук.-практ. конф. з міжнар. участю. 29–30 берез. 2012 р., м. Київ. Київ, 2012. С. 64–65.

120. Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Пульмонологія» : наказ МОЗ України № 128 від 19.03.2007 р. Київ. URL : https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0128282-07#Text (дата звернення 10.12.2019).

121. Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Алергологія» : наказ МОЗ України № 432 від 03.07.2006 р. URL : https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0432282-06#Text (дата звернення 15.12.2019).

122. Недельская С. Н., Кузнецова Е. Д., Бессикало Т. Г. Поллиноз: современные аспекты изучения проблемы. *Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія.* 2008. № 3/1, спецвып. С. 24–30.

123. Немировская Н. В., Кузнецова Л. В., Романюк Л. И. Дифференцированные подходы к диагностике и лечению больных поллинозом и перекрестной пищевой аллергией. *Імунологія та алергологія*. 2006. № 4. С. 44–47.

124. Немировська Н. В. Вплив імунокорегуючого засобу Ербісол Екстра у хворих на поліноз з холестерозом жовчного міхура. *Імунозалежні та алергічні стани: сучасна лабораторна імунологічна діагностика, лікування та профілактика* : матеріали Міжнар. наук.-практ. конф., 29–30 берез. 2012 р., м. Київ. Київ, 2012. С. 65–66.

125. Немировська Н. В. Зміна імунологічного стану у хворих на поліноз з холестерозом жовчного міхура. *Імунозалежні та алергічні стани: сучасна*

лабораторна імунологічна діагностика, лікування та профілактика : матеріали Міжнар. наук.-практ. конф., 29–30 берез. 2012 р., м. Київ. Київ, 2012. С. 66–67.

126. Немировська Н. В. Вміст цитокінів у хворих на поліноз з холестерозом жовчного міхура до та після алерген специфічної імунотерапії. *Фітотерапія. Часопис*. 2014. № 3. С. 18–21.

127. Немировская Н. В. Эозинофильный катионный белок — показатель иммунного ответа у больных поллинозом, который протекает на фоне холестероза желчного пузыря. *Зб. наук пр. співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика*. 2014. Вип. 23, кн. 2. С. 427–434.

128. Немировська Н. В. Механізми розвитку імунної відповіді у хворих на поліноз, який проходить на фоні холестерозу жовчного міхура. *Сучасна діагностика, лікування та профілактика імунозалежних та алергологічних захворювань* : матеріали Наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 09–10 жовт. 2014 р., м. Київ. Київ, 2014. С. 85–87.

129. Немировская Н. В., Романюк Л. И., Кузнецова Л. В., Пилецкий А. М. Молекулярная диагностика поллиноза у пациентов, страдающих холестерозом желчного пузыря (определение основных – мажорных и вспомогательных – минорных аллергенов). *Лабораторная диагностика. Восточная Европа*. 2015. № 3-4 (15-16). С.114–125.

130. Окороков А. Н. Диагностика болезней внутренних органов : практ. рук. : в 4 т. Т. 1. Москва : Медицинская литература, 1999. 560 с.

131. Окороков А. Н. Руководство по лечению внутренних болезней : т. 3. Лечение органов пищеварения. Лечение болезней печени, желчных путей, поджелудочной железы. 3-е изд., перераб. и доп. Москва : Медицинская литература, 2010. 336 с.

132. Окороков А. Н. Руководство по лечению внутренних болезней : т. 2. Лечение органов пищеварения. Лечение болезней пищевода, желудка, кишечника. 3-е изд., перераб. и доп. Москва : Медицинская литература, 2009. 416 с.

133. Опыт применения сублингвальной аллергенспецифической иммунотерапии у пациентов с респираторными аллергозами. *Аллергология и иммунология*. 2011. Т. 12, № 2. С. 227–230.

134. Орлов С. М., Гольдштейн М. М. Иммунные механизмы аллерген специфической иммунотерапии. *Клиническая иммунология и аллергология, экспресс-информация.* 1991. Вып. 10. С. 17–22.

135. Осипова В. В., Чучалин А. Г., Григорян С. С. Новый подход в терапии поллинозов. *Пульмонология*. 2007. № 5. С. 108–110.

136. Осипова Л. С., Кузнецова Л. В., Грем'яков В. О., Грем'яков А. В. Нові можливості імуномодуляції при хронічних неспецифічних захворюваннях дихальних шляхів. *Імунологія та алергологія*. 2012. Дод. № 3 : Епідеміологія, імунопатогенез, діагностика, лікування хламідіозу та TORCH-інфекцій : тези доп. Наук.-практ. конф. з міжнар. участю. С. 29–30.

137. Осипова Л. С., Кузнецов О. Г., Осипова Л. С., Літус В. І. Клінічний розбір хворого як форма проведення практичного заняття. *Імунологія та алергологія: перспективи розвитку* : матеріали (тези) Наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 03–04 жовт. 2013 р., м. Київ. Київ, 2013. С. 73–75.

138. Осьодло Г. В., Козачок М. М., Куц Т. В. Практичні аспекти сучасної гастроентерології. Київ, 2010. 366 с.

139. Папшицкая М. Л., Тиунова Л. М., Чибрикова И. Д., Павлищева Д. С. К оптимизации клинико-сонографической и биохимической диагностики заболеваний желчного пузыря. *Саратов. науч.-мед. журн*. 2010. Т. 6, № 3. С. 607–611.

140. Паттерсон Р., Грэмер Л., Гринберг П. Аллергические болезни (диагностика и лечение). Москва : Геотар, 2000. 734 с.

141. Передерій В. Г., Ткач С. М. Практична гастроентерологія: Сучасна тактика й алгоритми ведення хворих з основними гастроентерологічними захворюваннями і синдромами : посіб. для лікарів. Вінниця : Нова Книга, 2012. 736 с.

142. Победенная Г. П. Поллиноз — вспомним о знакомой проблеме. *Здоров'я України* : мед. газета. 2011. № 1 (13), Алергологія. С. 40–41.

143. Казмирчук В. Е., Мальцев Д. В. Пособие по клинической иммунологии для практических врачей. Киев : Доктор-Медиа, 2010. 328 с.

144. Пробиотики и пребиотики. Всемирная гастроэнтерологическая организация. Практические рекомендации. 2008. URL : www/worldgastroenterology.org (дата звернення 20.11.2019).

145. Протоколи надання медичної допомоги хворим на алергічні захворювання. Київ ; Вінниця : Асоціація алергологів України, 2007. 40 с.

146. Радченко В. Г., Шабров А. В., Зиновьева Е. Н., Ситкин С. И. Заболевания печени и желчевыводящих путей : рук. для врачей. Санкт-Петербург : Спецлит, 2011. 526 с.

147. Райкис Б. Н., Казиев А. Х. Настоящее и будущее лечебных аллергенов. Москва : Триада-Х, 2001. 246 с.

148. Рациональная диагностика и фармакотерапия заболеваний органов пищеварения / под ред. О. Я. Бабака, Н. В. Харченко. Киев : Здоров'я України, 2005. 320 с.

149. Рациональная фармакотерапия аллергических заболеваний / под общ. ред. Р. М. Хаитова, Н. И. Ильиной, Т. В. Латышевой, Л. В. Лусс. Москва : Литера, 2007. 504 с.

150. Рекен М., Греверс Г., Бургдорф В. Наглядная аллергология / пер. с англ. канд. биол. наук Н. А. Горенковой. Москва : БИНОМ. Лаборатория знаний, 2009. 238 с.

151. Романюк Л. И., Гремяков В. А., Житинская А. Л. Фармакотерапевтические подходы к лечению поллиноза. *Журн. практ. лікаря.* 2005. № 4. С. 30–35.

152. Романюк Л. И. Эффективность подкожной (СИТ), сублингвальной (СЛИТ) и сочетания этих двух способов иммунотерапии у больных поллинозом с перекрестной пищевой реактивностью. *Сучасні підходи до діагностики та лікування алергічних та імунозалежних захворювань в*

Україні та місті Києві : матеріали Міжнар. наук.-практ. конф., 18–19 берез. 2010 р., м. Київ. Київ, 2010. С. 89–90.

153. Романюк Л. И., Немировская Н. В. Изменения в иммунологическом статусе больных поллинозом и перекрестной пищевой аллергией с патологией гепатобилиарной системы под влиянием комплексного лечения. *Імунологія та алергологія*. 2010. № 1. С. 37–40.

154. Романюк Л. И., Кузнецова Л. В. Ассоциации антигенов HLA с показателями иммунологической реактивности у больных поллинозом с перекрестной пищевой аллергией. *Зб. наук. пр. співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика*. 2010. Вип. 19, кн. 2. С. 235–257.

155. Романюк Л. И. Внедрение рекомендаций GINA-2015, 2014 в клиническую практику: интерактивный проект Астма-smart-клуб. *Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія*. 2015. № 5-6 (84-85). С. 19–22.

156. Рысс Е. С. Введение в гастроэнтерологию : учеб. пособие. Санкт-Петербург : Спец лит, 2005. 175 с.

157. Савельев В. С., Петухов В. А., Болдин Б. В. Холестероз желчного пузыря. Москва : ВЕДИ, 2002. 192 с.

158. Силивончик Н. Н. Гастроэнтерология в таблицах для врача общей практики: Симптомы, синдромы и заболевания печени, желчевыводящих путей и поджелудочной железы. Москва : МИА, 2010. 317 с.

159. Гельцер Б. И., Маркелова Е. В., Просекова Е. В., Кочеткова Е. А. Система цитокинов и болезни органов дыхания. *Терапевт. архив*. 2012. № 11. С. 94–99.

160. Специфічна імунотерапія алергологічних захворювань : метод. рек. Київ ; Вінниця, 2008. 43 с.

161. Трухан Д., Викторова И., Лялюкова Е. Болезни желчного пузыря и желчевыводящих путей : учеб. пособие. Санкт-Петербург : СпецЛит, 2011. 128 с.

162. Тюрюмин Я. Л., Шантуров В. А., Тюрюмина Е. Э. Физиология обмена холестерина : обзор. *Бюллютень ВСНЦ СО РАМН*. 2012. № 2 (84), ч. 1. С. 153–158.

163. Тюрюмин Я. Л., Шантуров В. А., Тюрюмина Е. Э. Патогенез и лечение холестеринового холецистолитиаза : обзор. *Бюллетень ВСНЦ СО РАМН*. 2012. № 2 (84), ч. 2. С. 174–179.

164. Уманец Т. Р., Лапшин В. Ф. Аллерген-специфическая иммунотерапия атопических заболеваний: прошлое, настоящее, будущее. *Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія*. 2011. № 2, спецвип. С. 40–44.

165. Фещенко Ю. И. Сравнительные данные про распространенность болезней органов дыхания и медицинская помощь больным с болезнями пульмонологического и аллергологического профиля в Украине за 2011 год. URL: http:www.ifp.kiev.ua./doc/staff/pulm (дата обращения 05.07.2018).

166. Фрадкин В. А. Диагностические и лечебные аллергены. Москва : Медицина, 1990. 256 с.

167. Хаитов Р. М., Пинегин Б. В. Особенности функционирования иммунной системы желудочно-кишечного тракта в норме и при патологии. *Аллергия, астма и клиническая иммунология*. 1998. № 4. С. 1–7.

168. Иммунотерапия : рук. для врачей / под ред Р. М. Хаитов, Р. И. Атауллаханов. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2011. 672 с.

169. Хамидова Д. М. Эозинофильный катионный протеин как диагностический маркер хронического рецидивирующего полипозного риносинусита и аллергического ринита : автореф. дис. на соиск. науч. степени канд. мед. наук : спец. 14.01.03 «Болезни уха, горла и носа», 14.03.09 «Клиническая иммунология, аллергология». Москва, 2012. 25 с.

170. Харченко Н. В., Демида Е. П., Динник О. Б. Стан моторики жовчного міхура та корекція порушень у хворих на холестероз жовчного міхура. *Сучасна гастроентерологія*. 2004. № 4. С. 33–36.

171. Хоменко І. М., Кузнецова Л. В., Фролов В. М., Осипова Л. С., Назаренко О. П., Кузнецов О. П. Вплив препарату поліоксидонію на

показники системного імунітету у жителів, які постраждали від чорнобильської катастрофи та вирішення проблеми їх харчування радіоактивно чистими продуктами. *Імунологія та алергологія*. 2012. № 2. С. 108–114.

172. Циммерман Я. С. Клиническая гастроэнтерология. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2009. 416 с.

173. Швец О. В. Функциональное заболевание желчного пузыря. *Здоров'я України*. 2014. № 3. С. 2–3.

174. Шерлок Ш., Джули Дж. Заболевания печени и желчных путей : практ. рук. : пер. с англ. / под ред. З. Г. Апросиной, Н. А. Мухина. Москва : ГЭОТАР-медиа, 2002. 864 с.

175. Шулутко Б. И., Макаренко С. В. Стандарты диагностики и лечения внутренних болезней. 2-е изд. Санкт-Петербург : Элби-СПб, 2004. 800 с.

176. Вплив препарату «Іммодин» на показники клітинного імунітету та циркулюючі імунні комплекси у хворих поліпозним риносинуїтом з цілорічним алергічним ринітом. *Фітотерапія*. 2013. №3. С. 37–40.

177. Юркіна А. В., Літус В. І., Кузнецова Л. В., Кузнецов О. Г. Особливості системного імунітету у хворих на бронхіальну астму з різними фенотипами запалення при поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень. *Епідеміологія, імунопатогенез, діагностика, лікування хламідіозу та TORCH-інфекцій* : матеріали Наук.-практ. конф. (тези доп.), 23–24 листоп. 2016 р., м. Київ. Київ, 2016. С. 11–12.

178. Якобисяк М. Імунологія : пер. з поль. / за ред. проф. В. В. Чоп'як. Вінниця : Нова Книга, 2004. 672 с.

179. Ялфимова Е. Ю., Пронин А. В. Суперантигены и их роль в патологии. *Журнал микробиология, эпидемиология, иммунобиология*. 1999. № 3. С. 98–104.

180. Aalberse R. Structural biology of allergens. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2000. N 106 (2). P. 228–238.

181. Akdis M., Verhagen J., Taylor A., Karamloo F., Karagiannidis C., Crameri R., Thunberg S., Deniz G., Valenta R., Fiebig H., Kegel C., Dish R., Schmidt-Weber C. B., Blaser K., Akdis C., A. Immune responses in healthy and allergic individuals are characterized by a fine balance between allergen-specific T regulatory I and T helper 2 cells. *J. Exp. Med*. 2004. Vol. 199. P. 1567–1575.

182. Alam R., Gorska M. Lymphocytes. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2003. No 11. P. 476–485.

183. ARIA (Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma). URL: http://www.whiar.org/docs/ARIA-Report-2008.pdf (date of application 11.01.2019).

184. Bernhisel-Broadbent J., Sampson H. Cross-allergenicity in the legume botanical family in children with food hypersensitivity. *J. Allergy Clin. Immunol*. 1989. No 83. P.435–440.

185. Beyer K., Castro R., Birnbaum A., Benkov K., Pittman N., Sampson H. A. Human milk-specific mucosal lymphocytes of the gastrointestinal tract display a TH2 cytokine profile. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2002. Vol. 109 (4). P. 707–713.

186. Blaser K., Akdis C. Interleukin 10, T regulatory cells and specific allergy treatment. *Clin. Exp. Allergy*. 2004. No 34. P. 328–330.

187. Bohle B. The impact of pollen-related food allergens on pollen allergy. *Allergy*. 2007. Vol. 62. P. 3–10.

188. Bolhaar S., Tiemessen M., Zuidmeer L., Leeuwen A. van, Hoffmann-Sommergruber K., Brujnzeel-Koomen C. A. F., Taams L. S., Knol E. F., Hoffen E. van, Ree R. van, Knults A. C. Efficacy of birch-pollen immunotherapy on cross-reactive food allergy confirmed by skin tests and double-blind food challenges. *Clin. Exp. Allergy*. 2004. Vol. 34, No 5. P. 761–769.

189. Calderon M., Casale T., Togias A., Bousquet J., Durhman S. R., Demoly P. Allergen-specific immunotherapy for respiratory allergies: from meta-analysis to registration and beyond. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2011. Vol. 127 (1). P. 30–38.

190. Compalati E., Canonica G. W., Passalacqua G. Considerations about the evaluation of the SLIT metaanalyses. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2010. Vol. 125. P. 509–510.

191. Constantin C., Quirce S., Poorafshar M., Touraev A., Niggemann B., Mari A., Ebner C., Akerstrom H., Heberle-Bors E., Nystrand M., Valente R. Micro-arrayed wheat seed and grass pollen allergens for component-resolved diagnosis. *Allergy*. 2009. Vol. 64. P. 1030–1037.

192. Drachenberg K., Wheeler A., Stuebner P., Horak F. A well-tolerated grass pollen-specific allergy vaccine containing a novel adjuvant, monophosphoryl lipid A, reduces allergic symptoms after only four preseasonal injections. *Allergy*. 2001. Vol. 56, No 6. P. 498–505.

193. Durham S. Allergic inflammation: cellular aspects. *Allergy*. 1994. Vol. 54, suppl 56. P. 18–20.

194. Durham S. R., Ying S., Varney V. A., Jacobson M. R., Sudderick R. M., Mackay I. S., Kay A. B., Hamid Q. A. Cytokine messenger RNA expression for IL-3, IL-4, IL-5 and granulocyte/macrophage-colony-stimulating factor in the nasal mucosa after local allergen provocation: relationship to tissue eosinophilia. *J. Immunol*. 1992. Vol. 148. P. 2390–2394.

195. Durham S., Walker S., Varga E. M., Jacobson M. R., O'Brien F., Noble W., Till S. J., Hamid Q. A., Nouri-Aria K. T. Long-term clinical efficacy of grass-pollen immunotherapy. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2007. Vol. 119. P. 881–891.

196. Fain J. N. Release of interleukins and other inflammatory cytokines by human adipose tissue is enhanced in obesity and primarily due to the nonfat cells. *Vitam. Horm*. 1996. Vol. 74. P. 443–477.

197. Ferrer M., Sanz M. L., Sastre J., Bartra J., Cuvillo A. del, Montoro J., Davila I., Mullol J., Valero A. Molecular diagnosis in allergology: application of the microarray technique. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol*. 2009. Vol. 19, suppl. 1. P. 19–24.

198. Hansen K. S., Khinchi M. S., Skov P. S., Bindslev-Jensen C., Poulsen L. K., Malling H.-J. Food allergy to apple and specific immunotherapy with birch pollen. *Mol. Nutr. Food Res*. 2004. Vol. 48 (6). P. 441–448.

199. Helbling A, Reimers A. Immunotherapy in fungal allergy. *Curr. Allergy Asthma Rep*. 2003. Vol. 3 (5). P. 447–453.

200. Jacobsen L. Preventive aspects of specific immunotherapy. *Curr. Allergy & Clin. Immunology*. 2003. Vol. 16, No 3. P. 102–104.

201. Jacobsen L., Niggemann B., Dreborg S., Ferdousi H. A., Halken S., Host A., Koivikko A., Norberg L. A., Valovirta E., Wahn U., Moller C. Specific immunotherapy has long-term preventive effect of seasonal and perennial asthma 10-year follow-up on the PAT study. *Allergy*. 2007. Vol. 62 (8). P. 943–948.

202. Jahn-Schmid B. Allergen microarray:comparison of microarray using recombinant allergens with conventional diagnostic methods to detect allergen-specific serum immunoglobulin. *E. Clin Exp Allergy*. 2003. No 33. P. 1443–1449.

203. Jutel M., Akdis M., Blaser K. Mechanisms of allergen specific immunotherapy – T-cell tolerance and more. *Allergy*. 2006. Vol. 61. P. 796–807.

204. Jutel M., Akdis M., Budak F., Aebischer-Casaulta C., Wrzyszcz M., Blaser K., Akdis C. A. 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. Vol. 33. P. 1205–1214.

205. Kelso J. M., Jones R. T., Tellez R., Yunginger J. W. Oral allergy syndrome successfully treated with pollen immunotherapy. *Ann. Allergy Asthma Immunol*. 1995. No 74. P. 391–396.

206. Kopac P., Rudin M., Gentinetta T., Gerber R., Pichler Ch., Hausmann O., Schnyder B., Pichler W. J. Continuous apple consumption induces oral tolerance in birch-pollen associated allergy. *Allergy*. 2012. Vol. 67, No 2. P. 280–285.

207. Lockey R. F., Bukanz S. C., Bousquet J. Allergen and Allergen Immunotherapy. New York : Marcel Dekker, 2004. 785 p.

208. Mastrandrea F., Serio G., Minelli M., Minardi A., Scarcia G., Coradduzza G., Parmiani S. Specific sublingual immunotherapy in atopic dermatitis. Results of a 6-year Follow-up of 35 consecutive patients. *Allergol. Immunopathol. (Madr.)*. 2000. Vol. 82, No 22. P. 2758–2764.

209. Mauro M., Russello M., Incorvaia C., Gazzola G., Frati F., Moingeon Ph., Passalacqua G. Birch-apple syndrome treated with birch pollen immunotherapy. *Int. Arch. Allergy Immunol*. 2011. Vol. 156. P. 416–422.

210. Moingeon P., Batard T., Fadel R., Frati F., Sieber J., Overtvelt L. V. Immune mechanisms of allergen-specific sublingual immunotherapy. *Allergy*. 2006. Vol. 61, No 2. P. 151–156.

211. Nazarenko A., Nazarenko G., Kuznetsov A. Approach to Treatment of Allergy to Alternaria alternate in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Perennial Allergic Rhinitis. *Intern. J. Biomed*. 2015. Vol. 5, Is. 2. P. 71–75.

212. Nelson H. S. Future advances of immunotherapy. *Alergy Asthma Proc*. 2001. Vol. 22 (4). P. 203–207.

213. Niederberger V., Reisinger J., Valent P., Krauth M.-Th., Pauli G., Hage M. van, Cromwell O., Horak F., Valenta R. Vaccination with genetically modified birch pollen allergens: immune and clinical effects on oral allergy syndrome. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2007. Vol. 119. P. 1013–1016.

214. Nouri-Aria K. T., Wachholz P. A., Francis N. J., Jacobson M. R., Walker M., Wilcock L. K., Staple S. Q., Aalberse R. Q., Till S. J., Durham S. R. Grass pollen immunotherapy induces mucosal and pirepheral IL-10 responses and blocking IgG activity. *J .Immunol*. 2004. Vol. 172. P. 3252–3259.

215. Passalacqua G., Canonica G. W. Allergen-specific sublingual immunotherapy for respiratory allergy. *BioDrugs*. 2001. Vol. 15 (8). P. 509–519.

216. Passalacqua G., Guerra L., Pasquali M., Lombardi C., Canonica G. W. Efficacy and safety of sublingual immunotherapy. *Ann. Allergy Asthma Immunol*. 2004. Vol. 93. P. 3–12.

217. Grass pollen immunotherapy induces an allergen-specific IgA2 antibody response associated with mucosal TGF-beta expression. *J. Immunol*. 2004. Vol. 178. P. 4566–4568.

218. Pipet A., Botturi K., Pinot D., Vervloet D., Magnan A. Allergen-specific immunotherapy in allergic rhinitis and asthma. Mechanisms and proof of efficacy. *Resp. Med*. 2009. Vol. 103. P. 800–812.

219. Plaut M., Valentine M. Clinical practice. Allergic rhinitis. *N. Engl. J. Med*. 2005. Vol. 353, No 18. P. 1934–1944.

220. Portincasa P., Ciaula A. D., Bonfrate L., Wang D. Q. Therapy of gallstone disease: What is was, what it is, what it will be. *World J. Gastrointest. Pharmacol. Ther*. 2012. Vol. 3. P. 7–20.

221. Prussin C., Metcalfe D. IgE, mast cells, basophils, and eosinophils. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2003. Vol. 111. P. 486–494.

222. Sampson H., MacDonald S. IgE-dependent histamine-releasing factors : review. *Semin. Immunopathol*. 2003. No 15. P. 89–98.

223. Smurthwaite L., Walker S. N., Wilson D. R., Smurthwaite L., Walker S. N., Wilson D. R., Birch D. S., Merrett T. G., Durham S. R., Gould H. J. Persistent IgE synthesis in the nasal mucosa of hay fever patients. *Eur. J. Immunol*. 2001. Vol. 31. P. 3422–3431.

224. Varga E. M., Durham S. R. Allergen injection immunotherapy. *Clin. Allergy Immunol*. 2002. Vol. 4 P. 33–49.

225. Vijay H. M. Fungal allergens. *Clin Allergy Immunol*. 2004. No 18. P. 223–249.

226. Walker S. M., Durham S. R., Till S. J., Roberts G., Corrigan C. J., Leech S. C., Krishna M. T., Rajakulasingham R. K., Williams A., Chantrell J., Dixon L., Frew A. J., Nasser S. M., British Society for Allergy and Clinical Immunology. Immunotherapy for allergic rhinitis. *Clin. Exp. Allergy*. 2011. Vol. 41. P. 1177–1200.

227. Wang D. Y., Raza M. T., Goh D. Y., Lee B. W., Chan Y. H. Acoustic rhinometry in nasal allergen challenge study: which dimensional measures are meaningful? *Clin. Exp. Allergy*. 2004. Vol. 34 (7). P. 1093–1098.

228. Wilson D., Irani M., Walker S., Jacobson M. R., Mackay I. S., Schwartz L. B., Durham S. R. Grass pollen immunotherapy inhibits seasonal increase in basophils and eosinophils in the nasal epithelium. *Clin. Exp. Allergy*. 2001. No 31. P. 1705–1713.

229. Wilson A., Byrne P. O., Parameswaran K. Leukotriene receptor antagonists for allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. *Am J. Med*. 2004. Vol. 116, No 5. P. 338–344.

230. Wilson D. R., Lima M. T., Durham S. R. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis: systematic review and meta-analisys. *Allergy*. 2005. Vol. 60. P. 4–12.

231. Weber R. W. Alternaria alternate. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2001. Vol. 87 (5). P. 4–16.

ДОДАТКИ

ДОДАТОК А

ЗАТВЕРДЖУЮ
Перший проректор
НМАПО імені П. Л. Шупика,
член-кореспондент НАМН України,
професор _____Ю. П. Вдовиченко
«___» _____ 201__ р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ
результатів дисертаційної роботи асистента кафедри клінічної, лабораторної імунології та алергології Кузнецова Олексія Геннадійовича «Ефективність застосування в корекції імунних розладів алергенспецифічної імунотерапії та діалізату лейкоцитів у хворих на алергічний риніт у поєднанні з алергічним кон'юнктивітом» за спеціальністю 14.03.08 – імунологія та алергологія

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

Впроваджено наступні дані:

- Особливості сенсибілізації до пилкових алергенів, їх мажорних і мінорних алерген-компонентів у хворих на алергічний риніт у поєднанні з алергічним кон'юнктивітом;
- Стан імунної системи у хворих на алергічний риніт, ускладнений алергічним кон'юнктивітом;
- Доцільність застосування алергенспецифічної та імуномодулюючої терапії у хворих на алергічний риніт, у поєднанні з алергічним кон'юнктивітом – ефективність застосування в корекції імунних розладів.

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

Члени комісії:
к.мед.наук, доцент Т. М. Бондаренко

к.мед.наук, доцент О. В. Назар

ДОДАТОК Б

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
В.О. головного лікаря КНП
«Березанська міська лікарня
Березанської міської ради»
_____ Луценко В. В.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

у лікувально – діагностичний процес

1. Найменування впровадження: «специфічна терапія алергічного риніту у пацієнтів з сенсибілізацією до пилку амброзії».

2. Заклад–розробник, його поштова адреса: Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України 04112, м. Київ, вул. Дорогожицька 9, кафедра клінічної, лабораторної імунології і алергології.

3. Джерела інформації: Матеріали статті Кузнецова О.Г. «Эффективность аллерген-специфической иммунотерапии пациентов, страдающих поллинозом с сенсибилизацией к пыльце амброзии. Международный научно-практический журнал «Лабораторная диагностика. Восточная Европа» , 2019, том 8, № 1 – с. 51 – 57.

4. Найменування установи, яка проводить впровадження: Комунальний неприбутковий заклад «Березанська міська лікарня Березанської міської ради».

5. Термін впровадження: квітень 2019р.

6. Галузь застосування: лікувально–діагностичний процес у хворих на алергічні захворювання, зокрема сезонний алергічний риніт.

7. Ефективність впровадження згідно з положеннями, викладеними в джерелах інформації: підвищення якості та рівня стандартів лікування профільних пацієнтів.

8. Пропозиція: Рекомендовано використання в лікувально – діагностичному процесі у хворих з алергічними та хронічними захворюваннями верхніх дихальних шляхів.

Відповідальний за впровадження:

Заступник головного лікаря Вусятицький Ю.Р.

ДОДАТОК В

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
В.О. головного лікаря КНП
«Березанська міська лікарня
Березанської міської ради»
_____ Луценко В. В.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

у лікувально – діагностичний процес

1. Найменування впровадження: «діагностика алергічного риніту у пацієнтів з сенсибілізацією до пилку амброзії».

2. Заклад–розробник, його поштова адреса: Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України 04112, м. Київ, вул. Дорогожицька 9, кафедра клінічної, лабораторної імунології і алергології.

3. Джерела інформації: Матеріали статті Кузнецова О.Г. «Эффективность аллерген-специфической иммунотерапии пациентов, страдающих поллинозом с сенсибилизацией к пыльце амброзии. Международный научно-практический журнал «Лабораторная диагностика. Восточная Европа» , 2019, том 8, № 1 – с. 51 – 57.

4. Найменування установи, яка проводить впровадження: Комунальний неприбутковий заклад «Березанська міська лікарня Березанської міської ради».

5. Термін впровадження: квітень 2019р.

6. Галузь застосування: лікувально–діагностичний процес у хворих з підозрою на алергічні захворювання.

7. Ефективність впровадження згідно з положеннями, викладеними в джерелах інформації: підвищення якості та рівня стандартів лікування профільних пацієнтів.

8. Пропозиція: Рекомендовано використання в лікувально – діагностичному процесі у хворих з алергічними та хронічними захворюваннями верхніх дихальних шляхів.

Відповідальний за впровадження:

Заступник головного лікаря Вусятицький Ю.Р.

ДОДАТОК Г

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації

1. ***Наукові праці у наукових фахових виданнях України:***

1. Кузнецов А. Г. Влияние Полиоксидония на показатели клеточного иммунитета и циркулирующие иммунные комплексы у больных поллинозом с сенсибилизацией к пыльце амброзии. *Імунологія та алергологія : наука та практика*. 2013. № 1. С. 52–58. (*Особисто здобувачем був виконаний підбір хворих для дослідження, проведено лабораторні та клінічні обстеження, здійснені статистична обробка та аналіз отриманих результатів, написання статті*).

2. Кузнецов А. Г. Состояние иммунитета и коррекция нарушений у больных поллинозом с сенсибилизацией к пыльце амброзии на фоне кишечного микробиоценоза и нарушения пищевого статуса. *Імунологія та алергологія : наука та практика*. 2013. № 2. С. 51–59. (*Особисто здобувачем був виконаний підбір хворих для дослідження, проведено лабораторні та клінічні обстеження, здійснені статистична обробка та аналіз отриманих результатів, написання статті).*

3. Шуляк М. А., Кузнецов О. Г., Юркіна А. В., Бондаренко Т. М., Кравченко О. В. Вплив препарату «Іммодин» на показники клітинного імунітету та циркулюючі імунні комплекси у хворих поліпозним риносинуїтом з цілорічним алергічним ринітом. *Фітотерапія*. 2013. № 3. С. 37–40. (*Особисто здобувачем був виконаний підбір хворих для дослідження, проведено лабораторні та клінічні обстеження, здійснені статистична обробка та аналіз отриманих результатів, участь у написанні розділу статті*).

4. Кузнецов А. Г. Влияние Полиоксидония на показатели клеточного

иммунитета у больных поллинозом с сенсибилизацией к пыльце амброзии на фоне хронического бескаменного холецистита. *Імунологія та алергологія : наука та практика*. 2013. № 3. С. 40–46.

5. Кузнецов О. Г. Клінічна характеристика хворих на сезонний алергічний ринокон'юнктивіт (САРК). Анамнестичні дані та структура супутньої патології. *Імунологія та алергологія : наука та практика*. 2020, № 2. С. 72–81.

6. Кузнецов О. Г. Стан імунної системи та характер імунних розладів у хворих на сезонний алергічний ринокон'юнктивіт з середньотяжким та тяжким перебігом. *Вісн. Харків. нац. ун-ту імені В. Н. Каразіна.* Серія : Медицина. 2020. № 39. С. 60–68.

Наукові праці у зарубіжних наукових фахових виданнях:

7. Кузнецов А. Г. Уровень циркулирующих иммунных комплексов и фагоцитарной активности моноцитов при поллинозе с сенсибилизацией к пыльце амброзии, который протекает на фоне хронического бескаменного холецистита. *Лабораторная диагностика. Восточная Европа*. 2015. № 1 (13). С. 95–103.

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації (тези доповідей на наукових конференціях):

8. Кузнецов О. Г., Осипова Л. С., Кузнецова Л. В., Грем'яков А. В. Лікування алергічних ринітів в сучасних умовах. *Імунозалежні та алергічні стани: сучасна лабораторна імунологічна діагностика, лікування та профілактика* : матеріали (тези) Наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 29–30 берез. 2012 р., м. Київ. Київ, 2012. С. 71–72. (*Особисто здобувачем був виконаний підбір хворих для дослідження, проведено лабораторні та клінічні обстеження, здійснені статистична обробка та аналіз отриманих результатів, написання тез*).

9. Кузнецов А. Г., Осипова Л. С., Кузнецова Л. В., Гремяков В. А., Сольская Т. В. Особенности комплексной терапии хронических неспецифических заболеваний дыхательных путей. *Імунозалежні та*

алергічні стани: сучасна лабораторна імунологічна діагностика, лікування та профілактика : матеріали (тези) Наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 29–30 берез. 2012 р., м. Київ. Київ, 2012. С. 77–78. (*Особисто здобувачем був виконаний підбір хворих для дослідження, проведено лабораторні та клінічні обстеження, здійснені статистична обробка та аналіз отриманих результатів, написання тез*).

10. Кузнецов О. Г. Вплив Поліоксидонію на показники клітинного імунітету у хворих на поліноз із сенсибілізацією до пилку амброзії на фоні хронічного безкам'яного холециститу. *Імунологія та алергологія: перспективи розвитку* : матеріали (тези) Наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 03–04 жовт. 2013 р., м. Київ. Київ, 2013. С. 28–29.

11. Кузнецов А. Г. Состояние иммунитета и коррекция нарушений у больных поллинозом с сенсибилизацией к пыльце амброзии на фоне кишечного микробиоценоза и нарушения пищевого статуса. *Імунологія та алергологія: перспективи розвитку* : матеріали (тези) Наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 03–04 жовт. 2013 р., м. Київ. Київ, 2013. С. 29–30.

12. Кузнецов А. Г. Специфическая иммунотерапия у больных поллинозом с сенсибилизацией к пыльце амброзии. *Імунологія та алергологія: перспективи розвитку* : матеріали (тези) Наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 03–04 жовт. 2013 р., м. Київ. Київ, 2013. С. 30–33.

13. Осипова Л. С., Строкань А. М., Кузнецов О. Г., Літус В. І. Клінічний розбір хворого як форма проведення практичного заняття. *Імунологія та алергологія: перспективи розвитку* : матеріали (тези) Наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 03–04 жовт. 2013 р., м. Київ. Київ, 2013. С. 73–75. (*Особисто здобувачем був виконаний підбір хворих для дослідження, проведено лабораторні та клінічні обстеження, здійснені статистична обробка та аналіз отриманих результатів, написання тез*).

14. Кузнецова Л. В., Кузнецов А. Г. Роль антигистаминной терапии у больных с аллергодерматозами. *Імунологія та алергологія: наука і практика*. 2014. Дод. № 1 : Мікробіологія та імунологія — перспективи розвитку в XXI

столітті : тези доп. Міжнар. наук. конф., 10–11 квіт. 2014 р., м. Київ. С. 147–150. (*Особисто здобувачем був виконаний підбір хворих для дослідження, проведено лабораторні та клінічні обстеження, здійснені статистична обробка та аналіз отриманих результатів, участь у написанні тез*).

15. Кузнецов А. Г. Иньекционная и сублингвальная аллергенспецифическая иммунотерапия у больных поллинозом с сенсибилизацией к пыльце амброзии. *Сучасна діагностика, лікування та профілактика імунозалежних та алергологічних захворювань* : матеріали (тези) Наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 09–10 жовт. 2014 р., м. Київ. Київ, 2014. С. 51–53.

16. Кузнецов О. Г. Вплив поліоксидонію на показники клітинного імунітету у хворих на поліноз із сенсибілізацією до пилку амброзії. *Сучасна діагностика, лікування та профілактика імунозалежних та алергологічних захворювань* : матеріали (тези) Наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 09–10 жовт. 2014 р., м. Київ. Київ, 2014. С. 54.

17. Кузнецов О. Г. Зміна показників клітинного імунітету у хворих на поліноз із сенсибілізацією до пилку амброзії під впливом імунотерапії. *Бронхіальна астма, алергія, імунологія — сучасні досягнення та перспективи розвитку* : матеріали (тези) Наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяч. 30-річчю з дня заснування каф. клін., лаб. імунології та алергології НМАПО імені П. Л. Шупика, 26–27 берез. 2015 р., м. Київ. Київ, 2015. С. 47.

18. Кузнецов А. Г. Аллерген-специфическая иммунотерапия у больных поллинозом с сенсибилизацией к пыльце амброзии. *Бронхіальна астма, алергія, імунологія — сучасні досягнення та перспективи розвитку* : матеріали (тези) Наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяч. 30-річчю з дня заснування каф. клін., лаб. імунології та алергології НМАПО імені П. Л. Шупика, 26–27 берез. 2015 р., м. Київ. Київ, 2015. С. 48–50.

19. Юркіна А. В., Літус В. І., Кузнецова Л. В., Кузнецов О. Г. Особливості системного імунітету у хворих на бронхіальну астму з різними фенотипами запалення при поєднанні з хронічним обструктивним

захворюванням легень. *Епідеміологія, імунопатогенез, діагностика, лікування хламідіозу та TORCH-інфекцій* : матеріали Наук.-практ. конф. (тези доп.), 23–24 листоп. 2016 р., м. Київ. Київ, 2016. С. 11–12. (*Особисто здобувачем був виконаний підбір хворих для дослідження, проведено лабораторні та клінічні обстеження, здійснені статистична обробка та аналіз отриманих результатів, участь у написанні тез*).

20 Кузнецов О. Г. Зміна показників клітинного імунітету у хворих на поліноз із сенсибілізацією до пилку амброзії під впливом імунотерапії. *Епідеміологія, імунопатогенез, діагностика, лікування хламідіозу та TORCH-інфекцій* : матеріали Наук.-практ. конф. (тези доп.), 23–24 листоп. 2016 р., м. Київ. Київ, 2016. С. 13–14.

21. Літус В. І., Кузнецова Л. В., Кузнецов О. Г., Бондаренко Т. М., Назар О. В., Єлізарова Т. О. Показники клітинного імунітету у хворих на поліноз із сенсибілізацією до пилку амброзії, який протікає на тлі хронічного безкам'яного холециститу. *Імунологія та алергологія: наука та практика*. 2018. Дод. № 1 : Бронхіальна астма, алергія, клінічна та лабораторна імунологія — сьогодення та перспектива : матеріали (тези доп.) Наук.-практ. конф. з міжнар. участю (до 100-річчя заснування Нац. мед. акад. післядипломної освіти імені П. Л. Шупика), 29–30 берез. 2018 р., м. Київ. Київ, 2018. С. 18–19. (*Особисто здобувачем був виконаний підбір хворих для дослідження, проведено лабораторні та клінічні обстеження, здійснені статистична обробка та аналіз отриманих результатів, участь у написанні тез*).

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:

22. Хоменко І. М., Кузнецова Л. В., Фролов В. М., Назаренко О. П., Кузнецов О. Г., Осипова Л. С. Вплив препарату поліоксидонію на показники системного імунітету у жителів, які постраждали від чорнобильської катастрофи та вирішення проблеми їх харчування радіоактивно чистими

продуктами. *Імунологія та алергологія*. 2012. № 2. С. 108–114. (*Особисто здобувачем був виконаний підбір хворих для дослідження, проведено лабораторні та клінічні обстеження, здійснені статистична обробка та аналіз отриманих результатів, участь у написанні розділу статті*).

23. Осипова Л. С., Строкань А. М., Кузнецов О. Г., Літус В. І. Клінічний розбір хворого як форма проведення практичного заняття. *Імунологія та алергологія: перспективи розвитку* : матеріали (тези) Наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 03–04 жовт. 2013 р., м. Київ. Київ, 2013. С. 73–75. (*Особисто здобувачем був виконаний підбір хворих для дослідження, проведено лабораторні та клінічні обстеження, здійснені статистична обробка та аналіз отриманих результатів, написання тез*).

24. Кузнецова Л. В., Литус В. И., Кузнецов А. Г. Использование Immufix (Wellmune®Бета-глюкана) в комплексном лечении аллергологических пациентов. *Імунологія та алергологія: наука та практика*. 2013. № 2. С. 79–88. (*Особисто здобувачем був виконаний підбір хворих для дослідження, проведено лабораторні та клінічні обстеження, здійснені статистична обробка та аналіз отриманих результатів, участь у написанні розділу статті*).

25. Кузнецова Л. В., Бабаджан В. Д., Пілецький А. М., Романюк Л. І., Літус В. І., Літус О. І., Хоменко І. М., Кузнецов О. Г., Назаренко О. П., Єлізарова Т. О. Оцінка антигістамінних лікарських засобів при лікуванні хворих на алергодерматози : метод. рек. Київ, 2013. 31 с. (*Особисто здобувачем був виконаний підбір хворих для дослідження, проведено лабораторні та клінічні обстеження, здійснені статистична обробка та аналіз отриманих результатів, участь у написанні розділів*)

26. Кузнецова Л. В., Кузнецов А. Г., Юркина А. В., Бондаренко Т. Н. Современные аспекты диагностики и лечения аллергического ринита: значение эозинофильного катионного белка в диагностике и мониторинге лечения персистирующего аллергического ринита. *Здоров'я України* : мед. газета. 2013. № 4 (24), Пульмонологія, алергологія, ринологія. С. 26.

(*Особисто здобувачем був виконаний підбір хворих для дослідження, проведено лабораторні та клінічні обстеження, здійснені статистична обробка та аналіз отриманих результатів, участь у написанні статті*).

27. Кузнецова Л. В., Кузнецов О. Г., Юркіна А. В., Кравченко О. В. Вміст цитокінів у сироватці крові хворих на поліноз до і після лікування ACIT+Immufix Wellmune@бета-глюкан. *Імунологія та алергологія: наука та практика*. 2013. № 3. С. 28–34. (*Особисто здобувачем був виконаний підбір хворих для дослідження, проведено лабораторні та клінічні обстеження, здійснені статистична обробка та аналіз отриманих результатів, участь у написанні статті*).

28. Кузнецова Л. В., Літус В. І., Кузнецов О. Г., Бабаджан В. Д., Осипова Л. С. Оцінка дії антигістамінних препаратів хінуклідинового походження з використанням адаптолу для лікування хворих на алергодерматози : метод. рек. Київ, 2017. 34 с. (*Особисто здобувачем був виконаний підбір хворих для дослідження, проведено лабораторні та клінічні обстеження, здійснені статистична обробка та аналіз отриманих результатів, участь у написанні розділу*).

29. A. Nazarenko, G. Nazarenko, A. Kuznetsov Approach to Treatment of Allergy to Alternaria alternate in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Perennial Allergic Rhinitis *IJBM (International Journal Boimedicine).* 2015. Volume 5. issue 2. P. 71 – 75. (*Особисто здобувачем був виконаний огляд літератури збір матеріалу, здійснений аналіз отриманих результатів, участь у написанні статті*).