

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНИЙ ЗАКЛАД «ДНІПРОПЕТРОВСЬКА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»
ДЕРЖАВНА УСТАНОВА «НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ ФТИЗІАТРІЇ
І ПУЛЬМОНОЛОГІЇ ІМ. Ф.Г. ЯНОВСЬКОГО
НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ»

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

КОРЕЦКАЯ ЄЛЕНА ВАЛЕРІЇВНА

УДК: 616-211-056.3:616-097:615

ДИСЕРТАЦІЯ

**ЕФЕКТИВНІСТЬ АЛЕРГЕН-СПЕЦИФІЧНОЇ ІМУНОТЕРАПІЇ
В ПОЄДНАННІ З ДІАЛІЗАТОМ ЛЕЙКОЦИТІВ ЛЮФІЛІЗОВАНОГО
У ХВОРИХ НА СЕЗОННИЙ АЛЕРГІЧНИЙ РИНИТ**

14.01.29 – клінічна алергологія

222 – Медицина

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



Є.В. Корецкая

Науковий керівник: Дитятковська Євгенія Михайлівна, доктор медичних наук, професор кафедри професійних хвороб та клінічної імунології ДЗ «ДМА» МОЗ

Київ-2020

АНОТАЦІЯ

Корецкая Є.В. Ефективність алерген-специфічної імунотерапії в поєднанні з діалізатом лейкоцитів ліофілізованого у хворих на сезонний алергічний риніт. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.29 «Клінічна алергологія». – Державний заклад «Дніпропетровська медична академія Міністерства Охорони Здоров'я України», Дніпро, 2020, Державна установа «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського Національної академії медичних наук України», Київ, 2020.

Дисертація присвячена проблемі підвищення ефективності лікування хворих на сезонний алергічний риніт (САР) на підставі розробки схеми комплексного лікування, яка складається з алерген-специфічної імунотерапії (АСІТ) пилковими алергенами з додатковим застосуванням імуномодулятора – діалізату лейкоцитів ліофілізованого (ДЛЛ).

Завданнями дослідження було вивчення структури сенсibilізації хворих на САР, зумовленого пилком лугових трав і бур'янів; визначення клінічної особливості перебігу САР у хворих з сенсibilізацією до пилкових алергенів за даними регіонального алергологічного центру м. Дніпро; визначення особливостей показників стану клітинної та гуморальної ланок імунної системи, а також цитокінів у хворих на САР, зумовленого пилком лугових трав та бур'янів; визначення клініко-імунологічної ефективності передсезонної АСІТ пилковими алергенами хворих на САР з паралельним застосуванням ДЛЛ за допомогою клініко-алергологічних методів; вивчення змін показників клітинної і гуморальної ланок імунної відповіді (CD4, CD8, загального IgE та загального IgG), динаміки цитокінів (IL4, IFN- γ) у хворих на САР до та після проведення АСІТ з паралельним застосуванням ДЛЛ та без нього.

Дисертація базується на комплексному дослідженні клініко-алергологічного стану та показників імунного статусу 104 хворих на САР до та після проведення АСИТ пилковими алергенами з додатковим застосуванням ДЛЛ та без нього. Пацієнти, які були включені до дослідження, були розділені в 2 групи в залежності від застосованої схеми лікування. До 1-ї групи (основна) увійшло 62 пацієнта, яким проводили передсезонну АСИТ ін'єкціями пилових алергенів з паралельним застосуванням ДЛЛ. До 2-ї групи (порівняння) були включені 42 пацієнта, які отримували лише АСИТ ін'єкціями пилових алергенів. Тривалість курсу лікування становила 1 рік.

Використовувались: клінічні (оцінка стану хворого в період полінації рослин, що включала суб'єктивні відчуття хворого, дані його опитування, фізикального огляду); алергологічні (проведення діагностичних шкірних проб методом прик-тесту в період ремісії); імунологічні (вміст у крові загального IgE та інтерлейкіну-4 (як маркера активності Th2), інтерферону- γ (як маркера активності Th1), вивчення показників клітинного імунітету за допомогою моноклональних антитіл – вмісту у сироватці крові Т-хелперів-індукторів (CD4⁺) та Т-супресорних/цитотоксичних лімфоцитів (CD8⁺); статистичні методи.

Встановлено що, провідними алергенами, до яких було виявлено сенсibilізацію у переважної більшості обстежених пацієнтів, були алергени пилку амброзії – 93 (89,4 %) випадки, соняшнику – 80 (76,9 %), полину – 71 (68,3 %), циклахени – 66 (63,5 %). Ці пацієнти також мали високий ступень сенсibilізації до лугових трав (райграсу, костриці та грястиці). У переважної більшості хворих (73,1 %) було виявлено позитивні шкірні реакції при проведенні прик-тесту до пилку 3-6 рослин, в тому числі більш ніж у чверті пацієнтів (26,9 %) – до 5 пилових алергенів. Сенсibilізацію до 1 виду пилових алергенів виявлено лише у 7,7 % обстежених, до 2-х – у 4,8 % з них. Слід відзначити, що у 6,7 % пацієнтів виявлено сенсibilізацію до 10 і більше пилових алергенів.

При оцінці ступеню вираженості сенсibilізації за результатами проведення прик-тесту встановлено, що найбільша кількість осіб з дуже високим ступенем сенсibilізації виявлялась серед пацієнтів з сенсibilізацією до пилку соняшнику та амброзії (32,3 % та 36,3 %, відповідно). Обстежені з сенсibilізацією до пилку амброзії також мали дуже високий ступінь одночасної сенсibilізації до лугових трав (райграсу, костриці та грястиці).

Аналіз структури пилкової сенсibilізації показав, що переважна більшість пацієнтів (78,8 %) мала сенсibilізацію лише до бур'янів, а 7,7 % – лише до лугових трав. Слід відзначити, що 13,5 % хворих на САР мали сенсibilізацію до пилку як бур'янів, так і лугових трав, і саме у цих пацієнтів було виявлено сенсibilізацію до найбільшої кількості алергенів – від 8 до 15, з них лише 1 пацієнт мав гіперчутливість до 5 алергенів.

За результатами кореляційного аналізу встановлений слабкий, але достовірний кореляційний зв'язок між віком хворих на САР та кількістю алергенів, до яких виявлено сенсibilізацію. Відзначено, що з віком збільшується ризик розвитку множинної сенсibilізації до пилку різних рослин (коефіцієнт кореляції Спірмена $r = 0,26$).

Запропоновано схему комплексного лікування хворих на САР, яка складається з АСІТ пилковими алергенами з додатковим застосуванням імуномодулятора ДЛЛ.

Досліджено вплив запропонованої схеми лікування на інтенсивність клінічної симптоматики захворювання. Встановлено, що вираженість основних клінічних симптомів у хворих на САР достовірно зменшується при проведенні АСІТ з додатковим застосуванням імуномодулятора ДЛЛ в порівнянні з групою осіб, яка отримувала з метою лікування лише АСІТ. Після проведення АСІТ пилковими алергенами з додатковим застосуванням ДЛЛ в сезон полінації в основній групі достовірно зменшилася як кількість пацієнтів з ринокон'юнктивальним синдромом, так і більш ніж в 2,2 рази ($p < 0,001$) знизилася інтенсивність вираженості ознак риніту і

кон'юнктивіту. Інтегральна оцінка вираженості симптомів САР за цей період зменшилась в 2,8 рази – з $(10,16 \pm 0,31)$ до $(3,68 \pm 0,23)$ бали ($p < 0,001$). У групі порівняння, в якій пацієнти отримували тільки передсезонну АСІТ пилковими алергенами, ознаки риніту зберігалися у всіх пацієнтів, однак відзначалося достовірне зниження інтенсивності ринальних в середньому в 1,8-2 рази, ($p < 0,001$) і кон'юнктивальних в 2,1 рази проявів ($p < 0,001$).

Встановлено, що у хворих на САР, навіть у стадії ремісії захворювання, відзначаються зміни показників клітинної і гуморальної ланок імунної системи, що проявляється у зниженні відносного вмісту субпопуляцій Т-лімфоцитів, що експресують $CD4^+$ і $CD8^+$ рецептори, а співвідношення $CD4^+/CD8^+$ (IPI) сягає верхньої межі норми; підвищенні концентрації загального IgE; зниженні рівня загального IgG в сироватці крові; зниженні, порівняно з референтними значеннями, рівня інтерферону- γ (ІФН- γ), а також підвищенні концентрації інтерлейкіну-4 (ІЛ-4).

Встановлено, що АСІТ з додатковим застосуванням імуномодулятора ДЛЛ позитивно впливає на показники гуморальної та клітинної ланок ($CD4^+$, $CD8^+$, загальний IgE, загальний IgG) імунної системи, сприяючи перемиканню імунної відповіді з Th2- на Th1-клітини.

Встановлено, що у хворих на САР після проведення лікування методом АСІТ з додатковим застосуванням імуномодулятора ДЛЛ середній вміст $CD4^+$ зменшився на 14,3 %, в той час як в групі порівняння цей показник достовірно не змінився (збільшення на 5,2 %; $p > 0,05$). Рівень $CD8^+$ вірогідно збільшився у пацієнтів обох груп: на 21,4 % – в основній групі і на 28,9 % – в групі порівняння. При цьому після проведення АСІТ з додаванням ДЛЛ співвідношення $CD4^+/CD8^+$ (IPI) вірогідно зменшилось ($p < 0,001$), переважно за рахунок збільшення відносної кількості ($CD8^+$).

На основі дослідження динаміки цитокінів (ІЛ-4 та ІФН- γ) у хворих на САР під впливом АСІТ з додатковим застосуванням імуномодулятора

ДЛЛ встановлено істотне зниження вмісту в сироватці крові ІЛ-4 в порівнянні з вихідним рівнем – на 40,3 % ($p < 0,001$). Аналогічні зміни рівня ІЛ-4 у пацієнтів групи порівняння були менш вираженими – середній показник їх зменшився на 21,8 % ($p < 0,05$). Як наслідок – вміст ІЛ-4 в сироватці крові пацієнтів основної групи після лікування був на 32 % нижчим, ніж у пацієнтів групи порівняння ($p < 0,001$). Одержані дані підтверджують більш виражену зміну активності Th2-клітин під час проведення АСІТ з додатковим застосуванням ДЛЛ.

Встановлено підвищення в 2,4 рази продукції ІФН- γ у пацієнтів основної групи ($p < 0,001$) і в 1,9 рази – в групи порівняння ($p < 0,001$). На тлі зіставних рівнів ІФН- γ до лікування в обох групах ($p > 0,05$), під впливом АСІТ з додатковим застосуванням ДЛЛ в основній групі його концентрація у сироватці крові стала на 33,9 % більше, ніж в групі порівняння ($p < 0,05$).

Зниження відносної кількості CD4⁺ клітину пацієнтів основної групи супроводжувалось зменшенням рівня ІЛ-4 у сироватці крові з одночасним підвищенням продукції ІФН- γ , про що свідчать відповідні коефіцієнти кореляції між CD4⁺ лімфоцитами і зазначеними цитокінами – $r_s = 0,31$ ($p < 0,05$) для ІЛ-4 і $r_s = -0,27$ ($p < 0,05$) для ІФН- γ .

Встановлено, що підвищення продукції ІФН- γ у пацієнтів основної групи ($p < 0,001$) з одночасним суттєвим зниженням рівня сироваткового ІЛ-4 ($p < 0,001$) підтверджує здатність ДЛЛ вже після першого курсу АСІТ пилковими алергенами перемикає імунну відповідь з Th2 на Th1-тип.

Результати дослідження показали, що після проведення передсезонної АСІТ методом підшкірних ін'єкцій за експрес-схемою в поєднанні з імуномодулятором ДЛЛ середня концентрація IgG в сироватці крові обстежених хворих збільшилася на 41,0 % в порівнянні з вихідним рівнем ($p < 0,001$), в той час як при проведенні АСІТ без додаткового застосування імуномодулятора рівень IgG збільшився лише на 10,6 % ($p = 0,001$). При цьому слід зазначити, що при статистично порівнянних рівнях загального

IgG в сироватці крові пацієнтів обох груп на початку дослідження ($p > 0,05$), його концентрація в сироватці крові обстежених основної групи (після проведення АСІТ з паралельним застосуванням ДЛЛ) виявилася збільшеною в 1,3 рази або на 27,0 % в порівнянні з групою порівняння, де АСІТ застосовувалась у вигляді монотерапії – $(11,9 \pm 0,5)$ г/л проти $(9,4 \pm 0,3)$ г/л ($p < 0,001$).

Динаміка вмісту загального IgE в сироватці крові хворих основної групи також була позитивною, що проявлялося достовірним зниженням медіани IgE з $(221,4 \pm 64,8)$ МО/мл до $(168,4 \pm 53,3)$ МО/мл, тобто, на 23,9 % ($p < 0,01$). У групі порівняння зміни показника були менш вираженими – рівень IgE зменшився на 12,3 % з $(211,0 \pm 95,9)$ МО/мл до $(185,0 \pm 48,5)$ МО/мл ($p < 0,05$).

Вірогідне зниження рівня IgE у сироватці крові на 23,9 % ($p < 0,01$) і підвищення рівня загального IgG на 41 % ($p < 0,001$) доводить високу ефективність АСІТ з додатковим застосуванням ДЛЛ у хворих на САР.

Перевагою запропонованого та впровадженого в клінічну практику методу є патогенетичний комплексний підхід до лікування хворих на САР, можливість лікування в стаціонарних та амбулаторних умовах. Терапія за запропонованою схемою забезпечує більш раннє перемикання імунної відповіді з Th2 на Th1, що дозволяє досягти клінічного ефекту від проведення даної схеми лікування вже після першого курсу АСІТ, у порівнянні з проведенням АСІТ без імуномодулятора ДДЛ.

Ключові слова: сезонний алергічний риніт, алерген-специфічна імуноterapia, імуномодулятор діалізат лейкоцитів ліофілізований, показники гуморальної та клітинної ланок імунної системи.

ABSTRACT

I.V. Koretskaia The effectiveness of allergen-specific immunotherapy in combination with lyophilized dialysate of leucocytes in patients with seasonal allergic rhinitis. – Qualifying scientific work on the rights of manuscript.

The thesis for a Candidate's Degree in the Medical Sciences majoring in 14.01.29 - Clinical Allergology. - State Institution " Dnipropetrovsk Medical Academy of Health Ministry of Ukraine", Dnipro, 2020, State Institution "National Institute of Tuberculosis and Pulmonology named after F. G. Yanovskyi of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, 2020.

This thesis is devoted to the problem of increasing the effectiveness of treatment of patients with seasonal allergic rhinitis (SAR) based on the development of a complex treatment scheme consisting of allergen - specific immunotherapy (ASIT) with pollen allergens and additional application of an immunomodulator – lyophilized dialysate of leucocytes (DLL).

The objectives of the research have been represented in the study of sensitization structure in patients with SAR caused by pollen of meadow grasses and weeds; determination of SAR clinical features in patients with sensitization to pollen allergens according to the Regional Allergological Center of Dnipro city; determination of the features of condition indicators of cell-mediated and humoral links of immune system, and also cytokines in patients with SAR caused by pollen of meadow grasses and weeds; determination of clinical and immunological efficacy of pre-seasonal ASIT treatment with pollen allergens in patients with SAR with concomitant use of DLL using clinical and allergological methods; study of changes in cell-mediated and humoral links of immune system (CD4, CD8, total IgE and total IgG), the dynamics of cytokines (IL4, IFN- γ) in patients with SAR before and after ASIT treatment with concomitant use of DLL and without it.

The thesis is based on a comprehensive study of the clinical-allergic condition and immune status of 104 patients with SAR before and after ASIT treatment with pollen allergens and concomitant use of DLL and without it. Patients included in the study have been divided into 2 groups depending on the treatment regimen used. Group 1 (the main group) included 62 patients who have

underwent pre-season ASIT treatment with pollen allergen injections and concomitant use of DLL. Group 2 (control) included 42 patients who have received only ASIT with pollen allergen injections. The treatment has been lasting for 1 year.

The following methods have been used: clinical (assessment of the patient's condition during the pollination of plants, which included the subjective feelings of the patient, patient enquiry data, physical examination); allergological (conducting diagnostic skin tests by pre-test method in remission); immunological (the content of total IgE and interleukin-4 (as a marker of Th2 activity) and interferon- γ (as a marker of Th1 activity) in blood, the content of T-helper-inducers (CD4⁺) and T suppressor/ cytotoxic lymphocytes (CD8⁺) in blood serum; statistical methods.

It has been established that ragweed pollen allergens are the leading allergens to which sensitization have been detected in the vast majority of patients examined, namely, in 93 cases (89,4 %), sunflower allergens has been reported as a cause of allergic reaction in 80 cases (76,9 %), wormwood allergens – in 71 cases (68,3 %), cyclachenes – in 66 cases (63,5 %). The patients examined also have shown a high degree of sensitization to meadow grasses (ryegrass, fescue grass and cock's-foot grass). The vast majority of patients (73,1 %) have shown positive skin reactions during the pre-test for pollen of 3-6 plants, including more than a quarter of patients (26,9 %) - up to 5 pollen allergens. Sensitization to 1 type of pollen allergens has been detected in only 7,7 % of cases, up to 2 - in 4,8 % of cases. It should be noted that 6,7 % of patients have shown sensitization to 10 or more pollen allergens.

When assessing the severity of sensitization according to the results of the pre-test, it has been found that the largest number of people with a very high degree of sensitization is among patients with sensitization to sunflower and ragweed pollen (32,3 % and 36,3 %, respectively). The examined patients with sensitization to ragweed pollen also had a very high degree of simultaneous sensitization to meadow grasses (ryegrass, fescue grass and cock's-foot grass).

The analysis of the structure of pollen sensitization showed that the vast majority of patients (78,8 %) had sensitization only to weeds, and 7,7 % - only to meadow grasses. It should be noted that 13,5 % of patients with SAR revealed sensitization to pollen of both weeds and meadow grasses; and this happened among those patients who had been sensitized to the largest number of allergens - from 8 to 15, of which only 1 patient had hypersensitivity up to 5 allergens.

The results of correlation analysis revealed a weak but reliable correlation between the age of patients with SAR and the number of allergens to which sensitization had been detected. It has been noted that the risk of multiple sensitization to pollen of different plants increases with age (Spearman correlation coefficient $r = 0,26$).

A scheme of complex treatment of patients with SAR has been offered, consisting of ASIT with pollen allergens and additional use of DLL immunomodulator.

The influence of the proposed treatment regimen on the intensity of clinical symptoms of the disease has been examined. It has been found that the severity of the main clinical symptoms in patients with SAR is significantly reduced during ASIT with the additional use of the DLL immunomodulator in comparison with the group of patients treated by means of ASIT only. Conducting ASIT of pollen allergens with additional use of DLL immunomodulator in the pollination season has revealed significant decrease both of patients with rhinoconjunctival syndrome and decrease in more than 2,2 times ($p < 0,001$) in the severity of rhinitis and conjunctivitis on the main group. The integrated assessment of the severity of SAR symptoms during this period decreased 2,8 times - from $(10,16 \pm 0,31)$ to $(3,68 \pm 0,23)$ points ($p < 0,001$). The control, in which patients received only pre-season ASIT with pollen allergens, has shown signs of rhinitis persisted in all patients, but there has been a significant decrease in the intensity of rhinal signs on average 1,8–2 times ($p < 0,001$) and conjunctival signs 2,1 times of manifestations ($p < 0,001$).

It has been found that patients with SAR, even in remission, show changes in the cell-mediated and humoral links of immune system, which is manifested in a decrease in the relative content of subpopulations of T-lymphocytes expressing $CD4^+$ and $CD8^+$ receptors, and the ratio $CD4^+/CD8^+$ (IP) reaching the upper limit of normal (ULN); increase in the concentration of total IgE; decrease in the levels of total IgG in blood serum; decrease, compared to reference values, in the level of interferon- γ (IFN- γ), as well as increase in the interleukin-4 (IL-4) concentration.

It has been established that ASIT with the additional use of the DLL immunomodulator has a positive effect on the humoral and cell-mediated links of immune system ($CD4^+$, $CD8^+$, total IgE, total IgG), promoting a switch from a Th1 to a Th2 immune response.

It has been established that the average content of $CD4^+$ in patients with SAR decreased by 14,3 % after the treatment with ASIT and additional use of the DLL immunomodulator, although no significant changes have been revealed in control (increase by 5,2 %; $p > 0,05$). The level of $CD8^+$ has probably increased in patients of both groups: by 21,4 % - in the main group and by 28,9 % - in the control. At the same time, conducting ASIT with the addition of DLL has significantly decreased the $CD4^+/CD8^+$ (IRI) correlation ($p < 0,001$), mainly due to the increase in the relative value ($CD8^+$).

Based on the study of cytokines (IL-4 and IFN- γ) dynamics in patients with SAR under the influence of ASIT with the additional use of DLL immunomodulator, a significant decrease by 40,3 % ($p < 0,001$) of IL-4 in blood serum has been revealed compared to baseline. Similar changes in the level of IL-4 in patients of the control were less pronounced - their average decreased by 21,8 % ($p < 0,05$). As a result, the content of IL-4 in blood serum of patients in the main group was 32 % lower after treatment than in patients of the control ($p < 0,001$). The data obtained confirm a more pronounced change in the activity of Th2 cells during ASIT with additional use of DLL immunomodulator.

2,4 times increase in the production of IFN- γ in patients of the main group ($p < 0,001$) and 1,9 times - in the control ($p < 0,001$) has been established. Against the background of comparable levels of IFN- γ before treatment in both groups ($p > 0,05$), under the influence of ASIT with additional use of DLL in the main group, its concentration in blood serum was 33,9 % higher than in the control ($p < 0,05$).

The decrease in the relative number of CD4⁺ cells in patients of the main group has been accompanied by a decrease in IL-4 levels in blood serum with a simultaneous increase in IFN- γ production, as evidenced by the corresponding correlation coefficients between CD4⁺ lymphocytes and the cytokines - $r_s = 0,31$ ($p < 0,05$) for IL-4 and $r_s = - 0,27$ ($p < 0,05$) for IFN- γ .

It has been found that the increase in IFN- γ production in patients of the main group ($p < 0,001$) with a simultaneous significant decrease of IL-4 ($p < 0,001$) in blood serum confirms the ability of DLL after the first course of ASIT with pollen allergens to switch from a Th1 to a Th2 immune response.

The results of research have shown that pre-seasonal ASIT by subcutaneous injection according to the express scheme in combination with the DLL immunomodulator caused an increase in the average concentration of IgG in blood serum of the examined patients by 41,0 % compared to baseline ($p < 0,001$), while conducting of ASIT without the additional use of DLL immunomodulator led to an increase in the level of IgG by only 10,6 % ($p = 0,001$). It should be noted that at statistically comparable levels of total IgG in blood serum of patients of both groups at the beginning of the study ($p > 0,05$), its concentration in the serum of the examined main group (after ASIT with concomitant use of DLL immunomodulator) increased in 1,3 times or 27,0 % compared with the control, where ASIT had been used as monotherapy – ($11,9 \pm 0,5$) g/l against ($9,4 \pm 0,3$) g/l ($p < 0,001$).

The dynamics of the content of total IgE in blood serum of patients of the main group has also been positive, which has been manifested by a significant decrease in the IgE median from ($221,4 \pm 64,8$ IU/ml to ($168,4 \pm 53,3$) IU/ml, i.e.,

by 23,9 % ($p < 0,01$). The changes have been less pronounced in the control – the level of IgE decreased by 12,3 % from $(211,0 \pm 95,9)$ IU/ml to $(185,0 \pm 48,5)$ IU/ml ($p < 0,05$).

A probable decrease in IgE levels by 23,9 % ($p < 0,01$) in blood serum and an increase in total IgG levels by 41 % ($p < 0,001$) have proved the high efficiency of ASIT with additional use of DLL immunomodulator in patients with SAR.

The advantage of the proposed and implemented method in clinical practice is a pathogenetic integrated approach to the treatment of patients with SAR, the possibility of inpatient and outpatient treatment. The therapy according to the proposed scheme provides an earlier switching of the immune response from Th2 biased response to Th1, which allows to achieve a clinical effect from this treatment regimen after the first course of ASIT, compared with ASIT using no DDL immunomodulator.

Key words: seasonal allergic rhinitis, allergen-specific immunotherapy, immunomodulator – lyophilized dialysate of leucocytes, indicators of humoral and cell-mediated links of immune system.

СПИСОК РОБІТ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Корецкая Є.В. Динаміка показників клітинної ланки імунітету під впливом АСІТ на тлі діалізату лейкоцитів ліофілізованого (імодин) у хворих на поліноз // Імунологія та алергологія. Наука і практика. – 2017. – №3-4. – С.12-19. *(Журнал включений до переліку наукових фахових видань України).*
2. Корецкая Є.В. Вплив алерген-специфічної імунотерапії пилковими алергенами на тлі діалізата лейкоцитів ліофілізованого на динаміку показників стану імунної системи хворих на поліноз // Ринологія. –

2017. – №3-4. – С. 49-57. (*Журнал включений до переліку наукових фахових видань України*).
3. Корецкая Е.В. Впів алерген-специфічної імунотерапії пилковими алергенами на тлі діалізату лейкоцитів ліофілізованого на клінічну симптоматику хворих на поліноз // Журн. вушних, носових і горлових хвороб. – 2018. – №1. – С.68-75. (*Журнал включений до Переліку наукових фахових видань України*).
 4. Корецкая Е.В. Динаміка рівня цитокінів під впливом діалізату лейкоцитів ліофілізованого (імодину) на фоні алергоспецифічної імунотерапії (АСІТ) пилковими алергенами у хворих на поліноз // Медичні перспективи. – 2018. – Т. XXIII, №1. – С. 77-82. (*Журнал включений до міжнародних науко метричних систем РИНЦ, ВИНІТИ, Index Copernicus, Crossref, Ulrsch`s Periodicals Directory, ResearchBib, HAL, EBSCO, DOAJ, OCLC WorldCat, MJL, Dimensions, OpenDOAR, ProQuest, EZB, CyberLeninka, NLM, BASE, Google Scholar*).
 5. Корецкая Е.В. Динамика показателей гуморального иммунитета (IgE, IgG) подвлиянием аллерген-специфической иммунотерапии пыльцевыми аллергенами у пациентов с поллинозом на фоне применения диализата лейкоцитов лиофилизированного (иммодина) // Оториноларингология. Восточная Европа. – 2018. – Т. 8, № 4. – С. 371-378. (*Журнал включений до міжнародної бази Ulrich`s Periodicals Directory*).
 6. Koretskaia I. The dynamics immunological parameters under the influence of a combination of ASIT and dialysate leukocyte lyophilized (Immodin) // Clinical Immunology and Allergology. – 2017. – №1. – С. 9.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ	16
ВСТУП	17
РОЗДІЛ 1 ОГЛЯД ДАНИХ ЛІТЕРАТУРИ	25
1.1 Епідеміологічні, соціальні та економічні аспекти алергічного риніту	25
1.2 Сучасні уявлення про етіологію та патогенез сезонного алергічного риніту	27
1.3 Класифікація алергічного риніту	34
1.4 Методи діагностики сезонного алергічного риніту	35
1.5 Методи лікування	38
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	53
2.1 Матеріали досліджень	53
2.2 Методи досліджень	56
2.2.1 Клінічні та алергологічні методи	56
2.2.2 Методи імунологічного аналізу	58
2.2.3 Характеристики препаратів алергенів, схем алерген- специфічної імунотерапії та методика застосування імуномодулятора – діалізату лейкоцитів ліофілізованого	62
2.2.4 Методи статистичної обробки результатів	65
РОЗДІЛ 3 КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ХВОРИХ НА СЕЗОННИЙ АЛЕРГІЧНИЙ РИНІТ	67
3.1 Клінічна характеристика обстежених хворих	67
3.2 Вивчення сенсibiliзації до алергенів у хворих на сезонний алергічний риніт	68
3.3 Результати алергологічного обстеження хворих на сезонний алергічний риніт	76

РОЗДІЛ 4 ІМУНОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ХВОРИХ НА СЕЗОННИЙ АЛЕРГІЧНИЙ РИНИТ	83
РОЗДІЛ 5. ВПЛИВ АЛЕРГЕН-СПЕЦИФІЧНОЇ ІМУНОТЕРАПІЇ ПИЛКОВИМИ АЛЕРГЕНАМИ З ПАРАЛЕЛЬНИМ ЗАСТОСУВАННЯМ ДІАЛІЗАТУ ЛЕЙКОЦИТІВ ЛІОФІЛІЗОВАНОГО НА КЛІНІЧНУ СИМПТОМАТИКУ ТА ДИНАМІКУ ПОКАЗНИКІВ СТАНУ ІМУННОЇ СИСТЕМИ ХВОРИХ НА СЕЗОННИЙ АЛЕРГІЧНИЙ РИНИТ	87
5.1 Вплив алерген-специфічної імунотерапії пилковими алергенами з паралельним застосуванням діалізату лейкоцитів ліофілізованого на клінічну симптоматику хворих на сезонний алергічний риніт	88
5.2 Динаміка показників гуморального імунітету (IgE, IgG) під впливом алерген-специфічної імунотерапії пилковими алергенами з паралельним застосуванням імуномодулятора та без нього у хворих на сезонний алергічний риніт	93
5.3 Динаміка рівня цитокінів під впливом АСІТ пилковими алергенами з паралельним застосуванням імуномодулятора та без нього у хворих на сезонний алергічний риніт	95
5.4 Зміни складу лімфоцитів фенотипу CD4 ⁺ , CD8 ⁺ , та співвідношення CD4 ⁺ /CD8 ⁺ (IPI) під впливом АСІТ пилковими алергенами з паралельним застосуванням імуномодулятора та без нього у хворих на сезонний алергічний риніт	98
УЗАГАЛЬНЕННЯ ТА АНАЛІЗ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	112
ВИСНОВКИ	136
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	138
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	139
ДОДАТОК А. СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ ТА АПРОБАЦІЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	169
ДОДАТОК Б. КОПІЇ АКТИВ ВПРОВАДЖЕННЯ ЗА РЕЗУЛЬТАТАМИ ДОСЛІДЖЕННЯ	172

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

АГП	–	антигістамінні препарати
АР	–	алергічний риніт
АСІТ	–	алерген-специфічна імунотерапія
БА	–	бронхіальна астма
ДЛЛ	-	діалізат лейкоцитів ліофілізований
ІКС	–	інтраназальні кортикостероїди
ІЛ	–	інтерлейкін
ІФН- γ	–	інтерферон гама
ІРІ	–	імуnoreгуляторний індекс
ІФА	–	імуноферментний аналіз
ПТ	–	прик-тест
ПХА	–	перехресна харчова алергія
РАСТ	–	радіоалергосорбентний тест
САР	–	сезонний алергічний риніт
ARIA	–	Allergic Rhinitis and its Impact of AsthmaUpdate
CD	–	кластери диференціювання
Ig	–	імуноглобулін
M	–	середнє арифметичне значення показника
Me	–	медіана показника
s (m)	–	стандартне відхилення (стандартна похибка)
Th	–	T-хелпери
TF	–	трансфер-фактор
95 % ДІ	–	95 % довірчий інтервал

ВСТУП

Актуальність теми. Ефективність методу алерген-специфічної імунотерапії (АСІТ) було підтверджено цілою низкою рандомізованих клінічних досліджень [8, 13, 15, 24, 55, 154, 158, 159, 163, 211, 231, 252, 255, 266]. Подальший розвиток науки затвердив її як надійний метод лікування та профілактики респіраторної алергії, оскільки АСІТ є єдиним методом, що ефективно впливає на всі ланки механізму алергічних захворювань, має тривалий ефект після завершення лікування і може запобігти прогресуванню алергічних захворювань.

Під час проведення АСІТ відбуваються такі процеси як збільшення продукції блокуючих антитіл, зменшення виділення медіаторів алергії, підвищення активності супресорних клітин та механізмів, збільшення кількості клітин, що продукують ІЛ-2, посилення функції Th1-лімфоцитів і зниження Th2, переключення CD4⁺ клітин з Th2- на Th1-фенотип, зменшення бластоутворення лімфоцитів під впливом специфічного алергену; індукування толерантності В-лімфоцитів, які продукують IgE; посилення функції ізотипічних Т-супресорів; регуляція індукції IgE ідіотипічними антитілами; зниження реактивності медіаторопродукуючих клітин. Крім того, після проведення АСІТ знижується число базофілів та еозинофілів у слизових оболонках, опасистих клітин у шкірі, зменшується IgE-опосередковане звільнення гістаміну з базофілів і реакція на алерген [2, 3, 5, 7, 19-22, 25, 39, 42, 64, 68, 74, 81, 86, 88, 94, 97, 112, 117, 136, 142, 158, 169, 196, 209, 224, 230, 231, 237, 250, 255].

При цьому модифікується відповідь основних клітинних елементів, що визначають особливості імунної відповіді Т-лімфоцитів, антигенпрезентуючих клітин і В-лімфоцитів, а також число і функції ефektorних клітин, які реалізують алергічні реакції. АСІТ може модифікувати відповідь Т-лімфоцитів, підвищуючи співвідношення індукованих алергенами Th1/Th2 цитокінів шляхом індукування епітоп-

специфічної анергії Т-клітин, а також стимуляції утворення алерген-специфічних Treg, які пригнічують відповідь ефektorних Т-лімфоцитів на дію алергену [99, 200, 205, 251, 257, 264].

Основний ефект АСІТ – формування толерантності імунної системи організму хворого до природного впливу алергену завдяки зміні співвідношення Th2 та Th1 клітин на користь останніх [128, 174, 182, 199]. Встановлено, що АСІТ сприяє зниженню проліферації Т-клітин, посиленню експресії Fas та Fas L на CD4⁺, CD8⁺ лімфоцитах, що зумовлює загибель пулу алерген-реактивних клітин [73, 179, 196, 263].

При тривалому лікуванні високими дозами алергенів встановлюється стан алерген-специфічної анергії в периферичних Т-клітинах, який характеризується зниженням проліферації клітин і виділенням ними цитокінів, одночасно підвищується рівень продукції IL-10, який призводить до супресії специфічних Т-клітин, що також знижує продукцію IgE і підвищує продукцію IgG4 [68, 81, 136, 197, 198].

АСІТ має переваги над медикаментозними методами лікування, оскільки дозволяє отримати тривалу ремісію, повну відсутність симптомів захворювання у пацієнтів, запобігає переходу більш легких клінічних проявів у тяжкі форми хвороби, зберігає працездатність пацієнта, а також зменшує потребу в протиалергічних препаратах, підвищуючи якість життя хворих [8, 9, 13, 15, 24, 26, 93, 94, 169, 211, 233, 234]. На відміну від фармакотерапії, ефект від АСІТ зберігається декілька років після завершення курсу лікування. M.R. Kaplan (2007) спостерігав клінічний та превентивний ефекти (запобігання формування бронхіальної астми (БА)) при проведенні підшкірної АСІТ пилковими алергенами у пацієнтів з САР на протязі 2 років [163]. Жоден фармакологічний препарат не має такої поліфункціональної дії [14, 163, 211].

Загально прийнято, що проведення АСІТ повинно починатися якомога раніше для отримання більшої ефективності лікування.

Рекомендації ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact of Asthma Update) сфокусовані саме на цьому методі лікування [87, 88, 92].

З часу запровадження АСІТ накопичено великий досвід її клінічного застосування. Цей метод став одним з найбільш науково-обґрунтованих та посів провідне місце у лікуванні пацієнтів з сезонним алергічним ринітом (САР), в етіології якого головна роль належить пилку рослин [2, 3, 13, 14, 19, 20, 22, 23, 26, 49, 66, 87, 92, 97, 181, 232, 233]. На жаль, сталий ефект від проведення АСІТ настає, як правило, після проведення 3-5-річного курсу лікування [8, 9, 13, 15, 20, 21, 93, 120, 163, 166, 179, 211, 225, 233, 252, 265, 266].

Сучасна концепція алерген-індукованого запалення при алергічних захворюваннях свідчить на користь недоліків механізмів толерантності до інгаляційних алергенів, які керуються Th-2 клітинами [248]. При цьому вирішальним для розвитку алергічних захворювань є порушений баланс між регулярними Т-клітинами і Th-2 клітинами [128, 199, 212, 251, 257]. Тому перспективним напрямом наукових досліджень, на нашу думку, є питання вивчення можливостей впливу на Th1/Th2 баланс шляхом селективної дії або на Th-1-, або на Th-2-клітинні імунні відповіді.

Деякими дослідженнями показано підвищення ефективності лікування хворих на алергічні захворювання верхніх дихальних шляхів з додатковим застосуванням імуномодуляторів, зокрема, діалізату лейкоцитів ліофілізованого. Доцільність призначення імуномодуляторів різні автори обґрунтовують їх здатністю змінювати активність Т-лімфоцитів і гальмувати продукцію IgE, підвищуючи тим самим ефективність лікування [1, 71, 72, 108, 126, 134, 135, 141, 157, 167, 168, 171, 200, 203, 213, 214, 253].

Водночас слід відзначити, що в літературі бракує даних відносно ефективності застосування сучасних імуномодуляторів для підсилення позитивних ефектів АСІТ у хворих на поліноз. Актуальним залишається питання підвищення ефективності АСІТ протягом 1-2 курсів, контролюючи

її ефективність за рівнем маркерів алергічного запалення, а також попередити перехід алергічного риніту в бронхіальну астму.

Всі ці питання потребують подальшого вивчення. Усе вищевикладене обумовило необхідність планування даної дисертаційної роботи, визначило її мету та завдання.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дисертація є фрагментом планових науково-дослідних робіт ДЗ «Дніпропетровської медичної академії МОЗ України» «Етіопатогенетичні та клініко-діагностичні особливості ураження бронхолегеневої системи у хворих на вторинний імунodefіцит» (№ державної реєстрації 0108U011279) та «Удосконалення діагностики, комплексної профілактики та лікування хвороб органів дихання та коморбідних захворювань у робітників промислових підприємств та мешканців промислового регіону» (№ державної реєстрації 0117U004787).

Мета роботи: визначити клініко-імунологічну ефективність алерген-специфічної імунотерапії пилковими алергенами у хворих на сезонний алергічний риніт з додатковим застосуванням діалізату лейкоцитів ліофілізованого.

Завдання дослідження:

1. Вивчити структуру сенсibiliзації хворих на САР, зумовлений пилом лугових трав та бур'янів та визначити клінічні особливості перебігу захворювання за даними регіонального алергологічного центру м. Дніпро.
2. Визначити клінічні особливості перебігу САР у хворих з сенсibiliзацією до пилових алергенів за даними регіонального алергологічного центру м. Дніпро.
3. Вивчити клініко-алергологічну ефективність передсезонної АСІТ пилковими алергенами хворих на САР з паралельним застосуванням ДЛЛ за допомогою клініко-алергологічних методів.

4. Вивчити особливості стану клітинної та гуморальної ланок імунної системи, а також цитокінів у хворих на САР, зумовлений пилком лугових трав та бур'янів.
5. Вивчити вплив на клітинну і гуморальну ланку імунної відповіді (CD4, CD8, загального IgE та загального IgG) у хворих на САР до та після проведення АСІТ з паралельним застосуванням ДЛЛ та без нього.
6. Вивчити динаміку цитокінів (IL4, IFN- γ) до та після проведення АСІТ з паралельним застосуванням ДЛЛ та без нього.

Об'єкт дослідження: сезонний алергічний риніт.

Предмет дослідження: клінічний стан хворих на САР, результати шкірного алерготестування (проведення прик-тестів), імунологічні показники, які характеризують активність Th-1 та Th-2 клітин.

Методи дослідження: клінічні (оцінка стану хворого в період полінації рослин, що включала оцінку суб'єктивних відчуттів хворого, опитування, фізикальний огляд); імунологічні (вивчення рівня загального IgE і інтерлейкіну-4 (маркера активності Th2), інтерферону- γ (як маркера активності Th1), вивчення клітинного імунітету за допомогою моноклональних антитіл (CD4⁺, CD8⁺); статистичні методи.

Наукова новизна одержаних результатів.

Встановлено, що провідними алергенами, до яких було виявлено сенсibilізацію у переважної більшості хворих на САР, були алергени пилку амброзії – 89,4 % випадки, соняшнику – 76,9 %, полину – 68,3 %, циклахени – 63,5 %.

Встановлено, що у переважної більшості хворих (73,1 %) було виявлено позитивні шкірні реакції при проведенні прик-тесту до пилку 3-6 рослин, в тому числі у 26,9 % – до 5 пилкових алергенів (ПАл). Сенсibilізацію до 1 виду ПАл виявлено лише у 7,7 % обстежених, до 2-х – у 4,8 %. Слід відзначити, що у 6,7 % пацієнтів виявлено сенсibilізацію до 10 і більше ПАл.

При оцінці ступеню вираженості сенсibilізації за результатами проведення прик-тесту встановлено, що найбільша кількість осіб з дуже високим ступенем сенсibilізації виявлялась серед пацієнтів з сенсibilізацією до пилку соняшнику та амброзії (32,3 % та 36,3 %, відповідно). Встановлено, що, обстежені з сенсibilізацією до пилку амброзії також мали дуже високий ступінь сенсibilізації до лугових трав (райграсу, костриці та грястиці).

Вперше встановлено, що після проведення АСІТ пилковими алергенами з паралельним застосуванням ДЛЛ достовірно зменшилася як кількість пацієнтів з проявами риніту і кон'юнктивіту, так і більш ніж в 2,2 рази знизилася інтенсивність їх вираженості. Інтегральна оцінка вираженості симптомів САР зменшилась в 2,8 рази (з $10,2 \pm 0,3$ до $3,7 \pm 0,2$ бали).

Отримані нові наукові дані, що алерген-специфічна імунотерапія з паралельним застосуванням ДЛЛ позитивно впливає на показники $CD4^+$, $CD8^+$, загальний IgE, загальний IgG, сприяючи перемиканню імунної відповіді з Th2- на Th1-клітини вже після першого курсу АСІТ.

Встановлено більш інтенсивну достовірну зміну активності Th2-клітин під час проведення парентеральної АСІТ з паралельним застосуванням ДЛЛ. Вміст ІЛ-4 в сироватці крові пацієнтів основної групи після лікування був на 32,0 % нижчим, ніж у пацієнтів групи порівняння.

Отримані нові наукові дані, що введення ДЛЛ до курсу лікування хворих на САР позитивно впливає на синтез основних цитокінів алергічного запалення (ІЛ-4, ІФН- γ): відбувається активація Th1-відповіді, що підтверджується достовірним збільшенням (на 34 % відносно групи порівняння) продукції ІФН- γ та зміни Th2-відповіді, що проявляється істотним зниженням вмісту в сироватці крові ІЛ-4 (на 32,0 % відносно групи порівняння).

Вперше встановлено, що проведення АСІТ з паралельним застосуванням ДЛЛ здійснює виражену зміну активності Th2-клітин

(зниження продукції ІЛ-4) та перемикає імунну відповідь на Th1-тип (з підвищенням продукції $\text{INF-}\gamma$) вже після першого курсу АСІТ пилковими алергенами, що значно зменшує інтенсивність клінічної симптоматики (риніту та кон'юнктивіту). Відзначалося стійке зниження інтенсивності ринальних (у середньому в 1,8-2 рази; $p < 0,001$) і кон'юнктивальних (в 2,1 рази; $p < 0,001$) симптомів.

Практичне значення одержаних результатів.

Додаткове призначення діалізату лейкоцитів ліофілізованого до курсу алерген-специфічної імунотерапії пилковими алергенами у хворих на САР, дозволяє вірогідно зменшити у сезон полінації як кількість пацієнтів з наявними проявами загострення сезонного риніту і кон'юнктивіту, так і більше ніж в 2,2 рази знизити інтенсивності вираженості симптомів САР. Це дозволяє рекомендувати призначення ін'єкцій діалізату лейкоцитів ліофілізованого під час проведення вже першого курсу алерген-специфічної імунотерапії пилковими алергенами у хворих на сезонний алергічний риніт.

За отриманими результатами роботи опубліковано інформаційний лист «Ефективність діалізату лейкоцитів ліофілізованого (імодину) у хворих на поліноз» (м. Київ, 2018).

Впровадження результатів дослідження в практику.

Результати дисертаційного дослідження впроваджено в практичну діяльність алергологічного відділення комунального закладу «Дніпровська КОШМД ДМР», Центру алергічних захворювань верхніх дихальних шляхів ДУ «Інститут отоларингології імені проф. О.С. Коломійченка НАМН України», Київського міського алергологічного центру, а також у навчальний процес на кафедрі професійних хвороб та клінічної імунології Державного Закладу «Дніпропетровська медична академія Міністерства Охорони Здоров'я України».

Особистий внесок здобувача.

Самостійно проведено патентний пошук для визначення актуальності теми роботи, літературний пошук та огляд літератури. Особисто проведено оцінку результатів алергологічного скринінгу, клінічне обстеження хворих на поліноз, з'ясовано та проаналізовано дані алергологічного анамнезу,

фізикального обстеження пацієнтів, виконано переважну більшість шкірних тестів з алергенами, частину лабораторних алергологічних та імунологічних тестів, відібрано хворих для проведення алерген-специфічної імунотерапії і оцінено її ефективність та безпечність у всіх групах обстежених. Самостійно розроблено й обґрунтовано схеми алерген-специфічної імунотерапії, проведено лікування хворих на поліноз за розробленими схемами, катамнестичне спостереження за ними. Проведено аналіз та узагальнення результатів роботи, а також сформульовані висновки. Усі розділи дисертації написано самостійно.

Апробація результатів дисертації.

Основні положення дисертаційного дослідження були викладені та обговорені на: науковому симпозіумі з міжнародною участю «Різдвяні читання: Харчова алергія – проблема ХХІ століття» (м. Львів, 2015 р.); V-й науково-практичній конференції «Актуальні проблеми лікування хворих на хронічне обструктивне захворювання легень» (м. Київ, 2016 р.); XV Мартиновські дні імунології (м. Мартін, Словаччина, 2017 р.); III-му Національному Конгресі з імунології, алергології та імунореабілітації (м. Дніпро, 2018 р.); на Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні технології діагностики та лікування в оториноларингології» (м. Одеса, 2018 р.).

Публікації.

За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 6 наукових праць, з них 5 статей в спеціалізованих фахових виданнях, в т.ч. 2 – у виданнях, що входять до міжнародних наукометричних баз (з них 1 – в іноземному спеціалізованому фаховому журналі); 1 тези конференції.

Структура та обсяг дисертації.

Дисертацію викладено на 175 сторінках машинописного тексту та складається з вступу, огляду літератури, матеріалів і методів дослідження, 3 розділів, що відображають результати власних досліджень автора, аналізу та узагальнення одержаних результатів, висновків, практичних рекомендацій та списку 266 літературних джерел (73 з них вітчизняні та 193 – іноземні). Робота містить 22 таблиці та 11 рисунків.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ДАНИХ ЛІТЕРАТУРИ

1.1 Епідеміологічні, соціальні та економічні аспекти сезонного алергічного риніту

Сезонний алергічний риніт (САР) – це IgE-залежне запалення слизової оболонки порожнини носа, яке розвивається після контакту з алергеном [28, 48, 123]. САР – це одне з найбільш поширених в усьому світі захворювань, що, як правило, залишається протягом усього життя [87]. За різними оцінками, на нього хворіє від 10 % до 25 % населення в світі. В екологічно неблагополучних районах ці цифри сягають 30 і більше відсотків [185, 201, 232].

За прогнозом Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) протягом ХХІ століття алергічні захворювання займуть друге місце, поступаючись за поширеністю в світі лише психічним захворюванням. До того ж відзначається обтяження перебігу алергії, розвиток полісенсibiliзації, приєднання різних інфекційних ускладнень на тлі імунологічних розладів.

За останні три десятиліття поширеність алергічного риніту зросла в кілька разів [58]. Дослідження показують, що на початку ХХ-го століття поширеність САР в Європі становила 0,8 %, в 60-х роках – уже 4,8 %, а в 90-х років – від 9,6 % до 14,2 %. [80, 89, 96, 105, 129, 145, 151, 201, 206, 241, 244, 247, 258].

Поширеність САР залежить від генетичних, епігенетичних факторів і впливу навколишнього середовища. САР є гетерогенним станом у багатьох відношеннях, тому епідеміологічна варіабельність не є несподіваною.

Зростання поширеності САР пов'язано, передусім, з прогресуючим погіршенням екологічних умов, особливо в індустріально розвинутих країнах. Вказані статистичні дані не відтворюють істинної поширеності САР, оскільки не враховують осіб, які не звертаються за медичною

допомогою, або випадків, коли захворювання не було правильно діагностовано.

В Україні ситуація з алергічними захворюваннями взагалі і сезонним алергічним ринітом, зокрема, на жаль, повністю відображає загальні світові тенденції і, крім того, має ще додаткові негативні характеристики: високу захворюваність, яка продовжує зростати, а також часто несвоєчасну діагностику даних захворювань і неадекватне лікування відповідних категорій хворих [4]. Дані офіційної статистики, які розраховуються на підставі звернення населення за медичною допомогою, не відображають істинну картину поширеності алергічних захворювань. Поширеність цілорічного та сезонного алергічного риніту серед населення м. Дніпро за результатами алергологічного скринінгу в 6,6 рази вища (9,37 % проти 1,42 %), ніж за даними офіційної статистики.

Порівняльні дані про розповсюдженість хвороб органів дихання і медичну допомогу пацієнтам з хворобами пульмонологічного та алергологічного профілю в Україні за 2015-2016 роки свідчать, що розповсюдженість САР у 2016 р. порівняно з 2015 р. збільшилася на 6,5 % і становила 113,0 на 100 тис. дорослого населення (2015 р. – 106,1). Не є винятком з цього правила і САР, розвиток якого пов'язаний з гіперчутливістю до пилоквих алергенів [26, 34, 56, 57].

Наведені результати демонструють, що САР є одночасно загальною і зростаючою глобальною проблемою.

Значущість проблеми алергічного риніту пов'язана не тільки з його зростаючою поширеністю, а й з негативним впливом на якість життя пацієнта і значними економічними витратами. САР викликає порушення носового дихання, ринорею, свербіж, чхання, головний біль, що зрештою порушує сон, призводить до підвищеної втомлюваності, зниження працездатності дорослих і успішності в навчанні у дітей. Адже серед пацієнтів з САР переважають люди працездатного віку, а також діти, у яких

дане захворювання порушує фізичні, психологічні, а також соціальні аспекти життя.

Фінансові наслідки, пов'язані з лікуванням САР, є істотними. За даними Meltzer E.O., Bukstein D.A. (2011), щорічні прямі витрати на САР складають від \$ 2 до \$ 5 млрд. [183]. Дослідження з огляду медичних витрат, проведені N. Bhattacharyya (2011), свідчать про те, що відвідування клініки і кількість рецептів, заповнених для пацієнтів з САР, приблизно вдвічі перевищує кількість рецептів, виписаних для пацієнтів без САР [82]. Існують також значні витрати, пов'язані з лікуванням супутніх захворювань, таких як синусит і астма, які класифікуються як «приховані» прямі витрати [84]. За підрахунками вітчизняних фахівців, в Україні на лікування алергічних захворювань щорічно витрачається не менше 10 млрд. гривень, причому це витрати, які несуть, в основному, самі пацієнти [24, 63].

Все це зумовлює актуальність проблеми САР для практичної охорони здоров'я і привертає увагу фахівців різних спеціальностей.

1.2 Сучасні уявлення про етіологію та патогенез сезонного алергічного риніту

САР нелегко пояснити наявністю якої-небудь однієї генетичної або екологічної змінної [156]. Цілком ймовірно, що множинні гени в поєднанні один з одним і з конкретними змінами навколишнього середовища несуть відповідальність за клінічний прояв алергічного риніту [259]. Деякими дослідженнями показано, що ризик розвитку atopічного захворювання при відсутності сімейної історії становить 13 %. Якщо у одного з батьків або родичів є atopія, то ризик виникнення алергічного захворювання збільшується до 29 %, до 47 % – якщо обидва батьки є «atopічними», і до 72 % – якщо обоє батьків мають однакові atopічні прояви [127].

Генетична схильність є, мабуть, найважливішим чинником розвитку риніту, але доволі складно ідентифікувати специфічні гени схильності. Дослідження з повногеномного пошуку асоціацій (Genome Wide Association

Studies; GWAS) дало змогу ідентифікувати декілька імовірних локусів і генів, що можуть бути пов'язані з розвитком БА та atopічного дерматиту (АД) [10, 27, 187, 188, 207, 219]. На сьогодні було проведено лише одне дослідження GWAS щодо алергічного риніту [226]. Основну увагу привертають 8 хромосомних локусів 5q 31,1 – 33, 6p12 – 21,2, 7, 11q12 – 13, 12q14 – 24,1, 13q12 – 22, 14q11 – 12, 16p12.1 – 11,2 та Xq28/Yq12. У хромосомі 5 зосереджені гени *інтерлейкіну-4*, *ІЛ-5*, *ІЛ-3* і *ІЛ-13*, які мають відношення до алергії. Дослідження показують, що ця область генів відповідає за надчутливість бронхів до гістаміну. Крім того, хромосома 5 (а саме, область генів *ІЛ-4* і *ІЛ-13*) відповідає за концентрацію імуноглобуліну Е в сироватці крові. А в хромосомі 11 був знайдений важливий ген atopії (рецептор до імуноглобуліну Е). Галотипи гену *GPR154 /GPRA* на хромосомі 7p пов'язують з розвитком бронхіальної астми, ринокон'юнктивіту, сенситизації та рівнем загального IgE як у дорослих, так і у дітей.

Проте варто зазначити, що класична генетична зміна (тобто зміни нуклеотидної послідовності ДНК) не може пояснити швидке зростання поширеності САР, яке спостерігається останніми роками, що свідчить про важливість факторів навколишнього середовища (і можливі взаємодії геном-середовище) (так звана «гіпотеза гігієни»).

Прихильники цієї гіпотези припускають, що неадекватний вплив тварин та інших середовищ, багатих мікроорганізмами, в ранньому віці може сприяти алергічному фенотипу [91].

САР є IgE-опосередкованим захворюванням, яке переважно розвивається після контакту з алергенами навколишнього середовища у генетично схильних осіб і яке частково пов'язано зі змінами в їх імунній системі [122].

Зв'язування алергену з алерген-специфічним IgE запускає процес активації опасистих клітин. Їх дегрануляція призводить до виділення медіаторів запалення [174, 184].

У розвитку імунної реакції беруть участь три основні типи клітин, які в тісній взаємодії здійснюють імунну відповідь – Т-лімфоцити, В-лімфоцити і макрофаги. Макрофаги першими отримують інформацію про антиген, шляхом захоплення і переробки його відповідними ферментами, з подальшою підготовкою (процесинг) до зв'язування і індукування відповідних імунних реакцій з лімфоцитами. Клітинами-продуцентами IgE-антитіл є диференційовані В-лімфоцити, а регуляторами синтезу цих антитіл є Т-клітини. IgE-антитіла, взаємодіючи з Fc-рецепторами клітин-мішеней (наприклад, опасисті клітини, базофіли), фіксуються на їх поверхні, і при повторному контакті з алергеном на поверхні клітини-мішені розвивається специфічна реакція, яка призводить до активації клітини, з подальшою специфічною ліберацією медіаторів алергії.

Хоча імунну відповідь запускають макрофаги, тільки лімфоцити мають спеціальні рецептори для розпізнавання антигенів і забезпечують імунну відповідь. Центральну роль у здійсненні клітинної специфічної імунної відповіді відіграють Т-лімфоцити, які розвиваються в тимусі з попередників – претимоцитів, що надходять в нього з червоного кісткового мозку. В тимусі Т-лімфоцити диференціюються, набуваючи Т-клітинні рецептори (TCR) і корецептори (поверхневі маркери). Т-лімфоцити відіграють важливу роль в набутому імунітеті, вони забезпечують розпізнавання і знищення клітин, які мають чужорідні антигени, підсилюють дію моноцитів, NK-клітин, а також беруть участь в перемиканні ізотипів імуноглобулінів (на початку імунної відповіді В-клітини синтезують IgM, пізніше переключаються на продукцію IgG, IgE, IgA).

Диференціація тимоцитів поділяється на різні стадії в залежності від експресії різних поверхневих маркерів (антигенів). На самій ранній стадії тимоцити не експресують корецептор CD4 і CD8, і тому класифікуються як подвійні негативні (Double Negative (DN); (CD4-CD8-)). На наступній стадії тимоцити експресують обидва корецептори і називаються подвійними

позитивними (Double Positive (DP) ($CD4^+ CD8^+$). Нарешті, на фінальній стадії відбувається селекція клітин, які експресують тільки один з корецепторів (Single Positive (SP)): або ($CD4^+$), або ($CD8^+$).

Т-лімфоцити, які успішно пройшли позитивну і негативну селекцію в тимусі і потрапили на периферію організму, але не мали контакту з антигеном, називаються наївними Т-клітинами (Naive T cells). Основною функцією наївних Т-клітин є реакція на патогени, раніше не відомі імунній системі організму. Після того як наївні Т-клітини розпізнають антиген, вони стають активованими. Активовані клітини починають активно ділитися, утворюючи клон. Деякі з клітин цього клону перетворюються на ефektorні Т-клітини, які виконують функції, специфічні для даного типу лімфоциту. Наприклад, виділяють цитокіни (Т-хелпери) або ж здійснюють лізис уражених клітин (Т-кілери) [155, 242, 245].

Інша частина активованих клітин трансформується в Т-клітини пам'яті. Клітини пам'яті зберігаються в неактивній формі після первинного контакту з антигеном до тих пір, поки не настає повторна взаємодія з тим же антигеном. Таким чином, Т-клітини пам'яті зберігають інформацію про раніше діючі антигени і забезпечують вторинну імунну відповідь, яка здійснюється в більш короткі терміни, ніж первинна.

Залежно від корецептора і виконуваних функцій розрізняють два основних типи Т-клітин. Т-хелпери – це Т-лімфоцити, головною функцією яких є посилення адаптивної імунної відповіді. Активують Т-кілери, В-лімфоцити, моноцити, НК-клітини при прямому контакті, а також гуморально, виділяючи цитокіни. Основною ознакою Т-хелперів служить наявність на поверхні клітини молекули корецептора $CD4$. Т-хелпери розпізнають антигени при взаємодії їх Т-клітинного рецептора з антигеном, пов'язаним з молекулами головного комплексу гістосумісності II класу - Major Histocompatibility Complex II (МНС-II) [142].

Т-кілери – це цитотоксичні Т-лімфоцити (CTL), головною функцією яких є знищення пошкоджених клітин власного організму. Основною

ознакою Т-кілерів служить наявність на поверхні клітини молекули корецептора CD8. Т-кілери розпізнають антигени при взаємодії їх Т-клітинного рецептора з антигеном, пов'язаним з молекулами головного комплексу гістосумісності I класу - Major Histocompatibility Complex I (МНС-I). Т-хелпери і Т-кілери утворюють групу ефektorних Т-лімфоцитів, безпосередньо відповідальних за імунну відповідь.

Водночас існує інша група клітин, так звані регуляторні Т-лімфоцити, функція яких полягає в регулюванні активності ефektorних Т-лімфоцитів. Модулюючи силу і тривалість імунної відповіді через регуляцію активності Т-ефektorних клітин, регуляторні Т-клітини підтримують толерантність до власних антигенів організму і запобігають розвитку аутоімунних захворювань.

Існують кілька механізмів супресії: прямий, при безпосередньому контакті між клітинами, і дистанційний, який здійснюється на відстані – наприклад, через розчинні цитокіни.

CD4⁺ лімфоцити виконують головним чином хелперну функцію, допомагаючи В-клітинам перетворюватися в антитілопродукуючу плазматичну клітину; CD8⁺-лімфоцитам – в зрілу цитотоксичну Т-клітину; макрофагам – здійснювати ефекти гіперчутливості уповільненого типу. Зазначені функції Т-лімфоцитів-хелперів реалізуються за рахунок того, що вони, в свою чергу, поділяються на дві субпопуляції – 1-го і 2-го типу, що виконують різні хелперні функції за рахунок продукції різних цитокінів – інтерлейкінів.

Т-лімфоцити-хелпери 1-го типу (Th1) продукують гама-інтерферон (ІФН), ІЛ-2 і фактор некрозу пухлин (ФНП). Ці цитокіни активують макрофаги, натуральні клітини-кілери, сприяють дозріванню цитотоксичних Т-лімфоцитів-кілерів, забезпечуючи переважний розвиток клітинної імунної відповіді. Крім того, Th1 стимулюють продукцію В-лімфоцитами опсонізуючих антитіл класу IgG, що запускають каскад активації комплементу. Розвиток надлишкового запалення з наступним

пошкодженням тканин прямо пов'язаний з активністю Th1 субпопуляції [136, 182, 190, 198, 264].

Навпаки, Т-лімфоцити-хелпери 2-го типу (Th2) продукують ІЛ-4, ІЛ-5, ІЛ-10 та ІЛ-13, які відповідають за розвиток гуморальної відповіді, в тому числі, за продукцію IgE. Крім того, Th2 субпопуляція бере участь в активації еозинофілів і розвитку алергічних реакцій. Слід відмітити, що ІЛ-10 має інгібуючий ефект по відношенню до Th1 [125, 182, 197, 198, 200].

Th1 і Th2 розрізняються не тільки за здатністю продукувати різні цитокіни, а й за наявністю на своїй поверхні різних активаційних маркерів. Так, після активації на мембрані Th2 експресується CD30 (молекула, що відноситься до сімейства рецепторів для фактор некрозу пухлин), а на поверхні активованих Th1 з'являється LAG-3 (молекула, що відноситься до суперсімейства імуноглобулінів) [128, 212].

Одним з найважливіших регуляторних цитокінів, що підтримують баланс між Т-хелперами 1-го і 2-го типу, є ІЛ-12, який продукується макрофагами. ІЛ-12 збільшує кількість Т-хелперів 1-го типу. Інший важливий регуляторний компонент – це гама-інтерферон, який пригнічує функціонування Т-хелперів 2-го типу. Зі свого боку, Т-хелпери 2-го типу можуть продукувати ІЛ-10, який є супресивним інтерлейкіном і пригнічує функцію Т-лімфоцитів-хелперів 1-го типу [182, 197, 261].

На ранніх етапах імунної відповіді під впливом ІЛ-12, який продукується антигенпрезентуючою клітиною (АПК), диференціювання Th0 йде переважно в бік дозрівання Th1, які починають продукувати ІЛ-2, ІФН- γ і ФНП- α . У разі впливу на Th0 ІЛ-4, який продукується тканинними базофілами (опасистими клітинами) і базофільними гранулоцитами крові, Th0 починають диференціюватися в Th2 і продукувати свій цитокіновий профіль: ІЛ-4, ІЛ-5, ІЛ-10, ІЛ-13. ІФН- γ та ІЛ-10 здатні реципрочно пригнічувати функціонування Th1 і Th2 [125, 182, 197, 198, 200, 261].

ІЛ-12 має здатність не тільки впливати на дозрівання Th1, але і стимулювати їх проліферацію як аутокринний фактор. Так само діє і ІЛ-4 на

Th2: він спочатку індукує диференціювання Th2, а потім вже як аутокринний фактор сприяє їх проліферації [182, 197, 261].

Таким чином, Т-лімфоцити-хелпери 1-го і 2-го типу є найважливішими субпопуляціями Т-лімфоцитів, від функціонального балансу яких залежить спрямованість імунної відповіді в нормі і особливості клінічних проявів при розвитку імунопатології.

Класичні прояви atopії пов'язані з інтенсивною алергенспецифічною активацією CD4⁺ Th2, що призводить до збільшення продукції цитокінів та утворення антитіл класу IgE. При повторному надходженні алерген зв'язується з уже виробленими IgE-антитілами, відбувається активація опасистих клітин, в результаті чого в них секретуються медіатори (гістамін, простагландини, лейкотрієни, хемотаксичні фактори і ін.), що викликає підвищення судинної проникності і набряк тканин, скорочення гладкої мускулатури, гіперсекрецію слизових залоз, подразнення периферичних нервових закінчень. Вказані процеси в слизовій оболонці порожнини носа проявляються назальними симптомами САР, якими є закладеність носа внаслідок набряку слизової оболонки, блідість останньої, рясні слизові виділення, свербіж, чхання. Також розрізняють неназальні симптоми (свербіж очей, сльозотечу, почервоніння очей, свербіж піднебіння, вух). Всі ці зміни становлять основу ранньої фази алергічної реакції.

Крім зазначених ефектів, медіатори, що вивільняються, залучають до алергічної реакції інші клітини: базофіли, еозинофіли, моноцити, лімфоцити, нейтрофіли. Активуючись в зоні реакції, ці клітини секретують прозапальні медіатори і формують пізню фазу алергічної реакції, що обумовлює підтримання алергічного запалення в тканині, хронізацію процесу, формування і посилення неспецифічної тканинної гіперреактивності, що виражається в підвищенні чутливості до різноманітних подразнюючих впливів [189, 257].

1.3 Класифікація алергічного риніту

Класифікація алергічного риніту була переглянута робочою групою з розробки рекомендацій ARIA у 2001 р. Основною зміною було введення термінів «періодичний (інтермітуючий)» і «хронічний (персистуючий)» АР [87, 92]. До того часу АР класифікували, виходячи з часу й типу експозиції та симптомів, на сезонний алергічний риніт (скор. «САР»), що найчастіше викликаний алергенами відкритого повітря, такими як пилок або пліснява), цілорічний алергічний риніт (скор. «ЦАР»), що найчастіше, але не обов'язково, викликаний алергенами приміщень, такими, як алергени від домашніх пилових кліщів і тарганів, пліснява, лупа тварин) і професійний алергічний риніт. У клінічній практиці використовуються 2 види класифікацій: АРІА і МКБ-10, яка використовує стару класифікацію алергічного риніту.

Класифікація симптомів пацієнта за частотою і тяжкістю сприяє більш належному вибору лікування. Прийнято розрізняти інтермітуючий (симптоми турбують < 4 днів на тиждень або < 4 тижнів на рік) та персистуючий (> 4 днів на тиждень або > 4 тижнів на рік) АР [92, 236]. В тих випадках, коли епізоди клінічної маніфестації мають закономірну періодичність і зумовлені періодом пилювання певних рослин, говорять про сезонний (інтермітуючий) АР. Розвиток захворювання при цьому зумовлений сенсibilізацією до одного чи кількох пилових алергенів. При цілорічному (персистуючому) АР характерна відсутність чіткої сезонності загострень, а в ряді випадків – наявність постійних клінічних проявів захворювання. Алергічне запалення слизової оболонки носа при цій формі АР, як правило, зумовлене сенсibilізацією до побутових алергенів (кліщі-дерматофіти та інші алергени домашнього пилу), з якими людина постійно контактує.

Тяжкість АР може бути класифікована як легка (коли є симптоми, але вони не впливають на якість життя) або більш тяжка (коли симптоми досить важкі, що впливають на якість життя) [92, 236, 256]. При легкому перебігу АР якість життя у пацієнтів не знижується, а саме: зберігається нормальний сон, нормальна щоденна активність, збережена можливість занять у школі і

спортом, відсутні гнітючі симптоми захворювання. При важкому перебігу АР відмічається, принаймні, одна з наступних ознак захворювання: порушений сон, порушена щоденна активність, навчання в школі, неможливість занять спортом, відмічаються гнітючі симптоми захворювання, що погіршують якість життя хворого. Таким чином, ступінь важкості алергічного риніту визначається вираженістю клінічних симптомів, мірою зниження фізичної активності, порушеннями сну і щоденної діяльності.

1.4 Методи діагностики сезонного алергічного риніту

Діагностика САР базується на аналізі даних анамнезу, а також результатів фізикального і лабораторно-інструментального обстеження [31, 32, 37, 38, 40, 65, 66, 116, 185, 241, 256].

САР – алергічне захворювання, причиною якого є реакція гіперчутливості на аерозольні алергени (пилки вітрозапилюваних рослин, спори грибів). САР характеризується переважним ураженням слизової оболонки порожнини носа і очей. До його найбільш частих клінічних проявів належать САР і бронхіальна астма (БА).

На сьогодні відомо понад 700 видів алергенних рослин та їх пилку. На території України існує понад 300 видів рослин – алергенів. Найбільш частою причиною захворювання на САР в нашій країні є пилки берези, дуба, вільхи, тополі, бур'янів – амброзія, полин, лобода, лугових трав – тонконіг, злакових – жито, вівсяниця, грястиця, тимофіївка, райграс. При цьому в різних клімато-географічних зонах України структура причинно-значущих пилових алергенів суттєво різниться [14, 17, 26, 28, 30, 56-58]. Слід також зазначити, що у більшості хворих на САР одночасно реєструється полісенсibiлізація до аероалергенів [6, 8, 14, 16, 18, 23, 26, 30, 33, 226, 265].

В останні роки САР все частіше поєднується з перехресною харчовою алергією (ПХА) [29]. Актуальність теми поєднання САР з ПХА

підтверджується статистичними даними про те, що для 40-70 % хворих на САР характерна наявність харчової алергії [29, 65, 66]. При цьому перехресні реакції між харчовими алергенами та пилом рослин обумовлені загальними антигенними детермінантами, що містяться в цих алергенах [29, 66, 101].

Хоча остаточний діагноз залежить від IgE-опосередкованої відповіді на специфічний алерген, виявлений тестуванням крові або шкіри у більшості пацієнтів, розумно поставити початковий діагноз і почати терапію на основі анамнезу та фізикального обстеження. Це особливо важливо у тих пацієнтів, у яких ці симптоми впливають на продуктивність в школі або на роботі, а також на якість життя [52, 84, 145, 234]. Хороша відповідь на елімінаційні заходи або відповідна емпірична терапія підтверджує діагноз АР і може виключити необхідність в подальшому тестуванні [6, 13, 16, 26, 39, 44, 49, 178].

Дані клінічної оцінки та класифікації АР представлено на рис. 1.1.



Рис. 1.1. Клінічна оцінка та класифікація алергічного риніту

Серед лабораторних методів діагностики виділяють специфічні і неспецифічні. До неспецифічних відносять підрахунок кількості еозинофілів в периферичній крові, визначення концентрації загального IgE і цитологічні дослідження виділень з порожнини носа. Специфічними маркерами алергічного захворювання є позитивні алергопроби (шкірне тестування, специфічні IgE і проби з провокацією *in vivo*) [14, 28, 31, 38, 40, 49, 57, 90, 165, 202, 235].

У той час як передбачуваний діагноз САР може бути встановлений на підставі аналізу анамнестичних даних та фізикального обстеження, встановлення специфічних антитіл IgE до певного аероалергену, на який пацієнт має симптоми, допомагає підтвердити діагноз САР [142, 235].

Шкірні тести – це кількісне визначення біологічної активності шляхом введення специфічного алергену в шкіру пацієнта. Шкірне тестування дозволяє безпосередньо спостерігати за реакцією організму на специфічний антиген. Антиген швидко активує шкірні опасисті клітини шляхом взаємодії з IgE антитілами на поверхні цих клітин. Це призводить до вивільнення хімічних речовин, таких як гістамін, з гранул опасистих клітин і призводить до розвитку папул і реакції гіперемії протягом 15-20 хвилин [76, 165]. Шкірне тестування в основному здійснюється за допомогою прик-тесту шкіри. Було показано, що прик-тест має високу чутливість і специфічність, як правило, більш ніж 80 % [90, 202].

Хоча поширеність позитивних шкірних тестів, як відомо, нижча після 50 років, значні позитивні результати шкірних тестів можна виявити серед людей похилого віку [90, 235]. Шкірні проби можуть бути протипоказані при наявності супутньої неконтрольованої або тяжкої астми [215]. Шкірні захворювання, такі як екзема, можуть бути відносним протипоказанням. Інші протипоказання можуть включати супутні медичні стани, які, ймовірно, можуть поставити під загрозу життя, якщо розвивається анафілаксія, індукована шкірною пробою: наприклад, тяжке і нестабільне серцево-судинне захворювання, одночасне застосування бета-блокаторів.

При проведенні шкірних проб були зареєстровані такі побічні реакції, як негайний і відстрочений місцевий набряк, почервоніння, біль, свербіж. Серйозні побічні ефекти, такі як анафілаксія і смерть, надзвичайно рідкісні [177].

Алерген-специфічний IgE може бути визначений шляхом тестування сироватки пацієнта *in vitro*. За допомогою імунологічного аналізу алерген-специфічний IgE в сироватці крові виявляється шляхом інкубації сироватки з імовірним алергеном, який був абсорбований на твердій фазі. IgE-специфічне зв'язування вимірюють шляхом додавання анти-IgE антитіла до цього специфічного алергену. Анти-IgE антитіла, прикріплені до радіоактивних міток (радіоалергосорбентні тести (RAST)), рідко використовуються сьогодні, що робить термін RAST анахронізмом.

Перевагою використання імунологічних методів є можливість перевірки на чутливість до специфічних антигенів, не турбуючись про побічні реакції, включаючи анафілаксію. Антигістамінні препарати та інші лікарські препарати (наприклад, трициклічні антидепресанти та бета-блокатори) не впливають на результати дослідження. Використання тестування крові замість шкірного тестування може бути кращим при наявності у пацієнта особливих станів шкіри (дерматографізм або важка екзема) [127, 207, 265].

1.5 Методи лікування

Оптимальним напрямком в терапії і профілактиці САР є виявлення причинно-значущого алергена і уникнення його впливу на організм на основі екологічного контролю, який дієво і ефективно зменшує вплив алергенів, уникаючи при цьому заходів, які є дорогими, непрактичними, і не було доказано, що вони є корисними. Термін «екологічний контроль» відноситься до реалізації одного або декількох заходів щодо зменшення або

ліквідації алергенів і подразників навколишнього середовища і поліпшення стану здоров'я пацієнтів з САР [220].

Але, на жаль, повністю виключити контакт з алергенами не завжди можливо, тому стає необхідним вибір раціональної медикаментозної терапії, направленої на купірування гострих проявів алергічного риніту і попередження наступних загострень. А при уточненні етіології САР, тобто виявленні сенсibiliзації до окремих алергенів і відсутності ефекту від проведеного базисного лікування, показана алерген-специфічна імунотерапія.

Фармакотерапія хворих на САР включає в себе застосування антигістамінних препаратів (АГП), інтраназальних (рідше – системних) кортикостероїдів (ІКС), кромонів, антагоністів лейкотрієнових рецепторів, анти-IgE-моноклонів, деконгестантів тощо [6, 13, 14, 24, 26, 31, 46, 75, 83, 102, 103, 105, 106, 110, 113-115, 119, 125, 138, 147, 150, 160-162, 164].

На думку Seidman MD та співавторів (2015), клініцисти повинні рекомендувати ІКС пацієнтам з клінічним діагнозом САР, чиї симптоми впливають на якість їх життя. ІКС, які мають потужні протизапальні властивості, безпосередньо модулюють патофізіологію САР. У моделях провокацій носових алергенів попереднє лікування з ІКС призводило до значного зниження вивільнення медіатора і цитокіну поряд зі значним гальмуванням відновлення базофілів, еозинофілів, нейтрофілів і мононуклеарних клітин з виділень з порожнини носа [125]. Крім того, використання цих засобів при САР призводить до зменшення запальних клітин і цитокінів в слизовій оболонці порожнини носа і виділеннях хворих з САР [109, 183].

Плацебо-контрольовані клінічні дослідження демонструють ефективність ІКС в зменшенні назальних симптомів, включаючи чхання, свербіж, ринорею і закладеність носа у дорослих і дітей з САР [150, 119]. Зменшуючи назальні симптоми, ІКС значно поліпшують якість життя у

пацієнтів з САР [150, 221]. Початок дії настає, починаючи з 3-5-ї години до 36 годин після першої дози [113, 114, 161]. Поряд з полегшенням назальних симптомів, ІКС сприятливо впливають на такі симптоми, як свербіж очей, слъозотечу, почервоніння і набряки [125, 150, 164]. Вважається, що ІКС знижують рефлекторну відповідь [164].

Порівняльні дослідження показали, що в контролі назальних симптомів, включаючи закладеність носа, ІКС виявили кращий ефект, ніж пероральні Н1-антигістамінні препарати, без істотних відмінностей стосовно офтальмологічних симптомів [162, 191, 194]. Проте, інтраназальні АГП мають більш швидкий початок дії, ніж ІКС, як було показано в декількох порівняльних дослідженнях [222, 223].

Короткі курси системних кортикостероїдів часто використовуються в клініці у пацієнтів з тяжким перебігом САР, але не було підтверджено, що вони є кращими, ніж ІКС [164, 256]. У носових провокативних дослідженнях системні стероїди виявились ефективними в зниженні симптомів САР, вивільненні медіаторів, а також інфлюксу еозинофілів під час пізньої фази відповіді [125]. І хоча пероральні кортикостероїди мають потужну протизапальну дію, вони не рекомендуються для рутинного лікування САР внаслідок відомих значних системних побічних ефектів і відсутності доведеної переваги над ІКС.

Пероральні АГП в лікуванні САР застосовуються з 1940-х років, а численні контрольовані клінічні дослідження встановили їх ефективність як у дітей, так і дорослих для полегшення симптомів, включаючи ринорею, чхання, свербіж і закладеність носа, а також очних симптомів [110, 208]. В той час, як ці засоби можуть не бути настільки ж ефективними як ІКС, вони підходять для багатьох пацієнтів з САР легкого та помірного ступеню тяжкості, і мають перевагу нижчої вартості та більш швидкого початку дії. Пероральні АГП, які блокують дію гістаміну на рецептори Н1, мають численні протизапальні ефекти [194] і можуть бути класифіковані як засоби першого або другого покоління. Засоби першого покоління, які є

ліпофільними і перетинають гематоенцефалічний бар'єр, також мають антимускаринові ефекти. Новіші препарати другого покоління є високоселективними відносно рецептора H₁ і мають обмежене проникнення до центральної нервової системи. Використання препаратів першого покоління обмежене через побічні седативні ефекти і сухість слизових оболонок. Важливо відзначити, що погіршення загального стану може відбуватись навіть тоді, коли пацієнти не скаржаться на сонливість [194].

Переваги пероральних АГП включають швидкий початок дії, дозування один раз на добу, підтримання ефективності при регулярному використанні [115, 160].

Інтраназальні АГП є більш ефективними щодо зменшення симптому закладеності носа, аніж пероральні АГП [102, 103, 162]. Інтраназальні препарати мають більш швидкий початок (від 15 до 30 хв.) в порівнянні з пероральними антигістамінними препаратами (в середньому з початком впродовж 150 хв.) [102, 103, 162].

Найчастішими побічними ефектами, які виникають при прийомі інтраназальних АГП, є гіркий присмак, носова кровотеча, головний біль, сонливість і печія. У той час як в ранніх дослідженнях було представлено показники сонливості близько 11 %, нещодавні дослідження представили показники від 0,4 % до 3 %, що дорівнювали або незначно перевищували показники в групах плацебо [147, 256]. В прямих порівняльних дослідженнях показники сонливості при застосуванні інгаляційних антигістамінних засобів, інгаляційних назальних стероїдів і плацебо були еквівалентними [102, 147].

Інтраназальні антигістамінні засоби особливо корисні у хворих з епізодичними назальними симптомами або в якості попереднього лікування перед початком сезону полінації.

В базисній терапії бронхіальної астми та супутнього САР важливе місце займають пероральні антагоністи рецепторів лейкотрієнів (LTRAs),

які редукують вираженість симптомів захворювання в різний час доби. Згідно з рекомендаціями GINA-2018 (Global Strategy for Asthma Management and Prevention) [79], LTRAs менш ефективні, ніж ІКС. Однак комбінація цих препаратів дозволяє досягти максимального результату від лікування з використанням менших доз ІКС. Монотерапія LTRAs підходить для вперше виявлених хворих на БА, які не можуть або не хочуть приймати ІКС, а також при наявності серйозних побічних ефектів на тлі застосування ІКС.

Дуже важливим аспектом є призначення LTRAs пацієнтам з САР. З огляду на те, що 85-95 % хворих на бронхіальну астму (БА) страждають на алергічний риніт (АР), така терапія у них є надзвичайно ефективною [236].

Відповідно до останніх рекомендацій GINA-2018 [79], у дітей молодше 5 років медикаментозна терапія в якості базисного лікування передбачає призначення добових низьких доз ІКС, антилейкотрієнових препаратів і короткодійних β_2 -агоністів за потребою. У тих пацієнтів, які з різних причин не можуть застосовувати ІКС, препаратами першої лінії є антагоністи лейкотрієнових рецепторів.

Комбінована терапія ІКС і LTRAs впливає на кілька механізмів запалення при БА, дозволяючи запобігти ремоделюванню дихальних шляхів. Слід зазначити, що в ремоделюванні головна роль належить саме цистеїн-лейкотрієнам (Cys-LT). Вони секретуються більшістю імунних клітин і, як ключові медіатори запалення, мають значний прямий бронхоконстрикторний і прозапальний ефекти. Антилейкотрієновий препарат «Монтелукаст» блокує вплив Cys-LT, тоді як ІКС не мають на них прямого впливу. ІКС діють опосередковано – шляхом стабілізації мембран і блокування стероїд-чутливих медіаторов [138, 193].

Систематичними оглядами літератури і мета-аналізом (переважно на основі контрольованих досліджень монтелукаста у дорослих з САР) було показано, що LTRAs більш ефективні в контролі симптомів САР і поліпшенні якості життя, ніж плацебо [138, 193]. Хоча в деяких дослідженнях показано, що LTRAs мають таку ж ефективність, як

пероральні АГП [138, 193], Grainger J, Drake-Lee A. (2006) навели дані, що LTRAs є менш ефективними, ніж пероральні антигістамінні засоби та ІКС.

Seidman M.D. та співавтори (2015) зазначають, що оскільки LTRAs однаково ефективні або менш ефективні, ніж пероральні АГП, та менш ефективні, ніж ІКС, клініцисти не повинні пропонувати LTRAs в якості первинної терапії для пацієнтів з САР з метою зменшення використання більш дорогих та менш ефективних засобів лікування [236].

Рекомендації щодо застосування фармакотерапії при САР узагальнені в таблиці 1.1.

Таблиця 1.1

Рекомендації щодо застосування фармакотерапії при САР [236]

Клас препарату	Рекомендації для симптомів				Рекомендації для впливу алергену			Рекомендації щодо частоти симптомів		Рекомендації щодо тяжкості симптомів	
	закладеність носа	ринорея	приступ чхання	свербіж у порожнині носа	сезонний	цілорічний	епізодичний	періодичні	стійкі	помірні	тяжкі
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
ІКС	+++	+++	+++	+++	++	++	+	++	++	++	++
Пероральні антигістамінні препарати	+	++	++	++	+	+	+	+++	++	+	Немає
Інтраназальні антигістамінні препарати	++	++	++	++	++	+	++	++	+	++	+
Антагоністи рецепторів лейкотрієну	+	+	+	+	+	+	Немає	Немає	Так	Так	Не як монотерапія

Коли початкова терапія з використанням ІКС не призводить до адекватного контролю алергічних назальних симптомів або пацієнт не переносить ІКС, практикуючий лікар може вибрати комбіновану терапію,

при якій найбільш ефективною добавкою до ІКС є інтраназальний антигістамінний засіб [236].

Багатьма дослідженнями показано, що у пацієнтів, які мають недостатній контроль симптомів САР при застосуванні одного препарату, комбінація ІКС + інтраназальний АГП є ефективним варіантом [102, 183, 147].

Дослідження, проведені Anolik R. (2008) та Benincasa C, Lloyd RS. (1998), не показали ефективності застосування ІКС на фоні прийому пероральних АГП в порівнянні з ІКС на фоні плацебо у дорослих [76, 86]. При аналізі результатів застосування цієї комбінації у дітей також не було знайдено доказів її ефективності [191].

В численних рандомізованих плацебо-контрольованих клінічних випробуваннях, кожне з яких включало понад 500 пацієнтів, було продемонстровано, що комбінації пероральних АГП і пероральних деконгестантів контролюють симптоми САР краще, ніж пероральні антигістамінні засоби або пероральні деконгестанти в якості монотерапії [218].

Алерген-специфічна імунотерапія є єдиним доведеним методом лікування пацієнтів з САР.

АСІТ включає контрольоване повторне введення дози алергену у хворих з діагнозом ІgЕ-опосередкованого САР за даними анамнезу та підтвердженням специфічним тестуванням на алергію, щоб підвищити імунну толерантність до алергену. Кінцева мета АСІТ – це зменшення симптомів САР.

Перевагами АСІТ є можливість отримання тривалої ремісії, запобігання переходу більш легких клінічних проявів у тяжкі форми захворювання, збереження працездатності пацієнта, а також зменшення потреби у застосуванні фармакологічних препаратів та підвищення якості життя хворих [26, 45, 69, 97, 124, 166, 175, 181, 222, 262]. Витрати на АСІТ менші у порівнянні із застосуванням фармакологічних препаратів [240].

В систематичному огляді, проведеному в 2014 р. Erekosima N. та співавторами, в якому було проаналізовано 61 рандомізоване клінічне дослідження по вивченню ефективності АСІТ у хворих на АР, було представлено докази, що алерген-специфічна імунотерапія зменшує симптоми АР і знижує потребу у використанні фармакологічних препаратів [124]. Ці висновки підтверджуються і представленими раніше систематичними оглядами [222, 262], найостанніший з яких включав огляд 63 рандомізованих клінічних досліджень.

Під час проведення АСІТ відбуваються такі процеси: збільшення продукції блокуючих антитіл; зменшення виділення медіаторів алергії; підвищення активності супресорних клітин та механізмів; збільшення кількості клітин, що продукують ІЛ-2; посилення функції Th1-лімфоцитів і зниження Th2; переключення $CD4^{+}$ клітин з Th2- на Th1-фенотип; зменшення бластоутворення лімфоцитів під впливом специфічного алергену; індукування толерантності В-лімфоцитів, які продукують IgE; посилення функції ізотипічних Т-супресорів; регуляція індукції IgE ідіотипічними антитілами; зниження реактивності медіаторопродукуючих клітин. Крім того, після проведення АСІТ знижується число базофілів та еозинофілів у слизових оболонках, опасистих клітин у шкірі, зменшується IgE-опосередковане звільнення гістаміну з базофілів і реакція на антиген [60, 59, 104, 196, 265].

При цьому модифікується відповідь основних клітинних елементів, що визначають особливості імунної відповіді Т-лімфоцитів, антигенпрезентуючих клітин і В-лімфоцитів, а також число і функції ефекторних клітин, які реалізують алергічні реакції. АСІТ може модифікувати відповідь Т-лімфоцитів, підвищуючи співвідношення індукованих алергенами Th1/Th2 цитокінів шляхом індукування епітоп-специфічної анергії Т-клітин, а також стимуляції утворення алерген-специфічних Treg, які пригнічують відповідь ефекторних Т-лімфоцитів на дію алергену [179].

Основний ефект АСІТ – формування толерантності імунної системи організму хворого до природного впливу алергену завдяки зміні вмісту Th2 та Th1 типу на користь останніх [86, 111, 197, 246]. Встановлено, що АСІТ сприяє зниженню проліферації Т-клітин, посиленню експресії Fas та FasL на CD4⁺, CD8⁺ лімфоцитах, що зумовлює загибель пулу алерген-реактивних клітин [73, 112, 120, 149, 263]. Доведено, що АСІТ стимулює ІЛ-10 та TGF- β -секретуючі Т-клітини, які пригнічують ІgЕ-синтез та стимулюють ІgG4 та ІgА продукцію В-клітинами [81, 136, 197, 246]. Упродовж курсу АСІТ природний вплив алергену не викликає синтезу ІgЕ за принципом позитивного зворотного зв'язку, навпаки, стимулює низькоафінні рецептори Fc ϵ RII (CD23) [209].

Відповідно до сучасних уявлень, продукція ІgЕ або ІgG у процесі імунної відповіді визначається Т-лімфоцитами хелперами, які в результаті розпізнавання антигену можуть диференціюватися з Th0 у Th-клітини 1 або 2 типу. Th-1-опосередкований варіант відповіді призводить до підвищення чутливості сповільненого типу. Цитокіни Th-1 (ІЛ-2, ІФН- γ) стимулюють диференціювання Th0 в Th-1 та пригнічують утворення Th-2.

В разі atopії частіше спостерігається диференціювання проліферувальних CD⁺-Th0 лимфоцитів у Th-2, які беруть участь у запуску й підтриманні продукції ІgЕ-антитіл. Th-2, мастоцити, еозинофіли за допомогою подібного профілю цитокінів (ІЛ-4, ІЛ-5, ІЛ-13), мембранозв'язуючих молекул (gp39) і ІgЕ-антитіл, що продукуються В-лімфоцитами, утворюють лінію взаємоспрямованих позитивних сигналів, що підтримують алергічне запалення [99, 182, 205, 230, 237, 251].

Дія АСІТ природно спрямована на імунологічну фазу і приводить до зміни імунної відповіді з Th-2 типу на Th-1 тип зі зміною профілю відповідних цитокінів. Посилюється виділення ІЛ-12, який індукує Th-1 відповідь. Крім того, пригнічується дія CD23⁺ на В-лімфоцити, що веде до зниження вмісту в крові ІgЕ. АСІТ приводить до переходу з ІgЕ-імунної відповіді на ІgG-відповідь, тобто до запуску та підтримування продукції

IgG-антитіл (блокувальних) або формування Т-лімфоцитарної толерантності. Однак не завжди значне збільшення вмісту IgG-антитіл збігається з вираженим клінічним покращенням стану в хворих, що отримували АСІТ [230, 237, 250].

Імуномодулятори в лікуванні хворих на сезонний алергічний риніт. Сучасна концепція алерген-індукованого запалення при САР вирішальним для розвитку алергічних захворювань вважає порушення балансу між регулярними Т-клітинами і Th-2 клітинами [248]. Тому перспективним напрямком наукових досліджень, на нашу думку, є питання вивчення можливостей впливу на Th1/Th2 баланс шляхом селективної дії або на Th-1, або на Th-2-клітинні імунні відповіді.

Лікування Th-2-алергічного запалення дихальних шляхів за допомогою імуностимуляторних фрагментів ДНК (ДНК-вакцина), що містять CPG спіралі (відомі як ISS DNA або CPG DNA, кон'юговані з алергеном), в експериментах на тваринах показали можливість зрушення у бік Th1, а деякі з них зокрема ISS DNA, пройшли і клінічні випробування [119]. Крім того, є численні докази того, що дією на імунні механізми під час проведення АСІТ у хворих на БА можна модифікувати природний перебіг захворювання, зменшити його клінічні прояви і запобігти посиленню специфічної бронхіальної гіперреактивності [198, 225, 98, 99].

Перспективними також вважаються варіанти проведення АСІТ разом з імуномодуляторами. Так, отримані дані щодо ефективності проведення імунокорекції у пацієнтів з алергічними захворюваннями верхніх дихальних шляхів [11, 71, 72]. Імуномодулятори, які отримують з тканини чи клітин вилючкової залози, відносять до істинних імуномодуляторів, оскільки ці препарати активно беруть участь у процесах міжклітинної взаємодії та мають переважно тропність до лімфоїдних клітин. До них відносять тімалін, т-активін, тімостимулін, а також близькі до них за механізмом дії синтетичні аналоги – тімоген та бестим. Використання цих препаратів для лікування алергічних захворювань вважається доцільним, введення цих

препаратів у схеми терапії патогенетично виправдане внаслідок зниження активності лімфоцитів Th2 – типу, а також цитокінів ІЛ-4, ІЛ-5, що приводить до нормалізації імунної відповіді на антигени [11, 12, 71, 72]. Крім того, використання тимічних імуномодуляторів у хворих на алергічні захворювання, як правило, супроводжується зниженням рівня імунологічної недостатності, яка завжди пов'язана з алергічною патологією. [2] Відзначається, що одночасне застосування АСІТ та імуномодулятору Ербісол Екстра підвищує ефективність лікування хворих на САР.

Дослідження, проведені О.Р. Демченко [12], показали позитивний вплив «Ербісолу» на показники клітинного імунітету, що проявлялось достовірним збільшенням кількості Т-лімфоцитів та нормалізацією їх субпопуляційного складу.

Дослідження, проведені Є.М. Дитятковською [21, 22], по вивченню ефективності та безпечності різних методів проведення АСІТ у поєднанні з імуномодулятором галавіт у хворих на САР, показали, що застосування АСІТ на тлі імунокоригуючого препарату достовірно зменшує вираженість основних клінічних проявів САР, позитивно впливає на задоволеність пацієнтів результатами лікування, а також на лабораторні показники стану імунної системи. Було показано, що під впливом такого комбінованого лікування достовірно збільшувалась поглинальна здатність нейтрофілів крові, а динаміка змін хелперної і супресорної функції Т-лімфоцитів і нормалізація їх співвідношення була більш суттєвою в процесі проведення АСІТ у поєднанні з імуномодулятором галавіт. Автором зроблено висновок, що додавання галавіту до стандартної АСІТ сприяє більш суттєвій позитивній динаміці Т-клітинної ланки імунітету у хворих на САР.

В останні роки з'явилися публікації відносно використання інтерферону альфа в комплексній терапії atopічних захворювань, а також як супутньої терапії при АСІТ, так звана форсована АСІТ [50]. Однак, незважаючи на позитивний клінічний ефект, на практиці використання

інтерферонів у випадку алергічних захворювань все ж таки обмежено внаслідок ризику розвитку грипоподібних симптомів та алергічних реакцій.

В публікації, представлений Rajakulendran M. та співавторами (2018) [224], наводиться огляд нових стратегій в імунотерапії при алергічних захворюваннях. Автори зазначають, що за останнє десятиліття зростає інтерес до модифікації імунотерапії для підвищення її ефективності при збереженні або поліпшенні профілю безпеки. На їх думку, ідеальний препарат має бути здатним виконати дві мети: по-перше, змінити характер імунної відповіді шляхом індукції надійної відповіді Th1 та/або пригнічення Th2-відповіді, що виникають в результаті алергічного стану. По-друге, посилити первинну імунну відповідь на імунотерапію, що вимагає більш низьких доз алергену для досягнення терапевтичного ефекту. Автори зазначають, що необхідні більш надійні порівняльні клінічні випробування для оцінки безпечності і клінічної ефективності, а також економічної ефективності різних нових схем лікування

Трансфер-фактор. Особливе місце серед численних імунотропних препаратів (імуномодуляторів), створених до теперішнього часу, займають Трансфер Фактори. Вперше Л. Дейч в лабораторії І.І. Мечникова (1953) показав, що клітинний імунітет можна перенести від імунізованих тварин до інтактних за допомогою лізатів, отриманих з сенсibilізованих до конкретного антигену клітин крові. Надалі Lawrence H.S. (1955) [172] описав діалізований лейкоцитарний екстракт (DLE), який був здатний специфічно переносити стан гіперчутливості уповільненого типу до субстанції М стрептокока та туберкуліну від імунного донора до неімунного реципієнта.

Діалізовані лейкоцитарні екстракти (DLE) – це комплекси, що складаються з приблизно 200 речовин з низькомолекулярною масою (тимозин, серотонін, гістамін, брадикінін, аскорбат, простагландин, гіпоксантин, нікотинамід та ін.). Екстракти, що складаються з 44 невеликих амінокислот і мають імуномодулюючі властивості, були названі «трансфер

фактором» (TF). Інші компоненти DLE мають різні біохімічні та імунологічні властивості і доповнюють імуномодуючі ефекти TF [74, 134, 135, 167, 200].

Первинно ідея Лоуренса про передачу клітинно-опосередкованого імунітету включала підшкірну або внутрішню м'язову ін'єкції продуктів діалізуємих лімфоцитів розміром менше 20 кілодальтон, оскільки відомо, що імуноглобуліни складають 150 кілодальтон або більше. Широкомасштабні дослідження діалізованого лейкоцитарного екстракту і факторів перенесення почалися в Інституті сироваток і вакцин в Празі, Чехія, (ÚSOL) в 1967 р. На жаль, більшість досліджень TF було припинено в 1980-х роках після появи перших скринінг-тестів на ВІЛ і страху зараження ВІЛ через кров.

Недавні дослідження, проведені Myles та співавторами щодо антиген-специфічного DLE з CD8⁺ Т-клітин, відновили інтерес до досліджень TF, і з'явилося припущення, що виробництво TF може бути масовим, отриманим з клітинної лінії CD8⁺, а не отриманим з донорської крові.

В даний час існує декілька гіпотез щодо механізму дії лейкоцитарних специфічних TF, які доповнюють одна одну. TF продукується клітинами CD4⁺ Th1 під час імунної відповіді на антиген [168, 171]. Його біологічна активність включає різні, «іноді протилежні» ефекти. Фактор переносу містить наступні складові: антиген-специфічний індуктор, супресор [168, 139]. В екстрактах також виявляються фракції з кровотворною активністю [153], також виявлено антибактеріальну активність *in vitro* [77]. Антиген-специфічні компоненти є інформаційними молекулами, які беруть участь в імунному розпізнаванні антигенів, які увійшли в організм, і в «навчанні» імунної пам'яті. Індукторні фракції підсилюють антигенний стимул, який викликає утворення інтерферону гамма (ІФН-γ), інтерлейкіну 2 (ІЛ-2) і фактору некрозу пухлини альфа (TNF-α) клітинами CD4⁺ Th1. Як наслідок, клітинна імунна відповідь розвивається проти цільового антигену [168], і вона включає в себе інтерлейкіни (ІЛ-6 і ІЛ-8), утворені активованими моноцитами [200, 228]. Згідно досліджень Ojeda та співавторів [200],

регуляція продукції TNF α , IL-6 і IL-8 пов'язана з впливом на toll-like-подібні рецептори (TLR2 і TLR4) і ядерний фактор kappa-light-chain-enhancer активованих В-клітин (NF-kB) і циклічну аденозинмонофосфатну активність. Згодом, однак, роль лігандів для TLR4 як регуляторів продукування цих цитокінів була виключена.

Супресорні фракції беруть участь в регуляції і ослабленні імунної відповіді на антиген, стимулюючи утворення IL-10 і інгібуючих цитокінів клітинами Th2 [95, 168, 171]. Ад'ювантно подібні компоненти TF мають неспецифічну активність, що виражається посиленням імунної відповіді на інші антигени або алергени [160]. Таким чином, TF бере участь в процесі активації імунної відповіді, контролюючи і запобігаючи імунну надмірну і помилкову реакцію при розвитку аутоімунних захворювань.

Іншим механізмом дії DLE є регулювання експресії генів hBD-2 і LL-37 [227]. Оскільки два пептиди (hBD-2 і LL-37) мають антибактеріальну дію, DLE грають важливу роль у вродженому імунному захисті від бактеріальної інфекції і запалення.

Багатьма дослідженнями продемонстровано, що TF викликав істотне поліпшення імунного статусу у ВІЛ-інфікованих хворих [140, 141, 170, 217, 223, 254]. Було показано, що TF знижує резистентність до протитуберкульозних препаратів [108, 253, 260], його застосування здійснює протективний ефект при хіміотерапії у хворих на рак [132, 133, 157, 213, 214, 216]; показана його висока ефективність при лікуванні atopічного дерматиту та алергічного риніту [152].

У ряді досліджень показано, що TF має здатність посилювати продукцію IL-12, -15, -18 у хворих з частими рецидивами герпесвірусної інфекції [126, 243]. Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця були проведені дослідження по вивченню ефективності застосування TF в комплексі імунореабілітаційних заходів у дітей, які часто хворіють на гострі рецидивуючі респіраторні захворювання та бронхіальну астму, у пацієнтів з рецидивуючим бронхітом, при atopічному дерматиті та у жінок з хронічними запальними захворюваннями статевих органів [1, 47].

Автори зазначають, що перевага TF перед іншими імуномодуляторами полягає в тому, що вони мають широкий спектр дії, високий профіль безпеки, застосовуються перорально, не мають протипоказань до застосування, не викликають побічних дій, що особливо важливо для дітей.

Отже, застосування TF відкриває нові перспективи модулювання локальних і загальних імунних реакцій при алергічних захворюваннях, atopічних шкірних реакціях і при захворюваннях, в патогенезі яких провідне місце займають імуно-опосередковані механізми.

Таким чином, аналіз літературних даних свідчить на користь значної поширеності САР в Україні та багатьох інших країнах світу, несвоєчасної в багатьох випадках його діагностики, що призводить до формування множинної сенсibiliзації до алергенів, розвитку тяжких форм захворювання, приєднанням до нього ускладнень, трансформації АР в БА, не до кінця вирішених питань у відношенні специфічної алергодіагностики та імунотерапії, недостатньої ефективності лікування відповідних категорій хворих, необхідності удосконалення методик проведення АСІТ, в тому числі за рахунок комплексного підходу до застосування фармакотерапії, специфічної імунотерапії причинно-значущими алергенами, імуномодулюючої терапії, скорочення термінів проведення АСІТ, профілактики розвитку можливих побічних реакцій при її використанні, формування кращої прихильності пацієнтів до лікування тощо. При цьому слід відзначити, що в літературі бракує даних відносно ефективності застосування сучасних імуномодуляторів для підсилення позитивних ефектів АСІТ у хворих на поліноз. Актуальними залишаються питання підвищення ефективності АСІТ протягом 1-2 курсів, контролю її ефективності за рівнем маркерів алергічного запалення, попередження виникнення ускладнень та переходу алергічного риніту в бронхіальну астму. Тобто існує ще багато невирішених питань у цьому напрямку, що й спонукало нас до проведення даного дослідження.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Матеріали досліджень

В проспективному відкритому дослідженні в паралельних групах вивчалась ефективність та безпечність проведення АСІТ пилковими алергенами з додатковим застосуванням імуномодулятора ДЛЛ та без нього у хворих на САР.

На базі консультативно-діагностичного центру та алергологічного відділення комунального закладу «Дніпровське клінічне об'єднання швидкої медичної допомоги» ДМР м. Дніпро у 2014-2017 рр. було проведено обстеження 104 хворих на САР, який клінічно проявлявся ринокон'юнктивальним синдромом.

Хворі зі встановленим діагнозом САР з сенсibiliзацією до пилових алергенів проходили курс алерген-специфічної імунотерапії в фазі стійкої ремісії захворювання. Пацієнти, які були включені до дослідження, були рандомізовані в 2 групи в залежності від застосованої схеми лікування. До 1-ї групи (основна) увійшло 62 пацієнта, яким проводили передсезонну АСІТ ін'єкціями пилових алергенів (виробництва ТОВ «Імунолог», м. Вінниця) за прискореною схемою (див. розділ 2) з паралельним застосуванням ДЛЛ. До 2-ї групи (порівняння) були включені 42 пацієнта, які отримували лише АСІТ ін'єкціями пилових алергенів. Тривалість курсу лікування становила 1 рік.

Вік пацієнтів коливався від 19 до 57 років, середній вік становив $(34,3 \pm 1,0)$ років, що відповідає віковій структурі алергічних захворювань в Україні. Серед 104 пацієнтів було 57 (54,8 %) чоловіків та 47 (45,2 %) жінок. Тривалість захворювання на САР (від моменту постановки діагнозу) коливалась від 1 до 38 років і в середньому складала $(9,6 \pm 0,8)$ років. Пацієнтам, яких було включено до дослідження, раніше не проводилось лікування методом алерген-специфічної імунотерапії.

В дослідження було включено хворих на САР віком від 18 до 60 років обох статей. Стаж захворювання від моменту постановки діагнозу – не менше 1 року і доведена гіперчутливість (ГЧ) до пилоквих алергенів другої (тимофіївка лучна, грестиця збірна, костриця лучна, пирій повзучий, пажитниця багаторічна, китник лучний, стоколос прямий, тонконіг лучний) і третьої пилкової хвилі (амброзія, циклахена, полин, соняшник, лобода, кукурудза). На момент обстеження симптоми були відсутніми.

Тяжкість перебігу алергічного риніту оцінювалась на основі клініко-анамнестичних даних про вираженість у обстеженого пацієнта симптомів у попередній сезон цвітіння причинних алергенів. Перебіг визначався як середньо-тяжкий або тяжкий, якщо вираженість симптомів становила 2 бали або більше за шкалою від 0 до 3 (Шкала Адо) (де 0 – відсутність симптомів, 1 – легка, 2 – середньо-тяжка, 3 – тяжка форма захворювання), в 4 з 8 категорій, за якими проводили оцінку (чихання, свербіж у порожнині носа, ринорея, закладеність носа, слюзотеча, почервоніння очей, свербіж очей або свербіж у горлі) у період попереднього сезону пилкування причинних алергенів.

Таким чином, основними критеріями включення до дослідження були:

- хворі на САР легкого та середнього ступеня тяжкості;
- період ремісії алергічного захворювання на початку дослідження;
- наявність позитивних результатів шкірних проб на алергени тимофіївки лучної, грестиці зірної, костриці лучної, пирія повзучого, пажитниці багаторічної, китника лучного, стоколоса прямого, тонконога лучного, амброзії, циклахени, полину, соняшнику, лободи, кукурудзи;
- задовільний загальний стан хворого на момент початку лікування;
- наявність письмової поінформованої згоди на обстеження та лікування.

АСІТ припиняли в таких випадках:

- при неможливості досягнення оптимальних доз алергенів через розвиток системних побічних реакцій;
- при відсутності комплаєнсу між лікарем та пацієнтом;
- при неможливості регулярного введення алергенів.

До критеріїв виключення пацієнтів з дослідження ми відносили:

- загострення САР, БА та інших супутніх алергічних захворювань;
- попереднє проведення АСІТ протягом останніх 5 років;
- імунокомплексні та імунодефіцитні захворювання;
- застосування імуносупресивної терапії протягом попередніх 3 місяців;
- наявність гострих анафілактичних реакцій в анамнезі;
- тяжкий перебіг atopічного дерматиту, алергічної кропив'янки;
- вагітність;
- аритмія, глаукома, системні захворювання сполучної тканини;
- гострі та хронічні інфекції у фазі загострення;
- туберкульоз;
- ВІЛ/СНІД;
- психічні захворювання;
- злоякісні новоутворення та хвороби системи крові;
- декомпенсований цукровий діабет;
- некомпенсований тиреотоксикоз.

Проведення АСІТ припинялось в таких випадках:

- неможливість досягнення оптимальних доз алергенів через розвиток системних побічних реакцій;
- відсутність комплаєнсу (співпраці) між лікарем та пацієнтом;
- неможливість регулярного введення алергену;
- відсутність клінічної ефективності АСІТ протягом 1 року.

План дослідження складався з періоду скринінгу (скринінговий візит), рандомізаційного візиту, періоду лікування та етапу виведення пацієнтів із дослідження (оцінки ефективності проведеного лікування).

Пацієнти, які були включені до дослідження ($n = 104$), були рандомізовані в 2 групи в залежності від застосованої схеми лікування. До 1-ї групи (основна) увійшло 62 пацієнти, яким проводили АСІТ ін'єкціями пилоквих алергенів (виробництва ТОВ «Імунолог», м. Вінниця) з додатковим застосуванням ДЛЛ. До 2-ї групи (порівняння) були включені 42 пацієнти, які отримували лише АСІТ ін'єкціями пилоквих алергенів. Тривалість курсу лікування становила 1 рік.

В табл. 2.1 представлено загальну характеристику хворих. Достовірних відмінностей між групами за віком, статтю та давністю захворювання не було ($p > 0,05$).

Таблиця 2.1

Загальна характеристика хворих

Групи	Вік, років ($M \pm m$)	Розподіл за статтю, абс.(%)		Давність захворювання, років ($M \pm m$)
		чол.	жін.	
Основна ($n = 62$)	$32,9 \pm 1,2$	35 (56,5 %)	27 (43,5 %)	$9,83 \pm 1,0$
Порівняння ($n = 42$)	$36,5 \pm 1,6$	22 (52,4 %)	20 (47,6 %)	$9,24 \pm 1,2$

Примітка. $p > 0,05$ при усіх порівняннях між групами

2.2 Методи досліджень

2.2.1 Клінічні та алергологічні методи

Метою клінічного обстеження хворих був відбір хворих на САР з сенсibilізацією до пилку тимофіївки лучної, грястиці збірної, костриці лучної, пирія повзучого, пажитниці багаторічної, китника лучного, стоколоса прямого, тонконога лучного, амброзії, циклахени, полину, соняшнику, лободи, кукурудзи, а також контроль ефективності запропонованих лікувальних заходів.

З'ясовувались скарги пацієнтів (на утруднене носове дихання, приступи чихання, свербіж у порожнині носа, наявність виділень з порожнини носа, очні симптоми), можливу причину захворювання, спадковий характер та давність захворювання, сезонність. Визначалась наявність інших супутніх алергічних захворювань, професійні шкідливості тощо.

Під час об'єктивного обстеження зверталась увага на колір слизової оболонки порожнини носа, ступінь її набрякlostі, наявність виділень з порожнини носа та їх характер, наявність очних симптомів, оцінювався стан шкірних покривів.

Всім обстеженим проводились загальноприйняті методи дослідження органів дихання, серцево-судинної, травної, сечовидільної систем тощо.

При виявленні супутньої алергічної патології (атопічний дерматит тощо), а також підвищеної чутливості до харчових, медикаментозних алергенів, такі пацієнти не включалися до обстеження і подальшого лікування.

Всі пацієнти проходили всебічне алергологічне обстеження, яке включало вивчення анамнезу та проведення діагностичних шкірних проб уколом (прик-тест) (ПТ) з поширеними в у м. Дніпро та області пилковими алергенами виробництва Вінницького ТОВ «Імунолог» (Україна). Вони є водно-сольовими екстрактами пилу, пилку, епідермісу та ін. у вигляді розчинів та драже. Діючою речовиною алергенів є білок, який у сенсibilізованих до нього осіб шляхом взаємодії з антитілами може викликати алергічні реакції. Кількість білку вимірюється у одиницях білкового азоту – PNU. Вміст білку у алергенах, що випускаються, складає 10000 PNU. Випускають алергени у вигляді комплекту, що складається з одного флакону алергену 5 мл, 1 флакону тест-контрольної рідини 5 мл, 5 флаконів розчинної рідини по 4,5 мл у кожному. Такі алергени використовувалися для шкірних прик-тестів в діагностиці і лікуванні хворих на САР у досліджуваних групах. Для постановки ПТ

використовувались стандартні набори пилоквих алергенів (амброзія, циклахена, полин, соняшник, лобода, кукурудза; тимофіївка лучна, грястиця збірна, костриця лучна, пирій повзучий, пажитниця багаторічна, китник лучний, стоколос прямий, тонконіг лучний), які містять в 1 мл 10 000 PNU. Виконання ПТ та оцінка його результатів проводилась згідно з офіційно затвердженою інструкцією.

Методика постановки шкірних тестів: після того, як шкіру оброблено спиртом, на внутрішню поверхню передпліччя обох рук наносили окремо по 1 краплі розчину 0,01 % гістаміну гідрохлориду, тест-контрольної рідини та по 1 краплі алергену кожної серії. Відстань між краплями дорівнювала 4 см. Через кожну краплю проводили ПТ. Через 15 хв проводили оцінку результатів. Якщо тест з гістаміном був позитивний (гіперемія шкіри більше 2 мм та виникнення папули), а з тест-контрольною рідиною – негативний, то визначався результат тестів з алергенами. Реакцію вважали негативною (-) при відсутності папули у місці тестування, слабопозитивною – при наявності папули до 2-4 мм, позитивною – при діаметрі папули 5-7 мм, виражено позитивною – 7-10 мм, гіперергічною – при розмірі папули більше 11 мм. Слід було виключити хибнопозитивні шкірні реакції, коли реакція виникала на тест-контрольну рідину, тобто хворий міг зреагувати на саму процедуру, як механічний фактор. Не враховувались також хибнонегативні шкірні реакції (відсутність реакції на гістамін), причиною яких може бути попереднє застосування антигістамінних препаратів або нечутливість шкіри до алергену.

2.2.2 Методи імунологічного аналізу

У всіх хворих визначались рівні загального IgE, IgG, ІЛ-4, ІФН- γ , CD4⁺, CD8⁺ у сироватці крові до та після проведення курсу АСІТ.

Визначення рівня цитокінів проводилось за допомогою твердофазного імуносорбентного ензимозв'язаного аналізу з використанням

діагностичних реагентів компанії «Diacclone» (Франція). Методика визначення рівнів цитокінів включає декілька етапів.

Етап 1 – отримання супернатантів. Виділені на стандартному градієнті фікол/верографіну (1,076-1,078) моноклеарні клітини периферичної крові відмивали тричі в середовищі 199 і ресуспензували в культуральному середовищі RPMI–1640, що містило 10 % ембріональну телячу сироватку і 40 мкг/мл гентаміцину. Після цього $5 \cdot 10^6$ кл/мл інкубували 24 години в CO₂-інкубаторі при температурі 37°C без стимулюючого агента.

Етап 2 – визначення вмісту ІЛ-4, ІЛ-5, ІЛ-10, ІЛ-12 у супернатанті. Вміст визначали за допомогою ІФА з використанням тест-системи «Diacclone» (Франція). Тестування проводили на ELISA-процесорі Берінгверке (Німеччина). Етап 3 – визначення рівня ІФН-γ. Рівень визначали спектрофотометричним методом із використанням набору реактивів для ІФА компанії Берінгверке (Німеччина).

Схему проведення досліджень для визначення рівню цитокінів наведено в табл. 2.2.

Таблиця 2.2

Методика вимірювання концентрації цитокінів у крові методом ІФА

Номер етапу	Опис етапу
1	2
1	У чарунки планшету внести по 100 мкл стандартів та досліджуваних проб сироватки крові в дублях
2	Провести інкубацію протягом 1 години при $\pm 37^\circ\text{C}$ за умови безперервного струшування
3	Вилучити рідину з чарунок, тричі промити буфером і двічі – дистильованою водою (300 мкл на чарунку)
4	Внести в кожен чарунку 100 мкл вторинних антитіл
5	Інкубувати 2 години при кімнатній температурі
6	Вилучити рідину з чарунок, тричі промити буфером та бідистильованою водою (300°мкл на чарунку)

Продовження табл. 2.2

1	2
7	Внести в кожен чарунку по 100°мкл кон'югату стрептавідину з пероксидазою хрому, розведеного 1:20 у буфері
8	Інкубувати протягом 30 годин при $\pm 37^{\circ}\text{C}$ за умови безперервного струшування
9	Вилучити рідину з чарунк, тричі промити буфером та двічі – дистильованою водою (300°мкл на чарунку), висушити планшет
10	Внести в чарунки по 100°мкл субстрату з фарбником, інкубувати 10-20 хвилин при кімнатній температурі у темряві, струшуючи його
11	Зупинити реакцію додаванням 50°мкл розчину сіркової кислоти в кожен чарунку
12	Провести фотометрування за умов довжини хвилі 450 нм
13	Розрахувати концентрацію досліджуваних інтерлейкінів у зразках за калібрувальним графіком

Визначення рівня загального IgE у сироватці крові досліджували твердофазним імуноферментним методом [48] на тест-системах виробництва DRG (Німеччина) за допомогою анти-IgE сироватки. IgE ELISA належить до твердофазного ферментно-зв'язаного імуносорбентного аналізу. Ця система використовує одне моноклональне анти-IgE-антитіло, яке іммобілізовано на чарунках для солідної фази, а також інше козине анти-IgE-антитіло, що кон'юговане до Horseradish peroxidase (HRP). Зразок додавали в лунки й інкубували з нульовим буфером при кімнатній температурі протягом 30 хв. Якщо людський IgE присутній у зразку, він реагує з антитілом у лунці. Після видалення залишків тестового зразка додається анти-IgE-HRP кон'югат. Кон'югат зв'язується з IgE в чарунці, у результаті чого молекули IgE будуть у сандвічі між солідно-фазними й ензимно-зв'язаними антитілами. Після інкубації при кімнатній температурі протягом 30 хв. чарунки промивали для видалення незв'язаного кон'югату. Додавали тетраметилбензидин (ТМВ) реагент і інкубували при кімнатній

температурі протягом 20 хв., у результаті чого утворювався блакитний колір. Розвиток кольору зупиняли додаванням стоп-розчину. При цьому колір змінювався на жовтий, і вимірювали його спектрофотометрично з довжиною хвилі 450 нм. Концентрація IgE була прямо пропорційна інтенсивності кольору в зразку.

Визначення рівня загального IgG у сироватці крові визначали за методом імуноферментного аналізу (ІФА) за допомогою імуноферментних наборів виробництва компанії Seramun Diagnostica GmbH (Німеччина). Принцип цього методу ґрунтується на визначенні в сироватці крові імуноглобулінів класів IgG за допомогою специфічних антиглобулінових кон'югатів (анти-G). Під час виконання досліджень компоненти, які не зв'язалися, відмивали, а активність ферменту в складі імунних комплексів визначали за допомогою субстрат-хромогенної суміші [41].

Визначення рівня CD4⁺ та CD8⁺ Т-лімфоцитів визначали методом моноклональних антитіл. Метод заснований на специфічній взаємодії моноклональних антитіл із певними популяціями і субпопуляціями лімфоцитів, процес якої реєструється за допомогою непрямої імунофлуоресценції і в даний час є найбільш чутливим і специфічним. Цей метод дозволяє за допомогою наборів моноклональних антитіл до різних CD-антигенів ідентифікувати практично будь-які поверхневі структури лімфоцитів. CD-типування лімфоцитів периферичної крові проводилося за маркерами CD4⁺ (Т-хелпери/Т-індуктори), CD8⁺ (Т-супресори/Т-цитотоксичні). Кількість лімфоцитів, які несуть відповідні маркери, визначали в зразках венозної крові методом непрямої імунофлуоресценції з використанням наборів виробництва ООО «Сорбент» (Росія, реєстраційне посвідчення №29/24030301/1104-01). Методику проведення аналізу наведено в табл. 2.3 і описано в літературі [28, 41, 48].

Таблиця 2.3

Методика типування лімфоцитів периферичної крові за CD-маркерами

Номер етапу	Опис етапу
1	Лімфоцити виділити з гепаринізованої крові центрифугуванням у градієнті фікол-верографіна щільністю 1,077 г/мл
2	50 мкл навису лімфоцитів з осаду перенести в центрифужні чарунки 96-луночного круглодонного планшету
3	Інкубувати з 5 мкл моноклональних антитіл до CD-маркерів протягом 30 хв. при $\pm 4^{\circ}\text{C}$
4	У чарунки додати 150 мкл розчину Хенкса
5	Центрифугувати 5 хв. при 200 g
6	Знищити супернатант, долити 50 мкл розчину Хенкса і знову центрифугувати 5 хв. при 200 g
7	До осаду (відмиті клітини) додати 50 мкл F(ab') ₂ -фрагментів антитіл вівці до Ig миші, помічених флуоресцінізотіоціанатом (ФІТЦ) і розведених 1:100 у біфосфатному буфері, інкубувати протягом 30 хв. при $\pm 4^{\circ}\text{C}$
8	Двічі відмити розчином Хенкса, перенести на предметне скло, накрити покрівельним склом і проглядати під імерсією на флюоресцентному мікроскопі під об'єктивом x100
9	У кожному склі аналізувати 200 лімфоцитів із підрахуванням абсолютної кількості лімфоцитів, що несе кожен із CD-маркерів
10	Визначити кількість позитивних лімфоцитів шляхом віднімання із кількості флуоресцуючих клітин у зразку негативного контролю, що аналізується, отриманого під час фарбування клітин крові з виключенням 3 етапу

2.2.3 Характеристики препаратів алергенів, схеми алерген-специфічної імунотерапії та методика застосування імуномодулятора ДЛІ.

Для діагностики та лікування хворих на САР у нашій клініці з 1995 р. застосовуються вітчизняні алергени, що виробляють на Вінницькому підприємстві «Імунолог». Вони офіційно зареєстровані в Україні і являють

собою водно-сольові екстракти пилок рослин. Діючою речовиною алергенів є білок, який у сенсibilізованих до нього осіб шляхом взаємодії з антитілами може викликати алергічні реакції. Кількість білку вимірюють в одиницях білкового азоту – PNU. Вміст білку в алергені складає 10 000 PNU. Випускають алергени у вигляді комплексу, що складається з одного флакону алергену 5 мл, 1 флакону тест-контрольної рідини 5 мл, 5 флаконів розчинної рідини по 4,5 мл у кожному. Такі розчини алергенів застосовувались для проведення ПТ та АСІТ.

Методика парентеральної алерген-специфічної імунотерапії. Лікування за допомогою підшкірного введення водно-сольових розчинів алергенів можливе лише під контролем лікаря, тому курс АСІТ пацієнти отримували у регіональному алергологічному центрі м. Дніпро під постійним наглядом медичних сестер протягом 30 хвилин після ін'єкцій. Розчин алергену вводили підшкірно у верхню третину плеча. У роботі ми використовували передсезонну АСІТ, яку проводили парентеральним способом за стандартною схемою.

Таблиця 2.4

Схема парентерального звичайного курсу АСІТ пилковими алергенами

Розведення алергену	Доза в мл	Частота введення
1	2	3
10^{-6}	0,1	Щодня
10^{-6}	0,2	Щодня
10^{-6}	0,4	Щодня
10^{-6}	0,8	Щодня
10^{-5}	0,1	Щодня
10^{-5}	0,2	Щодня
10^{-5}	0,4	Щодня
10^{-5}	0,8	Щодня

Продовження табл. 2.4

1	2	3
10^{-4}	0,1	Щодня
10^{-4}	0,2	Щодня
10^{-4}	0,4	Щодня
10^{-4}	0,8	Щодня
10^{-3}	0,1	Через 1-2 дні
10^{-3}	0,2	Через 1-2 дні
10^{-3}	0,4	Через 1-2 дні
10^{-3}	0,8	Через 1-2 дні
10^{-2}	0,1	Через 3 дні
10^{-2}	0,2	Через 3 дні
10^{-2}	0,4	Через 3 дні
10^{-2}	0,8	Через 3 дні
10^{-1}	0,1	Через 3 дні
10^{-1}	0,2	Через 3 дні
10^{-1}	0,3	Через 3 дні
10^{-1}	0,3	1 раз на тиждень

Примітка. Лікування закінчувалось за 1 міс. до початку передбачуваного цвітіння.

Характеристика імуномодулятора – діалізата лейкоцитів ліофілізованого («Імодин», виробник: «Севафарма», Чехія. Номер реєстраційного посвідчення: UA/14479/01/01.)

Доцільність призначення імуномодуляторів, зокрема ДЛЛ, різними авторами (2, 14) обґрунтовується на основі їх здатності змінювати активність Т-лімфоцитів і гальмувати продукцію IgE, підвищуючи тим самим ефективність лікування.

Імуномодуючий ефект (на підставі інструкції) ДЛЛ реалізується за рахунок:

1. Здатності прискорювати проліферацію, дозрівання і диференціацію попередників імунокомпетентних клітин;
2. Стимулювання експресії рецепторів цитокінів;
3. Стимулювання реакції клітин імунної системи на міжклітинні молекулярні сигнали;
4. Стимуляції функцій фагоцитів (кисневозалежний метаболізм, мікробіцидність, активність);
5. Підвищення продукції гамма-інтерферону, інтерлейкіну-1 та інтерлейкіну-2 з наступною нормалізацією співвідношення субпопуляцій Т-лімфоцитів Th1 на Th2 на користь з Th1 фенотипом.

ДЛЛ в дозі, яка відповідає кількості діючої речовини, що міститься у 200 млн лейкоцитів донора, безпосередньо перед використанням розчиняли в 4 мл води для ін'єкцій і вводили підшкірно одноразово на 1-й, 2-й, 3-й і 7-й тижень від початку АСІТ.

2.2.4 Методи статистичної обробки результатів

Статистична обробка результатів дослідження проводилась з використанням ліцензованого програмного продукту STATISTICA v.6.1 (Statsoft Inc., США) (ліцензійний № AGAR909E415822FA). З урахуванням закону розподілу кількісних даних (критерії Колмогорова-Смірнова і Лілієфорса), використовувались параметричні і непараметричні характеристики і методи порівняння: у випадках нормального закону розподілу – середня арифметична та її стандартна похибка ($M \pm m$), 95 % довірчий інтервал (95 % ДІ), критерії Ст'юдента для незв'язаних і зв'язаних (t) вибірок, в інших випадках – медіана (Me) та її стандартна похибка ($\pm m$), квартилі (25-75 %), критерії Манна-Уїтні (U) і Вілкоксона (T). Враховуючи відхилення гіпотези про нормальний закон розподілу більшості кількісних даних лише в окремих групах або на окремих етапах дослідження, при порівняннях використовували як параметричні, так і непараметричні методи оцінки вірогідності відмінностей. При порівнянні середнього

вибірки з фіксованим значенням (межі референтного інтервалу) використовували критерій T-Test for Single Means та графічний метод співставлення 95% довірчих інтервалів.

Відносні величини представлені у вигляді ($P \pm m$) %, а їх порівняння проводилось за критерієм Хі-квадрат Пірсона (χ^2), в тому числі з поправкою Йетса.

Для оцінки взаємозв'язку між ознаками виконувався кореляційний аналіз з розрахунком коефіцієнтів рангової кореляції Спірмена (r).

Статистично значимим вважалось значення $p < 0,05$ (5 %).

РОЗДІЛ 3

КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА

ХВОРИХ НА СЕЗОННИЙ АЛЕРГІЧНИЙ РИНИТ

3.1 Клінічна характеристика обстежених хворих

В проспективному відкритому дослідженні в паралельних групах вивчалась ефективність та безпечність проведення АСІТ пилковими алергенами з додатковим застосуванням ДЛЛ та без нього у хворих на САР.

З метою вивчення клінічної ефективності запропонованої схеми лікування проведено оцінку об'єктивного стану хворих в період полінації рослин.

На базі регіонального алергологічного центру КЗ «Дніпропетровське клінічне об'єднання швидкої медичної допомоги» ДМР м. Дніпро у 2014-2017 рр. було проведено обстеження 104 хворих на САР, який клінічно проявлявся ринокон'юнктивальним синдромом.

Пацієнти, які були включені до дослідження, були сформіровані в 2 групи в залежності від застосованої схеми лікування. До 1-ї групи (основна) увійшло 62 пацієнта, яким проводили АСІТ ін'єкціями пилкових алергенів з додатковим застосуванням ДЛЛ. До 2-ї групи (порівняння) були включені 42 пацієнта, які отримували лише АСІТ ін'єкціями пилкових алергенів. Тривалість курсу лікування становила 1 рік.

Клінічні прояви САР у обстежених хворих були типовими: сезонні скарги на закладеність в порожнині носа, приступи чихання, відчуття свербежу, «лоскотання» у порожнині носа та носовій частині глотки, появу серозних та слизових виділень з порожнини носа, утруднене носове дихання, порушення нюху. У разі приєднання симптомів кон'юнктивіту, яке поступово виникало майже в усіх обстежених, пацієнти скаржилися на свербіж та відчуття пекучості в ділянці очей, набряк повік, гіперемію

кон'юнктиви й склери, підвищену чутливість до світла, слезотечу, іноді больові відчуття в ділянці надбрівних дуг. Частоту і ступінь вираженості основних клінічних симптомів САР у обстежених хворих до лікування наведено в табл. 3.1. Достовірної різниці в ступені вираженості симптомів між групами не було ($p > 0,05$).

Таблиця 3.1

Частота і ступінь вираженості основних клінічних симптомів САР у обстежених хворих до лікування (n = 104)

Симптоми	Групи обстежених					
	основна (n = 62)			порівняння (n = 42)		
	ступінь вираженості симптому в балах, $M \pm m$	кількість пацієнтів		ступінь вираженості симптому в балах, $M \pm m$	кількість пацієнтів	
		абс. ч.	%		абс. ч.	%
Чихання	$3,5 \pm 0,1$	62	100	$3,6 \pm 0,1$	42	100
Свербіж і подразнення слизової оболонки порожнини носа	$3,2 \pm 0,1$	61	98,4	$3,3 \pm 0,1$	42	100
Кон'юнктивіт	$2,9 \pm 0,2$	59	95,2	$2,1 \pm 0,2$	41	97,6

3.2 Вивчення сенсibiliзації до алергенів у хворих на САР

Основним завданням специфічної діагностики САР є встановлення гіперчутливості до тих чи інших пилкових алергенів. Доказом наявності гіперчутливості до будь-яких алергенів, у тому числі пилкових, повинні бути: 1) зв'язок клінічних проявів алергічного захворювання з контактом із певними рослинами (сезонність загострень); 2) наявність позитивних шкірних тестів із пилом тих чи інших рослин; 3) наявність у сироватці

крові хворих специфічних IgE-антитіл до цих пилкових алергенів [28, 38, 57].

На базі регіонального алергологічного центру КЗ «Дніпропетровське клінічне об'єднання швидкої медичної допомоги» ДМР м. Дніпро у 2014-2017 рр. було проведено обстеження 528 хворих на САР, який клінічно проявлявся ринокон'юнктивальним синдромом.

Для виявлення причинно-значущих алергенів всім хворим проведено шкірні проби методом ПТ зі стандартними алергенами пилку амброзії, циклахени, полину, соняшнику, лободи, кукурудзи, весняно-літніх трав (тимофіївка, вівсяниця лугова, грястиця тощо) та побутовими алергенами (домашній пил, кліщі, епідермальні алергени) виробництва МП «Імунолог» (м. Вінниця, Україна). Дослідження проводили в період ремісії САР з листопада по березень.

Результати дослідження показали, що у більшості обстежених хворих на САР ($n = 421$; 79,7 %) виявлено сенсibilізацію до пилових рослин літньо-осінньої полінації (третя пилкова хвиля). Сенсibilізацію до рослин другої пилкової хвилі (весняно-літній поліноз) виявлено лише у 31 (5,9 %) обстеженого. У 76 (14,4 %) пацієнтів встановлено сенсibilізацію до рослин як другої, так і третьої пилкової хвилі.

За результатами шкірного тестування, понад третина пацієнтів мала сенсibilізацію до пилових і побутових алергенів ($n = 179$; 33,9 %). У 61,5 % з цих хворих (110 осіб) виявлено сенсibilізацію до кліщів домашнього пилу (*D. farinae* і *D. Pteronyssinus*), у 26 (14,5 %) – до епідермальних алергенів (шерсть тварин, перо птахів), а у 43 (24,0 %) – поєднану сенсibilізацію до кліщів домашнього пилу та епідермальних алергенів.

З обстежених 528 осіб було відібрано 104 хворих з сенсibilізацією лише до пилових алергенів. Провідними алергенами, до яких було виявлено сенсibilізацію у переважної більшості відібраних пацієнтів, були алергени пилку амброзії – 93 випадки (89,4 %), соняшнику – 80 (76,9 %),

полину – 71 (68,3 %), циклахени – 66 (63,5 %). Повний спектр сенсibilізації представлено у табл. 3.2.

Таблиця 3.2

Спектр сенсibilізації у хворих на САР (n=104)

Алерген	Кількість випадків	
	абс. ч.	%
Амброзія	93	89,4
Соняшник	80	76,9
Полин	71	68,3
Циклахена	66	63,5
Кукурудза	46	44,2
Лобода	27	26,0
Тимофіївка	18	17,3
Райграс	18	17,3
Костриця	17	16,3
Грястиця	16	15,4
Пирій	16	15,4
Жито	11	10,6
Китник	11	10,6
Стоколос	7	6,7
Тонконіг	5	4,8

Відомо, що у переважної більшості пацієнтів з САР формується сенсibilізація до кількох пилкових алергенів [8, 17, 18, 30, 33, 79, 87, 89, 92, 96, 122, 129, 137, 226, 265]. Так, у переважної кількості хворих (73,1 %) було виявлено позитивні шкірні реакції при проведенні прик-тесту до пилку 3-6 рослин, в тому числі більш ніж у чверті пацієнтів (26,9 %) – до 5 пилкових алергенів. Сенсibilізацію до 1 виду пилкових алергенів виявлено лише у 7,7 % обстежених, до 2-х – у 4,8 %. Слід відзначити, що у 6,7 %

пацієнтів виявлено сенсibilізацію до 10 і більше пилкових алергенів (рис. 3.1).

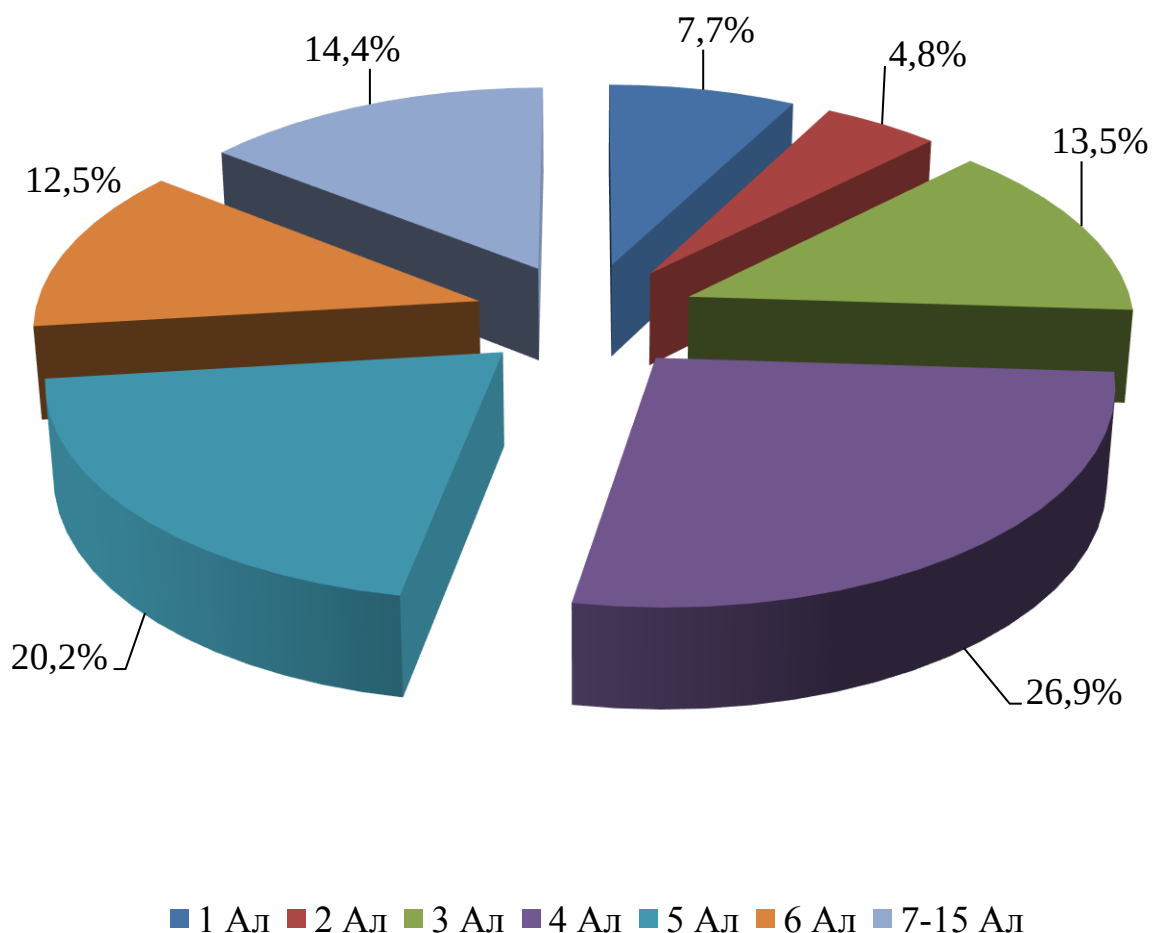


Рис. 3.1. Структура пилкової сенсibilізації у хворих на CAP, що увійшли до дослідження.

Аналіз структури пилкової сенсibilізації показав, що переважна більшість пацієнтів (78,8 %) мала сенсibilізацію лише до рослин 3-ї пилкової хвилі (амброзія, полин, лобода, циклахена, кукурудза, соняшник), а 7,7 % - лише до рослин 2-ї пилкової хвилі. Слід відзначити, що 14 (13,5 %) хворих на CAP мали сенсibilізацію до пилку рослин як 2-ї, так і 3-ї пилкових хвиль, і саме у цих пацієнтів було виявлено сенсibilізацію до

найбільшої кількості алергенів – від 8 до 15, з них лише 1 пацієнт мав гіперчутливість до 5 алергенів.

Також аналіз структури сенсibilізації показав, що найбільш часто зустрічалась комбінація сенсibilізації до пилку амброзії, соняшника та полину. При цьому сенсibilізація до пилку амброзії частіше відзначалась в комбінації з пилком соняшника (84,9 %), полину (75,3 %) і циклахени (69,9 %); сенсibilізація до пилку соняшника – в комбінації з пилком амброзії (98,8 %), полину (81,3 %), циклахени (75 %); до пилку полину – в комбінації з пилком амброзії (98,6 %), соняшника (91,5 %) та циклахени (77,5 %) (табл. 3.3). Сенсibilізація до пилку циклахени найбільш часто комбiнувалась з сенсibilізацією до пилку амброзії (98,5 %), полину (83,3%), соняшнику (90,9 %) та кукурудзи (56,1 %); а сенсibilізація до пилку кукурудзи – з пилком амброзії (97,8 %), полину (80,4 %), соняшнику (87,0 %) та циклахени (80,4 %). При цьому сенсibilізація до пилку лугових трав виникала у значно меншій кількості пацієнтів. Так, наприклад, сенсibilізація до пилку амброзії поєднувалась з сенсibilізацією до пилку райграсу лише у 14,0 % пацієнтів, до тимофіївки, костриці та пирію – у 12,9 %. Проте 72,2 % пацієнтів з сенсibilізацією до райграсу мали також і сенсibilізацію до амброзії. Сенсibilізація до тимофіївки найчастіше виступала в комбінації з сенсibilізацією до райграсу (88,9 %), костриці (83,3 %), пирію (77,8 %) та амброзії (66,7 %). А сенсibilізація до китника в 100 % випадків поєднувалась з сенсibilізацією до тимофіївки, в 90,9 % – з гіперчутливістю до костриці, пирію, грястиці та райграсу і в 72,7 % - до амброзії (табл. 3.3).

Таблиця 3.3

Структура пилкової сенсibiliзації у хворих на САР (n = 104)

	Амбро- зія	Полин	Лобода	Цикла- хена	Куку- рудза	Соняш- ник	Тимо- фіївка	Грися- тиця	Кост- риця	Пирій	Райграс	Китник	Тонко- ніг	Сто- колос	Жито
Амброзія	93	70	27	65	45	79	12	12	12	12	13	8	4	6	10
100,0%	100,0%	75,3%	29,0%	69,9%	48,4%	84,9%	12,9%	12,9%	12,9%	12,9%	14,0%	8,6%	4,3%	6,5%	10,8%
Полин	71	71	24	55	37	65	8	7	7	7	8	5	4	4	5
100,0%	98,6%	100,0%	33,8%	77,5%	52,1%	91,5%	11,3%	9,9%	9,9%	9,9%	11,3%	7,0%	5,6%	5,6%	7,0%
Лобода	27	24	27	22	19	22	3	3	4	4	3	3	2	2	3
100,0%	100,0%	88,9%	100,0%	81,5%	70,4%	81,5%	11,1%	11,1%	14,8%	14,8%	11,1%	11,1%	7,4%	7,4%	11,1%
Циклахена	66	55	22	66	37	60	8	9	8	8	10	5	3	4	7
100,0%	98,5%	83,3%	33,3%	100,0%	56,1%	90,9%	12,1%	13,6%	12,1%	12,1%	15,2%	7,6%	4,5%	6,1%	10,6%
Кукурудза	46	37	19	37	46	40	7	6	7	6	8	4	3	3	5
100,0%	97,8%	80,4%	41,3%	80,4%	100,0%	87,0%	15,2%	13,0%	15,2%	13,0%	17,4%	8,7%	6,5%	6,5%	10,9%
Соняшник	80	65	22	60	40	80	10	11	11	11	12	7	3	4	9
100,0%	98,8%	81,3%	27,5%	75,0%	50,0%	100,0%	12,5%	13,8%	13,8%	13,8%	15,0%	8,8%	3,8%	5,0%	11,3%
Тимофіївка	18	8	3	8	7	10	18	14	15	14	16	11	5	6	9
100,0%	66,7%	44,4%	16,7%	44,4%	38,9%	55,6%	100,0%	77,8%	83,3%	77,8%	88,9%	61,1%	27,8%	33,3%	50,0%
Гростина	16	7	3	9	6	11	14	16	13	14	16	10	3	6	11
100,0%	75,0%	43,8%	18,8%	56,3%	37,5%	68,8%	87,5%	100,0%	81,5%	87,5%	100,0%	62,5%	18,8%	37,5%	68,8%

Продовження таблиці 3.3

	Амбро- зія	Полин	Лобода	Цикла- хена	Куку- рудза	Соняш- ник	Тимо- фійка	Гряс- тиця	Кост- риця	Пирій	Райграс	Китник	Тонко- ніг	Сто- колос	Жито
Костриця	17	12	7	4	8	7	11	15	13	17	15	10	5	6	10
100,0%	70,6%	41,2%	23,5%	47,1%	41,2%	64,7%	88,2%	76,5%	100,0%	88,2%	88,2%	58,8%	29,4%	35,3%	58,8%
Пирій	16	12	7	4	8	6	11	14	14	15	16	10	4	6	10
100,0%	75,0%	43,8%	25,0%	50,0%	37,5%	68,8%	87,5%	87,5%	93,8%	100,0%	93,8%	62,5%	25,0%	37,5%	62,5%
Райграс	18	13	8	3	10	8	12	16	16	15	18	10	3	6	11
100,0%	72,2%	44,4%	16,7%	55,6%	44,4%	66,7%	88,9%	88,9%	83,3%	83,3%	100,0%	55,6%	16,7%	33,3%	61,1%
Китник	11	8	5	3	5	4	7	11	10	10	10	11	4	4	7
100,0%	72,7%	45,5%	27,3%	45,5%	36,4%	63,6%	100,0%	90,9%	90,9%	90,9%	90,9%	100,0%	36,4%	36,4%	63,6%
Тонконіг	5	4	4	2	3	3	3	5	3	5	4	4	5	3	2
100,0%	80,0%	80,0%	40,0%	60,0%	60,0%	60,0%	100,0%	60,0%	100,0%	80,0%	60,0%	80,0%	100,0%	60,0%	40,0%
Стоколос	7	6	4	2	4	3	4	6	6	6	6	4	3	7	5
100,0%	85,7%	57,1%	28,6%	57,1%	42,9%	57,1%	85,7%	85,7%	85,7%	85,7%	85,7%	57,1%	42,9%	100,0%	71,4%

Аналіз спектру сенсibilізації в основній та контрольній групах пацієнтів достовірних відмінностей між групами не виявив ($p = 0,09651$) (табл. 3.4).

Таблиця 3.4

Спектр сенсibilізації у хворих на САР різних груп

Алерген	Групи			
	основна (n = 62)		порівняння (n = 42)	
	кількість випадків			
	абс. ч.	%	абс. ч.	%
Амброзія	58	93,5	35	83,3
Соняшник	50	80,6	30	71,4
Полин	44	71,0	27	64,3
Циклахена	43	69,4	23	54,8
Кукурудза	26	41,9	20	47,6
Лобода	19	30,6	8	19,0
Кукурудза	10	16,1	8	19,0
Райграс	10	16,1	8	19,0
Костриця	11	17,7	6	14,3
Грястиця	8	12,9	8	19,0
Пирій	9	14,5	7	16,7
Жито	5	8,1	6	14,3
Китник	6	9,7	5	11,9
Стоколос	3	4,8	4	9,5
Тонконіг	4	6,5	1	2,4

Також не було виявлено достовірних відмінностей між групами за кількістю алергенів, до яких було виявлено сенсibilізацію у обстежених пацієнтів (рис. 3.2).

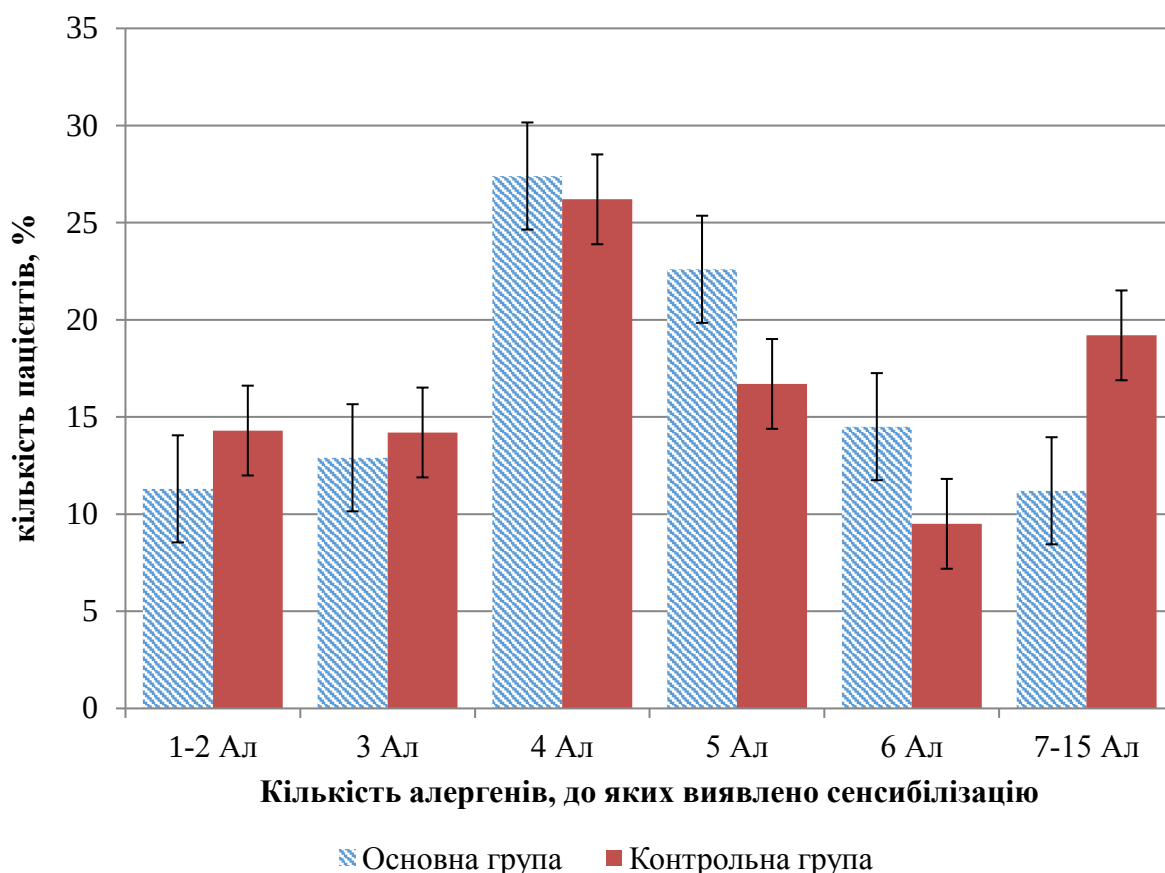


Рис. 3.2. Розподіл хворих на САР різних груп за кількістю алергенів, до яких виявлено сенсibilізацію.

При проведенні кореляційного аналізу було встановлено слабкий, але достовірний кореляційний зв'язок між віком хворих на САР та кількістю алергенів, до яких встановлено сенсibilізацію – з віком збільшується ризик розвитку множинної сенсibilізації до пилку різних рослин (коефіцієнт кореляції Спірмена $r = 0,26$).

3.3 Результати алергологічного обстеження хворих на САР

До алергологічного обстеження пацієнтів, які увійшли до дослідження, було включено проведення прик-тестування з пилковими алергенами, результати якого відображено в табл. 3.5 та на рис. 3.3-3.4.

Таблиця 3.5

Розподіл пацієнтів за ступенем сенсibilізації (у %, віднесених до кількості осіб, у яких виявлено сенсibilізацію до певного алергену)

Алерген	Ступінь вираженості сенсibilізації	Групи хворих		Всього
		основна	порівняння	
1	2	3	4	5
Амброзія	легкий	10,3	20,0	14,0
	помірний	24,1	20,0	22,6
	високий	34,5	25,7	31,2
	дуже високий	31,0	34,3	32,3
Соняшник	легкий	6,0	26,7	13,8
	помірний	14,0	26,7	18,8
	високий	42,0	13,3	31,3
	дуже високий	38,0	33,3	36,3
Полин	легкий	25,0	25,9	21,1
	помірний	47,7	29,6	40,8
	високий	18,2	25,9	21,1
	дуже високий	9,1	18,5	12,7
Циклахена	легкий	32,6	52,2	39,4
	помірний	39,5	17,4	31,8
	високий	14,0	17,4	15,2
	дуже високий	14,0	13,0	13,6
Кукурудза	легкий	42,3	75,0	56,5
	помірний	46,2	25,0	37,0
	високий	11,5	0	6,5
	дуже високий	0	0	0
Лобода	легкий	78,9	87,5	81,5
	помірний	15,8	12,5	14,8
	високий	5,3	0	3,7
	дуже високий	0	0	0
Тимофіївка	легкий	50,0	50,0	50,0
	помірний	30,0	12,5	22,2
	високий	10,0	12,5	11,1
	дуже високий	10,0	25,0	16,7
Райграс	легкий	10,0	25,0	16,7
	помірний	20,0	0	11,1
	високий	0	12,5	5,6
	дуже високий	70,0	62,5	66,7

Продовження табл.3.5

1	2	3	4	5
Костриця	легкий	27,3	16,7	23,5
	помірний	27,3	33,3	29,4
	високий	9,1	16,7	11,8
	дуже високий	36,4	33,3	35,3
Грястиця	легкий	12,5	0	6,3
	помірний	25,0	37,5	31,3
	високий	37,5	37,5	37,5
	дуже високий	25,0	25,0	25,0
Пирій	легкий	33,3	71,4	50,0
	помірний	22,2	0	12,5
	високий	22,2	0	12,5
	дуже високий	22,2	28,6	25,0
Жито	легкий	20,0	16,7	18,2
	помірний	0	50,0	27,3
	високий	60,0	33,3	45,5
	дуже високий	20,0	0	9,1
Китник	легкий	66,7	80,0	72,7
	помірний	0	20,0	9,1
	високий	16,7	0	9,1
	дуже високий	16,7	0	9,1
Стоколос	легкий	33,3	25,0	28,6
	помірний	33,3	50,0	42,9
	високий	33,3	0	14,3
	дуже високий	0	25,0	14,3
Тонконіг	легкий	25,0	0	20,0
	помірний	50,0	100,0	60,0
	високий	25,0	0	20,0
	дуже високий	0	0	0

Аналіз ступеню сенсibilізації у обстежених пацієнтів достовірних відмінностей між групами не виявив ($p = 0,09651$).

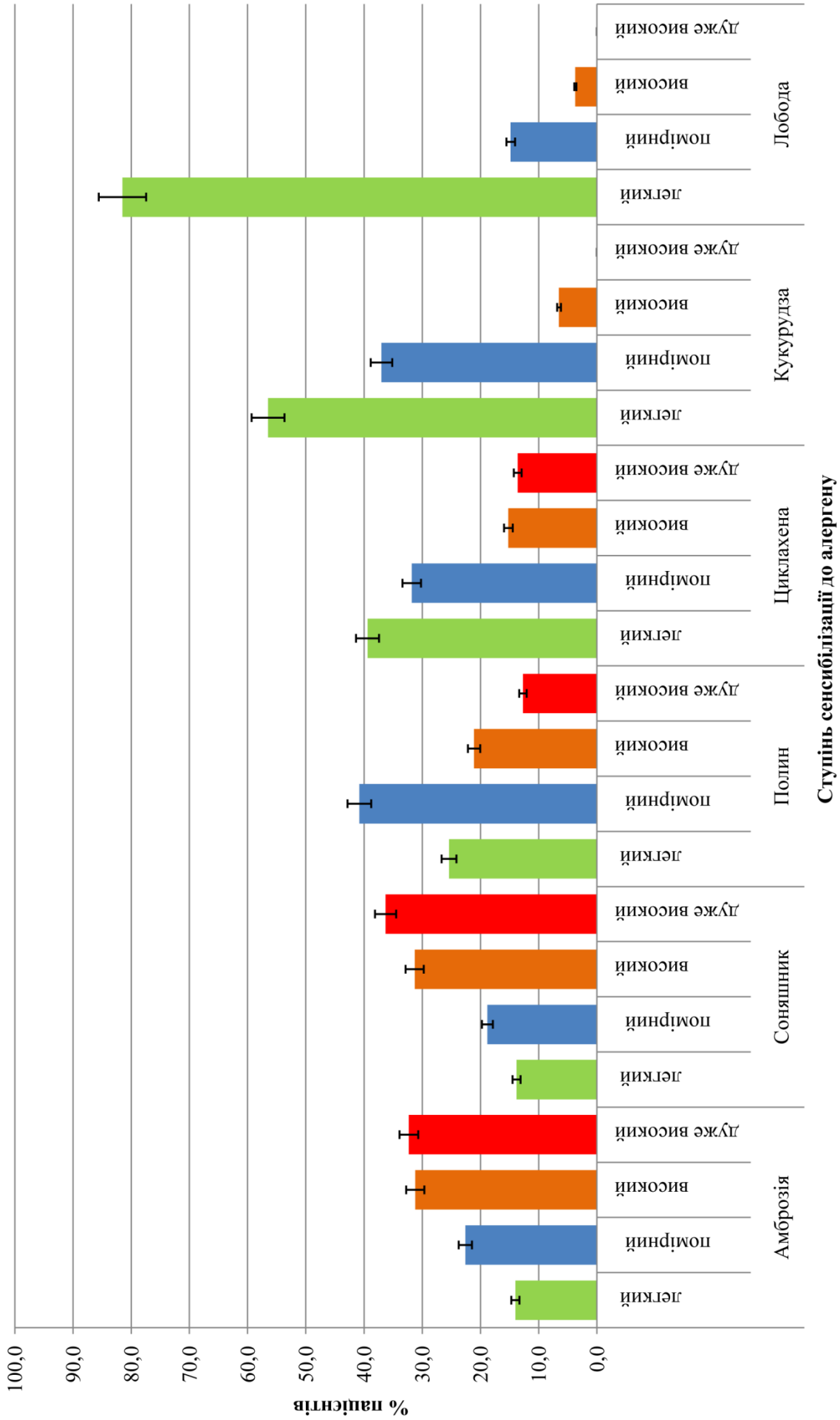


Рис. 3.3. Розподіл пацієнтів за ступенем сенсibiлізації до алергенів рослин 3-ї хвили пілкування.

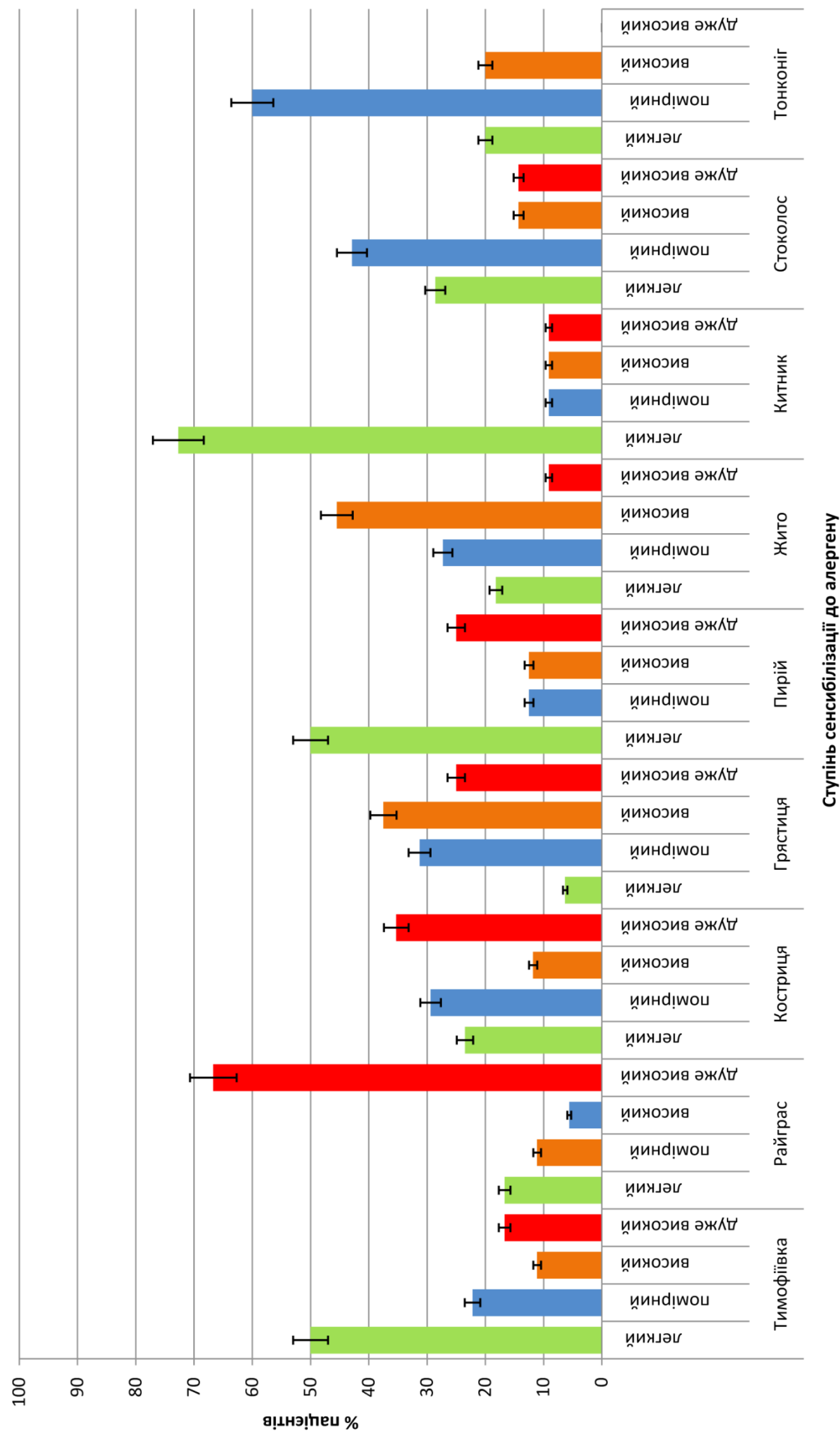


Рис. 3.4. Розподіл пацієнтів за ступенем сенсibilізації до алергенів рослин 2-ї хвили пілкування.

Як видно з представлених даних, найбільша кількість осіб з дуже високим ступенем сенсibilізації виявлялась серед пацієнтів з сенсibilізацією до пилку соняшнику та амброзії (32,3 та 36,3 %, відповідно). Серед цих пацієнтів лише 14,0 % та 13,8 % осіб мали легкий ступінь сенсibilізації до амброзії та соняшнику, відповідно. Серед обстежених з сенсibilізацією до алергенів кукурудзи та лободи осіб з дуже високим ступенем сенсibilізації не виявлено. 81,5 % пацієнтів мали легкий ступінь сенсibilізації до лободи і 56,5 % – до кукурудзи.

Обстежені з сенсibilізацією до райграсу в 66,7 % випадків мали дуже високий ступінь сенсibilізації до цього алергену і слід відзначити, що 72,2 % з них також мали високий і дуже високий ступінь сенсibilізації до пилку амброзії.

Проте пацієнти з гіперчутливістю до китника, яка в 72,7 % випадків поєднувалась з сенсibilізацією до амброзії, лише в 9,1 % випадків мали дуже високий ступінь сенсibilізації до китника.

Дуже високий ступінь сенсibilізації до костриці, який було виявлено у 35,5 % пацієнтів з гіперчутливістю до цього алергену, в 70,6 % поєднувався з дуже високим і високим ступенем сенсibilізації до амброзії. Аналогічна картина спостерігається і по відношенню до сенсibilізації до костриці та грястиці.

Таким чином, встановлено, що найбільша кількість пацієнтів з найвищим ступенем гіперчутливості виявлялась серед осіб з сенсibilізацією до пилку амброзії. Ці пацієнти також мали дуже високий ступінь перехресної сенсibilізації до лугових трав (райграсу, костриці та грястиці).

Узагальнюючи матеріали даного розділу, можна зробити такі висновки:

1. Аналіз структури сенсibilізації у обстежених показав, що у переважної кількості хворих (73,1 %) були виявлені позитивні шкірні

реакції при проведенні прик-тесту до пилку 3-6 рослин, в тому числі більш ніж у чверті пацієнтів (26,9 %) – до 5 пилоквих алергенів, а у 6,7 % – до 10 і більше пилоквих алергенів.

2. Найбільш часто зустрічалась комбінація сенсibilізації до пилку амброзії, соняшнику та полину.

3. За даними прик-тесту, найбільша кількість осіб з дуже високим ступенем гіперчутливості виявлялась серед пацієнтів з сенсibilізацією до пилку соняшнику та амброзії (32,3 % та 36,3 %, відповідно). Обстежені з сенсibilізацією до пилку амброзії також мали дуже високий ступінь перехресної сенсibilізації до лугових трав (райграсу, костриці та грястиці).

Матеріали даного розділу опубліковані:

1. Корецкая Є.В. Впив алерген-специфічної імунотерапії пилковими алергенами на тлі діалізату лейкоцитів ліофілізованого на клінічну симптоматику хворих на поліноз // Журн. вушних, носових і горлових хвороб. – 2018. – №1. – С.68-75.
2. Koretskaia I. The dynamics immunological parameters under the influence of a combination of ASIT and dialysate leukocyte lyophilized (Immodin) // Clinical immunology. Allergology. – 2017. – №1. – С. 9.

РОЗДІЛ 4

ІМУНОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ХВОРИХ НА СЕЗОННИЙ АЛЕРГІЧНИЙ РИНИТ

У всіх хворих, яких було включено до дослідження, нами за допомогою лабораторних імунологічних тестів було визначено стан клітинної (кількість $CD4^+$, $CD8^+$), гуморальної (рівень імуноглобулінів класів IgG, IgE) ланок імунної системи та цитокінів (ІЛ-4, ІФН- γ). Дослідження проводились в стадії ремісії основного захворювання до початку проведення АСІТ. Результати дослідження представлено в табл. 4.1 та 4.2. Достовірних відмінностей в досліджуваних показниках між групами не виявлено ($p > 0,05$).

Таблиця 4.1

Лабораторні показники імунного статусу хворих на САР основної та групи порівняння ($M \pm m$ або Me (25-75 %))

Показник	Референтні інтервали	Групи	
		основна група (n = 62)	група порівняння (n = 42)
$CD4^+$, %	30-40 %	$41,1 \pm 1,2$	$40,5 \pm 1,4$
$CD8^+$, %	15-20 %	$22,8 \pm 0,7$	$24,9 \pm 1,3$
IPI (ум. од.)	0,9-2,39	$1,9 \pm 0,1$	$1,7 \pm 0,1$
IgG, г/л	7-18	$8,5 \pm 0,4$	$8,5 \pm 0,2$
IgE, МО/мл	<100	$221,4 \pm 64,8$ (96,1-468,7)	$211 \pm 95,9$ (103,0-795,4)

Таблиця 4.2

Цитокиновий профіль у хворих на САР ($M \pm m$ або Me (25-75 %))

Показник	Референтні Інтервали	Групи	
		основна група (n = 62)	група порівняння (n = 42)
ІЛ-4, пг/мл	0-4,0	4,1 $\pm$ 0,2	4,6 $\pm$ 0,3
ІФН- γ , пг/мл	2,0-15,0	3,7 (2,0-6,5)	3,5 (2,0-5,4)

Результати лабораторного аналізу показників стану імунної системи у обстежених хворих перед початком АСІТ свідчать про наявність у ній певних порушень при зіставленні з референтними значеннями регіональної норми. Це проявлялось у наявності достовірних відмінностей середніх рівнів показників (від $p < 0,05$ до $p < 0,001$), навіть якщо в більшості випадків значення (95 % ДІ) не виходили за межі референтного інтервалу ($p > 0,05$). Зокрема, мало місце достовірне ($p < 0,05$) підвищення відносного вмісту субпопуляцій Т-лімфоцитів, що експресують CD4⁺ і CD8⁺ рецептори, у порівнянні з регіональними нормами. Співвідношення CD4⁺/CD8⁺ (ІРІ) на початку дослідження не виходило за межі референтного інтервалу.

Результати проведеного дослідження також показали, що до початку лікування у половини хворих на САР (n = 58; 55,8 %) рівень ІЛ-4 у крові перевищував норму (0-4,0 пг/мл), в тому числі у 32 (51,6 %) пацієнтів основної групи і у 26 (61,9 %) – в групі порівняння ($p > 0,05$ між групами). Рівень ІФН- γ у сироватці крові, навпаки, був зниженим і виходив за межі референтного інтервалу (2,0 - 15,0 пг/мл) у 16 (25,8 %) і 11 (26,2 %) пацієнтів основної групи і групи порівняння, відповідно ($p > 0,05$).

До початку лікування у більшості хворих на САР (n = 77) рівень ІgЕ в сироватці крові перевищував норму (74,0 $\pm$ 4,3 %) (<100 МО/мл), в тому числі в основній групі – у 45 (72,6 $\pm$ 5,7 %), в групі порівняння – у 32

($76,2 \pm 6,6$ %) ($p = 0,680$ за критерієм χ^2). Рівень IgG в сироватці крові, навпаки, був зниженим і виходив за межі референтного інтервалу (7-18 г/л) у 21 пацієнта основної групи (33,9 %) і 5 – групи порівняння (11,9 %) ($p = 0,011$ за критерієм χ^2).

Узагальнюючи матеріали даного розділу, можна зробити такі висновки:

У хворих на сезонний алергічний риніт навіть у стадії ремісії захворювання відзначаються зміни співвідношення вмісту субпопуляцій Т-лімфоцитів, що експресують CD4⁺ і CD8⁺ рецептори – незначне збільшення CD4⁺ і в меншій мірі збільшений вміст CD8⁺. При цьому 74,0 % пацієнтів також мають підвищення концентрації загального IgE. Рівень IgG в сироватці крові, навпаки, був зниженим і виходив за межі референтного інтервалу. Також відмічено зниження, порівняно з референтними цифрами, рівня ІФН- γ та підвищення концентрації ІЛ-4.

Матеріали даного розділу опубліковані:

1. Корецкая Е.В. Влияние аллерген-специфической иммунотерапии пылевидными аллергенами на тлі діалізату лейкоцитів ліофілізованого на клінічну симптоматику хворих на поліноз // Журн. вушних, носових і горлових хвороб. – 2018. – №1. – С.68-75.
2. Корецкая Е.В. Динамика показателей клеточной ланки иммунитета под влиянием АСИТ на тлі діалізату лейкоцитів ліофілізованого (імодин) у хворих на поліноз // Імунологія та алергологія. Наука і практика. – 2017. – №3-4. – С.12-19.
3. Корецкая Е.В. Динамика показателей гуморального иммунитета (IgE, IgG) под влиянием аллерген-специфической иммунотерапии пылевыми аллергенами у пациентов с поллинозом на фоне применения диализата лейкоцитов лиофилизированного (иммодина) //

Оториноларингология. Восточная Европа. – 2018. – Т. 8, № 4. – С. 371-378.

4. Koretskaia I. The dynamics immunological parameters under the influence of a combination of ASIT and dialysate leukocyte lyophilized (Immodin) // Clinical immunology. Allergology. – 2017. – №1. – С. 9.

РОЗДІЛ 5

ВПЛИВ АЛЕРГЕН-СПЕЦИФІЧНОЇ ІМУНОТЕРАПІЇ ПИЛКОВИМИ АЛЕРГЕНАМИ З ПАРАЛЕЛЬНИМ ЗАСТОСУВАННЯМ ДІАЛІЗАТУ ЛЕЙКОЦИТІВ ЛЮФІЛІЗОВАНОГО НА КЛІНІЧНУ СИМПТОМАТИКУ ХВОРИХ НА СЕЗОННИЙ АЛЕРГІЧНИЙ РИНИТ

Результатами багатьох рандомізованих клінічних досліджень доведено, що АСИТ є єдиним методом, що реально впливає на всі ланки патогенезу алергічних захворювань, на їх природний перебіг, має тривалий вплив після завершення лікування і може запобігти прогресуванню алергічних захворювань [8, 13, 15, 24, 55, 154, 158, 159, 163, 211, 231, 255].

Лікувальний ефект АСИТ досягається декількома шляхами, включаючи модифікацію відповіді антиген-антитіло і функції Т-клітин. АСИТ впливає на переключення імунної відповіді з фенотипу Th2 на Th1 завдяки зниженню продукції інтерлейкіну-4 (ІЛ-4) і підвищення рівня інтерферону- γ (ІФН- γ). На жаль, сталий ефект від проведення АСИТ настає, як правило, після проведення 3-5-річного курсу лікування [9, 20, 21, 93, 120, 166, 179, 225, 233, 252, 265, 266].

Деякими дослідженнями показано підвищення ефективності лікування хворих на алергічні захворювання верхніх дихальних шляхів на тлі застосування імуномодуляторів. Доцільність призначення імуномодуляторів різні автори обґрунтовують їх здатністю змінювати активність Т-лімфоцитів і гальмувати продукцію IgE, підвищуючи тим самим ефективність лікування [1, 71, 72, 108, 126, 134, 135, 141, 157, 167, 168, 171, 200, 203, 213, 214, 253].

Водночас слід відзначити, що в літературі бракує даних відносно перспектив застосування сучасних імуномодуляторів для підсилення позитивних ефектів АСИТ у хворих на САР, що й стало підставою для проведення наших досліджень.

5.1 Вплив алерген-специфічної імунотерапії пилковими алергенами з паралельним застосуванням діалізату лейкоцитів ліофілізованого на клінічну симптоматику хворих на САР

Дослідження динаміки клінічної симптоматики під впливом лікування проводилося у 104 хворих на САР, загальну характеристику яких наведено в розділі 2.

Пацієнти, які були включені до дослідження, були рандомізовані в 2 групи в залежності від застосованої схеми лікування. До 1-ї групи (основна) увійшло 62 пацієнта, яким проводили передсезонну АСИТ ін'єкціями пилкових алергенів (виробництва ТОВ «Імунолог», м. Вінниця) за прискореною схемою (див. розділ 2) з паралельним застосуванням ДЛЛ. До 2-ї групи (порівняння) були включені 42 пацієнта, які отримували лише АСИТ ін'єкціями пилкових алергенів. Тривалість курсу лікування становила 1 рік.

З метою визначення ефективності лікування хворих до початку проведення алерген-специфічної імунотерапії та після закінчення курсу АСИТ виконувалась оцінка ступеню вираженості основних клінічних симптомів САР за 4-бальною шкалою (Шкала Адо): 0 – симптом відсутній, 1 – симптом легко виражений, 2 – помірно виражений, 3 – сильно виражений, 4 – дуже сильно виражений. Інтегральна оцінка інтенсивності клінічної симптоматики САР обчислювалась як сума балів за основними симптомами.

Частоту і ступінь вираженості основних клінічних симптомів САР у обстежених хворих до та після проведеного лікування наведено в табл. 5.1, 5.2.

Після проведення АСИТ пилковими алергенами з паралельним застосуванням ДЛЛ у сезон полінації у пацієнтів основної групи вірогідно зменшилась як кількість пацієнтів з наявними проявами риніту і кон'юнктивіту ($p < 0,001$), так і більше ніж в 2,2 рази знизилась

інтенсивність їх вираженості ($p < 0,001$). Інтегральна оцінка вираженості симптомів САР за цей період зменшилась в 2,8 рази – з $10,2 \pm 0,3$ бала до $3,7 \pm 0,2$ бала ($p < 0,001$) (рис. 5.1).

Таблиця 5.1

**Частота і ступінь вираженості основних клінічних симптомів САР
у пацієнтів основної групи до та після проведеного лікування (n = 62)**

Симптом		Період дослідження	
		до лікування	після лікування
Чихання	кількість пацієнтів, абс. (%)	62 (100 %)	56 (90,3 %)*
	ступінь вираженості симптому в балах, $M \pm m$	$3,5 \pm 0,1$	$1,6 \pm 0,1$ ***
Свербіж і подразнення слизової оболонки порожнини носа	кількість пацієнтів, абс. (%)	61 (98,4 %)	48 (77,4 %)**
	ступінь вираженості симптому в балах, $M \pm m$	$3,2 \pm 0,1$	$1,2 \pm 0,1$ ***
Кон'юнктивіт	кількість пацієнтів, абс. (%)	59 (95,2 %)	36 (58,1 %)**
	ступінь вираженості симптому в балах, $M \pm m$	$2,9 \pm 0,2$	$0,8 \pm 0,1$ ***
Інтегральна оцінка	бали, $M \pm m$	$10,1 \pm 0,3$	$3,7 \pm 0,2$ ***

Примітки:

1. * – $p < 0,05$ достовірність відмінностей показника відносно вихідного рівня;
2. ** – $p < 0,01$ достовірність відмінностей показника відносно вихідного рівня;
3. *** – $p < 0,001$ достовірність відмінностей показника відносно вихідного рівня.

У групі порівняння після проведення передсезонної АСІТ традиційним методом, пацієнтів в яких повністю зникли основні клінічні симптоми САР в сезон полінації, практично не було, зокрема, симптоми риніту залишилися у всіх пацієнтів (табл. 5.2). Проте відзначалося стійке зниження інтенсивності ринальних (у середньому в 1,8-2 рази; $p < 0,001$) і кон'юнктивальних (в 2,1 рази; $p < 0,001$) симптомів (рис. 5.1).

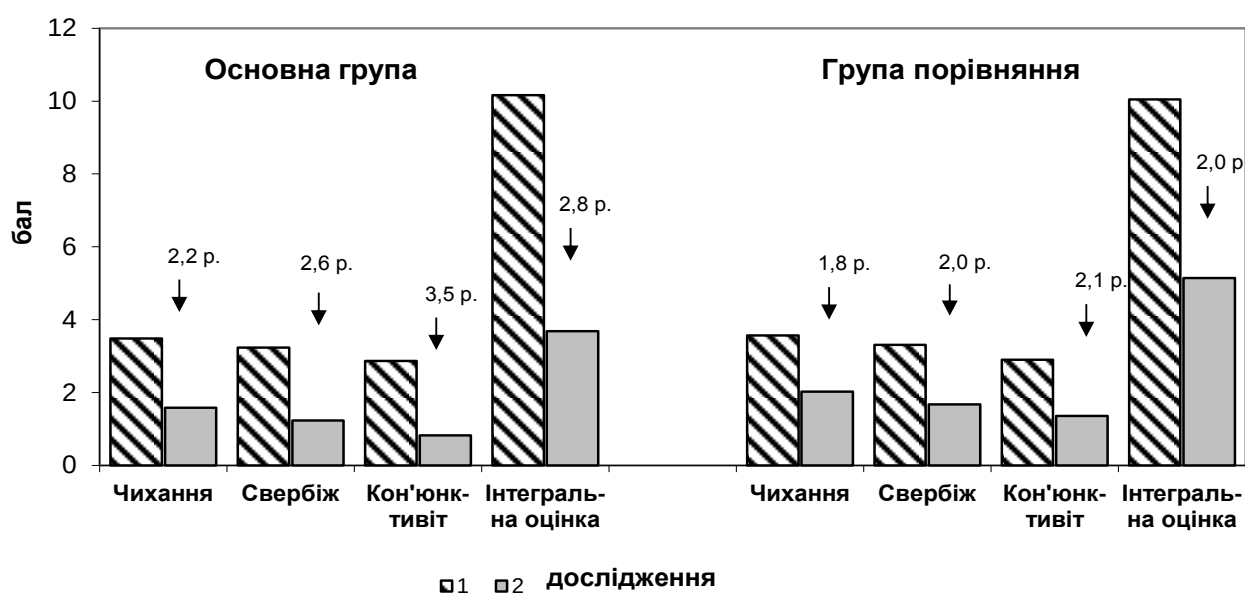
Таблиця 5.2

Частота і ступінь вираженості основних клінічних симптомів САР у пацієнтів групи порівняння до та після проведеного лікування (n = 42)

Симптом		Період дослідження	
		до лікування	після лікування
Чихання	кількість пацієнтів, абс. (%)	42 (100 %)	42 (100 %)
	ступінь вираженості симптому в балах, $M \pm m$	$3,6 \pm 0,1$	$2,0 \pm 0,1^{***}$
Свербіж і подразнення слизової оболонки порожнини носа	кількість пацієнтів, абс. (%)	42 (100 %)	41 (97,6 %)
	ступінь вираженості симптому в балах, $M \pm m$	$3,3 \pm 0,1$	$1,7 \pm 0,1^{***}$
Кон'юнктивіт	кількість пацієнтів, абс. (%)	41 (97,6 %)	38 (90,5 %)
	ступінь вираженості симптому в балах, $M \pm m$	$2,9 \pm 0,1$	$1,36 \pm 0,1^{***}$
Інтегральна Оцінка	бали, $M \pm m$	$10,1 \pm 0,3$	$5,1 \pm 0,2^{***}$

Примітки:

1. * – $p < 0,05$ достовірність відмінностей показника відносно вихідного рівня;
2. ** – $p < 0,01$ достовірність відмінностей показника відносно вихідного рівня;
3. *** – $p < 0,001$ достовірність відмінностей показника відносно вихідного рівня.



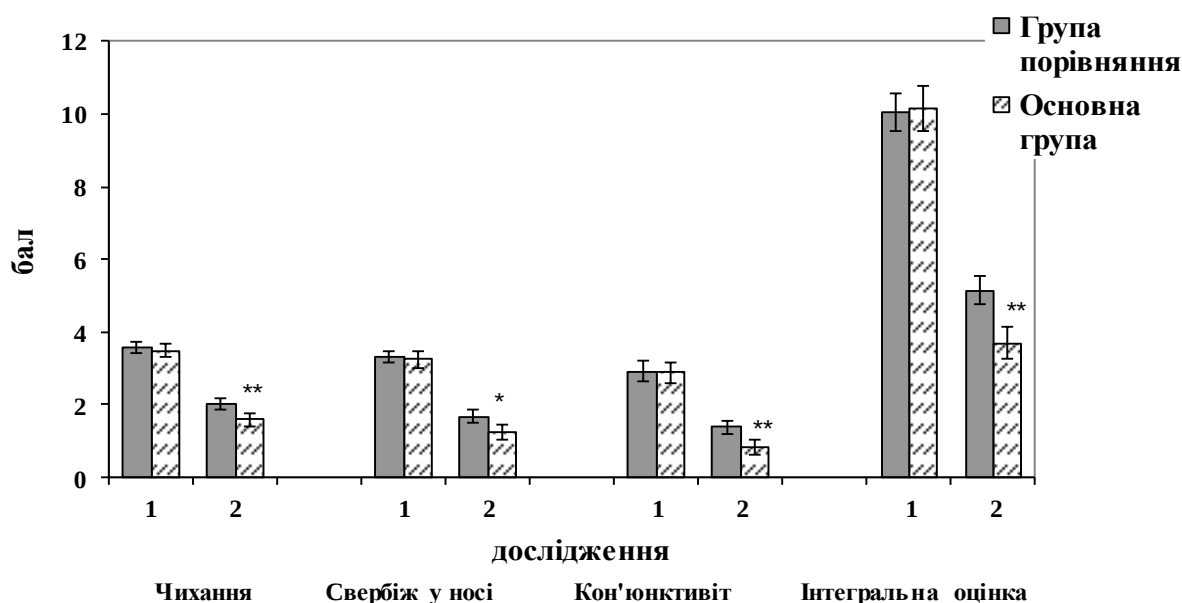
Примітки:

1. – середній бал до лікування
2. – середній бал після лікування;
3. ↓2,2 p. – вказано зниження показника (рази) порівняно з дослідженням до лікування.

Рис. 5.1. Зміни середнього ступеню вираженості клінічної симптоматики САР під впливом АСІТ в групах дослідження

Порівнюючи частоту і ступінь вираженості клінічних симптомів САР у виділених групах, слід відзначити їх статистичну однорідність на початку дослідження ($p > 0,05$ для всіх випадків порівняння) (рис. 5.2).

Водночас, результати другого дослідження (сезон полінації після проведення АСІТ) показують, що інтенсивність проявів клінічних симптомів у пацієнтів основної групи була достовірно нижчою, ніж у групі порівняння (див. рис. 5.2). Тобто, включення до схеми лікування САР ДЛЛ сприяло підвищенню ефективності АСІТ.



Примітки:

1. * – $p < 0,01$ відносно показника в групі порівняння;
2. ** – $p < 0,001$ відносно показника в групі порівняння;
3. 1 – дослідження до лікування;
4. 2 – дослідження після лікування.

Рис. 5.2. Порівняння динаміки середнього ступеня вираженості (M, 95 % ДІ) клінічної симптоматики САР під впливом АСІТ в групах дослідження.

Таким чином, можна зробити висновок, що вираженість клінічної симптоматики у хворих на САР достовірно зменшується при проведенні АСІТ на тлі ДЛЛ в порівнянні з групою порівняння. Запропонована комбінація із застосуванням імуномодулятора є ефективною методикою профілактики загострення САР.

5.2 Динаміка показників гуморального імунітету (IgE, IgG) під впливом алерген-специфічної імунотерапії пилковими алергенами з паралельним застосуванням ДЛЛ та без нього у хворих на САР

Результати дослідження показали, що після проведення передсезонної АСІТ методом підшкірних ін'єкцій за експрес-схемою в поєднанні з імуномодулятором – ДЛЛ середня концентрація IgG в сироватці крові обстежених хворих збільшилася на 41,0 % в порівнянні з вихідним рівнем ($p < 0,001$), в той час як при проведенні АСІТ без додаткового застосування імуномодулятора рівень IgG збільшився лише на 10,6 % ($p = 0,001$) (табл. 5.3).

При цьому слід зазначити, що при статистично порівнянних рівнях загального IgG в сироватці крові пацієнтів обох груп на початку дослідження ($p > 0,05$), його концентрація в сироватці крові обстежених основної групи (після проведення АСІТ з паралельним застосуванням ДЛЛ) виявилася збільшеною в 1,3 рази або на 27,0 % в порівнянні з групою порівняння, де АСІТ застосовувалась у вигляді монотерапії – $11,9 \pm 0,5$ г/л проти $9,4 \pm 0,3$ г/л ($p < 0,001$) (рис. 5.3).

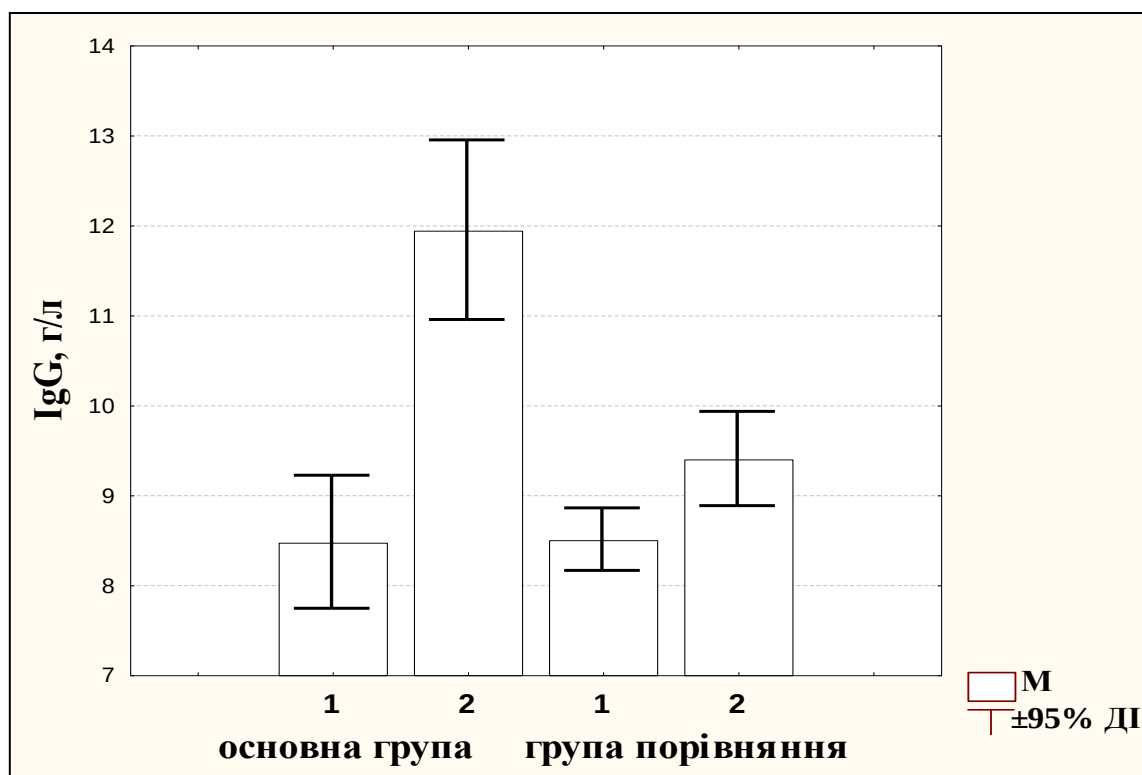
Таблиця 5.3

Динаміка показників гуморальної ланки (IgE, IgG) імунної системи хворих на САР під впливом АСІТ ін'єкціями пилкових алергенів в основній і групі порівняння

Показник	Референтні інтервали	Середнє значення: M±m або Me (25-75 %)		(p) в динаміці за критерієм	
		до лікування	після лікування	Ст'юдента	Вілкоксона
основна група					
IgG, г/л	7-18	8,5±0,4	11,9±0,5	<0,001	<0,001
IgE, МО/мл	<100	221,4±64,8 (96,1-468,7)	168,4±53,3 (75,2-349,4)	0,004	0,009

Продовження табл.5.3

1	2	3	4	5	6
<i>група порівняння</i>					
IgG, г/л	7-18	8,5±0,2	9,4±0,3	0,001	0,001
IgE, МО/мл	<100	211,0±95,9 (103,0-795,4)	185,0±48,5 (90,2-487,1)	0,020	0,048



Примітки:

- 1 – дослідження до лікування;
- 2 – дослідження після лікування; вказані зміни показника (%) в порівнянні з дослідженням до лікування.

Рис. 5.3. Динаміка середніх рівнів IgG в сироватці крові під впливом АСІТ у пацієнтів основної та групи порівняння.

Динаміка вмісту загального IgE в сироватці крові хворих основної групи також була позитивною, що проявлялося достовірним зниженням

медіани IgE з $221,4 \pm 64,8$ МО/мл до $168,4 \pm 53,3$ МО/мл, тобто, на 23,9 % ($p < 0,01$) (табл. 5.3). У групі порівняння зміни показника були менш вираженими – рівень IgE зменшився на 12,3 % – з $211,0 \pm 95,9$ МО/мл до $185,0 \pm 48,5$ МО/мл ($p < 0,05$) (табл. 5.3).

Таким чином, можна вважати, що проведення АСІТ у хворих на САР вплинуло в основному на рівні загальних IgG і IgE сироватки крові. Зміни IgG опосередковано можуть свідчити про збільшення концентрації антитіл класу IgG4, що належать до захисних блокуючих антитіл, які конкурують з IgE-антитілами за алерген (22). Саме підвищення концентрації цих антитіл може свідчити про ефективність АСІТ в лікуванні алергічних захворювань.

5.3 Динаміка рівня цитокінів під впливом АСІТ пилковими алергенами з паралельним застосуванням імуномодулятора та без нього у хворих на САР

Результати дослідження показали, що до початку лікування у половини хворих на САР (55,8 %) рівень ІЛ-4 у крові перевищував норму (0 - 4,0 пг/мл), а рівень ІФН- γ у сироватці крові, навпаки, був зниженим і виходив за межі референтного інтервалу (2,0 - 15,0 пг/мл) у 26,0 % пацієнтів.

В динаміці спостереження після передсезонної АСІТ з паралельним застосуванням ДЛЛ (табл. 5.4) відзначалось вірогідне зниження вмісту у сироватці крові ІЛ-4 ($p < 0,001$) та підвищення продукції ІФН- γ ($p < 0,001$). Так, зниження вмісту ІЛ-4 в сироватці крові хворих основної групи в порівнянні з вихідним рівнем відзначалося в 1,7 разу або на 40,2 % ($p < 0,001$), що свідчить про інгібуючу дію ДЛЛ на активність Th2-клітин. (рис. 5.4).

Аналогічні зміни рівня ІЛ-4 у пацієнтів групи порівняння були менш вираженими – середній показник зменшився в 1,3 разу або на 21,8 %

($p < 0,05$) (табл. 5.5, рис. 5.4). Як наслідок – вміст ІЛ-4 в сироватці крові пацієнтів основної групи після лікування був на 32,0 % нижчим, ніж у пацієнтів групи порівняння ($p < 0,001$). Таким чином, одержані нами дані підтверджують більш виражену зміну активності Th2-клітин і перемикання відповіді з Th2 на Th1-клітини під час проведення АСІТ з паралельним застосуванням ДЛЛ.

Таблиця 5.4

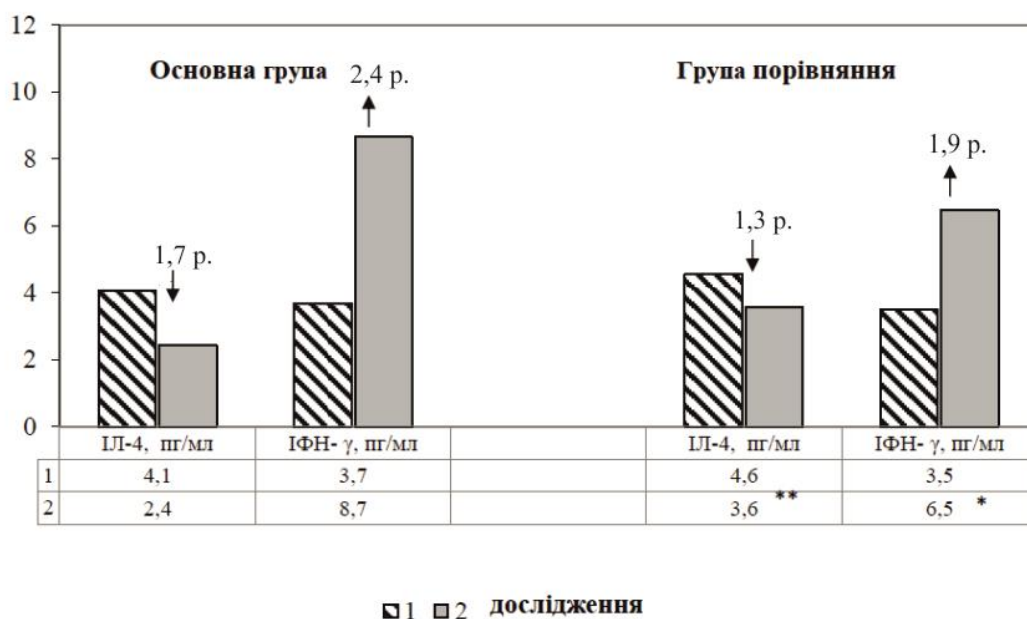
**Динаміка зміни рівнів цитокінів у хворих на САР
під впливом АСІТ з додатковим застосуванням
діалізату лейкоцитів ліофілізованого**

Показник	Референтні інтервали	Середній рівень: $M \pm m$ або Me (25-75 %)		(p) у динаміці за критерієм	
		до лікування	після лікування	Ст'юдента	Вілкоксона
ІЛ-4, пг/мл	0-4,0	$4,1 \pm 0,2$	$2,4 \pm 0,2$	$<0,001$	$<0,001$
ІФН- γ , пг/мл	2,0-15,0	3,7 (2,0-6,5)	8,7 (4,4-17,5)	$<0,001$	$<0,001$

Таблиця 5.5

**Динаміка зміни рівнів цитокінів у хворих на САР
під впливом АСІТ (група порівняння)**

Показник	Референтні інтервали	Середній рівень: $M \pm m$ або Me (25-75 %)		(p) у динаміці за критерієм	
		до лікування	після лікування	Ст'юдента	Вілкоксона
ІЛ-4, пг/мл	0-4,0	$4,6 \pm 0,3$	$3,6 \pm 0,2$	0,012	0,035
ІФН- γ , пг/мл	2,0-15,0	3,5 (2,0-5,4)	6,5 (3,8-8,8)	0,003	$<0,001$



Примітки: 1. дослідження до лікування;

2. дослідження після лікування; вказано зміни показника (рази)
порівняно з дослідженням до лікування;

3. * – $p < 0,05$ відносно показника в основній групі;

4. ** – $p < 0,001$ відносно показника в основній групі.

Рис. 5.4. Динаміка середніх рівнів цитокінів під впливом лікування у пацієнтів основної групи і групи порівняння.

Про підвищення активності Th1-клітин після проведення передсезонної АСІТ свідчить позитивна динаміка продукції ІФН-γ. Так, його рівень підвищився в 2,4 рази у пацієнтів основної групи ($p < 0,001$) і в 1,9 рази – в групі порівняння ($p < 0,001$) (рис. 5.4). Отже, на тлі зіставних рівнів ІФН-γ до лікування в обох групах ($p > 0,05$), під впливом АСІТ в основній групі його концентрація у сироватці крові стала на 33,9 % більше, ніж в групі порівняння ($p < 0,05$).

Таким чином, результати дослідження показали, що АСІТ впливає на інгібітори Th2, інактивуючи їх активність, проте на тлі діалізату лейкоцитів ліофілізованого це відбувається достовірно ефективніше вже після першого курсу, що відрізняється від даних, раніше представлених в літературі.

5.4 Зміни складу лімфоцитів фенотипу CD4⁺, CD8⁺, та співвідношення CD4⁺/CD8⁺ (ІРІ) під впливом АСІТ пилковими алергенами з паралельним застосуванням імуномодулятора та без нього у хворих на САР

Аналіз динаміки імунологічних показників у хворих на САР після проведення АСІТ показав, що у обстежених основної групи середній вміст CD4⁺ зменшився на 14,3 % ($p < 0,001$), а групи порівняння – практично не змінився (збільшення на 5,2 %; $p > 0,05$) (табл. 5.6 і 5.7).

Таблиця 5.6

Динаміка лабораторних показників стану імунної системи хворих на САР під впливом АСІТ ін'єкціями пилкових алергенів з паралельним застосуванням діалізату лейкоцитів ліофілізованого

Показник	Референтні інтервали	Середній рівень: $M \pm m$		(p) у динаміці за критерієм	
		до АСІТ	після АСІТ	Стьюдента	Вілкоксона
CD4 ⁺ , %	30-40 %	41,1 $\pm$ 1,2	35,2 $\pm$ 1,1	<0,001	<0,001
CD8 ⁺ , %	15-20 %	22,8 $\pm$ 0,7	27,7 $\pm$ 1,1	<0,001	<0,001
ІРІ (ум. од.)	0,9-2,39	1,9 $\pm$ 0,1	1,3 $\pm$ 0,1	<0,001	<0,001

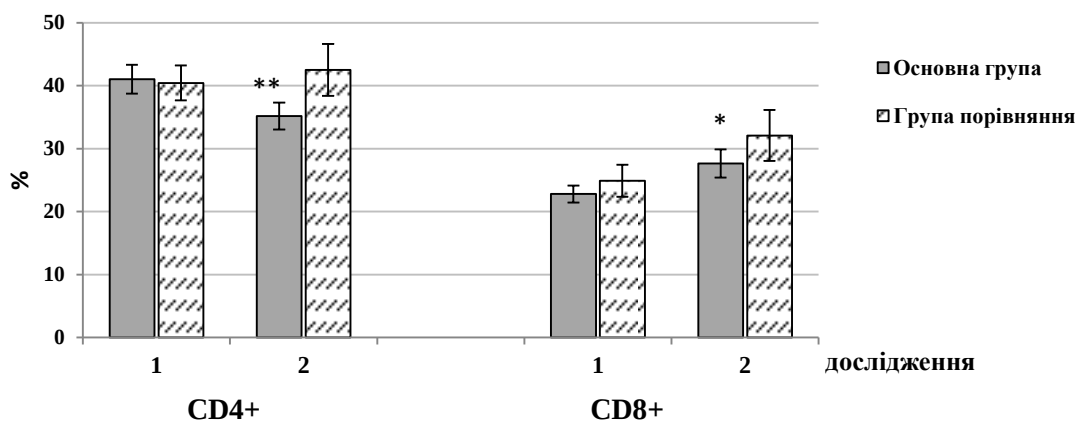
Таблиця 5.7

**Динаміка лабораторних показників стану імунної системи
хворих на САР під впливом АСІТ ін'єкціями пилкових алергенів
(група порівняння)**

Показник	Референтні інтервали	Середній рівень: M±m		(p) у динаміці за критерієм	
		до АСІТ	після АСІТ	Ст'юдента	Вілкоксона
CD4 ⁺ , %	30-40 %	40,5±1,4	42,5±2,1	0,446	0,424
CD8 ⁺ , %	15-20 %	24,9±1,3	32,1±2,0	0,005	0,004
IPI (ум. од.)	0,9-2,39	1,7±0,1	1,4±0,1	0,002	0,003

Рівень CD8⁺ вірогідно збільшився у пацієнтів обох груп: на 21,4 % – в основній групі ($p < 0,001$) і на 28,9 % – в групі порівняння ($p < 0,01$). При цьому після проведення АСІТ з додаванням ДЛЛ співвідношення CD4⁺/CD8⁺ (IPI) вірогідно зменшилось ($p < 0,001$), переважно за рахунок збільшення відносної кількості Т-регуляторних клітин (CD8⁺).

При цьому слід зазначити, що при статистично зіставних рівнях CD4⁺ у пацієнтів обох груп на початку дослідження ($p > 0,05$), їх відносний вміст у сироватці крові після АСІТ з паралельним застосуванням ДЛЛ виявився зниженим на 17,3 % у порівнянні з монотерапією – $35,2 \pm 1,1$ % проти $42,5 \pm 2,1$ % ($p = 0,002$ за t-критерієм) (рис. 5.5).



Примітки:

1. дослідження до лікування;
2. дослідження після лікування;
3. * – $p < 0,05$ відносно показника в основній групі;
4. ** – $p < 0,01$ відносно показника в основній групі.

Рис. 5.5. Порівняння динаміки середніх рівнів (М, 95 % ДІ) показників клітинного імунітету під впливом АСІТ в групах дослідження.

Зниження відносної кількості $CD4^+$ клітин у пацієнтів основної групи супроводжувалось зменшенням рівня ІЛ-4 у сироватці крові з одночасним підвищенням продукції гамма-інтерферону, про що свідчать відповідні коефіцієнти кореляції між $CD4^+$ лімфоцитами і зазначеними цитокінами – $r_s = 0,31$ ($p < 0,05$) для ІЛ-4 і $r_s = -0,27$ ($p < 0,05$) для ІФН- γ .

З метою оцінки значущості отриманого позитивного імунологічного ефекту ДДЛ вже після першого курсу АСІТ пилковими алергенами проведено порівняння темпів і спрямованості динаміки основних показників алергічного запалення та їх антагоністів з даними досліджень Є.М. Дитятковської, виконаних у 2011-2012 рр. у хворих на САР з різною кратністю курсів АСІТ [22]. Середні дані та їх зміни у динаміці, наведені у табл. 5.8, свідчать про позитивну динаміку продукції досліджених імунологічних показників після всіх курсів АСІТ, найбільш виражену після 3-го курсу АСІТ. За загальними висновками авторки досліджень, АСІТ

позитивно впливає на лабораторні показники стану імунної системи, насамперед на її Т-клітинну ланку, сприяючи перемиканню імунної відповіді з Th2 на Th1- клітини, яке найбільш активно відбувається після третього курсу АСІТ.

Таблиця 5.8

Зміни середніх значень цитокінів, показників гуморальної і клітинної ланки імунітету у хворих на САР під впливом різних за кількістю курсів АСІТ [Є.М. Дитятковська, 2012]

Показник	Статистичний показник	Кількість курсів АСІТ			
		1 курс (n=43)	2 курси (n=16)	3 курси (n=12)	5 курсів (n=19)
ІЛ-4, пг/мл	M ₁ / M ₂ Δ	0,7/ 0,5 -19,7%*	0,6/ 0,5 -27,0%*	0,7/ 0,5 -23,1%*	0,7/ 0,6 -7,6%
ІЛ-5, пг/мл	Me ₁ / Me ₂ Δ	4,4/ 3,5 -20,7%***	3,9/ 3,3 -15,5%	4,5/ 3,0 -34,4%**	4,1/ 3,2 -20,9%*
ІЛ-12, пг/мл	Me ₁ / Me ₂ Δ	63,0/ 111,3 +76,7%*	67,0/ 82,9 +23,7%	67,0/ 143,7 +114,5%*	56,9/ 118,1 +107,6**
ІФН-γ, пг/мл	Me ₁ / Me ₂ Δ	2,3/ 8,5 +269,6%***	3,0/ 6,8 +125,0%**	3,4/ 7,8 +127,9%**	3,0/ 10,5 +250,0%***
IgG, г/л	M ₁ / M ₂ Δ	17,3/ 18,6 +7,5%**	17,2/ 19,3 +12,2%*	16,7/ 20,1 +20,4%**	17,7/ 19,9 +12,4%*
IgE, МО/мл	Me ₁ / Me ₂ Δ	229,1/ 200,8 -12,4%*	255,2/ 211,4 -17,2%*	372,0/ 284,2 -23,6%*	314,0/ 220,0 -29,9%*
CD4 ⁺ , %	M ₁ / M ₂ Δ	27,4/ 23,8 -13,1%*	24,5/ 22,1 -9,8%	27,9/ 20,1 -28,0%**	23,9/ 19,8 -17,2%*
CD8 ⁺ , %	M ₁ / M ₂ Δ	15,1/ 13,3 -11,9%*	13,4/ 9,5 -29,1%*	9,5/ 15,9 +67,4%**	10,5/ 14,3 +36,2%**

Примітки:

M₁/ M₂ – середнє арифметичне значення до АСІТ / після АСІТ;

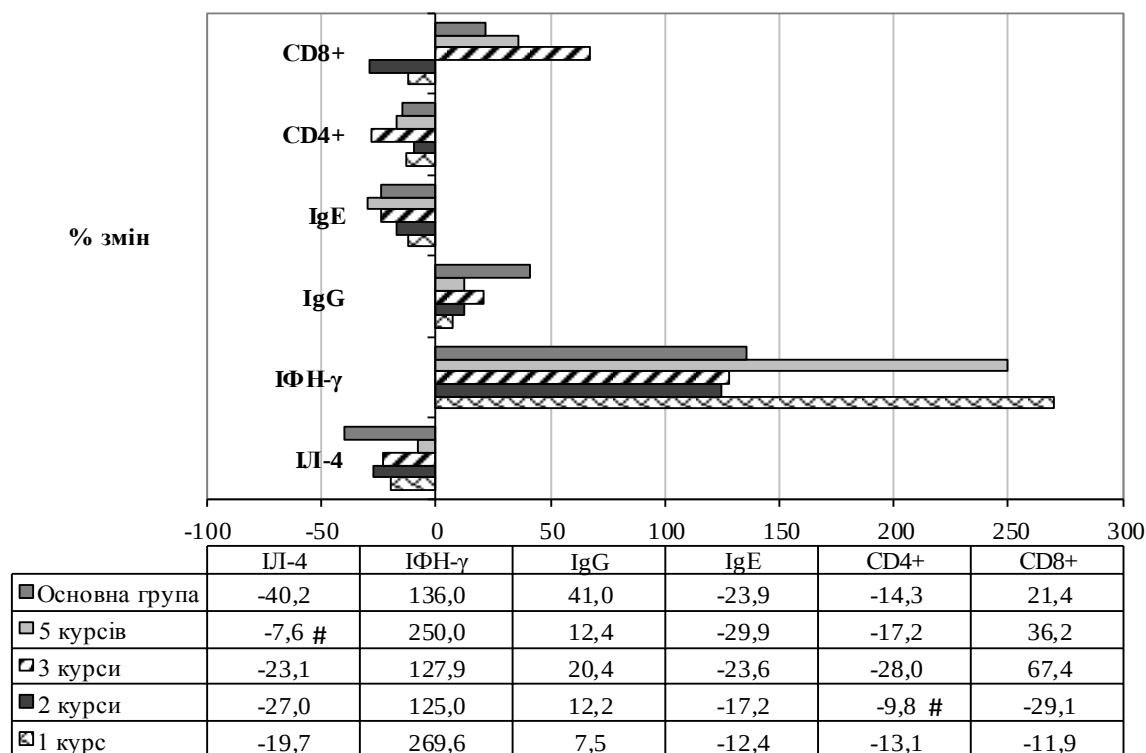
Me₁/ Me₂ – медіана до АСІТ / після АСІТ;

Δ – зміни показника у %;

* – p < 0,05 у динаміці за критеріями Ст'юдента і Вілкоксона.;

** – p < 0,01 у динаміці за критеріями Ст'юдента і Вілкоксона.;

*** – p < 0,001 у динаміці за критеріями Ст'юдента і Вілкоксона.



Примітка. # – $p > 0,05$; в інших випадках – від $p < 0,05$ до $p < 0,001$.

Рис. 5.6 Порівняння відсотка змін середніх рівнів імунологічних показників у хворих на САР під впливом різних за кількістю курсів АСІТ і одного курсу АСІТ з паралельним застосуванням ДЛЛ.

Як видно з даних, представлених на рис. 5.6, темпи і характер змін основних показників стану імунної системи, що вивчались у даному дослідженні, під впливом АСІТ з паралельним застосуванням ДЛЛ, подібні до показників після трьох курсів АСІТ пилковими алергенами.

Результати ефективного застосування проведення АСІТ з паралельним застосуванням ДЛЛ можна проілюструвати наступними клінічними прикладами.

Приклад 1. Хворий Б, 37 років, тривалість захворювання – 5 років. Має типову для САР клінічну симптоматику. За допомогою шкірного тестування у нього було виявлено сенсibilізацію до пилку амброзії,

полину, циклахени, соняшника. Клінічні прояви до початку лікування оцінювалися у 10 балів: чхання – 4 бала, свербіж в порожнині носа – 4 бала, кон'юнктивіт – 2 бала. Результати лабораторного імунологічного дослідження крові до проведення лікування виявилися наступними: рівень загального IgE – 319 МО/мл; рівень IgG – 11,0 г/л; рівень ІЛ-4 – 3,3 пг/мл; рівень CD4⁺ – 28 %, рівень CD8⁺ – 15 %, рівень ІФН-γ – 6,54 пг/мл.

Після застосування АСІТ з паралельним призначенням ДЛЛ спостерігалися наступні зміни з боку клінічного та імунологічного стану пацієнта:

- Інтенсивність клінічної симптоматики знизилась до 3 балів (на 30 %): чхання – 1 бал, свербіж в порожнині носа – 1 бал, кон'юнктивіт – 1 бал;
- рівень IgE зменшився до 175,7 МО/мл (на 45 %);
- рівень IgG збільшився до 12,8 г/л (на 16,4 %);
- вміст ІЛ-4 зменшився до 0,13 пг/мл (на 96,1 %);
- рівень ІФН-γ збільшився до 17,5 пг/мл (на 167,6 %);
- рівень CD4⁺ збільшився до 32 % (на 14,3 %);
- рівень CD8⁺ збільшився до 24 % (на 60 %).

Приклад 2. Хворий С, 32 р., тривалість захворювання – 3 роки. Має типову для САР клінічну симптоматику. За допомогою шкірного тестування у нього було виявлено сенсibilізацію до пилку амброзії, циклахени, соняшника. Клінічні прояви до початку лікування оцінювалися у 8 балів: чхання – 4 бали, свербіж в порожнині носа – 2 бали, кон'юнктивіт – 2 бали.

Результати лабораторного імунологічного дослідження крові до проведення лікування виявилися наступними: рівень загального IgE складав 621,7 МО/мл; рівень IgG – 8,3 г/л; рівень ІЛ-4 – 4,9 пг/мл; рівень ІФН-γ – 20,7 пг/мл, рівень CD4⁺ – 48 %, рівень CD8⁺ – 24 %.

Після застосування АСІТ з паралельним призначенням ДЛІ спостерігалися наступні зміни з боку клінічного та імунологічного стану пацієнта:

- інтенсивність клінічної симптоматики знизилась до 5 балів (на 37,5 %): чхання – 2 бали, свербіж в порожнині носа – 2 бали, кон'юнктивіт – 1 бал;
- рівень IgE зменшився до 242,7 МО/мл (на 61 %);
- рівень IgG збільшився до 12,8 г/л (на 16,4 %);
- рівень ІЛ-4 зменшився до 0,5 пг/мл (на 89,8 %);
- рівень ІФН- γ збільшився до 44,9 пг/мл (на 116,9 %);
- рівень CD4⁺ зменшився до 35 % (на 27,1 %);
- рівень CD8⁺ збільшився до 29 % (на 20,8 %).

Приклад 3. Хвора К, 50 р., тривалість захворювання – 2 роки. Має типову для САР клінічну симптоматику. За допомогою шкірного тестування у неї було виявлено сенсibiliзацію до пилку амброзії, соняшника. Клінічні прояви до початку лікування оцінювалися у 8 балів: чхання – 4 бала, свербіж в порожнині носа – 0 балів, кон'юнктивіт – 4 бали.

Результати лабораторного імунологічного дослідження крові до проведення лікування виявилися наступними: рівень загального IgE становив 129,9 МО/мл; рівень IgG – 8,8 г/л; рівень ІЛ-4 – 4,9 пг/мл; рівень ІФН- γ – 1,34 пг/мл, рівень CD4⁺ – 38%, рівень CD8⁺ – 16%.

Після застосування АСІТ з паралельним призначенням ДЛІ спостерігалися наступні зміни з боку клінічного та імунологічного стану пацієнтки:

- інтенсивність клінічної симптоматики знизилась до 1 бала (на 87,5 %): чхання – 1 бал, свербіж в порожнині носа – 0 балів, кон'юнктивіт – 0 балів;
- рівень IgE зменшився до 66,9 МО/мл (на 48,5 %);

- рівень IgG збільшився до 13,3 г/л (на 51,1 %);
- рівень ІЛ-4 зменшився до 3,25 пг/мл (на 34,5 %);
- рівень ІФН- γ збільшився до 20,0 пг/мл (на 1392,5 %);
- рівень CD4⁺ зменшився до 33% (на 13,2 %);
- рівень CD8⁺ збільшився до 28% (на 75 %).

Приклад 4. Хворий Л., 28 р., тривалість захворювання – 23 роки. Має типову для САР клінічну симптоматику. За допомогою шкірного тестування у нього було виявлено сенсibilізацію до пилку амброзії, полину, кукурудзи, лободи, циклахени, соняшника. Клінічні прояви до початку лікування оцінювалися у 7 балів: чхання – 2 бала, свербіж в порожнині носа – 3 бали, кон'юнктивіт – 2 бали.

Результати лабораторного імунологічного дослідження крові до проведення лікування виявилися наступними: рівень загального IgE складав 216,4 МО/мл; рівень IgG – 2,8 г/л; рівень ІЛ-4 – 4,83 пг/мл; рівень CD4⁺ – 32 %, рівень CD8⁺ – 18 %, рівень ІФН- γ – 7,24 пг/мл.

Після застосування АСІТ з паралельним призначенням ДЛІ спостерігалися наступні зміни з боку клінічного та імунологічного стану пацієнта:

- інтенсивність клінічної симптоматики знизилась до 3 балів (на 57,1 %): чхання – 1 бал, свербіж в порожнині носа – 1 бал, кон'юнктивіт – 1 бал;
- рівень IgE зменшився до 107,5 МО/мл (на 50,3 %);
- рівень IgG збільшився до 6,7 г/л (на 139,3 %);
- рівень ІЛ-4 зменшився до 4,1 пг/мл (на 15,3 %);
- рівень ІФН- γ збільшився до 54,0 пг/мл (на 645,9 %);
- рівень CD4⁺ зменшився до 29% (на 9,4 %);
- рівень CD8⁺ збільшився до 25% (на 38,9 %).

Приклад 5. Хворий Г., 38 р., тривалість захворювання – 18 років. Має типову для САР клінічну симптоматику. За допомогою шкірного тестування у нього було виявлено сенсibilізацію до пилку амброзії, полину, циклахени, соняшника. Клінічні прояви до початку лікування оцінювалися у 10 балів: чхання – 4 бала, свербіж в порожнині носа – 3 бали, кон'юнктивіт – 3 бали. Результати лабораторного імунологічного дослідження крові до проведення лікування виявилися наступними: рівень загального IgE – 264,8 МО/мл; рівень IgG – 6,8 г/л; рівень ІЛ-4 – 8,1 пг/мл; рівень CD4⁺ – 36 %, рівень CD8⁺ – 16 %, рівень ІФН-γ – 7,3 пг/мл.

Після застосування АСІТ з паралельним призначенням ДЛЛ спостерігалися наступні зміни з боку клінічного та імунологічного стану пацієнта:

- інтенсивність клінічної симптоматики знизилась до 3 балів (на 70,0 %): чхання – 1 бал, свербіж в порожнині носа – 1 бал, кон'юнктивіт – 1 бал;
- рівень IgE зменшився до 232,7 МО/мл (на 12,1 %);
- рівень IgG збільшився до 12,8 г/л (на 88,2 %);
- рівень ІЛ-4 зменшився до 1,0 пг/мл (на 87,4 %);
- рівень ІФН-γ збільшився до 44,6 пг/мл (на 508,5 %);
- рівень CD4⁺ зменшився до 20 % (на 44,4 %);
- рівень CD8⁺ зменшився до 14 % (на 12,5 %).

Наводимо також клінічні приклади результатів лікування пацієнтів з САР методом АСІТ без додаткового використання ДЛЛ.

Приклад 1. Хвора З., 29 років, тривалість захворювання – 7 років. Має типову для САР клінічну симптоматику. За допомогою шкірного тестування у неї було виявлено сенсibilізацію до пилку амброзії, полину, циклахени, кукурудзи, соняшника. Клінічні прояви до початку лікування

оцінювалися у 8 балів: чхання – 3 бала, свербіж в порожнині носа – 2 бали, кон'юнктивіт – 3 бали.

Результати лабораторного імунологічного дослідження крові до проведення лікування виявилися наступними: рівень загального IgE становив 149,2 МО/мл; рівень IgG – 7,5 г/л; рівень ІЛ-4 – 3,4 пг/мл; рівень CD4⁺ – 34 %, рівень CD8⁺ – 28 %, рівень ІФН-γ – 2,5 пг/мл.

Після застосування АСІТ без паралельного призначення ДЛЛ спостерігалися наступні зміни з боку клінічного та імунологічного стану пацієнтки:

- Інтенсивність клінічної симптоматики знизилась до 6 балів (на 25 %): чхання – 3 бали, свербіж в порожнині носа – 1 бал, кон'юнктивіт – 2 бали;
- рівень IgE зменшився до 124,2 МО/мл (на 16,8 %);
- рівень IgG збільшився до 7,6 г/л (на 0,3 %);
- рівень ІЛ-4 збільшився до 4,9 пг/мл (на 42,7 %);
- рівень ІФН-γ збільшився до 5,8 пг/мл (на 133,2 %);
- рівень CD4⁺ збільшився до 67 % (на 97,0 %);
- рівень CD8⁺ збільшився до 65 % (на 132,1 %).

Приклад 2. Хворий К., 49 р., тривалість захворювання – 29 років. Має типову для САР клінічну симптоматику. За допомогою шкірного тестування у нього було виявлено сенсibilізацію до пилку амброзії, полину, циклохени, кукурудзи, соняшника. Клінічні прояви до початку лікування оцінювалися у 9 балів: чхання – 4 бала, свербіж в порожнині носа – 3 бала, кон'юнктивіт – 2 бала.

Результати лабораторного імунологічного дослідження крові до проведення лікування виявилися наступними: рівень загального IgE складав 366,2 МО/мл; рівень IgG – 9,5 г/л; рівень ІЛ-4 – 1,9 пг/мл; рівень CD4⁺ – 42 %, рівень CD8⁺ – 22 %, рівень ІФН-γ – 1,9 пг/мл.

Після застосування АСІТ без паралельного призначення ДЛЛ спостерігалися наступні зміни з боку клінічного та імунологічного стану пацієнта:

- Інтенсивність клінічної симптоматики знизилась до 6 балів (на 33,3 %): чхання – 3 бали, свербіж в порожнині носа – 2 бали, кон'юнктивіт – 1 бал;
- рівень IgE збільшився до 631,8 МО/мл (на 72,5 %);
- рівень IgG зменшився до 8,1 г/л (на 14,8 %);
- рівень ІЛ-4 збільшився до 2,5 пг/мл (на 73,4 %);
- рівень ІФН- γ збільшився до 2,1 пг/мл (на 10,9 %);
- рівень CD4⁺ зменшився до 37 % (на 11,9 %);
- рівень CD8⁺ збільшився до 23 % (на 4,5 %).

Узагальнюючи наведені приклади і дані досліджень 104 хворих на САР, яким була проведена АСІТ з додатковим застосуванням ДЛЛ та без нього, можна стверджувати, що отримані результати переконливо свідчать про отримання клінічного ефекту вже після першого курсу лікування. Загальновідомо, що ефективність АСІТ не слід оцінювати лише за клінічними критеріями, хоча вони, безсумнівно дуже важливі, але і рівнем загального IgE і IgG в сироватці крові, динамікою цитокінового профілю крові, іншими імунологічними показниками тощо. У хворих, результати лікування яких наведено в прикладах, та інших пацієнтів основної групи відзначалось зниження рівня IgE і підвищення рівня IgG, що свідчить про ефективність застосованого методу лікування. У хворих групи порівняння рівень IgE знижувався тяж, але менш виражено. У деяких пацієнтів цієї групи після лікування спостерігалось підвищення рівня IgE. У обстежених групи порівняння рівень IgG підвищувався незначно. У хворих основної групи спостерігається значне підвищення ІФН- γ в порівнянні з «групою порівняння», який, як відомо, продукується клітинами субпопуляції Th1 (є

маркером активності Th1) і підсилює клітинний імунітет. У пацієнтів основної групи спостерігається значне зниження ІЛ-4 (на відміну від хворих групи порівняння), який є маркером активності Th2-лімфоцитів.

Таким чином, проведення АСІТ з додатковим застосуванням ДЛЛ не тільки значно зменшує клінічну симптоматику у хворих на САР, а й також підтверджує здатність імуномодулятора перемикає імунну відповідь з Th1 на Th2 вже після першого курсу лікування, що має важливе значення і в перспективі дозволяє скоротити тривалість курсу АСІТ і підвищити прихильність пацієнтів до неї.

Узагальнюючи матеріали даного розділу, можна зробити такі висновки:

1. Вираженість клінічної симптоматики у хворих на сезонний алергічний риніт достовірно зменшується при проведенні алерген-специфічної імунотерапії з паралельним застосуванням діалізату лейкоцитів ліофілізованого в порівнянні з групою порівняння.

2. Визначено виражену інгібуючу дію діалізату лейкоцитів ліофілізованого на активність Th2-клітин після проведення першого курсу алерген-специфічної імунотерапії пилковими алергенами, що виявлялось зниженням продукції ІЛ-4 на 40,3 % у порівнянні з вихідним рівнем і на 32,0 % відносно пацієнтів групи порівняння ($p < 0,001$).

3. Визначено виражену інгібуючу дію діалізату лейкоцитів ліофілізованого на активність Th2-клітин після першого курсу алерген-специфічної імунотерапії пилковими алергенами, що виявлялось достовірним зниженням рівня $CD4^+$ на 14,3 % у порівнянні з вихідним рівнем і на 17,3 % відносно пацієнтів групи порівняння ($p < 0,01$).

4. Підвищення в 2,4 рази продукції ІФН- γ з одночасним суттєвим зниженням рівня сироваткового ІЛ-4 ($p < 0,001$) підтверджує здатність діалізату лейкоцитів ліофілізованого вже після першого курсу алерген-

специфічної імунотерапії пилковими алергенами перемикати імунну відповідь з Th2 на Th1.

5. Проведення одного курсу алерген-специфічної імунотерапії з паралельним застосуванням діалізату лейкоцитів ліофілізованого у хворих на сезонний алергічний риніт сприяло вірогідному зниженню рівня IgE у сироватці крові (на 23,9 %; $p < 0,01$) і підвищенню загального IgG (на 41,0 %; $p < 0,001$), що доводить високу ефективність даної методики.

6. Результати порівняльних досліджень з даними Є.М. Дитятковської, яка проводила вивчення імунологічних показників пацієнтів після проведення різної кількості курсів алерген-специфічної імунотерапії показали, що темпи і характер змін основних імунологічних показників під впливом одного курсу алерген-специфічної імунотерапії з паралельним застосуванням діалізату лейкоцитів ліофілізованого подібні результатам, отриманим після проведення 3-х курсів алерген специфічної імунотерапії.

7. При застосуванні діалізату лейкоцитів ліофілізованого не спостерігалось будь-яких побічних реакцій протягом всього курсу лікування.

Матеріали даного розділу опубліковані:

1. Корецкая Є.В. Влив алерген-специфічної імунотерапії пилковими алергенами на тлі діалізату лейкоцитів ліофілізованого на клінічну симптоматику хворих на поліноз // Журн. вушних, носових і горлових хвороб. – 2018. – №1. – С.68-75.
2. Корецкая Є.В. Динаміка показників клітинної ланки імунітету під впливом АСІТ на тлі діалізату лейкоцитів ліофілізованого (імодин) у хворих на поліноз // Імунологія та алергологія. Наука і практика. – 2017. – №3-4. – С.12-19.
3. Корецкая Є.В. Динаміка рівня цитокінів під впливом діалізату лейкоцитів ліофілізованого (Імодину) на фоні алергоспецифічної

- імунотерапії (АСІТ) пилковими алергенами у хворих на поліноз // Медичні перспективи. –2018. – Т. XXIII, №1. – С. 77-82.
4. Корецкая Є.В. Вплив алерген-специфічної імунотерапії пилковими алергенами на тлі діалізата лейкоцитів ліофілізованого на динаміку показників стану імунної системи хворих на поліноз // Ринологія. – 2017. – №3-4. – С. 49-57.
 5. Корецкая Е.В. Динамика показателей гуморального иммунитета (IgE, IgG) под влиянием аллерген-специфической иммунотерапии пыльцевыми аллергенами у пациентов с поллинозом на фоне применения диализата лейкоцитов лиофилизированного (иммодина) // Оториноларингология. Восточная Европа. – 2018. – Т. 8, № 4. – С. 371-378.
 6. Koretskaia I. The dynamics immunological parameters under the influence of a combination of ASIT and dialysate leukocyte lyophilized (Immodin) // Clinical immunology. Allergology. – 2017. – №1. – С. 9.

УЗАГАЛЬНЕННЯ ТА АНАЛІЗ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Алергічний риніт – це на сьогодні одне з найбільш поширених в усьому світі захворювань, яке є глобальною проблемою охорони здоров'я [98, 100, 103]. За різними оцінками, на нього хворіє від 10 % до 25 % населення в світі. В екологічно неблагополучних районах ці цифри сягають 30 і більше відсотків. За прогнозом ВООЗ протягом XXI століття алергічні захворювання займуть друге місце, поступаючись за поширеністю в світі лише психічним захворюванням. До того ж відзначається обтяження перебігу алергопатології, розвиток множинної сенсibiliзації до багатьох алергенів, приєднання до алергічних захворювань різних інфекційних ускладнень на тлі імунологічних розладів [105, 113, 155, 196, 217, 253, 270, 281].

Пильна увага міжнародної медичної громадськості до цього питання викликана цілим спектром як медичних, так і соціальних аспектів:

- визначається чітка тенденція до зростання захворюваності на алергічний риніт в останні десятиріччя [73, 84, 98, 221, 261];
- доведено вплив алергічного риніту на розвиток бронхіальної астми, обговорюється концепція «єдина дихальна система, єдине захворювання» [41, 46, 67, 68, 145, 186, 196, 228];
- алергічний риніт знижує соціальну активність пацієнтів, впливає на працездатність у дорослих і шкільну успішність – у дітей [51, 96, 255, 278, 202];
- алергічний риніт є причиною значних фінансових витрат. Прямі витрати на його лікування в Європі становлять не менше 1,5 млрд. євро в рік. В США на алергічний риніт, за різними оцінками, хворіє майже 1 з 6 американців, що викликає від \$ 2 до \$ 5 млрд прямих витрат на охорону здоров'я щороку. Дане захворювання може призвести до погіршення якості життя і, в результаті, втрати роботи і зниження відвідуваності школи, що

несе за собою \$ 2-\$ 4 млрд витрат на рік через втрату продуктивності [91, 95, 162, 198]. За підрахунками вітчизняних фахівців, в Україні на лікування алергічних захворювань щорічно витрачається не менше 10 млрд. гривень, причому це ті економічні витрати, які несуть, в основному, самі пацієнти [19, 61].

Дослідження показують, що на початку XX-го століття поширеність полінозу, який частіше всього перебігає у вигляді сезонного ринокон'юнктивіту і рідше у формі бронхіальної астми, в Європі становила 0,82 %, в 60-х роках – уже 4,8 %, а в 90-х років – від 9,6 % до 14,2 %. За даними епідеміологічних досліджень, проведених на початку XXI століття, було виявлено велику відмінність у поширеності полінозу між країнами – з найнижчим рівнем 1,5 % в Ірані і найвищим – 39,7 % – в Нігерії [84, 98, 105, 137, 156, 217, 221, 266, 267, 270].

В Україні ситуація з алергічними захворюваннями взагалі і АР, зокрема, на жаль, повністю відображає загальні світові тенденції і, крім того, має ще додаткові негативні характеристики: високу захворюваність, яка продовжує зростати, а також часто несвоєчасну діагностику даних захворювань і неадекватне лікування відповідних категорій хворих [7, 18, 53]. Порівняльні дані про розповсюдженість хвороб органів дихання і медичну допомогу пацієнтам з хворобами пульмонологічного та алергологічного профілю в Україні за 2015-2016 роки свідчать, що розповсюдженість САР у 2016 р. порівняно з 2015 р. збільшилася на 6,5 % і становила 113,0 на 100 тис. дорослого населення (2015 р. – 106,1). Не є винятком з цього правила і САР, розвиток якого пов'язаний з гіперчутливістю до пилових алергенів [26, 34, 56, 57]. При цьому дані офіційної статистики далеко не відображають реальне поширення даного захворювання.

Цифри поширеності АР можуть відрізнятися не лише в різних країнах світу, але і в межах однієї країни. Так, порівняльні дослідження

поширеності САР серед дорослого населення м. Дніпро, інших міст області в цілому, а також Дніпропетровської області та України [18], продемонстрували, що в м. Дніпро поширеність САР була в 1,8-2 рази вищою, ніж в інших містах області в цілому й у 2,2-2,6 рази вищою за обласні показники. Також було показано, що показник поширеності САР в Дніпропетровській області суттєво (в 1,1-2,7 рази) перевищував середній показник по Україні, що, можливо, пов'язано з особливостями промислового регіону та його складним екологічним станом.

Перші симптоми САР переважно з'являються у віці від 8 до 20 років, проте хвороба може дебютувати як в ранньому дитячому, так і в зрілому віці. Згідно з даними ARIA (2016) [103], 50 % підлітків мають симптоми САР, а за даними проекту GA²LEN, у 40 % нелікованих хворих на алергічний риніт з моноенсибілізацією формується поліенсибілізація до алергенів та бронхіальна астма [100].

Наведені результати демонструють, що САР є одночасно загальною і зростаючою глобальною проблемою. Тож не дивно, що численні діагностичні тести і методи лікування використовуються при цьому захворюванні. Проте незважаючи на всі успіхи медичної науки, сучасний її розвиток, на жаль, дозволяє говорити не про виліковування САР, а лише про досягнення короточасної або довготривалої ремісії.

Згідно з документом ARIA [103], єдиним доведеним засобом для лікування пацієнтів з САР, незалежно від причинно-значущих алергенів, який має потенціал змінити природну історію хвороби, є алерген-специфічна імунотерапія (АСІТ).

Перевагами АСІТ є можливість отримання тривалої ремісії, запобігання переходу більш легких клінічних проявів у тяжкі форми захворювання, збереження працездатності пацієнта, а також зменшення потреби у тривалому застосуванні фармакологічних препаратів та

підвищення якості життя хворих [7, 12, 13, 18, 21, 39, 45, 106, 131, 194, 188, 213, 240, 288].

Як відомо, АСІТ має вплив на ІgЕ-опосередкований механізм атопії, що є головною умовою призначення цього методу лікування. Головний ефект АСІТ полягає в формуванні толерантності імунної системи організму хворого до природного впливу алергенів, завдяки зміні вмісту клітин Th2 та Th1 типу на користь останніх. АСІТ сприяє зниженню проліферації Т-клітин, посиленню експресії Fas та FasL на CD4⁺, CD8⁺ лімфоцитах, що зумовлює загибель пулу алерген-реактивних клітин [128, 290].

В останній час відмічається зростання інтересу до модифікації імунотерапії для підвищення її ефективності при збереженні або поліпшенні профілю безпеки.

Є численні докази того, що дією на імунні механізми під час проведення АСІТ у хворих на БА можна модифікувати природний перебіг захворювання, зменшити його клінічні прояви і запобігти посиленню специфічної бронхіальної гіперреактивності [107, 108, 214, 243]. Тому перспективним напрямком наукових досліджень, на нашу думку, є питання вивчення можливостей впливу на Th1/Th2 баланс шляхом селективної дії або на Th-1-, або на Th-2-клітинні імунні відповіді для підвищення ефективності специфічної імунотерапії, зокрема, за рахунок проведення АСІТ разом із застосуванням імуномодуляторів. Так, в деяких дослідженнях отримано дані щодо ефективності проведення імунокорекції у пацієнтів з алергічними захворюваннями верхніх дихальних шляхів [4, 11, 16, 17, 25, 64, 66, 69, 70, 71, 157].

Особливе місце серед численних імунотропних препаратів (імуномодуляторів), створених до теперішнього часу, займають Трансфер Фактори. В 1955 р. Lawrence H.S. описав діалізований лейкоцитарний екстракт (DLE), який був здатний специфічно переносити стан гіперчутливості уповільненого типу до субстанції М стрептокока та

туберкуліну від імунного донора до неімунного реципієнта [184]. В той час, коли провідна думка полягала в тому, що всі імунологічні явища опосередковуються антитілами, ідея про те, що лімфоцити продукують інші імунологічні молекули, які можуть передавати специфічну імунну пам'ять від пацієнта до пацієнта, мали радикальні наслідки для лікування різних захворювань.

Діалізовані лейкоцитарні екстракти (DLE) – це комплекси, що складаються з приблизно 200 речовин з низькомолекулярною масою (тимозин, серотонін, гістамін, брадикінін, аскорбат, простагландин, гіпоксантин, нікотинамід та ін.). Екстракти, що складаються з 44 невеликих амінокислот і мають імуномодуючі властивості, були названі «трансфер фактором» (TF). Інші компоненти DLE мають різні біохімічні та імунологічні властивості і доповнюють імуномодуючі ефекти TF [74, 143, 144, 179, 216].

На жаль, більшість досліджень TF було припинено в 1980-х роках після появи перших скринінг-тестів на ВІЛ і страху зараження ВІЛ через кров.

Недавні дослідження, проведені Myles та співавторами щодо антиген-специфічного DLE з CD8⁺ Т-клітин, відновили інтерес до досліджень TF, і з'явилося припущення, що виробництво TF може бути масовим, отриманим з клітинної лінії CD8⁺, а не отриманим з донорської крові [206].

Дослідження, проведені в останні десятиріччя, показали, що застосування TF відкриває нові перспективи модулювання локальних і загальних імунних реакцій при алергічних захворюваннях, atopічних шкірних реакціях і при захворюваннях, в патогенезі яких провідне місце займають імуно-опосередковані механізми. Так, деякими авторами було продемонстровано, що TF викликав істотне поліпшення імунного статусу у ВІЛ-інфікованих хворих [141, 149, 150, 183, 234, 241, 277], знижував резистентність до протитуберкульозних препаратів [116, 276, 285], його

застосування здійснює протективний ефект при хіміотерапії у хворих на онкопатологію [141-143, 170, 231, 232, 235], показано його високу ефективність при лікуванні atopічного дерматиту та алергічного риніту [115, 116, 164].

Широкомасштабні дослідження діалізованого лейкоцитарного екстракту і факторів перенесення почалися в Інституті сироваток і вакцин в Празі, Чехія, (ÚSOL) в 1967 р. В результаті великої дослідницької роботи і успішних клінічних випробувань в 1985 р. був зареєстрований новий імунобіологічний препарат – імуномодулятор – ДЛЛ (Імодин), який регуляторно впливає на Т-клітинний імунітет. ДЛЛ отримують з діалізату гомогената суміші лейкоцитів периферичної крові здорових донорів. Вибір донорів крові виконується згідно з діючими європейськими директивами (Commission Directive 2004/33/ EC of 22 March 2004 implementing Directive 2002/98/EC of the European Parliament and of the Council as regards certain technical requirements for blood and blood components). Спеціальні правила діють для усунення ризику поширення через препарати крові та плазми трансмісивної енцефалопатії і хвороби Крейтцфельдта-Якоба (TSE/CJN). Перевірка сировини на відсутність ознак інфекції вірусу гепатиту В і С, ВІЛ, а також збудника сифілісу проводиться двічі: на станції переливання крові і в лабораторіях виробника. Виробничий процес включає діаліз і ультрафільтрацію гомогената лейкоцитарного концентрату через мембрану, що усувають речовини з масою більше 10 000 Да (мікроорганізми, паразити, найпростіші, клітинні фрагменти, вірусні частинки, пріони). Також проводиться стерилізація фільтрацією через фільтр пористістю 0,2 мкм і пастеризація препарату для теплової інактивації вірусів.

Одна доза препарату містить активні речовини з 200 мільйонів лейкоцитів донора. До складу препарату входить цілий ряд низькомолекулярних компонентів, які забезпечують як неспецифічний

імуномодуючий ефект, так і перенесення антиген специфічної імунореактивності.

Імуномодуючий ефект (на підставі даних інструкції щодо медичного застосування відповідного препарату) ДЛЛ реалізується за рахунок:

- здібності прискорювати проліферацію, дозрівання і диференціацію попередників імунокомпетентних клітин;
- стимулювання експресії рецепторів цитокінів;
- стимулювання реакції клітин імунної системи на міжклітинні молекулярні сигнали;
- стимуляції функцій фагоцитів (кисневозалежний метаболізм, мікробіцидність, активність);
- підвищення продукції гамма-інтерферону, інтерлейкіну-1 та інтерлейкіну-2 з наступною нормалізацією співвідношення субпопуляцій Т-лімфоцитів Th1 на Th2 на користь з Th1 фенотипом.

В Україні були проведені дослідження по вивченню ефективності застосування ТГ в комплексі імунореабілітаційних заходів у дітей, які часто хворіють на гострі рецидивуючі респіраторні захворювання та бронхіальну астму, у пацієнтів з рецидивуючим бронхітом; при atopічному дерматиті та у жінок з хронічними запальними захворюваннями статевих органів [1, 42]. Отримані дані показали, що перевага ТГ перед іншими імуномодуляторами полягає в тому, що вони мають широкий спектр дії, високий профіль безпеки, застосовуються перорально, не мають протипоказань до застосування, не викликають побічних дій, що особливо важливо для дітей.

Проте автори проведених досліджень зазначають, що існує ще багато невирішених питань, і необхідно проведення більш надійних порівняльних клінічних випробувань для оцінки безпечності і клінічної ефективності нових схем лікування.

Аналіз літературних даних з обраної проблеми та представлені вище дані спонукали нас до проведення більш поглиблених досліджень у даному напрямку.

Таким чином, метою нашого дослідження, враховуючи вищесказане, стало визначення клініко-імунологічної ефективності алерген-специфічної імунотерапії пилковими алергенами у хворих на сезонний алергічний риніт з додатковим застосуванням діалізату лейкоцитів ліофілізованого.

Згідно з метою дослідження були сформульовані наступні завдання:

1. Вивчити структуру сенсibilізації хворих на САР, зумовлений пилком лугових трав та бур'янів та визначити клінічні особливості перебігу захворювання за даними регіонального алергологічного центру м. Дніпро.
2. Визначити клінічні особливості перебігу САР у хворих з сенсibilізацією до пилових алергенів за даними регіонального алергологічного центру м. Дніпро.
3. Вивчити особливості стану клітинної та гуморальної ланок імунної системи, а також цитокінів у хворих на САР, зумовлений пилком лугових трав та бур'янів.
4. Вивчити клініко-імунологічну ефективність передсезонної АСІТ пилковими алергенами хворих на САР з паралельним застосуванням ДЛЛ за допомогою клініко-алергологічних методів.
5. Вивчити вплив на клітинну і гуморальну ланку імунної відповіді (CD4, CD8, загального IgE та загального IgG) у хворих на САР до та після проведення АСІТ з паралельним застосуванням ДЛЛ та без нього.
6. Вивчити динаміку цитокінів (IL4, IFN- γ) до та після проведення АСІТ з паралельним застосуванням ДЛЛ та без нього.

Для виконання вказаних завдань протягом 2014-2017 рр. було проведено обстеження 104 хворих на САР, який клінічно проявлявся у

різному ступені тяжкості вираженим типовим ринокон'юнктивальним синдромом.

Пацієнти, які були включені до дослідження, були сформовані в 2 групи в залежності від застосованої схеми лікування. До 1-ї групи (основна) увійшло 62 пацієнта, яким проводили АСИТ ін'єкціями пилоквих алергенів на фоні ДЛЛ. До 2-ї групи (групи порівняння) були включені 42 пацієнта, які отримували лише АСИТ ін'єкціями пилоквих алергенів.

При визначенні клінічних особливостей перебігу сезонного алергічного риніту і кон'юнктивіту у хворих з сенсibiliзацією до пилоквих алергенів за даними регіонального алергологічного центру м. Дніпро з'ясувалося, що клінічні прояви САР у обстежених хворих були типовими: сезонні скарги на закладеність в порожнині носа, приступи чихання, відчуття свербіжу, «лоскотання» у порожнині носа та носовій частині глотки, появу серозних та слизових виділень з порожнини носа, утруднене носове дихання, порушення нюху. У разі приєднання симптомів кон'юнктивіту, яке поступово виникало майже в усіх обстежених, пацієнти скаржилися на свербіж та відчуття пекучості в ділянці очей, набряк повік, гіперемію кон'юнктиви й склери, підвищену чутливість до світла, слъозотечу, іноді больові відчуття в ділянці надбрівних дуг. При цьому достовірної різниці в ступені вираженості симптомів між дослідною групою та групою порівняння не виявлено ($p > 0,05$). Отже, в цілому клінічна симптоматика САР у мешканців м. Дніпро відповідала типовій клінічній картині даного захворювання [92, 236, 256]

Основним завданням специфічної діагностики САР є встановлення гіперчутливості до тих чи інших пилоквих алергенів. Доказом наявності гіперчутливості до будь-яких алергенів, у тому числі пилоквих, повинні бути: 1) зв'язок клінічних проявів алергічного захворювання з контактом із певними рослинами (сезонність загострень); 2) наявність позитивних шкірних тестів із пилом тих чи інших рослин; 3) наявність у сироватці

крові хворих специфічних IgE-антитіл до цих пилкових алергенів [28, 38, 57].

Вивчення структури сенсibilізації хворих на алергічний ринокон'юнктивіт, зумовлений пилом лугових трав та бур'янів та визначити клінічні особливості перебігу захворювання за даними регіонального алергологічного центру м. Дніпро було проведено серед 528 хворих на САР, який клінічно проявлявся ринокон'юнктивальним синдромом. Для виявлення причинно-значущих алергенів всім хворим проведено шкірні проби методом прик-тесту зі стандартними алергенами пилку амброзії, циклахени, полину, соняшнику, лободи, кукурудзи, весняно-літніх трав (тимофіївка, вівсяниця лугова, грястиця тощо) та побутовими алергенами (домашній пил, кліщі, епідермальні алергени) виробництва МП «Імунолог» (м. Вінниця, Україна). Дослідження проводили в період ремісії САР з листопада по березень.

Результати дослідження показали, що у більшості обстежених хворих на САР ($n = 421$; 79,7 %) виявлено сенсibilізацію до пилових рослин літньо-осінньої полінації (третя пилкова хвиля). Сенсibilізацію до рослин другої пилкової хвилі (весняно-літній поліноз) виявлено у лише у 31 (5,9 %) обстеженого. У 76 пацієнтів (14,4 % від загальної кількості обстежених) встановлено сенсibilізацію до рослин як другої, так і третьої пилкової хвилі. Згідно існуючих даних, найбільш частою причиною захворювання на САР в нашій країні є пилок берези, дуба, вільхи, тополі, бур'янів – амброзія, полин, лобода, лугових трав – тонконіг, злакових – жито, вівсяниця, грястиця, тимофіївка, райграс. При цьому в різних клімато-географічних зонах України структура причинно-значущих пилових алергенів суттєво різниться [14, 17, 26, 28, 30, 56-58], що додатково підтверджують результати нашого дослідження, яке проводилося у промисловому регіоні країни.

Важливо, що за результатами шкірного тестування, понад третина пацієнтів мала сенсibilізацію до пилоквих і побутових алергенів ($n = 179$; 33,9 %). У 61,5 % з цих хворих (110 осіб) виявлено сенсibilізацію до кліщів домашнього пилу (*D. farinae* і *D. Pteronyssinus*), у 26 (14,5 %) – до епідермальних алергенів (шерсть тварин, перо птахів), а у 43 (24,0 %) – поєднану сенсibilізацію до кліщів домашнього пилу та епідермальних алергенів. Слід також зазначити, що у більшості хворих на САР одночасно реєструється полісенсibilізація до багатьох різноманітних аероалергенів [6, 8, 14, 16, 18, 23, 26, 30, 33, 226, 265], що відповідає результатам наших досліджень.

В подальшому згідно завдань дослідження з обстежених 528 осіб було відібрано 104 хворих з сенсibilізацією лише до пилоквих алергенів. Провідними алергенами, до яких було виявлено сенсibilізацію у переважної більшості відібраних пацієнтів, були алергени пилку амброзії – 93 випадки (89,4 %), соняшнику – 80 (76,9 %), полину – 71 (68,3 %), циклахени – 66 (63,5 %).

З літературних даних відомо, що у переважної більшості пацієнтів з САР формується сенсibilізація до кількох пилоквих алергенів [8, 17, 18, 30, 33, 79, 87, 89, 92, 96, 122, 129, 137, 226, 265]. Це додатково підтверджують й результати нашого дослідження, які викладені у розділі 3. Так, у переважної кількості хворих на САР (73,1 %) було виявлено позитивні шкірні реакції при проведенні прик-тесту до пилку 3-6 рослин, в тому числі більш ніж у чверті пацієнтів (26,9 %) – до 5 пилоквих алергенів. Сенсibilізацію до 1 виду пилоквих алергенів виявлено лише у 7,7 % обстежених, до 2-х – у 4,8 %. Слід відзначити, що у 6,7 % пацієнтів виявлено сенсibilізацію до 10 і більше пилоквих алергенів, що, на жаль, свідчить на користь несвоєчасної діагностики алергопатології у значної частини пацієнтів з САР.

Детальний аналіз структури пилоквої сенсibilізації показав, що існують регіональні особливості сенсibilізації до пилоквих алергенів у осіб

з САР. Так, переважна більшість пацієнтів (78,8 %) мала сенсibilізацію лише до рослин 3-ї пилкової хвилі (амброзія, полин, лобода, циклахена, кукурудза, соняшник), а 7,7 % - лише до рослин 2-ї пилкової хвилі. Слід відзначити, що 14 (13,5 %) хворих на САР мали сенсibilізацію до пилку рослин як 2-ї, так і 3-ї пилкових хвиль, і саме у цих пацієнтів було виявлено сенсibilізацію до найбільшої кількості алергенів – від 8 до 15, з них лише 1 пацієнт мав гіперчутливість до 5 алергенів. Отже, для різних регіонів України характерна наявність різних пилкових хвиль пилкування рослин, що слід враховувати при обстеженні пацієнтів з САР і виборі в подальшому наборів алергенів для проведення АСІТ.

Також аналіз структури сенсibilізації показав, що найбільш часто зустрічалась комбінація сенсibilізації до пилку амброзії, соняшнику та полину. При цьому сенсibilізація до пилку амброзії частіше відзначалась в комбінації з пилком соняшника (84,9 %), полину (75,3 %) і циклахени (69,9 %); сенсibilізація до пилку соняшника – в комбінації з пилком амброзії (98,8 %), полину (81,3 %), циклахени (75 %); до пилку полину – в комбінації з пилком амброзії (98,6 %), соняшника (91,5 %) та циклахени (77,5 %) (табл. 3.3). Сенсibilізація до пилку циклахени найбільш часто комбiнувалась з сенсibilізацією до пилку амброзії (98,5%), полину (83,3%), соняшнику (90,9 %) та кукурудзи (56,1 %); а сенсibilізація до пилку кукурудзи – з пилком амброзії (97,8 %), полину (80,4 %), соняшнику (87,0 %) та циклахени (80,4 %). При цьому сенсibilізація до пилку лугових трав виникала у значно меншій кількості пацієнтів. Так, наприклад, сенсibilізація до пилку амброзії поєднувалась з сенсibilізацією до пилку райграсу лише у 14,0 % пацієнтів, до тимофіївки, костриці та пирію – у 12,9 %. Проте 72,2 % пацієнтів з сенсibilізацією до райграсу мали також і сенсibilізацію до амброзії. Сенсibilізація до тимофіївки найчастіше виступала в комбінації з сенсibilізацією до райграсу (88,9 %), костриці (83,3 %), пирію (77,8 %) та амброзії (66,7 %). А сенсibilізація до китника в

100 % випадків поєднувалась з сенсibilізацією до тимофіївки, в 90,9 % – з гіперчутливість до костриці, пирію, грястиці та райграсу і в 72,7 % - до амброзії. Такий різноманітний набір пилкових алергенів, які викликали САР у обстежених з САР, теж можна віднести до регіональних особливостей сенсibilізації мешканців м. Дніпро.

Розвиток множинної сенсibilізації до пилкових алергенів частіше пов'язаний з несвоєчасним зверненням пацієнтів за медичною допомогою і нерідко корелює з їх віком та стажем захворювання. Так, при проведенні кореляційного аналізу було встановлено слабкий, але достовірний кореляційний зв'язок між віком хворих на САР та кількістю алергенів, до яких встановлено сенсibilізацію. Так, з віком збільшується ризик розвитку множинної сенсibilізації до пилку різних рослин (коефіцієнт кореляції Спірмена $r = 0,26$).

Важливе місце в специфічній алергодіагностиці, виборі методів терапії та прогнозуванні ефективності лікування пацієнтів з САР має визначення ступеня сенсibilізації до пилкових алергенів. За нашими даними, найбільша кількість осіб з дуже високим ступенем сенсibilізації виявлялась серед пацієнтів з сенсibilізацією до пилку соняшнику та амброзії (32,3 % та 36,3 %, відповідно). Серед цих пацієнтів лише 14,0 % та 13,8 % осіб мали легкий ступінь сенсibilізації до амброзії та соняшнику, відповідно. Серед обстежених з сенсibilізацією до алергенів кукурудзи та лободи осіб з дуже високим ступенем сенсibilізації не виявлено. 81,5 % пацієнтів мали легкий ступінь сенсibilізації до лободи і 56,5 % – до кукурудзи.

Обстежені з сенсibilізацією до райграсу в 66,7 % випадків мали дуже високий ступінь сенсibilізації до цього алергену і слід відзначити, що 72,2 % з них також мали високий і дуже високий ступінь сенсibilізації до пилку амброзії.

Проте пацієнти з гіперчутливістю до китника, яка в 72,7 % випадків поєднувалась з сенсibilізацією до амброзії, лише в 9,1 % випадків мали дуже високий ступінь сенсibilізації до китника.

Дуже високий ступінь сенсibilізації до костриці, який було виявлено у 35,5 % пацієнтів з гіперчутливістю до цього алергену, в 70,6 % поєднувався з дуже високим і високим ступенем сенсibilізації до амброзії. Аналогічна картина спостерігається і по відношенню до сенсibilізації до костриці та грястиці.

Таким чином, можна стверджувати, що найбільша кількість пацієнтів з найвищим ступенем гіперчутливості виявлялась серед осіб з сенсibilізацією до пилку амброзії. Ці пацієнти також мали дуже високий ступінь перехресної сенсibilізації до лугових трав (райграсу, костриці та грястиці). Все вищенаведене також може бути віднесено до регіональних особливостей спектру причинно-значущих алергенів для мешканців м. Дніпро.

Відомо, що алергічні захворювання відносяться до переліку імунозалежних захворювань, у патогенезі яких особливе значення мають порушення як клітинної, так і гуморальної ланок імунної системи [24, 54]. В останні роки у вітчизняній літературі опубліковані лише поодинокі дослідження відносно змін імунного статусу в хворих на САР, особливо під час ремісії цього захворювання [18]. Тому нами за допомогою лабораторних імунологічних тестів були визначені показники клітинної (кількість $CD4^+$, $CD8^+$, імуnoreгуляторний індекс), гуморальної (рівень імуноглобулінів класів IgG, IgE) ланок імунної системи та цитокінів (ІЛ-4, ІФН- γ) мешканців м. Дніпро, що страждали на САР. Слід відзначити, що дослідження проводились в стадії ремісії САР до початку проведення АСІТ пилковими алергенами.

Результати лабораторного аналізу стану імунної системи у обстежених хворих перед початком АСІТ свідчать про наявність у ній

певних порушень при зіставленні з референтними значеннями регіональної норми. Це проявлялось у наявності достовірних відмінностей середніх рівнів показників (від $p < 0,01$ до $p < 0,001$), навіть якщо в більшості випадків значення (95 % ДІ) не виходили за межі референтного інтервалу ($p > 0,05$). Зокрема, мало місце достовірне ($p < 0,05$) підвищення відносного вмісту субпопуляцій Т-лімфоцитів, що експресують $CD4^+$ і $CD8^+$ рецептори, у порівнянні з регіональними нормами. Співвідношення $CD4^+/CD8^+$ (імуnoreгуляторний індекс або ІРІ) на початку дослідження не виходило за межі референтного інтервалу.

Загальновідомо, що поліноз є типовим прикладом atopічних захворювань, що протікають за механізмом IgE-залежних алергічних реакцій I типу. Ключова роль у розвитку таких реакцій належить дисбалансу в системі субпопуляцій Т-лімфоцитів-хелперів 1 і 2 типу (Th1, Th2), опосередкованому змінами цитокінового профілю. Відомо, що клітини субпопуляції Th1 продукують цитокіни, в тому числі і ІФН- γ , які посилюють клітинний та інгібують гуморальний імунітет; а клітини субпопуляції Th2 продукують ІЛ-4 та інші, що сприяють активації В-лімфоцитів і продукції антитіл, знижують утворення прозапальних цитокінів. Таким чином, ІЛ-4 може бути маркером активності Th2-лімфоцитів, а ІФН- γ – маркером активності Th1-відповіді. Саме тому було визначено рівень саме цих цитокінів у хворих на САР.

Результати проведеного дослідження показали, що до початку лікування у половини хворих на САР ($n = 58$; 55,8 %) рівень ІЛ-4 у крові перевищував норму (0-4,0 пг/мл), рівень ІФН- γ у сироватці крові, навпроти, був зниженим і виходив за межі референтного інтервалу у 26,0 % хворих. Рівень IgE в сироватці крові перевищував норму (<100 МО/мл), а рівень IgG, навпаки, був зниженим і виходив за межі референтного інтервалу (7-18 г/л) у 25,0 % пацієнтів.

Все вищенаведені результати лабораторних показників крові, що характеризують стан імунної системи, також можуть бути віднесені до регіональних клініко-імунологічних особливостей перебігу САР у мешканців м. Дніпро.

Загальноприйнято, що важливими критеріями оцінки ефективності різних схем проведення АСІТ є її вплив на клінічні та функціональні прояви полінозу, тому важлива частина нашої роботи полягала у вивченні впливу різних схем проведення передсезонної АСІТ на динаміку клінічних симптомів захворювання. Відповідні результати викладено в 4 розділі нашого дослідження. Оцінку ступеню вираженості основних клінічних симптомів САР проводили до та після проведення АСІТ за бальною шкалою. При цьому слід відзначити, що частота і ступінь вираженості клінічних симптомів САР у групах порівняння була статистично однорідна на початку дослідження ($p > 0,05$ для всіх випадків порівняння), але виявилася відмінною при її порівнянні в кінці курсу лікування відповідних пацієнтів.

В цілому проведення АСІТ у хворих на САР обох груп позитивно вплинуло на клінічну симптоматику захворювання, що відповідає даним літератури. Так, в систематичному огляді, проведеному в 2014 р. Erekosima N. та співавторами, в якому було проаналізовано 61 рандомізоване клінічне дослідження по вивченню ефективності АСІТ у хворих на АР, було представлено докази, що АСІТ зменшує вираженість клінічних симптомів АР і знижує потребу у використанні фармакологічних препаратів [124]. Ці висновки підтверджуються і представленими раніше систематичними оглядами [222, 262], найостанніший з яких включав огляд 63 рандомізованих клінічних досліджень, результати яких традиційно вважаються серйозною доказовою базою.

Але при цьому слід відзначити, що після проведення АСІТ пилюковими алергенами на тлі ДЛЛ у сезон полінації у пацієнтів основної групи

вірогідно зменшилась як кількість пацієнтів з наявними проявами риніту і кон'юнктивіту ($p < 0,001$), так і більше ніж в 2,2 рази знизилась інтенсивність їх вираженості ($p < 0,001$). Інтегральна оцінка вираженості симптомів САР за цей період зменшилась в 2,8 рази – з $(10,2 \pm 0,3)$ бала до $(3,7 \pm 0,2)$ бала ($p < 0,001$). Дещо по іншому виглядала динаміка інтенсивності клінічної симптоматики САР у хворих групи порівняння, які отримували лише АСІТ пилковими алергенами. В цій групі пацієнтів, у яких повністю зникли основні клінічні симптоми полінозу, практично не було, зокрема, симптоми риніту залишились у всіх обстежених. Проте відзначалося стійке зниження інтенсивності ринальних (у середньому в 1,8-2 рази; $p < 0,001$) і кон'юнктивальних (в 2,1 рази; $p < 0,001$) проявів захворювання.

Отже, з урахуванням вищенаведених результатів включення до схеми лікування пацієнтів з САР ДЛЛ сприяло підвищенню клінічної ефективності АСІТ.

Оскільки під час проведення АСІТ відбуваються важливі імунологічні процеси, зокрема збільшення продукції блокуючих антитіл; зменшення виділення медіаторів алергії; підвищення активності супресорних клітин та механізмів; збільшення кількості клітин, що продукують ІЛ-2; посилення функції Th1-лімфоцитів і зниження Th2; переключення $CD4^+$ клітин з Th2-на Th1-фенотип; зменшення бластоутворення лімфоцитів під впливом специфічного алергену; індукування толерантності В-лімфоцитів, які продукують IgE; посилення функції ізотипічних Т-супресорів; регуляція індукції IgE ідіотипічними антитілами; зниження реактивності медіаторопродукуючих клітин. Крім того, після проведення АСІТ знижується число базофілів та еозинофілів у слизових оболонках, опасистих клітин у шкірі, зменшується IgE-опосередковане звільнення гістаміну з базофілів і реакція на антиген [60, 59, 104, 196, 265]. Все це вимагає з метою оцінки ефективності даного виду лікування проведення

ряду лабораторних імунологічних досліджень, які дозволяють надати оцінку результатам проведення АСІТ у пацієнтів з САР.

Аналіз динаміки імунологічних показників у хворих на САР після проведення АСІТ показав, що у обстежених основної групи середній вміст $CD4^+$ зменшився на 14,3 % ($p < 0,001$), а групи порівняння – достовірно не змінився (збільшення на 5,2 %; $p > 0,05$). Рівень $CD8^+$ вірогідно збільшився у пацієнтів обох груп: на 21,4 % – в основній групі ($p < 0,001$) і на 28,9 % – в групі порівняння ($p < 0,01$). При цьому після проведення АСІТ з додаванням ДЛЛ співвідношення $CD4^+/CD8^+$ (ІРІ) вірогідно зменшилось ($p < 0,001$), переважно за рахунок збільшення відносної кількості Т-регуляторних клітин ($CD8^+$), що свідчить на користь позитивних результатів проведення АСІТ.

Крім того, результати дослідження показали, що після проведення передсезонної АСІТ методом підшкірних ін'єкцій за експрес-схемою в поєднанні з імуномодулятором – ДЛЛ середня концентрація IgG в сироватці крові обстежених хворих збільшилася на 41,0 % в порівнянні з вихідним рівнем ($p < 0,001$), в той час як при проведенні АСІТ без додаткового застосування імуномодулятора рівень IgG збільшився лише на 10,6 % ($p = 0,001$). При цьому слід зазначити, що при статистично порівнянних рівнях загального IgG в сироватці крові пацієнтів обох груп на початку дослідження ($p > 0,05$), його концентрація в сироватці крові обстежених основної групи (після проведення АСІТ з паралельним застосуванням ДЛЛ) виявилася збільшеною в 1,3 рази або на 27,0 % в порівнянні з групою порівняння, де АСІТ застосовувалась у вигляді монотерапії – $(11,9 \pm 0,5)$ г/л проти $(9,4 \pm 0,3)$ г/л ($p < 0,001$).

Динаміка вмісту загального IgE в сироватці крові хворих основної групи також була позитивною, що проявлялося достовірним зниженням медіани IgE з $(221,4 \pm 64,8)$ МО/мл до $(168,4 \pm 53,3)$ МО/мл, тобто, на 23,9 % ($p < 0,01$). У групі порівняння зміни показника були менш вираженими –

рівень IgE зменшився на 12,3 % – з $(211,0 \pm 95,9)$ МО/мл до $(185,0 \pm 48,5)$ МО/мл ($p < 0,05$).

Таким чином, можна вважати, що проведення АСІТ у хворих на САР вплинуло в основному на рівні загальних IgG і IgE сироватки крові. Зниження рівня IgE сироватки крові традиційно очікується в процесі проведення АСІТ, хоче на цей показник не завжди можна орієнтуватися. Зміни IgG опосередковано можуть свідчити про збільшення концентрації антитіл класу IgG4, що належать до захисних блокуючих антитіл, які конкурують з IgE-антитілами за алерген [22]. Саме підвищення концентрації цих антитіл може свідчити про ефективність АСІТ в лікуванні алергічних захворювань.

Оскільки АСІТ може модифікувати відповідь Т-лімфоцитів, підвищуючи співвідношення індукованих алергенами Th1/Th2 цитокінів шляхом індукування епітоп-специфічної анергії Т-клітин, а також стимуляції утворення алерген-специфічних Treg, які пригнічують відповідь ефektorних Т-лімфоцитів на дію алергену [179], то важливе місце в оцінці ефективності АСІТ також належить визначенню рівня певних цитокінів, зокрема ІЛ-4 та ІФН- γ , які в значному ступені характеризують Th-2 та Th-1-опосередковані варіанти імунної відповіді. Так, результати дослідження показали, що до початку лікування у половини хворих на САР (55,8 %) рівень ІЛ-4 у крові перевищував норму (0 – 4,0 пг/мл), а рівень ІФН- γ у сироватці крові, навпаки, був зниженим і виходив за межі референтного інтервалу (2,0 – 15,0 пг/мл) у 26,0 % пацієнтів.

Після проведення передсезонної АСІТ на тлі ДЛЛ відзначається вірогідне зниження вмісту у сироватці крові ІЛ-4 ($p < 0,001$) та підвищення продукції ІФН- γ ($p < 0,001$). Ці дані ствердно свідчать про позитивний вплив АСІТ з додатковим застосуванням ДЛЛ на цитокіновий профіль хворих на поліноз і перемикання відповіді з Th2 на Th1-клітини.

Про підвищення активності Th1-клітин після проведення передсезонної АСИТ свідчить позитивна динаміка продукції ІФН- γ . Так, його рівень підвищився в 2,4 рази у пацієнтів основної групи ($p < 0,001$) і в 1,9 рази – в групі порівняння ($p < 0,001$). Отже, на тлі зіставних рівнів ІФН- γ до лікування в обох групах ($p > 0,05$), під впливом АСИТ в основній групі його концентрація у сироватці крові стала на 33,9 % більше, ніж в групі порівняння ($p < 0,05$).

Таким чином, результати дослідження показали, що АСИТ впливає на інгібітори Th2, інактивуючи їх активність, проте на тлі ДДЛ це відбувається достовірно ефективніше вже після першого курсу, що відрізняється від даних, раніше представлених в літературі. Відомо, що дія АСИТ природно спрямована на імунологічну фазу і приводить до зміни імунної відповіді з Th-2 типу на Th-1 тип зі зміною профілю відповідних цитокінів. Посилюється виділення ІЛ-12, який індукує Th-1 відповідь, Крім того, пригнічується дія CD23⁺ на В-лімфоцити, що веде до зниження вмісту в крові IgE. АСИТ приводить до переходу з IgE-імунної відповіді на IgG-відповідь, тобто до запуску та підтримування продукції IgG-антитіл (блокувальних) або формування Т-лімфоцитарної толерантності. Однак не завжди значне збільшення вмісту IgG-антитіл збігається з вираженим клінічним покращенням стану в хворих, що отримували АСИТ [230, 237, 250].

З метою оцінки значущості отриманого позитивного імунологічного ефекту ДДЛ вже після першого курсу АСИТ пилковими алергенами проведено порівняння темпів і спрямованості динаміки основних показників алергічного запалення та їх антагоністів з даними досліджень Є.М. Дитятковської, виконаних у 2011-2012 рр. у хворих на САР з різною кратністю курсів АСИТ [22]. Отримані нею дані свідчать про позитивну динаміку продукції досліджених імунологічних показників після всіх курсів АСИТ, найбільш виражену після 3-го курсу АСИТ. За загальними

висновками авторки досліджень, АСІТ позитивно впливає на лабораторні показники стану імунної системи, насамперед на її Т-клітинну ланку, сприяючи перемиканню імунної відповіді з Th2 на Th1- клітини, яке найбільш активно відбувається після третього курсу АСІТ. Результати нашого дослідження показали, що АСІТ впливає на інгібітори Th2, інактивуючи їх активність, проте на тлі ДЛІ це відбувається достовірно ефективніше вже після першого курсу, що відрізняється від даних, раніше представлених в літературі. Це може стати підставою для вирішення питання про скорочення загальної тривалості АСІТ і може сприяти підвищенню прихильності пацієнтів до відповідного лікування.

Відомо, що сучасна концепція алерген-індукованого запалення при САР вирішальним для розвитку алергічних захворювань вважає порушення балансу між регулярними Т-клітинами і Th-2 клітинами [248]. Тому перспективним напрямком наукових досліджень, яка визнається переважною більшістю фахівців, є питання вивчення можливостей впливу на Th1/Th2 баланс шляхом селективної дії або на Th-1-, або на Th-2-опосередковану клітинну імунну відповідь.

Лікування Th-2-алергічного запалення дихальних шляхів за допомогою імуностимуляторних фрагментів ДНК (ДНК-вакцина), що містять CPG спіралі (відомі як ISS DNA або CPG DNA, кон'юговані з алергеном), в експериментах на тваринах показали можливість зрушення у бік Th1, а деякі з них зокрема ISS DNA, пройшли і клінічні випробування [119]. Крім того, є численні докази того, що дією на імунні механізми під час проведення АСІТ у хворих на БА можна модифікувати природний перебіг захворювання, зменшити його клінічні прояви і запобігти посиленню специфічної бронхіальної гіперреактивності [198, 225, 98, 99].

Крім того, як вже вказувалося вище, перспективними також вважаються варіанти проведення АСІТ разом з імуномодуляторами. Так, отримані дані щодо ефективності проведення імунокорекції у пацієнтів з

алергічними захворюваннями верхніх дихальних шляхів [11, 71, 72]. Імуномодулятори, які отримують з тканини чи клітин вилючкової залози, відносять до істинних імуномодуляторів, оскільки ці препарати активно беруть участь у процесах міжклітинної взаємодії та мають переважно тропність до лімфоїдних клітин. До них відносять тімалін, т-активін, тімостимулін, а також близькі до них за механізмом дії синтетичні аналоги – тімоген та бестим. Використання цих препаратів для лікування алергічних захворювань вважається доцільним, введення цих препаратів у схеми терапії патогенетично виправдане внаслідок зниження активності лімфоцитів Th2-типу, а також ряду цитокінів, зокрема ІЛ-4, ІЛ-5, що приводить до нормалізації імунної відповіді на антигени [11, 12, 71, 72]. Крім того, використання тимічних імуномодуляторів у хворих на алергічні захворювання, як правило, супроводжується зниженням рівня імунологічної недостатності, яка завжди пов'язана з алергічною патологією. [2] Наприклад, відзначається, що одночасне застосування АСІТ та імуномодулятору Ербісол Екстра підвищує ефективність лікування хворих на САР.

Дослідження, проведені О.Р. Демченко [12], показали позитивний вплив «Ербісолу» на показники клітинного імунітету, що проявлялось достовірним збільшенням кількості Т-лімфоцитів та нормалізацією їх субпопуляційного складу.

Дослідження, проведені Є.М. Дитятковською [21, 22], на результати яких вже були посилення раніше, по вивченню ефективності та безпечності різних методів проведення АСІТ у поєднанні з імуномодулятором галавіт у хворих на САР, показали, що застосування АСІТ на тлі цього імунокоригуючого препарату достовірно зменшує вираженість основних клінічних проявів САР, позитивно впливає на задоволеність пацієнтів результатами лікування, а також на лабораторні показники стану імунної системи. Авторкою цих досліджень було показано, що під впливом такого

комбінованого лікування достовірно збільшувалась поглинальна здатність нейтрофілів крові, а динаміка змін хелперної і супресорної функції Т-лімфоцитів і нормалізація їх співвідношення була більш суттєвою в процесі проведення АСІТ у поєднанні з імуномодулятором галавіт. Авторкою на підставі цього було зроблено висновок, що додавання галавіту до стандартної методики проведення АСІТ сприяє більш суттєвій позитивній динаміці показників Т-клітинної ланки імунної системи у більшості хворих на САР.

В останні роки з'явилися публікації відносно використання інтерферону-альфа в комплексній терапії atopічних захворювань, а також в якості варіанту супутньої терапії при АСІТ, що отримала назву форсованої АСІТ [50]. Однак, незважаючи на позитивний клінічний ефект, на практиці використання інтерферонів у випадку алергічних захворювань все ж таки обмежено внаслідок ризику розвитку грипоподібних симптомів та алергічних реакцій.

В публікації, представлений Rajakulendran M. та співавторами (2018) [224], наводиться цікавий огляд нових стратегій у застосуванні імунотерапії при алергічних захворюваннях. Автори цього дослідження зазначають, що за останнє десятиліття зростає інтерес до модифікації імунотерапії для підвищення її ефективності при збереженні або навіть поліпшенні профілю безпеки. На їх думку, ідеальний препарат має бути здатним виконати дві мети при його використанні: по-перше, змінити характер імунної відповіді шляхом індукції надійної відповіді Th1 та/або пригнічення Th2-відповіді, що виникають в результаті розвитку алергічних захворювань. По-друге, посилити первинну імунну відповідь на імунотерапію, що вимагає більш низьких доз алергену для досягнення терапевтичного ефекту і при цьому ще й сприяє зниженню ризику розвитку побічних реакцій. Автори зазначають, що необхідні більш надійні порівняльні клінічні випробування для оцінки

безпеки і клінічної ефективності, а також економічної ефективності різних нових схем АСІТ.

Розглядаючи сучасні аспекти застосування методу АСІТ в цілому, можна відмітити, що це – найбільш доцільний підхід до лікування пацієнтів з САР та деякими іншими алергічними захворюваннями. В останні роки він стає все більш популярним в алергології, набуває все більше доказів своєї ефективності і безпеки, але різних причин він поки ще не набув необхідного розповсюдження. До цих пір залишається багато відкритих питань відносно АСІТ при САР, серед яких найбільш значущими є: місце різних методів проведення АСІТ в лікуванні хворих на САР, роль фармакотерапії та сполучення фармакотерапії і АСІТ; поєднання різних методів АСІТ (зокрема, ін'єкційного та перорального); використання АСІТ у пацієнтів з множинною сенсibiliзацією; проведення одночасно АСІТ декількома видами алергенів; визначення оптимального способу проведення АСІТ; застосування АСІТ разом з іншими імуноотропними препаратами; визначення оптимальної тривалості і кількості курсів АСІТ; ефективність і безпека АСІТ при БА та її поєднанні з АР; безпека АСІТ при використанні різних підходів до її проведення; порівняння результатів АСІТ при підшкірному та пероральному введенні алергенів; динаміка клінічних симптомів, функціональних показників зовнішнього дихання, рівня IgG, специфічних IgE та цитокінів під впливом різних режимів АСІТ; ефективність АСІТ разом з анти-IgE-моноклональними антитілами тощо.

На завершення цього розділу слід вказати, що мета і основні завдання роботи нами виконані. Отримані дані про структуру сенсibiliзації до інгаляційних, зокрема пилоквих алергенів, серед мешканців великого індустріального міста, що страждають на САР, особливості клініко-імунологічного перебігу цього захворювання у них, вплив різних підходів (з ДЛЛ та без нього) до проведення АСІТ пилковими алергенами на клінічний

стан, лабораторні показники стану імунної системи та цитокіновий профіль у відповідних категорій хворих, ефективність та безпечність двох різних методів проведення АСІТ при САР. Все це має наукову новизну та важливе практичне значення для діяльності алергологів, пульмонологів, оториноларингологів і лікарів загальної практики/сімейної медицини.

ВИСНОВКИ

У дисертації наведено теоретичне узагальнення й нове вирішення науково-практичного завдання клінічної алергології – визначено клініко-імунологічну ефективність алерген-специфічної імунотерапії пилковими алергенами у хворих на сезонний алергічний риніт із додатковим застосуванням діалізату лейкоцитів ліофілізованого.

1. Аналіз структури сенсibilізації за даними регіонального алергологічного центру м. Дніпро показав що, найбільша кількість пацієнтів з найвищим ступенем гіперчутливості виявлялась серед осіб з сенсibilізацією до пилку амброзії – 89,4 % випадки. Ці пацієнти також мали високий ступень сенсibilізації до лугових трав (райграсу, костриці та грястиці). У переважної кількості обстежених хворих (73,1 %) було виявлено позитивні шкірні реакції при проведенні прик-тесту до пилку 3-6 рослин, в тому числі більш ніж у чверті пацієнтів (26,9 %) – до 5 пилкових алергенів, а у 6,7 % – до 10 і більше пилкових алергенів.
2. Клінічними особливостями САР з сенсibilізацією до лугових трав та бур'янів є тяжкий перебіг ринокон'юнктивіту (за загальною інтегральною оцінкою вираженості симптомів САР – 10,2 балів).
3. Імунологічні особливості перебігу САР у хворих з сенсibilізацією до лугових трав та бур'янів в стадії ремісії характеризуються зниженням відносного вмісту субпопуляцій Т-лімфоцитів, що експресують CD4⁺ і CD8⁺ рецептори, в достовірному підвищенні рівня загального IgE в сироватці крові ($p = 0,004$).

4. Під впливом передсезонного проведення АСІТ пилковими алергенами з додатковим застосуванням імуномодулятора ДЛЛ, вираженість клінічної симптоматики в період полінації у цих хворих достовірно зменшується відносно контрольної групи: більш ніж в 2,8 рази знижується інтенсивність вираженості ринокон'юнктивальних симптомів за інтегральною оцінкою (з 10,2 до 3,7 балів), – що дозволяє скоротити загальний курс АСІТ до 2 років.
5. Після проведення АСІТ пилковими алергенами з додатковим застосуванням імуномодулятора ДЛЛ відносно групи порівняння вірогідно частіше відзначається зниження рівня $CD4^+$ на 14,3 % (з 41,0 % до 35,2 %) відносно вихідного рівня та на 17,3 % відносно контролю (42,5 %). Співвідношення $CD4^+/CD8^+$ (ІРІ) досягає верхньої межі норми (1,3 ум. од.); вміст загального IgE в сироватці крові знижується (з 221,4 МО/мл до 168,4 МО/мл); вміст загального рівня IgG підвищується (з 8,5 г/л до 11,9 г/л); що свідчить про імуномодулюючу дію ДЛЛ.
6. Застосування передсезонного курсу АСІТ пилковими алергенами з додатковим застосуванням імуномодулятора ДЛЛ відносно групи порівняння вірогідно частіше сприяє зниженню продукції ІЛ-4 на 40,3 % відносно вихідного рівня та на 32,0 % відносно контролю, а також підвищує продукцію $INF-\gamma$ в 2,4 рази (до 8,7 пг/мл;) з одночасним суттєвим зниженням рівня сироваткового ІЛ-4 (до 2,4 пг/мл), що свідчить про інгібуючу дію ДЛЛ на активність Th2-клітин.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Рекомендується проводити діагностування пилковими алергенами та АСІТ всім пацієнтам з діагнозом САР (при відсутності протипоказань) поза загостренням захворювання.
2. Для підвищення ефективності лікування хворих на САР доцільно разом з проведенням алерген-специфічної імунотерапії (АСІТ) пилковими алергенами застосовувати імуномодулятор ДІЛ. Схема введення імуномодулятора: 1 доза ліофілізованого лікарського засобу (вміст однієї ампули) розчиняється в 4 мл води для ін'єкцій безпосередньо перед використанням; 1 мл розчину вводиться підшкірно 1 раз на тиждень протягом 3 тижнів; потім однократно – через 7 тижнів від 1-ї ін'єкції. Імуномодулятор призначається паралельно з початком основного курсу АСІТ, 1 курс (4 ін'єкції).
3. Для контролю ефективності проведення АСІТ необхідно проводити імунологічне дослідження показників, які характеризують активність Th-1 та Th-2 клітин ($CD4^+$, $CD8^+$, загальний IgE, загальний IgG, INF- γ , IL-4) до та після лікування.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Антипкин ЮГ, Лапшин ВФ, Дранник ГН, Подольский ВВ, Уманец ТР, Марушко ЮВ. Эффективность применения трансфер факторов в комплексе иммунореабилитационных мероприятий (метод. рекомендации). Київ. 2011; 47 с.
2. Вітик ЛД. Підвищення ефективності специфічної алерговакцинації хворих на поліноз шляхом корекції імунологічної реактивності: [дисертація]. Київ; 2008. 19 с.
3. Гиріна ОМ, Вітик ЛД, Романюк ЛІ, Осипова ЛС, Гришило ПВ. Можливості корекції рівня цитокінів у хворих на поліноз. Астма та алергія. 2006;1/2:93-4.
4. Гогунская ИВ, Наумова ОА, Холоденко ТЮ. Новые направления в диагностике и лечении аллергических заболеваний верхних дыхательных путей Український пульмонологічний журнал. 2016;2: 66-67.
5. Гогунская ИВ, Тимченко МД. Цитокиновый спектр сыворотки крови у больных аллергическим ринитом с полисенсibilизацией к бытовым и пыльцевым аллергенам после проведения специфической иммунотерапии по различным схемам. Журн. вушних, носових і горлових хвороб. 2010;3: 14-7.
6. Гогунская ИВ. Современные подходы к фармакотерапии у больных с полисенсibilизацией к бытовым и пыльцевым аллергенам. Ринологія. 2009;3:31-9.
7. Гогунская ИВ. Содержание иммуноглобулинов различных классов в сыворотке крови больных аллергическим ринитом при проведении специфической иммунотерапии инъекционными или пероральными аллергенами. Запорожский медицинский журнал. 2010;12:95-7.

8. Гогунська ІВ. Ефективність специфічної імунотерапії при алергічних захворюваннях органів дихання з позиції доказової медицини. Повідомлення 2. Результати 5-річного ретроспективного дослідження. Журн. вушних, носових і горлових хвороб. 2010;1:46-53.
9. Гогунська ІВ. Результати клінічного, оториноларингологічного та алергологічного обстеження хворих з поєднаною сенсibiliзацією до побутових та пилкових алергенів до та після проведення специфічної імунотерапії. Журн. вушних, носових і горлових хвороб. 2010;4:2-12.
10. Горовенко НГ, Речкіна ОО, Стриж ВО, Ярощук ЛБ, Костроміна ВП, Россоха ЗІ, Кир'яченко СП, Дорошенкова АС. Прогнозування ступеня тяжкості перебігу бронхіальної астми за генетичними маркерами у дітей. Укр. пульмонологічний журнал. 2016;4:28-32.
11. Гуляева НА, Бориско АС. Применение тималина и специфической иммунотерапии (СИТ) в лечении больных предастмой. І з'їзд фтизіатрів та пульмонологів України. Вінниця. 1993;252.
12. Демченко ЕР. Эффективность эрбисола в лечении больных хроническим обструктивным бронхитом [дисертація]. Киев. 1999; 20 с.
13. Дитятковська ЄМ. Клінічна та економічна оцінка ефективності фармакотерапії та алерген-специфічної імунотерапії у хворих на поліноз. Журн. вушних, носових і горлових хвороб. 2012;2:46-50.
14. Дитятковська ЄМ, Гогунська ІВ, Дитятковський ВО. Алергічний риніт. Епідеміологія, патогенез, діагностика, лікування. Київ. Вістка. 2014; 208с.
15. Дитятковская, Є.М.Родкіна І.А., Євтушенко М.А., Грибанова Л.В., Бендецька Ю.В., Романова А.А. Ефективність комбінації антигістамінних препаратів та блокатора лейкотрієнових рецепторів у лікуванні загострення полінозу з нападами бронхіальної астми Медичні перспективи. – 2018;XXIII(1):44-50.

16. Дитятковская ЕМ. Современные подходы к лечению аллергического ринита и динамика его распространенности в г. Днепропетровске. Астма та алергія. 2005;2:37-40.
17. Дитятковська ЄМ. Епідеміологічні закономірності полінозу у м. Дніпропетровську. Ринологія. 2012;1:13-19.
18. Дитятковська ЄМ. Взаємозв'язок клінічної симптоматики і характеру сенсibilізації у хворих на поліноз. Журн. вушних, носових і горлових хвороб. 2011;4:16-21.
19. Дитятковська ЄМ. Вплив АСИТ пилковими алергенами на стан Т-клітинної ланки імунітету у хворих на поліноз. Медичні перспективи. 2011;4(16):58-64.
20. Дитятковська ЄМ. Динаміка рівнів цитокінів у хворих на поліноз під впливом різної кількості АСИТ. Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. 2011;5(44):58-61.
21. Дитятковська ЄМ. Динаміка рівня імуноглобуліну Е під впливом різної кількості курсів та методів проведення алерген-специфічної терапії у хворих на поліноз. Журн. вушних, носових і горлових хвороб. 2011;6:17-24.
22. Дитятковська ЄМ. Динаміка рівня В-лімфоцитів та імуноглобулінів під впливом різних підходів до проведення алерген-специфічної імунотерапії при полінозі. Журн. вушних, носових та горлових хвороб. 2012;1:39-46.
23. Дитятковська ЄМ. Динаміка цитокінів у хворих на поліноз під впливом АСИТ залежно від спектру сенсibilізації. Матеріали ІХ міждисциплінарної науково-практичної конференції [«Епідеміологія, імунопатогенез, діагностика, лікування хламідіозу та TORCH-інфекцій»]. Київ, 23-24 листопада 2011р. Імунологія та алергологія, наука і практика. 2011;3:80-3.

24. Дитятковська ЄМ. Клінічна та економічна оцінка ефективності фармакотерапії і алерген-специфічної імунотерапії хворих на поліноз. Журн. вушних, носових та горлових хвороб. 2012;2:46-50.
25. Дитятковська ЄМ. Темпи і характер динаміки рівня цитокінів під впливом АСИТ у хворих на поліноз. Медичні перспективи. 2011;2(16):54-59.
26. Дитятковський ВО. Диференційований підхід до лікування та профілактики полінозу у дітей [дисертація]. 2011; 20 с.
27. Дорошенкова АС, Речкіна ОО, Горovenko НГ, Стриж ВО, Ярошук ЛБ, Костроміна ВП, Россоха ЗІ, Кир'яченко СП. Прогнозування ступеня тяжкості перебігу бронхіальної астми за генетичними маркерами у дітей. Укр. пульмонол. журнал. 2016;4:28-32.
28. Дранник ГН. Клиническая иммунология и аллергология. Київ: ООО «Полиграф плюс», 2010;552 с.
29. Заболотна ДД, Гогунська ІВ, Наумова ОО, Забродська ЛВ, Смагіна ТВ, Нестерчук ВІ, Пелешенко НО, Гайдук ВД, Холоденко ТЮ. Перехресна харчова алергія у пацієнтів з сезонним алергічним ринітом. Ринологія. 2016;(3-4): 74-96.
30. Заболотний ДІ, Гогунська ІВ, Забродська ЛВ, Заболотна ДД, Смагіна ТВ, Нестерчук ВІ. Сенсibiliзація до алергенів у пацієнтів, які проходили обстеження та лікування в центрі алергологічних захворювань верхніх дихальних шляхів та вуха інституту отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка АМН України. Ринологія. 2006;1:10-16.
31. Заболотний ДІ, Гогунська ІВ, Забродська ЛВ, Заболотна ДД, Смагіна ТВ, Нестерчук ВІ. Сучасні підходи до діагностики та лікування алергічних захворювань дихальних шляхів. Астма та алергія. Матеріали II з'їзду алергологів України. 2006;1-2:30-35.

32. Заболотний ДІ, Гогунська ІВ, Забродська ЛВ. Стан діагностики алергічного риніту в Україні. Ринологія. 2005;4:24-29.
33. Заболотний ДІ, Гогунська ІВ. Алергічний риніт з полівалентною сенсibiliзацією до побутових і пилоквих алергенів та бронхіальна астма: взаємозв'язок atopічних захворювань. Ринологія. 2009;1:3-12.
34. Заболотний ДІ, Пухлик БМ. Алергічний риніт. Ринологія. 2002;1:24-38.
35. Заболотний ДІ, Пухлик БМ, Заболотна ДД. Специфічна імунотерапія алергенами – оптимальний метод лікування при atopічних алергічних захворюваннях. Мистецтво лікування. 2005;7(023):92-5.
36. Заболотный ДИ, Пухлик БМ, Заболотная ДД, Нестерчук ВИ. Новое в специфической иммунотерапии аллергических ринитов. Аллергология и иммунология. 2001;2(2):91.
37. Зайков С В. Едины ли подходы к диагностике и лечению аллергического ринита в Украине и странах ЕС? Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. 2007;2:13–6.
38. Зайков СВ. Методы диагностики аллергических заболеваний. Здоров'я України. Тематичний вип. 2. 2010:50-3.
39. Зайков СВ. Современные представления о лечении поллиноза. Клініч. імунологія. Алергологія. Інфектологія. 2008;3(14):49-54.
40. Зайков СВ, Русанова ВБ, Кулик ЯМ. Специфічна діагностика алергічних захворювань за допомогою різних модифікацій шкірних проб з алергенами. Астма та алергія. 2002;2:24-7.
41. Іванська НВ, Кислих ОМ, Максименок ОВ, Сергєєва ТА, Раєвська ГЄ, Пилипенко ВГ [та ін.]. Практичний посібник з імуноферментного аналізу / під ред. АЛ. Гуралє, МЯ. Співака. Київ. 2005;63 с.
42. Кайдашев ІП, Драннік ГМ. Теоретичні основи сублінгвальної специфічної імунотерапії та окремі аспекти її практичного застосування: метод. рекомендації. Київ. 2007;27 с.

43. Корицька ІВ. Алергійні захворювання та специфічна імунотерапія. Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. 2011;2:67-9.
44. Корицька ІВ. Современные методы лечения аллергического ринита и бронхиальной астмы. Ринологія. 2007;1:14-8.
45. Корицька ІВ. Специфічна імунотерапія хворих на АЗ. Астма та алергія. 2004;4:38-41.
46. Корицька ІВ. Специфічна імунотерапія в поєднанні з фармакотерапією хворих бронхіальною астмою. Астма та алергія. 2007;1/2.
47. Лапшин ВФ, Уманец ТР, Пьянкова АВ. Эффективность применения «Трансфер Фактора Плюс» в иммунореабилитации детей с рецидивирующим бронхитом. В кн. «Интегративная медицина». Материалы международной конференции. Киев, 30-31 мая 2009;139-144.
48. Льерль М. Аллергические заболевания носа и уха. В кн.: Клиническая иммунология и аллергология. Г. Лорор, Т.Фишер, Д.Адельман. (ред.). Пер. с англ. Москва. Практика; 2000.
49. Недельська СМ, Ярцева ДО, Кузнєцова ОД. Діагностика, профілактика загострень та способи лікування полінозу у дітей: метод. рекомендації. Київ. 2010;27 с.
50. Осипова ВВ. Бронхиальная астма и аллергический риноконъюнктивит: маркеры воспаления и современные подходы к иммунокорригирующей терапии [дисертація]. Москва; 2008. 19 с.
51. Передкова ЕВ. Пыльцевая аллергия. Consilium Medicum. 2009;1(3):63-6.
52. Перцева ТА, Конопкина ЛИ, Ботвиникова ЛА. Качество жизни больных, страдающих аллергическими заболеваниями. Астма та алергія. 2002;1:32-7.

53. Пілецький А, Романюк Л, Кузнецова Л, Грішило П. Ефективність без протипоказань. Медичне використання цетиризину в алергологічній практиці. Ліки України. 2005;5:64-66.
54. Позиционный документ ВОЗ. Аллерген-специфическая иммунотерапия. Вакцины для лечения аллергических заболеваний. Allergy; 1998. 53(44):1-20.
55. Пухлик БМ, Бибикова ЛП, Корицкая ИВ, Ковпак АВ. Сравнительная эффективность парентерального и сублингвального методов аллерген-специфической иммунотерапии круглогодичного аллергического ринита в промышленном регионе. Астма та алергія. 2003;4:52-4.
56. Пухлик БМ. Алергічний риніт – центральна проблема алергології. Нова медицина. 2003;1:32-6.
57. Пухлик БМ. Алергічні захворювання: навч. посібник. Вінниця. Нова книга. 2004;240 с.
58. Пухлик БМ. Элементарная алергология. Винница: Велес. 2002; 148 с.
59. Пухлик СМ, Безшапочный СБ. Аллергический ринит. Клініч. імунологія. Алергологія. Інфектологія; 2008. Спецвып. 3/1:31-6.
60. Пухлик БМ. 100-летие аллерген-специфической иммунотерапии аллергических заболеваний. Клініч. імунологія. Алергологія. Інфектологія. Спецвип. 2011;2:6-10.
61. Пухлик БМ. Пероральная специфическая иммунотерапия аллергических заболеваний. Астма та алергія. 2005;1:24-9.
62. Пухлик СМ, Пухлик БМ. Новые способы специфической иммунотерапии больных аллергическим ринитом. Ринологія. 2002;3:17-21.
63. Пухлик БМ. Парадокси новацій в алергології. Астма та алергія. 2006;1/2:97.
64. Пухлик БМ Гогунська ІВ, Корицька ІВ, Яковенко ОК. Ефективність специфічної імунотерапії при алергічних захворюваннях органів

- дихання з позиції доказової медицини. Повідомлення 1. Журн. вушних, носових і горлових хвороб. 2009;6:29-38.
65. Романюк ЛІ. Поллиноз и перекрестная пищевая реактивность: диагностика, лечение, профілактика. Клініч. імунологія. Алергологія. Інфектологія. Спецвип. 2008;3/1:66-71.
 66. Романюк ЛІ. Поліноз та перехресна харчова алергія: механізми розвитку, методи діагностики, лікування та профілактики [автореферат]. Донец. нац. мед. ун-т ім. Максима Горького. Донецьк. 2012;36 с.
 67. Сметаніна ОР. Порівняльні дані про розповсюдженість хвороб органів дихання і медичну допомогу хворим на хвороби пульмонологічного та алергологічного профілю в Україні за 2007-2008 рр. ОР. Сметаніна, ЛФ. Антоненко, ІВ. Бушура / під ред. проф. ЮІ. Фещенка. Київ; 2009;48 с.
 68. Уманец ТР. Алерген-специфическая иммунотерапия atopических заболеваний: положения доказательной медицины. Запорож. мед. журн. 2011;13(2):120-23.
 69. Фещенко ЮІ, Мельник ВМ, Ільницький ІГ. Хвороби респіраторної системи. Київ, Львів, 2008;495 с.
 70. Фещенко ЮІ. Бронхиальная астма – одна из главных проблем современной медицины. Укр. пульмонол. журн. 2000;2:13-15.
 71. Хаитов РМ, Пинегин БВ. Иммуномодуляторы: механизм действия и клиническое применение. Иммунология. 2003;24(4):196-203.
 72. Чигаева ЕВ. Иммуностропные препараты в комплексном лечении детей с интермиттирующим аллергическим ринитом и повторными респираторными инфекциями [дисертація]. Ростов-на-Дону, 2009. 144 с.
 73. Ярцева ДО, Недельська СМ, Мазур ВІ. Вплив алерген-специфічної імунотерапії на процеси елімінації клітин запалення при полінозах у

- дітей: роль FASL-опосередкованого апоптозу. Запорж. мед. журн. 2011;13(2):126-28.
74. Akdis CA, Akdis M. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011;127:18-27.
 75. Allergic Rhinitis Guideline Team. UMHS clinical guideline on allergic rhinitis. University of Michigan Health System. October 2013. <http://www.med.umich.edu/1info/fhp/practiceguides/allergic/allergic.pdf>. Accessed April 24, 2014.
 76. Anon JB. Introduction to in vivo allergy testing. *Otolaryngol Head Neck Surg*; 1993;109(3 pt 2):593-600.
 77. Armides Franco-Molina M, Mendoza-Gamboa E, Castillo-Tello P, Tamez-Guerra RS, Villarreal-Treviño L, Tijerina-Menchaca R, Castillo-León L, Zapata-Benavides P, Rodríguez-Padilla C. In vitro antibacterial activity of bovine dialyzable leukocyte extract. *Immunopharmacology Immunotoxicology*. 2006;28(3):471-83.
 78. Bachert C, Larche M, Bonini S, Canonica GW, Kundig T, Larenas-Linnemann D et al. Allergen immunotherapy on the way to product-based evaluation a WAO statement. *World Allergy Organ J* 2015;8:29.
 79. Bateman ED, Hurd SS, Barnes PJ, Bousquet J, Drazen JM, FitzGerald JM, Gibson P, et al. Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary. *Eur Respir J*. 2018 Jan 31;51(2). pii: 0751387. doi: 10.1183/13993003.51387-2007.
 80. Bellanti JA, Wallerstedt DB. Allergic rhinitis update: Epidemiology and natural history. *Allergy Asthma Proc*. 2000 Nov-Dec;21(6):367-70.
 81. Bellinghausen I, Knop J, Saloga J. The role of interleukin 10 in the regulation of allergic immune responses. *Inter. Arch. Allergy Immunol.* 2001;126: 97-101.
 82. Bhattacharyya N. Incremental healthcare utilization and expenditures for allergic rhinitis in the United States. *Laryngoscope*. 2011;121:1830-3.

83. Bielory L, Chun Y, Bielory BP, Canonica GW. Impact of mometasone furoate nasal spray on individual ocular symptoms of allergic rhinitis: a meta-analysis. *Allergy*. 2011;66:686-93.
84. Blaiss MS. Allergic rhinitis: direct and indirect costs. *Allergy Asthma Proc*. 2010;31:375-80.
85. Blaiss MS. Pediatric allergic rhinitis: physical and mental complications. *Allergy Asthma Proc*. 2008;29:1-6.
86. Blaser K. Immunological principles of allergen-specific immune therapy. *HNO*. 2008 Aug;56(8):759-63.
87. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy* 2008; 63 (suppl 86):8-160.
88. Jean Bousquet, Oliver Pfaar, Alkis Togias, Igor Kaidashev et al. 2019 ARIA Care pathways for allergen immunotherapy *Allergy*. 2019; 74(11): 2087-2102.
89. Bousquet J, Agache I, Berger U, Bergmann KC, Besancenot J, Bousquet P, et al. Differences in Reporting the Ragweed Pollen Season Using Google Trends across 15 Countries. *Int Arch Allergy Immunol*. 2018;176(3-4):181-8.
90. Bousquet J, Heinzerling L, Bachert C, Papadopoulos NG, Bousquet PJ, Burney PG, et al. Practical guide to skin prick tests in allergy to aero allergens. *Allergy*. 2012; 67(1):18-24.
91. Braun-Fahrlander C. Environmental exposure to endotoxin and other microbial products and the decreased risk of childhood atopy: evaluating developments since April 2002. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2003 Oct;3(5):325-9.
92. Brożek JL, Bousquet J, Agache I, Agarwal A, Bachert C, Bosnic-Anticevich S, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA)

- guidelines-2016 revision. *J Allergy Clin Immunol*. 2017 Oct; 140(4): 950-8.
93. Bruggenjurgen B, Reinhold T, Brehler R, Laake E, Wiese G, Machate U et al. Cost-effectiveness of specific subcutaneous immunotherapy in patients with allergic rhinitis and allergic asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2008; 101: 316-24.
 94. Brunet C, Bédard PM, Lavoie A, Jobin M, Hébert J. Allergic rhinitis to ragweed pollen. I. Reassessment of the effects of immunotherapy on cellular and humoral responses. *J. Allergy Clinical Immunology*. 1992; 89:76-86.
 95. Burger DR, Vandenbark AA, Daves D, Anderson WA Jr, Vetto RM, Finke P. Nicotinamide: suppression of lymphocyte transformation with a component identified in human transfer factor. *J Immunol*. 1976;117(3):797-801.
 96. Caillaud D, Leynaert B, Keirsbulck M, Nadif R. Indoor mould exposure, asthma and rhinitis: findings from systematic reviews and recent longitudinal studies. *Eur Respir Rev*. 2018 May 15;27(148). pii: 170137. doi: 10.1183/16000617.0137-2017.
 97. Calderon MA, Alves B, Jacobson M, Hurwitz B, Sheikh A, Durham S. Allergen injection immunotherapy for seasonal allergic rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(1):CD001936.
 98. Calzada D, Baos S, Cremades L, Cardaba B. New Treatments for Allergy: Advances in Peptide Immunotherapy. *Curr Med Chem*. 2018;25(19):2215-2232. doi: 10.2174/0929867325666171201114353.
 99. Calzada D, Baos S, Cremades-Jimeno L, Cárdbaba B. Immunological Mechanisms in Allergic Diseases and Allergen Tolerance: The Role of Treg Cells. *J Immunol Res*. 2018 Jun 14;2018:6012053. doi: 10.1155/2018/6012053.

100. Campo P, Rondón C, Gould HJ, Barrionuevo E, Gevaert P, Blanca M. Local IgE in non-allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy*. 2015 May;45(5):872-881. doi: 10.1111/cea.12476.
101. Cardona V, Luengo O, Garriga T, Labrador-Horrillo M, Sala-Cunill A, Izquierdo A, et al. Co-factor-enhanced food allergy. *Allergy*. 2012 Oct;67(10):1316-8. doi: 10.1111/j.1398-9995.2012.02877.x..
102. Carr WW, Ratner P, Munzel U, Murray R, Price D, Canonica GW, et al. Comparison of intranasal Azelastine to intranasal fluticasone propionate for symptom control in moderate-to-severe seasonal allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc*. 2012;33:450-8.
103. Carr W, Bernstein J, Lieberman P, Meltzer E, Bachert C, Price D, et al. A novel intranasal therapy of azelastine with fluticasone for the treatment of allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2012 May;129(5):1282-1289.e10. doi: 10.1016/j.jaci.2012.01.077.
104. Caruso M, Cibella F, Emma R, Campagna D, Tringali G, Amaradio MD, et al. Basophil biomarkers as useful predictors for sublingual immunotherapy in allergic rhinitis. *Int Immunopharmacol*. 2018 Jul;60:50-58. doi: 10.1016/j.intimp.2018.04.034..
105. Cheng L, Chen J, Fu Q, He S, Li H, Liu Z, et al. Chinese Society of Allergy Guidelines for Diagnosis and Treatment of Allergic Rhinitis. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2018 Jul;10(4):300-53. doi: 10.4168/aair.2018.10.4.300..
106. Chervinsky P, Nayak A, Rooklin A, Danzig M. Efficacy and safety of desloratadine/pseudoephedrine tablet, 2.5/120 mg two times a day, versus individual components in the treatment of patients with seasonal allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc*. 2005;26(5):391-96.
107. Chicago IL; Garcia AE, Carreon JG, Ramirez E, et al. Randomized clinical trial to evaluate oral dializable leukocyte extracts as immunomodulator

- treatment in atopic dermatitis. Poster session presented at: WAO Symposium on Immunotherapy and Biologics; 2014 Dec 13-4.
108. Chicago, IL; Fabre RA, Pérez TM, Aguilar LD, Rangel MJ, Estrada-García I, et al. Transfer factors as immunotherapy and supplement of chemotherapy in experimental pulmonary tuberculosis. *Clin Exp Immunol*. 2004;136(2):215-23.
 109. Christodoulopoulos P, Cameron L, Durham S, Hamid Q. Molecular pathology of allergic disease, II: upper airway disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;105:211.
 110. Ciprandi G1, Cirillo IG, Vizzaccaro A, Tosca MA. Levocetirizine improves nasal symptoms and airflow in patients with persistent allergic rhinitis. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2005;37(1):25-9.
 111. Cox L, Nelson H, Lockey R, Calabria C, Chacko T, Finegold I, et al. Allergen Immunotherapy: A practice parameter third update. *J Allergy Clin Immunol*. 2011 Jan;127(1 Suppl):S1-55. doi: 10.1016/j.jaci.2010.09.034.
 112. Datta A, Moitra S, Faruk SMO, Das PK, Mondal S, Hazra I, et al. Unravelling the apoptotic mechanisms in T-lymphocytes in an animal model for pollen induced airway allergy and studying the impact of specific immunotherapy. *Immunobiology*. 2019 Mar;224(2):183-195. doi: 10.1016/j.imbio.2018.11.008.
 113. Day J, Carrillo T. Comparison of the efficacy of budesonide and fluticasone propionate aqueous nasal spray for once daily treatment of perennial allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 1998;102:902-8.
 114. Day JH, Briscoe MP, Rafeiro E, Ellis AK, Pettersson E, Akerlund A. Onset of action of intranasal budesonide (Rhinocort aqua) in seasonal allergic rhinitis studied in a controlled exposure model. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;105:489-94.
 115. Day JH, Briscoe MP, Welsh A. Onset of action, efficacy, and safety of a single dose of fexofenadine hydrochloride for ragweed allergy using an

- environmental exposure unit. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1997;79(6):533-40.
116. de Groot H, Brand PL, Fokkens WF, et al. Allergic rhinoconjunctivitis in children. *BMJ.* 2007;335(7627):985-8.
 117. Dhami S, Nurmatov U, Arasi S, Khan T, Asaria M Zaman H, et al. Allergen immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis: A systematic review and metaanalysis. *Allergy.* 2017 Nov;72(11):1597-1631. doi: 10.1111/all.13201.
 118. Dhami S, Nurmatov U, Roberts G, Pfaar O, Muraro A, Ansotegui I et al. Allergen immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis: protocol for a systematic review. *Clin Transl Allergy.* 2016 Mar 22;6:12. doi: 10.1186/s13601-016-0099-6.
 119. Dibildox J. Safety and efficacy of mometasone furoate nasal spray in children with allergic rhinitis: results of recent clinical trials. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;108:54-8.
 120. Douglass J, O'Hehir R. Specific allergen immunotherapy: time for alternatives. *Clin. Exp. Allergy.* 2002;32:1-3.
 121. Dykewicz MS. Rhinitis and sinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111(suppl): S520-9.
 122. Eifan AO, Durham SR. Pathogenesis of rhinitis. *Clin Exp Allergy.* 2016 Sep;46(9):1139-51.
 123. Eifan AO, Durham SR. Pathogenesis of rhinitis. *Clin Exp Allergy.* 2016 Sep;46(9):1139-51. doi: 10.1111/cea.12780.
 124. Erekosima N, Suarez-Cuervo C, Ramanathan M, et al. Effectiveness of subcutaneous immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis and asthma: a systematic review. *Laryngoscope.* 2014;124(3):616-27.
 125. Erin EM, Leaker BR, Zacharasiewicz AS, Higgins LA, Williams TJ, Boyce MJ, et al. Single dose topical corticosteroid inhibits IL-5 and IL13

- in nasal lavage following grass pollen challenge. *Allergy*. 2005;60:1524-29.
126. Estrada-Parra S, Nagaya A, Serrano E, Rodriguez O, Santamaria V, Ondarza R, et al. Comparative study of transfer factor and acyclovir in the treatment of herpes zoster. *Int J Immunopharmacol*. 1998;20(10):521-535.
 127. Evans R. Epidemiology and natural history of asthma, allergic rhinitis, and atopic dermatitis (eczema). In: Middleton E, Reed C, Ellis E, eds. *Allergy: principles and practice*. 4th ed. St Louis, MO: Mosby; 1993:1109-36.
 128. Farhadi M, Barati M, Tabatabaie A, Shekarabi M, Noorbakhsh S, Javadinia S. Th1 and Th2 cytokine gene expression in atopic and nonatopic patients with nasal polyposis. *Ear Nose Throat J*. 2015 Jun;94(6):228-35.
 129. Fernandes SSC, Andrade CR, Alvim CG, Camargos PAM, Ibiapina CDC. Epidemiological trends of allergic diseases in adolescents. *J Bras Pneumol*. 2017 Sep-Oct;43(5):368-372. doi: 10.1590/S1806-37562016000000255.
 130. Fineman SM. The burden of allergic rhinitis: beyond dollars and cents. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2002;88:2-7.
 131. Fiocchi A, Pawankar R, Cuello-Garcia C, Ahn K, Al-Hammadi S, Agarwal A, et al. World Allergy Organization-McMaster University guidelines for allergic disease prevention (GLAD-P): probiotics. *World Allergy Organ J*. 2015 Jan 27;8(1):4. doi: 10.1186/s40413-015-0055-2.
 132. Franco-Molina MA, Mendoza-Gamboa E, Miranda-Hernández D, Zapata-Benavides P, Castillo-León L, Isaza-Brando C, Tamez-Guerra RS, Rodríguez-Padilla C. In vitro effects of bovine dialyzable leukocyte extract (bDLE) in cancer cells. *Cytotherapy*. 2006; 8(4):408-14.
 133. Franco-Molina MA, Mendoza-Gamboa E, Zapata-Benavides P, et al. IMMUNEPOTENT CRP (bovine dialyzable leukocyte extract) adjuvant immunotherapy: a phase I study in non-small cell lung cancer patients. *Cytotherapy*. 2008;10:490-96.

134. Fudenberg HH. Dialyzable transfer factor in the treatment of human osteosarcoma: an analytic review. *Ann NY Acad Sci.* 1976;277(1):545-557.
135. García-Hernández U, Robledo-Avila FH, Alvarez-Jiménez VD, Rodríguez-Cortés O, Wong-Baeza I, Serafín-López J, et al. Dialyzable leukocyte extracts activate TLR-2 on monocytes. *Nat. Prod. Commun.* 2014;9(6):853-56.
136. Gardner LM, Thien FC, Douglass JA, Rolland JM, O'Hehir RE. Induction of T 'regulatory' cells by standardized house dust mite immunotherapy: an increase in CD4+ CD25+ interleukin-10+ T cells expressing peripheral tissue trafficking markers. *Clin Exp Allergy.* 2004 Aug;34(8):1209-19.
137. Gergen PJ, Turkeltaub PC. The association of individual allergen reactivity with respiratory disease in a national sample: data from the second National Health and Nutrition Examination Survey, 1976-80 (NHANES II). *J Allergy Clin Immunol* 1992;90:579-88.
138. Gonyeau MJ, Partisano AM. A clinical review of montelukast in the treatment of seasonal allergic rhinitis. *Formulary.* 2003;38:368-78.
139. Gottlieb AA, Maziarz GA, Tamaki N, Sutcliffe SB. The effects of dialyzable products from human leukocyte extracts on cutaneous delayed-hypersensitivity response. *J Immunol.* 1980 Feb;124(2):885-92.
140. Gottlieb AA. Clinical and immunologic observations in patients with AIDS-related complex treated with IMREG-1. *Int J Immun.* 1991;13:29-32.
141. Gottlieb MS, Zackin RA, Fiala M, Henry DH, Marcel AJ, Combs KL, et al. Response to treatment with the leukocyte-derived immunomodulator IMREG-1 in immunocompromised patients with AIDS-related complex: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med.* 1991;115(2):84-91.

142. Gould HJ, Sutton BJ. IgE in allergy and asthma today. *Nat Rev Immunol*. 2008 Mar;8(3):205-17. doi: 10.1038/nri2273.
143. Greiner AN, Hellings PW, Rotiroti G, Scadding GK. Allergic rhinitis. *Lancet*. 2011 Dec 17;378(9809):2112-22. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60130-X.
144. Guerra S, Sherrill DL, Baldacci S, Carrozzi L, Pistelli F, Di Pede F, et al. Rhinitis is an independent risk factor for developing cough apart from colds among adults. *Allergy* 2005;60:343-9.
145. Haanpää L, Af Ursin P, Nermes M, Kaljonen A, Isolauri E. Association of allergic diseases with children's life satisfaction: population-based study in Finland. *BMJ Open*. 2018 Mar 30;8(3):e019281. doi: 10.1136/bmjopen-2017-019281.
146. Hadden JW. Immunostimulants. *Immunol. Today*.1993;14:275-80.
147. Hampel FC, Ratner PH, Van Bavel J, Amar NJ, Daftary P, Wheeler W, et al. Double-blind, placebo-controlled study of azelastine and fluticasone in a single nasal spray delivery device. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2010 Aug;105(2):168-73. doi: 10.1016/j.anai.2010.06.008.
148. Hellings PW, Fokkens WJ, Akdis C, Bachert C, Cingi C, Dietz de Loos D et al. Uncontrolled allergic rhinitis and chronic rhinosinusitis: where do we stand today? *Allergy*. 2013 Jan;68(1):1-7. doi: 10.1111/all.12040..
149. Hemmings O, Kwok M, McKendry R, Santos AF. Basophil Activation Test: Old and New Applications in Allergy. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2018 Nov 15;18(12):77. doi: 10.1007/s11882-018-0831-5.
150. Herman H. Once-daily administration of intranasal corticosteroids for allergic rhinitis: a comparative review of efficacy, safety, patient preference, and cost. *Am J Rhinol*. 2007;21:70-79.
151. Hoffmans R, Wagemakers A, van Drunen C, Hellings P, Fokkens W. Acute and chronic rhinosinusitis and allergic rhinitis in relation to

- comorbidity, ethnicity and environment. *PLoS One*. 2018 Feb 5;13(2):e0192330. doi: 10.1371/journal.pone.0192330.
152. Homberg TA, Lara RI, Perez-Tapia SM, et al. Dialyzable leukocyte extracts as adjuvant treatment for allergic rhinitis. Poster session presented at: WAO Symposium on Immunotherapy and Biologics; 2014 Dec 13-4.
 153. Hromas J, Vacek A, Hofer M, et al. Hemopoiesis-stimulating effects and enhanced survival of irradiated mice after peroral or intraperitoneal administration of ultrafiltered pig leukocyte extract (UPLE, IMUNOR). *Immunopharmacology Immunotoxicology*. 2002;24(4):651-64.
 154. Jacobsen L. Preventive aspects of specific immunotherapy. *Current Allergy & Clinical Immunology*. 2003;16(3):102-4.
 155. Jahnsen FL, Gran E, Haye R, Brandtzaeg P. Human nasal mucosa contains antigen presenting cells of strikingly different functional phenotypes. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2004;30:31-7.
 156. Jones N. Allergic rhinitis: aetiology, predisposing and risk factors. *Rhinology*. 2004 Jun;42(2):49-56.
 157. Juarez PC. Effect of Transferon as an adjuvant in the treatment of osteosarcoma [in Spanish] [dissertation]. Mexico City: National Polytechnic Institute; 2011.
 158. Jutel M, Agache I, Bonini S, Burks AW, Calderon M, Canonica W et al. International consensus on allergen immunotherapy II: mechanisms, standardization, and pharmacoeconomics. *J Allergy Clin Immunol*. 2016 Feb;137(2):358-68. doi: 10.1016/j.jaci.2015.12.1300.
 159. Jutel M, Agache I, Bonini S, Burks AW, Calderon M, Canonica W, et al. International consensus on allergy immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2015 Sep;136(3):556-68. doi: 10.1016/j.jaci.2015.04.047.
 160. Kaiser HB, Goplan G, Chung W. Loratadine provides early symptom control in seasonal allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc*. 2008;29(6):654-58.

161. Kaiser HB, Naclerio RM, Given J, Toler TN, Ellsworth A, Philpot EE. Fluticasone furoate nasal spray: a single treatment option for the symptoms of seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119:1430-37.
162. Kaliner MA, Berger WE, Ratner PH, Siegel CJ. The efficacy of intranasal antihistamines in the treatment of allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2011;106:6-11.
163. Kaplan MR., Cecilia P. Five-year follow-up on the PAT Study: Specific Immunotherapy and Long-term Prevention of Asthma in Children. *Pediatrics*. 2007;120:148.
164. Karaki M, Akiyama K, Mori N. Efficacy of intranasal steroid spray (mometasone furoate) on treatment of patients with seasonal allergic rhinitis: comparison with oral corticosteroids. *Auris Nasus Larynx*. 2013;40(3):277-81.
165. Kim BJ, Mun SK. Objective measurements using the skin prick test in allergic rhinitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2010 Nov;136(11):1104-6. doi: 10.1001/archoto.2010.185.
166. Kim JM, Lin SY, Suarez-Cuervo C, Chelladurai Y, Ramanathan M, Segal JB, et al. Allergen-specific immunotherapy for pediatric asthma and rhinoconjunctivitis: a systematic review. *Pediatrics*. 2013 Jun;131(6):1155-67. doi: 10.1542/peds.2013-0343..
167. Kirkpatrick C. Transfer factors, identification of conserved sequences in transfer factor molecules. *Mol. Med*. 2000;64:332-41.
168. Krishnaveni M. A review on transfer factor an immune modulator. *Drug Invent Today*. 2013;5(2):153-6.
169. Kristiansen M, Dhami S, Netuveli G, Halken S, Antonella M, Roberts G, et al. Allergen immunotherapy for the prevention of allergy: A systematic review and meta-analysis. *Pediatr Allergy Immunol*. 2017 Feb;28(1):18-29. doi: 10.1111/pai.12661.

170. Lara HH, Ixtepan-Turrent L, Garza-Treviño EN, Badillo-Almaraz JI, Rodriguez-Padilla C. Antiviral mode of action of bovine dialyzable leukocyte extract against human immunodeficiency virus type 1 infection. *BMC Res Notes*. 2011;4(1):474-82.
171. Lawrence HS, Borkowsky W. Transfer factor – current status and future properties. *Biotherapy*. 1996;9:1-5.
172. Lawrence HS. The transfer in humans of delayed skin sensitivity to streptococcal M substance and to tuberculin with disrupted leucocytes. *J. Clin. Invest*. 195;34:219-30.
173. Leynaert B, Bousquet J, Neukirch C, Liard R, Neukirch F. Perennial rhinitis: an independent risk factor for asthma in non atopic subjects: results from the European Community Respiratory Health Survey. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:301-4.
174. Licona-Limon P, Kim LK, Palm NW, Flavell RA. TH2, allergy and group 2 innate lymphoid cells. *Nat Immunol*. 2013;14(6):536–42.
175. Lin SY, Erekosima N, Kim JM, Ramanathan M, Suarez-Cuervo C, Chelladurai Y, et al. Sublingual immunotherapy for the treatment of allergic rhinoconjunctivitis and asthma: a systematic review. *JAMA*. 2013 Mar 27;309(12):1278-88. doi: 10.1001/jama.2013.2049.
176. Lin SY1, Melvin TA, Boss EF, Ishman SL. The association between allergic rhinitis and sleep disordered breathing in children: a systematic review. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2013 Jun;3(6):504-9. doi: 10.1002/alr.21123.
177. Lockey RF, Nicoara-Kasti GL, Theodoropoulos DS, Bukantz SC. Systemic reactions and fatalities associated with allergen immunotherapy. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2001;87(1 suppl 1):47-55.
178. Long A, McFadden C, DeVine D, Chew P, Kupelnick B, Lau J. Management of allergic and non-allergic rhinitis. *Evid Rep Technol Assess (Summ)*. 2002 May;(54):1-6.

179. Maggi E, Vultaggio A, Matucci A. T-cell responses during allergen-specific immunotherapy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2012 Feb;12(1):1-6. doi: 10.1097/ACI.0b013e32834ecc9a.
180. Martinez FD, Holt PG. Role of microbial burden in aetiology of allergy and asthma. *Lancet*. 1999 Sep;354 (suppl 2):SII12-5.
181. Matricardi PM, Kuna P, Panetta V, Wahn U, Narkus A. Subcutaneous immunotherapy and pharmacotherapy in seasonal allergic rhinitis: a comparison based on meta-analyses. *J Allergy Clin Immunol*. 2011 Oct;128(4):791-799.e6. doi: 10.1016/j.jaci.2011.03.049.
182. Matsuda M, Morie Y, Oze H, Doi K, Tsutsumi T, Hamaguchi J, et al. Phenotype analyses of IL-10-producing Foxp3- CD4+ T cells increased by subcutaneous immunotherapy in allergic airway inflammation. *Int Immunopharmacol*. 2018 Aug; 61:297-305. doi: 10.1016/j.intimp.2018.06.014.
183. Meltzer EO, Bukstein DA. The economic impact of allergic rhinitis and current guidelines for treatment. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2011 Feb;106(2 Suppl):S12-6. doi: 10.1016/j.anai.2010.10.014.
184. Melum GR, Farkas L, Scheel C, Van Dieren B, Gran E, et al. A thymic stromal lymphopoietin-responsive dendritic cell subset mediates allergic responses in the upper airway mucosa. *J Allergy Clin Immunol*. 2014 Sep;134(3):613-621.e7. doi: 10.1016/j.jaci.2014.05.010.
185. Min YG. The pathophysiology, diagnosis and treatment of allergic rhinitis. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2010;2(2):65-76.
186. Mir E, Panjabi C, Shah A. Impact of allergic rhinitis in school going children. *Asia Pac Allergy*. 2012;2:93-100.
187. Moffatt MF, Gut IG, Demenais F, Strachan DP, Bouzigon E1, Heath S, et al. A large-scale, consortium based genome wide association study of asthma. *N Engl J Med*. 2010 Sep 23;363(13):1211-1221. doi: 10.1056/NEJMoa0906312.

188. Moffatt MF, Kabesch M, Liang L, Dixon AL, Strachan D, Heath S, et al. Genetic variants regulating ORMDL3 expression contribute to the risk of childhood asthma. *Nature*. 2007;448:470-73.
189. Murphy K, Travers P, Walport M. *Janeway's Immunobiology*. – New York: Garland Science. 2011;888 p.
190. Myles IA, Zhao M, Nardone G, Olano LR, Reckhow JD, Saleem D. CD8+ T cells produce a dialyzable antigen-specific activator of dendritic cells. *J Leukoc Biol*. 2017 Jan;101(1):307-320. doi: 10.1189/jlb.3A0216-082R..
191. Nasser M, Fedorowicz Z, Aljufairi H, McKerrow W. Antihistamines used in addition to topical nasal steroids for intermittent and persistent allergic rhinitis in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Jul 7;(7):CD006989. doi: 10.1002/14651858.
192. Nathan RA. The burden of allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc*. 2007;28:3-9.
193. Nayak A, Langdon RB. Montelukast in the treatment of allergic rhinitis: an evidence-based review. *Drugs*. 2007;67:887-901.
194. Ng KH, Chong D, Wong CK, Ong HT, Lee CY, Lee BW, et al. Central nervous system side effects of first- and second-generation antihistamines in school children with perennial allergic rhinitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled comparative study. *Pediatrics*. 2004;113(2):e116-e121.
195. Nickels AS, Dimov V, Wolf R. Pharmacokinetic evaluation of Olopatadine for the treatment of allergic rhinitis and conjunctivitis. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2011;7:1593-99.
196. Nopp A, Cardell LO, Johansson SG, Oman H. CD-sens: a biological measure of immunological changes stimulated by ASIT. *Allergy*. 2009 May;64(5):811-4.
197. Nouri-Aria KT, Wachholz PA, Francis JN, Jacobson MR, Walker SM, Wilcock LK, et al. Grass pollen immunotherapy induces mucosal and

- peripheral IL-10 responses and blocking IgG activity. *J Immunol.* 2004 Mar 1;172(5):3252-9.
198. O'Garra A, Vieira P. Regulatory T cells and mechanisms of immune system control. *Nat Med.* 2004 Aug;10(8):801-5.
 199. O'Byrne PM, Inman MD, Adelroth E. Reassessing The Th2 cytokine basis of asthma. *Trends Pharmacol. Sci.* 2004;25:244-8.
 200. Ojeda MO1, van't Veer C, Fernández Ortega CB, Araña Rosainz Mde J, Buurman WA. Dialyzable leukocyte extract differentially regulates the production of TNF alpha, IL-6, and IL-8 in bacterial component-activated leukocytes and endothelial cells. *Inflamm Res.* 2005 Feb;54(2):74-81.
 201. Ojeda P, Sastre J, Olaguibel JM, Chivato T. Alergológica 2015: A National Survey on Allergic Diseases in the Adult Spanish Population. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2018 Jun;28(3):151-164. doi: 10.18176/jiaci.0264.
 202. Oppenheimer J, Nelson HS. Skin testing: a survey of allergists. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2006;96(1):19-23.
 203. Orozco T, Solano M, Sandoval G, Vera J, Parra S. Inflammatory mediators in patients with atopic dermatitis after treatment with transfer factor. *Rev Alerg Mex.* 2004 Jul-Aug;51(4):151-4.
 204. Oxford Centre for Evidence-based Medicine. Levels of Evidence and Grades of Recommendation. 2013. <http://www.cebm.net/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/> Last accessed 27 July 2017.
 205. Palomares O, Akdis M, Martín-Fontecha M, Akdis CA Mechanisms of immune regulation in allergic diseases: the role of regulatory T and B cells. *Immunol Rev.* 2017 Jul;278(1):219-236. doi: 10.1111/imr.12555.
 206. Passali D, Cingi C, Staffa P, Passali F, Muluk NB, Bellussi ML. The International Study of the Allergic Rhinitis Survey: outcomes from 4 geographical regions. *Asia Pac Allergy.* 2018 Jan 25;8(1):e7. doi: 10.5415/apallergy.2018.8.e7.

207. Paternoster L, Standl M, Chen CM, Ramasamy A, Bonnelykke K, Duijts L, et al. Meta-analysis of genome-wide association studies identifies three new risk loci for atopic dermatitis. *Nat Genet.* 2012;44:187-192.
208. Patou J, De Smedt H, van Cauwenberge P, Bachert C. Pathophysiology of nasal obstruction and meta-analysis of early and late effects of levocetirizine. *Clin Exp Allergy.* 2006;36:972-81.
209. Payet-Jamroz M, Helm SL, Wu J, Kilmon M, Fakher M, Basalp A, et al. Suppression of IgE responses in CD23-transgenic animals is due to expression of CD23 on lymphoid cells. *J. Immunol.* 2001;166:4863-9.
210. Pedersen PA, Weeke ER. Asthma and allergic rhinitis in the same patients. *Allergy* 1983;38:25-9.
211. Pfaar O, Bachert C, Bufe A, Buhl R, Ebner C, Eng P, et al. Guideline on allergen-specific immunotherapy in IgE-mediated allergic diseases. *Allergo J Int.* 2014;23(8):282-319. doi: 10.1007/s40629-014-0032-2.
212. Pilette C, Jacobson MR, Ratajczak C, Detry B, Banfield G, Van Snick J, Durham SR, Nouri-Aria KT. Aberrant dendritic cell function conditions Th2-cell polarization in allergic rhinitis. *Allergy.* 2013 Mar;68(3):312-21. doi: 10.1111/all.12090.
213. Pilotti V, Mastroilli M, Pizza G, De Vinci C, Busutti L, Palareti A, Gozzetti G, Cavallari A. Transfer factor as an adjuvant to non-small cell lung cancer (NSCLC) therapy. *Biotherapy.* 1996;9:117-21.
214. Pineda B, Estrada-Parra S, Pedraza-Medina B, Rodriguez-Ropon A, Pérez R, Arrieta O. Interstitial transfer factor as adjuvant immunotherapy for experimental glioma. *J Exp Clin Cancer Res.* 2005;24 (4):575-83.
215. Pitsios C, Demoly P, Bilò MB, Gerth van Wijk R, Pfaar O, Sturm GJ, et al. Clinical Contraindications to Allergen Immunotherapy: an EAACI Position Paper. *Allergy.* 2015 Aug;70(8):897-909. doi: 10.1111/all.12638.
216. Pizza G1, De Vinci C, Cuzzocrea D, Menniti D, Aiello E, Maver P, et al. A preliminary report on the use of transfer factor for treating stage D3

- hormone-unresponsive metastatic prostate cancer. *Biotherapy*. 1996;9:123-132.
217. Pizza G, Chiodo F, Colangeli V, Gritti F, Raise E, Fudenberg HH, De Vinci C, Viza D. Preliminary observations using HIV-specific transfer factor in AIDS. *Biotherapy*. 1996;9:41-47.
 218. Pleskow W, Grubbe R, Weiss S, Lutsky B. Efficacy and safety of an extended-release formulation of desloratadine and pseudoephedrine vs the individual components in the treatment of seasonal allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2005;94(3):348-54.
 219. Portelli MA, Hodge E, Sayers I. Genetic risk factors for the development of allergic disease identified by genome wide association. *Clin Exp Allergy*. 2015 Jan;45(1):21-31. doi: 10.1111/cea.12327.
 220. Portnoy J, Kennedy K, Sublett J, Phipatanakul W, Matsui E, Barnes C, et al. Environmental assessment and exposure control: a practice parameter – furry animals. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2012 Apr;108(4):223.e1-15. doi: 10.1016/j.anai.2012.02.015.
 221. Rachelefsky G, Farrar JR. A control model to evaluate pharmacotherapy for allergic rhinitis in children. *JAMA Pediatr*. 2013 Apr;167(4):380-6. doi: 10.1001/jamapediatrics.2013.623.
 222. Radulovic S1, Wilson D, Calderon M, Durham S. Systematic reviews of sublingual immunotherapy (SLIT). *Allergy*. 2011 Jun;66(6):740-52. doi: 10.1111/j.1398-9995.2011.02583.x.
 223. Raise E, Guerra L, Viza D, Pizza G, De Vinci C, Schiattone ML, et al. Preliminary results in HIV-1-infected patients treated with transfer factor (TF) and zidovudine (ZDV). *Biotherapy*. 1996;9:49-54.
 224. Rajakulendran M, Tham EH, Soh JY, Van Bever HP. Novel strategies in immunotherapy for allergic diseases. *Asia Pac Allergy*. 2018 Apr 9;8(2):e14. doi: 10.5415/apallergy.2018.8.e14.

225. Ramadan RA, Morad EA, El-Shabrawy M. T Regulatory Cells Response to Allergen Specific Immunotherapy in Patients with Allergic Airway Diseases: A Prospective Study. *Egypt J Immunol*. 2016 Jun;23(2):51-63.
226. Ramasamy A1, Curjuric I, Coin LJ, Kumar A, McArdle WL, Imboden M, et al. A genome-wide meta-analysis of genetic variants associated with allergic rhinitis and grass sensitization and their interaction with birth order. *J Allergy Clin Immunol*. 2011 Nov;128(5):996-1005. doi: 10.1016/j.jaci.2011.08.030.
227. Robles-Contreras A, Rivera-Mendez E, Vizuet-Garcia L, et al. Dyalizable leukocyte extracts regulate the expression of HBD-2 and LL37 in human limbal epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52(6):1121.
228. Robles-Contreras A1, Vizuet L, Rivera E, Serafin-López J, Estrada-Garcia I, Estrada-Parra S, et al. Down regulation of IL-8 and IL-6 in human limbal epithelial cells cultured with human dialyzable leukocyte extracts. *Rev Alerg Mex*. 2011;58:147-154.
229. Rondón C, Canto G, Blanca M. Local allergic rhinitis: a new entity, characterization and further studies. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2010 Feb;10(1):1-7. doi: 10.1097/ACI.0b013e328334f5fb.
230. Şahin E, Bafaqeeh SA, Güven SG, Çetinkaya EA, Muluk NB, Coşkun ZO, et al. Mechanism of action of allergen immunotherapy. *Am J Rhinol Allergy*. 2016 Sep 1;30(5):1-3. doi: 10.2500/ajra.2016.30.4367.
231. Saltoun CA. Update of efficacy of allergen immunotherapy for allergic rhinitis and asthma. *Allergy Asthma Proc*. 2002;23(6):377-380.
232. Salvadé I, Moi L, Ribí C, Spertini F. Seasonal allergic rhinitis. *Rev Med Suisse*. 2018 Apr 4;14(601):726-30.
233. Schadlich PK, Brecht JG. Economic evaluation of specific immunotherapy versus symptomatic treatment of allergic rhinitis in Germany. *Pharmacoeconomics*. 2000 Jan;17(1):37-52.

234. Schoenwetter WF, Dupclay L Jr, Appajosyula S, Botteman MF, Pashos CL. Economic impact and quality of life burden of allergic rhinitis. *Curr Med Res Opin.* 2004 Mar;20(3):305-17.
235. Scichilone N, Callari A, Augugliaro G, Marchese M, Togias A, Bellia V. The impact of age on prevalence of positive skin prick tests and specific IgE tests. *Respir Med.* 2011 May;105(5):651-8. doi: 10.1016/j.rmed.2010.12.014.
236. Seidman MD, Gurgel RK, Lin SY, Schwartz SR, Baroody FM, Bonner JR, et al. Clinical practice guideline: Allergic rhinitis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2015 Feb;152(1 Suppl):S1-43. doi: 10.1177/0194599814561600.
237. Shamji MH, Durham SR. Mechanisms of allergen immunotherapy for inhaled allergens and predictive biomarkers. *J Allergy Clin Immunol.* 2017 Dec;140(6):1485-1498. doi: 10.1016/j.jaci.2017.10.010.
238. Shreiner A, Huffnagle GB, Noverr MC. The "Microflora Hypothesis" of allergic disease. *Adv Exp Med Biol.* 2008;635:113-34. doi: 10.1007/978-0-387-09550-9_10.
239. Sibbald B, Rink E. Epidemiology of seasonal and perennial rhinitis: clinical presentation and medical history. *Thorax* 1991;46:895-901.
240. Simoens S. The cost-effectiveness of immunotherapy for respiratory allergy: a review. *Allergy.* 2012 Sep;67(9):1087-105. doi: 10.1111/j.1398-9995.2012.02861.x.
241. Skoner DP. Allergic rhinitis: definition, epidemiology, pathophysiology, detection, and diagnosis. *J Allergy Clin Immunol.* 2001 Jul;108(1 Suppl):2-8. doi: 10.1067/mai.2001.115569
242. Soumelis V, Reche PA, Kanzler H, Yuan W, Edward G, Homey B, et al. Human epithelial cells trigger dendritic cell mediated allergic inflammation by producing TSLP. *Nat Immunol.* 2002 Jul;3(7):673-80. Epub 2002 Jun 10. doi: 10.1038/ni805.

243. Steele RW, Myers MG, Vincent MM. Transfer factor for the prevention of varicella-zoster infection in childhood leukemia. *New England J Med.* 1980;303(7):355-59.
244. Suárez-Lorenzo I, Cruz-Niesvaara D, Rodríguez-Gallego C, Rodríguez de Castro F, Carrillo-Díaz T. Epidemiological Study of the Allergic Population in the North of Gran Canaria. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2018 Jun;28(3):212-215. doi: 10.18176/jiaci.0253.
245. Takano K, Kojima T, Go M, Murata M, Ichimiya S, Himi T, et al. HLA-DR- and CD11c-positive dendritic cells penetrate beyond well-developed epithelial tight junctions in human nasal mucosa of allergic rhinitis. *J Histochem Cytochem.* 2005 May;53(5):611-9. doi:10.1369/jhc.4A6539.2005
246. Till SJ, Francis JN, Nouri-Aria K, Durham SR. Mechanisms of immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2004 Jun;113(6):1025-34; quiz 1035. doi: 10.1016/j.jaci.2004.03.024
247. Todkill D, Loveridge P, Elliot AJ, Morbey R, Lusignan S, Edeghere O, Smith G. Socioeconomic and geographical variation in general practitioner consultations for allergic rhinitis in England, 2003-14: an observational study. *BMJ Open.* 2017 Aug 11;7(8):e017038. doi: 10.1136/bmjopen-2017-017038.
248. Tournoy KG, Hove C, Grooten J, Moerloose K, Brusselle GG, Joos GF. Animal models of allergen-induced tolerance in asthma: are T-regulatory-1 cells (Tr-1) the solution for T-helper-2 cells (Th-2) in asthma? *Clin Exp Allergy.* 2006 Jan;36(1):8-20. doi: 10.1111/j.1365-2222.2005.02385.x
249. van Cauwenberge P, Bachert C, Passalacqua G, Bousquet J, Canonica GW, Durham SR, et al. Consensus statement on the treatment of allergic rhinitis. *European Academy of Allergology and Clinical Immunology. Allergy.* 2000 Feb;55(2):116-34. DOI: 10.1034/j.1398-9995.2000.00526.x.

250. van de Veen W, Wirz OF, Globinska A, Akdis M. Novel mechanisms in immune tolerance to allergens during natural allergen exposure and allergen-specific immunotherapy. *Curr Opin Immunol*. 2017 Oct;48:74-81. doi: 10.1016/j.coi.2017.08.012. Epub 2017 Sep 6.
251. van de Veen W. The role of regulatory B cells in allergen immunotherapy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2017 Dec;17(6):447-452. doi: 10.1097/ACI.0000000000000400.
252. Varney VA, Tabbah K, Mavroleon G, Frew AJ. Usefulness of specific immunotherapy in patients with severe perennial allergic rhinitis induced by house dust mite: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Clin Exp Allergy*. 2003 Aug;33(8):1076-82. doi: 10.1046/j.1365-2222.2003.01735.x
253. Vidal L, Palafox D. Transfer factor may provide immunomodulation in cutaneous tuberculosis. Poster session presented at: WAO Symposium on Immunotherapy and Biologics; 2014 Dec 13-4.
254. Viza D1, Lefesvre A, Patrasco M, Phillips J, Hebbrecht N, Laumond G, et al. A preliminary report on three AIDS Patients treated with anti-HIV specific transfer factor. *J Exp Pathol*. 1987 Summer;3(4):653-9.
255. Walker SM, Durham SR, Till SJ, Roberts G, Corrigan CJ, Leech SC, et al. Immunotherapy for allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy*. 2011 Sep;41(9):1177-200. doi: 10.1111/j.1365-2222.2011.03794.x.
256. Wallace DV, Dykewicz MS, Bernstein DI, Blessing-Moore J, Cox L, Khan DA, et al. The diagnosis and management of rhinitis: an updated practice parameter. *J Allergy Clin Immunol*. 2008 Aug;122(2 Suppl):S1-84. doi: 10.1016/j.jaci.2008.06.003.
257. Wambre E, DeLong JH, James EA, LaFond RE, Robinson D, Kwok WW. Differentiation stage determines pathologic and protective allergen-specific CD4+ T-cell outcomes during specific immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2012 Feb; 129(2):544-51, 551.e1-7. doi: 10.1016/j.jaci.2011.08.034. Epub 2011 Oct 5.

258. Wang XY, Ma TT, Wang XY, Zhuang Y, Wang XD, Ning HY, et al. Prevalence of pollen-induced allergic rhinitis with high pollen exposure in grasslands of northern China. *Allergy*. 2018 Jun;73(6):1232-1243. doi: 10.1111/all.13388.
259. Wang DY. Risk factors of allergic rhinitis: genetic or environmental? *Ther Clin Risk Manag*. 2005 Jun;1(2):115-23. doi: 10.2147/tcrm.1.2.115.62907
260. Whitcomb ME, Rocklin RE. Transfer factor therapy in a patient with progressive primary tuberculosis. *Ann Intern Med*. 1973;79(2):161-6.
261. Wie P, Kou W, Zhang C, Kang H, Yao H, Tang X, et al. Genetic variations in interleukin-12B in allergic rhinitis. *Immunol Res*. 2016 Feb;64(1):329-36. doi: 10.1007/s12026-015-8758-6.
262. Wilson DR, Torres LI, Durham SR. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(2):CD002893. doi: 10.1002/14651858.CD002893.
263. Zak-Nejmark J, Nowak A, Malolepszy J. Allergen immunotherapy decreases specific allergen-induced expression of Fas and FasL on CD4+ and CD8+ cells. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2005;15(1):63-8.
264. Zheng R, Wu X, Huang X, Chen Y, Yang Q, Li Y, et al. Gene expression pattern of Treg and TCR V γ subfamily T cells before and after specific immunotherapy in allergic rhinitis. *J Transl Med*. 2014 Jan 25;12:24. doi: 10.1186/1479-5876-12-24. DOI: 10.1186/1479-5876-12-24.
265. Zhong H, Deng X, Song Z, Darsow U, Chen W, Chen S, et al. Immunological changes after ASIT in AD allergen-specific immunotherapy and their potential correlation with clinical response in patients with atopic dermatitis patients sensitized to house dust mite. *J Eur Acad Dermatol Venerol*. 2015 Jul;29(7):1318-24. doi: 10.1111/jdv.12813.
266. Zuberbier T1, Bachert C, Bousquet PJ, Passalacqua G, Walter Canonica G, Merk H, et al. GA² LEN/EAACI pocket guide for allergen-specific immunotherapy for allergic rhinitis and asthma. *Allergy*. 2010 Dec;65(12):1525-30. doi: 10.1111/j.1398-9995.2010.02474.x.

Додаток А

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Корецкая Є.В. Динаміка показників клітинної ланки імунітету під впливом АСІТ на тлі діалізату лейкоцитів ліофілізованого (імодин) у хворих на поліноз // Імунологія та алергологія. Наука і практика. – 2017. – №3-4. – С.12-19. *(Журнал включений до переліку наукових фахових видань України).*
2. Корецкая Є.В. Вплив алерген-специфічної імунотерапії пилковими алергенами на тлі діалізата лейкоцитів ліофілізованого на динаміку показників стану імунної системи хворих на поліноз // Ринологія. – 2017. – №3-4. – С. 49-57. *(Журнал включений до переліку наукових фахових видань України).*
3. Корецкая Є.В. Вплив алерген-специфічної імунотерапії пилковими алергенами на тлі діалізату лейкоцитів ліофілізованого на клінічну симптоматику хворих на поліноз // Журн. вушних, носових і горлових хвороб. – 2018. – №1. – С.68-75. *(Журнал включений до Переліку наукових фахових видань України).*
4. Корецкая Є.В. Динаміка рівня цитокінів під впливом діалізату лейкоцитів ліофілізованого (імодину) на фоні алергоспецифічної імунотерапії (АСІТ) пилковими алергенами у хворих на поліноз // Медичні перспективи. – 2018. – Т. XXIII, №1. – С. 77-82. *(Журнал включений до міжнародних науко-метричних систем РИНЦ, ВИНІТИ, Index Copernicus, Crossref, Ulrich's Periodicals Directory, ResearchBib, HAL, EBSCO, DOAJ, OCLC WorldCat, MJL, Dimensions, OpenDOAR, ProQuest, EZB, CyberLeninka, NLM, BASE, Google Scholar).*

5. Корецкая Е.В. Динамика показателей гуморального иммунитета (IgE, IgG) под влиянием аллерген-специфической иммунотерапии пыльцевыми аллергенами у пациентов с поллинозом на фоне применения диализата лейкоцитов лиофилизированного (иммодина) // Оториноларингология. Восточная Европа. – 2018. – Т. 8, № 4. – С. 371-378. (*Журнал включений до міжнародної бази Ulrich's Periodicals Directory*).
6. Koretskaia I. The dynamics immunological parameters under the influence of a combination of ASIT and dialysate leukocyte lyophilized (Immodin) // Clinical Immunology and Allergology. – 2017. – №1. – С. 9.

АПРОБАЦІЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Науковий симпозіум з міжнародною участю «Різдвяні читання: Харчова алергія – проблема ХХІ століття», 02 – 04 грудня 2015 р., м. Львів, Україна, (форма участі – доповідь).

V-й науково-практична конференція «Актуальні проблеми лікування хворих на хронічне обструктивне захворювання легень», 14 квітня 2016 р., м. Київ, Україна, (форма участі – доповідь).

XV Мартиновський дні імунології, 05 – 07 квітня 2017 р., м. Мартін, Словаччина, (форма участі – тези, доповідь).

III Національний Конгрес з імунології, алергології та імунореабілітації, 17 – 19 квітня 2018 р., м. Дніпро, Україна, (форма участі – доповідь).

Науково-практична конференція з міжнародною участю «Сучасні технології діагностики та лікування в оториноларингології», 14 – 15 травня 2018 р., м. Одеса, Україна, (форма участі – доповідь).

Додаток Б

КОПІ АКТІВ ВПРОВАДЖЕННЯ ЗА РЕЗУЛЬТАТАМИ
ДОСЛІДЖЕННЯ

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Ректор ДЗ «ДМА»
чл-кор НАМН України, д. мед.наук,
професор _____ Перцева Т.О.
« 22 » _____ 09 20 18 р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1. Найменування пропозиції (метод лікування)** "Ефективність діалізату лейкоцитів ліофілізованого (імодину) у хворих на сезонний алергичний риніт."
- 2. Ким і коли запропонований:** Корецкая Є.В., Дитятковська Є.М., Гашинова К.Ю
- 3. Джерело інформації** Koretskaia I. The dynamics immunological parameters under the influence of a combination of ASIT and dialysate leukocyte lyophilized (Immodin) // Clinical immunology. Allergology, – 2017. – №1. – С. 9.
- 4. Де і коли впроваджено.**
Кафедра професійних хвороб та клінічної імунології ДЗ «ДМА» (протокол № 3 від 11.04.18).
- 5. Результати застосування методу** за період з 15.02.17- по 22.06.18 рр.
Впроваджено у навчальний процес на кафедрі професійних хвороб та клінічної імунології ДЗ «ДМА» в лекційному курсі, при проведенні практичних занять зі студентами, інтернами, аспірантами, а також у науково-дослідну роботу кафедри.
- 6. Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації (п.3):**
Впроваджено новітньої інформації щодо удосконалення лікувально-профілактичної допомоги хворим на поліноз на підставі розробки нових схем проведення алерген-специфічної імунотерапії із застосуванням імуномодулятора, що має суттєве значення для клінічної алергології, дає змогу підвищити рівень підготовки студентів, дає приклад методики наукової роботи.
- 7. Зауваження, пропозиції** – рекомендувати впровадження інформації щодо способу проведення алерген-специфічної імунотерапії із застосуванням імуномодулятора в учбовий процес медичних учбових закладів.

Відповідальний за впровадження :

Зав. кафедри професійних
хвороб та клінічної імунології
д.мед.наук, професор



К. Ю. Гашинова

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар

Київської міської клінічної лікарні № 8

Пілецький А. М., д.мед.н., проф.

«26» грудня 2018р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ



1. Найменування пропозиції для впровадження:

Спосіб підвищення ефективності АСІТ на тлі діалізату лейкоцитів ліофілізованого (імодин).

2. Ким і коли запропоновано: КДЦ «Дніпропетровське клінічне об'єднання швидкої медичної допомоги» ДМР» Корецької Є.В.

3. Джерело інформації: Динаміка показників клітинної ланки імунітету під впливом АСІТ на тлі діалізату лейкоцитів ліофілізованого (імодин) у хворих на поліноз // Імунологія та алергологія. Наука і практика. – 2017. – №3-4. – С.12-19.

Вплив алерген-специфічної імунотерапії пилковими алергенами на тлі діалізата лейкоцитів ліофілізованого на динаміку показників стану імунної системи хворих на поліноз // Ринологія. – 2017. – №3-4. – С. 49-57.

4. Де і коли впроваджено: Київська міська клінічна лікарня № 8, міської алергологічний центр – з листопаду 2017 по червень 2018. Загальна кількість досліджень – 38 хворих

5. Які відомості впроваджено до лікувального процесу: показано, що терапія за запропонованою схемою забезпечує більш раннє перемикання імунної системи з Th2 на Th1, що дозволяє досягти клінічного ефекту від проведення даної схеми лікування значно раніше, ніж при проведенні тільки АСІТ.

6. Зауваження, пропозиції: Зауважень немає. Рекомендується до широкого впровадження у практику охорони здоров'я.

Відповідальний за впровадження
Зав. алергологічним відділенням №1
Київської міської клінічної лікарні №8
д.мед.н., проф.

Л.І. Романюк

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар

КЗ «Дніпровське КОШМД»

Корпусенко В.Г.

«28» 12 2018р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження:

Спосіб підвищення ефективності АСИТ на тлі діалізату лейкоцитів ліофілізованого (імодин).

2. Ким і коли запропоновано: КДЦ «Дніпропетровське клінічне об'єднання швидкої медичної допомоги» ДМР» Корецької Є.В.

3. Джерело інформації: Динаміка показників клітинної ланки імунітету під впливом АСИТ на тлі діалізату лейкоцитів ліофілізованого (імодин) у хворих на поліноз // Імунологія та алергологія. Наука і практика. – 2017. – №3-4. – С.12-19.

Вплив алерген-специфічної імунотерапії пилковими алергенами на тлі діалізату лейкоцитів ліофілізованого на динаміку показників стану імунної системи хворих на поліноз // Ринологія. – 2017. – №3-4. – С. 49-57.

4. Де і коли впроваджено: КЗ «Дніпровське КОШМД», регіональний алергологічний центр – з листопаду 2017 по червень 2018. Загальна кількість досліджень – 46 хворих

5. Які відомості впроваджено до лікувального процесу: показано, що діалізат лейкоцитів ліофілізований має виражену інгібуючу дію на активність Th2-клітин вже після першого курсу АСИТ пилковими алергенами, що виявлялось зниженням продукції IL4 на 40,3% ($p < 0,001$). Підвищення продукції INF- γ в 2,4 рази ($p < 0,001$) з одночасним суттєвим зниженням рівня сироваткового IL4 підтверджує здатність застосування препарату імодин вже після першого курсу АСИТ пилковими алергенами перемикає імунну відповідь з Th2 на Th1, що значно та швидко підвищує ефективність цього методу лікування.

6. Зауваження, пропозиції: Зауважень немає. Рекомендується до широкого впровадження у практику охорони здоров'я.

Відповідальний за впровадження
Завідувач регіональним
алергологічним центром,
д.мед.наук, професор



С.М. Дитятковська

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Головний лікар
ДУ «Інститут отоларингології
ім. проф. О.С. Коломійченка
НАМН України»
 _____ **В.Д. Гайдук**
 «20» _____ 20 _____ р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції** (метод лікування) "Ефективність діалізату лейкоцитів ліофілізованого (імодину) у хворих на сезонний алергічний риніт."
2. **Ким і коли запропонований:** Корецкая Є.В., лікар-алерголог КДЦ «Дніпропетровське клінічне об'єднання швидкої медичної допомоги» ДМР» (вул. В. Антоновича 65).
3. **Джерело інформації** Корецкая Е.В. Динамика показателей гуморального иммунитета (IgE, IgG) под влиянием аллерген-специфической иммунотерапии пыльцевыми аллергенами у пациентов с поллинозом на фоне применения диализата лейкоцитов лиофилизированного (имодина) // Оториноларингология. Восточная Европа. – 2018. – Т. 8, № 4. – С. 371-378.
4. **Де і коли впроваджено.** ДУ «Інститут отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка НАМН України», центр алергічних захворювань верхніх дихальних шляхів, січень 2019 – грудень 2019 р. Загальна кількість досліджень – 42 хворих.
5. **Результати застосування методу** показано, що терапія за запропонованою схемою забезпечує вірогідне зниження рівня IgE у сироватці крові і підвищення рівня загального IgG, дозволяє досягти клінічного ефекту від проведення даної схеми лікування вже після першого курсу.
6. **Зауваження, пропозиції** – Зауважень немає. Рекомендується до широкого впровадження у практику охорони здоров'я.

Відповідальний за впровадження :

заступник завідувача Центру
 алергічних захворювань
 верхніх дихальних шляхів, д. мед. н.

І.В. Гогунська

