

**МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ  
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
ІМЕНІ В.Н. КАРАЗІНА**

**НАЗАРЕНКО ГАЛИНА ІВАНІВНА**



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

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

14.03.08 – імунологія та алергологія

**АВТОРЕФЕРАТ**

дисертації на здобуття наукового ступеня  
кандидата медичних наук

Харків – 2021

Дисертацією є кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Робота виконана у Національній медичній академії післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика Міністерства охорони здоров'я України

**Науковий керівник:** доктор медичних наук, професор  
**Кузнєцова Лариса Володимирівна,**  
Національна академія післядипломної освіти  
ім. П. Л. Шупика  
Міністерства охорони здоров'я України,  
м. Київ,  
професор кафедри клінічної, лабораторної  
імунології та алергології.

**Офіційні опоненти:** доктор медичних наук, професор  
**Чернуський В'ячеслав Григорович,**  
Харківський національний університет імені  
В. Н. Каразіна  
Міністерства освіти і науки України,  
завідувач кафедри педіатрії;

доктор медичних наук, професор  
**Солошенко Ельвіра Миколаївна,**  
Державна установа «Інститут дерматології та  
венерології  
Національної академії медичних наук України»  
м. Харків,  
завідувач лабораторії алергології.

Захист відбудеться «25» лютого 2021 року о 13-00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 64.051.33 Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна за адресою: 61022, м. Харків, майдан Свободи, 6, ауд. 580.

З дисертацією можна ознайомитися у Центральній науковій бібліотеці Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна за адресою: 61022, м. Харків, майдан Свободи, 4.

Автореферат розісланий «22» січня 2021 року

Вчений секретар  
спеціалізованої вченої ради



Тетяна ЛЯДОВА

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** У зв'язку з постійним підвищенням кількості алергічних захворювань, а також активацією вірусних інфекцій на фоні різноманітних імуносупресивних факторів, виникає потреба у вивченні змін клініко-імунологічних показників у хворих з atopічними проявами при різних обставинах, зокрема активації вірусної інфекції (Мокроносова М. А., 2015). За останні 10 – 15 років кількість цієї патології в європейських країнах зростає і досягає 20% (Пухлик Б. М., 2002; Драннік Г. М., 2006). Інфікування різними типами герпесвірусів становить 90 – 95 % серед дорослого населення (Дюдюн А. Д., Поліон Н. Н., 2007; Назарова Е. В., Ильина Н. И., 2012; Лядова Т. І., 2018). Вірус герпесу 1 типу (ВПГ-1) паразитує в паравертебральних нервових гангліях і в залежності від стану імунної системи, як загальної так і місцевої, знаходиться в латентній, або персистуючій формі. Перехід латентної ВПГ-1 інфекції у клінічно-маніфестні форми, як правило провокується якими-небудь послаблюючими факторами. Алергічне запалення слизової оболонки та дисбаланс в імунній системі, які притаманні цілорічному алергічному риніту (ЦАР), сприяють активації герпетичної інфекції. Рецидиви інфекції найчастіше проявляються у вигляді лабіального чи назального герпетичного висипу, але можуть виникати і тяжкі стани у вигляді герпетичного енцефаліту. Загострення герпесвірусної інфекції здатно призводити до порушень в імунній системі і розвитку вторинного імунодефіциту. Вірус герпесу багатогранно впливає на імунну систему – гальмує синтез антитіл, ІЛ-12, може викликати апоптоз лімфоцитів, виступити в ролі алергену, а також призвести до аутоімунного процесу чи активації умовно-патогенної флори (Зайков С.В., 2011; Черевко Н. А., 2012; Солошенко Е. М., 2014; Попов М. М., 2020).

Важливим патогенетичним методом лікування алергічних захворювань ІgЕ залежного типу є специфічна імунотерапія винним алергеном. Перспективним методом лікування хворих на герпесвірусну інфекцію є інтерферонотерапія – як замісна, так і за допомогою індукторів синтезу інтерферонів, застосування яких має багато переваг перед введенням екзогенних інтерферонів, оскільки вони стимулюють вироблення власних інтерферонів, що не мають чужорідної антигенності. При цьому їх синтез перебуває під контролем інтерферонів і білків-репресорів організму й не досягає рівня, здатного чинити негативну дію, а також сприяє формуванню стійкої неспецифічної резистентності організму впродовж тривалого часу після їх введення (Попов М. М., 2014; Чернуський В. Г. 2020).

До сьогодні недостатньо вивчені клінічні і патогенетичні, зокрема імунологічні особливості ЦАР, ускладненого герпесвірусною інфекцією першого типу, а також відсутні ефективні засоби терапії цієї патології.

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

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

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

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

#### **Завдання дослідження:**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Вперше доведено, що більш ефективним методом лікування хворих на ЦАР з ЧР ВПГ-1 типу є використання комплексного лікування, з застосуванням АСІТ, імуномодулятору – рибонуклеїнової кислоти та індуктору інтерферону – інозин пранобексу на відміну від ацикловіру, який рекомендується в протоколі лікування ВПГ-1 типу.

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

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

Запропоновано та розроблено додатково на тлі базисної терапії спосіб лікування хворих на ЦАР з ВПГ-1 із сенсibilізацією до грибкових алергенів, який полягає у застосуванні для АСІТ очищених алергенів з вмістом

високоочищеного головного білка плісняви *Alternaria alternata* – Alt a1, імуномодулятора – рибонуклеїнової кислоти (препарат «Нуклекс») та індуктора інтерферону – інозин пранобексу.

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

Отримані автором дані впроваджені в практику роботи Клініки імунології та алергології «Форпост», Національного інституту фтизіатрії і пульмонології імені Ф.Г.Яновського, алергологічного відділення №1 Київської міської клінічної лікарні №8, Української школи молекулярної алергології та імунології, кафедри клінічної, лабораторної імунології та алергології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л.Шупика.

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

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

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

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

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

**Матеріали та методи дослідження.** Для підбору хворих на ЦАР, ускладнений частими рецидивами (ЧР) ВПГ-1, провели анкетування у 3582 хворих на алергічний риніт (АР), які звернулися протягом 2007 – 2015 років у ТОВ «Клініка імунології та алергології «Форпост», за допомогою спеціально розробленої анкети-опитувача. Після анкетування та алерготестування, було відібрано 122 пацієнти на ЦАР середнього ступеня важкості з частими рецидивами ВПГ-1 типу (5-7 разів на рік) та сенсibiliзацією до плісняви Альтернарія (ЦАР з ЧР ВПГ-1) (основна група), та 40 осіб на ЦАР середнього ступеня важкості без рецидивів ВПГ-1 типу, але також з сенсibiliзацією до плісняви Альтернарія (ЦАР БР ВПГ-1) (група порівняння). Серед обстежених було 90 жінок та 72 чоловіки, віком від 18 до 46 років. У дослідження були включені тільки хворі, які сенсibiliзовані до плісняви *Alternaria alternata*, як найбільш численна група. Рецидиви герпесвірусної інфекції у пацієнтів основної групи виникали у вигляді везикул на слизовій носа та червоній каймі губ.

Верифікацію діагнозу ЦАР здійснювали згідно загально прийнятими стандартами діагностики на підставі клінічної картини захворювання, алергологічного анамнезу, даних кількісного визначення алерген-специфічних IgE за допомогою методу імунофлюорисценції (ImmunoCAP, Phadia, Швеція) та шкірного тестування з головним набором аероалергенів (ТОВ «Імунолог», Україна, держреєстрація № 198/10-300200000). Підтвердження персистенції ВПГ-1 у цих хворих проводилось на підставі клінічної картини та лабораторного обстеження (виявлення ДНК ВПГ-1 методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) в зішкрябі з слизової носу або слини, та визначення антитіл IgG до ВПГ-1). Клінічні прояви та ступінь тяжкості проявів інфекції ВПГ-1 у цих хворих оцінювали за частотою рецидивів на рік, за тривалістю рецидивів та тривалістю міжрецидивного періоду.

Пацієнти основної групи були розподілені на дві підгрупи в залежності від характеру терапії: 2А підгрупа отримувала для лікування базисну терапію (БТ), алерген-специфічну імунотерапію (АСІТ), імуномодулятор рибонуклеїнову кислоту (РНК) (препарат «Нуклекс», держреєстрація № UA/5066/01/02) та при загостренні ВПГ-1 типу – індуктор синтезу інтерферону – інозин пранобекс (держреєстрація № UA/6286/01/01) і місцево – ацикловір у вигляді 5% крему (держреєстрація № UA/14085/01/01), а 2Б підгрупа – БТ, АСІТ, РНК та специфічний інгібітор вірусів герпесу – ацикловір (держреєстрація № UA/13373/01/01).

Базисна терапія містила симптоматичну протиалергічну терапію згідно протоколу лікування хворих на ЦАР середнього ступеня тяжкості (Наказ МОЗ України № 432 від 3.07.2006 р) і складалася з прийому інтраназального ГКС мометазону фууроату у дозі 100 мкг на добу у кожний носовий хід протягом 1 місяця в комбінації з антигістамінним препаратом левоцетиризином дегідрохлоридом у дозі 5 мг на добу протягом 2-ох тижнів.

АСІТ проводився з урахуванням усіх діагностичних критеріїв: клінічних, даних алергологічного та сімейного анамнезу, позитивних показників рівня специфічних IgE до головних та мінорних білків алергену, показників рівня триптази та еозинофільного катіонного білку, а також результатів шкіряних прік-тестів до основного набору аероалергенів. АСІТ проводили препаратом очищеного депо – алергену головного білка плісняви *Alternaria alternata* – Alt a1 фармацевтичної компанії «Diater» Іспанія за схемою виробника (табл. 1).

Таблиця 1

**Схема проведення ін'єкційного курсу АСІТ депо препаратом плісняви *Alternaria alternata* - «Alt a1» (ініціююча фаза):**

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

Підтримуюча фаза: протягом 8 місяців по 0,8 мл у концентрації 0,25 мг/мл, підшкірно, один раз на місяць, протягом 9,5 місяців.

Імунокорегуючий препарат «Нуклекс» – рибонуклеїнову кислоту (РНК) призначали в день початку проведення АСІТ по 500 мг 3 рази на день впродовж 7 діб, а потім 250 мг 2 рази на день впродовж 7 діб.

Інозин пранобекс призначали у дозі 50 мг/кг маси тіла (але не більше 4 г на добу) за стандартною схемою 3-4 рази на день впродовж 10 діб у період загострення ВПГ-1 типу.

Ацикловір призначали у дозі 200 мг за стандартною схемою по 1 табл 5 разів на добу впродовж 5 діб у період загострення ВПГ-1, та місцево у вигляді 5% крему 5 разів на день протягом 5 днів.

Ефективність терапії оцінювали за клінічним статусом пацієнтів, нормалізацією імунних показників, рівнем загального і специфічного IgE.

Усім пацієнтам проводили загально-клінічні та імунологічні дослідження до початку лікування, а також після закінчення лікування. Дослідження



проводились в клініко-діагностичній лабораторії ТОВ «Лабораторія «Форпост» номер свідоцтва про атестацію № ПТ – 314/15 від 28.08.2015 на проведення загально-клінічних, гематологічних, біохімічних, імунологічних та цитологічних досліджень.

Загально-клінічні дослідження містили: розгорнутий аналіз крові, який проводився на автоматичному гематологічному аналізаторі «Abacus» з підрахуванням лейкоцитарної формули за допомогою мікроскопа «Олімпус СХ41», Японія та аналіз мазка зі слизової носа, зафарбованого за Попенгеймом, з метою визначення клітинного складу носового секрету. У мазку визначали відсотковий вміст епітеліальних клітин, лімфоцитів, нейтрофілів, еозинофілів, зруйнованих клітин, дентриту.

Імунологічні дослідження містили визначення фенотипічного вмісту лімфоцитів крові та їх функціональної активності, фагоцитарної спроможності нейтрофілів та моноцитів, рівня у сироватці крові загальних IgM, IgG, IgA, IgE, секреторного IgA в слині, специфічних IgE та IgG до Alt a1 (плісняви *Alternaria alternata*), рівня цитокінів ІЛ-4, ІНФ- $\gamma$ , ІЛ-13, ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-10.

Фенотипічний вміст лімфоцитів вивчали методом непрямой імуофлюорисценції на апараті «Becton Dickinson», США, з використанням моноклональних антитіл – анти CD3, CD4, CD8, CD16, CD19 згідно інструкції.

Функціональну активність Т-лімфоцитів вивчали за допомогою реакції бласттрансформації лімфоцитів (РБТЛ) відповідно до рекомендації В. В. Овод, В. К. Позур та ін. У якості мітогену використовували фітогемаглютинін (ФГА) у дозі 10 мкг/мл. Облік реакції проводили морфологічно за відсотком лімфобластів серед лімфоцитів.

Фагоцитарну активність лейкоцитів визначали методом товстої краплі за методом Гостева В. С. у модифікації.

Кисневопродукуючу активність визначали у реакції з нітросинім тетразолам (НСТ-тесті) відповідно до рекомендації Е. У. Пастер та ін.

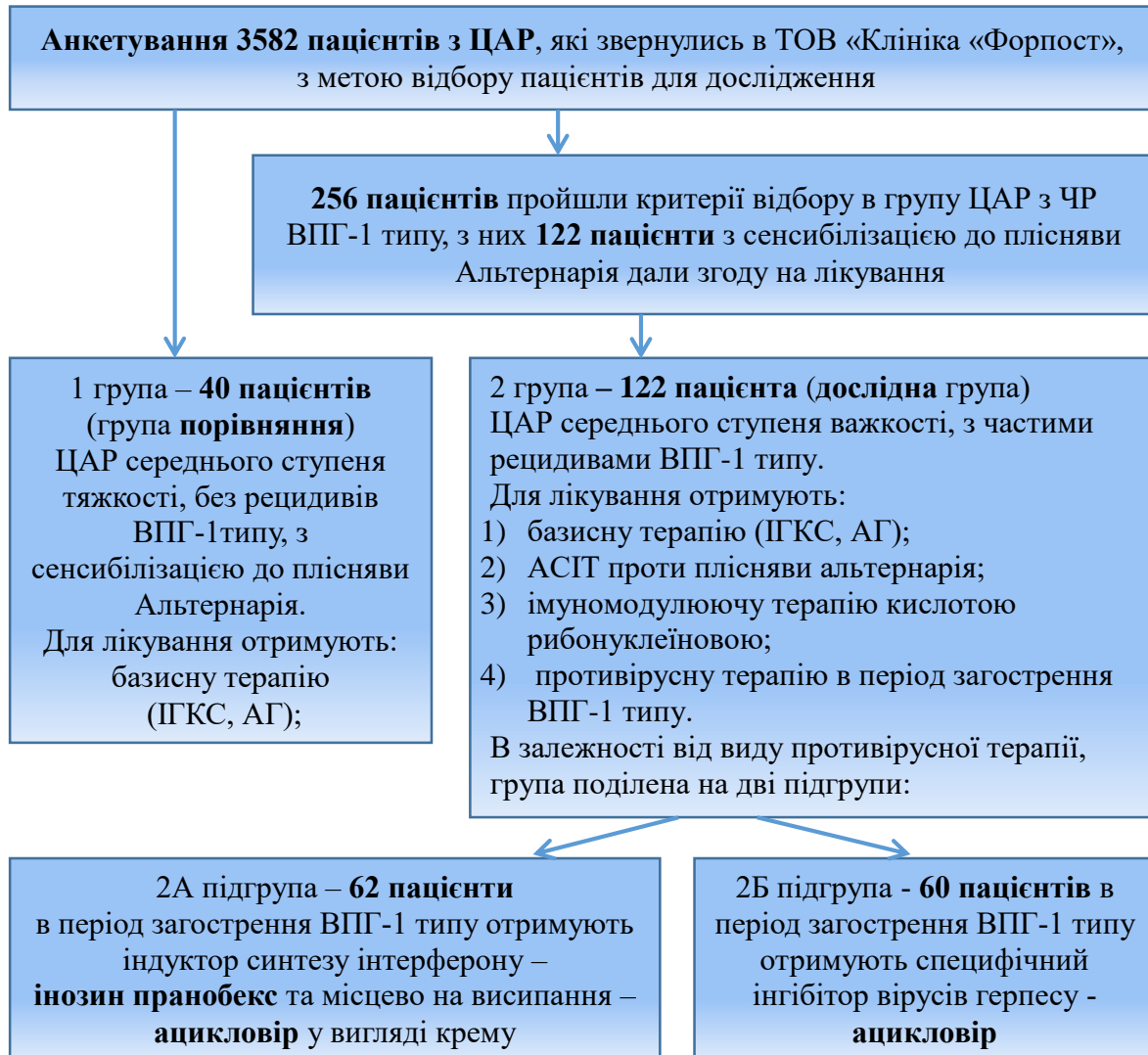
Рівень у сироватці крові загальних IgM, IgG, IgA, IgE вивчали методом ІФА на імуноферментному аналізаторі RT-2100C (Rayto Electronics Inc.), КНР. У дослідженні використовували набори тест-систем фірми «Хема» Росія.

Рівень специфічних IgE та IgG до головного білку плісняви *Alternaria alternata*, досліджували імуофлюорисцентним методом на автоматичному аналізаторі «ImmunoCAP 100» (Phadia), Швеція з використанням реагентів цієї фірми.

Рівень цитокінів у сироватці крові досліджували методом ІФА на аналізаторі RT-2100C (Rayto Electronics Inc.), КНР. Використовували набори реагентів фірми ЗАО «Інтерлейкіни – ІФА Бест» Росія. Результати обраховували у пг/мл.

Результати дослідження обробляли із застосуванням персонального комп'ютера за допомогою статистичного пакету прикладних програм Statistica 6.0 for Windows. Обчислення основних статистичних показників проводили за безпосередніми кількісними даними, отриманими внаслідок досліджень (середнє арифметичне значення – М; стандартна похибка середнього

арифметичного – т). Для оцінки достовірності відмінностей виборок вдавалися до непараметричного методу за критерієм Wilcoxon. Вірогідними вважали відмінності, в яких імовірність статистичної похибки –  $p < 0,05$ . Для оцінки достовірності відмінностей відсоткових показників використовували метод Пірсона (С. Гланц, 1999; А. П. Ремезов и соавт., 2005).

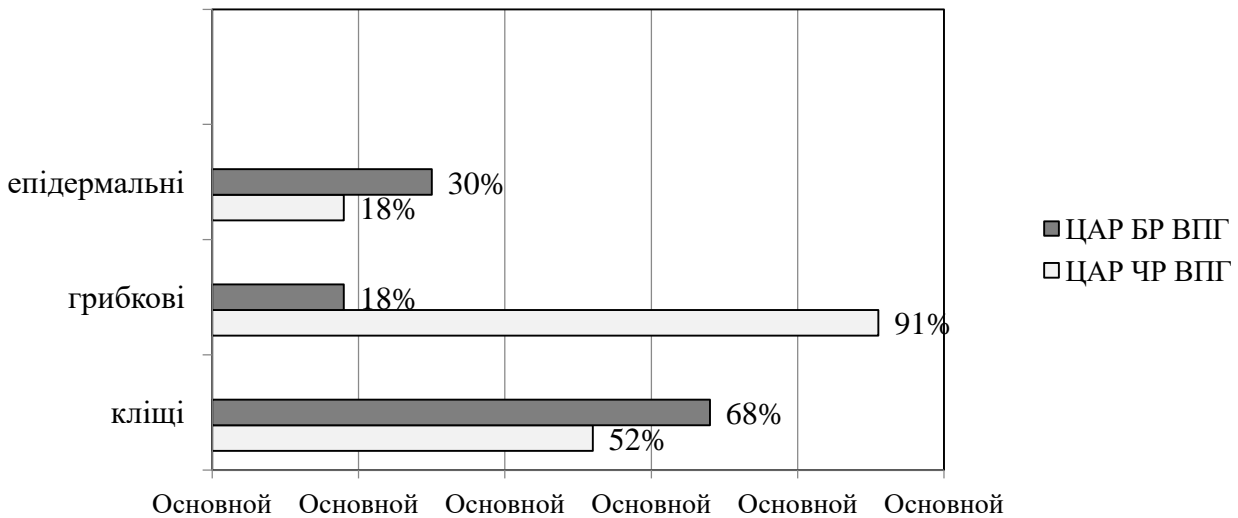


**Рис. 1.** Загальна характеристика пацієнтів та розподіл за групами

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

**Профіль сенсibiliзації хворих на ЦАР.** При визначенні профілю сенсibiliзації хворих на ЦАР було встановлено, що в групі ЦАР з ЧР ВПГ-1 найбільш значимими алергенами були грибкові та кліщі домашнього пилу, частота сенсibiliзації яких складала 91% та 52% відповідно, з них до плісняви роду *Alternaria alternata* – у 86% хворих. У 34% хворих спостерігалась ко-сенсibiliзація до кліщів домашнього пилу та грибів, у 9% хворих виявлено одночасну сенсibiliзацію до кліщів домашнього пилу, грибкових та епідермальних алергенів. Моносенсibiliзація до грибкових алергенів зустрічалась у 47% хворих.

У хворих на ЦАР без ВПГ-1 типу найбільш значимими алергенами були кліщі домашнього пилу (у 68%) та епідермальні алергени (у 30%). Частота сенсibiliзації до грибкових алергенів була значно меншою і виявлена у 18% хворих (рис. 2).



**Рис. 2.** Профіль сенсibiliзації хворих на ЦАР з ЧР ВПГ-1 та БР ВПГ-1 (n=256 та n=3326 відповідно)

У даній групі хворих ко-сенсibiliзація до кліщів домашнього пилу та грибів була виявлена лише у 12% хворих та ко-сенсibiliзація до кліщів і епідермальних алергенів у 23% хворих.

**Клінічні особливості перебігу ЦАР в поєднанні з ВПГ-1.** Вивчення клініко-анамнестичних даних хворих на ЦАР з ЧР ВПГ-1 та без ВПГ-1 типу засвідчило, що для цих груп провідними симптоми були: ринорея (62%, 70% відповідно), приступоподібне чхання (65%, 68% відповідно), свербіння у носовій порожнині (26%, 32% відповідно), добовий ритм проявів з погіршенням в ранковий час (64%, 78% відповідно), сухість носової порожнини (29% проти 25% відповідно), туговухість (18% та 16% відповідно) та у 15% і 12% хворих було відзначено поєднання назальних симптомів з кон'юнктивітом. Також було відзначено, що для хворих дослідної групи (ЦАР з ЧР ВПГ-1) характерною була закладеність носа – 77% хворих проти 65% хворих групи порівняння, виділення назального секрету з кров'яними прожилками (56% хворих проти 22% хворих групи порівняння) та аносмія у 18% хворих, тоді як у групі порівняння ці прояви було зафіксовано лише у 6% хворих. При зовнішньому огляді у хворих на ЦАР з ЧР ВПГ-1 типу виявляли утруднення носового дихання (78%), «алергічний салют» (10%), «алергічні окуляри» (37%), набряклість під очима (19%), постійно відкритий рот (28%). Частота їх виявлення була більшою у порівнянні з групою хворих на ЦАР без рецидивів ВПГ-1. У хворих на ЦАР без ВПГ-1 ці показники відповідно були 59%, 6%, 21%, 11%, 13%. Для хворих дослідної групи більш характерними були збільшення регіонарних лімфатичних вузлів (55% хворих), явища дерматиту біля носа (58% хворих), хейліт (18 хворих), ангулярний

стоматит (16% хворих), проти 38%, 17%, 10% і 8% хворих групи порівняння відповідно. При оцінці стану носового дихання було зафіксовано його погіршення у хворих обох груп (ЦАР з ЧР та БР ВПГ-1).

Погіршення носового дихання найчастіше відбувалося при активному контакті з побутовими алергенами (кліщами побутового пилу, спорами пліснявих грибів, лупою та шерстю домашніх тварин) – в період прибирання помешкання (82%, 78% хворих відповідно), перебуванні в запиленому (91%, 88% хворих відповідно) чи вологому приміщенні (67%, 53% хворих відповідно), при використанні кондиціонера (34%, 32% хворих відповідно), при активній фізичній роботі (76%, 67% хворих відповідно), в осінній період (71%, 67% хворих відповідно). Було відзначено, що у хворих дослідної групи (ЦАР з ЧР ВПГ-1 типу) частіше, ніж в групі порівняння, погіршення носового дихання відбувалося при супутньому захворюванні ГРВІ, що спостерігалось у 95% хворих, при переохолодженні – у 82%, при підвищеній втомі – у 74% хворих, а також у вечірні години у 62% хворих.

Таким чином, характерними клінічними ознаками хворих на ЦАР з ЧР ВПГ-1 типу були – закладеність носа, виділення назального секрету з кров'яними прожилками, аносмія, частіше спостерігалось приєднання інфекційного агенту. Погіршення носового дихання спостерігалось частіше в осінній період, при контакті з хатнім пилом, використанні кондиціонерів та при супутньому захворюванні ГРВІ. При об'єктивному огляді частіше (30% та 20% відповідно), ніж у групі порівняння виявлялась гіпертрофія піднебінних мигдаликів II-III ступеня та гіперплазія регіональних лімфатичних вузлів.

У хворих на ЦАР з ЧР ВПГ-1 спостерігається: низька кількість лейкоцитів та лімфоцитів у периферичній крові та підвищена кількість моноцитів та еозинофілів, у носовому секреті – підвищений вміст зруйнованих клітин, лімфоцитів, еозинофілів, дендриту порівняно з хворими на ЦАР без ВПГ-1.

#### **Імунологічні особливості перебігу ЦАР з ЧР ВПГ-1.**

При вивченні гуморальної ланки імунітету хворих на ЦАР з ЧР ВПГ-1 виявлено низку відмінностей у порівнянні з даними групи хворих без ВПГ-1. Зміни в гуморальній ланці імунітету у групі хворих на ЦАР з ВПГ-1 характеризувалися вірогідним підвищенням концентрації IgM в 1,76 разів і зниженням концентрації загального IgA в сироватці крові та секреторного IgA в слині в 0,8 разів.

У хворих на ЦАР без ВПГ-1, навпроти, відзначалось зростання рівня загального IgA в 1,26 разів, а рівні загальних IgM та IgG у сироватці крові, та секреторного IgA в слині – були у межах норми. При вивченні рівнів загального IgE та специфічного IgE до Alt a1 було встановлено, що у хворих на ЦАР з ВПГ-1 рівень загального IgE був у 5,4 рази вищим порівняно з контрольною групою осіб, а рівень специфічного IgE до Alt a1 дорівнював  $53,4 \pm 4,1$  KU/L.

У хворих на ЦАР без ВПГ-1 рівень загального IgE був у 7,8 разів вище у порівнянні з групою контрольних осіб, а рівень специфічного IgE до Alt a1 дорівнював  $41,9 \pm 4,1$  KU/L. Звертає увагу, що рівень специфічного IgE у хворих на ЦАР з ВПГ-1 був достовірно вищий, ніж у хворих на ЦАР без ВПГ-1 (табл. 2).

Таблиця 2

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

| Показники  | ЦАР з ВПГ-1<br>n=122       | ЦАР без ВПГ-1<br>n=40   | Контрольна група<br>n=28 |
|--|----------------------------|-------------------------|--------------------------|
| Ig A, г/л  | 1,6±0,1 <sup>*,**</sup>    | 2,4±0,2 <sup>*,**</sup> | 1,9±0,1                  |
| Ig M, г/л  | 3,7±0,6 <sup>*,**</sup>    | 1,9±0,2                 | 2,1±0,2                  |
| Ig G, г/л  | 16,4±0,7 <sup>*</sup>      | 14,6±1,2                | 14,1±0,9                 |
| Секреторний sIgA в слині, мкг/мл                               | 126,8±10,4 <sup>*</sup>    | 151,9±11,1              | 156,5±4,5                |
| Загальний IgE, МО/мл   | 244,9±20,1 <sup>*,**</sup> | 354,2±10,2 <sup>*</sup> | 43,6±10,8                |
| Специфічний IgE до Alta1(з <i>Alternaria alternata</i> ), КУ/L | 53,4±4,1 <sup>*,**</sup>   | 41,9±4,1 <sup>*</sup>   | 0,1±0,01                 |
| ЕКБ, мкг/мл  | 30,5±2,8 <sup>*,**</sup>   | 17,5±2,2 <sup>*</sup>   | 7,3±4,6                  |

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

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

При вивченні рівня ЕКБ у сироватці крові було встановлено, що у групі хворих на ЦАР із ВПГ-1 його рівень був у 4,1 рази вищим у порівнянні з контрольною групою осіб і у 1,8 рази вищим ніж у хворих на ЦАР без ВПГ-1, що свідчить про більш виражену активність еозинофілів у пацієнтів дослідної групи.

У фенотиповому складі лімфоцитів периферичної крові хворих на ЦАР з ВПГ-1 відбувалось достовірне зниження абсолютної та відносної кількості лімфоцитів в 1,7 разів та 1,38 разів відповідно, а також зниження абсолютної кількості CD8<sup>+</sup>-клітин в 2,4 рази та зниження відносної кількості НК-клітин в 1,2 рази.

Поряд з цим достовірних змін у відносній кількості CD3<sup>+</sup>-клітин, CD4<sup>+</sup>-клітин, CD19<sup>+</sup>-клітин у цих хворих не спостерігалось. Вивчення Т-лімфоцитів у РБТ засвідчило зниження їх бласттрансформуючого потенціалу на 19,6% у порівнянні з показниками контрольної групи осіб.

У хворих на ЦАР без ВПГ-1 у периферичній крові спостерігалась тенденція до підвищення відносної та абсолютної кількості CD3<sup>+</sup>- та CD4<sup>+</sup>-клітин, а рівні CD8<sup>+</sup>-, CD16<sup>+</sup>-, CD19<sup>+</sup>-клітин та бласттрансформуюча активність Т-клітин на ФГА були на рівні осіб контрольної групи (табл. 3).

Таблиця 3

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

| Показники                   | ЦАР з ВПГ-1<br>n=122     | ЦАР без ВПГ-1<br>n=40 | Контрольна група<br>n=28 |
|-----------------------------|--------------------------|-----------------------|--------------------------|
| Лімфоцити, $\times 10^9$ /л | 1,23±0,2 <sup>*,**</sup> | 2,5±0,2 <sup>**</sup> | 2,1±0,2                  |

|  |                          |          |          |
|--|--------------------------|----------|----------|
| CD3 <sup>+</sup> - кл., %                | 70,9±2,0                 | 74,5±2,1 | 72,5±2,1 |
| CD4 <sup>+</sup> - кл., %                | 39,7±5,6                 | 44,9±1,6 | 42,2±1,8 |
| CD8 <sup>+</sup> - кл., %                | 18,6±0,9 <sup>*,**</sup> | 24,9±1,1 | 25,8±1,1 |
| CD16 <sup>+</sup> -кл., %                | 10,6±0,8 <sup>*,**</sup> | 13,9±1,0 | 13,1±0,9 |
| CD19 <sup>+</sup> -кл., %                | 12,7±1,2                 | 12,8±1,1 | 11,7±0,8 |
| CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup> -кл.  | 2,1±0,2 <sup>*</sup>     | 1,8±0,2  | 1,6±0,1  |
| CD3 <sup>+</sup> /CD19 <sup>+</sup> -кл. | 5,5±0,4                  | 5,8±0,4  | 6,1±0,5  |
| РБТЛ сп., %                              | 12,3±1,3 <sup>*,**</sup> | 8,9±1,0  | 7,3±0,9  |
| РБТЛ стимул. ФГА, %                      | 50,1±3,9 <sup>*,**</sup> | 62,3±4,5 | 60,8±3,8 |

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

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

Вивчення функціональної активності лейкоцитів (нейтрофілів, моноцитів) крові засвідчило, що вона у хворих на ЦАР з ВПГ значно нижча, ніж у осіб контрольної групи (табл. 4).

Таблиця 4

**Фагоцитарна активність лейкоцитів крові хворих на ЦАР**

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

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

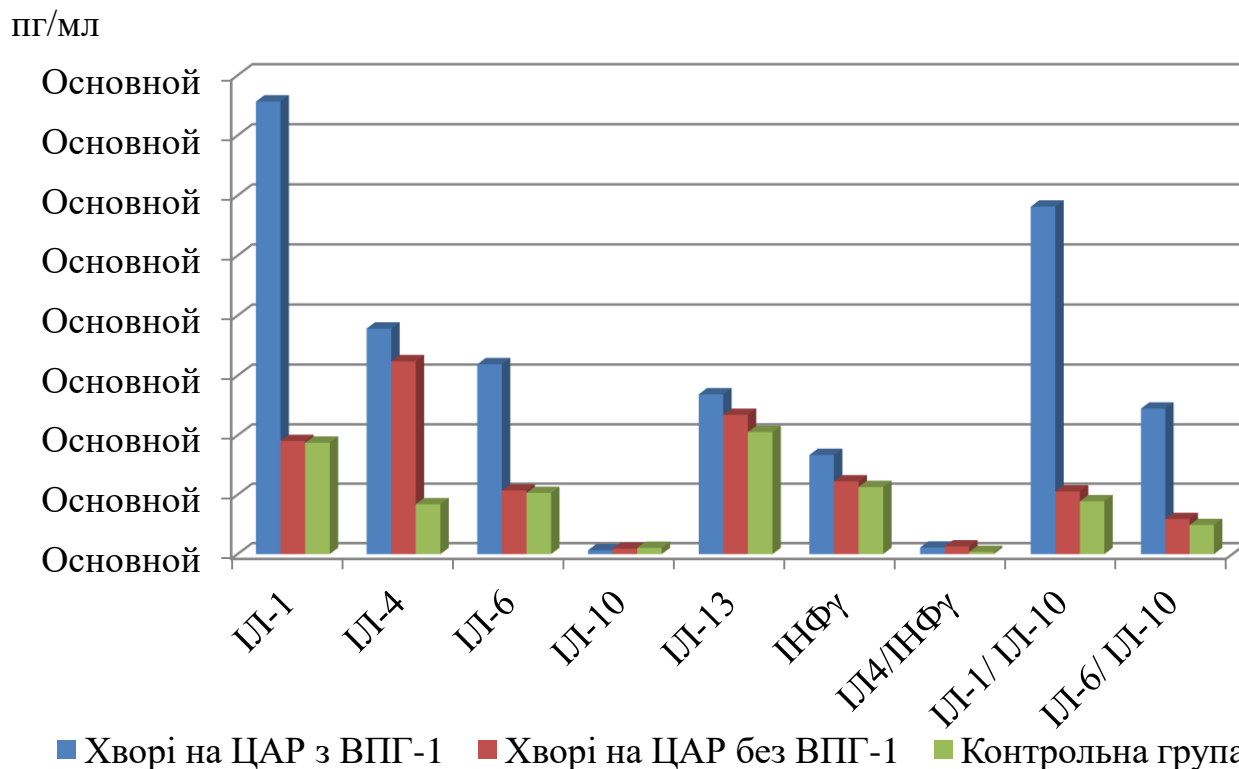
\*\* -  $p < 0,05$  між показниками хворих з ВПГ-1 та без ВПГ-1.

Так, ФЧ було знижено на 26,2%, ФІ – на 47,4%, ст. НСТ-тест на 32,4%, метаболічний резерв клітин (ст. НСТ/сп. НСТ) – на 41,7%, біоцидність фагоцитів – у 2,4 рази. У хворих на ЦАР без ВПГ-1 спостерігалось зниження ФЧ на 13,1 %, ФІ – на 24,4%, ст. НСТ-теста на 14%, індексу ст. НСТ/сп. НСТ на 20,9%, БЦ – у 2,8 разів.

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

У цитокиновій мережі хворих на ЦАР з ВПГ-1 типу спостерігалось зрушення балансу між про- та протизапальними цитокинами в бік прозапальних цитокинів. Рівень ІЛ-1 у цих хворих зріс у 4,0 рази, ІЛ-6 – у 3,1 рази, а ІЛ-10 – навпроти знизився у 1,6 разів. У хворих на ЦАР без ВПГ-1 суттєвих зрушень серед цих цитокинів не відбувалось.

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



**Рис. 3.** Рівень цитокінів у сироватці крові хворих на ЦАР.

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

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

Перебіг ЦАР відбувається на тлі пізньої фази алергічного запалення, яка характеризується інтенсивною міграцією Т-лімфоцитів, базофілів та еозинофілів у слизову носу та дією їх медіаторів запалення.

У хворих на ЦАР з ВПГ-1 на відміну від хворих на ЦАР без ВПГ-1 спостерігаються також зміни у Т-системі імунітету, зниження кількості CD8<sup>+</sup>- та CD16<sup>+</sup>-клітин у периферичній крові, зниження функціональної активності загального пулу Т-лімфоцитів. У цитокіновій мережі спостерігається підвищення рівня прозапальних цитокінів ІЛ-1, ІЛ-6 та ІНФγ і порушення балансу між про- та протизапальними цитокінами ІЛ-1/ІЛ-10, ІЛ-6/ІЛ-10.

**Вплив комплексної імунотерапії на імунний статус хворих на ЦАР з ЧР ВПГ-1 та імунні порушення.** Ефективність корекції імунних порушень у

хворих на ЦАР з ЧР ВПГ-1 була оцінена за рівнем загального IgE та специфічного IgE до головного білка плісняви *Alternaria alternata* – Alt a1, появи у крові хворих блокуючих специфічних IgG антитіл до Alt a1, нормалізації показників у клітинній, гуморальній, фагоцитарній ланках імунітету та у цитокіновій мережі.

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

Було встановлено, що у групі порівняння під впливом базисної терапії, показники рівня загального IgE та специфічного IgE до Alt a1 майже не змінилися і становили – 368,4±9,4 МО/мл (до лікування – 354,2±10,2 МО/мл) та 38,6±3,7 КУ/Л (до лікування – 41,9±4,1 КУ/Л) відповідно. Також у цій групі хворих не відбувалося в повній мірі нормалізації клінічного стану, а при відміні базисної терапії симптоми ЦАР поверталися знову.

В обох дослідних групах пацієнтів: 2А та 2Б, під впливом проведеної комплексної імунотерапії рівень загального IgE та специфічного IgE до Alt a1 значно знизився, але у групі 2А в більшій мірі, ніж у групі 2Б (табл. 5). У групі 2А їх рівень знизився до значень осіб контрольної групи і, відповідно, становив 58,0±9,5 МО/мл (контр. група – 43,6±10,8 МО/мл) та 1,6±0,2 КУ/Л (контр. група <0,35 КУ/Л). У групі 2Б загальний IgE знизився до 90,1±13,4 МО/мл, специфічний IgE до Alt a1 – до 5,6±0,6 КУ/Л. До початку проведення терапії, у дослідній групі рівень загального IgE та специфічного IgE до Alt a1, відповідно, становив 244,8±20,1 МО/мл та 53,4±4,1 КУ/Л.

У обох групах пацієнтів 2А та 2Б спостерігалась поява блокуючих специфічних IgG антитіл до Alt a1. У групі 2А їх рівень складав 7,5±0,8 мг/л, у групі 2Б – 4,9±0,5 мг/л. Під впливом імунотерапії в обох дослідних групах підвищився рівень загального IgА в крові в 1,18 разів та секреторного IgА в слині в 1,15 разів, який до початку проведення терапії був достовірно нижчим за норму.

Також під впливом проведеної імунотерапії в обох групах пацієнтів 2А і 2Б нормалізувався рівень загального IgМ, який до лікування складав 3,7±0,6 г/л, а після лікування у групі 2А – 2,3±0,2 г/л та у групі 2Б – 2,8±0,2 г/л відповідно, у контр. групі 2,1±0,2 г/л. Достовірних змін у рівні загального IgG в обох дослідних групах не відбувалось (табл. 5).

Таблиця 5

**Рівень загальних IgА, IgМ, IgG, IgЕ, секреторного IgА, ЕКБ та специфічних IgЕ, IgG до Alt a1 у хворих на ЦАР з ЧР ВПГ-1 типу до та після імунотерапії**

| Показники          | БТ + РНК + АСІТ + інозин пранобекс (група 2А) (n=62) | БТ + РНК + АСІТ + ацикловір (група 2Б) (n=60) | Контрольна група (n=28) |
|--------------------|--|---|-------------------------|
| Загальний IgА, г/л | 1,6±0,1*   | 1,6±0,1*                                      | 1,9±0,1                 |



|   |  |   |           |
|---|--|---|-----------|
|   | 1,9±0,1**                                | 1,8±0,1                                     |           |
| Загальний IgM, г/л                        | $\frac{3,7\pm0,6^*}{2,3\pm0,2^{**}}$     | $\frac{3,7\pm0,6^*}{2,8\pm0,2^*}$           | 2,1±0,2   |
| Загальний IgG, г/л                        | $\frac{16,4\pm0,7^*}{16,8\pm1,0}$        | $\frac{16,4\pm0,7^*}{16,5\pm1,3}$           | 14,1±0,9  |
| Загальний IgE, МО/мл                      | $\frac{244,9\pm20,1^*}{58,0\pm9,5^{**}}$ | $\frac{244,9\pm20,1^*}{90,1\pm13,4^{*,**}}$ | 43,6±10,8 |
| Секреторний IgA, мкг/мл                   | $\frac{126,8\pm10,4^*}{146,4\pm2,5^*}$   | $\frac{126,8\pm10,4^*}{145,5\pm3,2^*}$      | 156,5±4,5 |
| Специфічний IgЕдо Alta1, KU/L(<0,35 KU/L) | $\frac{53,4\pm4,1^*}{1,6\pm0,2^{*,**}}$  | $\frac{53,4\pm4,1^*}{5,6\pm0,6^{*,**}}$     | 0,1±0,01  |
| Специфічний IgG до Alta1, мг/л            | $\frac{0}{7,5\pm0,8}$                    | $\frac{0}{4,9\pm0,5}$                       | 0         |
| ЕКБ, мкг/мл                               | $\frac{30,5\pm2,8^*}{15,8\pm1,2^{**}}$   | $\frac{30,5\pm2,8^*}{16,2\pm0,8^{**}}$      | 7,3±4,6   |

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

Також під впливом проведеної імунотерапії в обох групах пацієнтів 2А і 2Б спостерігалась тенденція до нормалізації рівня ЕКБ, який до лікування складав  $30,5\pm2,8$  мкг/мл, а після лікування у групі 2А –  $15,8\pm1,2$  мкг/мл та у групі 2Б –  $16,2\pm0,8$  мкг/мл відповідно, а в контрольній групі –  $7,3\pm4,6$  мкг/мл.

У лімфоцитарному вмісті лейкоцитів крові під впливом імунотерапії відбувались значні зміни у хворих 2А групи і не спостерігалось будь-яких достовірних змін у групі 2Б (табл. 6). У групі хворих, які отримували в комплексній терапії інозин пранобекс достовірно зростали відносна та абсолютна кількість  $CD8^+$ -кл.,  $CD16^+$ -кл., підвищувалась проліферативна здатність лімфоцитів до показників осіб контрольної групи ( $p < 0,05$ ). Відносна кількість  $CD8^+$ -кл. зросла у 1,4 рази,  $CD16^+$ -кл. – у 1,3 рази, бласттрансформуюча здатність – у 1,2 рази. У хворих відбувалась нормалізація співвідношення  $CD4^+/CD8^+$ -кл. До проведення терапії цей показник складав  $2,1\pm0,2$ , після проведення терапії –  $1,6\pm0,1$ . У осіб контрольної групи він дорівнював  $1,6\pm0,1$ .

Таблиця 6

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

| Показники                         | БТ + РНК + АСІТ + інозин пранобекс (група 2А) (n=62) | БТ + РНК + АСІТ + ацикловір (група 2Б) (n=60) | Контрольна група (n=28) |
|-----------------------------------|--|---|-------------------------|
| Лімфоцити, $\times 10^9/\text{л}$ | $1,23\pm0,2^*$                                       | $1,23\pm0,2^*$                                | 2,1±0,2                 |

|   |  |  |                |
|---|--|--|----------------|
|   | $2,7 \pm 0,2^{*,**}$                       | $1,9 \pm 0,2^{**}$                         |                |
| CD3 <sup>+</sup> - кл., %                 | $\frac{70,9 \pm 2,0}{73,4 \pm 2,1}$        | $\frac{70,9 \pm 2,0}{71,0 \pm 2,1}$        | $72,5 \pm 2,1$ |
| CD4 <sup>+</sup> - кл., %                 | $\frac{39,7 \pm 5,6}{43,1 \pm 1,8}$        | $\frac{39,7 \pm 5,6}{40,4 \pm 1,7}$        | $42,2 \pm 1,8$ |
| CD8 <sup>+</sup> - кл., %                 | $\frac{18,6 \pm 0,9^*}{25,9 \pm 1,4^{**}}$ | $\frac{18,6 \pm 0,9^*}{20,5 \pm 1,3^{**}}$ | $25,8 \pm 1,1$ |
| CD16 <sup>+</sup> - кл., %                | $\frac{10,6 \pm 0,8^*}{13,7 \pm 1,1^{**}}$ | $\frac{10,6 \pm 0,8^*}{10,3 \pm 1,1^*}$    | $13,1 \pm 0,9$ |
| CD19 <sup>+</sup> - кл., %                | $\frac{12,7 \pm 1,2}{12,5 \pm 0,3}$        | $\frac{12,7 \pm 1,2}{11,8 \pm 0,3}$        | $11,7 \pm 0,8$ |
| CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup> - кл.  | $\frac{2,1 \pm 0,2^*}{1,6 \pm 0,1^{**}}$   | $\frac{2,1 \pm 0,2^*}{1,9 \pm 0,1^{*,**}}$ | $1,6 \pm 0,1$  |
| CD3 <sup>+</sup> /CD19 <sup>+</sup> - кл. | $\frac{5,5 \pm 0,5}{5,6 \pm 0,5}$          | $\frac{5,5 \pm 0,5}{5,4 \pm 0,5}$          | $6,1 \pm 0,5$  |
| РБТЛ спонт., %                            | $\frac{12,3 \pm 1,3^*}{8,1 \pm 0,9^{**}}$  | $\frac{12,3 \pm 1,3^*}{8,4 \pm 0,9^{**}}$  | $7,3 \pm 0,9$  |
| РБТЛ стимул. ФГА, %                       | $\frac{50,1 \pm 3,9^*}{55,4 \pm 2,2}$      | $\frac{50,1 \pm 3,9^*}{61,1 \pm 1,9^{**}}$ | $60,8 \pm 3,8$ |

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

В обох групах пацієнтів спостерігалось зростання відносної та абсолютної кількості лімфоцитів. У групі 2А кількість лімфоцитів зросла до  $2,1 \pm 0,2$  г/л, у групі 2Б – до  $1,9 \pm 0,2$  г/л. У осіб контрольної групи цей показник дорівнював  $2,1 \pm 0,2$  г/л.

Під впливом запропонованої терапії у хворих на ЦАР з ЧР ВПГ-1, які отримували інозин пранобекс нормалізувались усі показники фагоцитарної активності лейкоцитів крові. Відновлювались показники ФЧ (зростання становило 1,35 разів), ФІ (зростання у 1,39 разів), ст. НСТ-теста (зростав у 1,58 разів), БЦ (зростав у 3,6 разів). Метаболічний резерв фагоцитів зріс до рівня осіб контрольної групи (табл. 7).

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

Таблиця 7

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

| Показники  | БТ + РНК + АСІТ+ інозин пранобекс (група 2А) (n=62) | БТ + РНК + АСІТ + ацикловір (група 2Б) (n=60) | Контрольна група (n=28) |
|--|---|---|-------------------------|
| ФЧ, %  | $\frac{53,1 \pm 4,1^*}{71,9 \pm 4,2^{**}}$          | $\frac{53,1 \pm 4,1^*}{64,5 \pm 4,0^{**}}$    | 71,2 ± 4,5              |
| ФІ   | $\frac{2,0 \pm 0,2^*}{3,9 \pm 0,4^{**}}$            | $\frac{2,0 \pm 0,2^*}{2,8 \pm 0,3^{*,**}}$    | 3,7 ± 0,4               |
| НСТ спонтанний, %                                | $\frac{9,3 \pm 0,8}{8,7 \pm 0,8}$                   | $\frac{9,3 \pm 0,8}{8,9 \pm 0,8}$             | 8,3 ± 0,7               |
| НСТ стимульований, %                             | $\frac{13,6 \pm 1,1^*}{21,5 \pm 2,1^*}$             | $\frac{13,6 \pm 1,1^*}{18,9 \pm 1,9^*}$       | 20,1 ± 2,0              |
| Індекс НСТ ст./сп.                               | $\frac{1,4 \pm 0,1^*}{2,4 \pm 0,2^{**}}$            | $\frac{1,4 \pm 0,1^*}{1,9 \pm 0,1^{*,**}}$    | 2,4 ± 0,2               |
| Число мікробів, які вижили після фагоцитозу (БЦ) | $\frac{11,5 \pm 1,3^*}{3,1 \pm 0,3^{**}}$           | $\frac{11,5 \pm 1,3^*}{5,4 \pm 0,6^{*,**}}$   | 2,7 ± 0,3               |

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

У хворих, які отримували інозин пранобекс, відбувалось підвищення рівня ІНФγ у 1,47 разів та зниження рівня ІЛ-4 та ІЛ-13 відповідно у 4,1 та 1,29 разів до значень осіб контрольної групи ( $p < 0,05$ ). У хворих, які отримували ацикловір, рівень ІНФγ не змінювався, а рівень ІЛ-4 та ІЛ-13 зменшувався у розмірах значно нижчих, ніж у хворих, що отримували інозин пранобекс. Рівень ІЛ-4 зменшувався у 2,39 разів, ІЛ-13 – у 1,16 разів (табл. 8).

У хворих обох груп відбувалось достовірне зниження прозапальних цитокінів ІЛ-1 та ІЛ-6 та зростання протизапального цитокіну ІЛ-10. У хворих відновлювався баланс між про- та протизапальними цитокінами ІЛ-1/ІЛ-10, ІЛ-6/ІЛ-10 (табл. 8).

Таблиця 8

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

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

|            |  |  |             |
|------------|--|--|-------------|
| ІЛ-6       | $\frac{63,8 \pm 6,5^*}{21,1 \pm 1,8^{**}}$   | $\frac{63,8 \pm 6,5^*}{28,4 \pm 3,1^{*,**}}$   | 20,6 ± 2,3  |
| ІЛ-10      | $\frac{1,3 \pm 0,14^*}{1,9 \pm 0,11^{**}}$   | $\frac{1,3 \pm 0,14^*}{1,6 \pm 0,1^{**}}$      | 2,1 ± 0,16  |
| ІЛ-13      | $\frac{53,8 \pm 2,6^*}{41,4 \pm 1,6^{**}}$   | $\frac{53,8 \pm 2,6^*}{46,1 \pm 1,7^{**}}$     | 41,1 ± 2,3  |
| ІНФγ       | $\frac{33,4 \pm 3,9^*}{48,9 \pm 4,5}$        | $\frac{33,4 \pm 3,9^*}{31,5 \pm 4,1}$          | 22,6 ± 2,0  |
| ІЛ4/ІНФγ   | $\frac{2,2 \pm 0,2^*}{0,37 \pm 0,03^{*,**}}$ | $\frac{2,2 \pm 0,2^*}{1,00 \pm 0,11^{*,**}}$   | 0,74 ± 0,08 |
| ІЛ-1/ІЛ-10 | $\frac{116,3 \pm 12,6^*}{20,0 \pm 1,5^{**}}$ | $\frac{116,0 \pm 12,5^*}{26,2 \pm 2,8^{*,**}}$ | 17,8 ± 1,8  |
| ІЛ-6/ІЛ-10 | $\frac{49,0 \pm 5,1^*}{11,1 \pm 1,1^{**}}$   | $\frac{49,1 \pm 5,2^*}{14,9 \pm 1,6^{*,**}}$   | 9,8 ± 0,9   |

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

Отримані дані свідчать, що інозин пранобекс в комплексному лікуванні хворих на ЦАР з ВПГ-1 виявляє більшу ефективність, ніж ацикловір. Застосування АСІТ в комплексі з РНК та інозин пранобексом сприяє зниженню до рівня осіб контрольної групи загального та специфічного ІgЕ, відновлює стан цитокінової мережі, нормалізує співвідношення про- та протизапальних цитокінів та ІЛ-4/ІНФγ, нормалізує імунний статус хворих, відновлює реактивність Т- та фагоцитарної ланки імунітету

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

**Вплив імунотерапії на клінічний перебіг захворювання.** У хворих на ЦАР з ЧР ВПГ-1 типу (дослідна група), які отримували комплексну імунотерапію (поряд з базисною терапією – АСІТ з інозин пранобексом чи ацикловіром та рибонуклеїнову кислоту), нормалізація імунного статусу супроводжувалась нормалізацією клінічного стану. У пацієнтів групи порівняння, при відміні базисної терапії, клінічні прояви ЦАР поверталися у повному об'ємі.

У всіх хворих дослідної групи спостерігалось зниження усіх основних симптомів ЦАР: закладеність носу, часте чхання, випорожнення та свербіж у носі (табл. 9).

Таблиця 9

**Клінічні прояви у хворих на ЦАР з ЧР ВПГ-1 до і після проведення комплексної імунотерапії**

| Показники | БТ + РНК + АСІТ | БТ + РНК + АСІТ |
|-----------|-----------------|-----------------|
|-----------|-----------------|-----------------|

|  | + інозин пранобекс<br>(група 2А, n=62) |                     | + ацикловір<br>(група 2Б, n = 60) |                     |
|--|--|---------------------|-----------------------------------|---------------------|
|  | абс. ч                                 | %                   | абс. ч                            | %                   |
| Закладеність носу                        | <u>51</u><br>16                        | <u>82,2</u><br>25,8 | <u>50</u><br>21                   | <u>83,3</u><br>35,0 |
| Часте чхання                             | <u>32</u><br>2                         | <u>51,6</u><br>3,2  | <u>35</u><br>4                    | <u>58,3</u><br>6,6  |
| Виділення з носу                         | <u>40</u><br>8                         | <u>65,0</u><br>12,9 | <u>39</u><br>10                   | <u>65,0</u><br>16,6 |
| Свербіж у носовій порожнині              | <u>26</u><br>6                         | <u>41,9</u><br>9,6  | <u>21</u><br>8                    | <u>35,0</u><br>13,3 |
| Головний біль                            | <u>28</u><br>0                         | <u>45,1</u><br>0    | <u>30</u><br>10                   | <u>50,0</u><br>16,6 |
| Слабкість, розбитість                    | <u>13</u><br>0                         | <u>20,9</u><br>0    | <u>14</u><br>4                    | <u>23,3</u><br>6,6  |
| Порушення сну                            | <u>16</u><br>0                         | <u>25,8</u><br>0    | <u>17</u><br>5                    | <u>28,3</u><br>8,3  |
| Аносомія або зниження сприйняття запахів | <u>11</u><br>1                         | <u>17,7</u><br>1,6  | <u>8</u><br>3                     | <u>13,3</u><br>5,0  |

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

У хворих групи 2А, які отримували АСІТ та інозин пранобекс – не відзначались такі прояви захворювання, які спостерігались до початку проведення імунотерапії, як головний біль, слабкість, розбитість, порушення сну, набряклість під очима, постійно відкритий рот, явища дерматиту біля носу, хейліт, ангулярний стоматит.

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

У хворих, які у комплексному лікуванні отримували інозин пранобекс, протягом року у 74,2% спостерігалось 1-2 загострення ВПГ-1 інфекції протягом року, у 25,8% було 2-3 загострення. У хворих, які отримували ацикловір, у 51,6% спостерігались 2-3 випадки ВПГ-1 інфекції, у 13,3% – 3-4 випадки на рік. Отримані дані свідчать про те, що інозин пранобекс у комплексному лікуванні

хворих на ЦАР з ВПГ-1 виявляє більшу ефективність у нормалізації клінічного стану, ніж ацикловір. У хворих, які отримували інозин пранобекс, відбувається зниження усіх провідних симптомів ЦАР, а у хворих, які отримували ацикловір, залишилися частково окремі прояви ЦАР.

## ВИСНОВКИ

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

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

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

3. Перебіг ЦАР з ВПГ-1 відбувався на тлі більш глибоких розладів у імунній системі та змін більшої кількості імунних показників, ніж у хворих на ЦАР без ВПГ-1. Зміни стосувалися гуморальної, Т-клітинної та фагоцитарної ланок імунітету, а також цитокінової мережі. Так перебіг захворювання на ЦАР з ВПГ-1 на відміну від захворювання на ЦАР без ВПГ-1 характеризувався розладами у Т-системі імунітету, зниженням кількості Т-цитотоксичних (CD8<sup>+</sup>) лімфоцитів та НК-клітин, зниженням бласттрансформуючої здатності Т-лімфоцитів, зниженням поглинальної здатності фагоцитів, підвищенням у сироватці крові рівня загального IgM та зниженням рівня загального IgA в крові

та секреторного IgA в слині. У хворих на ЦАР з ВПГ-1, як і у хворих на ЦАР без ВПГ-1, перебіг захворювання супроводжувався підйомом рівнів у сироватці крові загального та специфічного IgE, рівня ЕКБ, зниженням метаболічного резерву фагоцитів та їх біоцидності.

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

5. Встановлено, що застосування комплексної терапії – БТ + РНК + АСІТ у поєднанні з інозин пранобексом більш ефективно корегує імунні порушення у хворих на ЦАР з ЧР ВПГ-1, ніж у поєднанні з ацикловіром. Під впливом АСІТ та імуномодулятора рибонуклеїнової кислоти у поєднанні з інозин пранобексом, у хворих на ЦАР з ЧР ВПГ-1 відбувалося зниження загального IgE, специфічного IgE до Alt a1, показників ЕКБ до рівня референтних значень, нормалізувалися показники Т-ланки імунітету, підвищувалися рівні Т-цитотоксичних лімфоцитів та НК-клітин, бласттрансформуюча здатність Т-лімфоцитів, поглинальна та біоцидна активність лейкоцитів крові, нормалізувалися підвищені рівні ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-4, ІЛ-13, співвідношення про- та протизапальних цитокінів ІЛ-1/ІЛ-10, ІЛ-6/ІЛ-10 та ІЛ4/ІНФ $\gamma$ . Навпаки, застосування АСІТ у поєднанні з імуномодулятором (рибонуклеїнова кислота) та ацикловіром – не корегує порушення у Т-системі імунітету, у повній мірі не відновлює фагоцитарну активність лейкоцитів крові та не нормалізує цитокиновий статус хворих на ЦАР з ЧР ВПГ-1. Під впливом обґрунтовано розробленої і запропонованої комплексної терапії (БТ + РНК + АСІТ + інозин пранобекс) у хворих на ЦАР з ЧР ВПГ-1 значно зменшувались основні симптоми ЦАР (закладеність носу, ринорея, часте чхання, випорожнення та свербіж у носі), відновлювалось носове дихання, зникали супутні скарги (головний біль, субфебрильна температура) та клінічні прояви часто рецидивуючої ВПГ-1 інфекції – протягом року у 74,2% не спостерігалось клінічних проявів ВПГ-1 інфекції, у 25,8% було 1-2 загострення. У хворих, які отримували у комплексному лікуванні БТ, АСІТ, РНК та ацикловір – у повній мірі не спостерігалось відновлення, як імунного, так і клінічного статусу, залишались частково окремі прояви ЦАР та ВПГ-1-інфекції – у 51,6% спостерігались 1-2 випадки ВПГ-1 інфекції, у 13,3% – 3-4 випадки на рік.

## **ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

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

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

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

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

## **СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

**Наукові праці, в яких опубліковано основні наукові результати дисертації:**

### ***Наукові праці, опубліковані у фахових виданнях України***

1. Назаренко Г. І., Бабаджан В. Д. Вивчення кількості еозинофільного катіонного білку та триптази в сироватці крові хворих на цілорічний алергічний риніт, ускладнений вірусом ВПГ-1, на фоні проведення специфічної імунотерапії // Імунологія та алергологія: наука і практика. 2007. № 10. С. 72–74. (*Особистий внесок здобувача – збір матеріалу, узагальнення отриманих результатів, підготовка тексту статті*).
2. Назаренко Г. І., Кузнецова Л. В. Зміни клініко-імунологічних показників у хворих на хронічний алергічний риніт, ускладнений вірусною патологією герпесного типу, та їх імунокорекція на фоні специфічної імунотерапії // Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л. Шупика, 2007. Вип. 16, книга 2. С. 355–358. (*Особистий внесок здобувача – огляд літератури, збір матеріалу, узагальнення отриманих результатів*).
3. Назаренко Г. І. Рівень ІНФ-γ та ІЛ-4 у хворих на алергічний риніт, ускладнений вірусом герпесу I типу на тлі специфічної імунотерапії // Імунологія та алергологія: наука і практика. 2013. № 2. С. 42-47. (*Особистий внесок здобувача – збір матеріалу, узагальнення отриманих результатів, підготовка тексту статті*).
4. Назаренко Г. І. Оцінка профілю сенсibilізації у осіб з хронічним цілорічним алергічним ринітом, ускладненим рецидивуючою герпес-вірусною інфекцією першого типу // Імунологія та алергологія: наука і практика. 2019.



№ 1. С. 16–19. (*Особистий внесок здобувача – збір матеріалу, узагальнення отриманих результатів, підготовка тексту статті*).

***Наукові праці, опубліковані у зарубіжних наукових фахових виданнях***

5. Nazarenko A. P.; Nazarenko G. I., Kuznetsov A. G. Approach to Diagnosis and Treatment to Allergy to *Alternaria alternate* in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Perennial Allergic Rhinitis // International Journal of BioMedicine. 2015. No 5 (2). P. 71-75. (*Особистий внесок здобувача – огляд літератури, збір матеріалу, узагальнення отриманих результатів*).

***Наукові праці апробаційного характеру***

***(тези доповідей на наукових конференціях) за темою дисертації:***

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

7. Назаренко Г. І. Алерген-специфічна імунотерапія у хворих на цілорічний алергічний риніт з часто рецидивуючою герпетичною інфекцією першого типу // Бронхіальна астма, алергія, імунологія – сучасні досягнення та перспективи розвитку: збірник наукових праць науково – практичної конференції з міжнародною участю, присвячена 30-річчю з дня заснування кафедри клінічної, лабораторної імунології та алергології НМАПО імені П. Л. Шупика. 26–27 березня 2015 р. м. Київ. С. 77.

8. Nazarenko G. I., Nazarenko O. P. Approach to diagnosis and treatment of allergy to *Alternaria alternata* in patients with perennial allergic rhinitis // тези доп. № 717 – ЕААСІ, 6–10 червня 2015 р. м. Барселона, Іспанія.

9. Nazarenko G. I. Evaluation of the sensitization profile in the patients with chronic allergic persistent rhinitis complicated by relapsing Herpes simplex virus type //тези доп. № 1553 –ЕААСІ, 1-5 червня 2019. м. Лісабон, Португалія.

**АНОТАЦІЯ**

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

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

У дисертації наведено вирішення актуальної задачі сучасної алергології – клініко-імунологічні особливості та підходи до лікування осіб з ЦАР, ускладненим частими загостреннями ВПГ-1 типу на тлі проведення алергенспецифічної імунотерапії (АСІТ).

Обстежені пацієнти були розподілені на дві групи, рандомізовані за віком, статтю, частотою загострення ВПГ-1 та причинно значимим алергеном – основну (122 особи) та групу порівняння (40 пацієнтів). Визначено особливості клінічного перебігу захворювання та профілю сенсibilізації у цих хворих. Встановлено, що в імунопатогенезі ЦАР з ВПГ-1, суттєве значення мають імунні порушення.

Встановлено, що одночасне з АСІТ застосування рибонуклеїнової кислоти та під час рецидиву ВПГ-1 - препарату індуктора інтерферону – інозин пранобексу, більш ефективно корегує імунні порушення у цих хворих, ніж у поєднанні з ацикловіром, і сприяє вирівнюванню дисбалансу між Тх-1 і Тх-2 типу.

**Ключові слова:** хронічний алергічний риніт, імунітет, вірус герпесу першого типу, імунокорекція, інозин пранобекс, ацикловір, алерген- специфічна імуноterapia.

### ABSTRACT

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

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

The dissertation presents the solution of the current problem of modern allergology - clinical and immunological features and approaches to the treatment of persons with perennial allergic rhinitis, complicated by frequent exacerbations of herpes virus infection of the first type.

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

Analysis of the spectrum and nature of sensitization in groups of patients with CAR shows that among all patients with CAR taken for the study, sensitization to house dust mites and fungi, in particular to *Alternaria alternata*, is most common. In the group of patients with CAR with FR HSV-1, the most significant allergens were fungal allergens and house dust mites, the incidence of which was 91% and 52%, respectively. The study included patients who were sensitized to *Alternaria alternata* - Alt a1, as the most numerous group.

The strength and nature of immune disorders in patients with moderate CAR in combination with frequent recurrent HSV-1 infection were determined. It was found that the course of CAR with HSV-1 in contrast to CAR without HSV-1 occurs against

the background of disorders in the T-immune system, decreased T-cytotoxic (CD8<sup>+</sup>) lymphocytes and NK cells, decreased blast-transforming ability of T-lymphocytes, decreased phagocytic. In patients with CAR with HSV-1, as well as in patients with CAR without HSV-1, the course of the disease is accompanied by an increase in serum levels of total IgE and specific IgE to Alt a1.

It was also found that in patients with CAR with HSV-1 in contrast to patients with CAR without HSV-1 there is an increase in serum proinflammatory cytokines IL-1, IL-6, INF $\gamma$  and a violation of the ratio of pro- and anti-inflammatory cytokines IL-1 / IL-10, IL-6 / IL-10.

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

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

Immunological studies have shown that basic therapy with ASIT in combination with ribonucleic acid and inosine pranobex more effectively corrects immune disorders in patients with CAR with HSV-1 than ASIT in combination with ribonucleic acid and acyclovir.

Thus, as a result of the work in the study, it was determined the presence of different types of changes in the immune system and clinical manifestations in patients with CAR with recurrence of HSV-1 and without them. Based on clinical and immunological studies, a comprehensive scheme of etiopathogenetic treatment of patients with CAR with HSV-1 using ASIT, immunomodulator - ribonucleic acid and inducer of interferon synthesis - inosine pranobex.

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

#### ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АСІТ – алерген-специфічна імунотерапія

БТ – базисна терапія

ВПГ – вірус простого герпесу

ІЛ - інтерлейкін

НК – натуральний кілер

РНК – рибонуклеїнова кислота

ЦАР – цілорічний алергічний риніт

ASIT - allergen-specific immunotherapy

AR - allergic rhinitis

CAR - chronic allergic rhinitis

CD – cluster of differentiation

Ig - immunoglobulin

INF $\gamma$  – gamma interferon

HSV-1 - Herpes simplex virus - 1

NK cells – natural killer cells

FR HSV-1- frequently relapsing herpes simplex virus – 1