

Кузнецова Л.В., Бабаджан В.Д., Кравчун П.Г.,  
Елизарова Т.А., Шуляк М.А.,  
Шейх Саджаде Мохаммад Реза, Пилецкий А.М.,  
Литус В.И., Назаренко А.П., Романюк Л.И.,  
Бездетко Т.В., Зайков С.В., Курченко А.И.,  
Осипова Л.С., Хоменко И.М., Назар О.В., Кузнецов А.Г.,  
Бондаренко Т.Н.

# **СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ЭТИОЛОГИИ И ПАТОГЕНЕЗЕ ПОЛИПОЗНЫХ РИНОСИНУСИТОВ, ПРОТЕКАЮЩИХ НА ФОНЕ КРУГЛОГОДИЧНОГО АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА**



Киев – 2015

Кузнецова Л.В., Бабаджан В.Д., Кравчун П.Г.,  
Елизарова Т.А., Шуляк М.А.,  
Шейх Саджаде Мохаммад Реза, Пилецкий А.М.,  
Литус В.И., Назаренко А.П., Романюк Л.И.,  
Бездетко Т.В., Зайков С.В., Курченко А.И.,  
Осипова Л.С., Хоменко И.М., Назар О.В., Кузнецов А.Г.,  
Бондаренко Т.Н.

**СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ  
ОБ ЭТИОЛОГИИ И ПАТОГЕНЕЗЕ  
ПОЛИПОЗНЫХ РИНОСИНУСИТОВ,  
ПРОТЕКАЮЩИХ НА ФОНЕ  
КРУГЛОГОДИЧНОГО  
АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА**

**МОНОГРАФИЯ**



## **Кафедра клінічної, лабораторної імунології та алергології НМАПО імені П. Л. Шупика**

Заснована в 1985 році на базі Київської клінічної лікарні № 28, з 1989 року працює на базі Київської клінічної лікарні № 8. З 1985 р. очолював кафедру член-кореспондент АМН та АМН України професор, д.м.н. Е.В.Гюллінг – відомий вчений імунолог, який проводив наукові дослідження та клінічну апробацію багатьох імуномодуючих препаратів. Кафедра клінічної, лабораторної імунології та алергології є опорною серед однойменних кафедр в Україні в закладах післядипломної освіти (з 2000 р) за фахом «клінічна імунологія», «імунологія», «алергологія», а з 2010 року за фахом «лабораторна імунологія».

Лікувальними базами кафедри є відділення алергології №1 і №2 КМКЛ № 8, поліклінічне відділення міської алергологічного центру, відділення спелеотерапії міського алергологічного центру, лабораторія імунології ДУ «Національний науковий центр Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеско НАМН України», ТОВ «Клініка імунології та алергології «Форпост», Київська міська клінічна лікарня № 1.

Вперше в Європі на базі кафедри «Клініки імунології та алергології «Форпост» з 2014 року під егідою Міжнародного мережевого університету молекулярної алергології та імунології відкрита міжнародна школа з молекулярної алергології та імунології (УШМАІ). Наукова діяльність кафедри позначилась захистом 20 кандидатських та 4 докторських дисертацій, написанням більше тисячі наукових праць у фахових збірниках та виданнях, 367 раціоналізаторськими пропозиціями, 12 авторськими свідоцтвами, 15 патентами. За останні роки захищено 5 кандидатських дисертацій, 3 докторських, готуються до захисту ще 2 кандидатських дисертацій та 1 докторська. На кафедрі працюють три кандидата медичних наук, чотири доктори медичних наук і один доктор біологічних наук (5 професорів), співробітники кафедри являються членами редколегій багатьох медичних журналів.

### **В даний час кафедру очолює професор, д.м.н. Л.В. Кузнецова.**

**Кузнецова Л.В.** в 1969 закінчила педіатричний факультет Київського медичного інституту. Кандидат медичних наук (з 1985 р.), доктор медичних наук (з 2007 р.), професор (з 2008 р.), завідувач кафедрою клінічної, лабораторної імунології та алергології (з 2005 р.). Член Українського товариства фахівців з імунології, алергології та імунореабілітації (з 2000 р). Член Європейської академії алергології та клінічної імунології з 2010 р. Автор понад 800 наукових робіт, монографій, підручників, національних підручників, посібників, 40 авторських свідоцтв; підготувала 4 доктори і 10 кандидатів наук. В якості Голови Оргкомітету провела 10 Всеукраїнських науково-практичних конференцій з актуальних питань імунології та алергології і з міжнародною участю. Професор Л.В.Кузнецова являється Головним позаштатним спеціалістом дорослої мережі з імунології Департаменту охорони здоров'я Київської обласної державної адміністрації (ДОЗ КОДА) з 2007 року, також є Головним консультантом з клінічної імунології Клінічної лікарні «Феофанія». Професор Кузнецова Л.В. є членом спеціалізованої вченої ради Д 11.600.04 при Донецькому національному медичному університеті ім. М.Горького. Професор Кузнецова Л.В. є членом спеціалізованої вченої ради для захисту дисертацій на здобуття наукового ступеня доктора (кандидата) наук за спеціальностями 14.01.20 – шкірні та венеричні хвороби, 14.01.25 – судова медицина і 14.01.39 – клінічна лабораторна діагностика при Національній медичній академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, МОЗ України.

**ББК 54.1:53.4:52.(3)зя89**

**УДК 616-055.7.1+616-056.3(075)**

Рекомендовано к изданию ученым советом Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л.Шупика, протокол № 1 от 21 января 2015 года

**Рецензенты:**

Заведующий лабораторией патофизиологии и иммунологии ГУ «Институт отоларингологии имени О.С.Коломойченко НАМН Украины», доктор медицинских наук, профессор **Мельников О.Ф.**

Профессор лаборатории иммунологии ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии имени Ф.Г.Яновского НАМН Украины», член-корреспондент НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор **Е.Ф. Чернушенко**

**ISBN – 978-979-392-077-7**

**ББК 54.1:53.4:52.(3)зя89**

**© К 75**

**УДК 616-055.7.1+616-056.3(075)**

**ИЗДАНИЕ НАПЕЧАТАНО БЛАГОДАРЯ ПОМОЩИ  
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ КОМПАНИИ  
ТОВ «АКТАВИС УКРАИНА»**

|                                                                                                                                              |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| • Список условных сокращений .....                                                                                                           | 7  |
| • Заболеваемость полипозным риносинуситом, который протекает на фоне круглогодичного аллергического ринита .....                             | 8  |
| • Ранний и поздний аллергический ответ .....                                                                                                 | 10 |
| • Связь полипозного риносинусита с респираторной аллергией .....                                                                             | 11 |
| • Молекулярная диагностика (МД) больных полипозным риносинуситом, протекающим на фоне круглогодичного аллергического ринита .....            | 14 |
| • Основные классы рекомбинантных аллергенов, которые используются для диагностики аллергии .....                                             | 15 |
| • Возможности терапии полипозного риносинусита, протекающего на фоне круглогодичного аллергического ринита ..                                | 20 |
| • Механизмы аллергенспецифической иммунотерапии (АСИТ) .....                                                                                 | 21 |
| • Методы аллергенспецифической иммунотерапии .....                                                                                           | 23 |
| • Механизмы сублингвальной аллергенспецифической иммунотерапии (СЛИТ) .....                                                                  | 23 |
| • Аллергенспецифическая иммунотерапия рекомбинантными аллергенами .....                                                                      | 25 |
| • Применение иммуномодуляторов при лечении больных полипозным риносинуситом, протекающим на фоне круглогодичного аллергического ринита ..... | 25 |
| • Клиническая фармакология отдельных препаратов .....                                                                                        | 26 |
| • Клиническая характеристика больных .....                                                                                                   | 28 |
| • Клинико-инструментальные методы обследования .....                                                                                         | 28 |
| • Лабораторные методы исследования .....                                                                                                     | 29 |
| • Клинические группы больных .....                                                                                                           | 30 |
| • Выделение нейтрофилов .....                                                                                                                | 31 |
| • Определение функционального состояния иммунокомпетентных и фагоцитирующих клеток крови .....                                               | 32 |
| • Определение иммуноглобулинов IgA, IgM, IgG .....                                                                                           | 33 |

|                                                                                                                                                                                                              |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| • Определение циркулирующих иммунных комплексов .....                                                                                                                                                        | 33 |
| • Методика проточной цитометрии.....                                                                                                                                                                         | 34 |
| • Оценка содержания лимфоцитов с фенотипом Т-регуляторных клеток.....                                                                                                                                        | 35 |
| • Количественное определение внутриклеточного FoxP3 маркера лимфоцитов.....                                                                                                                                  | 36 |
| • Иммуноферментный анализ .....                                                                                                                                                                              | 36 |
| • Определение показателей спонтанного и ЛПС- индуцированного синтеза цитокинов у больных полипозным риносинуситом с круглогодичным аллергическим ринитом.....                                                | 37 |
| • Метод определения концентрации эозинофильного катионного белка в сыворотке крови .....                                                                                                                     | 38 |
| • Аллергенспецифическая и сублингвальная иммунотерапия. Специфическая иммунотерапия методом сублингвальных капель ..                                                                                         | 38 |
| • Специфическая иммунотерапия методом подкожных инъекций ..                                                                                                                                                  | 40 |
| • Иммуномодулирующая терапия.....                                                                                                                                                                            | 41 |
| • Особенности сенсibilизации к бытовым и грибковым аллергенам и иммунологические показатели у больных полипозным риносинуситом, который протекает на фоне круглогодичного аллергического ринита.....         | 41 |
| • Иммунологические показатели больных полипозным риносинуситом с круглогодичным аллергическим ринитом до лечения .....                                                                                       | 46 |
| • Определение показателей спонтанного и ЛПС- индуцированного синтеза цитокинов и содержания цитокинов в сыворотке крови у больных полипозным риносинуситом с круглогодичным аллергическим ринитом.....       | 49 |
| • Показатели иммунитета при аллергенспецифической и иммуномодулирующей терапии у больных полипозным риносинуситом с круглогодичным аллергическим ринитом, у которых диагностирована мажорные аллергены ..... | 53 |
| • Иммуномодулирующая терапия больных полипозным риносинуситом на фоне круглогодичного аллергического ринита, у которых при помощи молекулярной диагностики определились минорные аллергены .....             | 67 |
| • Список использованной литературы .....                                                                                                                                                                     | 79 |

## УСЛОВНЫЕ ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ

**ПР** – полипозный риносинусит

**КАР** – круглогодичный аллергический ринит

**АСИТ** – аллергенспецифическая иммунотерапия

**ИЛ (IL)** – интерлейкин

**ICAM-1** – молекула межклеточной адгезии-1

**ЕСР (ЭКБ)** – эозинофильный катионный протеин

**ГОП** – главный основной протеин

**ЕРО** – эозинофильная пероксидаза

**EDP** – эозинофильный нейротоксин

**СИТ** – специфическая иммунотерапия

**СЛИТ** – сублингвальная иммунотерапия

**МД** – молекулярная диагностика

**ЖЕЛ** – жизненная емкость легких

**ФЖЕЛ** – жизненная емкость легких на форсированном выдохе

**ОВВ<sub>1</sub>** – объем форсированного выдоха за одну секунду

**индекс Тиффно** – отношение объема выдыхаемого воздуха за 1 секунду к жизненной емкости легких

**МОС<sub>75</sub>** – максимальные объемные скорости при 75% форсированного выдоха

**МОС<sub>50</sub>** – максимальные объемные скорости при 50% форсированного выдоха

**МОС<sub>25</sub>** – максимальные объемные скорости при 25% форсированного выдоха

**Мн** – моноциты

**НГ** – нейтрофильные гранулоциты

**НСТ-тест** – тест восстановления нитросинего тетразолия

**ИФА** – иммуноферментный анализ

**ОП** – оптическая плотность

**РБТЛ** – реакция бласттрансформации лейкоцитов

**ЛМ** – лимфоцитарный митоген

**ИС** – индекс стимуляции

**ЦИК** – циркулирующие иммунные комплексы

**TGF** – трансформирующий фактор роста

**ИНФ** – интерферон

**ФНО (TNF)** – фактор некроза опухолей

**ЛПС** – липополисахарид

**ИРИ** – иммунорегуляторный индекс

**ФЧ** – фагоцитарное число

**ФИ** – фагоцитарный индекс

**ИП** – индекс переваривания

**ПЭГ** – полиэтиленгликоль

**ФАМ** – фагоцитарная активность моноцитов

**ФГА** – фитогемагглютинин

**ЖК** – жирные кислоты

**НЖК** – насыщенные жирные кислоты

**ННЖК** – ненасыщенные жирные кислоты

**ПНЖК** – полиненасыщенные жирные кислоты



---

## **ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ПОЛИПОЗНЫМ РИНОСИНУСИТОМ, КОТОРЫЙ ПРОТЕКАЕТ НА ФОНЕ КРУГЛОГОДИЧНОГО АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА.**

В современных условиях во всем мире, в том числе и на Украине прослеживается непрерывное увеличение роста заболеваемости и тяжести течения полипозного риносинусита (ПР), от 40 до 70% случаев эта патология сопровождается симптомами круглогодичного аллергического ринита (КАР). Существует мнение, что КАР – это патология, которая по своему характеру иммунологических нарушений значительно ухудшает традиционное лечение больных ПР. Существует значительное количество «пусковых механизмов», которые вызывают измененные иммунологические реакции, в них участвуют различные типы клеток крови и биологически активных факторов. У больных с ПР эти механизмы также нарушены, что обуславливает в патогенетическом плане прогрессирование КАР [3, 7, 20, 41, 88, 110, 125].

Известно, что ПР с КАР относятся к перечню иммунозависимых заболеваний и по социальной значимости ПР выходит на одно из первых мест среди лор-заболеваний [15, 29, 60, 301].

Многие авторы предполагают [4, 6, 32, 44, 58, 69, 70, 92, 110, 157, 200, 236] следующие варианты взаимодействия аллергии и инфекции при ПР – это инфицирование вирусами верхних дыхательных путей, что приводит к формированию иммунологической недостаточности, которая неизвестными нам механизмами вызывает обострение ПР с КАР. Данная патогенетическая ситуация облегчает проникновение в ткани неинфекционных аллергенов, при этом инфекция выступает как проводник неинфекционной сенсибилизации [25, 87, 96, 123, 254, 300, 392].

Разнообразие взаимоотношений воспалительного и истинного аллергического начал приводит к сложной патогенетической картине ПР с КАР, в которой ведущую роль несет иммунная система организма [1, 7, 15, 29, 52, 67, 90]. Поэтому, мы обратили наше внимание на изучение показателей клеточного иммунитета у больных ПР на фоне КАР и возможности его коррекции с помощью современного иммуноактивного препарата Иммодин.

В доступных источниках литературы роль Т- и В-лимфоцитов в регуляции функционирования иммунной системы при ПР с КАР освещена недостаточно. Не полностью изучены аспекты, касающиеся цитокинового профиля, субпопуляционного состава лимфоцитов и их функциональной активности, содержания IgE, что является важным показателем в оценке иммунного статуса в целях применения иммунокорректирующих средств. В развитии воспаления, что является обязательным компонентом ПР, особая роль отводится системе фагоцитирующих клеток [33, 58, 120, 169, 220].

Новые технологии в аллергологии позволяют не только выявлять специфи-



ческие антитела, но и выявлять структуру аллергенных протеинов, которые виновны в сенсибилизации организма к тем или иным аллергенам [33, 60, 89, 120, 200, 255, 269, 300]. Новые разработки с использованием рекомбинантных аллергенов позволили разработать новую концепцию аллерген-диагностики – молекулярную диагностику [22, 41, 56, 110, 124, 156, 178, 289]. Учитывая важную роль иммунной системы в патогенезе ПР с КАР, большое место в решении указанной проблемы принадлежит вопросам современной аллергенспецифической иммунотерапии (АСИТ).

Перспективным является использование молекулярного метода диагностики аллергологических заболеваний с целью выявления основных мажорных и вспомогательных минорных аллергенов для грамотного использования АСИТ мажорными аллергенами и исключения с процедуры АСИТ лечения перекрестными минорными аллергенами [96, 128, 132].

Нарушенное состояние иммунной системы при ПР с КАР требует определенных иммунокорректирующих воздействий в составе лечебных комплексов [80, 149, 166, 180, 201, 300].

Заболеваемость полипозным риносинуситом, который протекает на фоне круглогодичного аллергического ринита является актуальной проблемой здравоохранения и общества в мире и на Украине.

По данным Международной консенсусной конференции по полипозному риносинуситу (EPOS, 2012) распространенность заболевания в странах Евросоюза за последние годы возрастает с 2 % у 2010 г. до 3,2 % у 2012 г., в США – 1,3 % до 2,4 %, в Украине от 1,3 % до 4 % случаев от общего количества обследованных групп населения [44, 91]. Круглогодичный аллергический ринит – постоянное воспаление слизистой оболочки носа и его пазух, которое обусловлено действием бытовых и грибковых аллергенов, характеризуется заложенностью, выделениями, зудом, чиханием (возможно наличие только нескольких симптомов). Распространенность среди населения колеблется между 7% – 22%.

Пристальное внимание привлекают больные, у которых возникает полисенсибилизация – гиперчувствительность к аллергенам разного происхождения; неспецифическая гиперчувствительность, что способствует развитию синуситов и полипоза носа. Возможна трансформация аллергического ринита в бронхиальную астму или одновременное наличие обоих заболеваний [1, 8, 13, 22, 45, 66, 83, 91, 100, 115, 127, 135, 144, 150, 163, 177, 189, 196, 201, 300, 301]. Таким образом, особый интерес вызывает заболевание полипозный риносинусит, который протекает или возникает на фоне круглогодичного аллергического ринита.

Полипозный риносинусит кроме локального воспалительного процесса в полости носа и околоносовых пазухах, при полипозном риносинусите име-

ют место нарушения во многих органах и системах организма, но особенно страдает иммунная система организма, так как мы имеем дело с сенсибилизацией организма к причинным аллергенам и в результате этого возникает замкнутый процесс причинно – следственных связей на фоне возникшего хронического воспалительного процесса. В настоящее время общепризнано, что полипоз носа является результатом хронического воспалительного процесса продуктивного типа, протекающего на фоне местных и общих иммунопатологических реакций, при нарушении функции мукоцилиарной транспортной системы слизистой носа с активным участием в процессе иммунологических механизмов [4, 7, 11, 23, 45, 78, 80, 123, 250].

В течение последних десятилетий распространенность аллергических заболеваний и в особенности КАР резко увеличилась [6, 12, 20, 29, 43, 57, 66, 118, 121, 133, 145, 160, 280, 301]. Многие эпидемиологические исследования старались выяснить причину такой тенденции. Strachan в 1989 году предположил, что в увеличении аллергозаболеваний играет роль меньшая подверженность детей инфекциям [17, 23, 35, 44, 78, 110, 250, 289, 300]. Т – клетки переключаются на Th1 профиль чаще при наличии инфекций в детском возрасте. Это наблюдение было впоследствии названо «гигиенической гипотезой». КАР больше распространен в развитых, чем в развивающихся странах [3, 6, 11, 17, 26, 33, 44, 58, 66, 74, 89, 91, 100].

Распространенность на Украине КАР у взрослых и детей составляет – соответственно 8 и 6% [1, 4, 9, 16, 21, 30, 45, 160, 214, 284, 290, 300]. Симптомы КАР вызываются сенсибилизацией к аллергенам клещей домашней пыли, плесени, домашних животных [11, 54, 89, 110, 145, 160].

---

## **РАННИЙ И ПОЗДНИЙ АЛЛЕРГИЧЕСКИЙ ОТВЕТ.**

К типичным чертам аллергического воспаления относится IgE – зависимая активация мастоцитных клеток и тканевая эозинофилия [14, 77, 92, 132, 324]. После назальной провокации аллергеном у чувствительных лиц, происходит ранний аллергический ответ, включающий зуд/чихание, которые сопровождаются выделениями из носа и заложенностью, максимально проявляющиеся через 15 – 30 минут. У части пациентов развивается поздний аллергический ответ, достигающий максимума через 6 – 12 часов. Поздний аллергический ответ проявляется назальной обструкцией, и клинически меньше выражен, чем ранний ответ [18, 23, 48, 66, 112, 125, 300].

Ранний аллергический ответ в основном зависит от мастоцитных клеток. Перекрестное связывание соседних IgE – молекул на поверхности мастоцитных клеток аллергеном приводит к дегрануляции и высвобождению медиаторов гиперчувствительности, к которым относятся гистамин, триптаза, лейкотриены C<sub>4</sub>, D<sub>4</sub>, E<sub>4</sub> [36, 39, 159, 200, 210, 268, 270, 300]. Гистамин стимулирует H<sub>1</sub>

– рецепторы на сенсорных нервах и вызывает вазодилатацию и усиленную проницаемость, что способствует заложенности носа. Триптаза имеет потенциальную энзиматическую активность и расщепляет кининоген, приводя к формированию вазоактивных и воспалительных кининов, включая брадикинин. Лейкотриены и простагландин D<sub>2</sub> являются медиаторами, генерируемыми арахидоновой кислотой. Лейкотриены увеличивают сосудистую проницаемость и индуцируют выделение слизи из назальных желез. Простагландин D<sub>2</sub> является потенциальным хемотактическим фактором для Т – клеток и способствует высвобождению цитокинов. Помимо высвобождения преформированных медиаторов, в результате IgE – зависимой активации мастоцитные клетки продуцируют интерлейкин-4 и другие цитокины, которые отвечают за поздний ответ.

По сравнению с немедленным ответом, поздний ответ характеризуется набором Т – клеток и их активацией, и тканевой эозинофилией [52, 63, 76, 80, 91, 145, 163, 201].

В течении последнего десятилетия исследования периферической крови, носа, легких подтвердили центральную роль Th<sub>2</sub> – лимфоцитов в аллергических заболеваниях. Набор Th<sub>2</sub> – клеток, их активация в тканях, генерация Th<sub>2</sub> – цитокинов является основополагающей чертой аллергического ринита и астмы [128, 132, 144, 152, 167].

Th<sub>2</sub> – цитокины определяются в назальной слизистой во время сезонного и круглогодичного ринита. После провокации аллергеном в назальной слизистой преимущественно определяются Т – лимфоциты IL-4, IL-5, но не интерферон- $\gamma$ . Th<sub>2</sub> – лимфоциты в основном имеют CCR<sub>3</sub>, CCR<sub>4</sub>, CCR<sub>8</sub> хемокиновые рецепторы, которые имеют значение при аллергическом рините и астме. После успешной иммунотерапии специфическими аллергенами в назальной слизистой больше определяются регуляторные цитокины IL-10 TGF- $\beta$ , которые обеспечивают длительную аллергенспецифическую толерантность.

---

## **СВЯЗЬ ПОЛИПОЗНОГО РИНОСИНУСИТА С РЕСПИРАТОРНОЙ АЛЛЕРГИЕЙ.**

Еще в 1997 году Krajana отметил, что 78% лиц с частыми рецидивами полипоза носа страдали респираторной аллергией, в то время как частота аллергических заболеваний дыхательных путей у больных с редкими рецидивами составила 18%. Различия в данных связаны, по всей видимости, с разным объемом проводимых исследований и интерпретацией данных.

У 38% пациентов с ПР, по данным J. Mertens, M. Wellerock (1991) отмечались положительные кожные аллергические пробы с антигенами домашней пыли и домашнего пылевого клеща (house dust mite).

В исследованиях DeVuyser (2001) сообщается о результатах обследования 1128 больных с респираторной аллергией и с полипозным риносинуситом, которое проводилось с 1996 по 1999 год. Группой сравнения в этом исследовании были пациенты с хроническим синуситом. Сообщается, что у 63% больных ПР (17% в группе сравнения) была выявлена сенсibilизация к аллергенам растительного, бытового и бактериального происхождения, в большинстве случаев отмечалась гиперчувствительность к аллергенам клещей домашней пыли и грибов рода *Kandida albicans* – 28% и 14% соответственно.

Многие авторы существенную роль отводят различным вирусам, персистирующим в полости носа. Бактериальный фактор снижает резистентность к аллергенам и расширяет диапазон чувствительности к ним. Доказана высокая ассоциативность повышенных показателей общего и специфического IgE с эозинофильным воспалением. Выявлена корреляция между концентрацией IgE, содержанием интерлейкинов, лейкотриенов C<sub>4</sub>, D<sub>4</sub>, E<sub>4</sub>, с CD23 – клетками и количеством эозинофилов в носовых полипах. Повышенный уровень специфического IgE к стафилококку и его эндотоксинам свидетельствует, по мнению авторов, о важности бактериальных суперантигенов в патогенезе ПР [30, 41, 58, 77, 121, 156, 236].

В последние годы в развитии хронической патологии носа и околоносовых пазух существенно возросло значение грибковой аллергии [3, 11, 14, 23, 39, 79, 99, 100, 156].

Многие авторы указывают на значение увеличенной продукции провоспалительных глобулинов класса G в слизистой носа при формировании воспалительно-гиперпластических процессов – полипов носа. Отмечается повреждающее действие IgG вследствие его способности активизировать комплемент, а также взаимодействовать с рецепторами фагоцитов, тучных клеток и «киллерных» клеток, активизируя их и побуждая к синтезу целого ряда цитокинов и других биологически активных медиаторов [15, 16, 29, 35, 42, 56, 90, 114, 128, 184].

В последние годы изучению цитокинового статуса при различных патологиях, в том числе и ПР, посвящен целый ряд работ [2, 8, 9, 10, 12, 13, 18, 33, 39, 40, 65, 75, 79, 87, 100, 111, 116, 127, 130, 182]. Результаты этих исследований свидетельствуют, что под влиянием некоторых цитокинов происходят структурные и функциональные изменения в эпителиальных клетках, сопровождающиеся повышением экспрессии молекул межклеточной адгезии на поверхности эпителия, а также стимулируются процессы миграции, антигенной презентации, межклеточной кооперации иммунокомпетентных клеток, происходит гиперактивация нейтрофилов, эозинофилов и дегрануляция тучных клеток путем увеличения местной продукции IgE и образования иммунных комплексов [15, 16, 28, 29, 35, 42, 56, 90, 114].

В исследованиях М. Kramer и соавторов (2000) проводилось сравнительное изучение концентраций IgE, интерлейкина-5 (IL-5), молекул межклеточной адгезии-1 (ICAM-1), а также эозинофильных катионных белков как в сыворотке крови, так и в носовом секрете в группах больных с хроническим неаллергическим полипозным синуситом и аллергическим ринитом. Результаты исследований показали, что у больных сравниваемых групп одинаково повышены концентрации IL-5 и IgE. Повышенные концентрации IL-5 и ICAM-1 у больных в группах с хроническим аллергическим ринитом и полипозным синуситом свидетельствуют о ключевой роли этих цитокинов в патогенезе этих заболеваний.

Еще в 1996 году D. L. Hamilos доказал аллергический механизм эозинофилии при формировании полипов носа, что включает в себя продукцию цитокинов Th2 происхождения, таких как IL-3; 4; 5; 6; 10; 13.

В своей концепции формирования носовых полипов С. Bachert и соавторы (1999) отводят эозинофилам решающую роль. Их приток в ткани регулируется цитокинами и хемокинами, основное значение из которых имеет IL-5 и эотоксин, секретируемый Т-лимфоцитами, макрофагами, эпителиальными и эндотелиальными клетками.

Повреждающее действие эозинофилов обеспечивается за счет их белков: эозинофильного катионного протеина (ЕСР), главного основного протеина (ГОП), эозинофильной пероксидазы (ЕРО) и эозинофильного нейротоксина (ЕДР). Эти субстанции способствуют усилению сосудистой проницаемости и выходу плазменных белков, обеспечивая субэпителиальное эозинофильное воспаление, что, по мнению авторов, ведет к формированию и росту полипов.

Ряд работ посвящен изучению иммунного статуса у больных ПР. На уровне системного клеточного иммунитета и неспецифической резистентности организма чаще встречаются такие нарушения, как снижение показателей фагоцитарной активности, изменение хелперно – супрессорного индекса за счет количественных нарушений обоих его составляющих, нарушение функции В – лимфоцитов, увеличение относительного числа эозинофилов и повышение их активности [9, 40, 87, 158]. У больных с этой патологией наблюдаются изменения и в гуморальном звене иммунитета, проявляющиеся, в основном, сывороточной гипоиmmуноглобулинемией G, M, A и изменениями в структуре сывороточных и секреторных ИГ [1, 50, 67, 93, 110, 200, 277, 300].

Так, исследованиями многих авторов показана высокая корреляция между позитивными результатами кожных аллергических проб и повышенным содержанием IgE в носовом секрете и крови у больных ПР. С другой стороны при определении содержания IgE и IgG4 и проведении кожных аллергиче-

ских проб у больных с этой патологией выявляется достоверное снижение содержания IgG и IgM в сыворотке крови, что можно трактовать как внутренний фактор риска возникновения ПР. Во время скринингового обследования 1174 жителей Тверской области не было выявлено ни одного случая первичного иммунодефицита Ig A, M, G. В связи с этим есть основания предполагать, что выявленные изменения в содержании иммуноглобулинов в сыворотке крови при ПР являются характерными для данного заболевания [14, 27, 30, 49, 99, 110, 157, 160, 200].

Таким образом, последние достижения иммунологии позволяют рассматривать аллергическое воспаление как иммунопатологическое состояние, протекающее с участием и взаимодействием практически всех иммунокомпетентных клеток и их медиаторов. Необходимо также учитывать сложность взаимосвязей и взаимовлияний иммунной, нервной и эндокринной систем на клеточном и органном уровне. Приведенные данные говорят о необходимости дальнейшего изучения сущности аллергического воспаления для выработки обоснованного подхода к использованию существующих методов лечения и для поиска новых направлений фармакологического контроля аллергического воспаления.

---

### **МОЛЕКУЛЯРНАЯ ДИАГНОСТИКА (МД) БОЛЬНЫХ ПОЛИПОЗНЫМ РИНОСИНУСИТОМ, ПРОТЕКАЮЩЕГО НА ФОНЕ КРУГЛОГОДИЧНОГО АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА.**

Известно, что кожные тесты могут быть позитивными и без клинических проявлений ПР с КАР, например, в случаях латентной сенсibilизации. Согласно данным литературы [55, 89, 130, 247, 250, 300], ошибка при ориентации только на результаты кожных тестов может достигать 50% и даже больше. Поэтому для уменьшения таких ошибок необходимо использовать максимальный набор диагностических тестов: аллергологический анамнез, кожные пробы, провокационные тесты на “шоковом органе” и лабораторные методы исследования. Лабораторные методы позволяют проводить специфическую диагностику аллергических заболеваний без введения аллергенов больным, но их следует рассматривать как основные методы исследования, которые в совокупности с другими указанными методами позволяют значительно повысить качество определения причинно – значимых аллергенов у пациентов ПР с КАР [89, 130, 247, 250, 300].

Новые технологии в аллергологии позволяют не только обнаружить специфические IgE, но и определить структуру аллергенных протеинов, которые виновны в сенсibilизации организма к аллергенам. Такая технология позволяет стандартизировать аллергенные препараты, количественно определять мажорные и минорные аллергены.

Определение специфических IgE позволяет:

- определить факт сенсибилизации организма причинным аллергеном, даже при отсутствии истинного повышения количества общего IgE;
- оценить степень сенсибилизации, то есть прогнозировать острую реакцию именно на этот аллерген (в большинстве случаев, аллергия, что имеет множественные и остро выраженные клинические признаки не является монофакторной, поэтому необходимо оценить роль каждого аллергена, который берет участие в аллергической реакции, в развитии общего процесса);
- при достаточной информированности врача о перекрестных реакциях и типовых панелей аллергенов изучение специфических sIgE позволяет прогнозировать риск развития у пациента аллергической реакции на некоторые виды аллергенов, с которыми он пока еще не встречался.

Для определения специфических IgE существуют тест-системы для бытовых аллергенов, пыльцевых, пищевых, медикаментозных и профессиональных, уровень которых определяется количеством (кО/л).

Номенклатура аллергенов в 1994 году номенклатура АЛ была унифицирована соответствующим номенклатурным субкомитетом ВООЗ. В названии АЛ принимают участие первые три буквы рода, первая буква вида, арабская цифра обозначает гомологические АЛ (очередность открытия) разных видов.

Например: *Dermatophagoides farinae* – Derf1, де Der – род, f – вид, 1 – гомологические аллергены разных видов. Изоформы АЛ обозначают дополнительными четырьмя цифрами.

Компании-производители АЛ, которые используются в медицинской практике, выпускают каталоги продукции с международным обозначением АЛ характеристикой их структуры.

---

## **ОСНОВНЫЕ КЛАССЫ РЕКОМБИНАНТНЫХ АЛЛЕРГЕНОВ, КОТОРЫЕ ИСПОЛЬЗУЮТСЯ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ АЛЛЕРГИИ.**

### **Аллергены условно патогенных грибов (плесневые).**

Аллергены микроскопических грибов широко распространены благодаря их огромному разнообразию из-за уникальной способности к выживанию. Условно патогенные микрогрибы и плесень, которые живут в жилых помещениях, часто служат причиной круглогодичного аллергического ринита. Они активно заселяют влажные помещения, ванные комнаты, туалеты, сантехнику, старую мебель, испорченные продукты и органические отходы. Грибы, которые находятся в природе, паразитируют на коре деревьев, в почве и листьях. Споры грибов разносятся ветром, водой, животными



и человеком. По современной классификации грибы делятся на 4 класса: Ascomycetes, Basidiomycetes, Ligimycetes, Oomycetes. Грибы рода *Alternaria*, *Penicillium* и *Aspergillus*, которые относятся к классу Ascomycetes, наиболее часто вызывают аллергия.

**Эпидермальные аллергены** – индивидуальные аллергены животных. К эпидермальным аллергенам относятся: эпидермис собак и кошек, перо (утиное, куриное), шерсть (чаще козья или овечья), слюна и моча животных. Эпидермальные аллергены имеют большую аллергическую активность, и даже кратковременный контакт с ними может спровоцировать бурную аллергическую реакцию. К наиболее активным эпидермальным аллергенам относят эпидермис кошек.

**Ингаляционные аллергены** – домашняя пыль с разным содержанием эпидермальных аллергенов, микроклещей и т.д. та in.; dl ... n – микроклещи; I1 ... n – инсектные АЛ (АЛ насекомых).

Пыль является основным многокомпонентным ингаляционным аллергеном. Именно аллерген домашней пыли по антигенному составу является многокомпонентным и сложным. Он состоит с грибов, пыльцевых частичек, продуктов жизнедеятельности насекомых, частичек эпидермиса животных и людей. Мощным составным компонентом аллергена домашней пыли есть также микроклещи *Dermatophagoides pteronyssinus* и *Dermatophagoides farinae* – крохотные членистоногие, невидимые невооруженным глазом, диаметр тела которых составляет приблизительно 0,3 мм. Численность микроклещей увеличивается весной. Эти клещи питаются частичками слущенного рогового слоя кожи человека, которая составляет наибольшую часть компонентов домашней пыли и живут в симбиозе с микроскопическими плесневыми грибами, которые обитают в матрасах и других постельных принадлежностях. Экскременты клещей также являются идеальными аллергенами. Антигены клещей достаточно большие, поэтому аллергические реакции на них возникают не так быстро, как на эпидермис кошек.

**Перекрестная аллергическая реактивность.** С одной стороны, каждый вид содержит видоспецифичные аллергенные эпитопы, и антитела, сформированные к этим структурам, связываются только с аллергенными эпитопами отдельных видов – это, так называемые, мажорные аллергены. В то же время, у биологически родственных видов часто присутствуют белки с общей структурой. Антитела, сформированные против этих белковых структур, могут связываться с такими же или подобными структурами белков разных видов организмов, вызывая таким образом перекрестную реактивность – это, так называемые, минорные аллергены (таблица 1) [1, 17, 26, 35, 48, 59, 66, 101, 119, 123, 145, 150].

Сегодня существуют несколько баз данных аллергенов, такие как официаль-

ная номенклатура аллергенов Международного союза иммунологических обществ – <http://www.allergen.org>, база аллергенов Allergome – <http://www.allergome.org> и база данных аллергенов, которая сгруппировывает их по белковым семействам Allfam – <http://www.meduniwien.ac.at/allergens/allfam/> [6, 12, 54, 78, 96, 114, 121, 145, 160, 196, 225, 300].

Таблица 1

**Важные компоненты аллергенов и их способность вызывать первичную чувствительность или объяснять перекрестную реактивность к бытовым аллергенам**

| Аллергены                          | Первичная чувствительность                  | Перекрестная реактивность |
|------------------------------------|---------------------------------------------|---------------------------|
| Клещи домашней пыли, pyroglyphidae | Der p 1, Der p 2, Der f 1, Der f 2          | Der p 10                  |
| Blomia tropicalis                  | Blo t 5                                     |                           |
| Euroglyphus mannei                 | Eur m 2                                     |                           |
| Lepidoglyphys destructor           | Lep d 2                                     |                           |
| Кошка                              | Fel d 1, Fel d 4                            | Fel d 2, Fel d 4          |
| Собака                             | Can f 1, Can f 2, Can f 5                   | Can f 3, Can f 5          |
| Лошадь                             | Equ c 1                                     | Equ c 3                   |
| Alternaria alternata               | Alt a 1, Alt a 6                            | Alt a 6                   |
| Aspergillus fumigatus              | Asp f 1, Asp f 2, Asp f 3, Asp f 4, Asp f 6 | Asp f 6                   |
| Anisakis simplex                   | Ani s 1                                     | Ani s 3                   |

Компоненты аллергенов можно классифицировать по принадлежности к разным белковым семействам, исходя из их структуры и функций, как показано в таблице 2. В последнее время стало понятным, что большинство аллергенов и их компонентов принадлежат к ограниченному количеству белковых семейств. Как уже отмечалось, антитела IgE в пределах одного семейства белков часто обнаруживают перекрестную реактивность, а классификация компонентов аллергенов по семействам белков может помочь ответить на вопрос перекрестной реактивности [4, 5, 13, 18, 54, 69, 70].

Таблица 2

**Компоненты аллергенов, которые принадлежат к белковым семействам**

| <b>Семейства белков</b>                           | <b>Характеристики</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | <b>Аллергены</b>                                                                                                                          |
|---------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Белки – неспецифические переносчики липидов       | Нечувствительные к нагреванию и расщеплению, а также вызывают реакции на готовую еду. Часто ассоциируемые с системными и сильными реакциями в добавление к оральному аллергическому синдрому (OAS) и аллергическими реакциями на фрукты и овощи в Южной Европе (не применяется к Par j 2 и Art v 3)                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Ara h 9, Cor a 8, Pru p 3, Par j 2, Art v 3                                                                                               |
| Запасные белки                                    | Найденные в семенах и служат источником материала во время роста нового растения. Часто стабильные и нечувствительные к нагреванию и вызывают реакции и к готовой еде                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 2S альбумины: Ara h 2, 6 and 7, Ber e 1<br>7S альбумины: Ara h 1, Gly m 5<br>11S albumins: Ara h 3, Gly m 6, Cor a 9<br>Глиадин: Tri a 19 |
| Патогенез-ассоциированная семья белков 10 (PR-10) | Белки, лабильные к нагреванию, потому аллергии к готовой еде как правило не возникает. Это гомологи Bet v 1, часто ассоциируемые с локальными симптомами, такими как OAS и аллергическими реакциями на фрукты и овощи в Северной Европе. Могут вызывать склонность к аллергическим реакциям на фрукты из семейства розоцветных, лесного ореха, моркови и сельдерея                                                                                                                                                                                                                                              | Bet v 1, Ara h 8, Gly m 4, Cor a 1, Pru p 1, Api g 1.01, Mal d 1, Act d 8, Dau c 1                                                        |
| Профилины                                         | Актин-связывающие белки, которые обнаруживают значительную гомологию и перекрестную реактивность даже между слабородственными видами. Оpoznаются в качестве минорного аллергена растений и пищевых продуктов растительного происхождения. Профилины редко ассоциируемые с клиническими симптомами, но могут вызывать видимые или даже сильные реакции у небольшого количества пациентов. Чувствительность к профилинам может приводить к множественной позитивной реакции во время тестов на основе экстрактов пыльцы и растений, однако в большинстве случаев она не имеет существенную клиническую значимость | Bet v 2, Pru p 4, Hev b 8, Phl p 12                                                                                                       |
| CCD                                               | Могут использоваться в качестве маркера чувствительности к карбогидратным частицам белков (пыльца, гименоптера и т. д.). Редко ассоциируемые с клиническими симптомами, но могут вызывать неблагоприятные реакции у ограниченного количества пациентов                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | CCD;MuxF3, Ana c 2                                                                                                                        |
| Кальций-связывающие белки                         | Белки с высокой степенью перекрестной реактивности, присутствующие в пыльце многих растений, но не в пищевых продуктах растительного происхождения                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Bet v 4, Phl p 7                                                                                                                          |

| Семейства белков       | Характеристики                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Аллергены                                            |
|------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|
| Сывороточные альбумины | Широко распространены белки, присутствующие в разных биологических жидкостях и тканях, например, коровьем молоке, говядине, яйцах и курятине. Чувствительность к сывороточным альбуминам может приводить к реакциям дыхательных путей на млекопитающих, а также пищевых реакций на мясо и молоко | Fel d 2, Can f 3, Bos d 6, Sus PSA, Equ c 3          |
| Парвальбумины          | Основные аллергены рыбы. Также являются маркерами перекрестной реактивности разных видов рыб и амфибий. Парвальбумины стабильные к нагреванию и расщеплению протеазами, потому могут вызывать реакции на готовую еду                                                                             | Cyp c 1, Gad c 1                                     |
| Тропомиозины           | Актин-связывающие белки фибрилл мышц. Могут использоваться в качестве маркеров перекрестной реактивности между ракообразными, клещами, тараканами и нематодами                                                                                                                                   | Pen a 1, Der p 10, Ani s 3                           |
| Липокалины             | Стабильные белки, которые являются важными аллергенами животных. Компоненты аллергенов, которые принадлежат к семейству белков липокалинов, обнаруживают лишь ограниченную перекрестную реактивность между видами                                                                                | Fel d 1, Fel d 4, Can f 1, Can f 2, Equ c 1, Mus m 1 |

Перекрестно – реактивные карбогидратные детерминанты (CCD) являются карбогидратными молекулами, которые присоединяются к белкам, присутствующим в клетках всех растений, некоторых насекомых и клещей. IgE – антитела к CCD также могут помочь объяснить перекрестную реактивность [1, 3, 17, 28, 35, 40, 107, 205, 213, 222].

Согласно WHO International Reference 75/502 единственной стандартизированной единицей измерения специфического IgE является: kUA/L: 1 kUA/L = 0,994 kU/L. 1 kU IGE = 2,42 мг белка человеческого IgE. Диапазон измерения от 0 до 100 kUA/L. Тест считается позитивным в случае превышения показателя более 0,35 kUA/L.

На сегодняшний день обнаружено и охарактеризовано большое количество компонентов аллергенов из разных источников и этот перечень постоянно растет одновременно с научным прогрессом [26, 38, 46, 50, 89, 93, 107, 111, 210, 229, 300].

Основой аллергенспецифической диагностики ПР с КАР является установление состояния сенсибилизации к тем или другим мажорным причинным аллергенам. Определение этиологического спектра этих аллергенов необходимо для применения радикальных терапевтических мероприятий: прекращение контакта больного с причинным мажорным аллергеном, а при невозможности этого – использование АСИТ + СЛИТ соответствующими аллергенами. Известно, что доказательствами наличия чувствительности к любым аллергенам и в том числе бытовым должны быть: 1) связь клинических

проявлений ПР с КАР с контактом с животными, клещами домашней пыли, грибковыми и бактериальными аллергенами; 2) наличие кожных тестов; 3) наличие в сыворотке крови больных специфических IgE – антител к данным причинным аллергенам [58, 82, 100, 118, 235, 239, 288].

Следовательно, окончательно диагноз аллергического заболевания и в том числе ПР с КАР, можно установить при сопоставлении данных аллергологического анамнеза, клиники заболевания, результатов кожных, провокационных и иммунологических тестов, молекулярной диагностики с мажорными причинно – значимыми аллергенами [20, 49, 57, 60, 83, 146, 163, 180].

В случае обнаружения у пациента повышенного уровня мажорных аллергенов показано дальнейшее лечение АСИТ данными основными (мажорными аллергенами). Если тесты показали негативный результат, с большой долей вероятности нужно рассмотреть другие возможные этиологические факторы. Если у больного выявлена высокая концентрация минорных аллергенов, обуславливающих чаще всего возникновение перекрестной аллергии, таким больным не показано проведение АСИТ и назначаются другие виды терапии [15, 22, 45, 82, 96, 116, 119, 123, 144].

---

### **ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ ПОЛИПОЗНОГО РИНОСИНУСИТА, ПРОТЕКАЮЩЕГО НА ФОНЕ КРУГЛОГОДИЧНОГО АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА.**

Согласно официальным рекомендациям ВОЗ лечение аллергических заболеваний должно включать фармакотерапию, элиминационную терапию и аллергенспецифическую иммунотерапию.

Фармакологическая терапия дает возможность контролировать течение аллергических заболеваний и сохранять полноценную физическую и социальную активность. Но медикаментозная терапия действует на отдельные звенья патогенеза, не предупреждает прогрессирование аллергического заболевания и по окончании употребления лекарств симптомы аллергии опять возобновляются. Аллергенспецифическая иммунотерапия, в отличие от фармакотерапии, в состоянии предупреждать расширение спектра “виновных” аллергенов и предотвращать прогресс заболевания. Несмотря на большое количество применяемых методов лечения, добиться полного выздоровления крайне трудно из-за склонности к рецидивированию полипов носа. Большинство ученых, занимающихся этой проблемой, сходятся во мнении о главенствующей роли хирургических методов лечения [12, 35, 45, 78, 160, 200, 222, 246, 300].

---

## МЕХАНИЗМЫ АЛЛЕРГЕНСПЕЦИФИЧЕСКОЙ ИММУНОТЕРАПИИ (АСИТ).

Суть АСИТ состоит в том, что в организм пациента вводят в постепенно возрастающих дозах клинически значимый аллерген, к которому у больного выявлена повышенная чувствительность. Своевременно проведённая АСИТ, во-первых, позволяет предупредить переход лёгких форм заболевания в более тяжёлые, во-вторых, снижает (или даже полностью устраняет) потребность в ЛС. Терапевтически эффективные завершённые курсы АСИТ сопровождаются длительной ремиссией заболевания и предотвращают появление сенсибилизации к новым аллергенам.

Исследования показали, что специфическая гипосенсибилизация сопровождается некоторым снижением уровня аллергенспецифических IgE и повышением уровня аллергенспецифических IgG, особенно подкласса IgG<sub>4</sub>. Последние, так называемые блокирующие антитела, лишены способности сенсибилизировать ткани, но обладают аллергенсвязывающей активностью. Поскольку антигенспецифические IgG работают как антагонисты IgE, их продукция блокирует каскад реакций аллергического воспаления, возникающего при контакте IgE с аллергеном. При проведении сублингвальной АСИТ, помимо повышения уровня IgG, отмечают также повышение уровня аллергенспецифических IgA. Следует отметить, что IgA и IgG<sub>4</sub> не являются активаторами воспалительного ответа и системы комплемента, в то время как антитела изотипов IgG<sub>1</sub>, IgG<sub>2</sub>, IgG<sub>3</sub> приводят к активации системы комплемента и обладают способностью индуцировать антителозависимую клеточную цитотоксичность. Таким образом, изменение баланса IgG<sub>4</sub> и IgE лежит в основе эффективности АСИТ. Образование анти – IgE антител также вносит свой вклад в терапевтический эффект АСИТ [38, 52, 59, 79, 144, 174].

Вместе с тем, снижение чувствительности к действию аллергенов нельзя объяснить одним влиянием АСИТ на антителообразование. За последние десятилетия было доказано, что после проведения АСИТ происходит перестройка представительства Т-лимфоцитов в зоне аллергической реакции. У лиц с клинически выраженными положительными результатами АСИТ провели иммуноцитологическое исследование клеточных инфильтратов кожных биоптатов, полученных через 24 часа после введения аллергена в кожу. Результаты анализа свидетельствуют о существенном снижении количества CD3<sup>+</sup> и CD4<sup>+</sup> – клеток (одновременно с уменьшением числа активированных эозинофилов). Кроме того, отмечают повышение экспрессии рецепторов для ИЛ-2 (CD25), HLA-DR (антиген – презентующие клетки) и увеличение локального содержания ИЛ-12, что обеспечивает поддержание Th1 – зависимого ответа. У 50% пациентов после проведения АСИТ отмечали существенное увеличение экспрессии матричной РНК (мРНК), ИЛ-2 и ИФН-γ, т.е. маркёров, характерных для Th1 – клеток, участвующих в запуске и

поддержании продукции блокирующих антител изотипа IgG. ИЛ-12 – цитокин, активирующий Th1 – клетки. Наряду с ИЛ-12, важную роль в механизме АСИТ играет ИЛ-18 – белок – индуктор ИФН-γ в Т – клетках, НК – клетках и В – клетках. В активированных Т – клетках ИЛ-18 индуцирует в 10 – 100 раз больше ИФН-γ, чем ИЛ-12, при этом ингибируя синтез IgE [2, 13, 23, 43, 55, 58, 59, 62, 69].

Исследования механизмов действия АСИТ, проведённые в последние годы, показали важную роль регуляторных Т – клеток (Treg) в угнетении аллергического ответа. Treg представлены двумя основными подтипами: постоянным подтипом CD4+, CD25+ – клеток и индуцируемым подтипом Treg1. Постоянный подтип характеризуется экспрессией транскрипционного фактора FoxP3, индуцируемый секрецией ИЛ-10 и фактора роста опухоли-α. Регуляторные Т – клетки контролируют аллергический ответ с помощью определённых механизмов, включающих Т-клеточную толерантность, когда Т-клетки не отвечают на воздействие антигена или детерминанты собственных органов и тканей. Т – клеточная толерантность может быть вызвана напрямую действием ИЛ-10 и фактора роста опухоли-α. ИЛ-10 – супрессор продукции IgE, как общего, так и аллергенспецифического, – приводит к увеличению синтеза IgG4 антител, в то время как фактор роста опухоли-α приводит к увеличению продукции IgA. Как отмечалось, баланс IgA, IgE и IgG служит основой эффективности АСИТ. При проведении АСИТ отмечают также увеличение супрессорных CD8+ – клеток, продуцирующих ИФН-γ.

По предположению Акдис (Akdis) с соавторами, аллергия может развиваться как результат недостаточной продукции регуляторных Т-клеток, в то время как для «здорового» иммунного ответа характерно увеличение числа антигенспецифических Treg, обладающих достаточной супрессорной активностью [2, 10, 13, 23, 30, 43, 55, 58, 59, 62, 69, 100].

Регуляторные Т – клетки уменьшают количество Th2 и снижают активность Th2-зависимого иммунного ответа через продуцирование ИЛ-10 и/или трансформирующего фактора роста TGF-β. ИЛ-10 и TGF-β уменьшают продукцию IgE и, соответственно, увеличивают продукцию IgG4 и IgA. Оба цитокина уменьшают высвобождение провоспалительных медиаторов, снижая IgE – зависимую активацию базофилов и мастоцитных клеток и уменьшая выживание и активацию эозинофилов. ИЛ-10 и TGF-β также ингибируют продукцию таких Th2 цитокинов, как ИЛ-4 и ИЛ-5. Дополнительно Т-клетки оказывают прямое ингибирующее действие на Th1 и Th2 – клетки через контакт клетка – клетка, или уменьшая антиген-презентирующую функцию дендритных клеток. Во время АСИТ подавляющая активность Т регуляторных клеток является аллергенспецифической. Целью АСИТ является восстановление толерантности путём изменения Т – клеточного ответа с Th2 на Treg [11, 28, 40, 69, 73, 211].



Таким образом, АСИТ приводит к такому изменению соотношений субпопуляций Т – лимфоцитов, которое влечёт за собой переключение иммунного ответа с IgE- на IgG – ответ, или более того – Т – лимфоцитарную толерантность.

---

### **МЕТОДЫ АЛЛЕРГЕНСПЕЦИФИЧЕСКОЙ ИММУНОТЕРАПИИ.**

Основной метод АСИТ – классический парентеральный метод, состоящий в подкожном введении возрастающих доз аллергена по схемам, специально разработанным в зависимости от вида вводимого аллергена и индивидуальной чувствительности пациента [2, 13, 23].

В настоящее время описаны следующие неинъекционные методы АСИТ: пероральный, предусматривающий одномоментный приём внутрь специально приготовленного аллергена в каплях, капсулах или таблетках; сублингвальный, при котором аллерген удерживают под языком в течение 1 – 2 минут, а затем проглатывают или выплёвывают; интраназальный, при котором аллерген в форме раствора или порошка вводят в нос с помощью специального устройства или пипетки; эндобронхиальный, заключающийся в доставке жидкого или порошкообразного аллергена в бронхи с помощью специального ингалятора.

Проведение АСИТ инъекционными методами предполагает частые повторные визиты к врачу – аллергологу, что в современном обществе возможно не для всех пациентов. Сама по себе процедура инъекций некомфортна и небезопасна. Именно поэтому в последнее десятилетие возрос интерес к неинъекционным методам введения аллергенов. Интерес практикующих аллергологов и производителей аллергенов сосредоточился на сублингвальном методе АСИТ [12, 13, 19, 21, 48].

---

### **МЕХАНИЗМЫ СУБЛИНГВАЛЬНОЙ АЛЛЕРГЕНСПЕЦИФИЧЕСКОЙ ИММУНОТЕРАПИИ (СЛИТ).**

СЛИТ использует преимущество важного физиологического механизма (оральной толерантности), который обеспечивает иммунную толерантность к разным антигенным стимулам из окружающей среды, пище и простейшим бактериям. Во время СЛИТ аллерген подхватывается местно (в оральной слизистой) дендритными клетками типа клеток Лангерганса, после чего происходит либо фагоцитоз, макропиноцитоз или опосредованный рецепторами эндоцитоз. После подхватывания аллергена, дендритные клетки достигают зрелости и мигрируют к проксимальным дренирующим лимфоцитным узлам (субмаксиллярным, поверхностным цервикальным, внутренним яремным), как следствие изменений в представлении поверхностных рецепторов (CCR7 хемокиновый рецептор), вовлечённых в адгезию и транспортирова-

ние. Эти лимфоцитные узлы представляют собой микросреды, благоприятствующие толерантности слизистой через продукцию блокирующих IgG антител и индуцирование Т – лимфоцитов с супрессивной функцией. Как следствие циркуляции аллерген-специфических активированных эффекторных Т – клеток по всему телу и персистенции клеток памяти, местное (т.е. сублингвальное) назначение аллергена во время десенсибилизации приводит одновременно к системному и защитному для слизистой иммунным ответам [15, 33, 88, 101, 155].

Одно из объяснений действенности сублингвальной АСИТ – отличия клеток Лангерганса слизистой оболочки полости рта от их аналогов, расположенных в коже. В оральных дендритных клетках отмечают постоянно высокий уровень экспрессии рецепторов FcεRI, молекул МНС I и II классов, а также костимулирующих молекул, которые и обуславливают особенности местного иммунитета слизистой оболочки ротовой полости. По литературным данным, липополисахаридный CD14 рецептор, имеющийся на поверхности как назальных, так и оральных дендритных клеток, экспрессируется в большем количестве именно в оральных клетках. Доставка аллергена подъязычно-глотательным путём более эффективна, чем отдельно подъязычным или пероральным. Это свидетельствует о том, что неизбежная абсорбция аллергена в пищеварительной системе потенцирует развитие толерантности слизистой оболочки ротовой полости [2, 3, 14, 28, 36, 49, 50, 150, 200, 280].

Клиническая эффективность АСИТ достигает 70 – 90% и выражается в торможении внешних проявлений заболевания и снижении потребности в препаратах. Это обусловлено, по меньшей мере, тремя особенностями действия АСИТ: снижением тканевой (органной) чувствительности к аллергенной экспозиции, что многократно подтверждено как результатами клинических наблюдений, так и проведением провокационных проб с аллергеном; снижением неспецифической тканевой гиперреактивности, что устанавливают, в частности, по снижению чувствительности к разным медиаторам аллергии; угнетением признаков аллергического воспаления.

Терапевтический эффект АСИТ затрагивает все этапы аллергического ответа, что не характерно ни для одного из известных фармакологических препаратов. Принципиальное отличие АСИТ от фармакотерапии состоит также в длительном сохранении лечебного эффекта после завершения курсов лечения. В отечественной аллергологии сложилось мнение о необходимости как можно более раннего начала проведения аллергенспецифической терапии. Своевременно проведённая эффективная АСИТ предупреждает переход лёгких форм заболевания в более тяжёлые [11, 22, 35, 49, 58, 101, 215].

Таким образом, сублингвальная иммунотерапия является эффективным путем введения аллергенов. Мета-анализ 22 рандомизированных контролируемых клинических исследований показал эффективность сублингвальной

иммунотерапии для круглогодичного ринита с минимальными побочными эффектами [8, 14, 23, 79, 156, 236, 269, 270].

---

### **АЛЛЕРГЕНСПЕЦИФИЧЕСКАЯ ИММУНОТЕРАПИЯ РЕКОМБИНАНТНЫМИ АЛЛЕРГЕНАМИ.**

Поскольку лечение цельными аллергенами сопровождается хотя и небольшим, но всё же имеющим место риском развития системных реакций (крайне редко – анафилаксии), работы над аллергенами для лечения ведут в направлении получения вакцин, способных модулировать Т – клеточный ответ, избегая связывания IgE. Одно из направлений работы – создание рекомбинантных, генетически модифицированных белков аллергенов, которые не стимулируют синтез IgE, при сохранении способности воздействовать на Th – клетки. Кроме того, использование для АСИТ рекомбинантных белков аллергенов позволяет избежать формирования сенсибилизации к другим компонентам, неизбежно входящим в состав цельных аллергенов [66, 98, 117, 120, 136, 139, 143, 149, 200, 213, 222, 229, 260].

---

### **ПРИМЕНЕНИЕ ИММУНОМОДУЛЯТОРОВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ПОЛИПОЗНЫМ РИНОСИНУСИТОМ, ПРОТЕКАЮЩИМ НА ФОНЕ КРУГЛОГОДИЧНОГО АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА.**

Интерес у исследователей вызывает иммуномодулятор Иммодин (Immodin, *Leococyti dialysatum lyophilisatum*), который широко используется при нарушениях иммунного ответа, вызываемого различными заболеваниями.

Immodin является препаратом, содержащим низкомолекулярные составляющие, изолированные из диализата гомогенатов лейкоцитов периферийной крови (т.н. трансфер – фактор), полученных от здоровых доноров (тестируемых и неактивных на anti-HIV 1+2, anti-HCV, HbsAg и lues). До сих пор из данных составляющих было идентифицировано несколько веществ – например, Imreg 1 и Imreg 2, образованные дипептидом тирозин – глицин и трипептидом тирозин – глицин – глицин. Данные биологически активные вещества влияют на клеточный иммунитет получателя, частицы, содержащиеся в препарате меньше 10 000 дальтонов.

Таким образом, препарат «Иммодин» относится к иммуотропным препаратам, содержащие биологически активные вещества, которые способны нормализовать специфический клеточный иммунитет. Активные вещества, которые входят в состав препарата «Иммодин» действуют на пролиферацию и дифференциацию разнообразных видов иммуннокомпетентных клеток, которые находятся на разных стадиях их созревания, что способствует их функционированию [1, 3, 7, 9, 15, 23, 54, 94, 127, 200, 301].

Следует отметить, что до настоящего времени вопросы использования при-

менения Иммодина в комплексной терапии ПР с КАР на фоне КАР с оценкой иммунологических показателей не нашли в литературе достаточного отражения [40, 45, 85, 96, 111, 145, 178, 200, 209, 235, 288].

---

## **КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ОТДЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ.**

Антигистаминные препараты получили широкую популярность при лечении больных на полипозный риносинусит и аллергические заболевания. Современная классификация H<sub>1</sub>-гистаминоблокаторы подразделяет на две группы: те, которые владеют заметными седативными свойствами (I поколение или классические или традиционные) и неседативные или те, которые обладают минимальным седативным действием (II поколение и метаболиты II поколения или современные или «новые»).

Традиционные антигистаминные препараты I поколения (хлоропирамин, мебгидролин, дифенгидрамин и другие) являются конкурентными блокаторами H<sub>1</sub>-рецепторов, и поэтому связывание их с рецепторами происходит быстро и обратимо. Это объясняет, что для достижения основного фармакологического действия необходимо использовать относительно высокие дозы этих препаратов. Кроме того, большинство традиционных H<sub>1</sub>-гистаминоблокаторов предоставляют кратковременное действие и требуют 4-6 разового приема в сутки. При этом легче и чаще проявляются их нежелательные побочные эффекты. Пик терапевтической концентрации достигает через 2 часа.

Основными побочными эффектами АГП I поколения являются:

- блокада рецепторов других медиаторов (M-холинорецепторов, что проявляется в виде сухости слизистых оболочек полости рта, носа, горла, бронхов; редко – расстройство мочеиспускания и ухудшения зрения);
- хинидин – подобное действие на сердечную мышцу;
- владея липофильностью они проникают через гематоэнцефалитический барьер и влияют на ЦНС, что приводит к появлению седативного эффекта, нарушению координации, головокружению, вялости, снижению способности концентрировать внимание;
- повышение аппетита;
- расстройство ЖКТ (тошнота, рвота, понос, потеря аппетита, неприятные ощущения в эпигастральном участке);
- тахифилаксия.

Препарат этой группы (прометазин или пипольфен), потенцирует эффекты катехоламинов и вызывает колебание артериального давления. Ограничения клинического использования АГП I поколения: астено-депрессивный синдром, БА, глаукома, спастические явления в дуоденальной зоне, добро-

качественная гиперплазия предстательной железы, атония кишечника и мочевого пузыря, задержка мочеиспускания, эпилепсия, все виды деятельности, которые требуют активного внимания и быстрой реакции.

«Новые» АГП выборочно блокируют H<sub>1</sub>-рецепторы и характеризуются высоким родством к ним. Это обуславливает минимизацию побочных эффектов и длительный терапевтический эффект. Препараты этой группы, которые не метаболизируются, условно относят к III поколению из-за более быстрого начала действия, отсутствием необходимости коррекции дозы при метаболических нарушениях и возможности сочетания с МП, которые метаболизируются.

**Антигистаминные препараты II поколения** (лоратадин, цетиризин и другие) являются наиболее липофобными, поэтому они намного меньшей мерой проникают через гематоэнцефалитический барьер и имеют значительно меньшую седацию. Прием АГП II поколения в рекомендованных дозах не влияет на внимание, память, бдительность, скорость реакций. Действуют они долгосрочно (около 24 часов), однако, с осторожностью назначают пациентам с почечной и/или печеночной недостаточностью, пожилым людям. Некоторые препараты этой группы (астемизол, терфенадин) владеют кардиотоксическим эффектом и запрещены к применению на Украине. Во время их приема противопоказано употребление алкоголя.

**Антигистаминные препараты – метаболиты II поколения** – левоцетиризин (Алерон), дезлоратадин, фексофенадин не проникают через гематоэнцефалитический барьер и не представляют седативных, холино- и адренолитических действий, не владеют кардиотоксичностью, так как не вызывают изменений кальциевых и калиевых каналов. Метаболиты АГП II поколения не поддаются метаболизму в печень и выводятся ЖКТ и почки в неизменном виде, не требуют коррекции дозы у пациентов с почечной и / или печеночной недостаточностью и лиц пожилого возраста.

АГП, занимая H<sub>1</sub>-рецепторы, блокируют действие гистамина – важного, но не единственного медиатора воспаления. При аллергическом воспалении, которое запущено ранней фазой аллергического ответа и поддерживается вовлечением к процессу клеточных участников поздней фазы, необходимые лекарственные средства, которые позволяют затормозить вовлечение в зону аллергических реакций клеток воспаления и инфильтрацию тканей этими клетками, затормозить выраженность поздней фазы и ее последствий в виде неспецифической тканевой гиперреактивности.

Таким образом, анализ данных литературы свидетельствует, что проблема лечения ПР с КАР является сложной и во многом еще не решена. Это зависит от несовершенства методов диагностики некоторых клинических разновидностей ПР с КАР, а также от отсутствия способов дифференцированного

лечения вариантов заболевания с учетом механизма их патогенеза. В этом аспекте особенно актуально представляется разработка и совершенствование методов специфической и неспецифической иммунотерапии, воздействующих на многие звенья патогенеза и способствующих улучшению иммунного статуса организма больных ПР с КАР [32, 78, 130, 160, 244, 288, 290]. Учитывая все вышеизложенное, мы сочли необходимым проведение настоящего исследования.

---

### **КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ.**

Соответственно IV Международной консенсусной конференции по полипозному риносинуситу (European Position on Rhinosinusitis and Nasal Polyps, 2012 р.), ПР определяется, как хроническое продуктивное воспаление, что приводит к ремоделированию слизистой оболочки носа, ее отечности с дальнейшим пролапсом слизистой оболочки и формирования носовых полипов [64].

Было изучено 170 (100%) больных полипозным риносинуситом с круглогодичным аллергическим ринитом (ПР с КАР), у которых при проведении *in vitro* диагностики аллергии с помощью молекулярных аллергенов была выявлена сенсибилизация к бытовым аллергенам.

Возраст обследованных был от 18 до 50 лет, из них 80 женщин и 90 мужчин. Длительность заболевания колебалась от 6 месяцев до 10 лет и более. При этом до 2-х лет болело 50 человек, от 2 до 5 лет – 50 человек, от 5 до 15 лет – 70 человек – это оказалась самая многочисленная группа больных, страдающих ПР с КАР.

У всех больных был диагностирован ПР с КАР с легкой и средней степенью тяжести патологического процесса в фазе ремиссии. Полипозный риносинусит с круглогодичным аллергическим ринитом проявлялся нарушением носового дыхания у 118 (70 %) пациентов, выделения из носа – у 102 (60 %) лиц, снижение нюха – у 116 (68 %) лиц, нарушение сна – у 94 (55 %) больных, снижение трудоспособности – 59 (35 %) лиц, риноконъюнктивальным синдромом у 34 (20%) больных; сочетанием риноконъюнктивального и бронхообструктивного синдромов у 26 (15%) больных; с подтвержденной бытовой сенсибилизацией в анамнезе у 42 (25%) больных.

---

### **КЛИНИКО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ.**

Спектр обследования больных с целью выявления полипозного риносинусита (ПР) в сочетании с круглогодичным аллергическим ринитом (КАР) включал клиническую диагностику, подробный анализ общего, аллергологического и иммунологического анамнеза заболевания, осмотр отоларинголога с проведением передней риноскопии [15, 16, 29, 35, 42, 56, 90, 114, 128, 184].

Всем больным производили общие анализы крови, мочи, носового секрета, биохимические анализы крови, при необходимости выполняли рентгенографию носовых пазух в стандартных проекциях, проводили рентгеноскопию органов грудной клетки, регистрировали данные спирометрии на аппарате “Пневмоскрин-2” фирмы “Эрих Егер” для выявления наличия и степени обструкции дыхательных путей.

Обследования больных ПР производили методом передней риноскопии при помощи которой выявляли такие патологические изменения: цвет слизистой оболочки носа имеет вид от бледного цвета до застойно-гиперемизованного, характерную отечность. У больных ПР полипы были похожи на блестящие, сероватые образования, подвижные, не спаянные с прилегающими тканями, они не кровоточили при торкании зондом. Обычно полипы заполняли средний и общий носовой ход.

Диагностика сенсibilизации к бытовым аллергенам при наличии круглогодичного аллергического ринита включала сбор аллергологического анамнеза; *in vitro* диагностику аллергии с помощью молекулярных аллергенов; иммунологическое обследование; [3, 6, 9, 11, 17, 28, 30].

Всем больным, которые находились под нашим наблюдением, обследование проводилось в динамике: перед назначением лечения и перед окончанием курса терапии.

---

## **ЛАБОРАТОРНЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.**

Кровь получали утром натощак до и после курса терапии из локтевой вены в вакуумные пробирки с Кз-ЭДТА объемом 9 мл.

Имуноферментное определение аллергенспецифических IgE с хемилюминесцентным способом регистрации результатов.

Технология ImmunoCAP определения аллерген-специфических IgE: в основе метода лежит полностью автоматизированное имуноферментное определение аллергенспецифических IgE с регистрацией результатов хемилюминесцентным способом.

Принцип метода заключается в возможности обнаружения сверхнизких концентраций IgE и других показателей в сверхмалом количестве крови пациента. Технически это реализуется путем использования специального вспененного материала, производного бромцианактивированной целлюлозы. Благодаря своей пористой структуре материал имеет большую поверхность взаимодействия и обеспечивает высокую связывающую способность с нанесенным на него антигеном или антителом. Поверхность взаимодействия такого материала в 150 раз больше внутренней поверхности обычной пробирки. Для использования в автоматических установках, хранения и маркирования этот материал помещают в миниатюрный специальный от-

крытый пластмассовый колпачок – CAP. Колпачок сделан таким образом, что специальная система промывки позволяет всего за несколько секунд получить полное отделение несвязанного вещества от пористого материала. Все это обеспечивает довольно высокую точность исследований, их воспроизводимость и быстроту выполнения.

Для детекции количества связанного иммуноглобулина прибор автоматически добавляет флюоресцирующие антитела к IgE. Затем, с помощью лазерного сканера производит считывание полученного флюоресцирующего изображения. Интерпретацию степени флуоресценции также производит автоматически и выдает результаты исследования в виде таблицы с их количественным выражением.

Для *in vitro* диагностики специфических иммуноглобулинов E нами был использован прибор IMMUNOCAP 100 € “Phadia AB”, Швеция, заводской номер 60-0002-00-01106. С помощью данного прибора производили количественный анализ специфических IgE (sIgE) иммунофлюоресцентным методом в сыворотке крови больных КАР с целью выявления сенсибилизации к бытовым и грибковым аллергенам. Для чего использовали наборы бытовых и грибковых аллергенов в формате микроматриц. Панель позволяет с высокой достоверностью подтвердить или отрицать аллергическую природу респираторных заболеваний. Чувствительность теста составляет 93%, а специфичность – 89%.

Использовали наборы “Phadia AB” (Швеция) для определения следующих видов специфических IgE:

1. Панели специфических IgE к эпидермальным белкам волнистого по- пугая, кошки (перхоть и эпителий), кролика (эпителий), собаки (перхоть и эпителий)
2. Панели специфических IgE к клещам домашней пыли – *Acarus siro*, *Dermatophagoides Pteronyssinus*, *Dermatophagoides Farinae*.
3. Панели специфических IgE к плесневым и дрожжевым грибам *Alternaria alternate*, *Aspergillus fumigatu*, *Candida*, *Cladosporium herbarum*, *Helminthosporium halodes*, *Mucor racemosus*, *Penicillium notatum*.

---

## КЛИНИЧЕСКИЕ ГРУППЫ БОЛЬНЫХ.

По результатам определение аллергенспецифических IgE обследованные больные были рандомизированы на 3 клинические группы.

Основную группу составили 120 (70,58%) больных ПР с КАР с легкой и средней степенью тяжести патологического процесса, у которых в результате *in vitro* диагностики аллергии с помощью IMMUNOCAP 100 € (Phadia AB – Sweden) у которых были выявлены специфические белки преимущественно мажорных аллергенов (1 группа). Этим больным в дальнейшем назнача-



лась аллергенспецифическая иммунотерапия. Двойным слепым методом данные больные были разделены на 2 подгруппы. Больным подгруппы 1.1, состоявшей из 60 человек, проводили аллергенспецифическую терапию (АСИТ+СЛИТ) в комплексе с иммуномодулятором Иммодин. Больным подгруппы 1.2 (60 человек) проводили только аллергенспецифическую иммунотерапию (АСИТ+СЛИТ).

Группу сравнения составили 50 (29,42%) больных ПР с КАР с легкой и средней степенью тяжести патологического процесса, у которых были выявлены специфические белки преимущественно минорных аллергенов (2 группа). По полу, возрасту и клиническому течению ПР с КАР 1 и 2 клинические группы не отличались.

В группе сравнения аллергенспецифическая иммунотерапия не проводилась, а на фоне базисной терапии применяли иммуномодулятор Иммодин. Пациенты были разделены на две подгруппы в зависимости от проводимой терапии. 2.1 группу (25 человек) составили больные, которым на фоне базисной терапии был назначен Иммодин. 2.2 группу (25 человек) составили пациенты, которым проводили только базисную терапию.

Контрольную группу составляли 20 практически здоровых лиц, доноров крови, в возрасте от 18 до 40 лет (контроль иммунологических исследований).

Иммунологическое обследование включало исследование периферической крови у больных ПР с КАР и здоровых лиц. При этом определяли: клеточные и гуморальные факторы системного иммунитета – количество, субпопуляционный состав и функциональное состояние лимфоцитов, функциональное состояние нейтрофилов (поглотительная способность, спонтанный и индуцированный НСТ-тест), количество иммуноглобулинов А, М, G, Е, циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК), цитокиновый профиль (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-2, ИЛ-4, ФНО- $\alpha$ ), эозинофильный катионный белок [82, 87, 103].

---

## **ВЫДЕЛЕНИЕ НЕЙТРОФИЛОВ.**

Мононуклеарные лейкоциты выделяли из цельной венозной крови методом градиентного центрифугирования [Натвиг Дж. и соавт., 1980]. Венозную кровь в соотношении 2:1 наслаивали на градиент плотности Ficoll-Paque ( $\rho=1,077$  г/см<sup>3</sup>) («GE Healthcare», Швеция) и центрифугировали в течение 20 мин при 300g. Кольцо клеток, образованное на границе раздела фаз, переносили в чистую центрифужную пробирку, трижды отмывали средой RPMI-1640, последовательно ресуспендируя и центрифугируя каждый раз в течение 10 мин при 300 g.

Жизнеспособность лимфоцитов определяли в счётной камере Горяева. Для этого 0,1 мл клеточной взвеси смешивали с равным объемом 0,5% раствора трипанового синего («Serva», США). Результаты оценивали по содержанию

«мертвых» клеток, окрашенных в синий цвет, количество которых не превышало 5 – 7 % [Гольдберг Е.Д. и соавт., 1992]. Для подсчета количества клеток в 1 мл смешивали 7 мкл клеточной взвеси с 140 мкл 3% уксусной кислоты. Концентрацию клеток рассчитывали по формуле:  $X = A \times K \times 10^4$  (клеток/мл), где А – количество клеток в 20-ти больших квадратах камеры; К – коэффициент разведения [23, 59].

---

## **ОПРЕДЕЛЕНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ИММУНОКОМПЕТЕНТНЫХ И ФАГОЦИТИРУЮЩИХ КЛЕТОК КРОВИ.**

Фагоцитарную активность макрофагов (ФАМ) изучалась оригинальным чашечным способом, при этом вычисляли фагоцитарные показатели: фагоцитарное число (ФЧ), фагоцитарный индекс (ФИ) и индекс переваривания (ИП). Результаты обследования ФЧ выражают в %, ФИ и ИП – в условных единицах (усл.ед.).

Функциональное состояние моноцитов (Мн) и нейтрофильных гранулоцитов (НГ) крови определяли путем использования чистых клеточных популяций. Взвесь клеток отмывали, наслаивали на покровные стекла и культивировали в термостате при 37°C в течение 60 минут (время прикрепления Мн) и 45 минут (время прикрепления НГ). Дальнейший ход реакции проводился на покровных стеклах при добавлении соответствующих реактивов [23, 74, 138, 148, 300].

Поглотительная способность моноцитов (Мн) и нейтрофилов (Нф) оценивалась по методу И. И. Ивчик (1998). Для определения поглотительной способности Мн и Нф в отношении частиц латекса применяли метод С. Г. Потаповой с соавт., 1999.

Спонтанный и индуцированный НСТ-тест (тест восстановления нитросинего тетразолия) проводился по Segal (1998). Принцип метода основан на восстановлении и трансформации поглощенного фагоцитом растворимого красителя нитросинего тетразолия (НСТ) в нерастворимый диформаза под влиянием супероксиданиона, образующегося в НАДФ-Н-оксидазной реакции, которая инициирует процесс стимуляции фагоцитов. К фагоцитам добавляют желтый краситель нитросиний тетразолий, в норме при его поглощении метаболическая активность фагоцитов возрастает, нитросиний тетразолий восстанавливается, диформаза в виде грубодисперсных темносиних гранул откладывается внутри или на поверхности клеток и продукты этой реакции окрашивают фагоцит в синий цвет. По интенсивности реакции судили об активации кислородзависимых механизмов бактерицидности.

Индукцированный НСТ-тест позволяет оценить функциональный резерв кислородозависимого механизма бактерицидности фагоцитов. Для стимуляции внутриклеточного метаболизма использовали пирогенал (12 мкг/мл).

Для изучения влияния препаратов на функциональное состояние фагоцитов крови исследуемые препараты вводили в монослой фагоцитов одновременно с нитросиним тетразолием и культивировали 20 минут при 370 С. В контрольные пробы препарат не вводили. При учете реакции регистрировали степень изменения процента фагоцитирующих клеток и формаazan-положительных клеток. Изменение показателей на 20 – 30% расценивали как положительное действие препарата [23, 74, 138, 148].

---

### **ОПРЕДЕЛЕНИЕ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ IGA, IGM, IGG.**

Принцип метода основан на обнаружении в сыворотке крови иммуноглобулинов А, М, G с помощью специфических антиглобулиновых конъюгатов (анти-А, анти-М, анти-G). Компоненты, которые не связались, отмываются, активность фермента в составе иммунных комплексов определяют с помощью субстрат-хромогенной смеси. Интенсивность окрашивания хромогена обратно пропорциональна количеству антител в образце [2, 13, 23, 81].

---

### **ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЦИРКУЛИРУЮЩИХ ИММУННЫХ КОМПЛЕКСОВ.**

Уровень циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в сыворотке крови определялся спектрофотометрическим методом (Иммуноферментный анализатор 2100 С, Швеция, 2011 год), с использованием боратного буфера (Швеция) и полиэтиленгликоля (ПЭГ М-6000). Раствор ПЭГ осаждал в сыворотке крови агрегированные иммунные комплексы и иммунные глобулины. Изменение плотности раствора регистрировали на иммуноферментном анализаторе методом спектрофотометрии при длине волны ( $450 \pm 0,5$ ) нм.

Молекулярный состав ЦИК определяли методом дифференцированной преципитации в 2%, 3,5% и 6% растворах полиэтиленгликоля. При этом анализировали фракционный состав ЦИК и в соответствии с их величиной выделяли фракции высокомолекулярных ( $>19S$ ), среднемолекулярных ( $11S$   $19S$ ) и низкомолекулярных ( $<11S$ ) иммунных комплексов [8, 15, 23, 41, 55]. При анализе соотношения иммунных комплексов различной молекулярной массы наиболее патогенными считали ЦИК средних размеров ( $11S$   $19S$ ), которые образуются при незначительном избытке антигена. Определялось в сыворотке крови методом преципитации 3,5% полиэтиленгликолем с молекулярной массой 6000 Дальтон с последующей спектрофотометрией при длине волны 450 нм.

Результаты обследования выражают в единицах оптической плотности  $\times 1000$ , нормой является 40 – 90 ед. оптической плотности.

## МЕТОДИКА ПРОТОЧНОЙ ЦИТОМЕТРИИ.

Иммунофенотипирование лимфоцитов периферической крови проводилось методом многоцветной проточной цитофлуориметрии на приборе FACSCalibur («BectonDickinson», США).

Метод проточной цитофлуориметрии основан на регистрации сигналов флуоресценции и светорассеяния от каждой отдельной клетки в дисперсной среде (клеточной суспензии). Суспензия клеток, предварительно меченная флуоресцирующими моноклональными антителами, специфически связывающимися с определёнными компонентами клеток, под давлением подается в проточную ячейку. Благодаря гидродинамической фокусировке создаются условия ламинарного потока без перемешивания суспензии клеток: клетки выстраиваются друг за другом, занимая в проточной ячейке строго определённое положение относительно луча света. В момент пересечения клеткой луча детекторы фиксируют несколько оптических параметров: 1) рассеяние под малыми углами ( $1^{\circ}$ – $10^{\circ}$ ) (FSL) – прямое; 2) рассеяние под углом  $90^{\circ}$  (SSL) – боковое; 3) интенсивность флуоресценции по нескольким каналам флуоресценции (FL1 – FL5).

Измерение этих характеристик позволяет определить размеры клеток (FSL), гранулярность их цитоплазмы (SSL), популяционный состав клеточной суспензии по наличию или отсутствию определённых клеточных маркеров.

Подготовка клеток периферической крови для многоцветного анализа проводилась в соответствии со стандартизированной технологией [35, 36]. Пробоподготовка включала в себя инкубирование цельной крови (антикоагулянт – этилендиаминтетрауксусная кислота) с моноклональными антителами, с последующим лизисом эритроцитов и фиксацией клеток на автоматической станции пробоподготовки. Выделение минорных популяций лимфоцитов осуществлялось с использованием стратегии последовательного гейтирования. В работе исследовали количественные характеристики 7 основных и 6 малых популяций лимфоцитов, полученных из периферической крови пациентов (табл. 3).

Таблица 3

### Панель моноклональных антител для анализа основных и малых популяций лимфоцитов периферической крови пациентов

| Исследуемые популяции                               | FITC | PE        | PerCP / PC5 | PC7  |
|-----------------------------------------------------|------|-----------|-------------|------|
| Т-лимфоциты, Т-хелперы, цитотоксические Т-лимфоциты | CD4  | CD8       | CD3         | CD45 |
| В-лимфоциты, В1-, В2- клетки                        | CD3  | CD19      | CD45        | CD5  |
| НК-клетки, НКТ-лимфоциты                            | CD3  | CD(16+56) | CD45        | -    |
| Th2-лимфоциты                                       | CD4  | CD294     | CD3         | CD45 |

Таблица 4

### Характеристика кластеров дифференцировки основных и малых популяций периферической крови пациентов

| Популяция лимфоцитов                 | Фенотип клетки  |
|--------------------------------------|-----------------|
| Общая популяция лимфоцитов           | CD45+CD14-      |
| <b>Основные популяции лимфоцитов</b> |                 |
| Т-лимфоциты                          | CD3+CD45+       |
| В-лимфоциты                          | CD3-CD19+ CD45+ |
| Т-хелперы                            | CD3+CD4+CD45+   |
| Цитотоксические Т-лимфоциты          | CD3+CD8+CD45+   |
| НК-клетки                            | CD3-CD16+CD56+  |
| НК-Т-лимфоциты                       | CD3+CD16+CD56+  |
| <b>Популяции Т-лимфоцитов</b>        |                 |
| Th2-лимфоциты                        | CD3+CD4+CD294+  |
| Регуляторные Т-лимфоциты             | CD4+CD25+ FoxP3 |
| <b>Популяции В-лимфоцитов</b>        |                 |
| В1-лимфоциты                         | CD3-CD19+CD5+   |
| В2-лимфоциты                         | CD3-CD19+CD5-   |

Подготовка проб к исследованию: к 0,1 мл венозной гепаринизированной крови добавить 5 мкл моноклональных антител. Пробирки поместить в рабочую станцию прибора, где на протяжении 1 мин автоматически добавляется лизирующий реагент, реагент, который останавливает лизис эритроцитов и реагент, который укрепляет мембрану лимфоцитов. Дальнейший анализ проводится на проточном цитометре по программе для каждого вида клеток.

Проанализировали образцы на проточном цитометре FACSCalibur («BectonDickinson», США) с помощью программного обеспечения MultiSET [2, 13, 23, 81, 189].

### ОЦЕНКА СОДЕРЖАНИЯ ЛИМФОЦИТОВ С ФЕНОТИПОМ Т-РЕГУЛЯТОРНЫХ КЛЕТОК.

Содержание Т-reg-лимфоцитов определяли по связыванию антител к транскрипционному фактору FoxP3 человека, меченных PE, к CD25, меченных аллофикоцианином (APC), а также к CD4, меченных FITC (BD Pharmingen, США) [Быковская С.Н. и соавт., 2013]. В работе использовался набор буферов Human FoxP3 Buffer Set (BD Pharmingen, США).

---

## **КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ВНУТРИКЛЕТОЧНОГО FOXP3 МАРКЕРА ЛИМФОЦИТОВ.**

Внутриклеточный FoxP3 в сыворотке крови определяли с помощью метода, который базируется на взаимодействии моноклональных антител, меченых флюорисцентными метками, с поверхностными антигенами лимфоцитов и дальнейшим анализом образцов на проточном цитометре FACSCalibur («Becton Dickinson», США) согласно с методическими рекомендациями, которые прилагаются к стандартному набору реактивов «моноклональные антитела FoxP3» («Becton Dickinson», США). Материалом исследования служила сыворотка крови больных. Забор крови у больного проводили натошак, с вены в пробирки VACUTAINER K3EDTA («Becton Dickinson», США). В две пробирки TruCOUNT дозатором лабораторным вносили по 100 мкл цельной крови больного. В каждую пробирку вносили по 20 мкл поверхностных антител FoxP3, образцы перемешивали на вортексе и инкубировали в темноте 20 мин при комнатной температуре. Для фиксации клеток необходимо легко ресуспендировать осадок в остаточном объеме буфера, после чего добавить 2 мл рабочего раствора FoxP3 буфера А, смешать, инкубировать в темноте 10 мин при комнатной температуре. Анализ образцов проводили на проточном цитометре. Анализировали не меньше, чем 15-25 тыс. FoxP3-положительных лимфоцитов с помощью программного обеспечения MultiSET.

---

## **ИММУНОФЕРМЕНТНЫЙ АНАЛИЗ.**

Иммуноферментный анализ (ИФА) является твердофазным энзимосвязанным иммуносорбентным анализом (ELISA), основанным на принципе бутерброда. Микроячейки покрыты антителами, направленными на антигенную детерминанту (реагирующую с антителом часть антигена) молекулы антигена (ИФН- $\gamma$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-2, ИЛ-4, ФНО- $\alpha$ ). Аликвоты сыворотки крови пациента инкубируются в ячейках, покрытых первичными антителами, и любой присутствующий исследуемый антиген свяжется с этим антителом. Биотинилированное вторичное антитело (Б-Ат), направленное на другую область молекулы антигена, свяжется с ним, образуя бутерброд. После инкубации, несвязанные Б-Ат вымываются [2, 17, 35, 91, 158, 200].

Далее добавляется конъюгат стрептовидинпероксидазы, который связывается в комплекс с оставшимся на стенке лунок биотином. После добавления раствора субстрата ТМФ (ферментный субстрат) интенсивность окрашивания будет пропорциональна концентрации антигена в пробе. Измеренные значения оптической плотности (ОП) для стандартов используются для построения калибровочной кривой, относительно которой вычисляются неизвестные пробы.

Все исследования проводились при 25 $^{\circ}$ C, для оценки результатов ИФА ис-

пользовалась длина волны 450 нм. Измерение проводилось с дублированием стандартов. Для построения калибровочных кривых применялся метод регрессионного анализа. Полученные данные лабораторных исследований приведены в международной системе СИ и обработаны методами вариационной статистики.

Сывороточное содержание исследуемых цитокинов определяли спектрофотокolorиметрическим методом с использованием набора реактивов для иммуноферментного анализа (ИФА) фирм IBL (Гамбург, Германия) (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-2, ИЛ-4) и Innogenetics N.V. (Бельгия) (ФНО- $\alpha$ ) на полуавтоматическом спектрофотокolorиметрическом анализаторе Statfax фирмы Labsystems (Финляндия), на котором по выстроенному графику линейной зависимости концентрации исследуемых цитокинов от оптической плотности определялось значение содержания исследуемых веществ в опытных образцах [9, 11, 23, 54, 70, 110, 157].

---

### **ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СПОНТАННОГО И ЛПС-ИНДУЦИРОВАННОГО СИНТЕЗА ЦИТОКИНОВ У БОЛЬНЫХ ПОЛИПОЗНЫМ РИНОСИНОСИТОМ С КРУГЛОГОДИЧНЫМ АЛЛЕРГИЧЕСКИМ РИНИТОМ.**

Клетки крови инкубировали в течение 7 часов при 37°C (спонтанный синтез) и стимулировали липополисахаридом (ЛПС) *Escherichia coli* (серотип 055:B5, 10 мкг/мл), "Sigma". Количественное определение уровня синтеза цитокинов проводили через 3 часа от начала инкубации с интервалом в 1 час. Пробирки охлаждались, центрифугировали 10 минут при 800 g, супернатант отбирали и охлаждали. Далее выделение цитокинов проводили специфическим методом ИФА. Вначале были определены оптимальные параметры времени стимуляции синтеза цитокинов клетками крови, что позволяет завершить первую фазу эксперимента (инкубацию) в течение 6 – 8 часов. При стимуляции клеток ЛПС наблюдали увеличение концентрации ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-2, ИЛ-4, определяемое как минимум через 3 часа. Было показано, что за 6 часов инкубации клетки способны выделять увеличенное количество цитокинов. Синтез цитокинов за данное время не достигает своего максимума, но имеют достоверную разницу ( $P < 0,001$ ) между стимулированным и спонтанным их синтезом [14, 27, 30, 49, 99, 110, 157, 160, 200]. Найденное время инкубации является достаточным для определения уровня синтеза цитокинов, что позволяет сравнивать уровни иммунокомпетентных клеток у больных ПР с КАР и здоровых людей до наступления динамического равновесия между секрецией и активацией цитокинов.

Определение уровня общего IgE проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием наборов, выпускаемых Ставропольским НПО "Аллерген" (Россия). Учет результатов проводили на фотоме-

тре типа “Мультискан” (Финляндия) при длине волны 492 нм [2, 9, 11, 13, 27].

---

## **МЕТОД ОПРЕДЕЛЕНИЯ КОНЦЕНТРАЦИИ ЭОЗИНОФИЛЬНОГО КАТИОННОГО БЕЛКА В СЫВОРОКЕ КРОВИ.**

Уровень ЭКБ в сыворотке крови определяли иммунофлюороферментным методом (ImmunoCAP 100, Phadia AB). Средние значения эозинофильного катионного белка (ЭКБ) у здоровых людей значительно колеблются, с медианой 10 – 11 нг/мл. Дискриминантный уровень – 24 нг/мл. Вышеуказанные показатели зависят от вида используемых тест-систем.

---

## **АЛЛЕРГЕНСПЕЦИФИЧЕСКАЯ И СУБЛИНГВАЛЬНАЯ ИММУНОТЕРАПИЯ. СПЕЦИФИЧЕСКАЯ ИММУНОТЕРАПИЯ МЕТОДОМ СУБЛИНГВАЛЬНЫХ КАПЕЛЬ.**

Для СЛИТ использовали лечебные перорально-сублингвальные бытовые аллергены (H-AL) фирмы “Sevapharma” (Чешская Республика). Лечебные перорально-сублингвальные аллергены представляют собой алергенный препарат, полученный из стерильных экстрактов соответствующих видов аллергенов. Растворителем является фосфатный раствор хлорида натрия, разбавленный в отношении 1: 1 с глицерином. В качестве антимикробного консерванта содержится фенол (до 4 мг / мл). Концентрация или биологическая активность действующих веществ измеряется в единицах стандартного качества (JSK) или в единицах белкового азота (PNU). Биологическая активность в 1000 JSK соответствует такой активности стандартизированных аллергенов, которая при проведении прик-тестирования вызывает (в случайно выбранных группах, состоящих из 20 пациентов, страдающих аллергией) появление папулы со средним диаметром 5,5 мм. 1 PNU = 0,00001 мг белкового азота в 1 мл аллергена.

1 мл препарата (17-21 капель) содержит: аллергены бытовые – 0,1 – 10 000 PNU/мл, грибков – 0,1 – 10 000 PNU/мл или клещей – 0,1 – 10 000 PNU/мл. Дополнительные компоненты: 2,50 мг натрия хлорида, 0,725 мг натрия дигидрофосфата, 0,180 мг калия дигидрофосфата, 0,025 мг полисорбата 80, 1-4 мг фенола, макс. 0,2 мг формальдегида (только в аллергенах дрожжевых грибков), 0,50 мл глицерина, вода для инъекций до 1,0 мл.

Смесь аллергенов из пыли и шерсти животных: Обычная бытовая пыль, собачья шерсть, шерсть кошки, шерсть кролика, смесь пера и перины, куриное перо, перо экзотических птиц, шерсть, хлопок, пыль из синтетических тканей, искусственный мех.

Смесь аллергенов клещей: *Acarus siro*, *Dermatophagoides farinae*, *Dermatophagoides pteronyssinus*.

Смесь плесени внешней: *Alternaria sp.*, *Botrytis cinerea*, *Cladosporium sp.*,



*Fusarium* sp., *Chrysonilia sitophila* (*Monilia sitophila*).

Смесь плесени бытовой: *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus niger*, *Penicillium* sp., *Mucor* sp., *Rhizopus* sp.

Смесь антикандидозная: *Candida albicans*, *Candida Krusei*, *Candida tropicalis*.

Способ применения и дозы. Применение препарата происходит в две стадии. На начальной стадии при постепенном повышении дозы и концентрации достигается максимальная необходимая доза. На поддерживающей стадии повторно принимается максимальная необходимая доза. Препарат принимают 1 раз в день (утром и вечером), за 30 минут до приема пищи. Из флакона с аллергеном накапывают соответствующее количество капель на ложку. К аллергену можно добавить воду.

СЛИТ производится по специальной схеме, которую адаптируют к пациенту. Низкие концентрации аллергенов вводятся обычно три раза в неделю (например, понедельник – среда – пятница). Высокие концентрации с интервалами между отдельными дозами продолжают и принимают дважды или раз в неделю (см. таблицу 5).

Таблица 5

### Ориентировочная схема аллергенной иммунотерапии перорально-сублингвальными аллергенами

| Концентрация   | Количество капель в день |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |
|----------------|--------------------------|---|---|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|--|
|                | день                     | 1 | 3 | 5  | 8  | 10 | 12 |    |    |    |    |    |    |  |
| 0,1 JSK/PNU    | день                     | 1 | 3 | 5  | 8  | 10 | 12 |    |    |    |    |    |    |  |
|                | кол-во капель            | 1 | 2 | 4  | 7  | 12 | 18 |    |    |    |    |    |    |  |
| 1 JSK/PNU      | день                     | 1 | 3 | 5  | 8  | 10 |    |    |    |    |    |    |    |  |
|                | кол-во капель            | 2 | 4 | 7  | 12 | 18 |    |    |    |    |    |    |    |  |
| 10 JSK/PNU     | день                     | 1 | 3 | 5  | 8  | 10 |    |    |    |    |    |    |    |  |
|                | кол-во капель            | 2 | 4 | 7  | 12 | 18 |    |    |    |    |    |    |    |  |
| 100 JSK/PNU    | день                     | 1 | 4 | 8  | 12 | 16 | 20 | 24 | 28 |    |    |    |    |  |
|                | кол-во капель            | 2 | 3 | 4  | 5  | 7  | 10 | 14 | 19 |    |    |    |    |  |
| 1000 JSK/PNU   | день                     | 1 | 4 | 8  | 1  | 16 | 20 | 24 | 28 | 32 | 36 | 40 | 44 |  |
|                | кол-во капель            | 2 | 3 | 4  | 5  | 6  | 7  | 8  | 10 | 12 | 14 | 17 | 20 |  |
| 10 000 JSK/PNU | день                     | 1 | 8 | 16 | 24 | 32 | 40 | 47 | 54 |    |    |    |    |  |
|                | кол-во капель            | 2 | 3 | 4  | 5  | 6  | 7  | 8  | 10 |    |    |    |    |  |

Аллергены выпускают во флаконах по 9 мл, каждый из которых содержит: для аллергенов пили и клещей аллергены в концентрациях 1, 10, 100, 1000, 10000 JSK/мл или PNU/мл, для аллергенов плесени концентрации – 0,1, 1, 10, 100, 1000 PNU/мл. 1 комплект смеси аллергенов имеет 6 флаконов с содержанием аллергена 0,1 PNU/мл, 1,0 PNU/мл, 10,0 PNU/мл, 100,0 PNU/мл, 1000 PNU/мл, 1000 PNU/мл.

В каждом из них есть инструкция для применения.

## СПЕЦИФИЧЕСКАЯ ИММУНОТЕРАПИЯ МЕТОДОМ ПОДКОЖНЫХ ИНЪЕКЦИЙ.

АСИТ с бытовыми аллергенами проводилась больным ПР с КАР легкой и средней тяжести после определения специфической гиперчувствительности с помощью *in vitro* диагностики с использованием специфических иммуноглобулинов Е методом IMMUNOCAP и прик-тестов. Использовали бытовые аллергены домашней пыли различных серий, библиотечной пыли и пера подушки ООО “Иммунолог” (Винница). Для каждого больного осуществляли подбор индивидуальной схемы лечения.

Для лечения составляли смеси аллергенов с учетом определенного спектра сенсibilизации. Аллергены в концентрации 10000 PNU смешивали в равных количествах и готовили десятикратные разведения:  $10^{-1}$ ,  $10^{-2}$ ,  $10^{-3}$ ,  $10^{-4}$ ,  $10^{-5}$ ,  $10^{-6}$ ,  $10^{-7}$ . Для определения первой дозы проводили алергометрическое титрование. Для этого в области предплечья больного внутрикожно на расстоянии 2 см друг от друга вводили 0,02 мл тест-контрольной жидкости и различных разведений аллергенов, начиная с  $10^{-7}$  (как правило вводили 4 – 5 разведений). Результат реакции учитывали через 20 мин. Начальная доза для специфической гипосенсibilизации та, которая дала слабо положительную реакцию.

АСИТ начинали с дозы, в 10 раз меньшей, чем та, которая вызвала минимальную положительную реакцию. В дальнейшем инъекции делали в нижнюю треть плеча. Дозы и концентрации аллергена постепенно увеличивали. Проводили 1 курс специфической гипосенсibilизации бытовыми аллергенами в течение 1 года.

Оценка безопасности проведения АСИТ + СЛИТ. Перед проведением АСИТ + СЛИТ проверялась общая неспецифическая реактивность для оценки возможности вероятности развития острых реакций по уровню триптазы крови. В случае, если концентрация триптазы в крови была ниже или равной  $\leq 10$   $\mu\text{g/l}$ , проведение АСИТ + СЛИТ считали безопасными [13, 25, 49, 60, 78, 90, 111, 123, 154, 166, 178, 200].

Специфическую иммунотерапию методом сублингвальных капель назначали одновременно со специфической иммунотерапией методом подкожных инъекций. Кумулятивное лечение при наличии полисенсibilизации проводили больным 1 группы (120) человек в виде комбинации сублингвальной иммунотерапии (СЛИТ) водно-глицериновыми каплями и инъекционной аллергенспецифической терапии (АСИТ) водными расстворами аллергенов. Кумулятивная аллергенная доза СЛИТ составляла 1320 – 1440 мкг белка, кумулятивная аллергенная доза инъекционной АСИТ, включая поддерживающую дозу, составляла 320 мкг белка. Пациенты до исследования не лечились АСИТ.

Таблица 6

**Схема специфической гипосенсибилизации бытовыми аллергенами**

| Разведение аллергена | Количество PNU в 1 мл аллергена | Доза аллергена                                                         | Примечания                                                                                                                                                                   |
|----------------------|---------------------------------|------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1:100000000          | 0,001                           | 0,1; 0,2; 0,4; 0,8                                                     | Первые инъекции (1: 100000000, 1: 10000000, 1: 1000000, 1: 100000, 1: 10000, 1: 1000) делали каждый день, разведение 1: 100-2 раза в неделю, разведение 1:10-1 раз в неделю. |
| 1:10000000           | 0,01                            | 0,1; 0,2; 0,4; 0,8                                                     |                                                                                                                                                                              |
| 1:1000000            | 0,1                             | 0,1; 0,2; 0,4; 0,8                                                     |                                                                                                                                                                              |
| 1:100000             | 1,0                             | 0,1; 0,2; 0,4; 0,8                                                     |                                                                                                                                                                              |
| 1:10000              | 10                              | 0,1; 0,2; 0,4; 0,8                                                     |                                                                                                                                                                              |
| 1:100                | 100                             | 0,1; 0,2; 0,3; 0,4; 0,5; 0,6; 0,7; 0,8; 0,9; 1,0.                      | Один шприц должен содержать не более 0,3 мл раствора с аллергенами.<br>Объем, превышающий 0,3 мл вводится другим шприцем в другой участок конечности.                        |
| 1:10                 | 1000                            | 0,1; 0,2; 0,3 ...,<br>додаючи по 0,1 мл<br>кожний тиждень<br>до 1,0 мл |                                                                                                                                                                              |

**ИММУНОМОДУЛИРУЮЩАЯ ТЕРАПИЯ.**

Иммуномодулятор Иммодин (Севафарма а.с., Чешская республика, Praha, Hostivar, Prumyslova 1472\ 11, PSC 102 19) – лиофилизированный диализат лейкоцитов назначали по 4 мл подкожно на курс 3 инъекции с интервалом в 1 неделю, четвертая инъекция – через месяц.

Клинический и иммунологический статус изучался до и через 1 год после начала АСИТ+СЛИТ и лечения Иммодином.

**ОСОБЕННОСТИ СЕНСИБИЛИЗАЦИИ К БЫТОВЫМ И ГРИБКОВЫМ АЛЛЕРГЕНАМ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ У БОЛЬНЫХ ПОЛИПОЗНЫМ РИНОСИНУСИТОМ, КОТОРЫЙ ПРОТЕКАЕТ НА ФОНЕ КРУГЛОГОДИЧНОГО АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА.**

Нами было обследовано 170 больных полипозным риносинуситом, протекающем на фоне круглогодичного аллергического ринита, у всех больных зарегистрировано наличие сенсибилизации к бытовым и грибковым аллергенам.

Поскольку, стаж заболевания ПР с КАР у большинства обследованных был достаточно большим, то можно было предусмотреть участие в развитии обострений ПР с КАР у наших пациентов – основных причинных аллергенов: перхоть и эпителий кошки, перхоть и эпителий собаки; клещей домашней пыли *Dermatophagoides Pteronyssinus*, *Dermatophagoides Farinae*; плесневых грибов *Penicillium notatum*, *Cladosporium herbarum*, *Alternaria alternata*, *Aspergillus fumigatus*, *Candida*.

Именно поэтому мы проводили кожное тестирование с помощью прик – теста (ПТ) сначала с микстовыми аллергенами, а затем при позитивных результатах – отдельно с вышеприведенными аллергенами [1, 18, 20, 114, 153, 182, 197, 300].

Для определения субпороговой дозы лечебного мажорного аллергена было проведено кожное тестирование при помощи прик – теста. Аналогично к другим видам кожных тестов позитивные результаты также распределяются по степени выраженности реакции.

Особенности сенсibilизации к бытовым и грибковым аллергенам у больных полипозным риносинуситом с круглогодичным аллергическим ринитом

Среди 170 пациентов с тестом проводили количественное измерение уровней специфических IgE в сыворотке к соответствующим аллергенам (см. таблицу 7).

Таблица 7

### **Чувствительность пациентов с повышенным содержанием IgE к причинным аллергенам**

| <b>№</b>                       | <b>Источник</b>                                             | <b>Количество пациентов</b> | <b>%</b> |
|--------------------------------|-------------------------------------------------------------|-----------------------------|----------|
| Эпидермальные аллергены        |                                                             |                             |          |
| 1.                             | Кошка, перхоть и эпителий                                   | 21                          | 12,3     |
| 2.                             | Собака, перхоть и эпителий                                  | 20                          | 11,8     |
| Аллергены клещей домашней пыли |                                                             |                             |          |
| 3.                             | Клещи домашней пыли – <i>Dermatophagoides Pteronyssinus</i> | 24                          | 14,15    |
| 4.                             | Клещи домашней пыли – <i>Dermatophagoides Farinae</i>       | 20                          | 11,8     |
| Аллергены плесневых грибов     |                                                             |                             |          |
| 5.                             | Плесневые грибки – <i>Alternaria alternata</i>              | 23                          | 13,5     |
| 6.                             | Плесневые грибки – <i>Aspergillus fumigatus</i>             | 22                          | 12,9     |
| 7.                             | Плесневые грибки – <i>Cladosporium herbarum</i>             | 15                          | 8,8      |
| 8.                             | Плесневые грибки – <i>Candida</i>                           | 25                          | 14,7     |
|                                | ВСЕГО:                                                      | 170                         | 100%     |

Основной аллергенспецифической диагностики ПР с КАР является установление состояния сенсibilизации к тем или другим мажорным причинным аллергенам. Определение этиологического спектра этих аллергенов необходимо для применения радикальных терапевтических мероприятий: прекращение контакта больного с причинным мажорным аллергеном, а при невозможности этого – использование АСИТ + СЛИТ соответствующими аллергенами. Известно, что доказательствами наличия чувствительности к любым аллергенам и в том числе бытовым должны быть: 1) связь клинических проявлений ПР с КАР с контактом с животными, клещами домашней пыли,

грибковыми и бактериальными аллергенами; 2) наличие кожных тестов; 3) наличие в сыворотке крови больных специфических IgE – антител к данным причинным аллергенам [58, 82, 100, 118, 235, 239, 288].

Следовательно, окончательно диагноз аллергического заболевания и в том числе ПР с КАР, можно установить при сопоставлении данных аллергологического анамнеза, клиники заболевания, результатов кожных, провокационных и иммунологических тестов, молекулярной диагностики с мажорными причинно – значимыми аллергенами [20, 49, 57, 60, 83, 146, 163, 180].

Все пациенты, больные ПР с КАР, были сенсibilизированными и у них было повышенное содержание специфических IgE к следующим причинным аллергенам: перхоть и эпителий кошки (5,88%), эпителий кролика (7,07%), перхоть и эпителий собаки (7,05%), клещам домашней пыли: *Dermatophagoides Pteronyssinus* (11,76%), *Dermatophagoides Farinae* (7,64%), таракана (7,07%), *Penicillium notatum* (10,01%), *Cladosporium herbarum* (5,88%), *Mucor racemosus* (5,88%), *Alternaria alternate* (4,70%), *Aspergillus fumigatus* (5,28%), *Helminthosporium halodes* (4,70%), *Candida* (10,01%).

Кроме того, определяли следующие аллергенкомпоненты (белковые молекулы) у 170 пациентов: основные (мажорные) компоненты, которые являются маркером видоспецифической сенсibilизации и содержатся в аллерговакцинах (экстрактах для лечения) в достаточной терапевтической дозе были обнаружены у 120 (70,58%) пациентов. Мажорные компоненты обнаружены у 15 пациентов (12,50%), среди них аллерген Fel d 1 утероглобин сыворотки кошки; липокалин сыворотки собаки Can f1 – у 15 (12,50%) пациентов; липокалин сыворотки лошади Equ c11 – у 10 (8,33%) пациентов; цистеинпротеаза белок клещей домашней пыли (*dermatophagoides pteronyssinus*) Der p1 – у 25 пациентов (20,83%); семейство NPC2, белок клещей домашней пыли (*dermatophagoides pteronyssinus*) Der p2 – у 20 пациентов (16,66%); цистеинпротеаза белок клещей домашней пыли (*dermatophagoides farinae*) Der f1 – у 15 (12,50%) пациентов; семейство NPC 2, белок клещей домашней пыли (*dermatophagoides farinae*) Der f2 – у 20 (16,66%) пациентов.

У обследованных 170 пациентов были выявлены следующие аллергенкомпоненты (белковые молекулы):

- основные (мажорные) компоненты, которые являются маркером видоспецифической сенсibilизации до лечения в достаточной терапевтической дозе были обнаружены у 120 (70,58%) пациентов;
- минорные аллергенкомпоненты, которые являются маркером перекрестной чувствительности до лечения были выявлены у 50 (29,42%) пациентов (см. таблицу 8).

Таблица 8

**Соотношения мажорных и минорных молекулярных аллергенов у 170 пациентов полипозным риносинуситом с круглогодичным аллергическим ринитом**

| № п/п | Обследование аллергенкомпонентов протеинов                                | Основные (мажорные) протеины | К-во п-тов (%) | К-ция аллергена kU/l | Перекрестные (минорные) протеины | К-во п-тов (%) | К-ция аллергена kU/l |
|-------|---------------------------------------------------------------------------|------------------------------|----------------|----------------------|----------------------------------|----------------|----------------------|
| 1.    | Альбумин сыворотки кошки                                                  | -                            | -              |                      | Fel d2                           | 10 (30,00%)    | 6                    |
| 2.    | Альбумин сыворотки кошки                                                  | -                            | -              |                      | -                                |                |                      |
| 3.    | Утероглобин сыворотки кошки                                               | Fel d1                       | 10 (12,50%)    | 22                   |                                  |                |                      |
| 4.    | Липокалин сыворотки собаки                                                | Can f1                       | 10 (12,50%)    | 15                   | Can f3                           | 10 (30,00%)    | 8                    |
| 5.    | Альбумин сыворотки лошади                                                 | -                            | -              |                      | Eyu c3                           | 3 (20,00%)     | 5                    |
| 6.    | Липокалин сыворотки лошади                                                | Eyu c11                      | 5 (8,33%)      | 10                   | -                                |                |                      |
| 7.    | Тропомиозин белок клещей домашней пыли                                    | -                            | -              |                      | Der p 10                         | 7 (20,00%)     | 22                   |
| 8.    | Цистеинпротеаза белок клещей домашней пыли (dermatophagoies pteronyssins) | Der p1                       | 15 (20,83%)    | 34                   | -                                |                |                      |
| 9.    | Семейство NPC2, белок клещей домашней пыли (dermatophagoies pteronyssins) | Der p2                       | 15 (16,66%)    | 27                   | -                                |                |                      |
| 10.   | Цистеинпротеаза белок клещей домашней пыли (dermatophagoies farinae)      | Der f1                       | 10 (12,50%)    | 41                   | -                                |                |                      |
| 11.   | Семейство NPC 2, белок клещей домашней пыли (dermatophagoies farinae)     | Der f2                       | 15 (16,66%)    | 18                   | -                                |                |                      |

|     |                                                                               |         |                 |    |          |                |    |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------|---------|-----------------|----|----------|----------------|----|
| 12. | Термостабиль-<br>ный белок грибка<br><i>Alternaria alternata</i>              | Alt a 1 | 7               | 29 |          |                |    |
| 13. | Термостабиль-<br>ный белок грибка<br><i>Alternaria alternata</i>              | Alt a 2 | 5               | 17 |          |                |    |
| 14. | Энолаза грибка<br><i>Alternaria alternata</i>                                 |         |                 |    | Alt a 3  | 3              | 15 |
| 15. | Энолаза грибка<br><i>Alternaria alternata</i>                                 |         |                 |    | Alt a 4  | 3              | 9  |
| 16. | Энолаза грибка<br><i>Alternaria alternata</i>                                 |         |                 |    | Alt a 6  | 3              | 5  |
| 17. | Энолаза грибка<br><i>Alternaria alternata</i>                                 |         |                 |    | Alt a 11 | 3              | 12 |
| 18. | Термостабиль-<br>ный белок грибка<br><i>Aspergillus fumigatus</i>             | Asp f 1 | 6               | 45 |          |                |    |
|     | Термостабиль-<br>ный белок грибка<br><i>Aspergillus fumigatus</i>             | Asp f 2 | 5               | 27 |          |                |    |
|     | Энолаза грибка<br><i>Aspergillus fumigatus</i>                                |         |                 |    | Asp f 6  | 3              | 20 |
|     | Энолаза грибка<br><i>Aspergillus fumigatus</i>                                |         |                 |    | Asp f 12 | 3              | 12 |
| 19. | Термостабиль-<br>ный белок гриб-<br>ка <i>Cladosporium</i><br><i>herbarum</i> | Cla h 1 | 4               | 33 |          |                |    |
| 20. | Термостабиль-<br>ный белок гриб-<br>ка <i>Cladosporium</i><br><i>herbarum</i> | Cla h 2 | 3               | 21 |          |                |    |
| 21. | Энолаза гриб-<br>ка <i>Cladosporium</i><br><i>herbarum</i>                    |         |                 |    | Cla h 3  | 2              | 29 |
| 22. | Термостабильный<br>белок грибка                                               | Can a 2 | 10              | 56 |          |                |    |
|     | <b>ВСЕГО:</b>                                                                 |         | 120<br>(70,58%) |    |          | 50<br>(29,42%) |    |

Таким образом, при обследовании аллергенкомпонентных протеинов к перхоти кошки, оказалось, что минорных перекрестно-реагирующих компонентов обнаружено у 30 пациентов, среди них аллерген Fel d 2 альбумин

сыворотки кошки у 15 (30,00%) пациентов и Cap f3 – у 15 (30,00%) пациентов. При обследовании аллергенкомпонентных протеинов к клещам домашней пыли, оказалось, что минорных перекрестно-реагирующих компонентов (аллерген Der p 10 – тропомиозин) обнаружено у 10 (20,00%) пациентов. При обследовании аллергенкомпонентных альбуминов сыворотки лошади Euu s3 минорных перекрестно-реагирующих компонентов обнаружено у 10 (20,00%) пациентов.

При изучении безопасности проведения АСИТ + СЛИТ по уровню триптазы крови было установлено, что низкие уровни триптазы –  $9,2 \pm 0,2 \mu\text{g/l}$  ( $\leq 10 \mu\text{g/l}$ ) имели 110 (91,0 %) больных. У 10 (9,0 %) пациентов уровень триптазы был несколько повышен и составил  $12,6 \pm 0,3 \mu\text{g/l}$  ( $> 10 \mu\text{g/l}$ ), таким больным введение аллергенов начинали с концентрации в 100 раз меньшей по сравнению с той, которая была получена при аллерготитровании. Ни у одного больного в период проведения АСИТ + СЛИТ не наблюдалось острых локальных и системных аллергических реакций.

Оценка эффективности АСИТ + СЛИТ. После завершения курса АСИТ + СЛИТ снижение уровня IgE к соответствующему аллергену в сравнении с начальным уровнем до лечения наблюдалось у 120 (100%) пациентов [7, 26, 41, 58, 60, 78, 99, 119, 122].

Таким образом, можно сделать выводы о том, что с помощью молекулярной технологии (прибор для *in vitro* диагностики аллергии и аутоиммунитета IMMUNOCAP 100E, производитель: Phadia AB, Sweden) можно обнаружить не только специфические IgE, а также определить уровень триптазы и структуру аллергенных протеинов. Новые разработки с применением рекомбинатных аллергенов позволяют разработать новую концепцию аллергодиагностики – молекулярную диагностику [77, 89, 91, 103, 144, 158, 229, 300]. Это позволяет значительно повысить эффективность лечения и избежать возможных осложнений при проведении аллергенспецифической иммунотерапии.

---

## **ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ БОЛЬНЫХ ПОЛИПОЗНЫМ РИНОСИНУСИТОМ С КРУГЛОГОДИЧНЫМ АЛЛЕРГИЧЕСКИМ РИНИТОМ ДО ЛЕЧЕНИЯ.**

Согласно соотношениям иммунологическим показателям, выявленным у больных полипозным риносинуситом с круглогодичным аллергическим ринитом до лечения мы видим, что на фоне снижения секреторного IgA в слюне определён достоверно высокий уровень IgE, циркулирующих иммунных комплексов.

В таблице 9 представлены данные, характеризующие количество и функциональное состояние лимфоцитов. При этом были установлены некоторые нарушения у больных Пр с КАР как в количестве, субпопуляционном соста-



ве, так и функциональной способности лимфоцитов. Достоверно снижено число натуральных киллеров (CD16) и пролиферативная способность лимфоцитов в РБТЛ.

В таблице 11 представлены данные, характеризующие функциональное состояние фагоцитирующих клеток (нейтрофилов и моноцитов) у больных ПР с КАР до лечения. До проведенного лечения у больных был определён очень высокий уровень внутриклеточного кислород – зависимого метаболизма только нейтрофилов крови, у которых установлены низкие резервные возможности, тогда, как активность метаболизма моноцитов крови у больных поллинозом до лечения была без изменений.

Таблица 9

**Соотношения иммунологических показателей у больных полипозным риносинуситом с круглогодичным аллергическим ринитом до лечения (M±m)**

| Показатели (абсолютные числа – Г/л и %)        | Практически здоровые люди (контроль) n=20 | Больные ПР с КАР n=170 |
|------------------------------------------------|-------------------------------------------|------------------------|
| Т-лимфоциты CD3+CD45+, Г/л                     | 1,963±0,087                               | 1,362±0,055*           |
| Т-лимфоциты CD3+CD45+, %                       | 73,3 ± 1,8                                | 65,6 ± 1,2*            |
| Т-хелперы CD3+CD4+CD45+, Г/л                   | 0,473±0,037                               | 0,339±0,022*           |
| Т-хелперы CD3+CD4+CD45+, %                     | 28,2 ± 1,4                                | 25,6 ± 1,3*            |
| Т-хелперы 2 типа CD3+CD4+CD294+, Г/л           | 0,185±0,038                               | 0,267±0,043*           |
| Т-хелперы 2 типа CD3+CD4+CD294+, % от CD4      | 2,1±0,25                                  | 2,9±0,27*              |
| Т-reg-лимфоциты CD4+CD25+ FoxP3, Г/л           | 0,029±0,003                               | 0,023±0,002*           |
| Т-reg-лимфоциты CD4+CD25+ FoxP3, % от CD4      | 8,9±0,56                                  | 6,7±0,47*              |
| Цитотоксические Т-лимфоциты CD3+CD8+CD45+, Г/л | 0,541±0,067                               | 0,415±0,51*            |
| Цитотоксические Т-лимфоциты CD3+CD8+CD45+, %   | 27,1 ± 1,4                                | 21,6 ± 1,3*            |
| CD-4+/CD-8+                                    | 1,71 ± 0,15                               | 2,23 ± 0,08*           |
| NK-клетки CD3-CD16+CD56+, Г/л                  | 0,294±0,037                               | 0,187±0,026*           |
| NK-клетки CD3-CD16+CD56+, %                    | 7,92±1,27                                 | 4,16±1,46*             |
| В-лимфоциты CD3-CD19+ CD45+, Г/л               | 0,161±0,014                               | 0,263±0,016*           |
| В-лимфоциты CD3-CD19+ CD45+, %                 | 8,2 ± 1,2                                 | 16,1 ± 0,6**           |
| IgA, МО/мл                                     | 1,45±0,15                                 | 1,10±0,12*             |
| Общий IgE, МО/мл                               | 68,2 ± 9,8                                | 347,1 ± 18,6*          |

**Примечание :** \* – достоверная разница показателей больных ПР с КАР со здоровыми людьми,  $P > 0,05$ ; \*\* – достоверная разница показателей больных ПР с КАР до и после лечения,  $P > 0,05$ .

Таблица 10

**Концентрация ЦИК у больных полипозным риносинуситом с круглогодичным аллергическим ринитом до лечения ( $M \pm m$ ), (ед.опт.пл.)**

| Показатели ЦИК         | Контроль (n=20) – здоровые люди (доноры крови) | ПР с КАР до лечения (n=170) |
|------------------------|------------------------------------------------|-----------------------------|
| низкомолекулярные ЦИК  | $90 \pm 0,1$                                   | $205 \pm 0,14^*$            |
| среднемолекулярные ЦИК | $90 \pm 0,5$                                   | $160 \pm 0,12^*$            |
| высокомолекулярные ЦИК | $90 \pm 0,4$                                   | $81 \pm 0,2$                |

**Примечание:** \* – достоверность показателей ЦИК до лечения с контрольными показателями,  $P < 0,05$ .

Таблица 11

**Показатели фагоцитарной активности макрофагов у обследованных больных ПР с КАР до лечения ( $M \pm m$ )**

| Показатели ФАМ | Контрольные показатели (n=20) | ПР с КАР (n=170) |
|----------------|-------------------------------|------------------|
| ФЧ (%)         | $4,0 \pm 0,2$                 | $1,6 \pm 0,1^*$  |
| ФИ (усл.ед.)   | $28,8 \pm 2,2$                | $13,4 \pm 1,4^*$ |
| ИП (усл.ед.)   | $26,3 \pm 1,2$                | $9,9 \pm 0,3^*$  |

**Примечание:** \* – достоверность показателей ФАМ до лечения с контрольными показателями,  $P < 0,05$ .

Таким образом, при ПР с КАР были установлены нарушения как в клеточном, так и в гуморальном звеньях иммунитета: снижен уровень секреторного IgA в слюне на фоне очень высокого уровня IgE, циркулирующих иммунных комплексов и аутоантител к ткани лёгкого. В 3-ей группе больных, получавших в состоянии ремиссии драже, было установлено также значительное снижение количества натуральных киллеров и иммунорегуляторного индекса за счёт сниженного числа супрессорно – киллерных клеток (CD8). Функционально – метаболическая активность нейтрофилов (в НСТ – тесте) была очень высокой. При этом резервные возможности нейтрофилов были снижены у всех обследованных больных ПР с КАР до лечения.

Таким образом, у больных ПР с КАР при поступлении на лечение в состоянии ремиссии установлены значительные изменения иммунологических показателей, характеризующих не только аллергизацию организма, но и аутоиммунную реакцию. Выявленные нарушения должны стать основанием для аллергенспецифического иммунологического лечения с подключением сублингвальной иммунотерапии, так как именно этот вид комплексного лечения является наиболее эффективным как иммунокорректирующее лечение. Кроме того, в этой группе больных установлено меньшее число нарушений на этапе обострения [13, 45, 78, 99].

---

## **ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СПОНТАННОГО И ЛПС-ИНДУЦИРОВАННОГО СИНТЕЗА ЦИТОКИНОВ И СОДЕРЖАНИЯ ЦИТОКИНОВ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ У БОЛЬНЫХ ПОЛИПОЗНЫМ РИНОСИНУСИТОМ С КРУГЛОГОДИЧНЫМ АЛЛЕРГИЧЕСКИМ РИНИТОМ.**

Способность клеток крови больных синтезировать ФНО- $\alpha$  при стимуляции клеток ЛПС было значительно выше в сравнении такими же клетками у здоровых людей. Полученные результаты соответствуют данным литературы о способности клеток крови больных ПР с КАР синтезировать провоспалительные цитокины в увеличенном объеме *in vitro*, а также об увеличении количества провоспалительных цитокинов в крови больных ПР с КАР. Но наибольшее различие между больными ПР с КАР и здоровыми донорами выявилось при сравнении спонтанной секреции ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-4, которая включает их базальный синтез и синтез, стимулированный ЛПС *E.coli*, который индуцирован минимальным влиянием, что неизбежно при заборе крови. Если клетки здоровых доноров в покое продуцировали небольшое количество цитокинов, то их синтез клетками крови больных ПР с КАР без дополнительной стимуляции был на уровне ЛПС-индуцированного синтеза клетками крови здоровых людей доноров крови [12, 35, 45, 78, 160, 200, 222].

ФНО- $\alpha$  является одним из основных провоспалительных цитокинов, которые отвечают за индукцию клеточного иммунитета, гиперпродукция этого фактора ведет к увеличению синтеза у ряда других цитокинов и факторов, которые участвуют в клеточной активации, смещении баланса Th1/Th2 – ответа в сторону Th1 – ответа.

Тот факт, что даже в период отсутствия внешних проявлений атопии при ПР с КАР, специфической активации клеток крови больных ПР с КАР выявились способными синтезировать большое количество ФНО- $\alpha$ , что указывает на разбалансированность регуляторных процессов, которые отвечают за поддержание нормального уровня функциональной активности клеток. Данный параметр может быть использован для выявления воспалительного процесса. Результаты клинической эффективности лечения больных ПР с КАР представлены в таблице 3.7, где прослеживается закономерность нормализации показателей цитокинов, которые мы изучали в результате лечения АСИТ + СЛИТ на фоне рутинной терапии.

Обращает на себя внимание нормализация ИЛ-4 и увеличение количества ИЛ-1 $\beta$ , что объясняется большим количеством аллергенов, которые поступили в организм человека, что является одним из вариантов защитной функции организма человека и проявлением специфического иммунитета.

Таблица 12

### Время спонтанного и ЛПС- индуцированного синтеза цитокинов у больных ПР с КАР ( $M \pm m$ )

| Показатели<br>(пг/мл) | Время инкубации в часах |                |                |                |                |                 |                 |
|-----------------------|-------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|-----------------|-----------------|
|                       | 1                       | 2              | 3              | 4              | 5              | 6               | 7               |
| ФНО- $\alpha$         |                         |                |                |                |                |                 |                 |
| Спонт.А               | 15,1 $\pm$ 2,3          | 16,8 $\pm$ 4,5 | 17,8 $\pm$ 5,8 | 18,7 $\pm$ 4,6 | 20,7 $\pm$ 6,8 | 25,1 $\pm$ 10,1 | 25,3 $\pm$ 5,8  |
| Б                     | 16,7 $\pm$ 5,0          | 26,5 $\pm$ 4,5 | 36,9 $\pm$ 6,7 | 39,8 $\pm$ 7,7 | 46,7 $\pm$ 7,9 | 56,1 $\pm$ 12,2 | 54,2 $\pm$ 11,3 |
| Индук. А              | 307 $\pm$ 11,0          | 300 $\pm$ 12,1 | 320 $\pm$ 12,5 | 380 $\pm$ 14,6 | 430 $\pm$ 12,4 | 501 $\pm$ 11,1  | 500 $\pm$ 13,4  |
| Б                     | 350 $\pm$ 10,1          | 360 $\pm$ 9,8  | 400 $\pm$ 11,2 | 457 $\pm$ 14,6 | 530 $\pm$ 15,7 | 630 $\pm$ 112   | 625 $\pm$ 100   |
| ИЛ-1 $\beta$          |                         |                |                |                |                |                 |                 |
| Спонт.А               | 50,9 $\pm$ 1,3          | 55,8 $\pm$ 4,6 | 60,8 $\pm$ 6,7 | 65,8 $\pm$ 4,5 | 74,5 $\pm$ 5,5 | 80,4 $\pm$ 10,2 | 76,7 $\pm$ 9,7  |
| Б                     | 450 $\pm$ 11,2          | 460,5 $\pm$ 14 | 510 $\pm$ 14,8 | 590 $\pm$ 18,9 | 610 $\pm$ 15,6 | 733 $\pm$ 104   | 734 $\pm$ 100   |
| Индук. А              | 1345 $\pm$ 10           | 1450 $\pm$ 8,9 | 1560 $\pm$ 7,7 | 1670 $\pm$ 10  | 1760 $\pm$ 10  | 1855 $\pm$ 9,6  | 1850 $\pm$ 9,8  |
| Б                     | 3100 $\pm$ 123          | 3508 $\pm$ 120 | 3608 $\pm$ 110 | 3798 $\pm$ 120 | 3998 $\pm$ 128 | 4725 $\pm$ 175  | 4730 $\pm$ 567  |
| ИЛ-4                  |                         |                |                |                |                |                 |                 |
| Спонт.А               | 13,1 $\pm$ 1,2          | 13,6 $\pm$ 1,4 | 14,2 $\pm$ 1,3 | 15,9 $\pm$ 1,5 | 20,1 $\pm$ 1,2 | 24,8 $\pm$ 2,5  | 24,9 $\pm$ 3,5  |
| Б                     | 50,1 $\pm$ 4,8          | 55,7 $\pm$ 2,9 | 60,1 $\pm$ 3,1 | 68,8 $\pm$ 3,4 | 75,5 $\pm$ 3,6 | 81,3 $\pm$ 6,7  | 81,5 $\pm$ 6,5  |
| Индук. А              | 150,1 $\pm$ 20          | 160,5 $\pm$ 34 | 170,5 $\pm$ 24 | 210 $\pm$ 45   | 250,4 $\pm$ 67 | 250,1 $\pm$ 80  | 247,1 $\pm$ 77  |
| Б                     | 156,1 $\pm$ 30          | 160,5 $\pm$ 45 | 178,8 $\pm$ 32 | 215 $\pm$ 47   | 268,9 $\pm$ 57 | 260,1 $\pm$ 79  | 260,2 $\pm$ 57  |

**Примечание:** А – показатели здоровых людей (доноров крови);

Б – показатели больных ПР с КАР.

Таблица 13

### Показатели продукции цитокинов у больных ПР с КАР в динамике лечения АСИТ+СЛИТ ( $M \pm m$ )

| Показатели            | Здоровые люди<br>(n= 20) | Больные ПР с КАР<br>(n= 170) |
|-----------------------|--------------------------|------------------------------|
| ФНО- $\alpha$ , пг/мл | 25 $\pm$ 1,5             | 562 $\pm$ 55,7*              |
| ИЛ-1 $\beta$ , пг/мл  | 80,40 $\pm$ 10,1         | 733,6 $\pm$ 104,8*           |
| ИЛ-4, пг/мл           | 25,15 $\pm$ 1,5          | 81,3 $\pm$ 13,5*             |

**Примечание:** \* – достоверная разница в сравнении больных ПР с КАР со здоровыми людьми.

Полученные нами результаты свидетельствуют о способности клеток крови секретировать цитокины у больных ПР с КАР в период ремиссии и у здоровых людей. Наиболее ярко эти отличия прослеживаются в случаях спонтанной клеточной реактивности, что позволяет использовать данный параметр в качестве одного из диагностических признаков при оценке иммунологической реактивности [3, 15, 89, 167, 180, 200, 230].

В связи с этим, нам представляется актуальным проведение сравнения со-

держимого в сыворотке крови ИЛ-1 $\beta$ , ФНО- $\alpha$  и ИНФ- $\gamma$  и клинической характеристики больных ПР с КАР с целью выявления возможных клинико-иммунологических критериев его тяжести патологического процесса. Были обследованы больные ПР с КАР разной степени тяжести патологического процесса – средней степени тяжести процесса – 35 человек, легкой степени тяжести – 25 человек, в состоянии ремиссии – 40 больных ПР с КАР. Полученные нами данные демонстрируют достоверную зависимость концентрации уровня провоспалительных цитокинов в сыворотке крови от тяжести течения ПР с КАР. В особенности выраженные нарушения отмечены у пациентов во время средней тяжести течения ПР с КАР. Выявленные нарушения достоверно отличались от значений, в группе сравнения.

Аналогичные изменения отмечены и при анализе уровня ИЛ-1 $\beta$  в сыворотке крови. При средней тяжести ПР с КАР отмечено почти десятикратное повышение его сывороточного уровня в сравнении с ремиссией заболевания. Также отмечено трехразовое повышение уровня данного цитокина при ПР с КАР легкой степени тяжести. Не найдено вероятных расхождений в содержании ИЛ-1 $\beta$  у пациентов, которые находятся в ремиссии и при легком течении ПР с КАР. Отмечен сниженный, в сравнении с группой сравнения, уровень ИНФ- $\gamma$  при течении ПР с КАР любой степени тяжести. Выявленные изменения для средней степени тяжести течения ПР с КАР и легком течении ПР с КАР были практически не различимы в исследуемых группах, но достоверно не отличались от показателей в группе сравнения [4, 6, 8, 33, 45, 60, 160, 192].

Таблица 14

#### **Уровень ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИНФ- $\gamma$ ( $M \pm m$ ) в сыворотке крови у больных ПР с КАР при среднем и легком течении**

| <b>Цитокины</b>       | <b>Течение ПР с КАР средней степени тяжести (n=60)</b> | <b>Легкое течение ПР с КАР (n=60)</b> | <b>Ремиссия (n=50)</b> |
|-----------------------|--------------------------------------------------------|---------------------------------------|------------------------|
| ФНО- $\alpha$ , пг/мл | 117,16 $\pm$ 38,45*                                    | 86,91 $\pm$ 14,61**                   | 86,09 $\pm$ 29,23***   |
| ИЛ-1 $\beta$ , пг/мл  | 108,12 $\pm$ 60,23*                                    | 48,57 $\pm$ 32,49**                   | 37,67 $\pm$ 25,38      |
| ИНФ- $\gamma$ , пг/мл | 87,18 $\pm$ 17,51*                                     | 84,98 $\pm$ 18,15**                   | 127,18 $\pm$ 94,05     |

**Примечание:** достоверности полученных результатов по сравнению тяжести процесса и состояния ремиссии; \* – ПР с КАР средней тяжести, \*\* – легкое течение ПР с КАР.

Таким образом, при анализе уровне ряда провоспалительных цитокинов в сыворотке крови больных ПР с КАР при различной степени тяжести патологического процесса нами отмечено значительное возможное повышение уровня ИЛ-1 $\beta$  и ФНО- $\alpha$  при течении средней степени тяжести патологического процесса и умеренное повышение их сывороточного содержания при легкой степени тяжести. Данные литературы свидетельствуют, что провоспалительная реакция за счет ИНФ- $\gamma$ , активируя макрофагальную составля-

ющую иммунитета, является прямым индуктором синтеза ИЛ-1 $\beta$ , которая обусловлена влиянием специфического антигена, в большей степени, и в меньшей степени – при инфекционном воспалении. ИЛ-1 $\beta$  в физиологических условиях способен усиливать продукцию ИНФ- $\gamma$  путем активации Th1 – клеток [15, 30, 48, 60, 78, 110, 157, 260].

Таким образом, высокая степень взаимосвязи их сывороточного содержания является физиологической [24, 36, 98, 100, 157, 200, 250, 267]. Исходя из этого, нам представилось интересным провести корреляционное исследование между концентрациями этих цитокинов при различной степени тяжести патологического процесса у больных ПР с КАР.

Таблица 15

### Корреляционные связи между исследуемыми цитокинами (r)

| Больные ПР с КАР                             | ФНО- $\alpha$  |                  | ИЛ-1 $\beta$      |
|----------------------------------------------|----------------|------------------|-------------------|
|                                              | ИЛ-1 $\beta$ * | ИНФ- $\gamma$ ** | ИНФ- $\gamma$ *** |
| Средней степени тяжести (n=35)               | -0,15          | -0,11            | 0,59              |
| Легкой степени тяжести (n=25)                | 0,021          | 0,123            | 0,726             |
| Больные ПР с КАР в состоянии ремиссии (n=40) | 0,191          | 0,124            | 0,949             |

**Примечание:** Корреляционные связи: \* - между ФНО- $\alpha$  и ИЛ-1 $\beta$ ; \*\* - между ФНО- $\alpha$  и ИНФ- $\gamma$ ; \*\*\* – между ИЛ-1 $\beta$  и ИНФ- $\gamma$ .

Результатами нашего исследования подтверждается наличие взаимосвязи между концентрациями ИНФ- $\gamma$  прямой связи между содержащимся в сыворотке крови ИНФ- $\gamma$  и ИЛ-1 $\beta$ . Установлено, что сила этой связи имеет обратно пропорциональную зависимость от тяжести патологического процесса у больных ПР с КАР. Так, если в период ремиссии ПР с КАР коэффициент корреляции был близкий к единице ( $r = 0,949$ ), то при легком течении ПР с КАР, значения коэффициента корреляции составили соответственно 0,726 и 0,59. Возможных коэффициентов корреляции между другими парами показателей содержащегося цитокинов не получено ни в одной группе пациентов [18, 34, 54, 67, 110, 135, 148, 240, 278, 300, 301].

Итак, результатами нашего исследования подтверждается наличие взаимосвязи между концентрациями ИНФ- $\gamma$  и ИЛ-1 $\beta$  в плазме, причем выявлена обратная зависимость между силой описываемой корреляционной связи и тяжестью патологического процесса ПР с КАР, что может свидетельствовать в пользу нарушения иммунорегулирующих механизмов контроля атопического воспаления в зависимости от тяжести течения ПР с КАР.

Принимая к вниманию полученные нами данные, которые свидетельствуют о снижении концентрации сывороточного ИНФ- $\gamma$  в период обострения ПР с КАР, а также учитывая его значение в патогенезе атопического воспаления,

мы считаем, что при тяжелом течении ПР с КАР возможное нарушение ИЛ-1 $\beta$  опосредованной продукции ИНФ- $\gamma$  Th1 – клетками, которые в числе других факторов, возможно, приводят к недостаточному синтезу данного цитокина клетками – продуцентами. Степень выраженности этих нарушений прямо пропорциональна тяжести течения ПР с КАР. Также не исключено, что активация макрофагальной составляющей иммунитета, которая имеет место при обострении ПР с КАР, может оказывать содействие повышению продукции макрофагами веществ, которые ингибируют синтез ИНФ- $\gamma$  [17, 25, 36, 40, 80, 97, 110, 157, 197].

О выраженности воспалительных явлений у больных ПР с КАР с определенной долей вероятности свидетельствует повышение в сыворотке крови типичных провоспалительных цитокинов – ИЛ-1 $\beta$  и ФНО- $\alpha$ , а тогда как сниженное содержимое ИНФ- $\gamma$  может отображать недостаточность факторов, которые ограничивают реализацию атопического воспаления. С этих позиций эффект ИНФ- $\gamma$  при атопическом воспалении следует расценивать как противовоспалительный.

Мы пришли к выводу, что тяжесть патологического процесса у больных ПР с КАР характеризуется высоким содержимым ФНО- $\alpha$  и ИЛ- $\beta$  в сыворотке крови, которая коррелирует с его тяжестью.

Для острого периода ПР с КАР характерно независимое от степени тяжести приступа снижение концентрации в сыворотке крови ИНФ- $\gamma$ . Это может быть теоретической предпосылкой для использования препаратов ИНФ- $\gamma$  в комплексной терапии больных ПР с КАР [20, 34, 49, 60, 79, 80, 111, 248, 300].

---

### **ПОКАЗАТЕЛИ ИММУНИТЕТА ПРИ АЛЛЕРГЕНСПЕЦИФИЧЕСКОЙ И ИММУНОМОДУЛИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ПОЛИПОЗНЫМ РИНОСИНУСИТОМ С КРУГЛОГОДИЧНЫМ АЛЛЕРГИЧЕСКИМ РИНИТОМ, У КОТОРЫХ ДИАГНОСТИРОВАНЫ МАЖОРНЫЕ АЛЛЕРГЕНЫ.**

При помощи молекулярного метода исследования была получена позитивная реакция на аллергенспецифические белки у больных ПР с КАР. Оказалось, что среди обследованных больных у 120 человек (70,58 % случаев) были диагностированы причинные аллергены, которые являлись основными (мажорными). По современным данным только больных с положительной реакцией на мажорные аллергены можно лечить при помощи различных методов аллергенспецифической иммунотерапии.

Таким образом, при обследовании аллергенкомпонентных протеинов оказалось, что мажорных компонентов обнаружено у 15 пациентов (12,50%), среди них аллерген Fel d 1 утероглобин сыворотки кошки; липокалин сыворотки собаки Can f1 – у 15 (12,50%) пациентов; липокалин сыворотки лошади Equ

с11 – у 10 (8,33%) пациентов; цистеинпротеаза белок клещей домашней пыли (dermatophagoies pteronyssinys) Der p1 – у 25 пациентов (20,83%); семейство NPC2, белок клещей домашней пыли (dermatophagoies pteronyssinys) Der p2 – у 20 пациентов (16,66%); цистеинпротеаза белок клещей домашней пыли (dermatophagoies farnae) Der f1- у 15 (12,50%) пациентов; семейство NPC 2, белок клещей домашней пыли (dermatophagoies farnae) Der f2 – у 20 (16,66%) пациентов.

С целью изучения влияния СИТ и иммуномодулятора Иммодин на показатели иммунитета нами была изучена группа 1.1, состоящая из 60 человек, – это пациенты ПР с КАР, которым проводили аллергенспецифическую иммунотерапию в комплексе с иммуномодулятором Иммодин; группа 1.2 (60 человек), которым проводили только аллергенспецифическую иммунотерапию; контрольную группу составляли 20 практически здоровых людей, доноров крови, в возрасте 18 – 40 лет, для контроля иммунологических показателей [33, 85, 117, 213, 258, 300, 301].

Известно, что ПР с КАР относится к иммунозависимым заболеваниям, при которых нарушается состояние иммунной системы [3, 25, 45, 67, 89, 90, 115, 147]. В последние годы в отечественной литературе мы встретили достаточно мало убедительных иммунологических исследований изменений показателей иммунного статуса у пациентов, больных ПР с КАР. Поэтому нами с помощью иммунологических тестов был определен иммунный статус больных ПР с КАР.

Приводим результаты тех показателей, которые были получены при обследовании больных, реагирующих в основном на мажорные аллергены начала проведения АСИТ + СЛИТ, в том числе на фоне иммуномодуляции препаратом Иммодин». Соответствующие данные приведены в таблицах 17 и 18.

Данные, приведенные в таблице 16, показывают, что исследуемые нами показатели иммунного статуса не отличались у больных ПР с КАР 1 и 2 групп ( $P > 0,05$  для всех случаев). Но в обеих группах лиц с ПР с КАР они существенно ( $P < 0,05$  для всех случаев) отличались от показателей у практически здоровых лиц. Так, у пациентов обеих групп наблюдался дисбаланс в иммунной системе: количество CD4+ – клеток отвечало нижнему пределу нормы, а количество Т – супрессоров/цитотоксических (CD8+) было в 1,5 раза меньше контрольного показателя.



Таблица 16

**Соотношения иммунологических показателей у больных полипозным риносинуситом с круглогодичным аллергическим ринитом, имевших мажорные алергокомпоненты, до и после лечения (1 группа, АСИТ+СЛИТ+Иммодин) ( $M \pm m$ )**

| Показатели                                     | Практически здоровые люди (контроль) $n=20$ | Больные ПР с КАР (группа 1.1, АСИТ+СЛИТ+Иммодин) $n=60$ |               |
|------------------------------------------------|---------------------------------------------|---------------------------------------------------------|---------------|
|                                                |                                             | до лечения                                              | после лечения |
| Т-лимфоциты CD3+CD45+, Г/л                     | 1,963±0,087                                 | 1,412±0,047*                                            | 1,434±0,055** |
| Т-лимфоциты CD3+CD45+, %                       | 73,3 ± 1,8                                  | 68,6 ± 1,2*                                             | 69,6 ± 1,1**  |
| Т-хелперы CD3+CD4+CD45+, Г/л                   | 0,853±0,037                                 | 0,539±0,032*                                            | 0,643±0,027** |
| Т-хелперы CD3+CD4+CD45+, %                     | 28,2 ± 1,4                                  | 25,6 ± 0,7*                                             | 27,6 ± 0,9**  |
| Т-хелперы 2 типа CD3+CD4+CD294+, Г/л           | 0,185±0,038                                 | 0,273±0,031*                                            | 0,189±0,028** |
| Т-хелперы 2 типа CD3+CD4+CD294+, % от CD4      | 21,6±0,25                                   | 54,2±0,26*                                              | 26,2±0,19     |
| Т-reg-лимфоциты CD4+CD25+ FoxP3, Г/л           | 0,029±0,003                                 | 0,019±0,002*                                            | 0,038±0,003   |
| Т-reg-лимфоциты CD4+CD25+ FoxP3, % от CD4      | 3,92±0,21                                   | 3,27±0,17*                                              | 4,06±0,35**   |
| Цитотоксические Т-лимфоциты CD3+CD8+CD45+, Г/л | 0,541±0,067                                 | 0,385±0,041*                                            | 0,552±0,037** |
| Цитотоксические Т-лимфоциты CD3+CD8+CD45+, Г/л | 27,1 ± 1,4                                  | 17,6 ± 1,3*                                             | 27,6 ± 1,3**  |
| CD-4+/CD-8+                                    | 1,71 ± 0,15                                 | 1,23 ± 0,08*                                            | 1,67 ± 0,08** |
| NK-клетки CD3-CD16+CD56+, Г/л                  | 0,429±0,037                                 | 0,364±0,021*                                            | 0,412±0,033** |
| NK-клетки CD3-CD16+CD56+, %                    | 22,92±1,07                                  | 20,34±0,28*                                             | 23,21±0,22**  |
| В-лимфоциты CD3-CD19+ CD45+, Г/л               | 0,386±0,014                                 | 0,446±0,013*                                            | 0,369±0,018   |
| В-лимфоциты CD3-CD19+ CD45+, %                 | 21,2 ± 1,2                                  | 28,4 ± 0,5*                                             | 21,1 ± 0,3**  |
| IgA, МО/мл                                     | 1,45±0,15                                   | 1,80±0,17*                                              | 1,54±0,14**   |
| Общий IgE, МО/мл                               | 68,2 ± 9,8                                  | 447,1 ± 18,6*                                           | 75,1 ± 8,4**  |

**Примечание :** \* – достоверная разница показателей больных ПР с КАР со здоровыми людьми,  $P > 0,05$ ; \*\* – достоверная разница показателей больных ПР с КАР до и после лечения,  $P > 0,05$ .

Таблица 17

**Соотношения иммунологических показателей у больных полипозным риносинуситом с круглогодичным аллергическим ринитом, имевших мажорные алергокомпоненты, до и после проведения лечения (2 группа, АСИТ+СЛИТ) ( $M \pm m$ )**

| Показатели                                     | Практически здоровые люди (контроль) $n=20$ | Больные ПР с КАР (группа 1.2, АСИТ+СЛИТ) $n=60$ |                     |
|------------------------------------------------|---------------------------------------------|-------------------------------------------------|---------------------|
|                                                |                                             | до лечения                                      | после лечения       |
| Т-лимфоциты CD3+CD45+, Г/л                     | 1,963 $\pm$ 0,087                           | 1,392 $\pm$ 0,062*                              | 1,289 $\pm$ 0,055*  |
| Т-лимфоциты CD3+CD45+, %                       | 73,3 $\pm$ 1,8                              | 67,2 $\pm$ 0,8*                                 | 61,2 $\pm$ 0,9*     |
| Т-хелперы CD3+CD4+CD45+, Г/л                   | 0,853 $\pm$ 0,037                           | 0,529 $\pm$ 0,024*                              | 0,679 $\pm$ 0,032*  |
| Т-хелперы CD3+CD4+CD45+, %                     | 28,2 $\pm$ 1,4                              | 26,5 $\pm$ 0,6                                  | 28,3 $\pm$ 0,8*     |
| Т-хелперы 2 типа CD3+CD4+CD294+, Г/л           | 0,185 $\pm$ 0,038                           | 0,302 $\pm$ 0,023*                              | 0,197 $\pm$ 0,026** |
| Т-хелперы 2 типа CD3+CD4+CD294+, % от CD4      | 21,6 $\pm$ 0,25                             | 63,2 $\pm$ 0,27*                                | 27,9 $\pm$ 0,21     |
| Т-reg-лимфоциты CD4+CD25+ FoxP3, Г/л           | 0,029 $\pm$ 0,003                           | 0,018 $\pm$ 0,001*                              | 0,025 $\pm$ 0,002   |
| Т-reg-лимфоциты CD4+CD25+ FoxP3, % от CD4      | 3,92 $\pm$ 0,21                             | 3,14 $\pm$ 0,14*                                | 3,89 $\pm$ 0,13**   |
| Цитотоксические Т-лимфоциты CD3+CD8+CD45+, Г/л | 0,541 $\pm$ 0,067                           | 0,391 $\pm$ 0,033*                              | 0,505 $\pm$ 0,023   |
| Цитотоксические Т-лимфоциты CD3+CD8+CD45+, Г/л | 27,1 $\pm$ 1,4                              | 18,1 $\pm$ 1,1*                                 | 25,1 $\pm$ 1,1      |
| CD-4+/CD-8+                                    | 1,71 $\pm$ 0,15                             | 1,22 $\pm$ 0,09*                                | 1,58 $\pm$ 0,06**   |
| NK-клетки CD3-CD16+CD56+, Г/л                  | 0,429 $\pm$ 0,037                           | 0,387 $\pm$ 0,026*                              | 0,381 $\pm$ 0,025   |
| NK-клетки CD3-CD16+CD56+, %                    | 22,92 $\pm$ 1,07                            | 20,26 $\pm$ 0,82*                               | 23,01 $\pm$ 0,54    |
| В-лимфоциты CD3-CD19+ CD45+, Г/л               | 0,386 $\pm$ 0,014                           | 0,432 $\pm$ 0,018*                              | 0,391 $\pm$ 0,021*  |
| В-лимфоциты CD3-CD19+ CD45+, %                 | 21,2 $\pm$ 1,2                              | 28,8 $\pm$ 1,2*                                 | 22,3 $\pm$ 1,1*     |
| IgA, МО/мл                                     | 1,45 $\pm$ 0,15                             | 1,74 $\pm$ 0,12*                                | 1,52 $\pm$ 0,14*    |
| Общий IgE, МО/мл                               | 68,2 $\pm$ 9,8                              | 394,0 $\pm$ 12,1*                               | 199,0 $\pm$ 17,6*   |

**Примечание :** \* – достоверная разница показателей больных ПР с КАР со здоровыми людьми,  $P > 0,05$ ; \*\* – достоверная разница показателей больных ПР с КАР до и после лечения,  $P > 0,05$ .

У 21 больного (45,6% случаев) было обнаружено значительное снижение CD8+ – клеток, в результате чего иммунорегуляторный индекс (ИРИ) у этих больных был наиболее нарушен. Повышение количества В – лимфоцитов наблюдалось в обеих группах в одинаковой мере. Уровень сывороточного IgE превышал норму в 5,1 и 4,3 раза как у больных основной, так и контрольной групп. В сыворотке крови 24 больных (52,2% случаев) были обнаружены противолечочные антитела, титр которых составлял 10 и 20 условных единиц (слабопозитивная и позитивная реакция). Понижение количества CD8+ Т – лимфоцитов приводило к повышению активности В – лимфоцитов, которая

может выражаться в увеличении синтеза иммуноглобулинов и повышении уровня аутоантител.

Следовательно, у больных ПР с КАР, которые находились под нашим наблюдением, установлено нарушение соотношения основных регуляторных субпопуляций лимфоцитов, повышенную функциональную активность В – лимфоцитов, признаки аутоиммунизации к антигенам легких, и тому подобное.

Нами были проанализированы полученные иммунологические данные после проведенного лечения (см. таблицу 16). Оказалось, что исследуемые нами показатели иммунного статуса достоверно не отличались у больных ПР с КАР только 1.1 группы ( $P > 0,05$  для всех случаев). Но в обеих группах лиц с ПР с КАР они существенно ( $P < 0,05$  для всех случаев) отличались от показателей у практически здоровых лиц. Так, у пациентов, которые лечились аллерген-специфической терапией в комплексе с Иммодином четко и достоверно выравнивался дисбаланс в иммунной системе: количество CD4+ -клеток отвечало нормальным величинам, количество Т-супрессоров/цитотоксических (CD8+) лимфоцитов было в 1,5 раза увеличено по сравнению с показателями до лечения. У больных 2 группы, которым проводили лечение только АСИТ + СЛИТ без иммуномодулирующей терапии эти показатели были недостоверны. У больных после лечения в 45,6% случаев прослеживалось значительное увеличение количества CD8+ – клеток, в результате чего иммунорегуляторный индекс (ИРИ) у этих больных был восстановлен, а у больных 2 группы наблюдалась лишь тенденции к восстановлению ИРИ. Повышение количества В-лимфоцитов наблюдалось лишь в 1 группе. Уровень сывороточного IgE достоверно пришел в норму у больных 1 группы и в 2,85 раза был выше у больных 2 группы. И лишь в сыворотке крови больных 1 группы значительно уменьшилось количество противолечочных антител.

Патогенетические механизмы атопического воспаления обращают на себя внимание и вызывают особый интерес аллергологов и клинических иммунологов, при этом большое внимание придается исследованию кооперативных взаимодействий между клетками иммунной системы, обеспечиваемых секрецией и рецепцией цитокинов. Понятие цитокины объединяет в себе большое количество эндогенных биологически активных соединений, включающих интерлейкины (в настоящее время описано около полутора десятков интерлейкинов) интерфероны, колониестимулирующие факторы, трансформирующие факторы, факторы, некротизирующие опухоли, и ряд других соединений. В формировании аллергического воспаления принимает участие множество различных медиаторов воспаления, их функции во многом взаимосвязаны, но о течении воспалительного процесса с определенной долей вероятности можно судить по некоторым цитокинам, играющим центральную роль в развитии воспалительной реакции. К их числу

относятся интерферон (ИНФ-γ), а также фактор некроза опухолей (ФНО-α) и интерлейкин 1 (ИЛ-1β) [15, 33, 45, 68, 110, 154, 167, 189, 190].

Известно, что попадание в организм антигена активирует макрофаги и вызывает секрецию ими ряда медиаторов, в том числе и ИЛ-1β, стимулирующего пролиферацию Т – клеток и являющегося главным медиатором развития местной воспалительной реакции при любом типе воспаления. Кроме того, доказано, что в физиологических условиях ИЛ-1β способен повышать активность Th1 – клеток, стимулируя секрецию ими ИНФ-γ. В норме доминирующей секреторной формой у человека является ИЛ-1β, тогда как практически весь ИЛ-2 остается внутри клетки или в связанном с цитоплазматической мембраной состоянии. При различных патологических процессах имеет место повышение содержания в интерстициальной жидкости ИЛ-1β.

Таким образом, при патологическом процессе наибольшую информативность может нести обнаружение в биологических средах организма секреторной формы ИЛ-1β. В связи с этим, нам представилось актуальным провести сопоставление содержания в сыворотке крови ИЛ-1β, ИЛ-2, ИЛ-4, ФНО-α и ИНФ-γ. ФНО-α является одним из основных провоспалительных цитокинов, которые отвечают за индукцию клеточного иммунитета, гиперпродукция этого фактора ведет к увеличению синтеза у ряда других цитокинов и факторов, которые участвуют в клеточной активации, смещении баланса Th1/Th2 – ответа в сторону Th1 – ответа.

Особенно выраженные нарушения клеточной кооперации отмечены у пациентов во время тяжелого течения ПР с КАР. Поэтому, для уменьшения воспалительного процесса и стимулирования иммунитета у больных ПР с КАР использовался комплекс аллергенспецифической и иммуномодулирующей иммунотерапии.

Результаты клинической эффективности лечения больных ПР с КАР представлены в таблице 18, где прослеживается закономерность нормализации показателей цитокинов, которые мы изучали в результате лечения АСИТ + СЛИТ на фоне иммуномодуляции Иммодином.

Обращает на себя внимание нормализация ИЛ-4 и увеличение количества ИЛ-1β, что объясняется большим количеством аллергенов, которые поступили в организм человека, что является одним из вариантов защитной функции организма человека и проявлением специфического иммунитета.

Таблица 18

**Показатели продукции цитокинов у больных полипозным риносинуситом с круглогодичным аллергическим ринитом, имевших мажорные перекрестно – реагирующие компоненты, в динамике лечения ( $M \pm m$ )**

| Показатели<br>(пг/мл) | Здоровые<br>люди<br>(n=20) | Больные ПР с КАР (группа 1.1)<br>АСИТ+СЛИТ+ Иммодин<br>(n= 60) |               | Больные ПР с КАР (группа 1.2)<br>АСИТ+СЛИТ (n=60) |               |
|-----------------------|----------------------------|----------------------------------------------------------------|---------------|---------------------------------------------------|---------------|
|                       |                            | до лечения                                                     | после лечения | до лечения                                        | после лечения |
| ФНО-α, пг/мл          | 25 ± 1,5                   | 562 ± 55,7*                                                    | 441,7±3,7**   | 421 ± 32,1*                                       | 340,9±1,3**   |
| ИЛ-1β, пг/мл          | 80,40±10,1                 | 733,6±104,8*                                                   | 730,0±121,6   | 504,1±99,2*                                       | 456,0±89,4    |
| ИЛ-4, пг/мл           | 25,15 ± 1,5                | 81,3 ± 13,5*                                                   | 27,3 ± 6,3**  | 54,7 ± 10,8*                                      | 14,8±4,4**    |

**Примечание:** \* – достоверная разница показателей в сравнении больных ПР с КАР со здоровыми людьми; \*\* – достоверная разница до и после лечения больных ПР с КАР.

Полученные нами результаты свидетельствуют о способности клеток крови секретировать цитокины у больных ПР с КАР в период ремиссии и у здоровых людей. Наиболее ярко эти отличия прослеживаются в случаях спонтанной клеточной реактивности, что позволяет использовать данный параметр в качестве одного из диагностических признаков при оценке иммунологической реактивности и эффективности лечения. У больных ПР с КАР после проведенного комплексного лечения (АСИТ + СЛИТ + Иммодин) количество ФНО-α и ИЛ-4 значительно уменьшилась, а секреция ИЛ-1β осталась на высоком уровне, очевидно, в ответ на длительное поступление аллергенов [4, 13, 19, 20, 24, 38, 120, 145, 198, 227].

В связи с этим, нам представляется актуальным проведение сравнения содержания в сыворотке крови ИЛ-1β, ФНО-α и ИНФ-γ и клинической характеристики больных ПР с КАР с целью выявления возможных клинико – иммунологических критериев его тяжести патологического процесса. Были обследованы больные ПР с КАР при разной степени тяжести патологического процесса – при средней степени тяжести процесса были обследованы больные 1-ой группы, которые получали АСИТ + СЛИТ + Иммодин – 35 человек, при легкой степени тяжести – 25 человек, в состоянии ремиссии – 40 больных ПР с КАР. Полученные нами данные демонстрируют достоверную зависимость концентрации уровня провоспалительных цитокинов в сыворотке крови от тяжести течения ПР с КАР. В особенности выраженные нарушения отмечены у пациентов во время средней тяжести течения ПР с КАР. Выявленные нарушения достоверно отличались от значений в группе сравнения (таблица 19).

Таблица 19

**Уровень ФНО-α, ИЛ-1β, ИНФ-γ (М ± m) в сыворотке крови у больных полипозным риносинуситом с круглогодичным аллергическим ринитом, имевших мажорные перекрестно – реагирующие компоненты, при среднем и легком течении**

| Цитокины     | Течение ПР с КАР средней степени тяжести (n=35) | Легкое течение ПР с КАР (n=25) | Ремиссия (n=40)  |
|--------------|-------------------------------------------------|--------------------------------|------------------|
| ФНО-α, пг/мл | 117,16 ± 38,45*                                 | 86,91 ± 14,61**                | 86,09 ± 29,23*** |
| ИЛ-1β, пг/мл | 108,12 ± 60,23*                                 | 48,57 ± 32,49**                | 37,67 ± 25,38    |
| ИНФ-γ, пг/мл | 87,18 ± 17,51*                                  | 84,98 ± 18,15**                | 127,18 ± 94,05   |

**Примечание:** достоверность полученных результатов по сравнению с тяжестью процесса и состоянием ремиссии: \* – ПР с КАР средней тяжести, \*\* – легкое течение ПР с КАР.

Аналогичные изменения отмечены и при анализе уровня ИЛ-1β в сыворотке крови. При средней тяжести ПР с КАР отмечено почти десятикратное повышение его сывороточного уровня в сравнении с ремиссией заболевания. Также отмечено трехразовое повышение уровня данного цитокина при ПР с КАР легкой степени тяжести. Не найдено вероятных расхождений в содержании ИЛ-1β у пациентов, которые находятся в ремиссии и при легком течении ПР с КАР. Отмечен сниженный, в сравнении с группой сравнения, уровень ИНФ-γ при течении ПР с КАР любой степени тяжести. Выявленные изменения для средней степени тяжести течения ПР с КАР и легком течении ПР с КАР были практически не различимы в исследуемых группах, но достоверно не отличались от показателей в группе сравнения [1, 17, 23, 28, 54, 66, 77, 88].

При анализе уровня ряда провоспалительных цитокинов в сыворотке крови больных ПР с КАР при различной степени тяжести патологического процесса нами отмечено значительно возможное повышение уровня ИЛ-1β и ФНО-α при течении средней степени тяжести патологического процесса и умеренное повышение их сывороточного содержания при легкой степени тяжести. Данные литературы свидетельствуют, что провоспалительная реакция за счет ИНФ-γ, активируя макрофагальную составляющую иммунитета, является прямым индуктором синтеза ИЛ-1β, которая обусловлена влиянием специфического антигена.

Таким образом, высокая степень взаимосвязи их сывороточного содержания является физиологической [24, 36, 49, 60, 78, 99].

После проведенного лечения АСИТ + СЛИТ + Иммодин определены непрямые признаки снижения активности Th2 – составляющей иммунной системы – нормализация уровня ИЛ-4 в сыворотке крови.

Нормализация уровня сывороточного ФНО-α – одного из факторов, кото-

рый дестабилизирует базофильные клетки, может рассматриваться как положительный эффект лечения АСИТ + СЛИТ + Иммодин.

При лечении больных ПР с КАР на фоне АСИТ + СЛИТ + Иммодин сохраняется высокий уровень спонтанной продукции ИЛ-1 $\beta$ , возможно, в ответ на длительное поступление аллергенов [18, 35, 44, 58, 60, 120, 148, 200, 220].

Включение АСИТ + СЛИТ + Иммодин в комплексное лечение заболевания приводит к сокращению сроков пребывания в стационаре, улучшает качество жизни больных.

Проведенное нами исследование также свидетельствует о том, что в результате лечения АСИТ + СЛИТ + Иммодин является положительным и сопровождается важными иммунологическими изменениями, возможно, связанными со снижением аллергической реакции гиперчувствительности немедленного типа.

После проведенного лечения АСИТ + СЛИТ + Иммодин определены косвенные признаки снижения активности Th – составляющей иммунной системы – нормализация ИЛ-4 в сыворотке крови [45, 78, 99, 111, 124, 133].

Одним из индикаторов состояния иммунного статуса организма и развития аутоиммунных процессов является уровень циркулирующих иммунных комплексов. Даже при незначительном повышении их уровня приводит к образованию накоплений последних в тканях, повышенной агрегации и адгезии тромбоцитов, что в свою очередь, влечет нарушение микроциркуляции крови и облитерацию сосудов гомомикроциркуляторного русла, повреждение и некроз тканей. В развитии иммунокомплексного процесса важное значение имеют размеры иммунных комплексов, поскольку наиболее патогенными являются иммунные комплексы среднего и малого размера, которые способны активировать систему комплемента, что обуславливает развитие воспалительного процесса. Собственно, эти иммунные комплексы взаимодействуют с рядом регуляторных систем организма, вызывая реакцию повреждения по типу феномена Артюса.

В связи с этим нами проведен анализ уровня показателей циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) и фагоцитарной активности моноцитов (ФАМ) у больных ПР с КАР 1 группы (60 человек), которые лечились АСИТ + СЛИТ + Иммодин и 2 группы (60 человек), которые лечились только АСИТ + СЛИТ, контролем иммунологических исследований служила группа практически здоровых людей – 20 человек (табл. 20).

**Концентрация ЦИК у больных полипозным риносинуситом с круглогодичным аллергическим ринитом имевших мажорные перекрестно – реагирующие компоненты, до и после лечения ( $M \pm m$ ), (ед.опт.пл.)**

| Показатели ЦИК            | Контроль<br>(n=20) – здо-<br>ровые люди<br>(доноры<br>крови) | группа 1.1 (n=60)<br>АСИТ+СЛИТ +Иммодин |                            | группа 1.2 (n=60)<br>АСИТ+СЛИТ |                            |
|---------------------------|--------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|----------------------------|--------------------------------|----------------------------|
|                           |                                                              | до лечения                              | после<br>лечения           | до лечения                     | после<br>лечения           |
| Низкомолекулярные<br>ЦИК  | $90 \pm 0,1$                                                 | $250 \pm 0,18^*$                        | $180 \pm 0,12^{**}$<br>*** | $140 \pm 0,14^*$               | $154 \pm 0,10^{**}$<br>*** |
| Среднемолекулярные<br>ЦИК | $90 \pm 0,5$                                                 | $290 \pm 0,18^*$                        | $135 \pm 0,19^{**}$<br>*** | $180 \pm 0,15^*$               | $112 \pm 0,9^{**}$<br>***  |
| Высокомолекулярные<br>ЦИК | $90 \pm 0,4$                                                 | $95 \pm 0,21$                           | $90 \pm 0,01$              | $70 \pm 0,12$                  | $54 \pm 0,01$              |

**Примечание:** \* – достоверность показателей ЦИК до лечения с контрольными показателями,  $P < 0,05$ ; \*\* – достоверность показателей ЦИК после лечения с контрольными показателями,  $P < 0,05$ ; \*\*\* – достоверность показателей ЦИК до и после лечения,  $P < 0,05$ .

Оказалось, что до начала базисного лечения у обследованных больных отмечалось достоверное повышение количества среднемолекулярных иммунных комплексов, количество которых возросло в 3,8 раза по отношению к ответственному показателю контрольных показателей, ( $P < 0,05$ ). Количество низкомолекулярных ЦИК возросло в 2,7 раза в сравнении с контрольными показателями, в то время как абсолютное количество высокомолекулярных ЦИК практически не менялось. Суммарное количество средне- и низкомолекулярной фракции ЦИК составляло к началу лечения в контрольной группе 85%, а количество высокомолекулярных ЦИК было практически неизменным.

После завершения традиционного лечения в группе больных отмечена четко выраженная тенденция к нормализации иммунологических показателей – снижение уровня ЦИК, и уменьшение содержания в их составе наиболее патогенной низко- и среднемолекулярной фракции ЦИК с  $250 \pm 0,18$  до  $180 \pm 0,12$  ед.опт.пл., а также с  $290 \pm 0,18$  до  $135 \pm 0,19$  ед. опт. пл., соответственно. Но необходимо акцентировать внимание на том, что эти показатели имеют лишь тенденцию к снижению, которые еще далеки от нормы ( $90 \pm 0,1$  ед.опт. пл.), поэтому необходимо продолжать сроки лечения у данной категории больных, и внедрять дополнительные иммунореабилитационные методы на фоне базисной терапии, отслеживать группы риска с дальнейшим индивидуальным лечением. В основной группе больных было проведено лечение с помощью трансфер фактора Иммодина. На фоне базисной терапии было выявлено нормализацию показателей ЦИК низкомолекулярных и средне-



молекулярных, а количество высокомолекулярных почти не изменилось [20, 48, 60, 155, 187, 190].

При изучении показателей ФАМ было доказано, что к началу лечения в основной группе больных были единичные типичные сдвиги: снижение ФЧ в основной группе в 2,2 раза, ФИ – в 1,9 раза, ИП – в 2,6 раза (табл. 21).

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что до лечения существует существенное угнетение фагоцитарной реакции у обследованных больных.

После окончания лечения в контрольной группе больных отмечалось повышение показателей ФАМ к низким показателям физиологической нормы. Поэтому, на момент окончания традиционного лечения сохранялась достоверная разница показателей, которые изучались – особенно это касается фазы переваривания ФАМ. При использовании Иммодина на фоне традиционной терапии у больных ПР с КАР прослеживалась нормализация фагоцитоза.

Таким образом, мы имеем возможность акцентировать внимание на том, что у больных ПР с КАР, прослеживается изменение иммунитета за счет значительных проявлений аутоиммунного процесса и показателей фагоцитарной системы.

Таблица 21

**Показатели фагоцитарной активности моноцитов у обследованных больных полипозным риносинуситом с круглогодичным аллергическим ринитом, имевших мажорные перекрестно – реагирующие компоненты, до и после лечения ( $M \pm m$ )**

| Показатели ФАМ | Контрольные показатели (n=20) | группа 1.1 (n=60)<br>АСИТ+СЛИТ + Иммодин |                             | группа 1.2 (n=60)<br>АСИТ+СЛИТ |                             |
|----------------|-------------------------------|------------------------------------------|-----------------------------|--------------------------------|-----------------------------|
|                |                               | до лечения                               | после лечения               | до лечения                     | после лечения               |
| ФЧ (%)         | $4,0 \pm 0,05$                | $1,8 \pm 0,05^*$                         | $3,6 \pm 0,04$<br>**<br>*** | $1,4 \pm 0,03^*$               | $2,5 \pm 0,01$<br>**<br>*** |
| ФИ (усл.ед.)   | $28,8 \pm 2,2$                | $15,4 \pm 1,6^*$                         | $26,6 \pm 1,8$<br>**<br>*** | $12,0 \pm 1,4^*$               | $18,6 \pm 1,3$<br>**<br>*** |
| ИП (усл.ед.)   | $26,3 \pm 1,2$                | $10,2 \pm 0,6^*$                         | $25,5 \pm 0,8$<br>**<br>*** | $9,5 \pm 0,4^*$                | $19,8 \pm 0,9$<br>**<br>*** |

**Примечание:** \* – достоверность показателей ФАМ до лечения с контрольными показателями,  $P < 0,05$ ; \*\* – достоверность показателей ФАМ после лечения с контрольными показателями,  $P < 0,05$ ; \*\*\* – достоверность показателей ФАМ до и после лечения.

Отмечается наиболее выраженное увеличение низкомолекулярных и сред-

немолекулярных ЦИК, тогда как показатели высокомолекулярных ЦИК практически не изменяются в сравнении с контролем. После проведенного традиционного лечения показатели низкомолекулярных и высокомолекулярных ЦИК остаются достоверно высокими.

Известно, что иммунные комплексы средномолекулярной массы с огромными трудностями элиминируют с организма человека, особенно при снижении фагоцитарной активности макрофагально моноцитарной фагоцитирующей системы. Иммунные комплексы средномолекулярной массы могут активировать систему комплемента по альтернативному пути, что содействует поддержке воспалительного процесса.

Для уменьшения воспалительного процесса мы рекомендуем использовать необходимую иммунокорректирующую иммунотерапию с помощью трансфер фактора Иммодин, который содействует выведению низкомолекулярных и средномолекулярных ЦИК с организма человека.

Нами было исследовано количество ЦИК разной величины до и после лечения препаратом «Иммодин» ПР с КАР на фоне АСИТ + СЛИТ.

В клиническом плане применение препарата «Иммодин» способствовало улучшению как субъективной, так и объективной симптоматики среди обследованных больных ПР с КАР, что в целом характеризовалось ликвидацией или уменьшением выраженности признаков обострения хронического воспалительного процесса [36, 49, 120, 147, 150, 166, 189, 200, 211].

Исходя из полученных нами данных, можно считать патогенетически обоснованным и клинически перспективным включение современного иммуноактивного препарата «Иммодин» в комплекс лечения больных ПР с КАР [13, 26, 34, 45, 56, 67, 89, 90, 145, 200, 211, 222, 234].

Таким образом, у больных ПР с КАР до начала лечения в обеих обследованных группах была типичная картина заболевания, которая характеризовалась сочетанием аллергологических жалоб.

У подавляющего большинства пациентов ПР с КАР до начала лечения обнаружены нарушения со стороны показателей клеточного звена иммунитета, которые характеризовались Т – лимфопенией, дисбалансом субпопуляционного состава Т – лимфоцитов с дефицитом циркулирующих CD4+ – лимфоцитов, а также уменьшением иммунорегуляторного индекса (CD4+/CD8+) и притеснением РБТЛ из ФГА, увеличение ЦИК средней величины, что в целом свидетельствует о наличии дисфункции иммунной системы [34, 45, 56, 67, 89, 90, 145].

Включение современного иммуноактивного препарата «Иммодин» в комплекс лечения способствует позитивной динамике показателей клеточного звена иммунитета этих больных, в том числе обеспечивает повышение содержания Т – лимфоцитов, CD4+ – клеток, а также индекса Th/Ts к нижнему

пределу нормы, и возобновлению функциональной активности Т – лимфоцитов [10, 19, 33, 56, 77, 100, 155, 180, 200, 250].

Продолжительный, интенсивный контакт с аллергенами приводит к развитию поздней фазы аллергического воспалительного процесса или, очень редко, к изолированной LPR – фазе [1, 9, 13, 15, 22, 28, 30, 45, 60, 77, 90, 110, 115].

Известно, что многие иммунологические показатели используются для оценки эффективности лечения ПР с КАР: CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD20<sup>+</sup>; IgM, IgG, IgA, IgE; ПФ, ФЧ, НСТ-тест, РБТЛ, ФГА, Соп-А; IL-1, IL-4, но современный уровень иммунологического обследования позволяет изучать количество уровня эозинофильного катионного белка (ЭСР), (Eosinophil Cationic Protein, ECP < 15 ug/l.), (Метод ImmunoCAP® Phadia).

Нами было исследовано количество эозинофильного катионного белка в сыворотке крови больных ПР с КАР до и после лечения. Данные представлены в таблице 22 и на рисунке 1.

При анализе полученных результатов, оказалось, что только при лечении больных ПР с КАР группы 1.1 количество ЭКБ полностью соответствует нормальным показателям ( $P < 0,05$ ).

На рисунке 1 мы видим, что количество ЭКБ значительно снижается и соответствует нормальным величинам только при лечении комплексной аллергенспецифической терапией с иммуномодулятором Иммодин.

Таблица 22

### **Количество эозинофильного катионного белка у больных полипозным риносинуситом с круглогодичным аллергическим ринитом до и после лечения**

| Группы больных (n)                             | Количество ЭКБ до и после лечения ( $M \pm m$ ), (нг/мл) |                    |
|------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|--------------------|
|                                                | до лечения                                               | после лечения      |
| здоровые (n=20 человек)<br>контрольная группа  | 6,8 ± 0,01                                               |                    |
| Группа 1.1 (n=60 человек)<br>АСИТ+СЛИТ+Иммодин | 56,7 ± 0,11*<br>**                                       | 7,1 ± 0,02**       |
| Группа 1.2 (n=60 человек)<br>АСИТ + СЛИТ       | 50,5 ± 0,09 *<br>**                                      | 39,6 ± 0,08*<br>** |

**Примечание:** \* – достоверные различия показателей с группой здоровых доноров,  $P < 0,05$ ; \*\* – достоверные различия показателей с данными до и после лечения,  $P < 0,05$ .

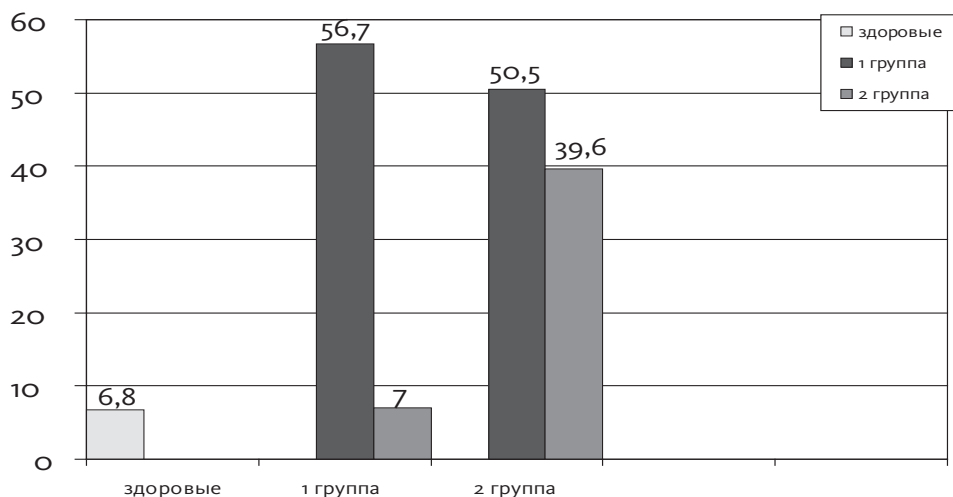


Рисунок 1. **Количество ЭКБ в процессе лечения ПР с КАР.**

А так как именно эозинофильный катионный белок является одним из основных показателей хронической фазы аллергического воспаления, то имеет смысл пользоваться именно теми иммуномодулирующими препаратами, которые имеют способность связывать ЭКБ. При нашем исследовании этим препаратом является Иммодин.

Таким образом, подытоживая результаты исследований, можно сделать следующие выводы: у больных ПР с КАР развиваются нарушение соотношения основных регуляторных субпопуляций лимфоцитов, повышение функциональной активности В – лимфоцитов, определение специфических IgE у бытовым аллергенам методом ImmunoCAP® (Phadia) является высокоинформативным, надежным и специфическим методом диагностики гиперчувствительности к данным аллергенам, которые относятся к нашим предыдущим молекулярным исследованиям к основным аллергенам (мажорным). Для повышения качества специфической диагностики ПР с КАР целесообразно применять молекулярную диагностику для выяснения мажорных и минорных аллергенов.

---

## **ИММУНОМОДУЛИРУЮЩАЯ ТЕРАПИЯ БОЛЬНЫХ ПОЛИПОЗНЫМ РИНОСИНУСИТОМ НА ФОНЕ КРУГЛОГОДИЧНОГО АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА, У КОТОРЫХ ПРИ ПОМОЩИ МОЛЕКУЛЯРНОЙ ДИАГНОСТИКИ ОПРЕДЕЛИЛИСЬ МИНОРНЫЕ АЛЛЕРГЕНЫ.**

Нами было обследовано 50 пациентов ПР с КАР у которых диагностировали преимущественно минорные аллергены. Оказалось, что при анализе аллергенкомпонентных протеинов к перхоти кошки, минорных перекрестно – реагирующих компонентов обнаружено у 30 пациентов, среди них аллерген Fel d 2 альбумин сыворотки кошки у 15 (30,00%) пациентов и Can f3 – у 15 (30,00%) пациентов.

При обследовании аллергенкомпонентных протеинов к клещам домашней пыли, оказалось, что минорных перекрестно – реагирующих компонентов (аллерген Der p 10 – тропомиозин) обнаружено у 10 (20,00%) пациентов.

При обследовании аллергенкомпонентных альбуминов сыворотки лошади Euu s3 минорных перекрестно – реагирующих компонентов обнаружено у 10 (20,00%) пациентов.

Важно отметить, что минорные аллергенкомпоненты, которые являются маркером перекрестной чувствительности и почти отсутствуют в аллерговакцинах (экстрактах для лечения) были выявлены у 50 (29,42%) пациентов и требуют дальнейшего иммуномодулирующего лечения без применения аллергенспецифической диагностики, так как это может спровоцировать токсико – аллергические реакции, которые очень плохо поддаются контролю лечения и даже могут спровоцировать возникновение анафилактического шока.

Таким образом, данная категория пациентов не подлежит аллергенспецифической иммунотерапии и нуждается в иммуномодуляции при помощи Иммодина.

Для коррекции иммунного ответа в данной категории больных использовали иммуномодулятор Иммодин. Препарат вводили подкожно, 3 инъекции с интервалом в 1 неделю, четвертая инъекция проводится через месяц после третьей. Данная схема приема препарата значительно повысила клиническую эффективность и по бальной системе составляло при лечении 40% больных – отлично; 46% – хорошо; 12% – удовлетворительно и только 2% больных – без эффекта; через 6 и 12 месяцев была проведена очередная иммунокоррекция, что составило: 6 месяцев – 74,1%; 20,9%, 5%, соответственно; 12 месяцев – 89%; 7%; 4%, соответственно.

Соотношения иммунологических показателей у больных полипозным риносинуситом с круглогодичным аллергическим ринитом, имевших минорные перекрестно – реагирующие аллергокомпоненты до и после проведения лечения представлены в таблицах 23 и 24.

Таблица 23

**Соотношения иммунологических показателей у больных полипозным риносинуситом с круглогодичным аллергическим ринитом, имевших минорные перекрестно – реагирующие компоненты до и после проведения лечения (группа 2.1, базисная терапия+Иммодин) ( $M \pm m$ )**

| Показатели                                     | Практически здоровые люди (контроль) $n=20$ | Больные ПР с КАР (группа 2.1, базисная терапия+ Иммодин) $n=60$ | Больные ПР с КАР (группа 2.1, базисная терапия+ Иммодин) $n=60$ |
|------------------------------------------------|---------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
|                                                |                                             | до лечения                                                      | после лечения                                                   |
| Т-лимфоциты CD3+CD45+, Г/л                     | 1,963 $\pm$ 0,087                           | 1,434 $\pm$ 0,051*                                              | 1,781 $\pm$ 0,052**                                             |
| Т-лимфоциты CD3+CD45+, %                       | 73,3 $\pm$ 1,8                              | 67,9 $\pm$ 0,6*                                                 | 71,2 $\pm$ 0,7**                                                |
| Т-хелперы CD3+CD4+CD45+, Г/л                   | 0,853 $\pm$ 0,037                           | 0,518 $\pm$ 0,024*                                              | 0,672 $\pm$ 0,022**                                             |
| Т-хелперы CD3+CD4+CD45+, %                     | 28,2 $\pm$ 1,4                              | 26,2 $\pm$ 0,3*                                                 | 27,6 $\pm$ 0,9                                                  |
| Т-хелперы 2 типа CD3+CD4+CD294+, Г/л           | 0,185 $\pm$ 0,038                           | 0,264 $\pm$ 0,033*                                              | 0,194 $\pm$ 0,026**                                             |
| Т-хелперы 2 типа CD3+CD4+CD294+, % от CD4      | 21,6 $\pm$ 0,2                              | 49,3 $\pm$ 0,2*                                                 | 28,8 $\pm$ 0,3                                                  |
| Т-reg-лимфоциты CD4+CD25+ FoxP3, Г/л           | 0,029 $\pm$ 0,003                           | 0,018 $\pm$ 0,002*                                              | 0,026 $\pm$ 0,003**                                             |
| Т-reg-лимфоциты CD4+CD25+ FoxP3, % от CD4      | 3,92 $\pm$ 0,21                             | 3,43 $\pm$ 0,15*                                                | 3,87 $\pm$ 0,12**                                               |
| Цитотоксические Т-лимфоциты CD3+CD8+CD45+, Г/л | 0,501 $\pm$ 0,067                           | 0,389 $\pm$ 0,035*                                              | 0,386 $\pm$ 0,041**                                             |
| Цитотоксические Т-лимфоциты CD3+CD8+CD45+, Г/л | 27,1 $\pm$ 1,4                              | 18,0 $\pm$ 1,2*                                                 | 25,0 $\pm$ 1,1**                                                |
| CD-4+/CD-8+                                    | 1,71 $\pm$ 0,15                             | 1,33 $\pm$ 0,06*                                                | 1,74 $\pm$ 0,07**                                               |
| NK-клетки CD3-CD16+CD56+, Г/л                  | 0,429 $\pm$ 0,037                           | 0,387 $\pm$ 0,026*                                              | 0,374 $\pm$ 0,037**                                             |
| NK-клетки CD3-CD16+CD56+, %                    | 22,92 $\pm$ 1,07                            | 20,21 $\pm$ 0,36*                                               | 20,01 $\pm$ 0,25**                                              |
| В-лимфоциты CD3-CD19+ CD45+, Г/л               | 0,386 $\pm$ 0,014                           | 0,429 $\pm$ 0,016*                                              | 0,378 $\pm$ 0,021                                               |
| В-лимфоциты CD3-CD19+ CD45+, %                 | 21,2 $\pm$ 1,2                              | 26,4 $\pm$ 0,6*                                                 | 20,9 $\pm$ 0,4**                                                |
| IgA, МО/мл                                     | 1,45 $\pm$ 0,15                             | 1,70 $\pm$ 0,15*                                                | 1,65 $\pm$ 0,12**                                               |
| Общий IgE, МО/мл                               | 68,2 $\pm$ 9,8                              | 420,1 $\pm$ 15,4*                                               | 79,2 $\pm$ 6,5**                                                |

**Примечание :** \* – достоверная разница показателей больных ПР с КАР со здоровыми людьми,  $P > 0,05$ ; \*\* – достоверная разница показателей больных ПР с КАР до и после лечения,  $P > 0,05$ .

Таблица 24

**Соотношения иммунологических показателей у больных полипозным риносинуситом с круглогодичным аллергическим ринитом, имевших минорные перекрестно – реагирующие компоненты до и после проведения лечения (группа 2.2, базисная терапия) ( $M \pm m$ )**

| Показатели                                     | Практически здоровые люди (контроль) $n=20$ | Больные ПР с КАР (группа 2.2, базисная терапия) $n=60$ | Больные ПР с КАР (группа 2.2, базисная терапия) $n=60$ |
|------------------------------------------------|---------------------------------------------|--------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|
|                                                |                                             | до лечения                                             | после лечения                                          |
| Т-лимфоциты CD3+CD45+, Г/л                     | 1,963 $\pm$ 0,087                           | 1,409 $\pm$ 0,038*                                     | 1,365 $\pm$ 0,038*                                     |
| Т-лимфоциты CD3+CD45+, %                       | 73,3 $\pm$ 1,8                              | 67,5 $\pm$ 0,5*                                        | 66,3 $\pm$ 0,4*                                        |
| Т-хелперы CD3+CD4+CD45+, Г/л                   | 0,853 $\pm$ 0,037                           | 0,511 $\pm$ 0,024*                                     | 0,565 $\pm$ 0,027**                                    |
| Т-хелперы CD3+CD4+CD45+, %                     | 28,2 $\pm$ 1,4                              | 26,5 $\pm$ 0,5                                         | 24,4 $\pm$ 0,6**                                       |
| Т-хелперы 2 типа CD3+CD4+CD294+, Г/л           | 0,185 $\pm$ 0,038                           | 0,269 $\pm$ 0,024*                                     | 0,255 $\pm$ 0,023*                                     |
| Т-хелперы 2 типа CD3+CD4+CD294+, % от CD4      | 21,6 $\pm$ 0,2                              | 51,4 $\pm$ 0,1*                                        | 45,0 $\pm$ 0,2*                                        |
| Т-reg-лимфоциты CD4+CD25+ FoxP3, Г/л           | 0,029 $\pm$ 0,003                           | 0,018 $\pm$ 0,001*                                     | 0,020 $\pm$ 0,002                                      |
| Т-reg-лимфоциты CD4+CD25+ FoxP3, % от CD4      | 3,92 $\pm$ 0,21                             | 3,52 $\pm$ 0,14*                                       | 3,54 $\pm$ 0,27*                                       |
| Цитотоксические Т-лимфоциты CD3+CD8+CD45+, Г/л | 0,501 $\pm$ 0,067                           | 0,394 $\pm$ 0,026*                                     | 0,389 $\pm$ 0,022                                      |
| Цитотоксические Т-лимфоциты CD3+CD8+CD45+, Г/л | 27,1 $\pm$ 1,4                              | 18,2 $\pm$ 1,2*                                        | 18,4 $\pm$ 1,0                                         |
| CD-4+/CD-8+                                    | 1,71 $\pm$ 0,15                             | 1,30 $\pm$ 0,09*                                       | 1,45 $\pm$ 0,08                                        |
| NK-клетки CD3-CD16+CD56+, Г/л                  | 0,429 $\pm$ 0,037                           | 0,401 $\pm$ 0,026*                                     | 0,421 $\pm$ 0,033                                      |
| NK-клетки CD3-CD16+CD56+, %                    | 22,92 $\pm$ 1,07                            | 21,2 $\pm$ 0,32*                                       | 22,01 $\pm$ 0,24                                       |
| В-лимфоциты CD3-CD19+ CD45+, Г/л               | 0,386 $\pm$ 0,014                           | 0,421 $\pm$ 0,018*                                     | 0,391 $\pm$ 0,021*                                     |
| В-лимфоциты CD3-CD19+ CD45+, %                 | 21,2 $\pm$ 1,2                              | 25,5 $\pm$ 1,2*                                        | 23,6 $\pm$ 1,1*                                        |
| IgA, МО/мл                                     | 1,45 $\pm$ 0,15                             | 1,53 $\pm$ 0,14*                                       | 1,39 $\pm$ 0,15*                                       |
| Общий IgE, МО/мл                               | 68,2 $\pm$ 9,8                              | 387,0 $\pm$ 14,2*                                      | 201,0 $\pm$ 14,3*                                      |

**Примечание :** \* – достоверная разница показателей больных ПР с КАР со здоровыми людьми,  $P > 0,05$ ; \*\* – достоверная разница показателей больных ПР с КАР до и после лечения,  $P > 0,05$ .

Нами отмечены выраженные нарушения клеточной кооперации у пациентов ПР с КАР с причинными минорными аллергенами, так как это состояние обычно сопровождается сопутствующими заболеваниями и перекрестными аллергическими реакциями. Поэтому, для уменьшения воспалительного процесса и стимулирования иммунитета у больных ПР с КАР использовалось базисное лечение и иммуномодулирующая терапия.

**Показатели продукции цитокинов у больных полипозным риносинуситом с круглогодичным аллергическим ринитом в динамике лечения ( $M \pm m$ )**

| Показатели<br>(пг\мл) | Здоровые<br>люди (n=20) | Больные ПР с КАР<br>(2.1 группа)<br>Базисная терапия +<br>Иммодин (n= 20) |                  | Больные ПР с КАР<br>(2.2. группа)<br>Базисная терапия (n=25) |                  |
|-----------------------|-------------------------|---------------------------------------------------------------------------|------------------|--------------------------------------------------------------|------------------|
|                       |                         | до лечения                                                                | после<br>лечения | до лечения                                                   | после<br>лечения |
| ФНО-α, пг\мл          | 25 ± 1,5                | 560 ± 54,7*                                                               | 440,7±3,7**      | 415 ± 32,0*                                                  | 341,9±1,3**      |
| ИЛ-1β, пг\мл          | 80,40±10,1              | 730,6±104,1*                                                              | 732,0±121,6      | 500,1±99,0*                                                  | 451,0±89,4       |
| ИЛ-4, пг\мл           | 25,15 ± 1,5             | 82,3 ± 13,1*                                                              | 27,4 ± 6,3**     | 50,5 ± 10,8*                                                 | 15,8±4,4**       |

**Примечание:** \* – достоверная разница показателей в сравнении больных ПР с КАР со здоровыми людьми; \*\* – достоверная разница до и после лечения больных ПР с КАР.

Обращает на себя внимание нормализация ИЛ-4 и увеличение количества ИЛ-1β, что объясняется большим количеством аллергенов, которые поступили в организм человека, что является одним из вариантов защитной функции организма человека и проявлением специфического иммунитета.

Полученные нами результаты свидетельствуют о способности клеток крови секретировать цитокины у больных ПР с КАР в период ремиссии и у здоровых людей. Наиболее ярко эти отличия прослеживаются в случаях спонтанной клеточной реактивности, что позволяет использовать данный параметр в качестве одного из диагностических признаков при оценке иммунологической реактивности и эффективности лечения. У больных ПР с КАР после проведенного комплексного лечения (Иммодин) количество ФНО-α и ИЛ-4 значительно уменьшилось, а секреция ИЛ-1β осталась на высоком уровне.

Таким образом, после проведенного лечения Базисное лечение + Иммодин определены не прямые признаки снижения активности Th2 – составляющей иммунной системы – нормализация уровня ИЛ-4 в сыворотке крови.

Нормализация уровня сывороточного ФНО-α – одного из факторов, который дестабилизирует базофильные клетки, может рассматриваться как положительный эффект лечения.

Включение Иммодина в комплексное лечение заболевания приводит к сокращению сроков пребывания в стационаре, улучшает качество жизни больных.

Проведенное нами исследование также свидетельствует о том, что в результате лечения Иммодином является положительным и сопровождается важными иммунологическими изменениями, возможно, связанными со снижением аллергической реакции гиперчувствительности немедленного типа.



Нами проведен анализ уровня показателей циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) и фагоцитарной активности моноцитов (ФАМ) у больных ПР с КАР (50 человек), которые лечились: 1 группа – Базисная терапия + Иммодин (25 человек) и 2 группа (25 человек), которые лечились только базисной терапией, контролем иммунологических исследований служила группа практически здоровых людей – 20 человек. Уровень циркулирующих иммунных комплексов в сыворотке крови определялся спектрофотометрическим методом (Иммуноферментный анализатор 2100 С, Швеция, 2011 год), с использованием боратного буфера (Швеция) и полиэтиленгликоля (ПЭГ М-6000). Раствор ПЭГ осаждает в сыворотке крови агрегированные иммунные комплексы и иммунные глобулины. Изменение плотности раствора регистрируется на иммуноферментном анализаторе при длине волны ( $450 \pm 0,5$ ) нм. Нами использовался 3%, 4,5%, 6% раствор ПЭГ. Результаты обследования выражают в единицах оптической плотности  $\times 1000$ , нормой является 40 – 90 ед. оптической плотности. ФАМ изучалась оригинальным чашечным способом, при этом вычисляли фагоцитарные показатели: фагоцитарное число (ФЧ), фагоцитарный индекс (ФИ) и индекс переваривания (ИП). Результаты обследования ФЧ выражают в %, ФИ и ИП – в условных единицах (усл.ед.) (табл. 26).

Оказалось, что до начала базисного лечения у обследованных больных отмечалось достоверное повышение количества среднемoleкулярных иммунных комплексов, количество которых возросло в 3,8 раза по отношению к ответственному показателю контрольных показателей, ( $P < 0,05$ ). Количество низкомолекулярных ЦИК возросло в 2,7 раза в сравнении с контрольными показателями, в то время как абсолютное количество высокомолекулярных ЦИК практически не менялось. Суммарное количество средне- и низкомолекулярной фракции ЦИК составляло к началу лечения в контрольной группе 85%, а количество высокомолекулярных ЦИК было практически неизменным.

После завершения традиционного лечения в группе больных отмечена четко выраженная тенденция к нормализации иммунологических показателей – снижение уровня ЦИК, и уменьшение содержания в их составе наиболее патогенной низко- и среднемoleкулярной фракции ЦИК с  $250 \pm 0,18$  до  $180 \pm 0,12$  ед.опт.пл., а также с  $290 \pm 0,18$  до  $135 \pm 0,19$  ед. опт. пл., соответственно.

**Концентрация циркулирующих иммунных комплексов у больных полипозным риносинуситом с круглогодичным аллергическим ринитом до и после лечения ( $M \pm m$ ), (ед.опт.пл.)**

| Показатели ЦИК                      | Контроль (n=20) – здоровые люди (доноры крови) | 1 группа (n=25) Базисная терапия +Иммодин |                            | 2 группа (n=25) Базисная терапия |                            |
|-------------------------------------|------------------------------------------------|-------------------------------------------|----------------------------|----------------------------------|----------------------------|
|                                     |                                                | до лечения                                | после лечения              | до лечения                       | после лечения              |
| Низко-молекулярные ЦИК, ед.опт.пл.  | $90 \pm 0,1$                                   | $250 \pm 0,18^*$                          | $180 \pm 0,12^{**}$<br>*** | $140 \pm 0,14^*$                 | $154 \pm 0,10^{**}$<br>*** |
| Средне-молекулярные ЦИК, ед.опт.пл. | $90 \pm 0,5$                                   | $290 \pm 0,18^*$                          | $135 \pm 0,19^{**}$<br>*** | $180 \pm 0,15^*$                 | $112 \pm 0,9^{**}$<br>***  |
| Высоко-молекулярные ЦИК, ед.опт.пл. | $90 \pm 0,4$                                   | $95 \pm 0,21$                             | $90 \pm 0,01$              | $70 \pm 0,12$                    | $54 \pm 0,01$              |

**Примечание:** \* – достоверность показателей ЦИК до лечения с контрольными показателями,  $P < 0,05$ ; \*\* – достоверность показателей ЦИК после лечения с контрольными показателями,  $P < 0,05$ ; \*\*\* – достоверность показателей ЦИК до и после лечения,  $P < 0,05$ .

Но необходимо акцентировать внимание на том, что эти показатели имеют лишь тенденцию к снижению, которые еще далеки от нормы ( $90 \pm 0,1$  ед.опт.пл.), поэтому необходимо продолжать сроки лечения у данной категории больных, и внедрять дополнительные иммунореабилитационные методы на фоне базисной терапии, отслеживать группы риска с дальнейшим индивидуальным лечением. В основной группе больных было проведено лечение с помощью трансфер фактора Иммодина. На фоне базисной терапии было выявлено нормализацию показателей ЦИК низкомолекулярных и среднемoleкулярных, а количество высокомолекулярных почти не изменилось [54, 153, 250, 300].

При изучении показателей ФАМ было доказано, что к началу лечения в основной группе больных были единичные типичные сдвиги: снижение ФЧ в основной группе в 2,2 раза, ФИ – в 1,9 раза, ИП – в 2,6 раза (табл.27).

**Показатели фагоцитарной активности макрофагов у обследованных больных полипозным риносинуситом с круглогодичным аллергическим ринитом до и после лечения ( $M \pm m$ )**

| Показатели фагоцитарной активности макрофагов | Контрольные показатели (n=20) | 1 группа (n=25) (базисная терапия) +Иммодин |                         | 2 группа (n=25) (базисная терапия) |                         |
|-----------------------------------------------|-------------------------------|---------------------------------------------|-------------------------|------------------------------------|-------------------------|
|                                               |                               | до лечения                                  | после лечения           | до лечения                         | после лечения           |
| ФЧ (%)                                        | 4,0 ± 0,05                    | 1,8 ± 0,05*                                 | 3,6 ± 0,04<br>**<br>*** | 1,4 ± 0,03*                        | 2,5 ± 0,01<br>**<br>*** |
| ФИ (усл.ед.)                                  | 28,8 ± 2,2                    | 15,4 ± 1,6*                                 | 26,6 ± 1,8<br>**<br>*** | 12,0 ± 1,4*                        | 18,6 ± 1,3<br>**<br>*** |
| ИП (усл.ед.)                                  | 26,3 ± 1,2                    | 10,2 ± 0,6*                                 | 25,5 ± 0,8<br>**<br>*** | 9,5 ± 0,4*                         | 19,8 ± 0,9<br>**<br>*** |

**Примечание:** \* – достоверность показателей ФАМ до лечения с контрольными показателями,  $P < 0,05$ ; \*\* – достоверность показателей ФАМ после лечения с контрольными показателями,  $P < 0,05$ ; \*\*\* – достоверность показателей ФАМ до и после лечения.

Полученные данные свидетельствуют о том, что до лечения существует существенное угнетение фагоцитарной реакции у обследованных больных.

После окончания лечения в контрольной группе больных отмечалось повышение показателей ФАМ к низким показателям физиологической нормы. Поэтому, на момент окончания традиционного лечения сохранялась достоверная разница показателей, которые изучались – особенно это касается фазы переваривания ФАМ. При использовании Иммодина на фоне традиционной терапии у больных ПР с КАР прослеживалась нормализация фагоцитоза.

Таким образом, мы имеем возможность акцентировать внимание на том, что у больных ПР с КАР, прослеживается изменение иммунитета за счет значительных проявлений провоспалительного процесса и показателей фагоцитарной системы. Отмечается наиболее выраженное увеличение низкомолекулярных и средномолекулярных ЦИК, тогда как показатели высокомолекулярных ЦИК практически не изменяются в сравнении с контролем. После проведенного традиционного лечения показатели низкомолекулярных и высокомолекулярных ЦИК остаются достоверно высокими.

Известно, что иммунные комплексы средномолекулярной массы с огромными трудностями элиминируют с организма человека, особенно при снижении фагоцитарной активности макрофагально моноцитарной фагоцити-

рующей системы. Иммунные комплексы среднемолекулярной массы могут активировать систему комплемента по альтернативному пути, что содействует поддержке воспалительного процесса.

Для уменьшения воспалительного процесса мы рекомендуем использовать необходимую иммунокорректирующую иммунотерапию с помощью Иммодина, который содействует выведению низкомолекулярных и среднемолекулярных ЦИК с организма человека.

В клиническом плане применение препарата «Иммодин» способствовало улучшению как субъективной, так и объективной симптоматики среди обследованных больных ПР с КАР, что в целом характеризовалось ликвидацией или уменьшением выраженности признаков обострения хронического воспалительного процесса [52, 63, 76, 80, 91, 145, 163, 201, 258].

Исходя из полученных нами данных, можно считать патогенетически обоснованным и клинически перспективным включение современного иммуноактивного препарата «Иммодин» в комплекс лечения больных ПР с КАР [5, 15, 20, 34, 46, 78, 98, 220].

Таким образом, у больных ПР с КАР до начала лечения в обеих обследованных группах была типичная картина заболевания, которая характеризовалась сочетанием аллергологических жалоб.

У подавляющего большинства пациентов ПР с КАР до начала лечения обнаружены нарушения со стороны показателей клеточного звена иммунитета, которые характеризовались Т – лимфопенией, дисбалансом субпопуляционного состава Т – лимфоцитов с дефицитом циркулирующих CD4+ – лимфоцитов, а также уменьшением иммунорегуляторного индекса (CD4+/CD8+) и притеснением РБТЛ из ФГА, увеличение ЦИК средней величины, что в целом свидетельствует о наличии дисфункции иммунной системы [8, 65, 78, 90, 123, 254].

Включение современного иммуноактивного препарата «Иммодин» в комплекс лечения способствует позитивной динамике показателей клеточного звена иммунитета этих больных, в том числе обеспечивает повышение содержания Т – лимфоцитов, CD4+ – клеток, а также индекса Th/Ts к нижнему пределу нормы, и возобновлению функциональной активности Т – лимфоцитов [1, 3, 70, 96, 126, 154, 163].

Нами было изучено количество ЭКБ, которое меняется в результате иммуномодулирующей терапии у больных ПР с КАР 1 и 2 групп. У 15 (60%) больных 2 группы были сопутствующие заболевания (безкаменный холецистит, дисбиоз кишечника) и количество ЭКБ было значительно повышенным, поэтому Иммодин мы применяли через 6 месяцев и 12 месяцев. И только после такой иммунореабилитации количество ЭКБ соответствовало норме ( $7,0 \pm 0,01$  нг/мл). Результаты представлены в таблице 28.

**Количество эозинофильного катионного белка у больных полипозным риносинуситом с круглогодичным аллергическим ринитом до и после лечения**

| Группы больных (n)                                  | Количество ЭКБ до и после лечения ( $M \pm m$ ), (нг/мл) |                         |
|-----------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|-------------------------|
|                                                     | до лечения                                               | после лечения           |
| здоровые (n=20 человек)<br>контрольная группа       | $6,8 \pm 0,01$                                           |                         |
| 1 группа (n=10 человек)<br>Базисная терапия+Иммодин | $56,7 \pm 0,11^*$<br>**                                  | $7,0 \pm 0,02^{**}$     |
| 2 группа (n=15 человек)<br>Базисная терапия+Иммодин | $56,8 \pm 0,10^*$<br>**                                  | $40,5 \pm 0,02^{**}$    |
| 3 группа (n=25 человек)<br>Базисная терапия         | $50,5 \pm 0,09^*$<br>**                                  | $39,5 \pm 0,08^*$<br>** |

**Примечание:** \* – достоверные различия показателей с группой здоровых доноров,  $P < 0,05$ ; \*\* – достоверные различия показателей с данными до и после лечения,  $P < 0,05$ .

При анализе полученных результатов, оказалось, что только при лечении больных ПР с КАР 1 группы количество ЭКБ полностью соответствует нормальным показателям ( $P < 0,05$ ).

Мы видим, что количество ЭКБ значительно снижается и соответствует нормальным величинам только при лечении комплексной терапии с иммуномодулятором Иммодин. А так как именно эозинофильный катионный белок является одним из основных показателей хронической фазы аллергического воспаления, то имеет смысл пользоваться именно теми иммуномодулирующими препаратами, которые имеют способность связывать ЭКБ. При нашем исследовании этим препаратом является Иммодин.

Таким образом, подытоживая результаты исследований, можно сделать следующие выводы: у больных ПР с КАР развиваются: нарушение соотношения основных регуляторных субпопуляций лимфоцитов, повышение функциональной активности В – лимфоцитов, возникают признаки аллергии и аутоаллергии, поэтому у больных ПР с КАР целесообразно применять молекулярную диагностику для выяснения мажорных и минорных аллергенов с целью использования специфического и эффективного лечения.

Таким образом, в монографии проанализировано современное решение научной проблемы в медицине, в частности в иммунологии и аллергологии, которая состоит в том, что на основании анализа иммунных нарушений, молекулярной диагностики у больных полипозным риносинуситом с круглогодичным аллергическим ринитом установлены иммунопатогенетические механизмы развития данной патологии и разработаны рациональные подходы иммунокоррекции, иммунореабилитации и аллергенспецифической

иммунотерапии больных.

Проанализированы собственные результаты и оказалось, что для больных полипозным риносинуситом с круглогодичным аллергическим ринитом характерно значительные нарушения клеточного и гуморального звеньев иммунитета в форме Т-лимфопении ( $P < 0,05$ ), дисбаланса субпопуляционного состава Т-лимфоцитов с дефицитом циркулирующих CD<sup>+</sup> лимфоцитов ( $P < 0,05$ ), снижением иммунорегуляторного индекса, значительного угнетения реакции бласттрансформации лейкоцитов с фитогемагглютинином. Угнетение клеточного иммунитета у больных сопровождается угнетением функциональной активности фагоцитирующей системы, что свидетельствует о незавершенном фагоцитозе. Нарушения гуморального звена иммунитета характеризуется накоплением в крови среднемолекулярных и низкомолекулярных дисперсных фракций циркулирующих иммунных комплексов, общего и специфических иммуноглобулинов Е. При аллергенспецифическом лечении больных полипозным риносинуситом с круглогодичным аллергическим ринитом на фоне умеренно выраженных изменений клеточного и гуморального иммунитета и показателей цитокинового профиля, увеличения интерлейкина-4 с повышением общего и специфического иммуноглобулина Е, использование комбинированного аллергенспецифического лечения аллергенспецифической иммунотерапией + сублингвальной иммунотерапией способствует достоверной нормализации показателей иммунологической реактивности организма, концентрации провоспалительных цитокинов TNF- $\alpha$  ( $106,2 \pm 3,8$ ) пг/мл, интерлейкина-1 $\beta$  ( $56,6 \pm 2,2$ ) пг/мл ( $P < 0,05$ ) и интерлейкина-4. Способствует достоверной нормализации показателей иммунологической реактивности – CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD20<sup>+</sup>, CD16<sup>+</sup> лимфоцитов крови, секреторного иммуноглобулина А и, таким образом, повышению эффективности лечения больных полипозным риносинуситом с круглогодичным аллергическим ринитом и удлинения ремиссии заболевания.

Оказалось, что гетерогенность иммунологической реактивности у больных полипозным риносинуситом с круглогодичным аллергическим ринитом свидетельствует о необходимости использования молекулярной диагностики. У 68% больных был выявлен позитивный тест Phadiator, а у 32% пациентов отсутствовал аллергический компонент. У пациентов с позитивным тестом Phadiator у 70,58% были определены основные мажорные компоненты, которые являются маркером видоспецифической сенсибилизации и содержатся в аллерговакцинах в достаточной терапевтической дозе и у 29,42% пациентов были определены минорные аллергокомпоненты, которые являются маркером перекрестной чувствительности и отсутствуют в аллерговакцинах. Ради мониторинга эффективности аллергенспецифической иммунотерапии + сублингвальной иммунотерапии используют маркер – уровень

специфического иммуноглобулина G4. Повышение его уровня в процессе аллергенспецифической иммунотерапии+сублингвальной иммунотерапии свидетельствует об эффективности вакцинации пациента причинными аллергенами.

Большое значение имеет использование аллергенспецифической иммунотерапии + сублингвальной иммунотерапии у пациентов полипозным риносинуситом с круглогодичным аллергическим ринитом, у которых была получена позитивная реакция на аллергенспецифические белки с использованием иммуномодулятора Иммодин с целью иммунокоррекции способствует эффективному устранению Т – лимфопении и дисбаланса субпопуляционного состава Т-лимфоцитов, нормализации провоспалительных цитокинов и интерлейкина-4, значительное уменьшение количества эозинофильного катионного белка, повышению показателей фагоцитарной активности моноцитов и реакции бласттрансформации лейкоцитов с фитогемагглютинином. Нормализации концентрации циркулирующих иммунных комплексов до  $(1,91 \pm 0,04 \text{ г/л})$  и их фракционного состава, уровня общего иммуноглобулина Е до  $(27,4 \pm 4,3 \text{ г\л})$ .

Выявлено, что у 35% больных полипозным риносинуситом с круглогодичным аллергическим ринитом со средней и тяжелой степенью тяжести патологического процесса, у которых были определены минорные перекрестные аллергены, на фоне значительных выраженных изменений показателей клеточного и гуморального иммунитета, повышенным содержанием общего и специфического иммуноглобулина Е с учетом факторов межклеточной кооперации на фоне нарушения регуляции насыщенных и полиненасыщенных жирных кислот липидов пота – это увеличение количества олеиновой и линолевой жирных кислот в 2,5 раза по сравнению с нормой ( $P < 0,05$ ), арахидоновой жирной кислоты в 2,9 раза ( $P < 0,05$ ); на фоне низкой концентрации интерлейкина-4 и интерферона- $\gamma$  и высоком уровне специфического IgE в 10,5 раза по сравнению с нормой ( $P < 0,05$ ) в сыворотке крови, дисбаланс циркулирующих иммунных комплексов и увеличение количества эозинофильного катионного белка – показана иммуномодулирующая терапия Иммодином на фоне традиционной терапии без применения аллергенспецифической иммунотерапии.

Выяснено, что у 65% пациентов полипозным риносинуситом с круглогодичным аллергическим ринитом, которым была противопоказана аллергенспецифическая иммунотерапия и диагностировались перекрестные минорные аллергены, у которых и показатели эозинофильного катионного белка были значительно повышенные после проведенного лечения Иммодином. Разработаны схемы индивидуального приема препарата, что значительно повысило клиническую эффективность и по бальной системе составляло при лечении 40% больных – отлично; 46% – хорошо; 12% – удовлетворительно

и только 2% больных – без эффекта; через 6 и 12 месяцев была проведена очередная иммунокоррекция, что составило: 6 месяцев – 74,1%; 20,9%; 5%, соответственно; 12 месяцев – 89%; 7%; 4%, соответственно.

Выявлено, что у больных полипозным риносинуситом с круглогодичным аллергическим ринитом были выявлены клинико-иммунологические критерии тяжести патологического процесса. Полученные нами данные демонстрируют достоверную зависимость концентрации уровня провоспалительных цитокинов от тяжести течения патологического процесса. При средней тяжести полипозного риносинусита с круглогодичным аллергическим ринитом отмечено десятикратное повышение интерлейкина-1 $\beta$  и фактора некроза опухоли- $\alpha$  и при средней тяжести – повышение в три раза интерлейкина-1 $\beta$  и фактора некроза опухоли- $\alpha$ . Отмечен сниженный, по сравнению с группой сравнения, уровень интерферона- $\gamma$  при любой тяжести течения полипозного риносинусита с круглогодичным аллергическим ринитом.

---

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ.

1. Азнабаева, Л. Ф. Иммунологические аспекты патогенеза хронического гнойного риносинусита. Перспективы рациональной фармакотерапии / Л. Ф. Азнабаева, Н. А. Арефьева // Российская ринология. – 2008. – № 1. – С. 13-16.
2. Аллергический ринит / Л. С. Намазова, Л. М. Огородова, Ю. Г. Левина [и др.] // Лечащий врач. – М., 2006. – № 4. – С. 28-32.
3. Аллергический ринит // Вестник оториноларингологии. – М., 2012. – № 1. – С. 95-97.
4. Аллергология. Клинические рекомендации / под ред. Р. М. Хаитова, Н. И. Ильиной. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2006. – С. 80-86.
5. Алешина, Р. М. Пыльцевая аллергия: клинико-аллергологическая диагностика и специфическая иммунотерапия / Р. М. Алешина // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. – 2006. – № 2. – С. 4-9.
6. Анализ показателей местного иммунитета больных хроническим риносинуситом до и после лечения Синуфорте / С. З. Пискунов, П. В. Калущий, А. А. Калинин [и др.] // Российская ринология. – 2010. – № 2. – С. 4-7.
7. Арефьева, Н. А. Иммунология, иммунопатология, диагностика иммунных нарушений и их коррекция при заболеваниях верхних дыхательных путей / Н. А. Арефьева, Л. Ф. Азнабаева // Российская ринология. – 2007. – № 3. – С. 11-14.
8. Балаболкин, И. И. Современные подходы к проведению аллергенспецифической иммунотерапии у детей с аллергическими болезнями / И. И. Балаболкин, В. А. Булгакова, И. А. Ларькова // БИО-препараты, 2006. – № 4. – С. 11-15.
9. Баранова, Н. И. Характеристика иммунного статуса больных аллергическими заболеваниями дыхательных путей с бактериальной сенсibilизацией / Н. И. Баранова, Е. М. Костина // Клиническая лабораторная диагностика. – М: «Медицина». – 2009. – № 8. – С. 21-23.
10. Безрукова, Е. В. Особенности течения хронического полипозного риносинусита в различных возрастных группах / Е. В. Безрукова, О. Г. Стародубцев // Российская оториноларингология. – 2009. – № 1. – С. 42-47.
11. Белкина, И. Н. Организация лечебно-диагностической помощи студентам с сезонным аллергическим ринитом на основе внедрения неинвазивных технологий аллергенспецифической иммунотерапии : дис. ... канд. мед. наук: 14.00.36 / Белкина Инга Николаевна // Аллергология и иммунология. – Челябинск, 2009. – 152 с.



12. Бережная, Н. М. Семейства интерлейкинов: биология и онкогенез / Н. М. Бережная // Проект «Наукова книга», Київ «Наукова думка», 2013. – 575 с.
13. Біловол, О. М. Клінічна імунологія та алергологія // Навчальний посібник медичних ВНЗ IV рівня акредитації та медичних факультетів університетів / за редакцією: член-кореспондента АМНУ, д.м.н., професора О. М. Бівола, д.м.н., професора П. Г. Кравчуна, д.м.н., професора В. Д. Бабаджана, д.м.н., професора Л. В. Кузнецової / О. М. Бівол, П. Г. Кравчун, В. Д. Бабаджан, Л. В. Кузнецова [та ін.]. – Харків «Гриф», 2011. – 549 с.
14. Биоценоз слизистой оболочки и мукозальный иммунитет у детей с аллергическим ринитом / С. Н. Недельская, И. А. Жиленко, И. В. Солодова [и др.] // Запорожский медицинский журнал. – 2007. – № 5. – С. 50-52.
15. Борискин, А. А. Изучение взаимосвязи хронического воспаления глоточной миндалины и аллергопатологии у детей / А. А. Борискин // Российская оториноларингология. – 2006. – № 4. – С. 51-52.
16. Бредун, А. Ю. Иммунологическая характеристика локального и системного иммунитета небных миндалин при их гипертрофии и хроническом воспалении у детей. Уровни интерферонов в ротоглоточном секрете, сыворотке крови и в клетках тонзилл при различном клиническом состоянии небных миндалин / А. Ю. Бредун, О. Ф. Мельников, А. А. Лайко // Журнал вушних, носових і горлових хвороб. – Київ, 2010. – № 4. – С. 17-20.
17. Бредун, А. Ю. Иммунологическая характеристика локального и системного иммунитета небных миндалин при их гипертрофии и хроническом воспалении у детей. Локальные иммунодиагностические критерии при гипертрофии и воспалении небных миндалин / А. Ю. Бредун, О. Ф. Мельников, А. А. Лайко // Журнал вушних, носових і горлових хвороб. – К., 2011. – № 3. – С. 23-26.
18. Булкина, О. З. Клинико-иммунологическая характеристика больных с круглогодичным аллергическим ринитом с очагами хронической инфекции рото- и носоглотки / О. З. Булкина, Т. П. Маркова // Иммунология. – М., 2007. – № 1. – С. 46-49.
19. Бурместер, Г. – Р. Наглядная иммунология / 2-е издание, исправленное / перев.с англ.к.х.н. Т. П. Мосоловой / под ред.профессора, д.б.н. Л. В. Козлова / Г. – Р. Бурместер, А. Пецутто с участием Т. Улрихса и А. Айхер – Москва. – БИНОМ. Лаборатория знаний, 2009. – 320 с.
20. Вдовиченко, Ю. П. Антология светотерапии. Медицинские БИОПТРОН-технологии (Теория, клиника, перспективы) / Ю. П. Вдовиченко, С. А. Гуляр, Л. В. Кузнецова [и др.] / под ред. С. А. Гуляр. – Будапешт – Белград – Варшава – Калгари – Киев – Минск – Прага – Санкт – Петербург – Цюрих – Эйлат, 2009. – 1023 с.
21. Вітик, Л. Д. Підвищення ефективності специфічної алерговакцинації хворих на поліноз шляхом корекції імунологічної реактивності : дис... канд. мед. наук. – / Вітик Лілія Дмитрівна. – К., 2008. – 180 с.
22. Вітчизняні протоколи надання медичної допомоги хворим на алергічні захворювання // Астма та алергія. – 2006. – № 1-2. – С. 145-172.
23. Вороненко, Ю. В. Алергологія / Ю. В. Вороненко, Б. М. Пухлик, А. М. Пілецький [та ін.] / підручник під редакцією д.м.н., проф. Л. В. Кузнецової. Рекомендовано Міністерством освіти та науки України. – Київ, 2008. – 365 с.
24. Гаджимирзаев, Г. А. Активность антиоксидантной защиты у больных аллергическим ринитом по данным биохимических соединений в носовом секрете / Г. А. Гаджимирзаев, З. Т. Михраилова // Российская ринология. – М., 2011. – № 2. – С. 2-4.
25. Гіріна, О. М. Оптимізація лікування хворих на поліноз шляхом застосування препарату екстра ербісол / О. М. Гіріна, Л. Д. Вітик, Л. І. Романюк, Л. С. Осипова, П. В. Гришило // Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. Шупика П. Л. – Випуск 15, кн .2 – Київ, 2006. – С. 206-211.
26. Гіріна, О. М. Клінічні особливості полінозу у мешканців м. Києва / О. М. Гіріна, Л. Д. Вітик, Л. І. Романюк // Імунологія та алергологія. – 2007. – № 3. – С. 14-19.

27. Гиріна, О. М. Імунологічні особливості полінозу та пилкова сенсibilізація у мешканців м.Києва / О. М. Гиріна, Л. Д. Вітик, Л. І. Романюк // Імунологія та алергологія. – Вінниця, 2007. – № 4. – С. 18-21.
28. Гогунська, І. В. Специфічна імунотерапія у хворих на алергічний риніт з поєднаною сенсibilізацією до побутових та пилових алергенів. Обґрунтування застосування, методика проведення та схеми специфічної імунотерапії / І. В. Гогунська // Ринологія. – Київ, 2009. – № 4. – С. 8-20.
29. Гогунская, И. В. Содержание иммуноглобулинов различных классов в сыворотке крови больных аллергическим ринитом при проведении специфической иммунотерапии инъекционными или пероральными аллергенами / И. В. Гогунская // Запорожский медицинский журнал. – Запорожье, 2010. – Том 12. – № 3. – С. 95-97.
30. Гогунская, И. В. Цитокиновый спектр сыворотки крови у больных аллергическим ринитом с полисенсibilизацией к бытовым и пыцевым аллергенам после проведения специфической иммунотерапии по различным схемам / И. В. Гогунская, М. Д. Тимченко // Журнал вушних, носовых і горлових хвороб. – Київ, 2010. – № 3. – С. 14-17.
31. Гогунська, І. В. Специфічна імунотерапія у хворих на алергічний риніт з поєднаною сенсibilізацією до побутових та пилових алергенів. Результати клінічного та оториноларингологічного обстеження хворих до та після проведення 3-річного курсу специфічної імунотерапії / І. В. Гогунська // Ринологія. – Київ, 2010. – № 3. – С. 3-11.
32. Гогунська, І. В. Специфічна імунотерапія у хворих на алергічний риніт з поєднаною сенсibilізацією до побутових та пилових алергенів. Результати клінічного та оториноларингологічного обстеження хворих до та після проведення річного курсу CIT / І. В. Гогунська // Ринологія. – 2010. – № 1. – С. 3-11.
33. Гублер, Е. В. Математические методы анализа и распознавания патологических процессов / Е. В. Гублер. – Л.: Медицина, 1978. – 294 с.
34. Гурбанов, Ф. А. Алгоритм лечения аллергического риносинусита / Ф. А. Гурбанов // Российская оториноларингология. – 2008. – № 5. – С. 29-33.
35. Гусева, Е. Д. Иммунориноцитологические показатели у детей с аллергическим ринитом и бронхиальной астмой / Е. Д. Гусева, Н. А. Арефьева // Российская ринология. – М., 2010. – № 3. – С. 7-10.
36. Давудова, Б. Х. Состояние врождённого иммунитета при полипозном риносинусите : Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.03, 14.03.09 / Давудова Башарат Хасановна. – Москва, 2011. – 23 с.
37. Дайхес, Н. А. Влияние стафилококковых и грибковых аллергенов на локальное воспаление слизистой оболочки полости носа у больных хроническим полипозным риносинуситом / Н. А. Дайхес, М. А. Мокроносова, П. Г. Протасов, Е. В. Смольникова, Д. М. Мустафаева, Ю. С. Куян // Российская оториноларингология. – 2009. – № 6. – С. 33-40.
38. Данигевич, Е. В. Повышение эффективности лечения хронического полипозного риносинусита с использованием иммуно-генетических факторов : Автореф. дис. канд. мед. наук: 14.00.04, 14.00.36 / Данигевич Елена Владимировна. – Новосибирск, 2009 – 22 с.
39. Даянов, А. Н. Адаптационные механизмы местного иммунитета слизистой оболочки гортани в норме и при хроническом ларингите : Автореф. дис. канд. мед. наук: 14.03.09, 14.01.03 / Даянов Айрат Назирович. – Уфа, 2012. – 23 с.
40. Дедикова, И. В. Аналитический обзор по проблеме аллергического ринита, вызванного эпидермальными аллергенами / И. В. Дедикова // Ринологія. – Київ, 2006. – № 2. – С. 69-71.
41. Дедикова, І. В. Клінічні особливості алергічних ринітів, викликаних епідермальними алергенами : Автореф. дис. ...канд. мед. наук: 14.01.19 / Дедикова Ірина Володимирівна. – К., 2007. – 20 с.
42. Дитятковська, Є. М. Особливості сенсibilізації у хворих на поліноз в м. Дніпропетровську / Є. М. Дитятковська // Ринологія. – 2011. – № 2. – С. 17-20.

43. Дитятковська, Є. М. Порівняльна ефективність парентеральної і пероральної алерген-специфічної імунотерапії у хворих на полінози / Є. М. Дитятковська // Журнал вушних, носових і горлових хвороб. – 2011. – № 2. – С. 20-23.
44. Дранник, Г. Н. Генетические системы крови человека и болезни / Г. Н. Дранник, Г. М. Дызык. – К.: Здоров'я, 2006. – 198 с.
45. Дранник, Г. Н. Иммунная система слизистых, физиологическая микрофлора и пробиотики / Г. Н. Дранник, А. И. Курченко, А. Г. Дранник. – Киев: ООО «Полиграф плюс», 2009. – 145 с.
46. Дранник, Г. Н. Клиническая иммунология и аллергология / Г. Н. Дранник – К.: ООО «Полиграф плюс», 2010. – 552 с.
47. Дранник, Г. Н. Европейская декларация по иммунотерапии / Г. Н. Дранник, И. П. Кайдашев, Б. М. Пухлик, В. В. Чопьяк // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. – 2011. – № 6 – 7. – С. 5-13.
48. Енин, И. В. Аутоиммунотерапия рецидивирующих полипозных риносинуситов / И. В. Енин, В. П. Карпов, И. П. Енин // Российская ринология. – 2010. – № 1. – С. 30-31.
49. Ефремова, О. А. Гистологические особенности слизистой оболочки носовой полости у людей 40 – 45 лет с признаками полипозного риносинусита : Автореф. дис. ...канд. биол. наук: 03.03.04 / Ефремова Ольга Александровна. – Чебоксары, 2011. – 20 с.
50. Заболотный, Д. И. Особенности гуморального иммунитета при полипозном риносинусите / Д.И. Заболотный, А. В. Лупырь, О. Ф. Мельников // Ринологія. – Київ, 2006. – № 2. – С. 11-15.
51. Заболотный, Д. И. Балльная оценка клинко-иммунологического состояния лиц различного возраста с хроническим риносинуситом / Д. И. Заболотный, О. Ф. Мельников, Н. А. Пелещенко // Ринологія. – К.: Державне видавництво «Преса України». – 2008. – № 4. – С. 3-6.
52. Заболотный, Д. І. Алергічний риніт з полівалентною сенсibiliзацією до побутових і пилових алергенів та бронхіальна астма: взаємозв'язок atopічних захворювань / Д. І. Заболотний, І. В. Гогунська // Ринологія. – Київ, 2009. – № 1. – С. 3-12.
53. Зайков, С. В. Едины ли подходы к диагностике и лечению аллергического ринита в Украине и странах ЕС? / С. В. Зайков // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. – 2007. – № 2. – С. 13-21.
54. Зайков, С. В. Современные представления о лечении поллиноза / С. В. Зайков // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. – 2008. – № 3 (14). – С. 49-54.
55. Зайков, С. В. Поллиноз и беременность: особенности клиники, диагностики, лечения, профилактики / С. В. Зайков // Здоров'я України. – 2009. – № 9/1. – С. 44-46.
56. Зайков, С. В. Методы диагностики аллергических заболеваний / С. В. Зайков // Здоров'я України. – 2010. – Тематичний номер, червень, № 2. – С. 50-53.
57. Запорожець, Т. Ю. Особливості імунних порушень та їх корекція у хворих на хронічний поліпозний етмодит : Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.03.08 / Запорожець Тетяна Юріївна. – Донецьк, 2010. – 23 с.
58. Захарова, Э. В. Клинико-функциональные особенности течения бронхиальной астмы, сочетанной с полипозным риносинуситом, при различных вариантах лечения : Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.43 / Захарова, Элла Владимировна. – Благовещенск, 2007. – 27 с.
59. Зяблицев, С. В. Молекулярные механизмы индивидуальной стресс-реактивности при риносинуситах различного генеза / С. В. Зяблицев, Н. Н. Бондаренко. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Сучасні методи дослідження в морфології», присвяченої 80-річчю з дня народження професора В. Г. Ковешнікова. Ч. 1 (9-10 листопада 2011 р., м. Луганськ) // Український морфологічний альманах. – Луганськ, 2011. – Т. 9. – № 3. – С. 120-122.
60. Игнатьева, В. И. Современные подходы к классификации и фармакотерапии аллергического ринита, сочетающегося с бронхиальной астмой / В. И. Игнатьева, Г. Л. Гуменюк, А. Н. Туманов // Астма та алергія. – 2007. – № 1-2. – С. 49-55.

61. Исследование гуморального системного антимикробного иммунитета у больных хроническим полипозным риносинуситом / Ю. В. Минин, Б. А. Черкесов, И. В. Фараон, О. Ф. Мельников // Ринология. – Київ, 2009. – № 1. – С. 18-21.
62. Казмирчук, В. Є. Клінічна імунологія та алергологія / В. Є. Казмирчук, Л. В. Ковальчук. – Вінниця: Нова книга, 2006. – 528 с.
63. Кайдашев, І. П. Теоретичні основи сублінгвальної специфічної імунотерапії та окремі аспекти її практичного застосування : методичні рекомендації / І. П. Кайдашев, Г. М. Драннік. – К., 2007. – 27 с.
64. Кайдашев, І. П. Т-клеточная регуляция при atopических заболеваниях / И. П. Кайдашев // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. – К., 2011. – № 9/10. – С. 18-21.
65. Калінкін, В. П. Застосування специфічної імунотерапії в протирецидивному лікуванні хворих на поліпозний риносинусит у поєднанні з цілорічним алергічним ринітом : Автореф. дис. ...канд. мед. наук: 14.01.19 / Калінкін Віталій Павлович. – К., 2006. – 20 с.
66. Клінічна імунологія та алергологія / за ред. професора Г. М. Дранніка. – Рекомендовано ЦМК з вищої медичної освіти МОЗ України як підручник для студентів ВМЗ III – IV рівнів акредитації. – Київ «Здоров'я», 2006. – 888 с.
67. Клиническая алергологія и иммунологія: руководство для практикующих врачей / под ред. Л. А. Горячкиной и К. В. Кашкиной. – М: Миклош, 2009. – 432 с.
68. Клінічна та лабораторна імунологія. (ISBN 978-966-8977-28-2) Національний підручник / за загальною редакцією д.м.н. Л. В. Кузнецової, д.м.н. В. Д. Бабаджана, д.м.н. В. М. Фролова. – Рекомендовано Міністерством освіти та науки України. – Київ, 2012. – 914 с.
69. Клиническая значимость взаимосвязей показателей системного и местного адаптивного и врожденного иммунитета на примере полипозного риносинусита / М. З. Саидов [и др.] // Иммунологія. – М., 2010. – Том 31. – № 2. – С. 101-107.
70. Козлова, О. С. Бронхиальная астма в сочетании с аллергическим ринитом: клинико-функциональные и иммунологические особенности / О. С. Козлова, А. В. Жестков, В. В. Кулагина // Пульмонологія. – М., 2011. – № 1. – С. 70-73.
71. Корицька, І. В. Клінічна ефективність специфічної імунотерапії у хворих на цілорічний алергічний риніт та бронхіальну астму / І. В. Корицька // Астма та алергія. – 2006. – № 1 – 2. – С. 57-59.
72. Коркмазов, М. Ю. Новые возможности диагностики и лечения полипозного синусита : Автореф. дис. д-ра мед. наук: 14.01.03 / Коркмазов Мусос Юсуфович. – Москва, 2010. – 38 с.
73. Крюков, А. И. Патогенетическая терапия аллергического риносинусита на современном этапе / А. И. Крюков, Ф. А. О. Гурбанов // Российская оториноларингологія. 2010. – № 5. – С. 25-29.
74. Кузнецова, Л. В. Дифференцированные подходы к диагностике и лечению больных поллинозом и перекрестной пищевой аллергией / Л. В. Кузнецова, Л. И. Романюк, Н. В. Немировская // Имунологія та алергологія. – 2006. – № 4. – С. 44-47.
75. Кузнецова, Л. В. Применение сочетанной специфической иммунотерапии пыльцевыми и бытовыми аллергенами на фоне воздействия волн дециметрового диапазона / Л. В. Кузнецова, В. А. Гремяков, Л. С. Осипова, Л. И. Романюк / /Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. Шупика П.Л. – Вип. 15, кн.2 – Київ, 2006. – С. 239-247.
76. Кузнецова, Л. В. Эпидемиология и распространенность симптомов бронхиальной астмы / Л. В. Кузнецова, Л. С. Осипова, В. И. Литус, Л. И. Романюк [и др.] // Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Проблемні питання клінічної і лабораторної імунології та алергології». – Київ, 27 – 28 березня 2008. – С. 31-32.
77. Кузнецова, Л. В. Изменение ИЛ-1α, ИЛ-4 и специфического IgE в динамике специфической иммунотерапии у больных поллинозом / Л. В. Кузнецова, Т. И. Гавриленко, Л. И. Романюк [и др.] // Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Проблемні питання клінічної і лабораторної імунології та алергології». – Київ, 27 – 28 березня 2008. – С. 33-34.
78. Кузнецова, Л. В. Лікувальна тактика при невідкладних станах в алергології / Л. В. Кузнецова,

- Р. М. Альошина, В. М. Фролов [та ін.] // Навчальний посібник для лікарів. – Київ, 2009. – 56 с.
79. Кузнецова, Л. В. Алгоритм відбору пацієнтів для алергенспецифічної імунотерапії (АСІТ) : методичні рекомендації (85.11/213.11) / Л. В. Кузнецова, О. П. Назаренко, В. М. Фролов [та ін.] – Київ, 2011. – 31 с.
80. Кузнецова, Л. В. Алгоритм відбору пацієнтів для алерген-специфічної імунотерапії (АСІТ) : методичні рекомендації (85.11/213.11) / Л. В. Кузнецова, О. П. Назаренко, В. М. Фролов, Л. С. Осипова, А. М. Пілецький, Л. І. Романюк, Г. І. Назаренко. – Київ, 2011. – 31 с.
81. Кузнецова, Л. В. Новые технологии в диагностике и специфической аллерготерапии аллергологических больных / Л. В. Кузнецова, Л. И. Романюк, А. П. Назаренко // Імунологія та алергологія. – 2012. – № 1. – С. 95-103.
82. Кузнецова, Л. В. Иммунологические показатели клеточного и гуморального иммунитета у больных полипозным риносинуситом на фоне круглогодичного аллергического ринита при комплексном лечении Имодином / Л. В. Кузнецова, М. А. Шуляк, А. В. Юркина, С. Д. Юрьев // Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л.Шупика. – Випуск 22, книга 2. – 2013. – С. 371-379.
83. Кузнецова, Л. В. Зміна показників цитокінів у хворих на поліпозний риносинусит у поєднанні з цілорічним алергічним ринітом при лікуванні в комплексі з Імодином / Л. В. Кузнецова, М. А. Шуляк, С. Д. Юр'єв // Науково-практичний журнал «Імунологія та алергологія» (наука та практика). – 2013. – № 4. – С. 95-99.
84. Кузнецова, Л. В. Імунологія // Національний підручник за загальною редакцією д.м.н., професора Л. В. Кузнецової, д.м.н., професора В. Д. Бабаджана, член-кореспондента НАМН України, професора Н. В. Харченко / Л. В. Кузнецова, В. Д. Бабаджан, Н. В. Харченко [та ін.] – ТОВ «Меркьюрі-Поділля», 2013. – 564 с.
85. Кузнецова, Л. В. Зміна показників клітинного та гуморального імунітету у хворих на поліпозний риносинусит у поєднанні з цілорічним алергічним ринітом при імуномодуляції Імодином на тлі базисної терапії / Л. В. Кузнецова, М. А. Шуляк, А. В. Юркина, С. Д. Юр'єв // Науково-практичний журнал «Імунологія та алергологія» (наука та практика). – 2014. – № 1. – С. 61-66.
86. Кучма, И. Ю. Поллиноз. Сезонный аллергический ринит / И. Ю. Кучма // Провизор. – Х., 2010. – № 15. – С. 27-32.
87. Куян, Ю. С. Клинико-иммунологические особенности хронического полипозного риносинусита у больных с непереносимостью аспирина : Автореф. дис. ...канд. мед. наук : 14.01.03, 14.03.09 / Куян Юлия Степановна. – Москва, 2012. – 30 с.
88. Лупыр, А. В. Активность креатинфосфокиназы в полипозной ткани у больных полипозным риносинуситом / А. В. Лупыр // Український медичний альманах. – Луганськ, 2007. – Том 10. – № 5. – С. 116-117.
89. Магомедова, К. М. Состояние и взаимосвязи показателей системного и местного адаптивного иммунитета при полипозном риносинусите : Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.03, 14.03.09 / Магомедова Камила Магомедовна. – Москва, 2011. – 24 с.
90. Марочко, С. П. Терапевтический эффект применения сверхмалых доз антител к интерферону-у у детей с хроническим аденоидитом на фоне респираторного аллергии : Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.04 / Марочко Светлана Петровна. – Новосибирск, 2009. – 23 с.
91. Мельников, О. Ф. Иммунологическая характеристика локального и системного иммунитета небных миндалин при их гипертрофии и хроническом воспалении у детей / О. Ф. Мельников, А. А. Лайко, А. Ю. Бредун // Журнал вушних, носових і горлових хвороб. – Київ, 2008. – № 3. – С. 19-23.
92. Мельников, О. Ф. Клинико-иммунологические параллели у больных полипозным риносинуситом / О. Ф. Мельников, Ю. В. Минин, Б. А. Черкесов // Ринологія. – К.: Державне видавництво «Преса України». – 2008. – № 3. – С. 11-14.
93. Мельников, О. Ф. Иммунологическая характеристика локального и системного иммунитета небных миндалин при их гипертрофии и хроническом воспалении у детей.

- Неспецифические факторы иммунитета в ротоглоточном секрете при хроническом тонзиллите и гипертрофии небных миндалин у детей / О. Ф. Мельников, А. Ю. Бредун // Журнал вушних, носових і горлових хвороб. – Київ, 2009. – № 4. – С. 37-40.
94. Мельников, О. Ф. Иммунологическая характеристика локального и системного иммунитета небных миндалин при их гипертрофии и хроническом воспалении у детей Факторы аллергии в ротоглоточном секрете, клетках небных миндалин и сыворотке крови при хроническом тонзиллите и гипертрофии небных миндалин у детей / О. Ф. Мельников, А. А. Лайко, А. Ю. Бредун // Журнал вушних, носових і горлових хвороб. – Київ, 2009. – № 6. – С. 9-13.
  95. Мельников, О. Ф. Использование компьютерных средств обработки информации в безграфическом методе определения концентрации антигенов / О. Ф. Мельников, В. В. Кищук, Т. Г. Кунах // Лаб. диагностика. – 2010. – № 1. – С. 31-33.
  96. Микробиоценоз слизистой оболочки носа при аллергической риносинусопатии / И. А. Игнатова, О. А. Коленчукова, С. В. Смирнова [и др.] // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – М., 2007. -№ 1. – С. 62-64.
  97. Миракян, Р. Г. Клиническая дифференциация полипозного риносинусита и его лечение : Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.04 / Миракян Рубен Гарегинович. – Москва, 2008. – 26 с.
  98. Михайленко, А. А. Аллергодиагностика in vivo и in vitro: что предпочтительнее при аллергических заболеваниях дыхательных путей / А. А. Михайленко, Р. В. Майоров, Е. В. Нусинов // Иммунопатология. Аллергология. Инфектология. – 2010. – № 4. – С. 82-93.
  99. Мокроносова, М. А. Определение IgE-антител к стафилококковым энтеротоксинам SEA и SEB у больных персистирующим аллергическим ринитом и хроническим риносинуситом / М. А. Мокроносова, Е. В. Смольникова // Аллергология. – 2006. – № 1. – С. 25-28.
  100. Молдован, И. И. Полуколичественная морфологическая оценка активности воспаления при полипозном риносинусите / И. И. Молдован // Российская оториноларингология. – 2009. – № 2. – С. 129-132.
  101. Морозова, О. В. Иммуноморфологические особенности хронического ринита / О. В. Морозова, Д. Э. Цыплаков, В. Н. Красножен // Вестник оториноларингологии. – М., 2009. – № 5. – С. 16-19.
  102. Мохсен, Ясар Саиф Салех. Патогенетические механизмы эндотоксикоза и иммунных нарушений при полипозном риносинусите и возможности их коррекции : Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.03.03 / Мохсен Ясар Саиф Салех. – Саранск, 2011. – 21 с.
  103. Наглядная аллергология / под ред. М. Рекен, Г. Греверс, В. Бургдорф. // пер. с англ. – М. Бином. Лаборатория знаний, 2009. – 238 с.
  104. Наглядная иммунология / под ред. Г.- Р. Бурмейстера, А. Пецутт. // пер. с англ. – М. Бином. Лаборатория знаний, 2009. – 320 с.
  105. Недельская, С. Н. Поллиноз: современные аспекты изучения проблемы / С. Н. Недельская, Е. Д. Кузнецова, Т. Г. Бессикало // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. – 2008. – № 3/1 (спецвипуск). – С. 24-30.
  106. Недельська, С. М. Діагностика, профілактика загострень та способи лікування полінозу у дітей : методичні рекомендації / С. М. Недельська, Д. О. Ярцева, О. Д. Кузнецова. – К., 2010. – 27 с.
  107. Новиков, Д. К. Иммунология и аллергология для ЛОР-врачей / Д. К. Новиков. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2006. – 512 с.
  108. Овсянников, Д. Ю. Аллергический ринит у детей: что нового для педиатра и детского аллерголога в документе ARIA? / Д. Ю. Овсянников // Аллергология и иммунология в педиатрии. – М., 2011. -№ 2. – С. 24-29.
  109. Опыт применения сублингвальной алергенспецифической иммунотерапии у пациентов с респираторными аллергиями / Т. А. Трифонова, Л. Ю. Попова, Г. Д. Алеманова [и др.] // Аллергология и иммунология. – М., 2011. – Том 12. – № 2. – С. 227-230.
  110. Осипова, В. В. Бронхиальная астма и аллергический риноконъюнктивит: маркеры воспаления и современные подходы к иммунокорригирующей терапии : дис. .... канд. мед. наук / Осипова Валентина Васильевна. – М., 2008. – 157 с.



111. Осипова, В. В. Новый поход в терапии поллинозов / В. В. Осипова, А. Г. Чучалин, С. С. Григорян // Пульмонология. – 2007. – № 5. – С. 108-110.
112. Осипова, Л. С. Особенности иммуномодуляции при проведении специфической иммунотерапии бытовыми аллергенами у больных круглогодичным аллергическим ринитом и атопическим дерматитом / Л. С. Осипова, Л. В. Кузнецова, В. А. Гремяков // Імунологія та алергологія. -Вінниця, 2008. – № 2: Тези доповідей Х Української науково-практичної конференції з актуальних питань клінічної і лабораторної імунології, алергології та імунореабілітації, Київ, 22-23 квітня 2008. – С. 32-35.
113. Основы клинической иммунологии (учебное пособие для медицинских вузов) / перев.с англ. Э. Чепель, М. Хайни, С. Мисбах, Н. Сновден. – М.: «ГОЭТАР – Медиа». – 2008. – 416 с.
114. Особенности микрофлоры слизистой оболочки носа у больных аллергическим риносинуситом / О. А. Коленчукова, И. А. Игнатова, С. В. Смирнова [и др.] // Вестник оториноларингологии. – М., 2008. – № 5. – С. 33-35.
115. Особенности состояния и взаимодействия показателей системного и местного адаптивного иммунитета при полипозном риносинусите / М. З. Саидов [и др.] // Иммунология. – М., 2009. – Том 30. – № 6. – С. 365-370.
116. Особливості імунного статусу у дітей з риносинуситами при супутньому паразитові / Г. І. Гарюк, Є. І. Бодня, І. В. Філатова, А. М. Головка // Журнал вушних, носових і горлових хвороб. – Київ, 2010. – № 6. – С. 42-48.
117. Оценка корреляционных связей между CD-позитивными клетками и экспрессией Toll-рецепторов при полипозном риносинусите / М. З. Саидов [и др.] // Иммунология. – М.: Медицина. – 2010. – Том 31. – № 1. – С. 28-34.
118. Пискунов, Г. З. Полипозный риносинусит / Г. З. Пискунов // Российская ринология. – М., 2011. – № 1. – С. 44-49.
119. Победенная, Г. П. Поллиноз – вспомним о знакомой проблеме / Г. П. Победенная // Здоров'я України. – 2011. – № 1 (13). – С. 40-41.
120. Показники локальної реактивності в слині хворих з патологією верхніх дихальних шляхів. Аналіз імуно-біохімічних показників ротоглоткового секрету у хворих на риносинусит / О. Ф. Мельников, С. В. Тимченко, О. Й. Кизим [та ін.] // Журнал вушних, носових і горлових хвороб. – Київ, 2010. – № 1. – С. 54-57.
121. Поліноз та його прояви: діагностика, особливості лікування / під редакцією Л. В. Кузнецової. – Київ, 2009. – 92 с.
122. Пособие по клинической иммунологии для практических врачей / В. Е. Казмирчук, Д. В. Мальцев. – Справочник врача «Иммунолог». – Серия «Библиотека «Здоров'я України». – Киев, ООО «Доктор-Медиа», 2010. – 328 с.
123. Проблемы стандартизации в здравоохранении. – М.: Ньюдиамед, 2007. – № 3. – 68 с.
124. Протоколи надання медичної допомоги хворим на алергічні захворювання. – Київ-Вінниця: Асоціація алергологів України, 2007. – 40 с.
125. Пухлик, Б. М. Конспект аллерголога / Б. М. Пухлик. – Вінниця: ИТИ, 2008. – 95 с.
126. Пухлик, Б. М. Аллергические заболевания – актуальная проблема здравоохранения и общества на Украине / Б. М. Пухлик, Л. В. Кузнецова, А. М. Пилецкий, Л. И. Романюк // Матеріали (тези) науково-практичної конференції з міжнародною участю «Проблемні питання клінічної і лабораторної імунології та алергології». – Київ, 27 – 28 березня 2008. – С. 6-22.
127. Рабсон, А. Основы медицинской иммунологии / пер. с англ. / А. Рабсон, А. Ройт, П. Делвз. – М.: Мир, 2006. – 320 с.
128. Реакции гуморального и клеточного иммунитета при пищевой аллергии и сезонном аллергическом рините / О. Ф. Мельников, Л. В. Забродская, М. Д. Тимченко, Т. В. Маляренко // Ринологія. – 2009. – № 4. – С. 30-32.
129. Разваляева, А. В. Формирование иммунологической толерантности в процессе проведения аллерген-специфической иммунотерапии у больных сезонным аллергическим ринитом : – Дис.... канд. мед. наук / Разваляева Анна Вячеславовна. – Краснодар, 2006. – 16 с.

130. Рациональная фармакотерапия аллергических заболеваний / под общ. ред. Р. М. Хаитова, Н. И. Ильиной, Т. В. Латышевой, Л. В. Лусс. – М.: Литера, 2007. – 504 с.
131. Рекен, М. Наглядная аллергология // перев. с англ. к.б.н. Н. А. Горенковой / под ред. к.м.н. Ю. А. Лысикова и к.х.н. Т. П. Мосоловой / М. Рекен, Г. Греверс, В. Бургдорф. – Москва: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2009. – 238 с.
132. Сендерович, С. Е. Иммуногистохимические особенности слизистой оболочки носа и некоторые аспекты антиэндоксинного иммунитета при полипозном риносинусите: Автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.03.09 / Сендерович Софья Ефимовна. – Уфа, 2011. – 22 с.
133. Сендерович, С. Е. Этиопатогенетические особенности полипозного риносинусита / С. Е. Сендерович, А. Р. Мавзютов, С. В. Щекин // Медицинский вестник Башкортостана. – 2010. – Т. 5. – № 2. – С. 97-104.
134. Сенцова, Т. Б. Иммуномодуляторы в общеврачебной практике / Т. Б. Сенцова. – М.: Consilium medicum, 2006. – Vol. 1. – Р. 5-6.
135. Сетдикова, Н. Х. Иммунодефициты: принципы диагностики и лечения. В помощь практическому врачу / Н. Х. Сетдикова, Т. В. Латышева, Б. В. Пинегин. – М.: Фармарус Принт, 2006. – 19 с.
136. Сидоренко, Н. Н. Некоторые показатели иммунитета больных хроническим риносинуситом на фоне инфицирования хламидийной инфекцией / Н. Н. Сидоренко // Международный медицинский журнал. – Харьков, 2006. – № 2. – С. 56-59.
137. Современная концепция иммуномодулирующей терапии в лечении больных бронхиальной астмой / под ред. Л. В. Кузнецовой. – Киев, 2010. – 178 с.
138. Специфічна імунотерапія алергологічних захворювань : Методичні рекомендації. – К.: Вінниця, 2008. – 43 с.
139. Тараканова, Е. Н. Оценка показателей общего иммунитета и фагоцитарной активности нейтрофилов у больных риносинуситом / Е. Н. Тараканова, И. А. Гурьева, Л. Р. Кучерова // Российская оториноларингология. – 2007. – № 1. – С. 173-175.
140. Тарасова, Г. Д. Ринит аллергический – ответ специфический / Г. Д. Тарасова // Лечащий врач. – М., 2007. – № 4. – С. 10-15.
141. Тимчук, Л. Э. Роль функционального полиморфизма генов семейства IL-1 в активации фагоцитирующих клеток нейтрофильного звена при хроническом риносинусите / Л. Э. Тимчук, Д. Ю. Семенюк // Российская оториноларингология. – 2009. – № 1. – С. 148-155.
142. Фатеева, Л. В. Аллергический ринит – современные аспекты / Л. В. Фатеева // Вестник новых медицинских технологий. – Тула: Тульский государственный университет. – 2007. – № 4. – С. 205-207.
143. Фещенко, Ю. І. Хвороби респіраторної системи / Ю. І. Фещенко, В. М. Мельник, І. Г. Ільницький. – Київ – Львів, 2008. – 495 с.
144. Хаитов, Р. М. Иммуноterapia / Р. М. Хаитов, Р. И. Атауллаханов // Руководство для врачей под редакцией Р. М. Хаитова и Р. И. Атауллаханова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 672 с.: ил.
145. Хамидова, Д. М. Эозинофильный катионный протеин как диагностический маркер хронического рецидивирующего полипозного риносинусита и аллергического ринита : Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.03, 14.03.09 / Хамидова Джамиля Магомедрасуловна. – Москва, 2012. – 25 с.
146. Характеристика иммунопатологических нарушений у больных с хронической патологией носа и его придаточных пазух, ассоциированной с хламидийной инфекцией / Т. А. Капустина, А. А. Савченко, О. В. Парилова [и др.] // Иммунология. – М., 2007. – № 1. – С. 42-46.
147. Холодна, Л. С. Імунологія // Підручник для студентів біологічних спеціальностей ВНЗ / Л. С. Холодна. – Київ: «Вища школа», 2007. – 271 с.
148. Цитокиновый и иммуноглобулиновый профили сыворотки крови при риносинуситах различной этиологии / О. Ф. Мельников, А. В. Лупыр, Т. В. Смагина [и др.] // Ринология. – Київ, 2006. – № 1. – С. 23-27.



149. Цыбиков, Н. Н. Уровень цитокинов и аутоантител к ним в сыворотке крови и назальном секрете при хроническом полипозном риносинусите / Н. Н. Цыбиков, Е. В. Егорова, Е. В. Пруткина, Р. П. Сви́рский // Дальневосточный медицинский журнал. – 2010. – № 1. – С. 67-69.
150. Чичкова, Н. Э. Бронхиальная астма и заболевания верхних дыхательных путей: клинико-иммунологические параллели / Н. Э. Чичкова, Е. В. Гитель, Н. Г. Сулейманова // Врач. – М., 2011. – № 14. – С. 11-14.
151. Шуляк, М. А. Значимість еозинофільного катіонного белка при ліченні боліх поліпозним риносинуситом на фоні с круглогодичним алергічним ринітом / М. А. Шуляк // Науково-практичний журнал «Імунологія та алергологія» (наука та практика). – 2013. – № 1 – С. 80-82.
152. Шуляк, М. А. Вплив препарату «Іммодин» на показники клітинного імунітету та циркулюючі імунні комплекси у хворих поліпозним риносинуситом з цілорічним алергічним ринітом / М. А. Шуляк, А. В. Юркіна, О. Г. Кузнецов, Т. М. Бондаренко, О. В. Кравченко // Науково-практичний часопис «Фітотерапія». – 2013. – № 3. – С. 37-40.
153. Шуляк, М. А. Поліпозний риносинусит у поєднанні з цілорічним алергічним ринітом, імунорекорекція та імунореабілітація хворих / М. А. Шуляк // Матеріали (тези) науково-практичної конференції з міжнародною участю “Сучасна діагностика, лікування та профілактика імунозалежних та алергологічних захворювань”. – Київ, 09-10 жовтня 2014. – стор.110.
154. Шуляк, М. А. Значимість еозинофільного катіонного белка при ліченні боліх поліпозним риносинуситом на фоні с круглогодичним алергічним ринітом / М. А. Шуляк // Матеріали (тези) науково-практичної конференції з міжнародною участю “Сучасна діагностика, лікування та профілактика імунозалежних та алергологічних захворювань”. – Київ, 09-10 жовтня 2014. – стор.111-112.
155. Шуляк, М. А. Показатели клеточного иммунитета и циркулирующие иммунные комплексы у больных полипозным риносинуситом с круглогодичным аллергическим ринитом / М. А. Шуляк // Матеріали (тези) науково-практичної конференції з міжнародною участю “Сучасна діагностика, лікування та профілактика імунозалежних та алергологічних захворювань”. – Київ, 09-10 жовтня 2014. – С. 113-115.
156. Экспрессия TOLL-рецепторов в носовых полипах и на клетках периферической крови у больных полипозным риносинуситом / М. З. Саидов [и др.] // Иммунология. – М., 2009. – Том 30. – № 5. – С. 272-278.
157. Юрочко, Ф. Просто об алергічному риніті / Ф. Юрочко // Медицина світу. – Львів, 2006. – Том 21. – № 3. – С. 151-159.
158. Anti-Neutrophil Antibody Associated Complication in Nasal Polyps. Semin Arthritis / U. Arad, A. Balbir-Gurman, K. Doenyas-Barak, M. Amit-Vazina // Rheum. – 2011. – № 15. – P. 66-69.
159. Antiga E. Regulatory T cells in the blood of patients with nasal polyps / E. Antiga, P. Quaglini // Br J Dermatol. – 2010. – Vol. 162. – P. 1056-1063.
160. Antigen-specific IgE in sinus mucosa of allergic fungal rhinosinusitis patients / S. K. Wise, C. N. Ahn, D. M. Lathers [et al.] // Am. J. Rhinol. – 2008. – Vol. 22, № 5. – P. 451-456.
161. ARIA (Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma) [Електронний ресурс] Режим доступу: <http://www.whiar.org/docs/ARIA-Report-2008.pdf>.
162. Association of chronic rhinosinusitis with nasal polyps and asthma: clinical and radiological features, allergy and inflammation markers / J. Staikniene, S. Vaitkus, L. M. Japertiene [et al.] // Medicina (Kaunas). – 2008. – Vol. 44, № 4. – P. 257-265.
163. Bachert, C. Levoceterizine improves health-related quality of life and health status in persistent allergic rhinitis [Text] / C. Bachert, J. Bousquest, G. W. Canonica [et al.] // Resp. Med., 2006. – No 100 (10). – P. 1706-1715.
164. Bachert, C. Van Cauwenberge P. The role of sinus disease in asthma / C. Bachert, J. Patou // Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol. – 2006. – Vol. 6, № 1. – P. 29-36.
165. Bath psoralen-UVA photochemotherapy for nasal polyps: experience from a single institute / N. Walksman, F. Pavlatsky, N. Sakka [et al.] // Photodermatol Photoimmunol Photomed. – 2013. – Vol. 29. – P. 247-252.

165. Bekereditian-Ding, I. Staphylococcus aureus Protein A Triggers T Cell-Independent B Cell Proliferation by Sensitizing B Cells for TLR2 Ligands / I. Bekereditian-Ding, S. Inamura, T. Giese // J. Immunol. – 2007. – Vol. 178. – P. 2803-2812.
166. Blanc, P. D. Area-level socio-economic status and health status among – adults with asthma and rhinitis / P. D. Blanc, I. Yen, H. Chen [et al.] // Eur. Respir. J., 2006; 27:85-94.
167. Blanchard, C. Biology of the eosinophil / C. Blanchard, M. Rothenberg // Advances in Immunology. – 2009. – Vol. 101. – P. 81-121.
168. Bousquet, J. World Health Organization. Allergic rhinitis and its impact on asthma / J. Bousquet, N. Khaltaev, A. Cruz, J. Denburg // Allergy, 2008; 63 (Suppl. 86): 8–160.
169. Calderon, M. Allergen-specific immunotherapy for respiratory allergies: from meta-analysis to registration and beyond [Text] / M. Calderon, T. Casale, A. Togias [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol., 2011; 127 (1): 30-38.
170. Cauwenberge, P. Growth factors in nasal polyposis [Text] / P. Cauwenberge, J. B. Watelet // International Consensus on Nasal Polyposis, Update 2006, цит. Российская ринология. – 2010. – № 2. – С. 31.
171. Cheng, W. T-helper cell population and eosinophilia in nasal polyps / W. Cheng, C. Zheng, J. Tian [et al.] // J. Investig. Allergol. Clin. Immunol. – 2007. – Vol. 17, № 5. – P. 297-301.
172. Cho, S. H. Expression and distributional patterns of the inhibitor of apoptosis protein family and caspase 3 in nasal polyps / S. H. Cho, S. H. Lee, K. R. Kim [et al.] // Arch. Otolaryngol. Head Neck. – 2008. – Vol. 134, № 3. – P. 316-321.
173. Chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps: what is the difference / W. Huvenne, N. Zhang [et al.] // Curr. Allergy Asthma Rep. – 2009. – Vol. 9, № 3. – P. 213-220.
174. Clara cell 10-kDa protein expression in chronic rhinosinusitis and its cytokine-driven regulation in sinonasal mucosa / Z. Liu, X. Lu, X. Zhang [et al.] // Allergy. – 2009. – Vol. 64, № 1. – P. 149-157.
175. Combined stimulation of nasal polyp fibroblasts with poly I:C, interleukin 4, and tumor necrosis factor alpha potentially induces production of thymus- and activation regulated chemokine / M. Nonaka, N. Ogihara, A. Fukumoto [et al.] // Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg. – 2008. – Vol. 134, № 6. – P. 630-635.
176. Constantin, C. Micro-arrayed wheat seed and grass pollen allergens for component-resolved diagnosis / C. Constantin, S. Quirce, M. Poorafshar [et al.] // Allergy. – 2009. – Vol. 64. – P. 1030-1037.
177. Couto, L. G. Histological aspects of rhinosinusal polyps [Text] / L. G. Couto, A. M. Fernandes [et al.] // Rev. Bras. Otorrinolaringol. (Engl. Ed.) – 2008. – Vol. 74, № 2. – P. 207-212.
178. Cox, L. Allergen Immunotherapy: A practice parameter third update [Text] / L. Cox, H. Nelson, R. Lockey [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 2010. – Vol. 55. – P. 110-114.
179. Cysteinyl leukotriene receptors expression in aspirin-sensitive nasal polyposis patients / Z. Ozen, S. Mambuc, I. Sari [et al.] // J. Otorhinolaryngol. Relat. Spec. – 2007. – Vol. 69, № 3. – P. 176-180.
180. Cytokine expression in peripheral blood lymphocytes before and after aspirin desensitization in aspirin-exacerbated respiratory disease / I. Brook, G. P. Shome, J. Tarbox [et al.] // Allergy Asthma Proc. – 2007. – Vol. 28, № 6. – P. 706-710.
181. Dacharier, L. Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a Practall consensus report [Text] / L. Dacharier, A. Boner, H. Garlsen [et al.] // Allergy, 2008; 63:5-34.
182. Davidsson, A. Apoptosis, phagocytosis of tissue-dwelling eosinophils in nasal polyps / A. Davidsson, T. Anderson, H. Hellquist // Laryngoscope. – 2009. – № 3. – P. 57-65.
183. Davudova, BKh. The dependence of Toll-receptor expression on pathomorphological features of nasal polyps in patients with polypous rhinosinusitis / BKh. Davudova [et al.] // Swiss Med. Wkly. – 2010. – Vol. 13, № 32. – P. 84-88.
184. De Castro, M. C. Effect of mitomycin C in eosinophilic nasal polyposis, in vivo: concentration of IL5 and GM-CSF, RT-PCR / M. C. De Castro, E. Assuno // Rev. Bras. Otorrinolaringol. (Engl. Ed.). – 2006. – Vol. 72, № 1. – P. 38-42.
185. Decreased production of human leukocyte antigen G molecules in sinonasal polyposis / N. Malagutti, C. Aimoni, A. Balboni [et al.] // Am. J. Rhinol. – 2008. – Vol. 22, № 5. – P. 468-473.

186. De Leng, W. W. Nasal polyposis in Peutz- Jeghers syndrome: a distinct histopathological and molecular genetic entity /W. W. De Leng, A. M. Westerman, M. A. Weterman // J. Clin. Pathol. – 2007. – Vol. 60, № 4. – P. 392-396.
187. D2-40 immunohistochemical assessment of lymphangiogenesis in normal and edematous sinus mucosa and nasal polyps / T. H. Kim, S. H. Lee, H. M. Lee [et al.] // Laryngoscope. – 2007. – Vol. 17, № 3. – P.442-446.
188. Derendorf, H. Molecular pharmacology of intranasal corticosteroids: clinical implications / H. Derendorf, E. O. Meltzer // Allergy. – 2008. – Vol. 63, № 10. – P. 1292-1300.
189. Detection of Epstein-Barr virus-infected mucosal lymphocytes in nasal polyps / Q. Tao, G. Srivastava, P. Dickens, F. C. Ho // Am J Pathol. – 2010. – Vol. 16, № 5. – P. 321-345.
190. Detection of natural killer T cells in the sinus mucosa from asthmatics with chronic sinusitis / H. Yamamoto, Y. Okamoto, S. Horiguchi [et al.] // Allergy. – 2007. – Vol. 62, № 12. – P. 1415-1451.
191. Disparate innate immune responses to persistent and acute Chlamydia pneumonia infection in chronic obstructive pulmonary disease / D. Droermann, J. Rupp, T. Goldmann [et al.] // Am. J. Res. Critical Care Med. – 2007. – Vol. 175. – P. 791-797.
192. Differential expression of Toll-like receptor pathway genes in chronic rhinosinusitis with or without nasal polyps / Q. Zhang, C. S. Wang, D. M. Han [et al.] // Acta Otolaryngol. – 2013. – Vol. 12, № 3. – P. 32-45.
193. Durham S. Long-term clinical efficacy of grass-pollen immunotherapy / S. Durham, S. Walker, M. Jacobson [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol., – 2007. – Vol. 119. – P. 881-891.
194. Effects of toll-like-receptor-9 expression in chronic rhinosinusitis with nasal polyps / Xia Z., Kong W., Yue J., Wang Y. // Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zh. – 2008. – Vol. 25, № 3. – P. 42-47.
195. Eotaxin-1, -2, and -3 immunoreactivity and protein concentration in the nasal polyps of eosinophilic chronic rhinosinusitis patients / T. Yao, Y. Kojima, A. Koyanagi [et al.] // Laryngoscope. – 2009. – Vol. 19, № 6. – P. 1053-1059.
196. Erbek, S. S. The role of allergy in the severity of nasal polyposis /S. S. Erbek, O. Topal, O. Cakmak //Am. J. Rhinol. – 2007. – Vol. 21, № 6. – P. 686-690.
197. Etiology of nasal polyps: an update / W. Pietruszewska, I. Olejniczak, F. Mozefowicz-Korczyaska [et al.] // Otolaryngol. Pol. – 2006. – Vol. 60, № 4. – P. 551-557.
198. European Position Paper on Nasal Polyps / W. J. Fokkens, V. J. Lund, J. Mullol [et al.] // Med. Inflamm. – 2007. Rhinology 45 ; suppl. 20. – P. 1-139.
199. Evidence of a role for B cell-activating factor of the TNF family in the pathogenesis of chronic rhinosinusitis with nasal polyps / A. Kato, A. Peters, L. Suh [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 2008. – Vol. 121, № 6. – P. 1385-1392.
200. Exhaled inflammatory markers in aspirin-induced asthma syndrome /O. Resta, G. E. Carpagnano, M. Gelardi [et al.] //Am. J. Rhinol. – 2007. – Vol. 21, № 5. – P. 542-547.
201. Expression and distribution patterns of the stem cell marker, nestin, and the stem cell renewal factor, BMI-1, in normal human nasal mucosa and nasal polyps /T. H. Kim, H. M. Lee, S. H. Lee [et al.] // Acta Otolaryngol. – 2008. – Vol. 14, № 1. – P. 6.
202. Expression and characterization of PGD2 receptors in chronic rhinosinusitis: modulation of DP and CRTH2 by PGD2 / M. Yamamoto, M. Okano, T. Fujiwara [et al.] // Int. Arch. Allergy Immunol. – 2009. – Vol. 148. – № 2. – P. 127-136.
203. Expression of adhesion molecule ICAM-1 in patients with nasal polyps I. Olejniczak, J. Kobos, E. Gryczy [et al.] // Otolaryngol. Pol. – 2007. – Vol. 61, № 4. – P. 607-611.
204. Expression of glucocorticoid receptor mRNAs in nasal polyps / B. R. Choi, J. H. Kwon, S. J. Gong [et al.] // Exp. Mol. Med. – 2006. – Vol. 38, № 5. – P. 466-473.
205. Expression of osteopontin in chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps / X. Lu, X. H. Zhang, H. Wang [et al.] // Allergy. – 2009. – Vol. 64, № 1. – P. 104-111.

206. Expression of prostaglandin D2 synthase in activated eosinophils in nasal polyps / S. Hyo, R. Kawata, K. Kadoyama [et al.] // Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg. – 2007. – Vol. 133, № 7. – P. 693-700.
207. Expression of survivin and enhanced polypogenesis in nasal polyps / Z. F. Qiu, D. M. Han, L. Zhang [et al.] // Am. J. Rhinol. – 2008. – Vol. 22, № 2. – P. 106-110.
208. an, G. K. Eosinophil infiltration and activation innasal polyposis / G. K. Fan, H. Wang, H. Takenaka // Acta Otolaryngol. – 2007. – Vol. 127, № 5. – P. 521-526.
209. Fernandes, A. M. Mechanism of action of glucocorticoids in nasal polyposis [Text] / A. M. Fernandes, F. C. Valera, W. T. Anselmo-Lima // Rev. Bras. Otorrinolaringol (Engl. Ed.). – 2008. – Vol. 74, № 2. – P. 279-283.
210. Ferrer, M. Molecular diagnosis in allergology: application of the microarray technique / M. Ferrer, M. L. Sanz, J. Sastre [et al.] // J. Investig. Allergol. Clin. Immunol. – 2009. – 19 (Suppl. 1):19-24.
211. Figueiredo, C. R. Inflammatory genes in nasal polyposis [Text] / C. R. Figueiredo, I. D. Silva, L. L. Weckx // Curr. Opin. Otolaryngol. Head Neck Surg. – 2008. – Vol. 16, № 1. – P. 18-21.
212. Fox3+ T regulatory cells (T-regs) are increased in nasal polyps (NP) after treatment with intranasal steroids / H. B. Li, K. M. Cai, J. H. Xia [et al.] // Clin. Immunol. – 2008. – Vol. 129, № 3. – P. 394-400.
213. Gene expression profiles of nasal polypsassociated with allergic rhinitis / J. Wu, L. Bing, H. Jin, F. Jingping // Am. J. Otolaryngol. – 2009. – Vol. 30, № 1. – P. 24-32.
214. Gevaert, P. Eosinophilic inflammation: causative factors, triggers and mechanisms / P.Gevaert // International Consensus on Nasal Polyposis, Update 2006, цит. Российская ринология. – 2006. – № 2. – С. 29.
215. Goserpath, J. The role of vascular endothelial growth factor and vascular permeability factors (VEGF/VPF) in nasal polyps / J. Goserpath, W. Mann //International Consensus on Nasal Polyposis, Update 2006, цит. Российская ринология. – 2006. – № 2. – С. 32.
216. Group II subfamily secretory phospholipase A2 enzymes expression in chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps / Z. Liu, X. Lu, H. Wang [et al.] // Allergy. – 2007. – Vol. 62, № 9. – P. 999-1006.
217. Heterogeneous response of nasal and lung fibroblasts to transforming growth factor-beta 1 / M. Nonaka, R. Pawankar, A. Fukumoto [et al.] // Clin. Exp. Allergy. – 2008. – Vol. 38, № 5. – P. 812-821.
218. Histological and immunological features of non-eosinophilic nasal polyps / J. W. Kim, S. L. Hong, Y. K. Kim [et al.] // Otolaryngol. Head Neck Surg. – 2007. – Vol. 137, № 6. – P. 925-930.
219. Holgate, S. T. The epidemic of allergy and asthma / S. T. Holgate // J. Nature. – 2009. – Vol. 402. – P. 2-4.
220. Holloway, J. W. Interpatient variability in rates of asthma progression: Can genetics provide an answer? [Text] / J. W. Holloway, I. A. Yang, S. T. Holgate // J. Allergy Clin. Immunol., – 2008. – Vol. 121, 33. – P. 573-579.
221. IL-4 and TNF-alpha increased the secretion of eotaxin from cultured fibroblasts of nasal polyps with eosinophil infiltration / K. Yoshifuku, S. Matsune, J. Ohori [et al.] // Rhinology. – 2007. – Vol. 45, № 3. – P. 235-241.
222. Immunohistochemical assessment of molecule Ki67 in nasal polyps tissue / K. Mriwka-Kata, G. Namysowski, K. Steplewska [et al.] // Otolaryngol. Pol. – 2007. – Vol. 6, № 6. – P. 958-961.
223. Immunohistochemical analysis of PCNA, Ki67 and p53 in nasal polyposis and sinonasal inverted papillomas / S. Mumbuc, M. Karakok, T. Baglam [et al.] // J. Int. Med. Res. – 2007. – Vol. 35, № 2. – P. 237-241.
224. Immunolocalization of dendritic cells and pattern recognition receptors in chronic rhinosinusitis / A. M. Rampey, D. M. Lathers, B. A. Woodworth [et al.] // Am. J. Rhinol. – 2007. – Vol. 21, № 1. – P.117-121.
225. Increasing levels of serum antioxidant status, total antioxidant power, in nasal polyps / F. Ogawa, K. Shimizu, E. Muroi, T. Hara // Clin Rheumatol. – 2011. – Vol. 30. – P. 921-925.
226. Innes Asher, M. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional survey [Text] / M. Innes Asher, S. Montefort, B. Bjorksten [et al.] // Lancet, 2006; 368: 733-743.

227. Inhalation of *Staphylococcus aureus* enterotoxin A induces IFN-gamma and CD8 T cell-dependent airway and interstitial lung pathology in mice / G. Muralimohan, R. J. Rossi, L. A. Guernsey [et al.] // *J. Immunol.* – 2008. – Vol. 181, № 5. – P. 3698-3705.
228. Injury and epithelial wound healing: a pathophysiologic hypothesis for nasal and sinus polyposis / D. S. Lazard, V. Prulire-Escabasse, J. F. Papon [et al.] // *Presse Med.* – 2007. – Vol. 36, № 7-8. – P. 1104-1108.
229. International Consensus on Nasal Polyposis, Update 2006 // *Российская ринология.* – 2006. – № 2. – С. 26-46.
230. Jacobsen, L. The PAT investigator group. Specific immunotherapy has long-term preventive effect of seasonal and perennial asthma 10 – year follow – up on the PAT study / L. Jacobsen, B. Niggemann, S. Dreborg [et al.] // *Allergy*, 2007; 62(8): 943-948.
231. Jorissen, M. Nasal polyposis and mucociliary transport / Jorissen M. // *International Consensus on Nasal Polyposis, Update 2006*, цит. *Российская ринология.* – 2006. – № 2. – С. 30.
232. Jutel, M. Mechanisms of allergen specific immunotherapy –T-cell tolerance and more / M. Jutel, M. Akdis, K. Blaser // *Allergy*, 2006; 61:796-807.
233. Kern E. Epithelial cells: spectators or active participats / E. Kern, J. Ponikau // *International Consensus on Nasal Polyposis, Update 2006*, цит. *Российская ринология.* – 2006. – № 2. – С. 30.
234. Копас, P. Continuous apple consumption induces oral tolerance in birch-pollen associated allergy / P. Копас, M. Rudin, T. Gentinetta [et al.] // *Allergy.* – February, 2012. – Vol. 67. – No 2. – P. 1017-1023.
235. Korono, Y. The role of cytokine in eosinophilic infiltration into nasal polyps / Y. Korono // *International Consensus on Nasal Polyposis, Update 2006*, цит. *Российская ринология.* – 2006. – № 2. – С. 31.
236. Lane, A. P. Altered expression of genes associated with innate immunity and inflammation in recalcitrant rhinosinusitis with polyps / A. P. Lane, Q. A. Traong-Tran, R. P. Schleimer // *Am. J. Rhinol.* – 2006. – Vol. 20, № 2. – P. 138-143.
237. Larsen, K. Prevalence and incidence of nasal polyps and incidental findings on MRI and CT scans / K. Larsen // *International Consensus on Nasal Polyposis, Update 2006*, цит. *Российская ринология.* – 2006. – № 2. – С. 26.
238. Lo, S. Immunolocalisation of heme oxygenase isoforms in human nasal polyps / S. Lo, E. George, A. W. McCombe // *J. Laryngol. Otol.* – 2009. – Vol. 123, № 1. – P. 131-135.
239. Mann, W. Role of eicosanoid mediators and growth factors in the etiology of nasal polyps and aspirin intolerance / W. Mann, J. Goserpath // *International Consensus on Nasal Polyposis, Update 2006*, цит. *Российская ринология.* – 2006. – №2. – P. 31.
240. Matrix metalloproteases. Innate responses to *Aspergillus*: role of Clq and pentraxin 3 in nasal polyposis / A. Leonardi, R. Baruah, M. Trimarchi [et al.] // *Am. J. Rhinol.* – 2007. – Vol. 21. – № 2. – P. 224-230.
241. Mauro, M. Birch-apple syndrome treated with birch pollen immunotherapy [Text] / M. Mauro, M. Russello, C. Incorvaia [et al.] // *Int Arch Allergy Immunol.*, 2011; 156: 416-422.
242. McClay, J. Clinical Presentation of Nasal Polyps / J. McClay, B. Marple, L. Kapadia // *The Laryngoscope.* 2011. Vol. 112. P. 565–569.
243. Medzhitov, R. Recognition of microorganisms and activation of the immune response / R. Medzhitov // *Nature.* – 2007. – Vol. 449, № 18. – P. 819-826.
244. Middleton`s Allergy. Principles and Practice / N. F. Adkinson, B. S. Bochner, W. W. Busse [et al.] // *Seventh edition.* – Philadelphia, USA: Elsevier., 2009. – Vol. 1, 2.
245. Microarray gene analysis of Toll-like receptor signaling elements in chronic rhinosinusitis with nasal polyps / C. Y. Zhao, X. Wang, M. Liu, D. J. Jin // *Int Arch Allergy Immuno.* – 2011. – Vol. 101, № 4. – P. 36-58.
246. Moingeon, P. Immune mechanisms of allergen-specific sublingual immunotherapy / P. Moingeon, T. Batard, R. Fadel [et al.] // *Allergy*, 2006. – Vol. 61. – No 2. – P. 11-13.

247. Moraxella catarrhalis is internalized in respiratory epithelial cells by a trigger-like mechanism and initiates a TLR2- and partly NOD1- dependent inflammatory immune response / H. Slevogt, J. Seybold, K. Tiwari [et al.] // Cellular Microbiol. – 2007. – Vol. 9, № 3. – P. 694-707.
248. Mosges, R. Prevalence of symptomatic nasal polyps in general population, asthmatics and atopic patients / R. Mosges // International Consensus on Nasal Polyposis. – 2006. – № 2. – P. 26-29.
249. Nasal nitric oxide concentration in suspected chronic rhinosinusitis / L. Bommarito, G. Guida, E. Heffler [et al.] // Ann. Allergy Asthma Immunol. – 2008. – Vol. 101, № 4. – P. 358-362.
250. Nathan, R. A. The burden of allergic rhinitis [Text] / R. A. Nathan // Allergy Asthma Proc., 2007; 28:3-9.
251. Negative impact of Aspergillus galactomannan and DNA detection in the diagnosis of fungal rhinosinusitis / K. Kostamo, M. Richardson, E. Eerola [et al.] // J. Med. Microbiol. – 2007. – Vol. 56, № 10. – P. 1322-1327.
252. Niederberger, V. Vaccination with genetically modified birch pollen allergens: immune and clinical effects on oral allergy syndrome [Text] / V. Niederberger, J. Reisinger, P. Valent [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol., 2007; 119:1013-1016.
253. Oral steroids enhance epithelial repair in nasal polyposis via upregulation of the AP-1 gene network / C. W. Li, W. Cheung, Z. B. Lin [et al.] // Thorax. – 2009. – Vol. 64, № 4. – P. 306-312.
254. Overexpression of miR-125b, a novel regulator of innate immunity, in eosinophilic chronic rhinosinusitis with nasal polyps / X. H. Zhang, Y. N. Zhang, H. B. Li [et al.] // Am J Respir Crit Care Med. – 2012. – Vol. 22, № 5. – P. 141-150.
255. Owens, J. M. Expression of cyclooxygenase and lipoxygenase enzymes in nasal polyps of aspirin-sensitive and aspirin-tolerant patients / J. M. Owens // Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg. – 2006. – Vol. 132, № 6. – P. 579-587.
256. Park, S. K. Roles of vascular endothelial growth factor, Angiopoietin 1, and Angiopoietin 2 in nasal polyp / S. K. Park, H. I. Kim, Y. I. Yang // Laryngoscope. – 2009. – Vol. 119, № 2. – P. 409-413.
257. Passali, D. Nasal polyposis update: how close are we now to the solution of the problem / D. Passali // International Consensus on Nasal Polyposis, Update 2006, цит. Российская ринология. – 2006. – № 2. – С. 26.
258. Pathophysiology of nasal polyposis: the role of desmosomal junctions / J. D. Zuckerman, W. Y. Lee, J. M. DelGaudio [et al.] // Am. J. Rhinol. – 2008. – Vol. 22, № 6. – P. 589.
259. Pauli, G. Efficacy of recombinant birch pollen vaccine for the treatment of birch-pollen rhinoconjunctivitis [Text] / G. Pauli, T. H. Larsen, S. Rak [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol., 2008; 122 :951-960.
260. Pawankar, R. Inflammatory mechanism and remodeling in chronic rhinosinusitis and nasal polyps / R. Pawankar // Curr. Allergy Asthma Res. – 2007. – Vol. 3, № 3. – P. 202-208.
261. Pipet, A. Allergen-specific immunotherapy in allergic rhinitis and asthma. Mechanisms and proof of efficacy / A. Pipet, K. Botturi, D. Pinot [et al.] // Resp. Med., 2009; 103:800-812.
262. Pluddemann, A. The interaction of macrophage receptors with bacterial ligands / A. Pluddemann // Expert reviews in molecular medicine. – 2006. – № 28. – P. 1-24.
263. Predicting outcomes of oral aspirin challenges in patients with asthma, nasal polyps, and chronic sinusitis / A. B. Dursun, K. A. Woessner, R. A. Simon [et al.] // Ann. Allergy Asthma Immunol. – 2008. – Vol. 100, № 5. – P. 420-425.
264. Proinflammatory cytokine single nucleotide polymorphisms in nasal polyposis / S. S. Erbek, E. Yurtcu, S. Erbek [et al.] // Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg. – 2007. – Vol. 133, № 7. – P. 705-709.
265. Ramanathan, M. J. Th2 cytokines associated with chronic rhinosinusitis with polyps down – regulate the antimicrobial immune function of human sinonasal epithelial cells / M. J. Ramanathan, E. W. Spannake // Am. J. Rhinol. – 2008. – Vol. 22, № 2. – P. 115-121.
266. Riechelmann, H. Different types of nasal polyps: histological classification / H. Riechelmann // International Consensus on Nasal Polyposis, Update 2006, цит. Российская ринология. – 2006. – № 2. – С. 29.



267. Robinson, S. The relationship between atopy and chronic rhinosinusitis / S. Robinson, R. Douglas // *Am. J. Rhinol.* – 2006. – Vol. 20, № 6. – P. 625-628.
268. Roca-Ferrer, J. Upregulation of COX-1 and COX-2 in nasal polyps in cystic fibrosis / J. Roca-Ferrer, L. Pujols, S. Gartner // *Thorax.* – 2006. – Vol. 61, № 7. – P. 592-596.
269. Role of vascular endothelial growth factor in the pathogenesis of nasal polyps / N. B. Muluk, P. Atasoy, O. K. Arikan, C. Koc // *J. Otolaryngol.* – 2007. – Vol. 36, № 6. – P. 357-366.
270. Role of local immunoglobulin E specific for *Alternaria alternata* in the pathogenesis of nasal polyposis / A. Sabirov, R. G. Hamilton, J. B. Jacobs [et al.] // *Laryngoscope.* – 2008. – Vol. 118, № 1. – P. 4-9.
271. Role of mast cells and basophils in chronic rhinosinusitis / R. Pawankar, K. H. Lee, M. Nonaka [et al.] // *Clin. Allergy Immunol.* – 2007. – Vol. 20. – P. 93-101.
272. Rollin, M. Rhinosinusitis, symptomatology and absence of polyposis / M. Rollin, K. Seymour, M. Hariri // *Rhinology.* – 2009. – Vol. 47. – P. 75-78.
273. Rostkowska-Nadolska, B. Coexpression of the TGF-beta1 and TGF-beta2 isoforms in nasal polyps and in healthy mucosa / B. Rostkowska-Nadolska // *Postepy Hig. Med. Dosw (Online).* – 2007. – Vol. 61 – P. 702-707.
274. Rostkowska-Nadolska, B. Quantification of the mRNA encoding Tumor Necrosis Factor alpha (TNFalpha) and its receptors in human nasal polyps / B. Rostkowska-Nadolska, M. Kapral, U. Mazurek // *Adv. Med. Sci. M.* – 2008. – Vol. 53, № 2. – P. 263-269.
275. Sarmento, K. M. Association between nasal polyposis and hyper-IgE syndrome / K. M. Sarmento // *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* – 2008. – Vol. 72, № 5. – P. 711-714.
276. Sauter, A. Influence of interleukin-13 on beta-catenin levels in eosinophilic chronic rhinosinusitis cell culture / A. Sauter // *Int. J. Mol. Med.* – 2008. – Vol. 21, № 4. – P. 447-452.
277. Sheahan, P. Local IgE production in nonatopic nasal polyposis / P. Sheahan, C. N. Ahn, R. J. Harvey // *J Otolaryngol Head Neck Surg.* – 2010. – Vol. 10, № 1. – P. 45-51.
278. Sinonasal epithelial cell expression of toll-like receptor 9 is decreased in chronic rhinosinusitis with polyps / M. J. Ramanathan, W. K. Lee, M. G. Dubin, S. Lin // *Am J Rhinol.* – 2007. – Vol. 2, № 1. – P. 110-116.
279. SLIT: World Allergy Organization Position Paper, 2009 [Text] // *Allergy Suppl* 91, 2009. – Vol. 64. – P. 13-26.
280. Spertini F. Allergen-specific immunotherapy of allergy and asthma: current and future trends [Электронный ресурс] / F. Spertini, C. Reymond, A. Leimgruber // *Expert Review of Respiratory Medicine*, 2009: available at. – Режим доступа: [www.medscape.com](http://www.medscape.com).
281. *Staphylococcus aureus* in nasal lavage and biopsy of patients with chronic rhinosinusitis / A. Niederfuhr, H. Kirsche, T. Deutschle [et al.] // *Allergy.* – 2008. – Vol. 63, № 10. – P. 1359-1367.
282. Surfactant protein B detection and gene expression in chronic rhinosinusitis / B. A. Woodworm, R. Wood, G. Bhargava [et al.] // *Laryngoscope.* – 2007. – Vol. 117, № 7. – P. 1296-1301.
283. T-cell regulation in chronic paranasal sinus disease / N. Van Bruaene, C. A. Porez-Novo, T. M. Basinski [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2008. – Vol. 121, № 6. – P. 1435-1441.
284. Tosun, F. Intranasal fungi and chronic rhinosinusitis: what is the relationship / F. Tosun, M. A. Saracli // *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* – 2007. – Vol. 116, № 6. – P. 425-429.
285. Tosun, F. Relationship between postoperative recurrence rate and eosinophil density of nasal polyps / F. Tosun, H. H. Arslan, Y. Karslioglu // *Ann Otol Rhinol Laryngol.* – 2010. – Vol. 6, № 7. – P. 37-38.
286. The analysis of RCAS1 and DFF-45 expression in nasal polyps with respect to immune cells infiltration / M. Dutsch-Wicherek, R. Tomaszewska, P. Strek [et al.] // *BMC Immunol.* – 2006. – Vol. 21, № 7. – P. 4.
287. The effect of topical amphotericin B on inflammatory markers in patients with chronic rhinosinusitis: a multicenter randomized controlled study / F. A. Ebbens, C. Georgalas, S. Luiten [et al.] // *Laryngoscope.* – 2009. – Vol. 119, № 2. – P. 401-408.

288. Topical glucocorticoids downregulate COX-1 positive cells in nasal polyps / F. A. Ebbens, M. Maldonado [et al.] // *Allergy*. – 2009. – Vol. 64, N° 1. – P. 96-103.
289. Valenta, R. Recombinant allergens for immunotherapy / R. Valenta, V. Niederberger // *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2007; 119:826-830.
290. Valenta, R. From allergen genes to allergy vaccines / R. Valenta, F. Ferreira, M. Focke-Tejkl [et al.] // *Annu Rev. Immunol.*, 2012; 28:211-241.
291. Valera, F. C. Evaluating budesonide efficacy in nasal polyposis / F. C. Valera // *Clin. Exp. Allergy*. – 2009. – Vol. 39, N° 1. – P. 81-88.
292. Van Cauwenberge, P. Pathogenesis of chronic rhinosinusitis / P. Van Cauwenberge, C. Bachert // *Curr. Allergy Asthma Rep.* – 2006. – Vol. 6, N° 6. – P. 487-494.
293. Van Zele T. Local immunoglobulin production in nasal polyposis is modulated by superantigens / T. Van Zele, P. Gevaert, G. Holtappels // *Clin. Exp. Allergy*. – 2007. – Vol. 37, N° 12. – P. 1840-1847.
294. Verbruggen K. Anti-IgE for the treatment of allergic rhinitis and eventually nasal polyps / K. Verbruggen, P. van Cauwenberge, C. Bachert // *Int. Arch. Allergy Immunol.* – 2009. – Vol. 148, N° 2. – P. 87-98.
295. Walker, S. M. Immunotherapy for allergic rhinitis / S. M. Walker, S. R. Durham, S. J. Till [et al.] // *Clin. Exp. Allergy*, 2011; 41: 1177-1200.
296. Wang J. Involvement of Toll-like receptors in the immune response of nasal polyp epithelial cells / J. Wang, S. Matsukura, S. Watanabe // *Clin Immunol.* – 2007. – Vol. 31. – N° 3. – P. 24-30.
297. Wang M. The role of superantigens in nasal polyps / M. Wang, P. Shi, B. Chen // *ORL J. Otorhinolaryngol. Relat. Spec.* – 2008. – Vol. 70, N° 2. – P. 97-103.
298. Wang, M. Superantigens and the expression of T-cell receptor repertoire in chronic rhinosinusitis with nasal polyps / M. Wang, P. Shi, Z. Yue // *Acta Otolaryngol.* – 2008. – Vol. 128, N° 8. – P. 901-908.
299. Watanabe, S. Changes of glucocorticoid receptor expression in the nasal polyps of patients with chronic sinusitis following treatment with glucocorticoid / S. Watanabe, H. Suzuki // *In Vivo*. – 2008. – Vol. 22, N° 1. – P. 37-42.
300. Weber S. A. Incidence and evolution of nasal polyps in children and adolescents with cystic fibrosis / S. A. Weber, G. F. Ferrari // *Rev. Bras. Otorrinolaringol. (Engl. Ed.)*. – 2008. – Vol. 74, N° 1. – P. 16-20.
301. Zhang, Y. N. Expression of MicroRNA machinery proteins in different types of chronic rhinosinusitis / Y. N. Zhang, P.P. Cao, X.H. Zhang // *Laryngoscope*. – 2012. – Vol. 34, N° 7 – P. 11-14.



НОВЕ ПОКОЛІННЯ ПРОТИ АЛЕРГІЇ

# АЛЕРОН

Левоецетиризину дигідрохлорид

Неседативний  
антигістамінний засіб,  
потужний селективний  
антагоніст периферичних  
H<sub>1</sub>-рецепторів



Таблетки 5 мг №30

Таблетки 5 мг №10

- Усуває назальні та шкірні прояви алергії
- Має протиалергічну та протизапальну дію
- Ефективний навіть при тривалому застосуванні (до 12 місяців)
- Достатньо 1 таблетки на добу для дорослих та дітей з 6 років

ІНФОРМАЦІЯ ТІЛЬКИ ДЛЯ ПРОФЕСІЙНОЇ ДІЯЛЬНОСТІ СПЕЦІАЛІСТІВ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я.  
Лікарський засіб. Препарат має побічні реакції, протипоказання та особливі застереження.  
(Детально дивись Інструкцію для медичного застосування препарату Алерон)

Р.П. №UA/5615/01/01 від 14.11.2011. Виробник «Емкйор Фармасьютікалс Лтд». Заявник Актавіс Груп АТ.

  
**Actavis**

