

**ДЕРЖАВНА УСТАНОВА  
"ІНСТИТУТ МІКРОБІОЛОГІЇ ТА ІМУНОЛОГІЇ ІМ. І. І. МЕЧНИКОВА  
НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ"**

**НАЗАРЕНКО ОЛЕКСАНДР ПАВЛОВИЧ**

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

**ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ РОНКОЛЕЙКІНУ В КОРЕКЦІЇ  
ІМУННИХ РОЗЛАДІВ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ  
ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ**

**14.03.08 - імунологія та алергологія**

**АВТОРЕФЕРАТ**

дисертації на здобуття наукового ступеня  
кандидата медичних наук

**Харків – 2019**

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана у Національній медичній академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України.

**Науковий керівник:** доктор медичних наук, професор **Кузнецова Лариса Володимирівна**, Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України, професор кафедри клінічної, лабораторної імунології та алергології

**Офіційні опоненти:** доктор медичних наук, професор **Чернуський В'ячеслав Григорович**, ДУ «Інститут мікробіології та імунології ім. І. І. Мечникова Національної академії медичних наук України», провідний науковий співробітник лабораторії протимікробних засобів;

доктор медичних наук, старший науковий співробітник **Рекалова Олена Михайлівна**, ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України», завідувач лабораторії клінічної імунології

Захист відбудеться " 25 " червня 2019 р. о 12.00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 64.618.01 ДУ "Інститут мікробіології та імунології ім. І. І. Мечникова НАМН України" за адресою: 61057, Харків, вул. Пушкінська, 14-16.

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці ДУ "Інститут мікробіології та імунології ім. І. І. Мечникова НАМН України" за адресою: 61057, Харків, вул. Пушкінська, 14-16.

Автореферат розісланий " 24 " травня 2019 р.

Вчений секретар  
спеціалізованої вченої ради Д 64.618.01,  
кандидат медичних наук

Воронкіна І.А.

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** За даними ВООЗ у світі неухильно зростає кількість хворих на хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ), вражаючи біля 10 % населення планети, це переважно люди понад 40 років. За частотою летальних випадків ХОЗЛ займає 4-е місце у світі у віковій групі понад 45 років (Драннік Г. М., 2010; Кузнецова Л. В., 2009; Фещенко Ю. І., 2011) У найближчі роки прогнозується подальше зростання захворюваності на ХОЗЛ. Це значима економічна та соціальна проблема, яка поки не має тенденції до покращення.

Протягом останніх років з'ясування особливостей патогенезу ХОЗЛ тісно пов'язано з уточненням ролі імунних механізмів розвитку цього захворювання. На сьогодні доведено, що імунні реакції відіграють одну з провідних ролей у патогенезі ХОЗЛ (Рекалова Є. М., 2012; Barnes P. J., 2004, 2009; Holloway R. A., Donnelly L. E., 2013).

Відомо, що ХОЗЛ є запальним захворюванням за участю великої кількості клітин і медіаторів запалення, хоча підвищена кількість запальних клітин, таких як макрофаги, дендритні клітини, нейтрофіли і Т-лімфоцити була документально підтверджена при ХОЗЛ, відносини між цими типами клітин і послідовність їх появи у місці розвитку запального процесу багато в чому невідомі (К. М. Freeman et al., 2010; Letuve S. et al., 2010; Taylor A. E., 2010).

Проведені за останні роки наукові дослідження показали, що у розвитку та прогресуванні ХОЗЛ задіяні кілька патогенетичних процесів, у тому числі окисний стрес, запалення, дисбаланс протеаз / антипротеаз, зміни характеру імунної відповіді і проліферації клітин, апоптоз та клітинне старіння тощо (Новиков Д. К., Смирнова О. В., 2014).

Формуванню дисфункції в імунній системі при ХОЗЛ сприяє тривала персистенція бактеріальних, вірусних, грибкових та паразитарних збудників. Але, багато ланок імунопатогенезу вимагають уточнення. До кінця неясною залишається роль та причини підвищення рівня антитіл класу IgE в сироватці крові, а також специфічність IgE (Губергриц Н. Б., 2010; Драннік Г.М., 2010). При цьому залишається не визначеною роль грибкової інфекції та сенсibiliзації до бактеріальних алергенів у розвитку та прогресуванні ХОЗЛ.

Особливу актуальність у лікуванні хворих на ХОЗЛ мають наукові дослідження, присвячені розробці методів та засобів терапії цієї важкої патології. Запропоновані на сьогодні принципи лікування ХОЗЛ орієнтовані на запальній моделі захворювання, що не завжди дозволяє ефективно протидіяти прогресуванню захворювання. Враховуючи, що в патогенезі ХОЗЛ важливе значення мають імунні порушення, удосконалення терапії цієї патології повинне бути також спрямовано на нормалізацію роботи імунної системи, на активацію механізмів контролю та регуляції гомеостазу у бронхолегеневій системі. Нові напрямлення лікування ХОЗЛ повинні безперечно включати імунокорегуючу терапію, включаючи неспецифічну, а при показаннях і специфічну імунотерапію, як ефективний засіб боротьби з імунним запаленням, – що обумовлює актуальність даної дисертаційної роботи.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Робота виконана відповідно до планів науково-дослідної роботи кафедри клінічної, лабораторної імунології та алергології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика "Вивчення порушень імунного статусу з урахуванням факторів кооперації у алергологічних хворих, та розробка специфічної і неспецифічної імуномодуляції в комплексній терапії", № держреєстрації 0105U003862. Автором проведено дослідження пацієнтів та аналіз клінічних, алергологічних та імунологічних показників у хворих на ХОЗЛ.

**Мета і завдання дослідження.** *Мета* – визначення ефективності застосування неспецифічного імунокоректора Ронколейкіну (рекомбінантна форма інтерлейкіна-2 людини) та специфічної імунотерапії у корекції імунних порушень, які супроводжують розвиток та прогресування ХОЗЛ у хворих із сенсibilізацією до грибів та бактеріальних алергенів.

**Завдання дослідження:**

1. Визначити стан IgE сенсibilізації хворих на ХОЗЛ II та III ступенів тяжкості до бактеріальних та грибкових алергенів за рівнем сироваткових загальних та специфічних IgE.

2. Вивчити характер змін в клітинній, гуморальній та фагоцитарній ланках імунітету у хворих на ХОЗЛ II та III ступенів тяжкості.

3. Вивчити ступінь порушень у цитокіновій мережі хворих на ХОЗЛ та рівень і фракційний склад ЦІК.

4. Вивчити вплив Ронколейкіну та алергенспецифічної терапії (АСІТ) у комплексній терапії хворих на ХОЗЛ II та III ступенів тяжкості на показники Т-клітинної, гуморальної та фагоцитарної ланок імунітету та показники сенсibilізації до бактеріальних та грибкових алергенів.

5. Вивчити вплив Ронколейкіну та АСІТ на клінічний перебіг ХОЗЛ.

**Об'єкт дослідження:** хворі на хронічне обструктивне захворювання легень та хворі на ХОЗЛ із сенсibilізацією до *Alternaria alternata* та стафілококового ентеротоксину, які дали добровільну згоду на лікування за допомогою препарату Ронколейкіну та АСІТ.

**Предмет дослідження:** клініко-імунологічні (клітинні, гуморальні, та цитокіновий профіль) показники у процесі лікування хворих на хронічне обструктивне захворювання легень.

**Методи дослідження:** загальноклінічні, функціональні, рентгенологічні, імунологічні, молекулярної діагностики, математико-статистичні.

**Наукова новизна отриманих результатів.** У роботі вперше показано, що у 48,0 % хворих на ХОЗЛ II ступеня та 52,3 % хворих на ХОЗЛ III ступеня тяжкості спостерігається сенсibilізація до грибкових та бактерійних алергенів. Дослідженнями патогенетично обґрунтовано та доведено ефективність застосування неспецифічного імуномодулятора Ронколейкіну та АСІТ у корекції імунних порушень, які спостерігаються у хворих на ХОЗЛ II та III ступенів тяжкості із

сенсibilізацією до грибів та бактеріальних алергенів. АСИТ при ХОЗЛ із підвищеним вмістом IgE до *Alternaria alternata* проводилась вперше.

Встановлено характер змін в окремих ланках імунітету (Т-клітинної, гуморальної, фагоцитарної та цитокинової мережі) у хворих на ХОЗЛ II та III ступенів тяжкості із підвищеним вмістом загального та специфічних IgE.

Вперше показано, що у цих хворих порушена здатність розвивати повноцінну Т-клітинну імунну відповідь завдяки пригніченню продукції ІЛ-2 та ІНФ $\gamma$ , експресії на CD4+-клітинах CD28, порушенню співвідношення Th1/Th2-клітини, зниження проліферативної здатності Т-лімфоцитів. Доведено, що у хворих на ХОЗЛ пригнічений як місцевий, так і загальний імунітет. У хворих знижений вміст у секреті бронхів sIgA та в сироватці крові mIgA, у цих пацієнтів підвищений у крові рівень низько- та середньомолекулярних ЦІК, пригнічена фагоцитарна здатність лейкоцитів крові.

Показано, що застосування у комплексній терапії хворих на ХОЗЛ Ронколейкіну дозволяє підвищити проліферативну здатність Т-лімфоцитів, відновити відношення Th1/Th2-клітин, підвищити фагоцитарну активність клітин, знизити рівень ЦІК у крові, підвищити у секреті бронхів sIgA, у сироватці крові mIgA. Під впливом Ронколейкіну у хворих на ХОЗЛ знижується рівень у крові прозапальних цитокінів (ІЛ-1 $\beta$ , ФНП $\alpha$ ) та відновлюється баланс про- і протизапальних цитокінів, підвищується продукція ІЛ-2.

Застосуванні АСИТ у хворих на ХОЗЛ призводить до десенсibilізації та зниження рівня загального та специфічних Ig E.

Застосування у комплексній терапії Ронколейкіну та АСИТ позитивно впливає на клінічний перебіг захворювання, попереджує ризики загострення хвороби та її прогресування. У хворих відмічається достовірне зниження частоти таких симптомів як задишка, кашель та кількість мокроти. У пацієнтів спостерігається підвищення якості життя, за шкалами «симптоми», «рухова активність», «психосоціальна адаптація».

**Практичне значення отриманих результатів.** Отримані дані є обґрунтуванням до комплексної оцінки імунного статусу хворих на ХОЗЛ, що дозволяє виявити на ранніх стадіях ХОЗЛ характер та ступінь порушень імунної системи пацієнтів.

Результати досліджень є імунопатогенетичним обґрунтуванням включення до традиційної терапії хворих на ХОЗЛ II та III ступенів тяжкості імунокорегуючого препарату Ронколейкіну та призначення АСИТ.

Включення Ронколейкіну до комплексної терапії хворих на ХОЗЛ дозволяє значно підвищити ефективність традиційної терапії, запобігати прогресуванню захворювання та його загострення.

Виявлення специфічних Ig E є підґрунтям для диференційованого підходу до лікування хворих на ХОЗЛ та призначення АСИТ пацієнтам із сенсibilізацією до грибкових та бактеріальних алергенів.

У план обстеження хворих на ХОЗЛ необхідно включати визначення загального та специфічних Ig E антитіл до бактеріальних та грибкових алергенів у сироватці крові для прийняття рішення про тактику комплексної терапії при загостренні захворювання або у випадках коли проведене лікування не набуває очікуваних результатів.

Результати досліджень впроваджено у наступних медичних закладах: ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України» (акт впровадження від 22 січня 2019 р.); ТОВ «Клініка імунології та алергології «Форпост»» (акт впровадження від 8 грудня 2017 р.); алергологічному відділенні № 1 Київської міської клінічної лікарні № 8 (акт впровадження від 16 жовтня 2018 р.); Громадська спілка «Українська школа молекулярної алергології та імунології» (акт впровадження від 6 лютого 2018 р.); кафедрі клінічної, лабораторної імунології та алергології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика МОЗ України (акт впровадження від 29 вересня 2017 р.),

**Особистий внесок дисертанта.** Автором самостійно проведено у повному обсязі імунологічні дослідження за темою дисертації, клінічне обстеження щодо ефективності розроблених способів імунокорекції хворих на ХОЗЛ, лікування хворих. Разом з науковим керівником визначені мета та задачі дослідження. Здійснено статистичне опрацювання отриманих результатів та їх аналіз, сформульовані висновки роботи та практичні рекомендації, проведено їх впровадження у клінічну практику.

Автором визначена ефективність застосування неспецифічної та алергенспецифічної імунотерапії в комплексному лікуванні хворих на ХОЗЛ.

Персональний внесок автора у всіх опублікованих із співавторами працях наводиться за текстом дисертації та в авторефераті у списку фахових публікацій.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення дисертації були представлені на: науково-практичній конференції «Сучасні підходи до діагностики та лікування алергічних та імунозалежних захворювань в Україні та місті Києві», 18 – 19 березня 2010 р., м. Київ; міжнародній науково-практичній конференції «Актуальні питання клінічної, лабораторної імунології та алергології: перспективи розвитку», 31.03.2011 – 01.04.2011 р., м. Київ.; X Київській щорічній науково-практичній конференції «Алергологія для практикуючих лікарів», 24 листопада 2011 р., м. Київ.; XIII Українській науково-практичній конференції з актуальних питань клінічної і лабораторної імунології, алергології та імунореабілітації, 26-27 квітня 2012 р., м. Київ; науково-практичній конференції з міжнародною участю «Імунозалежні та алергічні стани: сучасна лабораторна імунологічна діагностика, лікування та профілактика», 29–30 березня 2012 р., м. Київ; науково-практичній конференції «Впровадження іноваційних технологій лабораторної та функціональної діагностики в роботі закладів охорони здоров'я», 25–26 вересня 2012 р., м. Київ; науково-практичній конференції з міжнародною участю «Молекулярна діагностика алергії та алергенспецифічна імунотерапія», жовтень

2012 р., м. Одеса; науково-практичній конференції з міжнародною участю «Імунологія та алергологія: перспективи розвитку», 03–04 жовтня 2013 р., м. Київ; міжнародній науковій конференції «Мікробіологія та імунологія - перспективи розвитку в XXI столітті», 10–11 квітня 2014 р., м. Київ; науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасна діагностика, лікування та профілактика імунозалежних та алергологічних захворювань», 09–10 жовтня 2014 р., м. Київ; науково-практичній конференції з міжнародною участю «Бронхіальна астма, алергія, імунологія – сучасні досягнення та перспективи розвитку», присвяченої 30 річчю з дня заснування кафедри клінічної, лабораторної імунології та алергології НМАПО імені П. Л. Шупика, 26 - 27.03.2015 р., м. Київ; EAACI Congress in Barcelona, 6 – 10 June 2015, Spain; 2<sup>nd</sup> Training for Trainers of International Network of Universities for Molecular Allergology & Immunology, 10 – 11 September, 2015, Vienna, Austria; науковому симпозиумі з міжнародною участю «Різдвяні читання: Харчова алергія – проблема XXI століття», 02–04 грудня 2015 р., м. Львів; Конгресі Європейської асоціації алергологів та клінічних імунологів (EAACI), 11-15 червня 2016 р., м. Відень (Австрія), Конгресі Європейської асоціації алергологів та клінічних імунологів (EAACI), 26-30 травня 2018р., м. Мюнхен (Германія), Українській Школі Молекулярної Алергології та Імунології УШМАІ (Україна) сумісно із INUNIMAI (Австрія), 17-18 листопаду та 8-9 грудня 2017 р., 16-17 лютого, 1-2 червня та 23-24 листопаду 2018 р., м. Київ.

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 24 наукових праць (10 одноосібно), з них 11 статей (9 – у фахових виданнях України, 1 - у міжнародному виданні, 1 – включена до наукометричних баз), 1 методичні рекомендації, 12 тез у матеріалах міжнародних конференцій та конгресів.

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертація викладена на 176 сторінках машинопису; включає вступ, огляд літератури, матеріали та методи дослідження, 5 розділів власних досліджень, аналіз і узагальнення отриманих результатів, висновки і практичні рекомендації. Список використаних джерел містить 247 посилань (137 кирилицею і 110 латиницею). Матеріал дисертації ілюстровано 52 таблицями та 4 рисунками.

## **ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ**

**Матеріали і методи досліджень.** Дисертаційна робота базується на аналізі результатів обстеження пацієнтів з ХОЗЛ II та III ступенів тяжкості в період загострення захворювання, які звернулися протягом 2006 - 2015 років у ТОВ «Клініка імунології та алергології «ФОРПОСТ». Середній вік хворих становив  $51 \pm 5,5$  років. Тривалість захворювання варіювала від 3 до 15 років.

Усі хворі давали письмову згоду на проведення інструментальних обстежень та лабораторних тестів. На всіх хворих заповнювали тематичні карти хворого і вносили у комп'ютерну програму «MEDUCHET» (Свідоцтво про реєстрацію авторського права на винахід № 23285 від 25.12.2007 року, видане Міністерством освіти і науки України). Верифікацію діагнозу хронічне обструктивне захворювання легень проводили на підставі даних анамнезу, клінічного, інструментального та

лабораторного обстеження, дослідження функції зовнішнього дихання. Діагностичним критерієм ХОЗЛ є зменшення  $ОФВ_1 < 80\%$  від належного у з'єднанні з  $ОФВ_1/ФЖЄЛ < 70\%$ , що вказує на неповну оборотність бронхообструкції. Формулювання діагнозу проводили згідно наказу МОЗ України № 128 від 19.03.2007 р. «Про погодження матеріалів клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Пульмонологія»».

При визначенні профілю Ig E сенсibilізації було обстежено 250 осіб хворих на ХОЗЛ II ступеня тяжкості та 260 осіб хворих на ХОЗЛ III ступеня тяжкості. Імунний стан було вивчено у 100 пацієнтів з ХОЗЛ II ступеня тяжкості (1 група) та 100 пацієнтів з ХОЗЛ III ступеня тяжкості (2 група). У кожній групі 60 пацієнтів сенсibilізованих до грибів *A. alternata* та 40 пацієнтів сенсibilізованих до стафілококових ентеротоксинів.

При вивченні впливу Ронколейкіну та АСИТ на імунний статус хворих, рівень сенсibilізації до грибкових та бактеріальних алергенів, клінічні показники захворювання та показники якості життя були сформовані наступні групи (табл.1). Контрольну групу склали 30 здорових осіб відповідного віку.

Таблиця 1

### Розподіл обстежених хворих за групами

1 група (хворі на ХОЗЛ II ступеня тяжкості), n=100		2 група (хворі на ХОЗЛ III ступеня тяжкості), n=100	
хворі, сенсibilізовані до <i>A. alternata</i>			
підгрупи	характер лікування	підгрупи	характер лікування
1 А (n=20)	БТ + Р	2 А (n=20)	БТ + Р
1 А+ (n=20)	БТ + Р + АСИТ	2 А+ (n=20)	БТ + Р + АСИТ
1 Б (n=20)	БТ	2 Б (n=20)	БТ
хворі, сенсibilізовані до стафілококових ентеротоксинів			
1 А (n=20)	БТ + Р	2 А (n=20)	БТ + Р
1 Б (n=20)	БТ	2 Б (n=20)	БТ

Примітки: БТ – базисна терапія, Р - Ронколейкін, АСИТ – алергенспецифічна терапія.

Базисна терапія містила:

Пацієнти II ступеня тяжкості перебігу ХОЗЛ залежно від частоти загострень та наявності симптомів поділялись на дві групи ризику загострень та мали відмінності в призначенні базової терапії.

Перша група з низьким ризиком загострень та мінімальною кількістю симптомів згідно GOLD-2017. Призначали бронхолітики короткої дії: М-холінолітики або агоніст  $\beta_2$ -адренорецепторів короткої дії: іпратропію бромід - тривалість дії 6 - 8 год., фенотерол, сальбутамол - тривалість дії 4 - 6 год.

Друга група з низьким ризиком загострень та великою кількістю симптомів згідно GOLD-2017. Призначали Бронхолітик тривалої дії: М-холінолітик тривалої дії чи агоніст  $\beta_2$  - адренорецепторів тривалої дії: тіотропій тривалість дії  $\approx 24$  год.,



формотерол, сальметерол (тривалість дії  $\approx 12$  год.), У програму лікування ХОЗЛ також включено *мукоактивні засоби* – лікарські препарати, які впливають як на секреторну активність слизопродукуючих клітин, так і на реологічні властивості самого секрету (впливають на його консистенцію і нормалізують біохімічний склад бронхіального слизу). Призначені: амброксол, бромгексин, ацетилцистеїн, інгаляційно, перорально, підшкірно, внутрішньом'язово. Бромгексин призначено по 4–8 мг 3 рази на добу залежно від віку та маси тіла хворого; Амброксол – по 15–30 мг 2–3 рази на добу.

Пацієнти III ступеня тяжкості перебігу ХОЗЛ залежно від частоти загострень, та наявності симптомів поділялись на дві групи ризику загострень та мали відмінності в призначенні базової терапії.

Перша група з високим ризиком загострень та мінімальною кількістю симптомів згідно GOLD-2017. Призначалася комбінація: інгаляційний кортикостероїд / агоніст  $\beta_2$ -адренорецепторів тривалої дії або М-холінолітик тривалої дії: беклометазон (беклофорт, бекотид), будесонід, флутиказон (фліксотид).

Друга група з високим ризиком загострень та великою кількістю симптомів згідно GOLD-2017. Призначалася комбінація: інгаляційний кортикостероїд/агоніст  $\beta_2$ -адренорецепторів тривалої дії та/чи М-холінолітик тривалої дії: сальметерол + флутиказон (серетид) або будесонід + формотерол (симбікорт, фторакорт). Хворим також призначали: амброксол, бромгексин, ацетилцистеїн. Бромгексин призначено по 4-8 мг 2-3 рази на добу. Ацетилцистеїн призначали по 200 мг 3 рази на добу.

Ронколейкін (реєстраційний № ЛС-001810) ЗАТ «Біофарм», пацієнтам вводили внутрішньовенно крапельно у 400 мл 0,9% розчину натрій хлориду 500 000МО із інтервалами між введеннями 3 доби, 3 ін'єкції.

Пацієнтам, у яких за результатами метода Immuno CAP виявлялись специфічні Ig E до *Alternaria alternata* проводилась АСІТ із використанням головного білку Alt a 1 згідно інструкції.

У всіх хворих на ХОЗЛ до початку лікування, після закінчення лікування було проаналізовано показники імунного статусу, показники захворюваності та якості життя на тлі сумарного балу «Респіраторної анкети Госпіталю Святого Георгія» (SGRO).

Загальноклінічні дослідження включали: загальний аналіз крові, сечі, мокроти. Дослідження проводилися за загальноприйнятими стандартами. Загальний аналіз крові проводили на гематологічному аналізаторі "Abacus Junior B" (Австрія). Загальний аналіз мокроти проводилися на люмінесцентному мікроскопі "Olympus" CX 41 (Японія).

Дослідження функції зовнішнього дихання проводилося за допомогою спірографії, на апараті Спірограф «Microlab» № 43043 (Micro Medical Limited, Англія). Для оцінки оборотності бронхообструкції проводилася фармакопроба з  $\beta_2$ -агоністом короткої дії сальбутамолом (через 30 хвилин після вдихання 200 мкг препарату).

Фенотипичний склад лімфоцитів периферичної крові вивчали на проточному цитометрі FACS Calibur (Becton Dickinson, США) із залучення програмного забезпечення Multi SET.

Оцінювали вміст у периферичній крові Т-лімфоцитів ( $CD3^+$ ) і їх субпопуляцій ( $CD4^+$ ,  $CD8^+$ ), В-лімфоцитів ( $CD19^+$ ), кілерних клітин ( $CD16^+/56^+$ ), а також клітин з  $CD28^+$  та рецептором до інтерлейкіну-2 ( $CD25^+$ ). Вміст у крові Th1 та Th2-клітин визначали за маркерами ІЛ-4 та ІНФ $\gamma$  (Ханулова Л.М., 1999; Дамбаєва С.В., 2002).

Проліферативну здатність лімфоцитів оцінювали в РБТ з ФГА. Реакцію оцінювали морфологічно з відсотком бластних форм.

Вивчення рівня IgM, IgA, IgG, IgE у сироватці крові та sIgA у секреті бронхів проводили за допомогою методу імуноферментного аналізу, відповідно до методичних рекомендацій, які додаються до стандартних наборів реактивів "Загальний IgM, Загальний IgA, Загальний IgG, Загальний IgE-ІФА, Секреторний IgA-ІФА" (Хема, Росія).

Визначення рівня специфічного IgE та IgG у сироватці крові проводили за допомогою методу імунофлюорисцентного аналізу (ImmunoCAP, виробник Phadia, Швеція) згідно методичних рекомендацій, які додаються до стандартних наборів реактивів "ImmunoCAP Specific IgE" (Phadia, Швеція) та мультиплексна технологія біочипів (мікроматриць) технологія ImmunoCAP ISAC 112 лазерного сканера (LuxScan-10K, Capitalbio, China) та за допомогою програмного забезпечення Phadia Microarray Image Analyzer (Phadia, Швеція).

Визначення рівня еозинофільного катіонного білку (ЕКБ) у сироватці крові проводили за допомогою методу імунофлюорисцентного аналізу (ImmunoCAP, виробництво Phadia, Швеція) згідно методичних рекомендацій, які додаються до стандартних наборів реактивів ImmunoCAP ECP "(Phadia, Швеція).

Рівень циркулюючих імунних комплексів низьких, середніх і високих розмірів визначався за допомогою методу диференціальної преципітації у розчині поліетиленгліколю. Залежно від концентрації ПЕГ (3%, 4,5%, 6%) визначалися ЦК з різною молекулярною масою (відповідно високо-, середньо- низькомолекулярні) (Фролов В. М., 1991).

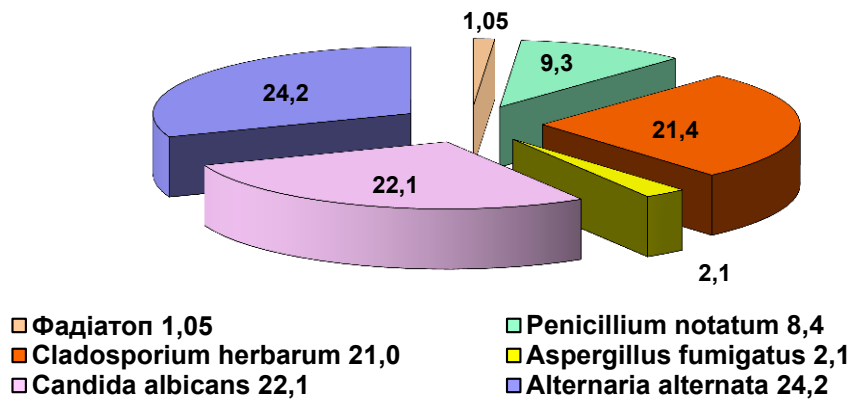
Визначення цитокінів у сироватці крові проводили методом імуноферментного аналізу (ІФА) згідно інструкції.

Фагоцитарну активність клітин визначали цитологічним методом з використанням люмінесцентного мікроскопу "Olympus" CX 41 (Японія) (Передерій В.Г., 1995).

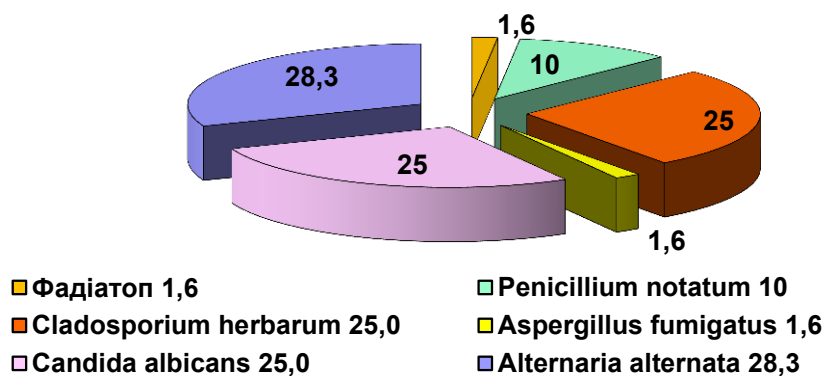
Результати досліджень обробляли із використанням персонального комп'ютера за допомогою статистичного пакету програми Statistica 6.0 for Windows. Визначались середня арифметична показника (M), середньоквадратичне відхилення ( $\sigma$ ), похибка середньої арифметичної (m), кількість досліджень (n), а також у пропорціях і відсотках із зазначенням довірчого інтервалу (ДІ). Розрахунок основних статистичних показників проводили з оцінкою достовірності відмінностей середніх значень за параметричними та непараметричними методами статистики із застосуванням двохстороннього t-тесту Стюдента (для залежних та незалежних вибірок), U-критерію Уїлкоксона-Манна-Уїтні (при непараметричному розподілу). За рівень статистично значимої різниці між середніми значеннями показників

приймались значення показника вірогідності різниці між групами (p) рівні/менші 0,05. Для оцінки достовірності відмінностей процентних показників застосували таблиці спряженості за допомогою критерію Пірсона  $\chi^2$ . Кореляційні зв'язки між вибірками обчислювались за допомогою методів параметричної кореляції Пірсона або непараметричної кореляції Спірмена.

**Результати дослідження та їх обговорення.** При вивченні профілю IgE сенсibiliзації було встановлено, що у 48,0 % хворих на ХОЗЛ II ступеня та 52,3 % хворих на ХОЗЛ III ступеня тяжкості визначається сенсibiliзація до грибкових та бактеріальних алергенів. За результатами діагностики методом ImmunoCAP у 79,1 % та у 88,2 % хворих на ХОЗЛ II та III ступенів тяжкості виявлялися антитіла IgE проти грибкових алергенів. Найбільш часто сенсibiliзація виявлялась до пліснявих грибів роду *Alternaria alternata* (у 24,2 % та 28,3 %), *Cladosporium herbarum* (21,0 % та 25,0 %), *Candida albicans* (22,1 % та 25,0 %) (рис. 1, 2).



**Рис.1.** Відсоток осіб із підвищеним рівнем IgE до інгаляційних та грибкових алергенів у хворих на ХОЗЛ II ступеня тяжкості.



**Рис.2.** Відсоток осіб із підвищеним рівнем IgE до інгаляційних та грибкових алергенів у хворих на ХОЗЛ III ступеня тяжкості.

У 17,2 % та 18,4 % хворих на ХОЗЛ II та III ступенів тяжкості визначався підвищений рівень IgE до стафілококового ентеротоксинів B-SEB та A-SEA.

Отримані дані свідчили, що у розвитку і прогресуванні ХОЗЛ беруть участь інфекційні чинники, які спроможні підтримувати імунозапальні процеси.

Показники імунного статусу хворих на ХОЗЛ наведено у табл. 2.

Таблиця 2

**Показники імунного статусу хворих на ХОЗЛ II та III ступенів тяжкості,  
M ± m**

Показники	ХОЗЛ II ступеня 1 група		ХОЗЛ III ступеня 2 група		Конт- рольна група, n=30
	сенсibilізо- вані до <i>A.alternata</i>	сенсibilізова- ні до стафілок. ентеротоксинів	сенсibilізо- вані до <i>A.alternata</i>	сенсibilізовані до стафілок. ентеротоксинів	
Лімфоцити, %	26,3±0,6*	26,3±0,6*	23,7±0,6*	23,7±0,6*	32,6±0,3
х10 <sup>9</sup> /л	5,5±0,5	5,5±0,5	5,3±0,5	5,3±0,5	6,2±0,3
CD3 <sup>+</sup> - кл.,%	58,5±1,4*	58,5±1,4*	53,1±1,3*	53,4±1,3*	69,0±1,3
CD4 <sup>+</sup> - кл.,%	28,1±1,3*	28,2±1,3*	24,5±1,3*	24,4±1,3*	40,0±1,0
CD8 <sup>+</sup> - кл.,%	30,1±1,7	30,1±1,7	28,9±1,3	28,9±1,3	27,0±0,8
CD19 <sup>+</sup> -кл.,%	14,2±1,3	14,1±1,3	13,7±1,0	13,7±1,0	14,0±0,7
CD16/56 <sup>+</sup> - кл.,%	11,4±0,7*	11,3±0,7*	9,1±0,6*	9,1±0,6*	26,0±0,7
CD25 <sup>+</sup> -кл., %	8,6±0,4	8,6±0,4	8,7±0,4	8,7±0,4	8,0±0,4
CD28 <sup>+</sup> - кл.,%	15,6±1,8*	15,8±1,8*	13,7±1,8*	13,7±1,8*	23,6±2,1
Th1/Th2-кл.	0,55±0,05*	0,55±0,05*	0,53±0,05*	0,53±0,05*	0,89±0,09
РБТЛ сп., %	8,1±0,9	8,2±0,9	4,2±0,3*	4,2±0,3*	10,0±0,8
РБТЛ на ФГА, %	37,3±3,3*	37,4±3,3*	26,4±2,5*	26,3±2,5*	57,3±5,0
mIgA, г/л	0,64±0,06*	0,64±0,06*	0,35±0,06*	0,35±0,06*	2,95±0,05
sIgA, мг/л	65,5±10,1*	65,5±10,1*	58,5±7,9*	58,6±7,8*	158,5±9,9
ЦІК, ум.од. н.м.	173,1±6,7*	173,2±6,7*	257,1±8,7*	257,2±8,7*	64,0±7,3
с.м.	116,3±9,4*	116,3±9,4*	128,7±9,4*	128,7±9,4*	53,0±8,1
ФІ, %	41,3±0,4*	41,3±0,4*	40,9±0,4*	41,0±0,7*	52,5±0,6
ФЧ	1,8±0,09*	1,8±0,09*	1,7±0,07*	1,6±0,07*	2,5±0,04

Примітка: \* - P<0,05 між показниками хворих на ХОЗЛ та здоровими особами.

При їх вивченні встановлено, що ХОЗЛ II та III ступенів тяжкості (відповідно 1 та 2 групи) у хворих сенсibilізованих до *Alternaria alternata* та стафілококових енттеротоксинів перебігає на тлі зниження вмісту у периферичній крові CD3<sup>+</sup>- клітин у 1,18 та 1,29 рази, CD4<sup>+</sup> - клітин у 1,42 та 1,63 рази, CD16/56<sup>+</sup> - клітин – у 2,28 та

2,85 рази відповідно у порівнянні з групою здорових осіб. В обох групах хворих було знижено кількість клітин експресуючих CD28.

Вміст CD8<sup>+</sup> - клітин у хворих у порівнянні з контрольною групою був підвищений відповідно у 1,11 та 1,07 рази відповідно. Вміст CD19<sup>+</sup>-клітин та CD25<sup>+</sup>-клітин були в межах норми в обох групах. У хворих обох груп також було порушено співвідношення Т- та В- лімфоцитів. У хворих на ХОЗЛ II та III ступенів тяжкості відмічалось зниження проліферативної здатності Т-лімфоцитів. Показники спонтанної та індукованої ФГА РБТЛ були відповідно у 1 групі – 1,23 та 1,57 рази, у 2 групі – у 2,34 та 2,17 рази нижче, ніж у групі здорових осіб. У хворих на ХОЗЛ II та III ступенів тяжкості відмічалось зниження рівня Th1-клітин і підвищення відносного вмісту Th2-клітин та порушення відношення Th1/Th2 – клітин.

У сироватці крові хворих на ХОЗЛ II та III ступенів тяжкості спостерігається зниження концентрації mIgA відповідно у 4,6 та 8,6 рази, у бронховому секреті – sIgA, відповідно у 2,4 та 2,7 рази.

У обох групах хворих відмічалось істотне збільшення у сироватці крові рівня ЦІК за рахунок найбільш токсичних низькомолекулярних та середньомолекулярних фракцій. У 1 групі низькомолекулярних ЦІК були підвищені у 2,7 рази, середньомолекулярні у 2,1 рази. У 2 групі хворих відповідно у 4,0 та 2,4 раз у порівнянні з контрольною групою осіб.

Вивчення нейтрофілів крові у хворих 1 та 2 груп зазначило зниження фагоцитарної здатності клітин, ФІ - у 1,27 рази та 1,28 рази відповідно, ФЧ – у 1,39 рази та у 1,47 рази у порівнянні з контрольною групою осіб.

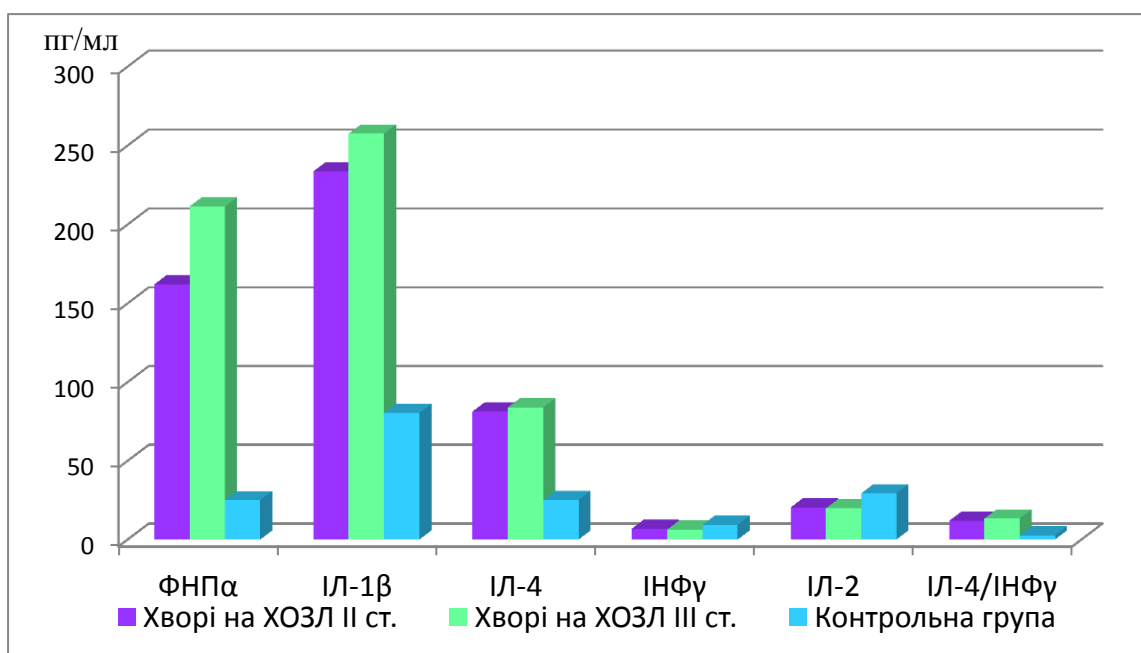
Показники НСТ-тесту свідчили, що нейтрофіли крові пригнічені у продукуванні активних форм кисню, їх резервні можливості у хворих на ХОЗЛ II ступеня складають  $7,8 \pm 0,6$  %, у хворих на ХОЗЛ III ступеня  $7,2 \pm 0,9$  %, у здорових осіб –  $35,0 \pm 0,2$  %.

Вивчення цитокінового статусу хворих виявило значне підвищення у периферичній крові прозапальних цитокінів ІЛ-1 $\beta$  та ФНПа. У 1 групі ці показники відповідно були підвищені у 2,9 та 6,9 рази, у 2 групі – у 3,2 та 8,4 рази. Підвищення рівня ІЛ-4 відбувалося на тлі зниження рівня ІНФ $\gamma$ , що супроводжувалось значною зміною відношення ІЛ-4/ІНФ $\gamma$ . У хворих на ХОЗЛ II ступеня воно сягало  $11,9 \pm 1,2$ , у хворих на ХОЗЛ III ступеня тяжкості –  $13,3 \pm 1,4$ , у контрольній групі осіб –  $2,6 \pm 0,13$  (рис. 3).

Звертає увагу, що у хворих на ХОЗЛ значно порушена секреція імунокомпетентними клітинами ІЛ-2, який відіграє важливу роль у розвитку імунних реакцій. У хворих на ХОЗЛ II та III ступенів тяжкості його рівень у сироватці крові знижено у 1,43 та 1,47 рази у порівнянні із здоровими особами.

Отримані дані свідчать, що у хворих на ХОЗЛ II та III ступенів тяжкості спостерігається дисбаланс серед імуnoreгуляторних клітин, пригнічена проліферативна здатність Т-лімфоцитів та фагоцитарна активність клітин, порушений цитокіновий статус, співвідношення ІЛ4/ІНФ $\gamma$ , пригнічена ІЛ-2

секреторна здатність клітин. Імунні порушення торкаються Т-клітинної, гуморальної та фагоцитарної ланок імунітету.



**Рис.3.** Рівень цитокінів у сироватці крові хворих на ХОЗЛ II та III ступенів тяжкості

При вивченні впливу Ронколейкіну та Ронколейкіну + АСІТ на імунні показники хворих на ХОЗЛ II та III ступенів тяжкості було встановлено, що їх застосування у комплексній терапії сприяє відновленню порушених показників як у осіб сенсibilізованих до *A.alternata*, так і у осіб сенсibilізованих до стафілококових ентеротоксинів. Дані наведені у табл. 3.

У хворих обох груп, які отримували Ронколейкін та Ронколейкін + АСІТ по закінченні лікування спостерігалось підвищення у периферичній крові вмісту CD3<sup>+</sup>-клітин, CD4<sup>+</sup>-клітин, Th1-лімфоцитів, підвищення вмісту клітин експресуючих CD28, відновлення балансу між Th1 та Th2 – клітинами, зростання проліферативної здатності Т-лімфоцитів. У сироватці крові відбувалося підвищення рівня mIgA, у бронхіальному секреті sIgA та достовірне зниження у сироватці крові вмісту низькомолекулярних та середньомолекулярних ЦІК (табл.3).

Під впливом запропонованої терапії в обох групах хворих відбувалося підвищення ФІ, ФЧ, числа активних фагоцитів та нормалізація їх кисневого метаболізму.

У цитокіновій мережі під впливом Ронколейкіну та Ронколейкіну з АСІТ у групах 1 та 2 спостерігалось зниження у сироватці крові прозапальних цитокінів (ІЛ-1 $\beta$ , ФНП $\alpha$ ), нормалізація співвідношення ІЛ-4/ІНФ $\gamma$ , підвищення концентрації ІЛ-2 до значень здорових осіб.

У пацієнтів з ХОЗЛ II та III ступенів тяжкості, які отримували тільки базисну терапію таких змін в імунному статусі не відбувалось.

Показники імунного статусу хворих на ХОЗЛ II та III ступенів тяжкості, сенсibiliзованих до *A.alternata*, до та після застосування Ронколейкіну та Ронколейкіну + АСІТ

Показники	ХОЗЛ II ст. (1 група)		ХОЗЛ III ст. (2 група)		Контроль-на група
	БТ + Р	БТ + Р + АСІТ	БТ + Р	БТ + Р + АСІТ	
Лімфоцити, %	$\frac{26,3 \pm 0,6^*}{31,9 \pm 0,6^{**}}$	$\frac{26,3 \pm 0,6^*}{32,3 \pm 0,6^{**}}$	$\frac{23,7 \pm 0,6^*}{32,1 \pm 0,6^{**}}$	$\frac{23,7 \pm 0,6^*}{32,8 \pm 0,6^{**}}$	32,6±0,3
$\times 10^9/\text{л}$	$\frac{5,5 \pm 0,5}{6,0 \pm 0,6}$	$\frac{5,5 \pm 0,5}{6,2 \pm 0,6}$	$\frac{5,5 \pm 0,5}{6,0 \pm 0,6}$	$\frac{5,3 \pm 0,5}{6,2 \pm 0,6}$	6,25±0,3
CD3 <sup>+</sup> - кл., %	$\frac{58,5 \pm 1,4^*}{71,5 \pm 1,9^{**}}$	$\frac{58,5 \pm 1,4^*}{71,8 \pm 1,8^{**}}$	$\frac{53,1 \pm 1,3^*}{68,4 \pm 1,3^{**}}$	$\frac{53,2 \pm 1,3^*}{71,4 \pm 1,4^{**}}$	69,0±1,3
CD4 <sup>+</sup> - кл., %	$\frac{28,1 \pm 1,3^*}{41,4 \pm 1,6^{**}}$	$\frac{28,1 \pm 1,3^*}{41,4 \pm 1,6^{**}}$	$\frac{24,5 \pm 1,3^*}{41,4 \pm 1,6^{**}}$	$\frac{24,4 \pm 1,3^*}{41,7 \pm 1,6^{**}}$	40,0±10,0
CD8 <sup>+</sup> - кл., %	$\frac{30,1 \pm 1,7}{29,8 \pm 1,6}$	$\frac{30,1 \pm 1,7}{29,1 \pm 1,7}$	$\frac{28,9 \pm 1,3}{28,9 \pm 1,3}$	$\frac{28,9 \pm 1,6}{28,0 \pm 1,6}$	27,0±0,8
CD19 <sup>+</sup> -кл., %	$\frac{14,2 \pm 1,3}{13,9 \pm 1,2}$	$\frac{14,1 \pm 1,3}{13,9 \pm 1,3}$	$\frac{13,7 \pm 1,0}{13,8 \pm 1,1}$	$\frac{13,7 \pm 1,0}{14,0 \pm 1,0}$	14,0±0,7
CD16/56 <sup>+</sup> - кл., %	$\frac{11,4 \pm 0,7^*}{22,9 \pm 0,8^{**}}$	$\frac{11,4 \pm 0,7^*}{23,8 \pm 0,7^{**}}$	$\frac{9,1 \pm 0,6^*}{22,3 \pm 0,7^{**}}$	$\frac{9,1 \pm 0,6^*}{23,4 \pm 0,7^{**}}$	26,0±0,7
CD25 <sup>+</sup> -кл., %	$\frac{8,6 \pm 0,4}{8,6 \pm 0,4}$	$\frac{8,6 \pm 0,4}{8,7 \pm 0,4}$	$\frac{8,7 \pm 0,4}{8,8 \pm 0,4}$	$\frac{8,7 \pm 0,4}{8,8 \pm 0,4}$	8,0±0,4
CD28 <sup>+</sup> - кл., %	$\frac{15,6 \pm 1,8^*}{22,9 \pm 1,9^{**}}$	$\frac{15,7 \pm 1,8^*}{22,7 \pm 1,9^{**}}$	$\frac{13,7 \pm 1,8^*}{22,1 \pm 1,9^{**}}$	$\frac{13,7 \pm 1,8^*}{22,6 \pm 2,0^{**}}$	23,6±2,1
Th1/Th2-кл.	$\frac{0,55 \pm 0,05^*}{0,94 \pm 0,09^{**}}$	$\frac{0,55 \pm 0,05^*}{1,00 \pm 0,09^{**}}$	$\frac{0,53 \pm 0,05^*}{0,89 \pm 0,09^{**}}$	$\frac{0,54 \pm 0,05^*}{0,99 \pm 0,09^{**}}$	0,89±0,09
РБТЛ на ФГА, %	$\frac{37,3 \pm 3,3^*}{61,4 \pm 5,2^{**}}$	$\frac{37,2 \pm 3,3^*}{61,8 \pm 5,2^{**}}$	$\frac{26,4 \pm 2,5^*}{60,5 \pm 5,4^{**}}$	$\frac{26,4 \pm 2,5^*}{61,1 \pm 5,5^{**}}$	57,3±5,0
mIgA, г/л	$\frac{0,64 \pm 0,06^*}{2,41 \pm 0,1^{**}}$	$\frac{0,64 \pm 0,06^*}{2,45 \pm 0,1^{**}}$	$\frac{0,34 \pm 0,06^*}{2,41 \pm 0,1^{**}}$	$\frac{0,34 \pm 0,06^*}{2,51 \pm 0,1^{**}}$	2,95±0,05
sIgA, мг/л	$\frac{65,5 \pm 10,1^*}{157,1 \pm 8,8^{**}}$	$\frac{65,5 \pm 10,1^*}{163,4 \pm 8,9^{**}}$	$\frac{58,5 \pm 7,9^*}{156,1 \pm 9,8^{**}}$	$\frac{58,4 \pm 7,8^*}{159,1 \pm 9,8^{**}}$	158,5±9,9
ЦІК, ум.од. н.м.	$\frac{173,1 \pm 6,7^*}{90,2 \pm 9,1^{**}}$	$\frac{173,1 \pm 6,7^*}{90,1 \pm 9,1^{**}}$	$\frac{259,2 \pm 8,7^*}{90,2 \pm 9,1^{**}}$	$\frac{258,8 \pm 8,4^*}{88,5 \pm 9,1^{**}}$	64,0±7,3
с.м.	$\frac{116,3 \pm 9,4^*}{83,1 \pm 8,1^{**}}$	$\frac{116,3 \pm 9,4^*}{73,1 \pm 8,1^{**}}$	$\frac{129,4 \pm 8,0^*}{84,1 \pm 8,1^{**}}$	$\frac{129,1 \pm 8,0^*}{73,9 \pm 8,1^{**}}$	53,0±8,1
ФІ, %	$\frac{41,3 \pm 0,4^*}{52,1 \pm 0,7^{**}}$	$\frac{41,3 \pm 0,4^*}{54,3 \pm 0,7^{**}}$	$\frac{41,1 \pm 0,7^*}{52,0 \pm 0,7^{**}}$	$\frac{41,1 \pm 0,7^*}{58,0 \pm 0,8^{**}}$	52,5±0,6
ФЧ	$\frac{1,8 \pm 0,09^*}{2,6 \pm 0,04^{**}}$	$\frac{1,8 \pm 0,09^*}{2,6 \pm 0,04^{**}}$	$\frac{1,7 \pm 0,06^*}{2,6 \pm 0,07^{**}}$	$\frac{1,6 \pm 0,06^*}{2,6 \pm 0,07^{**}}$	2,5±0,04

Примітки: БТ – базисна терапія, Р - Ронколейкін, АСІТ – алергенспецифічна терапія, над рисою – до терапії, під рисою - після терапії, \* - достовірна різниця показників у порівнянні із групою контролю (P<0,05); \*\* - достовірна різниця між показниками до та після лікування (P<0,05).

У цих пацієнтів залишались знижений вміст у периферичній крові Т-лімфоцитів ( $CD3^+$ - клітин та  $CD4^+$ - клітин), низька проліферативна активність Т-лімфоцитів, порушено співвідношення Th1/Th2 – клітин, знижена фагоцитарна активність клітин крові, низький рівень mIgA у сироватці крові та sIgA у секреті бронхів, підвищений рівень ЦК у крові, високий рівень прозапальних цитокінів у крові, порушено співвідношення ІЛ-4/ІНФ $\gamma$ , низький рівень ІЛ-2 у крові.

Отримані дані свідчать, що включення до базисної терапії Ронколейкіну та АСІТ сприяє відновленню реактивності Т-клітинної, гуморальної та фагоцитарної ланок імунітету.

У хворих на ХОЗЛ II та III ступенів тяжкості, що отримували Ронколейкін, спостерігалось зниження загального та специфічного IgE як до *A.alternata*, так і до стафілококових А-SEA і В-SEB.

У хворих 1 та 2 груп, сенсibilізованих до *A.alternata*, які отримували Ронколейкін по закінченні лікування рівень загального IgE знижувався відповідно на 28,0 % та 21,4 %, специфічного IgE на 18,6 % та 16,8 %.

У хворих, сенсibilізованих до стафілококових ентеротоксинів, під впливом Ронколейкіну рівень загального IgE знижувався на 36,0 % та 30,9 % відповідно, рівень специфічного IgE до А-SEA у хворих 1-ої групи знизився на 31,2%, до В-SEB на 30,8 %, у хворих 2 групи відповідно на 28,3 % та 27,6 %: Однак, у хворих не спостерігалось зниження загального та специфічного IgE до *A.alternata* та до стафілококових ентеротоксинів до рівня здорових осіб. Їх рівень оставався достовірно вищим ( $p < 0,05$ ).

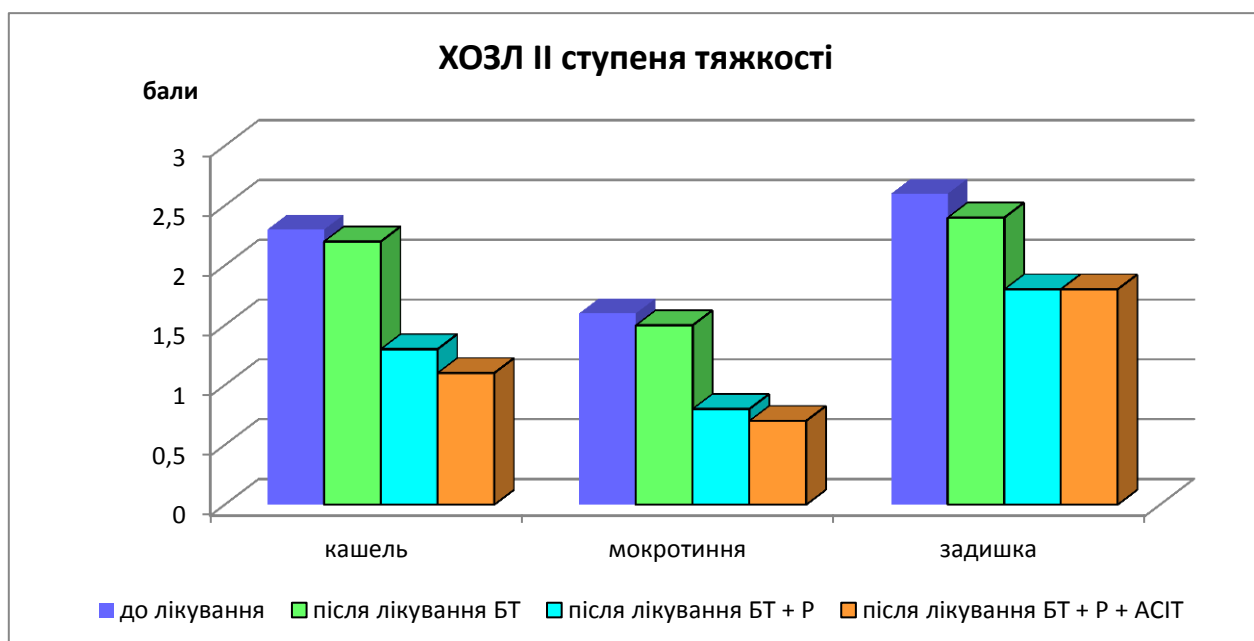
У хворих на ХОЗЛ II та III ступенів тяжкості, сенсibilізованих до *A.alternata*, у яких в комплексному лікуванні застосовували Ронколейкін + АСІТ на кінець проведеної терапії рівень загального та специфічного IgE знизився до показників осіб контрольної групи.

У пацієнтів з ХОЗЛ II та III ступенів тяжкості, які отримували тільки базисну терапію, будь-яких змін у рівні загального та специфічного IgE до грибкових та бактеріальних алергенів не відбувалось.

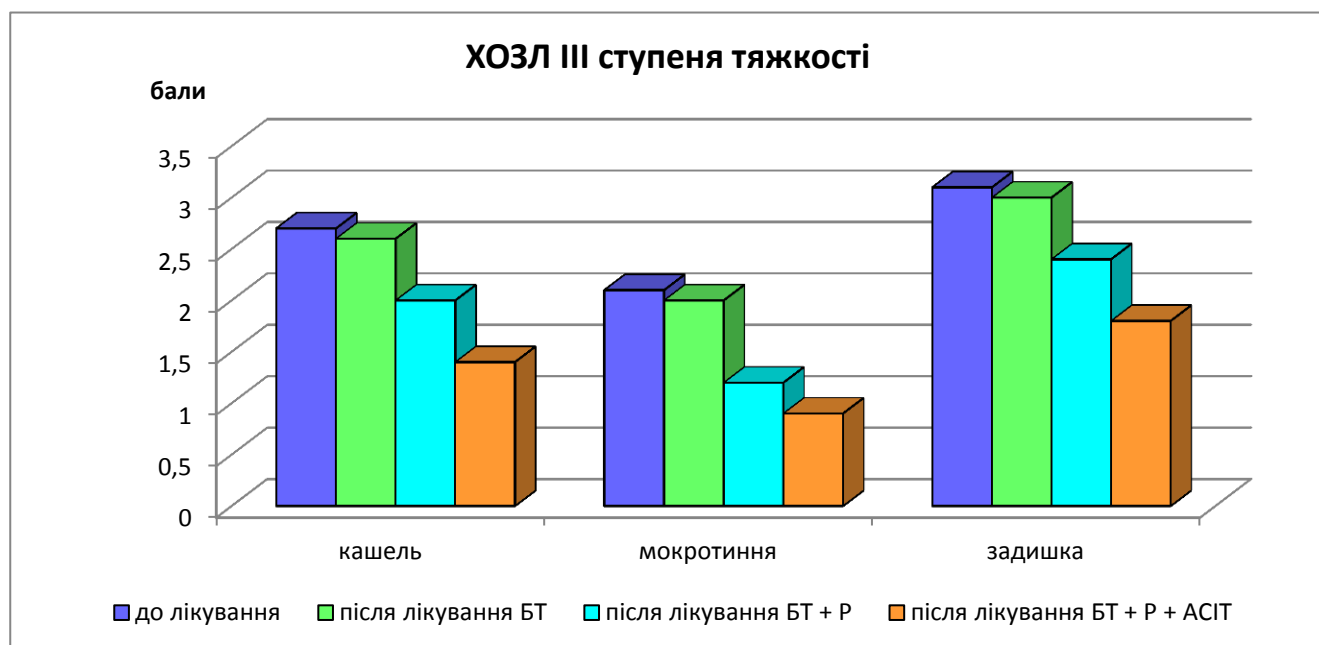
Позитивний вплив Ронколейкіну та АСІТ відмічався і на клінічний перебіг захворювання пацієнтів з ХОЗЛ II та III ступенів тяжкості, сенсibilізованих до *A.alternata* та стафілококових ентеротоксинів.

У пацієнтів цих груп після закінчення лікування спостерігалось покращення таких показників захворювання як задишка, кашель, кількість відокремлюваного мокротиння (рис. 4, 5). Покращення цих показників супроводжувалось вірогідним ( $p < 0,05$ ) підвищенням «якості життя» за шкалою «симптоми», «рухова активність», «психосоціальна адаптація», які були оцінені за шкалою SGRO.





**Рис.4.** Клінічні показники (кашель, мокротиння, задишка в балах) перебігу ХОЗЛ II ступеня тяжкості у хворих, сенсibilізованих до *A.alternata*, до та після проведення терапії. БТ – базисна терапія, Р – Ронколейкін, АСІТ – алергенспецифічна терапія.



**Рис.5.** Клінічні показники (кашель, мокротиння, задишка в балах) перебігу ХОЗЛ III ступеня тяжкості у хворих, сенсibilізованих до *A.alternata*, до та після проведення терапії. БТ – базисна терапія, Р – Ронколейкін, АСІТ – алергенспецифічна терапія.

У 72,5 % пацієнтів, сенсibilізованих до *A.alternata* і 75,0 %, сенсibilізованих до стафілококових ентеротоксинів, хворих на ХОЗЛ II ступеня тяжкості та 70,0% пацієнтів, сенсibilізованих до *A.alternata* і 72,5% пацієнтів, сенсibilізованих до стафілококових ентеротоксинів, хворих на ХОЗЛ III ступеня тяжкості, які отримували у комплексній терапії Ронколейкін і у 77,5 % хворих на ХОЗЛ II ступеня тяжкості і 75,0 % хворих на ХОЗЛ III ступеня тяжкості, сенсibilізованих до *A.alternata*, які отримували Ронколейкін та АСІТ, загострення захворювання впродовж року не спостерігалось.

У пацієнтів групи порівняння, які у комплексній терапії не отримували Ронколейкін та АСІТ, впродовж року спостерігалось 1 – 3 загострення хвороби.

Отримані дані дозволяють стверджувати, що впровадження Ронколейкіну та АСІТ до комплексної терапії хворих на ХОЗЛ II та III ступенів тяжкості є науково обгрунтованим, його застосування сприяє відновленню імунного статусу, корегує порушення у Т-клітинній, гуморальній та фагоцитарній ланках імунітету, сприяє пригніченню імунозапалення у бронхолегеневій системі, позитивно впливає на клінічний перебіг захворювання.

## ВИСНОВКИ

1. У дисертації наведено теоретичне обгрунтування та запропоновано нове вирішення актуального наукового завдання імунології та алергології – визначення ефективності застосування неспецифічної та алергенспецифічної імунотерапії в комплексному лікуванні хворих на хронічне обструктивне захворювання легень

2. Встановлено, що у 48,0 % хворих на ХОЗЛ II ступеня тяжкості та 52,3 % хворих на ХОЗЛ III ступеня тяжкості спостерігається сенсibilізація до грибкових та бактеріальних алергенів. Сенсibilізація до грибкових алергенів визначається у 79,1 % хворих на ХОЗЛ II ступеня тяжкості та у 88,2 % хворих на ХОЗЛ III ступеня тяжкості. У сироватці крові найбільш частіше виявляється підвищений вміст IgE до грибів роду *Alternaria alternata* (у 24,2% та 28,3%), *Cladosporium herbarum* (21,0% та 25,0%), *Candida albicans* (22,1% та 25,0%). Сенсibilізація до бактеріальних алергенів визначається у 17,2 % та 18,4 % хворих відповідно.

3. Встановлено, що ХОЗЛ II та III ступенів тяжкості у хворих, сенсibilізованих до грибкових та бактеріальних алергенів, перебігає на тлі порушень у Т-клітинній, гуморальній та фагоцитарній ланках імунітету, які торкаються як місцевого, так і загального імунітету: знижена вміст у периферичній крові CD3+ - клітин та CD4+ - клітин, проліферативна здатність Т-лімфоцитів та імунний стимул, експресія на лімфоцитах CD28, порушений баланс між Th1 та Th2 – клітинами, знижена поглинаюча та перетравлююча здатність фагоцитів, у бронхіальному секреті знижена концентрація sIgA, у сироватці крові mIgA і підвищений рівень низько- та середньомолекулярних ЦІК. У пацієнтів при захворюванні III ступеня тяжкості розлади в імунній системі більш вагомі, ніж у пацієнтів II ступеня тяжкості.

4. Для хворих на ХОЗЛ II та III ступенів тяжкості, сенсibilізованих до грибкових та бактеріальних алергенів, характерним є достовірне зниження продукції

ІНФ $\gamma$  та ІЛ-2, порушення співвідношення ІЛ-4/ІНФ $\gamma$  за рахунок підвищення рівня ІЛ-4 та зниження рівня ІНФ $\gamma$ , підвищення вмісту у сироватці крові прозапальних цитокінів ІЛ-1 $\beta$  та ФНПа. Розлади у цитокіновій мережі є фактором підтримки хронічного імунозапалення і потребують корекції.

5. Застосування Ронколейкіну та АСІТ у комплексному лікуванні хворих на ХОЗЛ II та III ступенів тяжкості супроводжується нормалізацією показників Т-клітинної, гуморальної та фагоцитарної ланок імунітету. У хворих підвищується вміст у периферичній крові CD3+ - клітин та CD4+ - клітин, проліферативна здатність Т-лімфоцитів, відновлюється відношення Th1/Th2, підвищується фагоцитарна здатність клітин, нормалізується рівень ЦІК. У секреті бронхів та сироватці крові зростає до значень норми рівень sIgA та mIgA. Під впливом Ронколейкіну у хворих знижується рівень у крові прозапальних цитокінів ІЛ-1, ФНПа, відновлюється баланс про- і протизапальних цитокінів, підвищується продукція ІЛ-2, відновлюється співвідношення ІЛ-4/ІНФ $\gamma$ .

6. Встановлено, що під впливом Ронколейкіну рівень загального ІgЕ у хворих на ХОЗЛ II та III ступенів тяжкості, сенсibilізованих до *Alternaria alternata*, знижується відповідно на 28,0 % та 21,4 %, у хворих, сенсibilізованих до стафілококових ентеротоксинів на 36,0 % та 30,9 %. У відповідних групах рівень специфічного ІgЕ до *Alternaria alternata* знижувався відповідно на 18,6 % та 16,8 %, до стафілококових ентеротоксинів у пацієнтів з ХОЗЛ II ступеня тяжкості до АSEA на 31,2 % та ВSEB на 30,8 %, у пацієнтів з ХОЗЛ III ступеня тяжкості на 28,3 % та 27,6 % відповідно. У хворих на ХОЗЛ II та III ступенів тяжкості, сенсibilізованих до *Alternaria alternata*, які у комплексному лікуванні отримували Ронколейкін і АСІТ на кінець проведення терапії рівень загального та специфічного ІgЕ знижувався до значень здорових осіб (<0,35 Ку/л).

7. Під впливом терапії Ронколейкіну та АСІТ у хворих на ХОЗЛ II та III ступенів тяжкості, сенсibilізованих до *Alternaria alternata* та стафілококових ентеротоксинів, відмічається зниження таких симптомів як задишка, кашель та кількість мокротиння, спостерігається підвищення якості життя, за шкалами «симптоми», «рухова активність», «психосоціальна адаптація».

### **Практичні рекомендації**

1. При визначенні комплексної терапії хворим на ХОЗЛ треба враховувати характер імунних порушень, які як встановлено, відіграють важливу роль у патогенезі захворювання і підтримки хронічного імунозапалення, та рекомендувати дослідження їх імунного статусу.

2. Підставою для призначення у комплексному лікуванні хворих імуномодулятора Ронколейкіну є знижений вміст у периферичній крові CD3+ - клітин та CD4+ - клітин, низький потенціал мононуклеарів до продукції ІЛ-2, низька проліферативна здатність Т-лімфоцитів, дисбаланс серед імунорегуляторних клітин, низька активність фагоцитарних клітин.

3. У план дослідження хворих на ХОЗЛ слід включати вивчення рівня загального IgE та специфічних IgE до бактеріальних та грибкових алергенів для прийняття рішення щодо тактики комплексної терапії хворих на ХОЗЛ.

4. Вивчення рівня сенсibilізації до грибкових алергенів необхідно проводити до мажорних білків, сенсibilізація до яких є запорукою ефективності АСИТ.

5. Ронколейкін звичайно призначається у наступній дозі та схемі: з метою поліпшення ефективності лікування хворих на ХОЗЛ II та III ступенів тяжкості патологічного процесу, у яких спостерігаються значні порушення показників клітинного і гуморального імунітету, із урахуванням порушень міжклітинної кооперації у стані ремісії рекомендовано застосовувати препарат Ронколейкін на фоні базисної терапії: Ронколейкін вводять підшкірно або внутрішньовенно крапельно 1 раз на добу. Для підшкірного введення препарату вміст ампули розводять у 1,5 - 2,0 мл ізотонічного розчину натрію хлориду для ін'єкцій або води для ін'єкцій. Розчин препарату повинен бути прозорим, безбарвним і не містити сторонніх домішок. Для внутрішньовенного введення препарат із ампули переносять у 400 мл ізотонічного розчину натрію хлориду для ін'єкцій. Інфузія усього об'єму розчину здійснюється крапельно протягом 4 - 6 годин. У дорослих схема лікування складається з 1 - 3 в/в введень по 0,5 - 1,0 мг з інтервалами у 1 - 3 дні. За необхідності курс лікування повторюють через 20 днів.

6. Рекомендовано хворим з ХОЗЛ, що мають сенсibilізацію (підвищення IgE до пліснявих грибів *Alternaria alternata*) до головного білка Alt a 1 у стані ремісії проведення АСИТ. Для проведення АСИТ використовувати очищений головний алерген Alt a 1. Лікування проводити за схемою: ініціююча фаза - ін'єкції проводити 1 раз на тиждень протягом місяця: концентрація № 1 0,1 мл п/ш, через 30 хвилин 0,2 мл п/ш; концентрація № 2 0,4 мл п/ш, через 30 хвилин 0,4 мл п/ш; концентрація № 3 0,1 мл п/ш, через 30 хвилин 0,2 мл п/ш; концентрація № 4 0,4 мл п/ш, через 30 хвилин 0,4 мл п/ш; концентрація № 4 0,8 мл п/ш. Підтримуюча фаза: протягом 7 місяців після проведеного лікування по 0,8 мл п/ш алергену із концентрацією № 4 один раз на місяць. Всього на повний курс лікування потрібно 8 ін'єкцій. Курс лікування становить 8 місяців.

### СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ РОБІТ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Назаренко О. П. Рівень IgE – антитіл до ентеротоксинів стафілококу, гельмінтів та грибів у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень на тлі хронічного некалькульозного холециститу. *Імунологія та алергологія: наука та практика*. 2013. № 2. С. 42–47.

2. Назаренко О. П. Зміни імунітету у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень на фоні хронічного некалькульозного холециститу у комплексній терапії хворих, за допомогою ронколейкіну та НВЧ терапії. *Імунологія та алергологія: наука та практика*. 2013. № 1. С. 58–67.

3. Кузнецова Л. В., Романюк Л. И., Назаренко А. П. Новые технологии в диагностике и специфической алерготерапии алергологических больных.

*Імунологія та алергологія: наука і практика*. 2012. № 1. С. 95–103. (Особисто здобувачем був виконаний підбір хворих для дослідження, проведено лабораторні та клінічні обстеження, здійснені статистична обробка та аналіз отриманих результатів).

4. Назаренко О. П., Бабаджан В. Д. Стан імунітету у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень на фоні хронічного некалькульозного холециститу у комплексній терапії хворих. *Імунологія та алергологія: наука і практика*. 2010. № 3–4. С. 41–46. (Особисто здобувачем був виконаний підбір хворих для дослідження, проведено лабораторні та клінічні обстеження, здійснені статистична обробка та аналіз отриманих результатів).

5. Назаренко А. П., Кузнецова Л. В. Нарушения иммунного статуса у больных хроническим обструктивным бронхитом с сопутствующим гепато-билиарным синдромом и разработка метода иммунокоррекции в комплексной терапии больных. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика*. 2007. Вип. 16, кн. 2. С. 358–362. (Особисто здобувачем був виконаний підбір хворих для дослідження, проведено лабораторні та клінічні обстеження, здійснені статистична обробка та аналіз отриманих результатів).

6. Назаренко О. П., Пшенична І. В. Дослідження рівня специфічних Ig E до ентеротоксинів золотистого стафілококу при хронічному обструктивному захворюванню легень. *Імунологія та алергологія: наука і практика*. 2014. № 1. С. 42–47. (Особисто здобувачем був виконаний підбір хворих для дослідження, проведено лабораторне обстеження, здійснені статистична обробка та аналіз отриманих результатів).

7. Nazarenko A., Nazarenko G., Kuznetsov A. Approach to Diagnosis and Treatment of Allergy to *Alternaria alternata* in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Perennial Allergic Rhinitis. *International Journal of Biomedicine*. 2015. Vol. 5 (2). P. 71–75. (Особисто здобувачем був виконаний підбір хворих для дослідження, проведено лабораторне обстеження, здійснені статистична обробка та аналіз отриманих результатів).

8. Назаренко О. П. Застосування Ронколейкіну у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень. *Імунологія та алергологія: наука і практика*. 2018. № 1-2. С. 63–71.

9. Назаренко О. П. Специфічна і неспецифічна імунотерапія в корекції імунних розладів у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень. *Імунологія та алергологія: наука і практика*. 2019. № 1. С. 29–37.

10. Назаренко О. П., Назаренко Г. І., Пшенична І. В. Аналіз частоти сенсibiliзації у осіб з atopією, які проживають на території України. *Імунологія та алергологія: наука і практика*. 2018. № 3. С. 40–47. (Особисто здобувачем був виконаний підбір хворих для дослідження, проведено лабораторне обстеження, здійснені статистична обробка та аналіз отриманих результатів).

11. Зайков С. В., Назаренко А. П. Элиминация внутрижилищных аллергенов - важная составляющая терапии пациентов с аллергическими заболеваниями органов

дыхания. *Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія*. 2018. № 1. С. 1–11. *(Особисто здобувачем був виконаний підбір хворих для дослідження, проведено лабораторні та клінічні обстеження, здійснені статистична обробка та аналіз отриманих результатів).*

12. Алгоритм відбору пацієнтів для алергенспецифічної імунотерапії (АСІТ) : [методичні рекомендації] / Кузнецова Л. В., Назаренко О. П., Фролов В. М., Осипова Л. С., Пілецький А. М., Романюк Л. І., Назаренко Г. І. Київ, 2011. 31 с. *(Особисто здобувачем був виконаний підбір хворих для дослідження, проведено лабораторні та клінічні обстеження).*

13. Назаренко О. П., Пшенична І. В. Дослідження рівня специфічних Ig E до ентеротоксинів золотистого стафілококу при хронічному обструктивному захворюванні легень. *Мікробіологія та імунологія – перспективи розвитку в XXI столітті : тези доповідей, 10–11 квітня 2014 р. Київ, 2014. С. 116–117. (Особисто здобувачем був виконаний підбір хворих для дослідження, проведено лабораторні та клінічні обстеження, здійснені статистична обробка та аналіз отриманих результатів, написання тез).*

14. Sensitization to the enterotoxins of *Staphyococcus aureus*: clinical displays and treatment / Pshenychna I., Nazarenko A., Lykova M., Alcover J. Abstracts from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology congress, 11 - 15 June 2016. EAACI Vienna. Austria, 2016. P. 341. *(Особисто здобувачем був виконаний підбір хворих для дослідження, проведено лабораторні та клінічні обстеження, здійснені статистична обробка та аналіз отриманих результатів, написання тез).*

15. Nazarenko A., Nazarenko O., Pineda F. Approach to diagnosis and treatment of allergy to *Alternaria Alternata* in patients with perennial allergic rhinitis. Abstracts from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology congress, 11 - 15 June 2016. EAACI Vienna. Austria, 2016. P. 717. *(Особисто здобувачем був виконаний підбір хворих для дослідження, проведено лабораторні та клінічні обстеження, здійснені статистична обробка та аналіз отриманих результатів, проведену доповіді).*

16. Назаренко А. П., Кузнецова Л. В., Назаренко Г. І. Опыт использования метода IMMUNOCAP в диагностике аллергических заболеваний и патологии с нарушениями в иммунной системе. Тези доповідей XIII Української науково-практичної конференції з актуальних питань клінічної та лабораторної імунології, алергології і імунореабілітації. Київ, 26 – 27 квітня 2012 р. Київ, 2012. С. 82 – 84. *(Особисто здобувачем був виконаний підбір хворих для дослідження, проведено лабораторні та клінічні обстеження, здійснені статистична обробка та аналіз отриманих результатів, написання тез).*

17. Кузнецова Л. В., Назаренко А. П. Нарушения иммунного статуса у больных хроническим обструктивным заболеванием легких с сопутствующим синдромом холестаза и разработка метода иммунокоррекции при комплексном воздействии Ронколейкина и КВЧ терапии. Актуальні питання алергії, клінічної і лабораторної імунології в Україні : VIII Київська щорічна науково-практична конференція, 15 – 16 жовтня 2009 р. Київ, 2009. С. 38–39. *(Особисто здобувачем був виконаний підбір*

*хворих для дослідження, проведено лабораторні та клінічні обстеження, здійснені статистична обробка та аналіз отриманих результатів, написання тез).*

18. Назаренко О. П. Состояние иммунного статуса у больных хроническим обструктивным заболеванием легких с сопутствующим синдромом холестаза и разработка метода иммунокоррекции при комплексном воздействии Ронколейкина и КВЧ терапии. Сучасні підходи до діагностики та лікування алергічних та імунозалежних захворювань в Україні та місті Києві : матеріали міжнародної науково-практичної конференції, 18 – 19 березня 2010 р. Київ, 2010. С. 65–66.

19. Кузнецова Л. В., Назаренко А. П., Назаренко Г. И. Опыт использования метода ImmunoCAP в диагностике аллергических заболеваний и патологии с нарушениями в иммунной системе. Імунозалежні та алергічні стани: сучасна лабораторна імунологічна діагностика, лікування та профілактика : матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, 29 – 30 березня 2012 р. Київ, 2012. С. 64–65. *(Особисто здобувачем був виконаний підбір хворих для дослідження, проведено лабораторні та клінічні обстеження, здійснені статистична обробка та аналіз отриманих результатів, написання тез).*

20. Назаренко О. П. Загальні та антиген специфічні IgE у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень на фоні хронічного некалькульозного холециститу. Медикаментозна алергія: міждисциплінарні підходи до діагностики, лікування та профілактики : науково-практична конференція з міжнародною участю, присвячена 15-річчю служби клінічної імунології та алергології, 23-24 вересня 2013 р. Київ, 2013. С. 14–15.

21. Назаренко А. П. Состояние иммунного статуса у больных хроническим обструктивным заболеванием легких с сопутствующим синдромом холестаза и разработка метода иммунокоррекции при комплексном воздействии Ронколейкина и КВЧ терапии. Імунологія та алергологія: перспективи розвитку : матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, 03-04 жовтня 2013 р. Київ, 2013. С. 57–59.

22. Назаренко А. П. Изучение IgE-антител к энтеротоксинам стафилококка, гельминтам и грибам у больных с хроническим обструктивным заболеванием легких на фоне хронического некалькульозного холецистита и их роль в синдроме взаимного утяжеления. Сучасна діагностика, лікування та профілактика імунозалежних та алергологічних захворювань : матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, 09-10.10.2014 р. Київ, 2014. С. 83 – 84.

23. Назаренко А. П. Иммунный статус больных хроническим обструктивным заболеванием легких с сопутствующим синдромом холестаза. Бронхіальна астма, алергія, імунологія – сучасні досягнення та перспективи розвитку : науково-практична конференція з міжнародною участю, присвячена 30-річчю з дня заснування кафедри клінічної, лабораторної імунології та алергології НМАПО імені П.Л.Шупика, 26-27.03.2015 р. Київ, 2015. С. 78–79.

24. Назаренко А. П. Изменение уровня антител класса IgE к энтеротоксинам стафилококка, гельминтам, грибам и респираторным аллергенам у больных с

хроническим обструктивным заболеванием легких на фоне хронического некалькулезного холецистита. Бронхіальна астма, алергія, імунологія – сучасні досягнення та перспективи розвитку : науково-практична конференція з міжнародною участю, присвячена 30-річчю з дня заснування кафедри клінічної, лабораторної імунології та алергології НМАПО імені П.Л.Шупика, 26-27.03.2015 р. Київ, 2015. С. 80.

### АНОТАЦІЯ

**Назаренко О. П. Ефективність застосування Ронколейкіну в корекції імунних розладів у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень. – На правах рукопису.**

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.08 - імунологія та алергологія. – Державна установа «Інститут мікробіології та імунології ім. І. І. Мечникова Національної академії медичних наук України», Харків, 2019.

Дисертаційна робота базується на аналізі результатів обстеження 250 хворих на ХОЗЛ II ступеня та 260 хворих на ХОЗЛ III ступеня тяжкості в період загострень, які звернулися протягом 2006 - 2015 років у ТОВ «Клініка імунології та алергології «ФОРПОСТ»». Середній вік хворих становив  $51 \pm 5,5$  років.

У процесі виконання роботи вивчено спектр IgE сенсibilізації до бактеріальних, грибкових і інших алергенів у хворих на ХОЗЛ до лікування та після. Виявлено зміни стану Т-клітинної, гуморальної та фагоцитарної ланок імунітету у хворих на ХОЗЛ до лікування. Встановлено, що ХОЗЛ II та III ступенів тяжкості перебігає на тлі порушень у Т-клітинній, гуморальній та фагоцитарній ланках імунітету.

Проведено дослідження ефективності імунокорегуючої дії препарату Ронколейкіну та АСІТ із урахуванням показників імунологічних порушень при ХОЗЛ.

Застосування Ронколейкіну у хворих на ХОЗЛ II та III ступенів тяжкості супроводжується нормалізацією показників Т-клітинної, гуморальної та фагоцитарної ланок імунітету.

Встановлено, що під впливом Ронколейкіну у хворих на ХОЗЛ II та III ступенів тяжкості достовірно знижується рівень загального та специфічного IgE до *A.alternata* та стафілококових ентеротоксинів. У хворих на ХОЗЛ, які у комплексному лікуванні отримували Ронколейкін та АСІТ, рівень загального та специфічного IgE знижувався до значень здорових осіб.

**Ключові слова:** хронічне обструктивне захворювання легень, алергенспецифічна імунотерапія, молекулярна діагностика, грибкові алергени, бактеріальні алергени.



## АННОТАЦИЯ

**Назаренко А. П. Эффективность использования Ронколейкина в коррекции иммунных нарушений у больных с хроническим обструктивным заболеванием легких. – На правах рукописи.**

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.08 – иммунология и аллергология. – Государственное учреждение «Институт микробиологии и иммунологии им. И. И. Мечникова Национальной академии медицинских наук Украины», Харьков, 2019.

Диссертационная работа базируется на анализе результатов обследования 250 больных ХОБЛ II степени и 260 больных ХОБЛ III степени тяжести в период обострений, обратившихся в течение 2006 - 2015 гг. в ООО «Клиника иммунологии и аллергологии ФОРПОСТ». Средний возраст больных составил  $51 \pm 5,5$  лет.

В процессе выполнения работы изучено спектр IgE сенсibilизации к бактериальным, грибковым и другим алергенам у больных ХОБЛ до лечения и после. Выявлены изменения состояния Т-клеточного, гуморального и фагоцитарного звеньев иммунитета у больных ХОБЛ до лечения. Установлено, что ХОБЛ II и III степеней тяжести протекает на фоне нарушений в Т-клеточном, гуморальном и фагоцитарном звеньях иммунитета.

Проведено исследование эффективности иммунокорректирующего действия препарата Ронколейкина и АСИТ с учетом показателей иммунологических нарушений при ХОБЛ.

Применение Ронколейкина у больных ХОБЛ II и III степеней тяжести сопровождается нормализацией показателей Т-клеточного, гуморального и фагоцитарного звеньев иммунитета.

Установлено, что под влиянием Ронколейкина у больных ХОБЛ II и III степеней тяжести достоверно снижается уровень общего и специфического IgE к *A.alternata* и стафилококковым энтеротоксинам. У больных ХОБЛ, которые в комплексном лечении получали Ронколейкин и АСИТ, уровень общего и специфического IgE снижался до значений здоровых лиц.

**Ключевые слова:** хронические обструктивные заболевания легких, алергенспецифическая иммунотерапия, молекулярная диагностика, грибковые алергены, бактериальные алергены.

## SUMMARY

**Nazarenko O. P. Effectiveness of the use of Roncoleukin in the correction of immune disorders in patients with chronic obstructive pulmonary disease. - Manuscript.**

The thesis for the scientific degree of Candidate of medical science in the specialty 14.03.08 - immunology and allergology. – State Institution «I.Mechnikov Institute of Microbiology and Immunology National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kharkiv, 2019

The dissertation proposes a new solution to the actual scientific and practical task of determining the role of immunological changes in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD), which is caused by various etiological factors. On the basis of conducted immunological examinations, pathogenetically grounded approaches to the diagnosis of patients with COPD have been developed. The survey included standard methods of screening for COPD and the study of immune status with the detection of broken parts of the immune system, as well as the obligatory study of the level of general IgE and specific IgE to bacterial and fungal allergens.

Studying violations of various parts of the immune system and the level of sensitization to fungal, bacterial and other allergens is a guarantee of the creation of an algorithm of treatment, and clinical and immunological groups of patients, that contributed to improving the quality of treatment, reducing the frequency of various complications and lengthening the remission period. The dissertation work is based on the analysis of the results of examination of 140 patients with COPD II and III degrees of severity of the disease (for 70 people in each degree) in the period of exacerbations of the disease, which applied during 2006-2015 at LLC "Clinic of Immunology and Allergology" FORPOST. The average age of patients was  $51 \pm 5,5$  years. Duration of the disease among these patients varied from 3 to 15 years. A special questionnaire was developed for the selection of patients with COPD. Questionnaires' results showed that 67% had a cough for 3 months during a year, and 33% had a cough for more than 3 months during a year.

The spectrum of IgE sensitization to bacterial, fungal and other antigens in patients with COPD before and after treatment was studied in this research work. Changes in the status of the cellular immunity in patients with COPD before treatment were revealed. It was determined that COPD II and III degrees of severity appears against the background of violations in T-cell, humoral and phagocytic immunity.

Violations affect both local and general immunity. Patients with III degree of severity have more significant disorders in the immune system than patients with II degree of severity. It was proved that patients with COPD II and III degrees of severity have reduced absorption and digestibility of phagocytes, proliferative capacity of T cells, broken Th1 / Th2 - cellular balance. The changes of the humoral immune system, level and fractional composition of circulating immune complexes (CIC) among patients with COPD before treatment have been studied. The highest level of IgE is found to fungi of the genus *Alternaria alternata*, *Cladosporium herbarum*, *Candida albicans* in blood serum. The study of the effectiveness of immunocorrective action of the drug Roncoleukin taking into account the parameters of immunological disorders in COPD was conducted. The use of Roncoleukin among patients with COPD II and III degrees of severity is accompanied by normalization of T-cell, humoral and phagocytic immunity indices. The proliferative capacity of lymphocytes is increased in patients, the ratio of Th1 / Th2 is restored; the phagocytic capacity of cells increases, the level of CIC is normalized. Patients with COPD II and III degrees of severity who received Roncoleukin and ASIT in combination therapy have a significant reduction in the level of general and specific IgE to mold allergens. It has been shown that Roncoleukin and allergen specific immunotherapy (ASIT) positively

affects the clinical course of COPD, alleviates the risk of aggravation and progression of the disease. Under the influence of Roncoleukin therapy, there was a decrease of symptoms such as shortness of breath, cough and sputum, and an improvement in quality of life, on the scale of "symptoms", "mobility", "psychosocial adaptation". ASIT was developed and studied in patients with COPD with sensitization to *Alternaria alternata* fungal, by main protein of *Alternaria alternata* (Alt a 1), with basic therapy together.

**Key words:** chronic obstructive pulmonary disease, allergen specific immunotherapy, molecular diagnostics, fungal allergens, bacterial allergens.

### УМОВНІ СКОРОЧЕННЯ

АСІТ	– алергенспецифічна імунотерапія
БТ	– базисна терапія
ХОЗЛ	– хронічне обструктивне захворювання легень
ЦІК	– циркулюючі імунокомплекси
ФГА	– фітогемаглютинін
РБТЛ	– реакція бластної трансформації лімфоцитів
ОФВ	– об'єм форсованого видиху на 1-й секунді
ФЖЄЛ	– форсована життєва ємність легень