

**УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«ВИТЕБСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ОРДЕНА ДРУЖБЫ НАРОДОВ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»**

УДК 616.248:615.373: [581.331.2:57.083.82]

**СЕМЕНОВА
Ирина Валентиновна**

**АУТОСЕРОГИСТАМИНОТЕРАПИЯ ПАЦИЕНТОВ С
ПОЛЛИНОЗАМИ И ПЫЛЬЦЕВОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ**

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

по специальности 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология

Витебск, 2015

Работа выполнена в УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Научный руководитель: **Выхристенко Людмила Ростиславна**, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры клинической иммунологии и аллергологии с курсом ФПК и ПК УО «Витебский государственный медицинский университет»

Официальные оппоненты: **Шевляков Виталий Васильевич**, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры юридической психологии учреждения образования «Минский университет управления»

Жильцов Иван Викторович, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры инфекционных болезней УО «Витебский государственный медицинский университет»

Оппонирующая организация: УО «Гродненский государственный медицинский университет»

Защита состоится 17 сентября 2015 года в 12.00 на заседании совета по защите диссертаций Д 03.16.04 при УО «Витебский государственный медицинский университет» по адресу: 210023, г. Витебск, проспект Фрунзе, 27, Тел./факс. (80212) 57-53-80

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке УО «Витебский государственный медицинский университет»

Автореферат разослан 14 июля 2015 г.

Ученый секретарь
совета по защите диссертаций,
доктор медицинских наук, профессор

Конорев М.Р.

ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- АСГТ - Аутосерогистаминотерапия
АСИТ - Аллергенспецифическая иммунотерапия
АСТ - Аутосеротерапия
БА - Бронхиальная астма
ЛС - Лекарственные средства
ГКС - Глюкокортикостероиды
КЖ - Качество жизни
ФТ - Фармакотерапия
ARIA - (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma) - Аллергический ринит и его влияние на астму
GINA - (Global Initiative for Asthma) - Глобальная стратегия лечения и профилактики астмы
Ig - Иммуноглобулины
INF- γ - Интерферон- γ
IL-4 - Интерлейкин-4
IL-10 - Интерлейкин-10
TGF- β_1 - Трансформирующий фактор роста β_1
Th - Т-хелперы

ВВЕДЕНИЕ

В этиологической структуре аллергических болезней пыльцевая аллергия занимает одно из ведущих мест, распространенность которой достигает 29% [ARIA 2008-2010, GINA 2010-2014; Г.Б. Федосеев, 2001]. При отсутствии своевременной и адекватной терапии, поллиноз может привести к развитию осложнений и трансформации сезонного аллергического риноконъюнктивита в пыльцевую бронхиальную астму (БА), что влечет за собой не только ухудшение качества жизни (КЖ) пациентов, но и дополнительные экономические затраты.

Терапия пыльцевой аллергии включает использование лекарственных средств (ЛС) и методов, воздействующих на различные патогенетические звенья аллергических реакций: элиминацию причинных аллергенов, аллергенспецифическую иммунотерапию (АСИТ), фармакотерапию (ФТ), обучение пациентов [Bousquet J., Khaltaev N., Cruz A. 2008; Новиков Д.К., 1991; Хаитов Р.М., 2009].

Несмотря на большой арсенал применяемых средств ФТ при пыльцевой аллергии, не получено стойкой ремиссии, сохраняющейся после их отмены, что диктует необходимость поиска новых высокоэффективных методов иммунотерапии [EAACI: A European Declaration on Allergen Immunotherapy, 2012].

На сегодняшний день АСИТ является единственным методом, способным изменить отношение организма пациента к аллергену и предотвратить дальнейшее прогрессирование аллергического заболевания [Новиков Д.К., 1991; Гуцин И.С., 2002; Cox L., 2007; Bousquet J., 2012; Calderon M.A., 2012], однако, и он имеет определенные противопоказания к использованию, отличается длительным и затратным медицинским сопровождением. В связи с этим, возникают трудности при определении тактики ведения пациентов с данной патологией, что побуждает к совершенствованию существующих и разработке новых методов лечения данного заболевания.

Известно [Новиков Д.К., 1991], что при многих аллергических заболеваниях положительный эффект оказывает внутрикожная аутосеротерапия (АСТ). После курса лечения наступает ремиссия БА [Новиков Д.К., Выхристенко Л.Р., Смирнова О.В., 2008], крапивницы, аллергического ринита, атопического дерматита и пищевой аллергии [Титова Н.Д., Асирян Е.Г., 2011]. Аналогичные эффекты описаны при лечении аллергических заболеваний с использованием возрастающих доз гистамина [Борисевич С.Н., 1983; Лебедев К.А., Понякина И.Д., 2004].

Представляло интерес разработать новый метод иммунотерапии пыльцевой аллергии, сочетающий эффекты аутосеротерапии и гистаминотерапии - аутосерогистаминотерапию (АСГТ), оценить его эффективность и сравнить с АСТ и АСИТ.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Связь работы с крупными научными программами и темами

Диссертация является частью темы НИР кафедры клинической иммунологии и аллергологии с курсом ФПК и ПК Витебского государственного медицинского университета: «Патогенез, диагностика, лечение и профилактика аллергических и иммунодефицитных болезней», зарегистрированной в Центре государственной регистрации НИОКР Республики Беларусь, № государственной регистрации 20130877 от 13.03.13 г.

Тема диссертационной работы соответствует приоритетному направлению фундаментальных и прикладных научных исследований - «новые технологии профилактики, диагностики, лечения и реабилитации сердечно-сосудистых, онкологических и других социально значимых заболеваний» (п. 4.2. Постановления Советов Министров Республики Беларусь №585 «Об утверждении перечня приоритетных направлений фундаментальных и прикладных научных исследований Республики Беларусь на 2011-2015 гг.» от 19.04.10 г.).

Цель и задачи исследования

Цель исследования: разработать метод аутосерогистаминотерапии и оценить его клинико-иммунологическую эффективность и безопасность в сравнении с аутосеротерапией и подкожной аллергенспецифической иммунотерапией при пыльцевой аллергии.

Задачи исследования:

1. Изучить этиологию и особенности клинического течения пыльцевой аллергии у взрослого населения Витебской области Республики Беларусь.
2. Разработать метод аутосерогистаминотерапии для предсезонной иммунопрофилактики обострений пыльцевой аллергии.
3. Оценить клинико-иммунологическую эффективность АСГТ у пациентов с поллинозом в сравнении с фармакотерапией.
4. Провести сравнительную клинико-иммунологическую оценку АСГТ с аутосеротерапией и подкожной аллергенспецифической иммунотерапией.
5. Разработать критерии подбора пациентов и сформулировать показания для АСГТ, АСТ и АСИТ на основании оценки их клинико-иммунологической эффективности и безопасности.

Объектом исследования явились 220 пациентов с пыльцевой аллергией в возрасте от 18 до 55 лет, проживающих в г. Витебске и Витебской области.

Предмет исследования: пыльцевая аллергия, частота и спектр сенсibilизации к аллергенам, КЖ, клинические и иммунологические показатели обследованных.

Исследование проведено в 2 этапа: 1) когортный скрининг 220 пациентов с пылевой аллергией, обратившихся за специализированной аллергологической помощью в УЗ «Витебский областной диагностический центр», УЗ «Витебская областная клиническая больница», УЗ «Центральная городская поликлиника №1 г. Витебска» в 2009-2013 гг. с целью анализа данных анамнеза (наследственная предрасположенность, возраст, манифестация и длительность пылевой аллергии), результатов клинко-аллергологического обследования (определение клинических вариантов (фенотипов) пылевой аллергии, спектра сенсibilизации, наличия сопутствующих аллергических заболеваний); 2) клиническое проспективное сравнительное контролируемое исследование эффективности и безопасности АСГТ, АСТ и АСИТ в параллельных группах с ретроспективным сбором данных об эффективности предыдущих курсов фармакотерапии, в которое вошло 140 пациентов, соответствующих критериям включения/исключения.

В работе использованы следующие методы: общеклинические методы обследования, аллергологическое обследование, иммунологические, методы анкетирования, общепринятые методы вариационной статистики с использованием компьютерной программы «Statistica 10.0».

Научная новизна

Впервые представлена региональная аллергологическая характеристика пациентов с пылевой аллергией, проживающих в г. Витебске и Витебской области на основании данных об обращаемости за аллергологической помощью: определен региональный спектр сенсibilизации к пылевым аллергенам, установлено наличие поливалентной сенсibilизации у пациентов с пылевой аллергией к другим группам неинфекционных аллергенов, определены клинические фенотипы поллинозов.

Впервые разработан и апробирован метод аутосерогистаминотерапии для предсезонной профилактики обострений пылевой аллергии. Проведен сравнительный клинко-иммунологический анализ эффективности предложенного метода с фармакотерапией.

Впервые проведен сравнительный анализ клинко-иммунологической эффективности и безопасности разработанного метода с аутосеротерапией и подкожной аллергенспецифической иммунотерапией. На основании полученных результатов разработан и внедрен в практическое здравоохранение алгоритм отбора пациентов с пылевой аллергией для лечения тем или иным методом в зависимости от спектра сенсibilизации и клинических показаний.

Положения, выносимые на защиту

1. Установлена гетерогенность и частота встречаемости различных клинических фенотипов поллинозов, при этом, сочетание сезонного аллергического ринита и конъюнктивита выявлено у всех обследованных (100%, n=220), комбинация сезонного аллергического риноконъюнктивита и пыльцевой БА – у 31,3% (69/220), с крапивницей – у 7,3% (16/220), с крапивницей и ангионевротическим отеком (отеком Квинке) – у 2,8% (6/220), с атопическим дерматитом - у 2,8% (6/220), с пыльцевой интоксикацией – у 1,8% (4/220) обследованных; сочетание поллиноза с круглогодичным аллергическим ринитом – у 73,1% (128/175); поллиноза, круглогодичного ринита и атопической бытовой БА – у 32,6% (75/175) обследованных.

2. Использование разработанного метода аутосерогистаминотерапии позволяет снизить симптомы риноконъюнктивита ($p < 0,001$) и пыльцевой БА ($p < 0,001$), потребность пациентов в симптоматических ЛС на 34% ($p < 0,05$), улучшить КЖ ($r = -0,6$, $p < 0,05$). Метод АСГТ является безопасным и хорошо переносимым. Применение АСГТ приводит к снижению уровня общего IgE в сыворотке крови пациентов с пыльцевой аллергией ($p < 0,001$), способствует переключению иммунного ответа с Th-2 типа на Th-1 тип, увеличивая уровни INF- γ ($p < 0,01$), IL-10 ($p < 0,001$), TGF- β_1 ($p < 0,001$) и снижая уровень IL-4 ($p < 0,05$).

3. Установлена сопоставимая эффективность АСГТ, АСТ и АСИТ при терапии поллинозов на основании динамики симптомов риноконъюнктивита и пыльцевой БА ($p > 0,05$). Выявлены различия по общему суммарному баллу симптомов риноконъюнктивита (шкала T5SS) и уровню контроля над симптомами пыльцевой БА (АСТ-тест) в пользу АСИТ ($p < 0,05$). Все использованные методы иммунотерапии оказывают нормализующее воздействие на показатели цитокинов. Более значимое снижение уровня общего IgE в сыворотке крови пациентов отмечено после АСГТ ($p < 0,001$), что свидетельствует о ее десенсибилизирующем эффекте. Сравнительный анализ уровней IL-10 и TGF- β_1 выявил различия между АСТ и АСИТ в пользу АСИТ ($p < 0,05$), свидетельствующие о более выраженном влиянии этого вида иммунотерапии на иммунный ответ.

4. Разработанный алгоритм определяет выбор метода иммунотерапии поллинозов и пыльцевой БА на основании характера сенсibilизации. У пациентов с моновалентной сенсibilизацией к пыльцевым аллергенам только после АСИТ, наряду с клиническими эффектами (уменьшение симптомов риноконъюнктивита, повышение уровня контроля над симптомами пыльцевой БА, улучшение КЖ), выявлено изменение уровней всех исследованных цитокинов: повышение уровней INF- γ ($p < 0,01$), IL-10 ($p < 0,05$), TGF- β_1 ($p < 0,01$) и снижение уровня IL-4 ($p < 0,01$), что определяет предпочтительное использование АСИТ. При поливалентной сенсibilизации к пыльцевым и другим группам неинфекционных аллергенов, с учетом сопоставимых клиническо-иммунологических эффектов АСГТ, АСТ и

АСИТ, целесообразно использовать АСГТ или АСТ, как наиболее безопасные и удобные для применения методы иммунотерапии у пациентов данной категории.

Личный вклад соискателя

Настоящая работа является самостоятельным научным исследованием. Автором самостоятельно выполнена патентно-информационная проработка темы, разработана первичная учетная документация. Совместно с научным руководителем определены цель и задачи исследования, выбраны методы исследования, определены основные этапы и направления.

Отбор пациентов для исследования, клиническое наблюдение за пациентами сформированных групп, анализ архивных документов, ведение медицинской документации, формирование компьютерной базы данных осуществлялось автором самостоятельно. Анкетирование с целью определения КЖ пациентов, включенных в исследование, выраженности симптомов сезонного аллергического риноконъюнктивита и пыльцевой БА, переносимости и эффективности проведенной иммунотерапии проводилось непосредственно соискателем. Забор биологического материала и аллергологическое обследование пациентов проведено на базе аллергологического отделения УЗ «Витебская областная клиническая больница» при непосредственном участии автора. Статистическая обработка и интерпретация данных, анализ и теоретическое обобщение результатов исследования выполнены автором самостоятельно.

Соискателем разработан и внедрен в практическое здравоохранение алгоритм дифференцированного подхода к лечению пациентов с пыльцевой аллергией, который позволяет повысить эффективность проводимых терапевтических мероприятий и персонализировать подход к терапии поллинозов с учетом спектра сенсibilизации к аллергенам.

Личный вклад соискателя в научные результаты, вошедшие в диссертацию, составляет 80%, в публикациях автором написано 7,03 авторских листа. Все публикации написаны лично автором, среди соавторов – научный руководитель.

В выполнении ряда фрагментов работы автору оказывали помощь врачи аллергологического отделения УЗ «Витебская областная клиническая больница» и врачи-аллергологи г. Витебска и Витебской области, сотрудники научно-исследовательской лаборатории УО «Витебский государственный медицинский университет», сотрудники иммунологической лаборатории УЗ «Витебская областная клиническая больница», за что соискатель выражает им искреннюю благодарность.

Апробация результатов диссертации

Результаты исследования и основные положения диссертации доложены и обсуждены на:

- XI, XIII международных научно-практических конференциях «Студенческая медицинская наука XXI века» (2011, 2013);
- 67-ой, 68-ой, 69-ой научных сессиях сотрудников Витебского государственного университета (Витебск, 2012, 2013, 2014);
- Международной научно-практической конференции «Аллергические и иммунологические заболевания в практической медицине и Вооруженных силах Республики Беларусь» (Минск, 2012);
- 65-й, 66-й итоговых научно-практических конференциях студентов и молодых ученых «Актуальные вопросы современной медицины и фармации» (Витебск, 2013, 2014);
- Международном конгрессе по Аллергии и Астме «EAACI –WAO World Allergy & Asthma Congress» (Милан, 2013);
- Всероссийской конференции с международным участием «Молодые ученые – медицине» (Самара, 2013);
- Международной научно-практической конференции «Медицинская наука: достижения и перспективы» (Барнаул, 2014).

Опубликованность результатов диссертации

По материалам диссертационной работы лично и в соавторстве опубликована 21 научная работа (7,03 авторских листа), в том числе 8 статей в научных журналах, входящих в перечень ВАК Республики Беларусь, объемом 5,38 авторских листа, 13 работ в сборниках научных трудов, материалов конференций и съездов, объемом 1,65 авторских листа, 1 инструкция по применению, утвержденная Министерством здравоохранения Республики Беларусь, объемом 0,2 авторских листа.

Структура и объем диссертации

Работа изложена на 154 страницах компьютерного текста, состоит из введения, общей характеристики работы, 5 глав, заключения, библиографического списка, содержащего список использованных источников и список публикаций соискателя, приложений. В диссертации 39 таблиц и 20 рисунков, которые занимают 30 страниц. Библиографический список включает 199 источников (из них 109 русскоязычных работ и 69 зарубежных), 21 публикацию соискателя и занимает 16 страниц. Раздел «Приложения» содержит: копию инструкции по применению ««Аутосерогистаминотерапия аллергических заболеваний» № 047-0614, утвержденную Министерством здравоохранения Республики Беларусь 17.10.14 г., 13 копий актов о практическом использовании и внедрении результатов исследования.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Дизайн исследования и краткая характеристика пациентов

На первом этапе исследования был осуществлен когортный скрининг 220 пациентов с пыльцевой аллергией, обратившихся за специализированной аллергологической помощью в лечебные учреждения г. Витебска и Витебской области в 2009-2013 гг. На втором этапе был разработан альтернативный метод иммунотерапии – *аутосерогистаминотерапия*, в основе которого лежит способ лечения аллергических заболеваний аутосывороткой пациента. Для усиления десенсибилизирующего эффекта к ней добавляли 0,1% раствор гистамина дигидрохлорида (конечная концентрация 0,01%). Полученную смесь вводили внутрикожно, ежедневно, в нарастающей дозировке в течение 14 дней. Лечение начинали за 2 недели начала сезона палинации. После окончания основного курса, в случае отсутствия обострения, вводили поддерживающую дозу аутосыворотки с гистамином внутрикожно 1 раз в 3 недели вплоть до начала сезона палинации.

В клиническое проспективное сравнительное контролируемое исследование эффективности АСГТ, АСТ и АСИТ в параллельных группах с ретроспективным сбором данных об оценке эффективности предыдущих курсов ФТ было включено 140 пациентов (мужчин - 39,3% (55/140), женщин - 60,7% (85/140) согласно критериям включения/исключения.

Критерии включения в исследование: возраст от 18 до 55 лет; верифицированный диагноз пыльцевой аллергии; длительность заболевания не менее 3 лет; использование только ФТ в 1-й сезон палинации; получение письменного информированного согласия пациента на добровольное участие в исследовании.

Критерии исключения: обострение хронических заболеваний; тяжелая сопутствующая соматическая патология; интеркуррентные инфекции; психические заболевания; беременность и лактация; проведение в 1-й сезон палинации курсов АСТ или АСИТ пыльцевыми аллергенами.

База исследования: аллергологическое отделение УЗ «Витебская областная клиническая больница». Длительность исследования составила 2,5 года и включала 2 сезона палинации. Проведение исследования одобрено комитетом по этике УЗ «Витебская областная клиническая больница» (протокол №9 от 12.12.11 г.).

В зависимости от планируемого метода иммунотерапии пыльцевой аллергии, были сформированы следующие группы: 1-я группа (АСГТ) – пациенты, пролеченные предсезонно аутосывороткой с гистамином (n=34); 2-я группа (АСТ) - пролеченные предсезонно аутосывороткой (n=55); 3-я группа (АСИТ) - пролеченные пыльцевыми аллергенами, которые вводили подкожно, по стандартной методике, предсезонно, в течение $6,1 \pm 1,2$ месяцев (n=51). В первый

сезон палинации, предшествующий применению АСГТ, АСТ или АСИТ, пациенты всех групп получали только ФТ, во второй сезон палинации – иммунотерапию, согласно рандомизации в группы.

Группы пациентов были сопоставимы по полу, возрасту, длительности заболевания, клиническим проявлениям пыльцевой аллергии.

Эффективность проведенной иммунотерапии сравнивали с ФТ, которую пациенты получали в 1-й сезон наблюдения. Сравнение эффективности иммунотерапии между группами проводили во 2-й сезон наблюдения.

Первичные критерии эффективности лечения:

1. Симптомы и степень тяжести риноконъюнктивита (оценка по шкале T5SS (Total 5 Symptom Score)).
2. Уровень контроля пыльцевой БА (оценка по опроснику АСТ-тест (Asthma Control Test)).
3. Анализ потребности в ЛС (по разработанным нами опросникам и дневникам самонаблюдения пациентов).

Вторичные критерии эффективности лечения:

1. Качество жизни пациентов с риноконъюнктивальными проявлениями пыльцевой аллергии (оценка по адаптированному модифицированному опроснику RQLQ (Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire)).
2. Оценка эффективности проведенной иммунотерапии по мнению врача и пациента (по 4-х балльной шкале (А.Д. Адо, 1976)).
3. Длительность периода обострения оценивалась при анализе дневников самонаблюдения путем подсчета числа дней, в которые пациенты отмечали наличие клинических проявлений пыльцевой аллергии.

Всем пациентам проведено *общеклиническое и физикальное обследование*, исследование *функции внешнего дыхания* методом спирометрии (спирометр МАС-2, РБ). *Аллергологическое исследование* включало скарификационные, внутрикожные, провокационные пробы с пыльцевыми и другими группами неинфекционных аллергенов (бытовые, эпидермальные, пищевые, лекарственные). *Иммунологическое исследование* включало определение содержания уровней IgA, IgM, IgG (г/л) (G. Manchini et. al. 1965). Концентрацию общего IgE (МЕ/мл) и уровни цитокинов INF- γ , IL-4, IL-10, TGF- β_1 в сыворотке крови пациентов определяли иммуноферментным методом с использованием фотометра универсального «Витязь Ф300» (Беларусь) и наборов производства «Вектор-Бест» (Россия).

Оценка безопасности и переносимости АСГТ проведена путем ежедневного протоколирования сведений о возможных побочных реакциях. Переносимость иммунотерапии оценивали как отличную (отсутствие системных и местных реакций, либо легкие местные реакции), хорошую (отсутствие системных реакций и/или легкие местные реакции, проходящие самостоятельно в течение 1-2 часов) и

удовлетворительную (отсутствие системных реакций и/или умеренные местные реакции, проходящие самостоятельно в течение суток), неудовлетворительную (выраженные местные реакции, требующие назначения ФТ и/или системные реакции).

Дополнительно изучена *экономическая эффективность АСГТ* с использованием методики расчетов эффективности медицинских технологий в здравоохранении (Минск, 2003).

Статистический анализ результатов исследования производился с использованием аналитических пакетов пакета прикладных программ «Statistica» (Version 10.0) и «Excel 2010». Для проверки нормальности распределения изучаемых признаков применялся тест Колмогорова-Смирнова. К количественным признакам, имеющим нормальное распределение, применяли параметрические методы и использовали t-критерий Стьюдента. Данные представлены в виде среднего значения (M), стандартного отклонения (S) для значений признаков, подчиняющихся нормальному распределению, и медианы Me (LQ; UQ) с интерквартильным размахом (25%-75%) – для не подчиняющихся нормальному распределению значений. Бинарные признаки представлены в виде процента и дроби. Достоверность различий сравниваемых показателей в зависимых группах определяли по критерию Вилкоксона. При сравнении 3-х несвязанных групп применялся ранговый тест Краскела – Уоллиса. Для выявления корреляционных взаимосвязей использовали метод ранговых корреляций Спирмена. Статистическую значимость частотных различий оценивали с использованием критерия МакНемара χ^2 либо критерия Фишера. Уровень достоверности нулевой гипотезы (p) для принятия решения о значимости полученных результатов статистической обработки во всех тестах был принят равным или менее 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Особенности формирования и клинические фенотипы пыльцевой аллергии у обследованных пациентов

По результатам проведенного скринингового обследования 220 пациентов с пыльцевой аллергией, было установлено, что у 68% (149/220) обследованных манифестация пыльцевой аллергии происходила в детском и подростковом возрасте. Выявлена корреляционная зависимость длительности заболевания с тяжестью течения ($r=0,6$, $p<0,05$), развитием пыльцевой астмы ($r=0,4$, $p<0,05$) и с частотой сенсibilизации к нескольким группам пыльцевых аллергенов ($r=0,4$, $p<0,05$). Наследственная отягощенность по аллергическим заболеваниям выявлена у 42,7% (94/220) обследованных, установлена корреляционная зависимость возникновения пыльцевой аллергии с наличием аллергических заболеваний у кровных родственников ($r=0,6$, $p<0,05$).

Анализ аллергологического исследования показал, что изолированная сенсibilизация только к пыльцевым аллергенам встречается у 20,5% (45/220) обследованных. Моносенсibilизация к одному виду пыльцы выявлена лишь у 14% (31/220), из них: к пыльце деревьев - у 25,8% (8/31), к пыльце луговых и злаковых трав - у 41,9% (13/31), к пыльце сорных и маревых трав - у 32,3% (10/31) обследованных. У 86% (189/220) пациентов была зафиксирована сенсibilизация более, чем к одной группе пыльцевых аллергенов, в том числе, у 58,2% (110/189) человек выявлена сенсibilизация ко всем группам пыльцевых аллергенов (деревья, луговые и злаковые травы, сложноцветные и маревые травы).

У 79,5% (175/220) пациентов выявлена дополнительно сенсibilизация к другим группам неинфекционных аллергенов и связанная с ней сопутствующая аллергопатология. Наиболее часто – у 73,1% (128/175) человек, поллиноз сочетался с круглогодичным аллергическим ринитом (сенсibilизацией к бытовым и эпидермальным аллергенам). Треть пациентов - 32,6% (57/175) имели сочетание поллиноза и атопической бытовой БА. Перекрестная пищевая аллергия на продукты растительного происхождения наблюдалась у 25,7% (45/175) обследованных. У 14,3% (25/175) пациентов выявлена сенсibilизация к продуктам животного происхождения. У 16,6% (29/175) обследованных в качестве сопутствующей аллергопатологии встречалась лекарственная аллергия.

На основании клинико-anamnestического и аллергологического обследования определены следующие клинические фенотипы пыльцевой аллергии: сезонный аллергический ринит и конъюнктивит – у 100% (220/220) пациентов, в том числе, в сочетании с пыльцевой БА – у 31,3% (69/220), с крапивницей – у 7,3% (16/220), с ангионевротическим отеком (отеком Квинке) – у 2,8% (6/220), с атопическим дерматитом – у 2,8% (6/220), с пыльцевой интоксикацией – у 1,8% (4/220) обследованных.

Клинико-иммунологическая эффективность аутосерогистаминотерапии при лечении пыльцевой аллергии

После предсезонного курса АСГТ отмечено снижение суммарного индекса симптомов *риноконъюнктивита* с 13,0 (10,0; 14,0) баллов (1-й сезон наблюдения) до 7,5 (5,0; 10,0) баллов (2-й сезон наблюдения) ($p < 0,001$).

До проведения АСГТ, у 80% (12/15) пациентов наблюдались случаи неконтролируемого течения *пыльцевой астмы*. После лечения симптомы БА снизились у 86,7% пациентов (13/15), у 1 пациента (1/15, 6,6%) достигнут полный контроль над симптомами БА. Общий балл теста АСТ-теста до лечения составил 17,0 (14,0; 19,0) баллов, после - 21,0 (20,0; 22,0) балл ($p < 0,001$).

Полученные данные подтверждают более выраженное влияние АСГТ на симптомы ринит и конъюнктивита и пыльцевой БА по сравнению с фармакотерапией, которую пациенты получали в 1-й сезон палинации.

Суммарная *потребность в ЛС* после курса предсезонной АСГТ снизилась на 34 % ($p < 0,05$). В 1-й сезон палинации 35,4% (12/34) пациентов в период обострения использовали 4 ЛС, в то время, как во 2-й сезон палинации таких пациентов было существенно меньше - 5,9% (2/34) ($p < 0,01$), 1 человек (2,9%) после проведенной иммунотерапии не использовал ЛС.

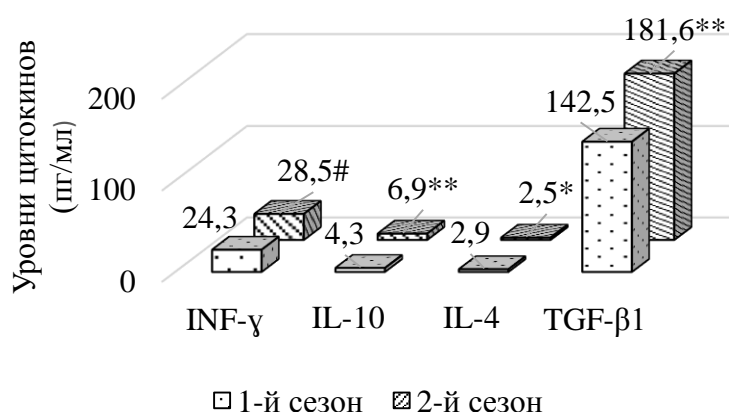
Эффективность АСГТ по мнению пациента и врача. По сравнению с ФТ, после АСГТ, на 6% увеличилось число пациентов с отличным эффектом лечения (1/34, 2,9% до и 3/34, 8,9% после) и на 52,8% с хорошим (7/34, 20,7% до и 25/34, 73,5% после) ($p < 0,001$), на 55,9% снизилось с удовлетворительным (25/34, 73,5% до и 6/34, 17,6% после) ($p < 0,001$). Негативных эффектов терапии не было. Мнения врача и пациента в нашем исследовании совпадали.

Показатели КЖ. После проведенной АСГТ общий суммарный балл шкалы RQLQ снизился с 42,0 (35,0; 52,0) баллов в 1-й сезон наблюдения, до 20,5 (13,0; 28,0) баллов во 2-й сезон наблюдения ($p < 0,001$). Установлена корреляционная зависимость между улучшением КЖ пациентов после АСГТ и снижением выраженности риноконъюнктивальных проявлений ($r = -0,4$, $p < 0,05$).

Длительность обострения после использования АСГТ уменьшилась в среднем на 17,1 дней - с $87,5 \pm 54,4$ до $70,4 \pm 48,8$ дней ($p < 0,001$).

Анализ *динамики иммунологических показателей* выявил снижение уровня общего IgE в сыворотке крови пациентов после АСГТ ($p < 0,001$), что может быть подтверждением ее десенсибилизирующего эффекта.

Установлено, что проведение АСГТ приводит к увеличению уровней INF- γ ($p < 0,01$), IL-10 ($p < 0,001$), и TGF- β_1 ($p < 0,001$) и снижению уровня IL-4 ($p < 0,05$), что может свидетельствовать о снижении активности Th-2-лимфоцитов и сдвиге соотношения Th1/Th2 в сторону Th1, стимулирующих преимущественно клеточное звено системы иммунитета (рисунок 1).



Примечание – * $p < 0,05$; # - $p < 0,01$; ** - $p < 0,001$ в сравнении с 1-м сезоном наблюдения.

Рисунок 1. - Динамика уровней цитокинов при лечении поллинозов с использованием АСГТ

Безопасность и переносимость АСГТ были высокими, т.к. при ее проведении системных реакций и обострений симптомов пыльцевой аллергии зарегистрировано не было, что позволяет широко использовать данный метод для иммунотерапии поллинозов в амбулаторной практике. 88,2% (30/34) пациентов оценили переносимость АСГТ как отличную или хорошую.

Общая удельная экономия, полученная от использования АСГТ на одного пациента, составила 149,7 у.е. (1.282.929 белорусских рублей) в год. Коэффициент эффективности затрат при использовании АСГТ составил 0,29 у.е. (2.485 белорусских рублей).

Сравнительная клиничко-иммунологическая эффективность АСГТ с АСТ и АСИТ при пыльцевой аллергии

Сравнительный анализ динамики симптомов *риноконъюнктивита* при иммунотерапии пыльцевой аллергии различными методами показал, что эффекты лечения АСГТ, АСТ и АСИТ были сопоставимы и не имели различий ($p > 0,05$). При сравнении АСТ и АСИТ выявлены различия по таким критериям, как заложенность носа ($p = 0,012$) и общий суммарный балл симптомов риноконъюнктивита ($p = 0,028$) в пользу АСИТ, что может свидетельствовать о более выраженном влиянии АСИТ на данные симптомы заболевания.

Уровень контроля симптомов *пыльцевой астмы* был сопоставим в группах АСГТ, АСТ и АСИТ ($p > 0,05$). Выявлено различие между группами АСТ и АСИТ по общему суммарному баллу АСТ-теста ($p = 0,019$) и числу пациентов с частичным уровнем контроля пыльцевой БА ($p = 0,024$) в пользу АСИТ, свидетельствующие о более выраженном влиянии данного метода на симптомы пыльцевой астмы.

После проведенного лечения пыльцевой аллергии различными методами, не выявлено различий *уровней IgA, IgM, IgG* между группами ($p > 0,05$), однако, анализ динамики уровня *общего IgE* в сыворотке крови пациентов выявил различия между группам АСГТ и АСТ ($p = 0,015$), АСГТ и АСИТ ($p = 0,012$), свидетельствующие о десенсибилизирующем эффекте АСГТ.

Сравнительной анализ динамики *цитокинов* не выявил различий уровней *INF- γ* и *IL-4* в группах ($H(df) = 0,3, p = 0,811$ и $H(df) = 1,5, p = 0,465$ соответственно), однако, установлены различия уровней *IL-10* и *TGF- β_1* между группами АСТ и АСИТ в пользу АСИТ ($p = 0,047$ и $p = 0,039$ соответственно).

У пациентов с *моновалентной сенсibilизацией* к группе пыльцевых аллергенов только после АСИТ выявлено изменение уровней всех исследованных цитокинов: повышение уровней *INF- γ* (с 20,8 (8,5; 9,5) до 41,1 (23,8; 52,2) пг/мл, ($p < 0,01$)), *IL-10* (с 5,4 (2,7; 6,1) до 9,0 (5,4; 20,0) пг/мл, ($p < 0,05$)), *TGF- β_1* (с 145,7 (123,6; 236,3) до 224,6 (155,8; 266,3) пг/мл, ($p < 0,01$)), и снижение уровня *IL-4* (с 2,9 (2,6; 3,2) до 2,2 (2,0; 2,2) пг/мл, ($p < 0,01$)), что свидетельствует о предпочтительном использовании данного метода лечения у этой категории пациентов.

У пациентов с *поливалентной сенсibilизацией* к пыльцевым и другим группам неинфекционных аллергенов наблюдалась положительная динамика уровней всех исследуемых цитокинов при использовании как АСГТ, так и АСТ и АСИТ (таблица 1).

Таблица 1. - Динамика уровней цитокинов у пациентов с моно- и поливалентной сенсibilизацией при терапии поллинозов различными методами

1-я группа (АСГТ), n=34		2-я группа (АСТ), n=55		3-я группа (АСИТ), n=51	
моносенси-билизация	полисенси-билизация	моносенси-билизация	полисенси-билизация	моносенси-билизация	полисенси-билизация
↑INF-γ	↑INF-γ#	↑INF-γ	↑INF-γ#	↑INF-γ**	↑INF-γ*
↑IL-10	↑IL-10#	↑IL-10	↑IL-10*	↑IL-10*	↑IL-10#
↓IL-4	↓IL-4*	↓IL-4	↓IL-4#	↓IL-4#	↓IL-4*
↑TGF-β ₁	↑TGF-β ₁ #	↑TGF-β ₁	↑TGF-β ₁ #	↑TGF-β ₁ #	↑TGF-β ₁ **

Примечание – * - p<0,05; # - p<0,01; ** - p<0,001 в сравнении с 1-м сезоном наблюдения.

Полученные результаты позволяют предположить, что использование АСГТ и АСТ более эффективно у пациентов, имеющих сенсibilизацию не только к пыльцевым, но и к другим группам неинфекционных аллергенов.

Выявленная динамика уровней исследованных цитокинов в сыворотке крови пациентов при использовании как АСГТ, так АСТ и АСИТ свидетельствует об иммуномодулирующем действии этих методов иммунотерапии на клетки системы иммунитета, а именно: они приводят показатели цитокинов к среднепопуляционным значениям здорового человека, повышая исходно сниженные показатели, и, снижая исходно повышенные.

С учетом выявленных иммунологических изменений установлено, что у пациентов с моновалентной сенсibilизацией к пыльцевым аллергенам наиболее эффективно проведение курсов АСИТ, при лечении пациентов с поливалентной сенсibilизацией к пыльцевым и другим группам неинфекционных аллергенов, предпочтение следует отдавать АСГТ. При наличии противопоказаний для проведения АСГТ (гиперчувствительность, выраженная артериальная гипер- или гипотензия, кровотечения, нарушение менструальной функции и др.), с учетом сопоставимой эффективности АСГТ и АСТ, следует использовать АСТ. Параллельно, при любом виде иммунотерапии, для усиления эффектов лечения, допустимо использование в периоде обострения по потребности симптоматической ФТ. Пациентам, которым по каким-либо причинам не проводилась иммунотерапия, в период обострения, по показаниям, следует использовать ФТ, также, как и тем, у которых иммунотерапия оказалась недостаточно эффективной.

Сравнительная безопасность АСГТ, АСТ и АСИТ у пациентов с пыльцевой аллергией

В группе АСГТ, у 97% (33/34) пациентов наблюдались местные реакции в виде зуда либо гиперемии или инфильтрата. Данная реакция относилась к категории легких, была прогнозируемой и связана с добавлением к аутосыворотке гистамина, который вызывает местную реакцию при внутрикожном введении.

В группе АСТ, после внутрикожного введения аутосыворотки, местные реакции наблюдались у 90,9% (50/55) пациентов, также были легкими, проходили самостоятельно в течение 1-2 часов и не требовали использования ЛС.

У 54,9% (28/51) пациентов группы АСИТ местные реакции проявлялись при введении аллергена, начиная с 10^{-3} разведения, проходили у большинства (37/51, 72,5%) самостоятельно в течение 1-2 часов, относились к категории легких. У 25,5% (13/51) пациентов были зарегистрированы умеренные местные реакции, потребовавшие использования антигистаминных ЛС, 2% (1/51) пациентов для купирования побочных реакций применяли системные ГКС. Системные реакции, потребовавшие назначения дополнительных ЛС, были зарегистрированы только в группе АСИТ у 11,8% (6/51) пациентов, относились к категории слабых или умеренно выраженных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основные научные результаты диссертации

Совокупность результатов, полученных в ходе проведенных исследований, дают основание сделать следующие выводы:

1. Установлены факторы, влияющие на течение пыльцевой аллергии и определяющие эффективность проводимой терапии, а именно: взаимосвязь возникновения пыльцевой аллергии с наличием аллергических заболеваний у кровных родственников ($r=0,6$, $p<0,05$) в 42,7% (94/220) случаев, манифестация заболевания в детском и подростковом возрасте у 68% (149/220) пациентов, утяжеление заболевания по мере его продолжительности ($r=0,6$, $p<0,05$), развитие сенсibilизации более, чем к одной группе пыльцевых аллергенов ($r=0,4$, $p<0,05$) у 86% (189/220) обследованных и наличие сенсibilизации к другим группам неинфекционных аллергенов (бытовым, эпидермальным, пищевым, лекарственным) в 79,5% (175/220) случаев [1, 2, 9, 10, 11, 13].

2. Выявлена гетерогенность и частота встречаемости различных клинических фенотипов пыльцевой аллергии: сочетание сезонного аллергического ринита и конъюнктивита – у всех обследованных (100%, $n=220$), комбинация сезонного аллергического риноконъюнктивита с пыльцевой БА – у 31,3% (69/220), с крапивницей – у 7,3% (16/220), с крапивницей и ангионевротическим отеком (отеком Квинке) – у 2,8% (6/220), с атопическим дерматитом - у 2,8% (6/220), с

пыльцевой интоксикацией – у 1,8% (4/220) обследованных; сочетание поллиноза с круглогодичным аллергическим ринитом – у 73,1% (128/175); поллиноза, круглогодичного ринита и бытовой БА – у 32,6% (75/175) обследованных [1, 2, 10].

3. Впервые разработан и апробирован метод АСГТ для предсезонной профилактики пыльцевой аллергии. Его использование приводит к снижению симптомов риноконъюнктивита ($p < 0,001$) и пыльцевой БА ($p < 0,001$), потребности пациентов в симптоматических ЛС на 34% ($p < 0,05$), улучшению КЖ ($r = -0,6$, $p < 0,05$), снижению сыворотке крови пациентов уровня общего IgE ($p < 0,001$), увеличению уровней INF- γ ($p < 0,01$), IL-10 ($p < 0,001$), TGF- β_1 ($p < 0,001$) и снижению уровня IL-4 ($p < 0,05$), способствуя переключению иммунного ответа с Th-2 типа на Th-1 тип [5, 6, 7, 12, 18, 19, 20, 21, 22, 23].

4. Установлено, что эффективность АСГТ была сопоставима с АСТ и АСИТ ($p > 0,05$), однако АСИТ в большей степени влияла на симптомы сезонного аллергического ринита ($p = 0,028$) и пыльцевой астмы ($p = 0,019$), чем АСТ [3, 4, 7, 14, 15, 16, 17, 18, 19].

5. Установлено, что различные методы иммунотерапии оказывают корригирующее воздействие на показатели системы иммунитета, нормализуя цитокиновый статус, исходно сниженные показатели увеличивая, исходно повышенные – снижая. Уровень общего IgE в сыворотке пациентов после лечения снижается у пациентов, получавших АСГТ и АСИТ, причем, наиболее выраженное снижение выявлено после АСГТ ($p < 0,001$). После проведения иммунотерапии выявлены различия уровня общего IgE между группами АСГТ и АСТ ($p = 0,015$), АСГТ и АСИТ ($p = 0,012$) в пользу АСГТ, что свидетельствует о десенсибилизирующем эффекте АСГТ. Установлено отсутствие различий динамики уровней INF- γ и IL-4 среди пациентов, получавших АСГТ, АСТ и АСИТ ($p > 0,05$), и различия динамики уровней IL-10 и TGF- β_1 среди пациентов, получавших АСТ и АСИТ в пользу АСИТ ($p = 0,047$ и $p = 0,039$ соответственно) [5, 7].

6. У пациентов с моновалентной сенсibilизацией, после проведенной терапии с использованием АСИТ, наряду с клиническими эффектами (снижение симптомов риноконъюнктивита, повышение уровня контроля над симптомами пыльцевой БА, улучшением КЖ) выявлено изменение уровней цитокинов: повышение уровней INF- γ ($p < 0,01$), IL-10 ($p < 0,05$), TGF- β_1 ($p < 0,01$) и снижение уровня IL-4 ($p < 0,01$), что свидетельствует о предпочтительном использовании данной иммунотерапии у этой категории пациентов. У пациентов с поливалентной сенсibilизацией АСИТ не имела преимуществ по этим показателям [5, 7].

7. Впервые, на основании особенностей спектра сенсibilизации пациентов и клинiко-иммунологической эффективности, сформулированы показания для АСГТ, АСТ и АСИТ, разработан алгоритм выбора индивидуальной иммунотерапии при пыльцевой аллергии: у пациентов, сенсibilизированных

только к пыльцевым аллергенам, показано проведение курсов АСИТ, при поливалентной сенсibilизации к пыльцевым и другим группам неинфекционных аллергенов, предпочтение следует отдавать АСГТ и АСТ. При наличии противопоказаний для АСГТ показано использование АСТ. Пациентам, которым по каким-либо причинам не проводилась иммунотерапия, в период обострения, по показаниям, следует использовать ФТ, также, как и тем, у которых иммунотерапия оказалась недостаточно эффективной. Схема дифференцированного подхода к терапии пыльцевой аллергии в зависимости от спектра сенсibilизации позволяет повысить эффективность проводимых терапевтических мероприятий, персонализировать лечение пациентов с поллинозами, является экономически эффективной, а выявленная высокая безопасность, отсутствие системных реакций и хорошая переносимость позволяет широко использовать эти методы иммунотерапии для лечения пыльцевой аллергии в амбулаторных условиях [5, 7, 8].

Рекомендации по практическому использованию результатов

1. Предложен метод иммунопрофилактики обострений поллинозов согласно разработанной и утвержденной МЗ РБ инструкции по применению: «Аутосерогистаминотерапия аллергических заболеваний» [22].

2. Аутосерогистаминотерапия как метод предсезонной профилактики поллинозов впервые апробирована и внедрена в клиническую практику аллергологического отделения УЗ «Витебская областная клиническая больница». Данные клинического исследования рекомендуется использовать аллергологам-иммунологам специализированных отделений и кабинетов как эффективный и безопасный метод.

3. С учетом установленных клинико-иммунологических особенностей течения пыльцевой аллергии (полисенсibilизация к аллергенам других групп, наличие сопутствующих аллергических заболеваний, разнонаправленная динамика уровней цитокинов при различных методах иммунотерапии и отсутствие таковой при фармакотерапии), при назначении терапии данного заболевания целесообразно применение разработанного дифференцированного подхода.

4. Разработан алгоритм выбора индивидуальной терапии при пыльцевой аллергии в зависимости от спектра сенсibilизации пациента. При выявлении изолированной сенсibilизации только к пыльцевым аллергенам, предпочтительным методом лечения является АСИТ причинно-значимыми пыльцевыми аллергенами. При выявлении поливалентной сенсibilизации к пыльцевым и другим группам неинфекционных аллергенов, с учетом сопоставимости клинико-иммунологических эффектов АСИТ и АСГТ, предпочтение следует отдавать аутосерогистаминотерапии как более безопасному и удобному методу иммунотерапии. При наличии противопоказаний для АСГТ, у

пациентов с поливалентной сенсibilизацией показано использование АСТ. Данная схема лечения позволяет повысить эффективность проводимых терапевтических мероприятий и персонифицировать подход к терапии поллинозов с учетом спектра сенсibilизации к аллергенам.

5. При любом виде иммунотерапии поллинозов и пылевой БА, для усиления эффектов лечения, допустимо использование в периоде обострения по потребности стандартной фармакотерапии.

Список публикаций соискателя

Статьи в рецензируемых научных журналах

1. Семенова, И. В. Структура заболеваемости поллинозом в Витебской области / И. В. Семенова, Л. Р. Выхристенко // Вестн. ВГМУ. – 2011. – Т. 10, № 2. – С. 113-119.

2. Семенова, И. В. Проблема пыльцевой аллергии в Беларуси / И. В. Семенова, Л. Р. Выхристенко // Мед. новости. – 2012. - № 5 (212). – С. 4-10.

3. Семенова, И.В. Комплексная оценка клинической эффективности аллергенспецифической иммунотерапии при пыльцевой аллергии / И. В. Семенова, Л. Р. Выхристенко // Вестник ВГМУ. – 2014. – Т. 13. - № 1. – С. 91-97.

4. Семенова, И. В. Клиническая эффективность внутрикожной аутосеротерапии у пациентов с пыльцевой аллергией / И. В. Семенова, Л. Р. Выхристенко, Д. К. Новиков // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2014. – № 1. – С. 33–41.

5. Семенова, И. В. Эффективность аутосерогистаминотерапии при лечении поллинозов / И. В. Семенова, Л. Р. Выхристенко, Д. К. Новиков // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2014. – № 2. – С. 9–18.

6. Семенова, И. В. Качество жизни пациентов с поллинозом / И. В. Семенова, Л. Р. Выхристенко / Мед. новости. – 2014. – №9. – С. 83–86.

7. Семенова, И. В. Оценка эффективности аллергенспецифической иммунотерапии и аутосерогистаминотерапии при поллинозах и пыльцевой бронхиальной астме / И. В. Семенова, Л. Р. Выхристенко, Д. К. Новиков // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2014. – № 3. – С. 29-38.

8. Семенова, И. В. Оценка экономической эффективности аутосерогистаминотерапии при лечении пыльцевой аллергии / И. В. Семенова // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2014. – № 3. – С. 39-44.

Статьи и тезисы в научных сборниках и материалах конференций

9. Семенова, И. В. Организация аллергологической помощи взрослому населению Витебской области в УЗ «ВОДЦ» / И. В. Семенова, Г. А. Луговцова // Современные диагностические технологии, внедрение в практику : сб. матер., посвященный 15-летию Витебского областного диагностического центра, Витебск, 2010 г. / редкол. : А. В. Орехва [и др.]. – Витебск, 2010. - С. 216-218.

10. Семенова, И. В. Особенности сезонного аллергического риноконъюнктивита у жителей Витебской области Республики Беларусь / И. В. Семенова, Л. Р. Выхристенко // Студенческая медицинская наука XXI века :

материалы XI междунар. науч.-практ. конф., Витебск, 3-4 нояб. 2011 г. / Вит. гос. ун-т ; редкол. : С. А. Сушков [и др.] – Витебск, 2011. – С. 103.

11. Семенова, И. В. Сопутствующая аллергопатология у больных поллинозом / И. В. Семенова, Л. Р. Выхристенко // Достижения фундам., клин. медицины и фармации: материалы 67-ой науч. сессии ун-та, Витебск, 2-3 февр. 2012 г. / Вит. гос. ун-т ; редкол. : В. П. Дейкало [и др.]. – Витебск, 2012. – С. 221-222.

12. Семенова, И. В. Качество жизни пациентов, страдающих поллинозом / И. В. Семенова, Л. Р. Выхристенко // Аллергические и иммунологические заболевания в практической медицине и Вооруженных силах Респ. Беларусь : материалы междунар. науч.-практ. конф., Минск, 3-4 мая 2012 г. / под общ. ред. В. А. Жарина, С. В. Федоровича. – Минск : Право и экономика, 2012. – С. 52-54.

13. Семенова, И. В. Этиологическая структура поллинозов в Витебской области / И. В. Семенова, Л. Р. Выхристенко // Достижения фундам., клин. медицины и фармации : материалы 68-ой науч. сессии ун-та, Витебск, 1-2 февр. 2013 г. / Вит. гос. ун-т ; редкол. : В. П. Дейкало [и др.]. – Витебск, 2013. – С. 228-229.

14. Семенова, И. В. Неспецифическая иммунотерапия в предсезонной профилактике обострений поллинозов / И. В. Семенова, Л. Р. Выхристенко // Актуальные вопросы современной медицины и фармации : итоги 65-й итоговой науч.-практ. конф. студентов и молодых ученых, Витебск, 24-25 апр. 2013 г. Вит. гос. ун-т ; редкол. : С. А. Сушков [и др.]. – Витебск, 2013. – С. 275.

15. Novicau, D. Allergen-specific immunotherapy in patients with atopic bronchial asthma are used in various ways / D. Novicau, L. Vykhrystsenka, A. Smirnova, P. Novicau, U. Yanchanka, I. Siamionava // Allergy: special issue: abstracts from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and World Allergy Organization World Allergy and Asthma Congress, 22-26 June 2013, Milan, Italy. – 2013. – Vol. 68, iss. 97. – P. 387–388.

16. Семенова, И. В. Внутрикожная аутосеротерапия как метод неспецифического лечения поллинозов / И. В. Семенова // Аспирантские чтения - 2013: материалы докл. Всерос. конф. «Молодые ученые – медицине», Самара, 23 окт. 2013 г. / СамГМУ ; редкол. : Г. П. Котельников [и др.]. - Самара, 2013. – С.158-161.

17. Семенова, И. В. Оценка эффективности внутрикожной аутосеротерапии в неспецифическом лечении сезонных аллергических риноконъюнктивитов / И. В. Семенова, Л. Р. Выхристенко // Студенческая медицинская наука XXI века: материалы XIII междунар. конф., Витебск, 14-15 нояб. 2013 г. / Вит. гос. ун-т ; редкол. : С. А. Сушков [и др.] – Витебск, 2013. – С. 147-149.

18. Семенова, И. В., Динамика риноконъюнктивальных проявлений у пациентов с поллинозом в зависимости от проводимой терапии / И. В. Семенова, Л. Р. Выхристенко // Достижения фундам., клин. медицины и фармации : материалы

69-ой науч. сессии ун-та, Витебск, 30-31 янв. 2014 г. / Вит. гос. ун-т ; редкол. : В. П. Дейкало [и др.]. – Витебск, 2014. – С. 98-100.

19. Семенова, И. В. Аллерговакцинация и аутосерогистаминотерапия при поллинозах / И. В. Семенова // Медицинская наука: достижения и перспективы : сб. науч. тр. / материалы междунар. науч.-практ. конф., Барнаул, 15 июля. 2014 г. / М. : ООО «МИА-МЕД». – Барнаул, 2014. – С. 97-102.

20. Семенова, И. В. Аутосерогистаминотерапия в лечении поллинозов / И. В. Семенова, Л. Р. Выхристенко // Актуальные вопросы современной медицины и фармации : итоги 66-й итоговой науч.-практ. конф. студентов и молодых ученых, Витебск, 17-18 апр. 2014 г. / Вит. гос. ун-т ; редкол. : С. А. Сушков [и др.]. – Витебск, 2014. – С. 349-351.

21. Семенова, И. В. Клиническая эффективность аутосерогистаминотерапии при лечении пыльцевой бронхиальной астмы / И. В. Семенова, Л. Р. Выхристенко, О. В. Смирнова // XXIV Национальный Конгресс по болезням органов дыхания : сб. ст. / Рос. респираторное общество ФГБУ НИИ Пульмонологии ФМБА России под ред. А. Г. Чучалина. – Москва, 2014. – С. 133-134.

Инструкция по применению

22. Аутосерогистаминотерапия аллергических заболеваний : инструкция по применению №047-0614; утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 17.10.14 / Витебск гос. мед. ун-т ; сост. : Д. К. Новиков, П. Д. Новиков, О. В. Смирнова, И. В. Семенова, О. Г. Величинская. – Витебск, 2014. – 7 с.

Заявка на патент

23. Способ биотерапии аллергических заболеваний : заявка на изобретение Респ. Беларусь, МПК А 61В17/00 / Д. К. Новиков, П. Д. Новиков, Н. Д. Титова, Л. Р. Выхристенко, О. В. Смирнова, И. В. Семенова ; заявитель УО «Витебский государственный медицинский университет». - № а 20130335 ; заявл. 18.03.2013 ; дата публ. : 30.10.2014.

РЕЗЮМЕ

Семенова Ирина Валентиновна

Аутосерогистаминотерапия пациентов с поллинозами и пыльцевой бронхиальной астмой.

Ключевые слова: поллиноз, аутосерогистаминотерапия, аутосеротерапия, аллергенспецифическая иммунотерапия, сенсibilизация, критерии эффективности.

Цель исследования: разработать метод аутосерогистаминотерапии и оценить его клинико-иммунологическую эффективность и безопасность в сравнении с аутосеротерапией и подкожной аллергенспецифической иммунотерапией при пыльцевой аллергии.

Методы исследования: клинические и лабораторные, инструментальные, иммунологические, статистические, анкетирование.

Полученные результаты и их научная новизна

Выявлена гетерогенность и частота встречаемости различных клинических фенотипов поллинозов у обследованных пациентов. Установлено нарастание тяжести течения заболевания и развитие одновременной сенсibilизации более, чем к одной группе пыльцевых аллергенов по мере увеличения длительности болезни. Доказано, что для пациентов с поллинозом характерна сенсibilизация одновременно к нескольким группам пыльцевых аллергенов, а также наличие сенсibilизации к другим группам неинфекционных аллергенов.

Впервые разработан и апробирован метод аутосерогистаминотерапии для предсезонной профилактики пыльцевой аллергии, который снижал симптомы риноконъюнктивита и пыльцевой бронхиальной астмы, потребность пациентов в симптоматических лекарственных средствах, улучшал качество жизни, снижал уровень в сыворотке крови IgE, способствовал переключению иммунного ответа с Th-2 типа на Th-1 тип, увеличивая уровни INF- γ , IL-10, TGF- β_1 и снижая уровень IL-4.

Проведен сравнительный анализ клинико-иммунологической эффективности разработанного метода с аутосеротерапией и подкожной аллергенспецифической иммунотерапией. На основании полученных результатов разработан и внедрен в практическое здравоохранение алгоритм отбора пациентов с пыльцевой аллергией для лечения тем или иным методом в зависимости от спектра сенсibilизации и клинических показаний.

Область применения: аллергология, иммунология.

РЭЗІЮМЭ

Сямёнава Ірына Валянцінаўна Аутасерагістамінатэрапія пацыентаў з палінозамі і пылковай бранхіяльнай астмай.

Ключавыя словы: паліноз, аутасерагістамінатэрапія, аутасератэрапія, алергенспеціфічная імунатэрапія, сенсібілізацыя, крытэрыі эфектыўнасці.

Мэта даследавання: распрацаваць метады аутасерагістамінатэрапіі і ацаніць яе клініка-імуналагічную эфектыўнасць і бяспеку ў параўнанні з аутасератэрапіяй і падскурнай алергенспеціфічнай імунатэрапіяй пры пылковай алергіі.

Метады даследавання: клінічныя і лабараторныя, інструментальныя, імуналагічныя, статыстычныя, анкетаванне.

Атрыманыя вынікі, іх навізна і ступень выкарыстання

Выяўлена гетэрагеннасць і частата сустрачаемасці розных клінічных фенатыпу палінозаў ў абследаваных пацыентаў. Устаноўлена нарастанне цяжару плыні захворвання і развіццё адначасовай сенсібілізацыі больш, чым да адной групы пылковых алергенаў па меры павелічэння працягласці хваробы. Даказана, што для пацыентаў з палінозамі характэрная сенсібілізацыя адначасова да некалькіх груп пылковых алергенаў, а таксама наяўнасць сенсібілізацыі да іншых груп неінфекцыйных алергенаў.

Упершыню распрацаваны і апрабаваны метады аутасерагістамінатэрапіі для перадсезоннай прафілактыкі пылковай алергіі, які зніжаў сімптомы рынакан'юктывіта і пылковай бранхіяльнай астмы, патрэба пацыентаў у сымптаматычных лекавых сродках, паляпшаў якасць жыцця, зніжаў ўзровень у сыворотцы крыві IgE, спрыяў пераклучэнню імуннага адказу з Th-2 тыпу на Th -1 тып, павялічваючы ўзроўні INF- γ , IL-10, TGF- β_1 і зніжаючы ўзровень IL-4.

Праведзены параўнальны аналіз клініка-імуналагічнай эфектыўнасці распрацаванага метаду з аутасератэрапіяй і падскурнай алергенспеціфічнай імунатэрапіяй. На падставе атрыманых вынікаў распрацаваны і ўкаранены ў практычную ахову здароўя алгарытм адбору пацыентаў з пылковай алергіяй для лячэння тым ці іншым метадам у залежнасці ад спектру сенсібілізацыі і клінічных паказанняў.

Вобласць ужывання: алергалогія, імуналогія.

SUMMARY

Siamionava Iryna

Autoserogistaminotherapy patients with hay fever and pollen asthma.

Keywords: hay fever, autoserogistaminotherapy, autoserumtherapy, allergenimmunotherapy, sensitization, efficiency criteria.

Objective: develop a method of autoserogistaminotherapy and evaluate its clinical and immunological efficacy and safety compared to autoserumtherapy and subcutaneous allergen immunotherapy in pollen allergy.

Methods: clinical and laboratory, instrumental, immunological, statistical, questionnaire.

The obtained results and their scientific novelty:

Heterogeneity and the frequency of occurrence of different clinical phenotypes of hay fever patients studied. It was found an increase of severity of the disease and the simultaneous development of sensitization to more than one group of pollen allergens with increasing duration of the disease. It is proved that for patients with hay fever is characterized by sensitization to multiple groups of pollen allergens, as well as sensitization to other groups of non-infectious allergens.

For the first time developed and tested a method for pre-autoserogistaminotherapy prevention of pollen allergy, which reduces symptoms of rhinoconjunctivitis and pollen asthma, patients in need of symptomatic drugs, improve the quality of life, reduce the level of serum IgE, facilitated switching immune response from Th-2-type to Th -1 type, increasing levels of INF- γ , IL-10, TGF- β_1 and reducing the level of IL-4.

A comparative analysis of the clinical and immunological effectiveness of this method with autoserumtherapy and subcutaneous allergenimmunotherapy. Based on these results it was developed and implemented in practical health algorithm for selecting patients with pollen allergy for treatment by various methods, depending on the range of sensitization and clinical indications.

Application area: allergology, immunology.

СЕМЕНОВА
Ирина Валентиновна

**АУТОСЕРОГИСТАМИНОТЕРАПИЯ ПАЦИЕНТОВ С
ПОЛЛИНОЗАМИ И ПЫЛЬЦЕВОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ**

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

по специальности 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология

Подписано в печать 02.07.2015 г. Формат бумаги 64x84 1/16.

Бумага типографская № 2. Гарнитура Times New Roman.

Печ. л. 1,57 Уч. изд. л. 1,69 Тираж 100 экз. Заказ № 701

Издательство УО «Витебский государственный медицинский университет»

Лицензия ЛП №02330/453 от 30.12.2013.

Отпечатано на ризографе УО «Витебский государственный медицинский университет»
пр-т Фрунзе, 27, 210023, г. Витебск