

УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ  
«БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ»

УДК 616.2-056.3-085.37.032.313-036.8.1

**МАСЛОВА**  
**Людмила Вячеславовна**

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ И МЕХАНИЗМЫ СУБЛИНГВАЛЬНОЙ  
ИММУНОТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С АЛЛЕРГИЧЕСКИМИ  
ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ**

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук

по специальности 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология

Минск 2014

Работа выполнена в государственном учреждении образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования»

**Научный консультант:** **Титов Леонид Петрович**, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент НАН Беларуси, заведующий лабораторией клинической и экспериментальной микробиологии государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии»

**Официальные оппоненты:** **Федорович Сергей Владимирович**, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории комплексных проблем гигиены пищевых продуктов республиканского унитарного предприятия «Научно-практический центр гигиены»

**Ляликов Сергей Александрович**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой клинической лабораторной диагностики, аллергологии и иммунологии учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет»

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

**Оппонирующая организация:** государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии»

Защита диссертации состоится 23 декабря в 13.00 часов на заседании совета по защите диссертаций Д 03.18.04 при учреждении образования «Белорусский государственный медицинский университет» по адресу: 220116, Республика Беларусь, г. Минск, пр-т Дзержинского, 83, e-mail [rector@bsmu.by](mailto:rector@bsmu.by); телефон ученого секретаря (017) 272-55-98.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет»

Автореферат разослан «\_\_\_» ноября 2014 г

Ученый секретарь совета  
по защите диссертаций,  
кандидат медицинских наук, доцент



А.М. Дронина

## ВВЕДЕНИЕ

Аллергические заболевания во всем мире являются проблемой общественного здравоохранения. Только в Европе ими страдает более 150 миллионов человек (Papadopoulos N.G., 2012). Самыми частыми и тяжелыми проявлениями этой патологии являются такие респираторные болезни как аллергический ринит (АР) и бронхиальная астма (БА): до 30% европейцев страдает АР или конъюнктивитом, до 20% страдает БА (Bousquet J., 2010). Согласно оценкам ВОЗ, за последние 10 лет заболеваемость БА удвоилась. Во всем мире более 600 миллионов человек страдает АР, причем 200 миллионов из них – с сопутствующей БА и около 300 миллионов – БА (Canonica G.W., 2009).

Ведущей причиной роста заболеваемости БА и преобладания ее среднетяжелых и тяжелых форм является лидерство симптоматической фармакотерапии над патогенетической аллергенспецифической иммунотерапией (АСИТ). Только АСИТ обладает протективным действием, защищая в течение 10 лет пациента с АР от БА и после окончания лечения (Canonica G.W., 2009). Низкий удельный вес АСИТ в контроле над респираторной аллергией во многом обусловлен тем, что аллерговакцинация осуществляется подкожным методом, ограниченное число врачей аллергологов и аллергологических кабинетов не позволяет шире применять этот метод. Подкожный метод АСИТ предполагает проведение лечения только в условиях аллергологического кабинета или стационара. Решить проблему может помочь внедрение сублингвального метода АСИТ, не уступающего по эффективности подкожному, но гораздо более безопасному, проведение которого возможно пациентом самостоятельно в домашних условиях. Кроме того, учитывая, что одним из направлений современного здравоохранения и одной из задач, поставленных Министерством здравоохранения перед наукой и практикой, является создание стационарзамещающих технологий, является актуальным и своевременным создание амбулаторных режимов лечения, применяющихся без отрыва от производства. Однако механизмы действия и эффективность сублингвальной иммунотерапии (СЛИТ) остаются недостаточно изученными. Далеко не решенным остается и вопрос о проведении СЛИТ при сочетанных формах сенсibilизации и использовании для проведения иммунотерапии нескольких аллерговакцин в лечении одного больного. В то же время, большинство взрослых пациентов являются полисенсibilизированными. Кроме того, при обследовании и назначении специфической иммунотерапии не используется комплексный подход, включающий оценку жилищных условий пациента, микологическую безопасность среды обитания. Прогноз клинического

течения аллергических заболеваний дыхательных путей и степень ответа на проведение АСИТ зависят от генетических особенностей индивидуума и функционирования основных эффекторных клеток аллергического воспаления. В свою очередь, эти индивидуальные особенности могут быть связаны с различием в структуре генов регуляторных цитокинов, от которых во многом зависит активность аллергического воспаления (Akdis M., 2009). Медико-социальная значимость и недостаточная изученность механизмов действия и эффективности СЛИТ у пациентов с аллергическими заболеваниями дыхательных путей не вызывают сомнения в актуальности и высокой значимости решения данной проблемы для практического здравоохранения.

## **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

### **Связь работы с крупными научными программами и темами**

Диссертационная работа выполнена в рамках задания 01.07 «Выявить этиологически значимые грибковые аллергены среды жилых помещений и разработать методы профилактики вызванных ими атопических заболеваний дыхательных путей» отраслевой научно-технической программы «Здоровье и окружающая среда», утвержденной Государственным Центром регистрации НИР и ОКР, государственная регистрация № 20110048, срок выполнения – 2010–2012 гг. Тема диссертационной работы отвечает основным положениям программы «Укрепление здоровья и увеличение ожидаемой продолжительности жизни населения» Национальной программы демографической безопасности Республики Беларусь на 2007–2010 гг.

### **Цель и задачи исследования**

*Цель исследования:* разработать и внедрить инновационную комплексную технологию дифференцированной специфической сублингвальной иммунотерапии аллергических заболеваний дыхательных путей на основе изучения механизмов и эффективности ее действия.

*Задачи исследования:*

1. Проанализировать заболеваемость аллергическим ринитом и бронхиальной астмой в Республике Беларусь и выявить удельный вес аллергенспецифической иммунотерапии в контроле над респираторной аллергией.

2. Выявить этиологически значимые грибковые аллергены среды жилых помещений и разработать метод специфической алерговакцинации пациентов с респираторной грибковой аллергией и метод оценки риска

развития грибковой аллергии у лиц, проживающих в условиях грибковой контаминации.

3. Оценить специфический иммунный ответ на проведение сублингвальной иммунотерапии одной и двумя неродственными лечебными аллерговакцинами у пациентов с аллергическими заболеваниями дыхательных путей.

4. Оценить иммунологические механизмы сублингвальной иммунотерапии одной и двумя неродственными лечебными аллерговакцинами у пациентов с аллергическими заболеваниями дыхательных путей.

5. Провести типирование пациентов с аллергическими заболеваниями дыхательных путей для определения полиморфизмов генов ИЛ-4, ТФР-β, ИФН-γ и ИЛ-1РА.

6. Разработать и оценить эффективность комплексной технологии дифференцированной сублингвальной иммунотерапии аллергических заболеваний дыхательных путей.

**Объект исследования:** 90 пациентов, 60 из них – с клиническими симптомами респираторной аллергии (аллергическим ринитом, бронхиальной астмой), находившихся на амбулаторном лечении в аллергологических кабинетах г. Минска и 30 здоровых пациентов контрольной группы с отрицательными результатами аллергологического обследования *in vivo* и *in vitro*; а также 174 человека с подозрением на грибковую аллергию, проживающих в условиях воздействия сырости и плесени (по обращениям самих граждан и жилищно-коммунальных служб в лабораторию экспериментальной микологии и биоповреждений института микробиологии НАН Беларуси).

**Предмет исследования:** статистическая информация о результатах работы аллергологической службы в Республике Беларусь; 74 жилые квартиры г. Минска с очагами биоповреждения, микобиота жилых помещений; результаты аллергологического тестирования с пыльцевыми, клещевыми и грибковыми аллергенами *in vivo* и *in vitro* (специфические сывороточные IgE, IgG4 антитела); результаты исследования иммунологического статуса (фенотипирования лимфоцитов, цитокинового профиля: ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-10, ИЛ-13, ИЛ-17, ИФН-γ; транскрипционных факторов: T-bet, GATA-3, ROR-γt); результаты исследования полиморфных вариантов гена ИЛ-4 в позиции -589, гена ТФР-β в позиции -509, ИФН-γ в позиции +874, гена ИЛ-1РА; индивидуальные карты оценки эффективности лечения, результаты теста по контролю над астмой (АСТ).

## **Основные положения диссертации, выносимые на защиту:**

1. В Республике Беларусь отмечается неуклонный рост аллергических заболеваний дыхательных путей. В то же время, аллергенспецифическая иммунотерапия – единственный метод лечения, воздействующий на все патогенетически значимые механизмы аллергического воспаления и обладающий выраженным протективным действием, неоправданно редко применяется в лечении респираторной аллергии.

2. Проживание пациентов в помещениях, пораженных плесневыми грибами, приводит к развитию микогенной сенсibilизации и последующей манифестации аллергических заболеваний дыхательных путей. Основными контаминантами внешней среды жилых помещений являются грибы рода *Penicillium*, *Cladosporium*, *Aspergillus*, *Ulocladium*. Комплексный подход к назначению этиологической иммунотерапии, включающий оценку жилищных условий пациента, позволяет эффективно контролировать развитие респираторной аллергии и улучшать условия внешней среды.

3. Сублингвальная иммунотерапия одной и двумя неродственными алерговакцинами у пациентов с аллергическими заболеваниями дыхательных путей приводит к снижению продукции специфических IgE антител и повышению специфических IgG4 антител, что сопровождается клиническим улучшением. Коэффициент IgE/IgG4 позволяет прогнозировать эффективность иммунотерапии.

4. Сублингвальная иммунотерапия одной и двумя неродственными алерговакцинами у пациентов с аллергическими заболеваниями дыхательных путей переключает иммунный ответ с Th2 на Th1 тип (снижение ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13 и повышение ИФН- $\gamma$  продукции), снижает активность Th17 (снижение ИЛ-17), активирует регуляторную систему, включая индуцибельный подтип Tregs-1, характеризующийся секрецией ИЛ-10. Аллергическое воспаление у пациентов с бронхиальной астмой характеризуется более высокой продукцией ИЛ-13 в сравнении с пациентами с изолированным аллергическим ринитом. При респираторной аллергии грибковой этиологии активность Th17 выше, чем при аллергии, обусловленной сенсibilизацией к алергенам клещей домашней пыли.

5. У пациентов с аллергическими заболеваниями дыхательных путей, обусловленными выраженной полисенсibilизацией (специфический IgE выше 3,50 IU/ml) и клинической манифестацией, чаще в позиции -589 выявляется генотип CC по гену ИЛ-4 в сравнении с менее сенсibilизированными пациентами с респираторной аллергией.

6. Комплексная технология дифференцированной сублингвальной иммунотерапии аллергических заболеваний дыхательных путей имеет высокую клиническую и экономическую эффективность.

**Личный вклад соискателя.** Соискателем совместно с научным консультантом выбрана тема исследования, сформулированы цель и задачи, определены пути достижения поставленных задач. Соискателем проведено изучение литературы по теме работы, разработан дизайн исследования, спланирован и организован отбор пациентов для включения в исследование. Отбор участников исследования проводился совместно со специалистами УЗ «10-я городская клиническая больница», «2-я центральная районная поликлиника Фрунзенского района г. Минска», лаборатории экспериментальной микологии и биоповреждений института микробиологии НАН Беларуси. Соискателем проведена работа по организации сбора и доставки к месту исследования необходимого биологического материала, обеспечена возможность проведения аллергологического тестирования *in vivo* и *in vitro*, исследования иммунологического статуса, полиморфизма генов иммунорегуляторных цитокинов, микологического обследования жилых помещений. Работа выполнена на кафедре геронтологии и гериатрии с курсом аллергологии и профпатологии Белорусской медицинской академии последиplomного образования в УЗ «Городская клиническая больница № 10» г. Минска, являющейся клинической базой кафедры. Все исследования, связанные с лабораторным анализом биологического материала, проводились совместно с сотрудниками следующих лабораторий и институтов: иммунологические и генетические исследования – лаборатория клинической и экспериментальной микробиологии (заведующий д.м.н., профессор Л.П. Титов) ГУ «РНПЦ эпидемиологии и микробиологии»; аллергологические и иммунологические исследования – лаборатория иммунологии и аллергологии городской клинической больницы № 10; микологическое обследование квартир г. Минска – лаборатория экспериментальной микологии и биоповреждений института микробиологии НАН Беларуси. Автор лично осуществляла подбор алерговакцины, разрабатывала схему проведения сублингвальной иммунотерапии, курировала и осуществляла динамическое наблюдение всех пациентов, получающих СЛИТ; лично проводила кожное алерготестирование всем пациентам, включенным в исследование. Автором лично проведена количественная и качественная оценка результатов иммуногенетического исследования. Автором составлена компьютерная база данных результатов клинических, лабораторных методов обследования пациентов, микологического обследования жилых помещений. Автором лично проанализированы результаты аллергологических, иммуногенетических исследований в разных группах пациентов, результаты микологического обследования жилых помещений с очагами биоповреждения, изучены и охарактеризованы клинические, лабораторные проявления респираторной

аллергии, проанализированы результаты иммуногенетических исследований у пациентов с аллергическими заболеваниями дыхательных путей.

Основные научные результаты, изложенные в диссертации, получены автором лично и представлены в монографии, статьях, материалах конференций, съездов, конгрессов и тезисах докладов. Результаты исследования заболеваемости АР и БА в Республике Беларусь, удельного веса специфической иммунотерапии в контроле над респираторной аллергией изложены в монографии [1], статьях [2, 3, 4, 5, 7, 21, 23, 24], материалах конференций, съездов, конгрессов [28, 31, 35, 36, 40] – вклад диссертанта 95%. Результаты диагностики аллергических заболеваний отражены в монографии [1], статьях [6, 10], материалах конференций, съездов, конгрессов [28, 30], тезисах докладов [52, 56] – вклад диссертанта 95%. Значение плесневых грибов в развитии аллергических заболеваний отражено в монографии [1], статьях [9, 12, 27], материалах конференций, съездов, конгрессов [33, 37, 38, 39], тезисах докладов [48, 53, 55] – вклад диссертанта 90%. Варианты грибковой сенсибилизации у пациентов с атопическими заболеваниями описаны в статье [11]; условия клинической реализации грибковой сенсибилизации – в монографии [1], статье [22]; способ идентификации плесневого поражения жилья – в монографии [1], материалах конференций, съездов, конгрессов [38, 39, 42]; клинические особенности БА, обусловленной сенсибилизацией к грибковым аллергенам и аллергенам клещей домашней пыли – в статье [13] – вклад диссертанта 90%. Особенности иммунологических механизмов СЛИТ отражены в монографии [1], статьях [8, 10, 16, 17, 18, 19, 20, 25, 26], цитокинового профиля Т-хелперов у пациентов с респираторной аллергией – в монографии [1], статьях – [15, 16, 17, 18, 19, 20, 24, 26], материалах конференций, съездов, конгрессов [29, 30, 32, 34, 36, 41], тезисах докладов [43, 44, 45, 47, 49, 51, 54, 56] – вклад диссертанта 95%. Результаты исследования полиморфизма генов иммунорегуляторных цитокинов отражены в монографии [1], статье [14], тезисах конгресса [50] – вклад диссертанта 90%. Взаимосвязь между клиническим течением респираторной аллергии и особенностями генотипа по ИЛ-4 описана в монографии [1] – вклад диссертанта 95%. Клиническая эффективность и безопасность СЛИТ отражены в монографии [1], статьях [4, 5, 6, 7, 8, 10, 16, 18, 20, 26], материалах конференций, съездов, конгрессов [29, 30, 31, 32, 36], тезисах докладов [43, 44, 45, 46, 54, 56] – вклад диссертанта 95%. Соискатель выражает благодарность научному консультанту и соавторам, которые осуществляли методическую и консультативную помощь в интерпретации результатов и написании статей.

Получено уведомление о положительном результате предварительной экспертизы на выдачу патента на изобретение [59] – вклад 80%.

Диссертант является соавтором 2 инструкций по применению, утвержденных Министерством здравоохранения Республики Беларусь [57, 58] – вклад диссертанта 85%.

**Апробация результатов исследования.** Основные результаты диссертации были представлены и обсуждались на Республиканском дне специалиста-аллерголога (Минск, Беларусь, 2010); 27-м съезде чешских и словацких аллергологов и клинических иммунологов (Прага, Чехия, 2010); Республиканском конгрессе БелМАПО «Достижения медицины» (Минск, Беларусь, 2010); Республиканской научно-практической конференции «Проблемы аллергической патологии в практике врача-терапевта» (Минск, Беларусь, 2010); городском семинаре «Актуальные вопросы клинической иммунологии и аллергологии» (Минск, Беларусь, 2010); Республиканской конференции по аллергологии (Минск, Беларусь, 2011); Республиканской научно-практической конференции «Ранняя диагностика и ведение больных с аллергологической патологией» (Минск, Беларусь, 2011); Annual Scientific Meeting the American College of Allergy, Asthma & Immunology (Boston, USA, 2011); EAACI-WAO World Allergy & Asthma Congress (Istanbul, Turkey, 2011); научно-практической конференции «Аллергические и иммунологические заболевания в медицине и Вооруженных силах Республики Беларусь» (Минск, Беларусь, 2012); European Academy of Allergy and Clinical Immunology Congress (Geneva, Switzerland, 2012); Congress American Academy of Allergy, Asthma & Immunology (Orlando, USA, 2012); International Food Allergy Conference (Anaheim, USA, 2012); Республиканском совещании по итогам работы службы аллергологии и профпатологии (Минск, Беларусь, 2013); I Всеукраинском конгрессе «Молекулярная аллергология и иммунология» (Одесса, Украина, 2013); III съезде терапевтов Казахстана (Алматы, Казахстан, 2013); EAACI-WAO World Allergy & Asthma Congress (Milan, Italy, 2013); международной выставке и научной конференции «Здоровье-2013» (Ашхабад, Туркмения, 2013); международном форуме врачей «Новая волна в медицине» (Рига-Юрмала, Латвия, 2013); Международном семинаре «Современная аллергология» (Ташкент, Узбекистан, 2013); Annual Meeting of the American College of Allergy, Asthma & Immunology (Baltimore, USA, 2013); республиканском совещании по итогам работы аллергологической службы за 2013 год и основным направлениям деятельности в 2014 году (Минск, Беларусь, 2013).

**Опубликованность результатов диссертации.** По результатам исследований опубликовано 56 научных работ: 1 монография в моноавторстве (10,5 авторских листов); 21 статья в научных журналах, соответствующих пункту 18 Положения о присуждении ученых степеней и

присвоении ученых званий, включая 1 статью – в странах дальнего зарубежья и 2 – в странах ближнего зарубежья (9,73 авторских листов), из которых 14 – в единоличном авторстве; 6 статей в научных журналах (1,59 авторских листов), 15 публикаций в научных сборниках материалов конференций, съездов, конгрессов (4,45 авторских листов), 14 тезисов зарубежных докладов (0,79 авторских листов). Общий объем опубликованных материалов – 27,06 авторских листов.

Министерством здравоохранения Республики Беларусь утверждены 2 инструкции по применению, получено уведомление о положительном результате предварительной экспертизы на выдачу патента на изобретение.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация изложена на 198 страницах машинописного текста (без списка литературы и приложений). Диссертация состоит из перечня условных обозначений, введения, общей характеристики работы, восьми глав, заключения, библиографического списка, включающего 430 использованных источников (194 русскоязычных и 236 зарубежных), 56 публикаций соискателя по теме диссертационной работы и приложений. Работа содержит 44 таблицы и 63 рисунка.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материал и методы исследования**

Программа исследования включала три этапа. Первый этап – отбор пациентов с респираторной аллергией, их обследование до начала СЛИТ согласно критериям включения и исключения. Второй этап – определение причин появления сырости и плесени в жилых квартирах и проведение микологического обследования. Третий этап – проведение СЛИТ причинно-значимыми аллергенами в течение 2-х лет с последующим обследованием пациентов и оценкой изучаемых параметров.

Для оценки эпидемиологических данных был проведен анализ отчетных показателей по регионам республики.

Отбор участников исследования осуществлялся из пациентов аллергологических кабинетов г. Минска с респираторной аллергией, а также из 174 человек с подозрением на грибковую аллергию, проживающих в условиях воздействия сырости и плесени (по обращениям самих граждан и жилищно-коммунальных служб в лабораторию экспериментальной микологии и биоповреждений института микробиологии НАН Беларуси).

Каждый пациент, проживающий в условиях воздействия сырости и плесени, заполнял разработанную нами анкету-опросник, позволяющую оценить условия проживания и выявить основные причины неблагополучия в

74 квартирах г. Минска. Кожное аллeрготестирование с диагностическими стандартизированными ингаляционными аллeргенами (Д-АЛ Прик-тест диагностический, «Севафарма», Чешская Республика) проводили всем пациентам с подозрением на респираторную аллeргию. Количественное определение сывороточных аллeргенспецифических IgE антител к ингаляционным аллeргенам проводили методом иммуноблотинга (R-Biopharm, Германия) на базе лаборатории иммунологии и аллeргологии УЗ «10-я ГКБ». Пациентам (n=60) с положительным кожным тестом и с результатом специфических IgE антител min класс 3 (3,50–17,49 IU/ml) был назначен курс СЛИТ стандартизированными аллeрговакцинами для сублингвального приема (Sevapharma, Чешская Республика). Все пациенты были распределены на 2 группы. Группа 1 (n=30) получала сублингвальную специфическую монотерапию пыльцевыми аллeргенами: смесью трав 1 (17 человек) и смесью полыни (13 человек). Группу 2 (n=30) составили пациенты, у которых отмечалось круглогодичное течение респираторной аллeргии, связанное с тем, что у них сенсибилизация к пыльцевым аллeргенам сочеталась с сенсибилизацией к аллeргенам клещей домашней пыли, аллeргенам плесневых грибов. В связи с этим, им проводилась комбинированная СЛИТ. Все пациенты получали иммунотерапию пыльцевыми аллeргенами (17 человек – смесью трав 1 и 13 человек – смесью полыни). Вторым лечебным аллeргеном у 15 пациентов была смесь клещей домашней пыли, у других 15 – смесь плесневых грибков домашних. СЛИТ проводилась двухфазно. Первая фаза: иницирующая (набор дозы) – введение повышающихся концентраций аллeргена вплоть до достижения максимально допустимой дозы. Вторая фаза: поддерживающая (поддержание дозы) – максимально допустимая доза вводилась в течение двух лет в более длительные интервалы времени. В лаборатории клинической и экспериментальной микробиологии ГУ «РНПЦ эпидемиологии и микробиологии» всем пациентам до лечения и после 2-х лет СЛИТ исследовали состояние иммунологического статуса. Методом многоцветной проточной цитометрии с использованием моноклональных антител (R&D, США) изучен иммунофенотип лимфоцитов периферической крови, что позволило идентифицировать: субпопуляции Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов, естественных киллеров (CD45<sup>+</sup>CD3<sup>-</sup>CD16<sup>+</sup>56<sup>+</sup>), Т-лимфоцитов хелперов, Т-цитотоксических лимфоцитов, Т-регуляторных клеток (CD4<sup>+</sup> CD25<sup>high</sup> CD127<sup>-</sup>), CD69<sup>+</sup> и HLA-DR<sup>+</sup> активированных лимфоцитов. Учет и анализ клеток проведен на проточном цитофлюориметре FACSCalibur (Becton Dickenson, США) с использованием программного обеспечения CellQuest 3.3 и Weasel версия 3.0 (WENI, Австралия). Используя моноклональные антитела (R&D, США), идентифицированы CD4<sup>+</sup> Т-хелперы, продуцирующие

внутриклеточно цитокины: ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13, ИЛ-17 и ИФН- $\gamma$ . Исследована экспрессия CD4<sup>+</sup> Т-хелперами транскрипционных факторов T-bet, GATA-3 и ROR- $\gamma$ t, специфичных для Th1-, Th2- и Th17-субпопуляций CD4<sup>+</sup> клеток соответственно. Сывороточный ИЛ-10 определяли (лаборатория иммунологии и аллергологии УЗ «10-я ГКБ») методом иммуноферментного анализа с помощью стандартного набора реагентов «ИЛ-10-ИФА-БЕСТ» (ЗАО «Вектор-Бест», Новосибирск, Россия). Уровень сывороточных специфических IgG4 антител к пыльцевым аллергенам и аллергенам клещей домашней пыли определяли (лаборатория иммунологии и аллергологии УЗ «10-я ГКБ») методом ELISA (DR.FOOKE, Германия). После 2-х лет СЛИТ повторно исследовали уровень сывороточных специфических IgE антител. Исследование полиморфизма иммунорегуляторных цитокинов: ИФН- $\gamma$ , ИЛ-1РА, ИЛ-4, ТФР- $\beta$  проведено на базе лаборатории клинической и экспериментальной микробиологии ГУ «РНПЦ эпидемиологии и микробиологии». Контрольную группу составили 30 пациентов (21 женщины и 9 мужчин) в возрасте от 19 до 36 лет, признанных здоровыми на основании анамнеза, физикального обследования, результатов аллергологического (in vivo и in vitro) и иммунологического исследования. Мониторинг клинической эффективности СЛИТ осуществлялся на протяжении всего времени ее проведения с регистрацией возможного возникновения побочных эффектов и оценкой динамики исследуемых показателей до и после вакцинации. Уровень контроля бронхиальной астмы оценивали с помощью теста по контролю над астмой (Asthma Control Test – АСТ). Расчет экономической эффективности лечения произведен путем определения доли экономии от снижения затрат на проведение годового курса СЛИТ в сравнении с проведением годового курса подкожной иммунотерапии. Проведен также расчет эффективности СЛИТ на основе определения предполагаемого предотвращенного экономического ущерба, обусловленного развитием БА у пациентов с АР.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программного обеспечения Statistica версий 7 и 8 (StatSoft, США) и Microsoft Office Excel версий 11 и 12 (Microsoft, США). Нормальность распределения величин оценивали с использованием W-критерия Шапиро–Вилка. Учитывая отсутствие в большинстве исследованных выборок нормального распределения, использовали непараметрические методы. Значения показателей представлены в виде Me (25–75), где Me – медиана, а 25 и 75 – интерквартильный размах в виде 25-й и 75-й перцентилей. Для сравнения двух независимых выборок использовали U-критерий Манна–Уитни, а для сравнения зависимых выборок – W-критерий Вилкоксона. Статистическую значимость частотных

различий оценивали с использованием критерия  $\chi^2$  либо двустороннего точного критерия Фишера. Для сравнения трех групп независимых данных был использован метод рангового анализа вариаций Краскела–Уоллиса. Для определения зависимостей между показателями использовали коэффициент корреляции Спирмана (R). Результаты признавались значимыми, если уровень статистической значимости p (вероятность ошибки первого рода  $\alpha$ ) не превышал 0,05.

## РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

**Заболеваемость респираторной аллергией в Республике Беларусь.** Согласно данным официальной статистики, аллергические заболевания в нашей стране за последние 5 лет выросли на 25%. Больные респираторной аллергией составляют около 50% от всех страдающих аллергией. В Витебской области в структуре аллергических заболеваний респираторная аллергия занимает 70%. Согласно данным официальной статистики, в нашей стране в структуре аллергических заболеваний взрослых БА составляет 16%, АР – 17%, поллиноз – 15%. За 5 лет (2005–2010 гг.) заболеваемость БА выросла с 571 случая на 100 тыс. населения до 697 (на 22%). Каждый год в нашей стране выявляется около 5 тысяч новых случаев заболевания. Таким образом, прогнозируется, что к 2020г. в Республике Беларусь БА будет страдать более 100 000 человек. Две трети случаев БА имеют аллергическую природу. В 2012г. общая заболеваемость БА по данным обращаемости составила 0,79% среди взрослых. Оценка по обращаемости занижает распространенность БА в 5–10 раз. Проблема БА касается практически каждого десятого жителя страны. У половины заболевших БА развивается в возрасте до 10 лет, еще у трети – до 30–40 лет. Несвоевременная диагностика БА приводит к тому, что доля среднетяжелых и тяжелых форм бронхиальной астмы у взрослых в Республике Беларусь составляет около 70%. Среди всех зарегистрированных случаев БА в Республике Беларусь только 26,7% имеют легкое течение заболевания, 58,1% – среднюю степень тяжести и 15,2% – тяжелую. Группу инвалидности имеют 33,7% пациентов с БА. В конце 2012 г. в Республике Беларусь, по данным официальной статистики, насчитывалось 13 150 взрослых людей с АР. Число взрослых, страдающих БА с преобладанием аллергического компонента, составило 60 872 человека. Исходя только из этих данных, в АСИТ нуждается 74 022 человека. Проведена в 2012 г. подкожная иммунотерапия ингаляционными аллергенами всего лишь 1400 пациентам (804 – пыльцевыми и 596 – бытовыми аллергенами). Таким образом, проводится АСИТ только 2% пациентов от всех в ней нуждающихся.

**Клиническая характеристика пациентов с аллергическими заболеваниями дыхательных путей.** Пациенты, получающие СЛИТ, были распределены на 2 группы. Группа 1 (30 человек) состояла из 19 мужчин и 11 женщин, страдающих сезонной респираторной аллергией. Возраст пациентов этой группы (Me, 25–75%) составил 30,5 (25–33) лет. Длительность (Me, 25–75%) заболевания – 9,5 (5–16) лет. Длительность заболевания БА (Me, 25–75%) составила 5,0 (1,0–13,0) лет. Отягощенная аллергологическая наследственность отмечалась у 13 пациентов (43%). Клиническая манифестация аллергического заболевания была представлена изолированным риноконъюнктивальным синдромом у 20 пациентов; риноконъюнктивальным синдромом в сочетании с БА – у 6 человек; риноконъюнктивальным синдромом в сочетании с крапивницей, отеком Квинке – у 4 пациентов. У всех 6 пациентов была интермиттирующая БА. Интермиттирующим было и течение АР. Сочетанная пищевая аллергия была связана с сенсибилизацией к пыльце полыни.

Группа 2 (30 человек) состояла из 20 мужчин и 10 женщин, страдающих круглогодичной респираторной аллергией. Возраст пациентов данной группы (Me, 25–75%) составил 28 (22–35) лет. Аллергологическая наследственность была отягощена у 13 пациентов (43%). Длительность заболевания у пациентов данной группы (Me, 25–75%) составила 12 (6–16) лет. Длительность заболевания БА (Me, 25–75%) составила 9,0 (3,0–12,0) лет. Клиническая картина болезни была представлена у 15 человек изолированным риноконъюнктивальным синдромом, у 11 пациентов риноконъюнктивальный синдром сочетался с БА, а у 4 человек респираторная аллергия манифестировала изолированным АР. У 6 пациентов была интермиттирующая БА, у других 5 – легкая персистирующая, контролируемое течение. Течение АР было интермиттирующим. У всех пациентов этой группы болезнь манифестировала летом (у 17 – в первую половину лета, у других 13 пациентов – во вторую половину лета). Кроме сезонных проявлений аллергии у всех лиц данной группы отмечались выраженные круглогодичные респираторные симптомы, манифестирующие в домашних условиях. У 15 человек этой группы этиологически значимыми оказались аллергены клещей домашней пыли. Другие 15 пациентов проживали в условиях воздействия сырости и плесени, и сенсибилизация к домашним грибковым аллергенам была доказана *in vivo* и *in vitro*.

Из 174 обследованных нами пациентов, проживающих в условиях грибковой контаминации, сенсибилизация к аллергенам плесневых грибов установлена *in vivo* и *in vitro* у 59 человек (33,9%), еще 18% пациентов имели пороговый уровень специфического Ig E к грибковым аллергенам. Причем, почти половина сенсибилизированных пациентов (16,7%) имела повышенную

чувствительность к нескольким видам грибковых аллергенов. У 33 человек (19%) был установлен диагноз БА. Бронхиальная астма, обусловленная сенсibilизацией к грибковым аллергенам, была выявлена у 21 пациента (12%). Из них изолированная грибковая сенсibilизация установлена у 6 человек (28,6%), у остальных 15 пациентов выявлена сочетанная сенсibilизация к аллергенам клещей домашней пыли, пыльцевым, эпидермальным аллергенам. У всех пациентов БА сочеталась с АР.

Группой контроля явились 30 здоровых пациентов в возрасте 25,5 (23,0–29,0) лет (Me, 25–75%). Среди них было 9 мужчин (30%) и 21 женщина (70%).

**Характеристика условий проживания пациентов и видового состава микобиоты жилых помещений.** Проведенные нами обследования 74 квартир с очагами плесневого поражения выявили наиболее вероятные причины биоповреждения в жилых помещениях. На первый план вышли проблемы, связанные с недостаточной гидроизоляцией строительных конструкций, которые привели к развитию сырости и плесени в 35 квартирах (47,3%). Из них в 9 квартирах (25,7%) причиной появления очагов роста микроскопических грибов в помещениях явилась влага из подвалов. В 3 квартирах (8,6%) к развитию очагов биоповреждения привело протекание кровли. Аварийный разлив воды явился причиной развития сырости и плесени в 8 квартирах (22,8%). Следующей по значимости оказалась проблема, связанная с недостаточной теплоизоляцией стен и потолка, нарушением герметизации стыков панелей и деформационных швов, которая привела к развитию сырости и плесени в 16 обследованных нами квартирах (21,6%). Сезонное промораживание-оттаивание железобетонных панельных стен явилось причиной развития очагов плесневого поражения в 14 квартирах (18,9%). Проблема неадекватной вентиляции явилась значимой в развитии сырости и плесени в 9 обследованных нами квартирах (12,2%). Из них в 3 квартирах (33,3%) нарушение вентиляции было обусловлено дефектами монтажа окон. В других 3 квартирах (33,3%) была выявлена неисправность системы вентиляции на верхних этажах зданий, что было обусловлено выводом вентиляционных шахт на технический этаж дома, где практически отсутствовала конвекция. Причиной снижения воздухообмена в 2 обследованных нами квартирах явилась сама планировка квартир, в которых вентиляционные отверстия были расположены в кухне и санузле, отделенных от жилых комнат. При визуальном обследовании квартир с очагами плесневого поражения установлено, что 28 (38%) из них расположены на последних этажах зданий. Другие 22 квартиры (30%) с очагами биоповреждения располагались на первых этажах зданий. И 24 обследованные нами квартиры (32%) характеризовались тем, что стены

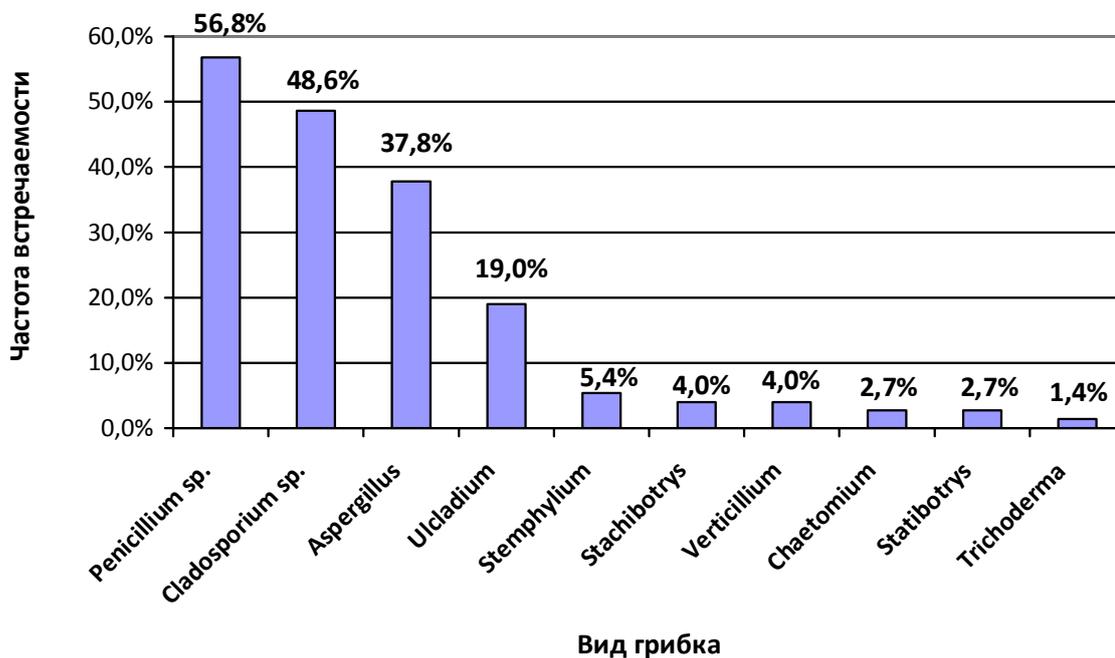
жилых помещений, где имелся рост грибов, выходили на торцевую сторону здания.

Рост и развитие, а также видовой состав плесневых грибов напрямую зависели от уровня влажности и температуры в помещении. Увеличение влажности при пониженных температурах внутри помещений приводило к увеличению присутствия спор грибов рода *Penicillium*, при повышении температуры возрастало присутствие грибов рода *Aspergillus*. Содержание в помещениях грибов родов *Aspergillus* и *Penicillium* в большей степени было связано с экологическими условиями самих помещений. Исследование обсемененности воздуха жилых помещений плесневыми грибами показало, что лишь в 18% помещений содержание спор грибов не превышало 500 в 1 м<sup>3</sup>. В 82% жилых помещений содержание спор грибов в воздухе превышало 500 в 1 м<sup>3</sup>. Результаты микологического обследования поверхностей внутри помещений показали, что данные о наличии различных видов грибов на поверхностях внутри жилых помещений соответствуют частоте их обнаружения в воздухе.

В жилых помещениях с обсемененностью воздуха плесневыми грибами более 500 спор микромицетов в 1 м<sup>3</sup> самыми распространенными были *Aspergillus niger*, *Aspergillus versicolor*, *Penicillium cyclopium*, *Cladosporium cladosporioides*. В то же время, в жилых помещениях с обсемененностью воздуха плесневыми грибами менее 500 спор микромицетов в 1 м<sup>3</sup> доминировали *Alternaria alternata*, *Chaetomium globosum*, *Stachybotrys chartarum*, *Ulocladium chartarum*. Итак, проведенные нами микологические исследования 74 квартир г. Минска выявили присутствие различных видов грибов сапрофитов. Однако доминирующими агентами биоповреждения явились грибы рода *Penicillium* (56,8%), *Cladosporium* (48,6%), *Aspergillus* (37,8%), *Ulocladium* (19,0%). Реже встречались в жилых помещениях *Stemphylium* (5,4%), *Stachybotrys* (4,0%), *Verticillium* (4,0%), *Chaetomium* (2,7%), *Stachybotrys* (2,7%), *Trichoderma* (1,4%). Видовой состав микобиоты и частота встречаемости разных видов грибов в жилых помещениях г. Минска представлены на рисунке 1.

Практически во всех жилых помещениях (98%) отмечалось сочетание нескольких видов грибов. Причем в квартирах, где выделены грибы рода *Penicillium*, *Cladosporium*, *Ulocladium*, имелись источники повышенной влажности в подвальных помещениях, следы протеканий крыши, внешние следы сезонных промерзаний-оттаиваний панелей. Контаминация грибами рода *Aspergillus*, как правило, была связана с дефектами вентиляционной системы. Наиболее информативным для количественного и качественного анализа микофлоры оказалось снятие стерильной ватной палочкой

поверхностного налета с площади 1 см<sup>2</sup>, а затем высев пробы в чашки Петри с агаризованной питательной средой четырьмя диаметральными штрихами.



**Рисунок 1 – Частота встречаемости разных видов грибов в жилых помещениях г. Минска**

### **Характеристика специфического иммунного ответа на проведение СЛИТ у пациентов с аллергическими заболеваниями дыхательных путей**

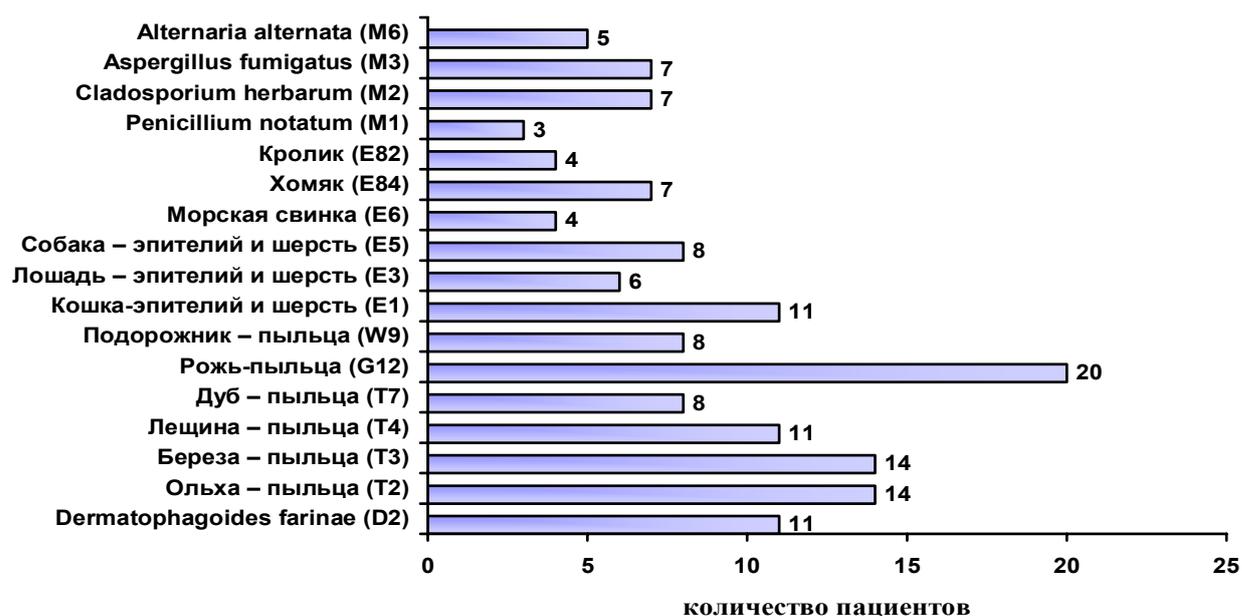
Определение уровней аллергенспецифических IgE антител является информативным для выявления этиологических факторов респираторной аллергии и оценки эффективности проведенной аллергенспецифической иммунотерапии.

Уровень специфических IgE антител к причинно-значимым аллергенам у пациентов обеих групп был выше класса 3 (3,50–17,49 IU/ml). У 17 пациентов группы 1 уровень специфических IgE антител к пыльце смеси трав (Gx) до лечения (Me, 25–75%) составил 9,20 (6,28–16,22) IU/ml и соответствовал (Me, 25–75%) 3,4 (3,1–3,9) классу. У других 13 пациентов этой группы уровень специфических IgE антител к пыльце полыни (W6) был равен (Me, 25–75%) 15,85 (7,44–100,0) IU/ml и соответствовал (Me, 25–75%) 3,8 (3,2–6,0) классу. Полученные результаты подтвердили необходимость назначения СЛИТ 17 пациентам алерговакцинами смеси трав 1 и 13 пациентам – полыни.

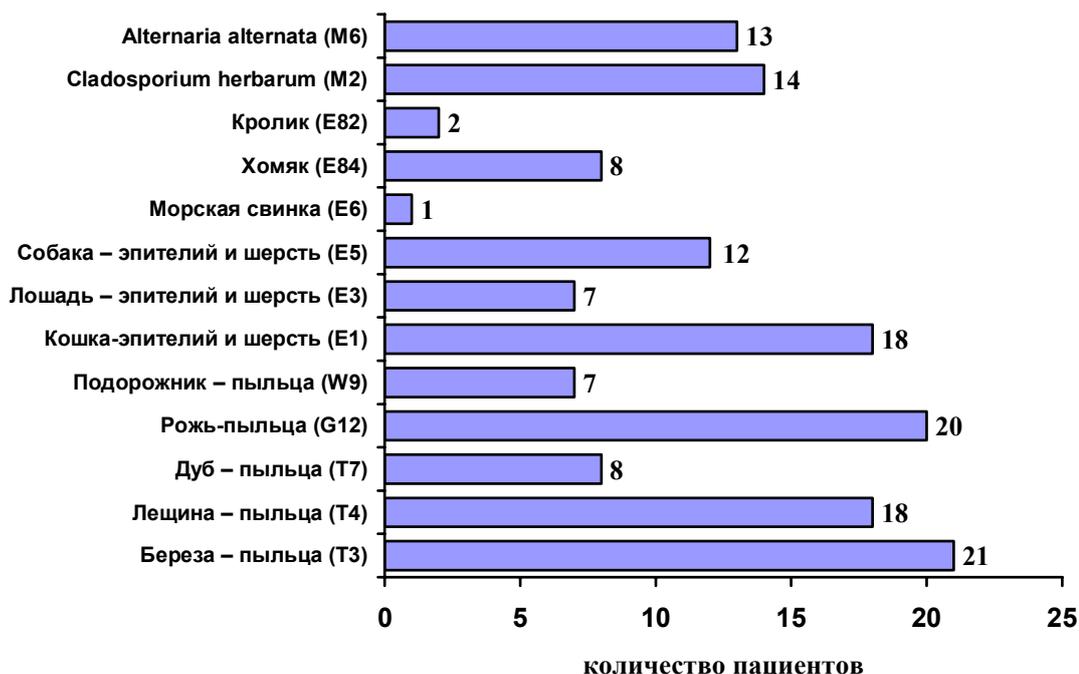
У 17 пациентов группы 2 уровень специфических IgE антител к пыльце смеси трав (Gx) составил (Me, 25–75%) 11,76 (6,59–31,62) IU/ml, что соответствовало (Me, 25–75%) 3,5 (3,2–4,4) классу. У других 13 пациентов

уровень специфических IgE антител к пыльце полыни (W6) составил (Me, 25–75%) 11,06 (4,42–100,0) IU/ml, что соответствовало (Me, 25–75%) 3,5 (3,0–6,0) классу. Кроме сенсibilизации к пыльцевым аллергенам у пациентов группы 2 отмечалась повышенная чувствительность к плесневым грибам домашним и клещевым аллергенам домашней пыли. У 15 пациентов группы 2 уровень специфических IgE антител к *Penicillium notatum* (M1) составил (Me, 25–75%) 6,41 (5,05–13,21) IU/ml и соответствовал (Me, 25–75%) 3,2 (3,1–3,6) классу. Количество специфических IgE антител к *Aspergillus fumigatus* (M3) у пациентов группы 2 составило (Me, 25–75%) 4,95 (4,44–10,27) IU/ml и соответствовало (Me, 25–75%) 3,1 (3,0–3,4) классу. У других 15 человек исследуемой группы количество специфических IgE антител к *Dermatophagoides pteronyssinus* (D1) до лечения составило (Me, 25–75%) 16,60 (8,08–36,72) IU/ml, что соответствовало (Me, 25–75%) 3,9 (3,3–4,5) классу, а также был выявлен повышенный уровень специфических IgE антител к *Dermatophagoides farinae* (D2): (Me, 25–75%) 10,07 (4,39–43,92) IU/ml и соответствовал (Me, 25–75%) 3,4 (3,0–4,8) классу. Полученные результаты подтверждали данные анамнеза, клиники, кожного тестирования и позволяли назначить комбинированную иммунотерапию. Все пациенты получали лечение пыльцевыми аллергенами: смесью пыльцы трав и пыльцы полыни, а вторым лечебным аллергеном у 15 человек была смесь грибов домашних, а у других 15 – смесь клещей домашней пыли.

Пациенты обеих групп были полисенсibilизированы. Сопутствующая сенсibilизация пациентов группы 1 представлена на рисунке 2, пациентов группы 2 – на рисунке 3.



**Рисунок 2 – Спектр сопутствующей сенсibilизации пациентов группы 1 до СЛИТ**



**Рисунок 3 – Спектр сопутствующей сенсibilизации пациентов группы 2 до СЛИТ**

После СЛИТ у пациентов группы 1 снизилось содержание сывороточных специфических IgE антител к смеси трав Gx (Wilcoxon matched pairs test:  $p=0,002$ ) и полыни W6 (Wilcoxon matched pairs test:  $p=0,008$ ). У пациентов группы 2 также снизилось содержание сывороточных специфических IgE антител к смеси трав Gx (Wilcoxon matched pairs test:  $p=0,0003$ ) и полыни W6 (Wilcoxon matched pairs test:  $p=0,001$ ). У пациентов группы 2 снизилось и содержание сывороточных специфических IgE антител к клещевым аллергенам домашней пыли *Dermatophagoides pteronyssinus* (Wilcoxon matched pairs test:  $p=0,0006$ ) и *Dermatophagoides farinae* (Wilcoxon matched pairs test:  $p=0,0006$ ). У пациентов этой группы снизилось также содержание сывороточных специфических IgE антител к *Penicillium notatum* (Wilcoxon matched pairs test:  $p=0,0006$ ) и *Aspergillus fumigatus* (Wilcoxon matched pairs test:  $p=0,0006$ ).

После СЛИТ концентрация сывороточных специфических IgG4 антител статистически значимо выросла к смеси трав Gx (Wilcoxon matched pairs test:  $p=0,0003$ ) и полыни W6 (Wilcoxon matched pairs test:  $p=0,008$ ) у пациентов группы 1. Коэффициент IgE/IgG4 в группе 1 статистически значимо снизился как к Gx, так и к W6 (Wilcoxon matched pairs test:  $p<0,001$ ). Концентрация сывороточных специфических IgG4 антител статистически значимо выросла к смеси трав Gx (Wilcoxon matched pairs test:  $p=0,0002$ ) и полыни W6 (Wilcoxon matched pairs test:  $p=0,001$ ), *Dermatophagoides pteronyssinus* и *Dermatophagoides farinae* (Wilcoxon matched pairs test:

$p=0,0006$ ) и у пациентов группы 2. Коэффициент IgE/ IgG4 в группе 2 статистически значимо снизился как к Gx и к W6, так и к аллергенам клещей домашней пыли (Wilcoxon matched pairs test:  $p<0,001$ ). У пациентов группы 1 после лечения выявлена отрицательная корреляционная взаимосвязь (Spearman:  $r=-0,587$ ;  $p=0,013$ ) между уровнем специфических IgE и специфических IgG4 антител к пыльцевым аллергенам. Повышение уровней сывороточных специфических IgG4 антител соответствовало клиническому улучшению как в сезон поллинозиса трав, так и при контакте с бытовыми аллергенами клещей домашней пыли.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что СЛИТ одной и двумя неродственными алерговакцинами повышает продукцию специфических IgG4 и снижает продукцию специфических IgE антител, снижает коэффициент IgE/IgG4, свидетельствующий об эффективности иммунотерапии.

### **Характеристика иммунологического статуса пациентов с аллергическими заболеваниями дыхательных путей**

*Характеристика иммунологического статуса пациентов с аллергическими заболеваниями дыхательных путей до СЛИТ.* У пациентов группы 1 в сравнении с контрольной группой было повышено содержание ИЛ-4 (Mann–Whitney test:  $z=2,41$ ;  $p=0,01$ ), ИЛ-17 (Mann–Whitney test:  $z=2,79$ ;  $p=0,005$ ), ИЛ-5 (Mann–Whitney test:  $z=5,17$ ;  $p<0,001$ ) и ИЛ-13 (Mann–Whitney test:  $z=3,50$ ;  $p<0,001$ ). Причем, более высоким содержанием ИЛ-13 было у пациентов с БА, чем у пациентов с АР (Mann–Whitney test:  $z=5,16$ ;  $p<0,001$ ). Иммунологический статус пациентов группы 1 характеризовался и снижением в сравнении с контрольной группой сывороточного ИЛ-10 (Mann–Whitney test:  $z=6,65$ ;  $p<0,001$ ). У пациентов этой группы отмечено также повышение пула GATA-3-экспрессирующих лимфоцитов в сравнении с контрольной группой (Mann–Whitney test:  $z=3,77$ ;  $p<0,001$ ).

Иммунологический статус пациентов группы 2 до СЛИТ характеризовался повышением относительного (Mann–Whitney test:  $z=-0,00$ ;  $p<0,001$ ) и абсолютного (Mann–Whitney test:  $z=-2,46$ ;  $p=0,01$ ) содержания  $CD4^+HLA-DR^+$  Т-лимфоцитов в сравнении с группой 1. У пациентов группы 2 повышенной также была функциональная активность лимфоцитов периферической крови по внутриклеточной продукции ИЛ-4 (Mann–Whitney test:  $z=2,40$ ;  $p=0,01$ ) в сравнении с контрольной группой. Статистически значимым было и повышение функциональной активности лимфоцитов периферической крови по внутриклеточной продукции ИЛ-17 (Mann–Whitney test:  $z=2,28$ ;  $p=0,02$ ), причем, более высокое содержание этого цитокина отмечалось у пациентов с грибковой респираторной аллергией в сравнении с пациентами с аллергией к клещам домашней пыли (Mann–

Whitney test:  $z=3,42$ ;  $p=0,001$ ). Повышенной была и функциональная активность лимфоцитов периферической крови по внутриклеточной продукции ИЛ-5 (Mann–Whitney test:  $z=3,01$ ;  $p=0,002$ ) и ИЛ-13 (Mann–Whitney test:  $z=3,42$ ;  $p<0,001$ ) в сравнении с контрольной группой. Причем, более высоким содержанием ИЛ-13 характеризовались пациенты с БА в сравнении с пациентами с АР (Mann–Whitney test:  $z=5,17$ ;  $p<0,001$ ). Статистически значимым было у пациентов группы 2 снижение содержания сывороточного ИЛ-10 в сравнении с контрольной группой (Mann–Whitney test:  $z=6,65$ ;  $p<0,001$ ). В этой группе отмечено также повышение пула GATA-3-экспрессирующих лимфоцитов (Mann–Whitney test:  $z=2,36$ ;  $p=0,018$ ) и ROR- $\gamma$ t-экспрессирующих лимфоцитов в сравнении с контрольной группой (Mann–Whitney test:  $z=3,48$ ;  $p<0,001$ ). Причем, пациенты группы 2 характеризовались более высоким содержанием ROR- $\gamma$ t-экспрессирующих лимфоцитов в сравнении с пациентами группы 1 (Mann–Whitney test:  $z=-3,06$ ;  $p=0,002$ ).

Анализ содержания внутриклеточных цитокинов лимфоцитов у пациентов групп сравнения выявил статистически значимые различия в содержании внутриклеточного ИЛ-4 у пациентов группы 1, группы 2 и пациентов контрольной группы (Kruskal–Wallis test:  $H=7,80$ ;  $p=0,02$ ). Повышение внутриклеточной продукции ИЛ-4 отмечалось как у пациентов группы 1 (Mann–Whitney test:  $z=2,41$ ;  $p=0,01$ ), так и у пациентов группы 2 (Mann–Whitney test:  $z=2,40$ ;  $p=0,01$ ) в сравнении с пациентами контрольной группы. Статистически значимых различий в содержании внутриклеточного ИЛ-4 у пациентов группы 1 и группы 2 не установлено.

Внутриклеточная продукция ИФН- $\gamma$  в группах сравнения статистически значимых различий не имела.

Исследование содержания внутриклеточного ИЛ-17 выявило статистически значимые различия у пациентов групп сравнения (Kruskal–Wallis test:  $H=9,36$ ;  $p=0,009$ ). Статистически значимое повышение внутриклеточной продукции ИЛ-17 выявлено как у пациентов группы 1 (Mann–Whitney test:  $z=2,79$ ;  $p=0,005$ ), так и у пациентов группы 2 (Mann–Whitney test:  $z=2,28$ ;  $p=0,02$ ) в сравнении с пациентами контрольной группы. Причем, статистически значимыми оказались различия в продукции ИЛ-17 у пациентов с респираторной грибковой аллергией и аллергией к клещам домашней пыли. Внутриклеточная продукция ИЛ-17 у пациентов с грибковой аллергией составила 0,77 (0,51–1,24), а у пациентов с аллергией к клещам домашней пыли – 0,22 (0,17–0,36).

Исследование содержания внутриклеточного ИЛ-5 выявило статистически значимые различия у пациентов групп сравнения (Kruskal–Wallis test:  $H=30,58$ ;  $p<0,001$ ). Внутриклеточная продукция ИЛ-5 была

статистически значимо выше как у пациентов группы 1 (Mann–Whitney test:  $z=5,17$ ;  $p<0,001$ ), так и у пациентов группы 2 (Mann–Whitney test:  $z=3,01$ ;  $p=0,002$ ) в сравнении с пациентами контрольной группы. Статистически значимых различий в содержании внутриклеточного ИЛ-5 у пациентов группы 1 и пациентов группы 2 не установлена.

Исследование внутриклеточной продукции ИЛ-13 у пациентов групп сравнения также выявило статистически значимые различия (Kruskal–Wallis test:  $H=16,09$ ;  $p=0,0003$ ). Установлено статистически значимое повышение последнего у пациентов группы 1 (Mann–Whitney test:  $z=3,50$ ;  $p=0,0004$ ) и у пациентов группы 2 (Mann–Whitney test:  $z=3,42$ ;  $p=0,0006$ ) в сравнении с пациентами контрольной группы. Причем, продукция ИЛ-13 статистически значимо ( $p<0,001$ ) была выше у пациентов с бронхиальной астмой, чем у лиц с аллергическим ринитом. У пациентов с бронхиальной астмой содержание ИЛ-13 составило 8,18 (6,12–12,90), а у пациентов с аллергическим ринитом – 3,22 (2,25–4,11).

Изучение содержания сывороточного ИЛ-10 у пациентов групп сравнения установило статистически значимые различия (Kruskal–Wallis test:  $H=59,56$ ;  $p<0,001$ ). Выявлено статистически значимое снижение продукции последнего у пациентов группы 1 (Mann–Whitney test:  $z=6,65$ ;  $p<0,001$ ) и у пациентов группы 2 (Mann–Whitney test:  $z=6,65$ ;  $p<0,001$ ) в сравнении с пациентами контрольной группы.

Исследование транскрипционных факторов периферической крови пациентов групп сравнения не выявило статистически значимых различий в содержании T-bet<sup>+</sup> лимфоцитов. В содержании GATA-3<sup>+</sup> лимфоцитов у пациентов групп сравнения установлены статистически значимые различия (Kruskal–Wallis test:  $H=12,75$ ;  $p=0,001$ ). Содержание GATA-3-экспрессирующих лимфоцитов статистически значимо было выше у пациентов группы 1 (Mann–Whitney test:  $z=3,77$ ;  $p=0,0001$ ) и группы 2 (Mann–Whitney test:  $z=2,36$ ;  $p=0,018$ ) в сравнении с пациентами контрольной группы. Статистически значимых различий в данном показателе у пациентов группы 1 и группы 2 не выявлено. Исследование содержания ROR- $\gamma$ t-экспрессирующих лимфоцитов выявило статистически значимые различия этого показателя у пациентов групп сравнения (Kruskal–Wallis test:  $H=12,84$ ;  $p=0,001$ ). Установлено значимое повышение пула этих клеток у пациентов группы 2 (Mann–Whitney test:  $z=3,48$ ;  $p<0,001$ ) в сравнении с пациентами контрольной группы. Причем, содержание ROR- $\gamma$ t-экспрессирующих лимфоцитов было статистически значимо выше у пациентов группы 2 в сравнении с пациентами группы 1 (Mann–Whitney test:  $z=-3,06$ ;  $p=0,002$ ).

*Характеристика иммунологического статуса пациентов с аллергическими заболеваниями дыхательных путей после СЛИТ. После*

лечения у пациентов группы 1 статистически значимо снизилась внутриклеточная продукция ИЛ-4 (Wilcoxon matched pairs test:  $p < 0,001$ ), ИЛ-17 (Wilcoxon matched pairs test:  $p = 0,01$ ), ИЛ-5 (Wilcoxon matched pairs test:  $p < 0,001$ ), ИЛ-13 (Wilcoxon matched pairs test:  $p < 0,001$ ) и повысилась продукция ИФН- $\gamma$  (Wilcoxon matched pairs test:  $p = 0,01$ ). Статистически значимым (Wilcoxon matched pairs test:  $p < 0,001$ ) оказалось и повышение сывороточного ИЛ-10. У пациентов группы 1 после СЛИТ статистически значимо (Wilcoxon matched pairs test:  $p = 0,027$ ) повысилось содержание фактора T-bet, являющегося транскрипционным регулятором Th1 типа. В то же время, проведенное лечение привело к статистически значимому снижению фактора GATA-3 (Wilcoxon matched pairs test:  $p < 0,027$ ), являющегося в свою очередь транскрипционным регулятором Th2 типа. Статистически значимых изменений в содержании транскрипционного фактора ROR- $\gamma$ t не выявлено.

После СЛИТ у пациентов группы 2 также статистически значимо снизилась внутриклеточная продукция ИЛ-4 (Wilcoxon matched pairs test:  $p < 0,001$ ). Статистически значимо (Wilcoxon matched pairs test:  $p = 0,007$ ) уменьшилась и продукция CD4+ Т-клетками ИЛ-17, ИЛ-5 (Wilcoxon matched pairs test:  $p < 0,001$ ), ИЛ-13 (Wilcoxon matched pairs test:  $p < 0,001$ ). В то же время, внутриклеточная продукция ИФН- $\gamma$  статистически значимо (Wilcoxon matched pairs test:  $p = 0,003$ ) повысилась. Содержание сывороточного ИЛ-10 у пациентов группы 2 после лечения также статистически значимо (Wilcoxon matched pairs test:  $p < 0,001$ ) повысилось. После лечения у пациентов группы 2 статистически значимо (Wilcoxon matched pairs test:  $p < 0,001$ ) повысилось содержание транскрипционного фактора T-bet и снизилось (Wilcoxon matched pairs test:  $p = 0,009$ ) содержание ROR- $\gamma$ t-экспрессирующих лимфоцитов. Статистически значимых изменений со стороны GATA-3-экспрессирующих лимфоцитов не выявлено.

Функциональная активность лимфоцитов периферической крови пациентов групп сравнения после лечения представлена в таблице 1.

Исследование транскрипционных факторов периферической крови пациентов групп сравнения после лечения выявило статистически значимые различия в содержании T-bet<sup>+</sup>-клеток (Kruskal–Wallis test:  $H = 31,25$ ;  $p < 0,001$ ). В сравнении с пациентами контрольной группы содержание этих клеток было выше у пациентов группы 1 (Mann–Whitney test:  $z = 4,44$ ;  $p < 0,001$ ) и пациентов группы 2 (Mann–Whitney test:  $z = 4,98$ ;  $p_{2-к} < 0,001$ ). Статистически значимых различий в содержании T-bet<sup>+</sup>-клеток у пациентов группы 1 и пациентов группы 2 не выявлено.

Таблица 1 – Функциональная активность лимфоцитов периферической крови пациентов групп сравнения после лечения (Ме, 25–75%)

Показатель	Группа 1 (n=30)	Группа 2 (n=30)	Группа контрольная (n=30)	Статистическая значимость различия (test: Kruskal–Wallis, H, p; Mann–Whitney: z, p)
Внутриклеточная продукция ИЛ-4, индуцированная ФМА (5 нг/мл),%	0,30 (0,12–0,50)	0,28 (0,18–0,50)	0,36 (0,13–0,81)	H=2,31; p=0,31 z=-1,51; p <sub>1-к</sub> =0,13 z=-0,85; p <sub>2-к</sub> =0,39 z=-0,65; p <sub>1-2</sub> =0,51
Внутриклеточная продукция ИФН- $\gamma$ , индуцированная ФМА (5 нг/мл),%	18,85 (15,35–24,50)	18,65 (15,50–25,80)	15,05 (11,85–19,45)	H=13,45; p=0,001 z=3,15; p <sub>1-к</sub> =0,001 z=3,18; p <sub>2-к</sub> =0,001 z=-0,05; p <sub>1-2</sub> =0,95
Внутриклеточная продукция ИЛ-17, индуцированная ФМА (5 нг/мл),%	0,38 (0,14–0,60)	0,20 (0,10–0,38)	0,35 (0,22–0,50)	H=4,71; p=0,09 z=0,81; p <sub>1-к</sub> =0,41 z=-1,68; p <sub>2-к</sub> =0,09 z=1,91; p <sub>1-2</sub> =0,05
Внутриклеточная продукция ИЛ-5, индуцированная ФМА (5 нг/мл),%	2,05 (1,15–3,44)	1,88 (1,05–2,55)	1,47 (1,27–1,90)	H=15,16; p<0,001 z=-2,65; p <sub>1-к</sub> =0,008 z=-3,75; p <sub>2-к</sub> <0,001 z=1,24; p <sub>1-2</sub> =0,21
Внутриклеточная продукция ИЛ-13, индуцированная ФМА (5 нг/мл), %	1,58 (1,20–2,73)	2,06 (1,25–3,13)	1,78 (1,42–2,39)	H=12,36; p=0,002 z=-3,06; p <sub>1-к</sub> =0,002 z=-3,00; p <sub>2-к</sub> =0,002 z=-0,17; p <sub>1-2</sub> =0,86
Сывороточный ИЛ-10, пг/мл	112,65 (101,10–138,30)	104,55 (100,5–107,30)	163,5 (125,0–226,0)	H=59,38; p<0,001 z=6,65; p <sub>1-к</sub> <0,001 z=6,65; p <sub>2-к</sub> <0,001 z=0,32; p <sub>1-2</sub> =0,75

Примечание – p<sub>1-к</sub> — статистическая значимость различия функциональной активности лимфоцитов у пациентов группы 1 и контрольной группы; p<sub>2-к</sub> — статистическая значимость различия функциональной активности лимфоцитов у пациентов группы 2 и контрольной группы; p<sub>1-2</sub> — статистическая значимость различия функциональной активности лимфоцитов у пациентов группы 1 и группы 2.

Исследование транскрипционных факторов периферической крови пациентов групп сравнения после лечения выявило статистически значимые различия в содержании GATA-3<sup>+</sup>-клеток (Kruskal–Wallis test: H=12,74; p=0,001). В сравнении с пациентами контрольной группы содержание этих клеток было выше у пациентов группы 1 (Mann–Whitney test: z=3,77; p=0,0001) и пациентов группы 2 (Mann–Whitney test: z=2,36; p=0,018). Статистически значимых различий в содержании T-bet<sup>+</sup>-клеток у пациентов группы 1 и пациентов группы 2 не выявлено.

Статистически значимых различий в содержании ROR- $\gamma$ t<sup>+</sup>-клеток у пациентов групп сравнения после лечения не установлено. Однако

у пациентов группы 2 содержание этих клеток было ниже в сравнении с таковыми у пациентов контрольной группы (Mann–Whitney test:  $z=-2,49$ ;  $p=0,012$ ).

**Полиморфизм генов иммунорегуляторных цитокинов у пациентов с аллергическими заболеваниями дыхательных путей.** У пациентов группы 1 распределение частот генотипов по гену рецепторного антагониста ИЛ-1 (ИЛ-1РА) было представлено: LL – 23 (76,67%), генотип 2/L – 7 (23,33%). У пациентов группы 2 распределение частот генотипов по этому гену было представлено генотипом LL – 20 (66,67%), генотипом 2/L – 8 (26,67%), генотипом 2/2 – 2 (6,66%). В контрольной группе распределение частот генотипов по гену ИЛ-1РА составило: генотип LL – 23 (76,67%), генотип 2/L – 6 (20,0%), генотип 2/2 – 1 (3,3%). Статистически значимых различий в распределении частот генотипов по гену ИЛ-1РА у пациентов группы 1, группы 2 и в контрольной группе не выявлено. Распределение частот аллелей по гену ИЛ-1РА у пациентов группы 1 было представлено следующим образом: аллель L была выявлена у 26 пациентов (88,3%), аллель 2\* – у 4 пациентов (11,7%). У пациентов группы 2 распределение частот аллелей по гену ИЛ-1РА составило: аллель L – 24 (80,0%), аллель 2\* – 6 (20,0%). В контрольной группе распределение частот аллелей по гену ИЛ-1РА было представлено аллелью L – 26 (86,7%), аллелью 2\* – 4 (13,3%). У каждого пятого пациента группы 2 отмечалась аллель 2\*, что было чаще, чем в контрольной группе – 4 (13,3%). В то же время частота аллели L – 24 (80,0%) у пациентов группы 2 встречалась реже, чем в контрольной группе – 26 (86,7%). Однако статистически значимых различий в распределении аллелей по гену ИЛ-1РА у пациентов группы 1, группы 2 и контрольной группы не выявлено. Таким образом, исследование распределения частот генотипов и аллелей по гену ИЛ-1РА у пациентов группы 1, группы 2 и контрольной группы статистически значимых различий не выявило.

Распределение частот генотипов по гену ИФН- $\gamma$  у пациентов группы 1 составило: генотип АТ – 17 (56,7%), генотип АА – 7 (23,3%), генотип ТТ – 6 (20,0%). У пациентов группы 2 распределение частот генотипов по гену ИФН-  $\gamma$  было представлено генотипом АТ – 17 (56,66%), генотипом АА – 6 (20,00%), генотипом ТТ – 7 (23,3). В контрольной группе распределение частот генотипов по гену ИФН- $\gamma$  составило: генотип АТ – 20 (66,3%), генотип АА – 4 (13,3%), генотип ТТ – 6 (20,0%). Статистически значимых различий в распределении частот генотипов по гену ИФН- $\gamma$  у пациентов группы 1, группы 2 и контрольной группы не выявлено. Распределение частот аллелей по гену ИФН-  $\gamma$  у пациентов группы 1: аллель А – 16 (51,7%), аллель Т – 14 (48,3%). У пациентов группы 2 распределение частот аллелей по гену ИФН- $\gamma$  составило: аллель А – 14 (48,3%), аллель Т – 16 (51,7%).

Распределение частот аллелей по гену ИФН- $\gamma$  в контрольной группе было представлено аллелью А – 14 (46,7%), аллелью Т – 16 (53,3%). Статистически значимых различий в распределении частот аллелей по гену ИФН- $\gamma$  у пациентов группы 1, группы 2 и контрольной группы не выявлено (Chi-square test:  $\chi^2=0,53$ ;  $p_{1-2-к}>0.05$ ). Таким образом, проведенная оценка распределения частот генотипов и аллелей по гену ИФН- $\gamma$  в позиции +874 статистически значимых различий у пациентов группы 1, группы 2 и контрольной группы не установила.

Распределение частот генотипов по гену ТФР- $\beta$  у пациентов группы 1 составило: генотип СС – 10 (33,3%), генотип СТ – 16 (53,3%), генотип ТТ – 4 (13,3%). У пациентов группы 2 распределение частот генотипов по гену ТФР- $\beta$  было представлено генотипом СС – 6 (20,0%), генотипом СТ – 19 (63,3%), генотипом ТТ – 5 (16,7%). В контрольной группе распределение частот генотипов по гену ТФР- $\beta$  составило: генотип СС – 14 (46,7%), генотип СТ – 14 (46,7%), генотип ТТ – 2 (6,6%). Статистически значимых различий в распределении частот генотипов по гену ТФР- $\beta$  у пациентов группы 1, группы 2 и контрольной группы не выявлено. Распределение частот аллелей по гену ТФР- $\beta$  у пациентов группы 1 было представлено аллелью С – 18 (60,0%), аллелью Т – 12 (40,0%). У пациентов группы 2 распределение частот аллелей по гену ТФР- $\beta$  составило: аллель С – 16 (51,7%), аллель Т – 14 (48,3%). Распределение частот аллелей по гену ТФР- $\beta$  в контрольной группе было представлено аллелью С – 21 (70,0%), аллелью Т – 9 (30,0%). Статистически значимых различий в распределении частот аллелей по гену ТФР- $\beta$  у пациентов группы 1, группы 2 и контрольной группы не выявлено (Chi-square test:  $\chi^2=1,8$ ;  $p_{1-2-к}>0.05$ ). Таким образом, проведенные исследования распределения частот генотипов и аллелей по гену ТФР- $\beta$  в позиции -509 статистически значимых различий у пациентов группы 1, группы 2 и контрольной группы не выявили.

Распределение частот генотипов по гену ИЛ-4 в позиции -589 у пациентов группы 1 составило: генотип СС – 19 (63,3%), генотип СТ – 10 (33,33%), генотип ТТ – 1 (3,4%). У пациентов группы 2 распределение частот генотипов по гену ИЛ-4 было представлено генотипом СС – 25 (83,3%), генотипом СТ – 4 (13,3%), генотипом ТТ – 1 (3,4%). Распределение частот генотипов по гену ИЛ-4 в контрольной группе составило: генотип СС – 17 (56,7%), генотип СТ – 10 (33,3%), генотип ТТ – 3 (10,0%). Анализ проведенного исследования выявил статистически значимые различия ( $p=0,04$ ) в распределении частот гомозиготного генотипа СС у пациентов группы 2 и контрольной группы. Распределение частот аллелей по гену ИЛ-4 у пациентов группы 1 было следующим: аллель С – 24 (80,0%), аллель Т – 6 (20,0%). У пациентов группы 2 распределение частот аллелей по гену ИЛ-4

составило: аллель С – 27 (90,0%), аллель Т – 3 (10,0%). В контрольной группе распределение частот аллелей по гену ИЛ-4 было представлено аллелью С – 22 (73,3%), аллелью Т – 8 (26,7%). Проведенная оценка распределения частот аллелей по гену ИЛ-4 у пациентов группы 1, группы 2 и контрольной группы статистически значимых различий не установила (Chi-square test:  $\chi^2=2,8$ ;  $p_{1-2-к}>0,05$ ). Итак, проведенные исследования распределения частот генотипов по гену ИЛ-4 в позиции -589 выявили статистически значимые различия (Yates corrected Chi-square<sub>2-к</sub>=3,89;  $p=0,04$ ) в распределении частот генотипа СС у пациентов группы 2 (характеризующихся более выраженной сенсibilизацией и клинической манифестацией респираторной аллергии в сравнении с пациентами группы 1) и контрольной группы. Статистически значимых различий в распределении частот аллелей по гену ИЛ-4 в позиции -589 не установлено.

Таким образом, пациенты с аллергическими заболеваниями дыхательных путей, имеющие генотип СС в позиции-589 по гену ИЛ-4, характеризуются более выраженной сенсibilизацией и клинической манифестацией респираторной аллергии, а значит, СЛИТ им должна назначаться на ранних стадиях болезни.

#### **Клиническая и экономическая эффективность лечения пациентов с аллергическими заболеваниями дыхательных путей методом СЛИТ.**

Анализ оценочных карт не выявил статистически значимых различий в сумме оценочных баллов всех симптомов пациентов группы 1 и группы 2 до лечения (Mann–Whitney test:  $z=-0,05$ ;  $p=1,00$ ). После 2-х лет СЛИТ выявлено статистически значимое (Wilcoxon matched pairs test:  $p<0,001$ ) снижение суммы оценочных баллов всех симптомов как у пациентов группы 1, так и у пациентов группы 2. После 2-х лет специфической иммунотерапии сумма оценочных баллов всех клинических симптомов в группе 1 уменьшилась на 84%, в группе 2 – на 92%. Статистически значимых различий в сумме оценочных баллов всех клинических симптомов после проведения лечения у пациентов группы 1 и группы 2 не выявлено (Mann–Whitney test:  $z=0,41$ ;  $p=0,73$ ). После проведения СЛИТ статистически значимо (Wilcoxon matched pairs test:  $p<0,001$ ) снизились симптомы АР как у пациентов группы 1, так и у пациентов группы 2. В группе 1 симптомы АР уменьшились на 79%, в группе 2 – на 88%. После СЛИТ статистически значимо у пациентов группы 1 (Wilcoxon matched pairs test:  $p<0,001$ ) и группы 2 (Wilcoxon matched pairs test:  $p<0,001$ ) снизилось количество дней приема антигистаминных препаратов. Потребность в антигистаминных препаратах после 2-х лет СЛИТ у пациентов группы 1 снизилась на 83%, у пациентов группы 2 – на 86%. Статистически значимых различий в сумме оценочных баллов потребности в антигистаминных препаратах после двух

лет проведения СЛИТ у пациентов группы 1 и группы 2 не выявлено (Mann–Whitney test:  $z=0,41$ ;  $p=0,73$ ).

У пациентов, страдающих БА, согласно результатам теста по контролю над астмой (АСТ) полный контроль БА удалось достичь всем 6 (100%) пациентам. В группе 2 полный контроль над БА достигнут у 8 пациентов (72,7%), у 3 пациентов (27,3%) астма имела частично контролируемое течение. Полученные результаты свидетельствуют о том, что БА, обусловленная сенсibilизацией как к сезонным, так и к круглогодичным аллергенам, хуже поддается контролю. Клиническая эффективность СЛИТ у пациентов с аллергической БА и АР свидетельствует о системном воздействии проведенного лечения: как на верхние, так и на нижние дыхательные пути.

Лечение пациентов, страдающих БА, сопровождается большими материальными затратами со стороны системы здравоохранения, пациентов, их семей и общества в целом. Согласно фармакоэкономическим исследованиям, проведенным в 2009–2011 годах в нашей стране под руководством Д.Ю. Рузанова, оказалось, что неконтролируемая БА (медикаментозная, стационарная и амбулаторная помощь, период временной нетрудоспособности) обходится Беларуси в 1450 долларов США, контролируемая (фиксированная комбинация ингаляционного глюкокортикоида флутиказона и длительно действующего  $\beta_2$ -агониста сальметерола) – 845 долларов.

В нашей стране проводится преимущественно подкожная иммунотерапия водно-солевыми экстрактами аллергенов производства РФ. Стоимость 1 года проведения подкожной иммунотерапии (на декабрь 2012 г.) в условиях государственного учреждения составляет: аллергенами клещей домашней пыли – 500 долларов; аллергенами смеси трав (злаковых) – 795 долларов; аллергенами пыльцы полыни – 465 долларов.

Стоимость СЛИТ пыльцевыми аллергенами в год обходится пациенту в 230 долларов, смесью аллергенов клещей домашней пыли – 240 долларов, смесью аллергенов плесневых грибов домашних – 215 долларов.

Приведенные данные свидетельствуют о том, что СЛИТ аллергической БА в 4 раза дешевле базисной фармакотерапии. К тому же, частота приема алерговакцины с годами уменьшается, а фармакотерапии – в лучшем случае остается неизменной (чаще, по многим причинам, возрастают и дозы, и количество препаратов). СЛИТ имеет выгодные преимущества не только перед фармакотерапией, но и перед подкожной иммунотерапией. Стоимость СЛИТ более чем в 2–3 раза дешевле подкожной иммунотерапии. Экономическая эффективность лечения пациентов с аллергическими заболеваниями дыхательных путей методом СЛИТ оценена на основе определения предполагаемого предотвращенного ущерба от развития БА,

как конечного исхода АР. Предотвращенный экономический ущерб от развития БА в результате проведения СЛИТ пациентам с АР составил 4 798 080 000 000 бел. руб. Простота применения метода, возможность лечения на дому без посещения медицинских учреждений, обеспечивают экономический эффект как для больного, так и для здравоохранения в целом. Внедрение СЛИТ в клиническую практику расширяет возможности профилактики и лечения аллергических заболеваний, открывает возможность обеспечения терапией пациентов, проживающих в населенных пунктах, в которых отсутствуют аллергологические кабинеты; у кого работа связана с командировками; кто путешествует, находясь в отпуске; у кого отмечаются побочные эффекты от подкожной специфической иммунотерапии или кто отказывается от инвазивной иммунотерапии. Инновационная комплексная технология СЛИТ позволяет эффективно воздействовать не только на пациента, но и на условия его проживания.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

### **Основные научные результаты диссертации**

1. Установлены основные тенденции развития аллергических заболеваний дыхательных путей в Республике Беларусь. Выявлено, что в структуре аллергических заболеваний респираторная аллергия составляет более 50%. Ежегодно выявляется около 5 тысяч новых случаев бронхиальной астмы, две трети из них – аллергической природы. Прогнозируется, что к 2020 г. страдать бронхиальной астмой будет более 100 000 человек. Выявлено, что АСИТ в нашей стране проводится только 2% пациентов от всех в ней нуждающихся [1, 2, 3, 14, 22, 24, 25, 29, 30, 38, 43].

2. Впервые изучена структура микобиоты и выявлены этиологически значимые грибковые аллергены среды жилых помещений г. Минска: *Penicillium* (56,8%), *Cladosporium* (48,6%), *Aspergillus* (37,8%), *Ulocladium* (19,0%). Установлено, что каждый 3-й проживающий в условиях грибковой контаминации сенсibilизирован к аллергенам плесневых грибов. Из них практически у каждого 5-го (19%) установлен диагноз бронхиальной астмы. Впервые разработан метод оценки риска развития грибковой аллергии, позволяющий предупредить развитие болезни. Впервые разработан и применен комплексный метод специфической алерговакцинации грибковыми аллергенами, включающий оценку жилищных условий пациента [1, 9, 11, 12, 13, 23, 28, 31, 36, 40, 41, 42, 45, 46, 47].

3. Установлено, что иммунологический статус пациентов с респираторной аллергией обеих групп и в период клинической ремиссии болезни характеризуется дисбалансом цитокинов Th1 и Th2 типа

с преобладанием последних на системном уровне, что указывает на наличие персистирующего воспаления и вне клинической манифестации заболевания. Указанная цитокиновая дисрегуляция выявлена как у пациентов с аллергическим ринитом, так и у пациентов с бронхиальной астмой, что обосновывает необходимость лечения респираторной аллергии как нижних, так и верхних дыхательных путей. Установлено более высокое содержание ИЛ-13 у пациентов с бронхиальной астмой в сравнении с пациентами с аллергическим ринитом (Mann–Whitney test:  $z=5,16$ ;  $p<0,001$ ), что позволяет расценивать данный цитокин прогностическим критерием прогрессирования аллергического воспаления. В то же время, у пациентов с грибковой респираторной аллергией установлено более высокое содержание ИЛ-17 в сравнении с пациентами с аллергией к клещам домашней пыли (Mann–Whitney test:  $z=3,42$ ;  $p=0,001$ ), что указывает на патогенетическую роль последнего в механизмах аллергического воспаления грибковой этиологии [1, 16, 17, 21, 44, 52, 53, 54, 56].

4. Установлена модифицирующая роль СЛИТ в иммунном воспалении при респираторной аллергии: повышение активации транскрипционного регулятора Th1: T-bet (Wilcoxon matched pairs test:  $p<0,001$ ) и снижение активации транскрипционного регулятора Th17 клеток: ROR- $\gamma$ t (Wilcoxon matched pairs test:  $p<0,001$ ), переключение с Th2 (преобладающего при респираторной аллергии) на Th1 тип иммунного ответа и снижение продукции ИЛ-4 (Wilcoxon matched pairs test:  $p<0,001$ ), ИЛ-5 (Wilcoxon matched pairs test:  $p<0,001$ ), ИЛ-13 (Wilcoxon matched pairs test:  $p<0,001$ ), ИЛ-17 (Wilcoxon matched pairs test:  $p=0,007$ ) и повышение ИФН- $\gamma$  (Wilcoxon matched pairs test:  $p=0,003$ ). Установлено, что сублингвальная иммунотерапия восстанавливает супрессорную функцию Tregs, в т. ч. индуцибельный подтип Tregs-1, характеризующийся секрецией ИЛ-10, что подтвердило повышение последнего после лечения у пациентов обеих групп (Wilcoxon matched pairs test:  $p<0,001$ ). Иммунологическая эффективность СЛИТ у пациентов обеих групп указывает на эффективность специфической иммунотерапии как одним лечебным аллергеном, так и двумя неродственными лечебными аллергенами и позволяет рекомендовать этот метод в качестве патогенетической терапии как у моносенсibilизированных, так и у полисенсibilизированных пациентов [1, 6, 8, 10, 19, 20, 27, 32, 33, 34, 35, 3739, 48, 49, 50, 51].

5. Установлено, что сублингвальная иммунотерапия способствует коррекции иммунных нарушений, статистически значимо снижая уровень специфических IgE антител к этиологически значимым аллергенам. У пациентов группы 1, получавших СЛИТ пыльцевыми аллергенами, снизилось содержание сывороточных специфических IgE антител к смеси трав (Wilcoxon matched pairs test:  $p=0,002$ ) и полыни (Wilcoxon matched pairs

test:  $p=0,008$ ). У пациентов группы 2, получавших сублингвальную иммунотерапию пыльцевыми аллергенами в сочетании с аллергенами клещей домашней пыли или аллергенами плесневых грибов домашних, снизилось содержание сывороточных специфических IgE антител к смеси трав (Wilcoxon matched pairs test:  $p=0,0003$ ) и полыни (Wilcoxon matched pairs test:  $p=0,001$ ), а также как к клещевым аллергенам домашней пыли *Dermatophagoides pteronyssinus* (Wilcoxon matched pairs test:  $p=0,0006$ ) и *Dermatophagoides farinae* (Wilcoxon matched pairs test:  $p=0,0006$ ), так и к грибковым аллергенам: *Penicillium notatum* (Wilcoxon matched pairs test:  $p=0,0006$ ) и *Aspergillus fumigatus* (Wilcoxon matched pairs test:  $p=0,0006$ ). Определено, что СЛИТ приводит к переключению с IgE-иммунного ответа на IgG-ответ. Концентрация сывороточных специфических IgG4 антител статистически значимо выросла к аллергенам смеси трав (Wilcoxon matched pairs test:  $p=0,0003$ ) и полыни W6 (Wilcoxon matched pairs test:  $p=0,008$ ) у пациентов группы 1, получавших сублингвальную иммунотерапию пыльцевыми аллергенами. У пациентов группы 2, получавших сублингвальную иммунотерапию пыльцевыми аллергенами в сочетании с аллергенами клещей домашней пыли или аллергенами плесневых грибов домашних концентрация сывороточных специфических IgG4 антител статистически значимо также выросла как к аллергенам смеси трав (Wilcoxon matched pairs test:  $p=0,0002$ ) и полыни (Wilcoxon matched pairs test:  $p=0,001$ ), так и к аллергенам *Dermatophagoides pteronyssinus* и *Dermatophagoides farinae* (Wilcoxon matched pairs test:  $p=0,0006$ ) [1, 4, 5, 7, 18, 26].

6. Выявлено, что коэффициент IgE/IgG4 в группе 1 статистически значимо снизился как к смеси трав, так и к полыни (Wilcoxon matched pairs test:  $p<0,001$ ). В группе 2 также коэффициент IgE/IgG4 также статистически значимо снизился как к смеси трав и к полыни, так и к аллергенам клещей домашней пыли (Wilcoxon matched pairs test:  $p<0,001$ ). Снижение концентрации специфических IgE антител и повышение уровней специфических IgG4 антител к соответствующим аллергенам соответствовали клиническому улучшению у пациентов обеих групп как в сезон поллинии трав, так и при контакте с бытовыми аллергенами клещей домашней пыли, что позволяет считать этот коэффициент прогностическим [1, 18, 26].

7. Проведенные исследования распределения частот генотипов и аллелей по гену ИЛ-4 в позиции -589 выявили статистически значимые различия в распределении частот генотипа СС у пациентов группы 2 (характеризующихся более выраженной сенсibilизацией и клинической манифестацией респираторной аллергии в сравнении с пациентами группы 1) и контрольной группы (Chi-square test:  $\chi^2=3,89$ ;  $p_{2-к}=0,04$ ). Статистически значимых различий в распределении аллелей по гену ИЛ-4 в позиции -589

не установлено. Статистически значимых различий в распределении частот генотипов и аллелей по генам ИЛ-1РА, ИФН- $\gamma$  в позиции +874, ТФР- $\beta$  в позиции -509 у пациентов группы 1, группы 2 и контрольной группы не установлено [1, 15, 55].

8. Сублингвальная иммунотерапия является высокоэффективным методом лечения аллергических заболеваний дыхательных путей. После лечения установлено статистически значимое (Wilcoxon-matched pairs test:  $p < 0,001$ ) снижение суммы оценочных баллов всех симптомов как у пациентов группы 1, так и у пациентов группы 2. Сумма оценочных баллов всех клинических симптомов в группе 1 уменьшилась на 84%, в группе 2 – на 92%. Статистически значимых различий в сумме оценочных баллов всех клинических симптомов после СЛИТ у пациентов группы 1 и группы 2 не выявлено, что подтверждает эффективность этого лечения в обеих группах (и получающих монотерапию пыльцевыми аллергенами, и принимающих лечебные пыльцевые аллергены в сочетании с аллергенами клещей домашней пыли или аллергенами плесневых грибов домашних) [1, 4, 5, 6, 8, 10, 17, 19, 21, 25, 32, 33, 34, 35, 39, 48, 50, 51].

9. Разработана инновационная технология высокоэффективной, безопасной, физиологичной сублингвальной специфической иммунотерапии пыльцевыми, грибковыми, клещевыми аллергенами домашней пыли, имеющей выгодные преимущества не только перед фармакотерапией, но и перед подкожной иммунотерапией. Сублингвальная иммунотерапия аллергической бронхиальной астмы в 4 раза дешевле базисной фармакотерапии. Стоимость сублингвальной иммунотерапии более чем в 2–3 раза дешевле подкожной иммунотерапии. Сублингвальная иммунотерапия аллергического ринита предотвращает значительный экономический ущерб (4798 080000000 руб.) от развития бронхиальной астмы [1, 48, 49, 50, 51].

### **Рекомендации по практическому использованию результатов**

1. Лицам с подозрением на грибковую аллергию (проживание в помещениях с признаками плесневого поражения материалов, манифестация болезни в домашних условиях, рецидивирующие респираторные заболевания, сенсibilизация к аллергенам клещей домашней пыли, непереносимость антибиотиков пенициллинового ряда) следует проводить анкетирование по оценке жилищных условий. Алгоритм дальнейших действий определяется результатами анкетирования [57, 58].

2. У пациентов с аллергическими заболеваниями дыхательных путей определение иммунологических маркеров воспаления (ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13, ИЛ-17) позволяет оценить как активность аллергического воспаления

дыхательных путей, так и эффективность проводимых лечебных и элиминационных мероприятий.

3. Для повышения эффективности аллергенспецифической иммунотерапии она должна чаще назначаться пациентам с аллергическим ринитом, что предупредит развитие бронхиальной астмы. ИЛ-13 может быть использован в качестве прогностического критерия прогрессирования аллергического воспаления.

4. У пациентов с аллергическими заболеваниями дыхательных путей ИЛ-17 может быть использован с диагностической целью в качестве дополнительного иммунологического маркера аллергии грибковой этиологии.

5. Сублингвальная иммунотерапия рекомендуется в качестве патогенетической терапии как моносенсibilизированным, так и полисенсibilизированным пациентам [58].

6. У пациентов с аллергическими заболеваниями дыхательных путей коэффициент IgE/ IgG4 может быть использован для оценки эффективности аллергенспецифической иммунотерапии.

7. У пациентов с аллергическими заболеваниями дыхательных путей генотип CC в позиции -589 по гену ИЛ-4 можно рассматривать как предиктор выраженной сенсibilизации и клинической манифестации респираторной аллергии, что может быть использовано с прогностической целью.

8. Сублингвальная иммунотерапия в силу своей физиологичности и высокой безопасности проводится вне аллергологических кабинетов и стационаров, а значит, доступна пациентам, проживающим в населенных пунктах, в которых отсутствует врач аллерголог. Сублингвальная иммунотерапия доступна и тем пациентам, у кого работа связана с командировками, кто путешествует, находясь в отпуске, и тем, у кого отмечаются побочные эффекты от подкожной специфической иммунотерапии, кто от нее отказывается [58].

## **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

### **Монография**

1. Маслова, Л.В. Атопические заболевания дыхательных путей : монография / Л.В. Маслова. – Минск: ПАРАДОКС, 2012. – 233 с.

### **Статьи в журналах**

2. Маслова, Л.В. Специфическая иммунотерапия аллергических заболеваний / Л.В. Маслова // Мед. панорама. – 2004. – № 4. – С. 33.

3. Маслова, Л.В. Терапия аллергического ринита / Л.В. Маслова // Рецепт. – 2008. – № 3. – С. 127–131.

4. Маслова, Л.В. Новые возможности в проведении аллергенспецифической иммунотерапии больным с аллергическими заболеваниями / Л.В. Маслова // Рецепт. – 2009. – № 5. – С. 131–136.

5. Маслова, Л.В. Новые подходы к проведению специфической иммунотерапии у больных аллергической астмой / Л.В. Маслова // Мед. панорама. – 2009. – № 12. – С. 64.

6. Маслова, Л.В. Эффективность сублингвальной иммунотерапии у больных астмой, вызванной бытовыми аллергенами / Л.В. Маслова // Рецепт. – 2010. – № 5. – С. 116–120.

7. Маслова, Л.В. Особенности поллиноза у взрослых / Л.В. Маслова // Ars medica. – 2011. – № 11. – С. 47–52.

8. Маслова, Л.В. Сублингвальная иммунотерапия сезонной респираторной аллергии / Л.В. Маслова // Ars medica. – 2011. – № 11. – С. 28–32.

9. Маслова, Л.В. Этиологически значимые грибковые аллергены жилых помещений / Л.В. Маслова, Т.П. Новикова // Ars medica. – 2011. – № 14. – С. 257–258.

10. Маслова, Л.В. Эффективность сублингвальной аллергенспецифической иммунотерапии у больных сезонной респираторной аллергией / Л.В. Маслова // Ars medica. – 2011. – № 14. – С. 256–257.

11. Новикова, Т.П. Варианты грибковой сенсибилизации у пациентов с атопическими заболеваниями / Т.П. Новикова, Л.В. Маслова // Ars medica. – 2011. – № 11. – С. 98–102.

12. Новикова, Т.П. Значение грибковых аллергенов в формировании респираторной патологии / Т.П. Новикова, Л.В. Маслова // Ars medica. – 2011. – № 11. – С. 53–57.

13. Новикова, Т.П. Клинические особенности грибковой и клещевой астмы / Т.П. Новикова, Л.В. Маслова // Ars medica. – 2011. – № 11. – С. 92–97.

14. Полиморфизм генов иммунорегуляторных цитокинов при atopических заболеваниях дыхательных путей / Л.В. Маслова, О.О. Янович, Л.П. Титов, Т.П. Новикова // *Ars medica*. – 2011. – № 11. – С. 103–107.
15. Цитокиновый статус больных с респираторной аллергией / Л.В. Маслова, А.Е. Гончаров, Т.П. Новикова, Л.П. Титов // *Ars medica*. – 2011. – № 11. – С. 40–46.
16. Эффективность и безопасность сублингвальной иммунотерапии пыльцевыми аллергенами / Л.В. Маслова, А.Е. Гончаров, Л.П. Титов, Г.Н. Полевченко // *Рецепт*. – 2012. – № 4. – С. 101–115.
17. Маслова, Л.В. Аллергенспецифическая иммуноглобулин G4 продукция в течение иммунотерапии / Л.В. Маслова, Г.Н. Полевченко // *Ars medica*. – 2012. – № 11. – С. 16–20.
18. Маслова, Л.В. Аллергенспецифическая иммунотерапия сезонной респираторной аллергии: иммунологическая эффективность / Л.В. Маслова // *Ars medica*. – 2012. – № 11. – С. 30–40.
19. Маслова, Л.В. Роль интерлейкина-10 в специфической иммунотерапии / Л.В. Маслова, Н.Н. Лысак, Г.Н. Полевченко // *Ars medica*. – 2012. – № 11. – С. 67–72.
20. Маслова, Л.В. Сублингвальная иммунотерапия больных с сезонной респираторной аллергией / Л.В. Маслова, А.Е. Гончаров, Л.П. Титов, Г.Н. Полевченко // *ОНОШ, Улаанбаатар хот*. – 2012. – № 4. – Р. 62–70.
21. Маслова, Л.В. Эпидемиологические аспекты аллергического ринита в Республике Беларусь / Л.В. Маслова, Т.В. Барановская, Л.Э. Макарина-Кибак // *Ars medica*. – 2012. – № 11. – С. 61–66.
22. Новикова, Т.П. Условия клинической реализации грибковой аллергии / Т.П. Новикова, Л.В. Маслова // *Ars medica*. – 2012. – № 11. – С. 41–46.
23. Маслова, Л.В. Эпидемиологические аспекты аллергического ринита в Республике Беларусь / Л.В. Маслова // *Медицина және экология*. – 2012. – № 3. – С. 47–51.
24. Маслова, Л.В. Поллиноз: методы контроля / Л.В. Маслова // *Рецепт*. – 2013. – № 3. – С. 118–127.
25. Маслова, Л.В. Специфический IgE у больных респираторной аллергией / Л.В. Маслова // *Лаб. диагностика. Вост. Европа*. – 2013. – № 3. – С. 56–63.
26. Маслова, Л.В. Сублингвальная иммунотерапия респираторной аллергии: иммунологическая эффективность / Л.В. Маслова // *Імунологія та алергологія*. – 2013. – № 2. – С. 2–11.
27. Maslova, L. Fungal contamination of premises as a risk factor for respiratory allergy / L. Maslova // *Фізіолог. журн*. – 2013. – № 4. – С. 23.

## **Материалы конференций, съездов, конгрессов**

28. Маслова, Л.В. Диагностика аллергических заболеваний на амбулаторно-поликлиническом этапе / Л.В. Маслова // Лекции для практикующих врачей I съезда врачей амбулаторной практики РБ, г. Минск, 27–28 нояб. 2008 г. – Минск, 2008. – С. 94–99.

29. Маслова, Л.В. Сублингвальная специфическая иммунотерапия аллергической астмы / Л.В. Маслова // Здоровье и окружающая среда : материалы междунар. науч.-практ. конф., 30 сент. 2009 г. – Минск, 2009. – Вып. 14. – С. 250–253.

30. Новые возможности в лечении аллергической бронхиальной астмы / Л.В. Маслова // Актуальные вопросы специализированной медицинской помощи, новые направления в медицине : материалы междунар. науч.-практ. конф., посвящ. 50-летию больницы, 2010 г. – Минск, 2010. – С. 471–477.

31. Маслова, Л.В. Новые возможности в лечении больных аллергической астмой / Л.В. Маслова // Материалы науч.-практ. конф., посвящ. 25-летию 10-й ГКБ, 27 мая 2010 г. – Минск, 2010. – С. 222–224.

32. Маслова, Л.В. Сублингвальная иммунотерапия аллергической астмы, вызванной бытовыми аллергенами / Л.В. Маслова // Современные методы диагностики и лечения заболеваний внутренних органов : материалы науч.-практ. конф., посвящ. 50-летию каф. терапии БелМАПО, Минск, 19 нояб. 2010 г. – Минск, 2010. – С. 152–155.

33. Маслова, Л.В. Этиологически значимые грибковые аллергены жилых помещений / Л.В. Маслова // Здоровье и окружающая среда : сб. науч. тр. Респ. науч.-практ. центра гигиены / под ред. Л.В. Половинкина. – Минск, 2011. – Вып. 17. – С. 34–40.

34. Маслова, Л.В. Влияние сублингвальной иммунотерапии на цитокиновый профиль больных с респираторной сезонной аллергией / Л.В. Маслова // Актуальные вопросы медикаментозной терапии внутренних заболеваний : материалы науч.-практ. конф., посвящ. 50-летию 1-й каф. внутр. болезней [УО ГрГМУ], 12 окт. 2012 г. / М-во здравоохран. Респ. Беларусь, УО «Гродн. гос. мед. ун-т» ; под ред. В.А. Снежицкого, В.М. Пырочкина. – Гродно, 2012. – С. 146–148.

35. Дударева, Н.И. Влияние витамина D на течение бронхиальной астмы / Н.И. Дударева, Л.В. Маслова // Актуальные вопросы медикаментозной терапии внутренних заболеваний : материалы науч.-практ. конф., посвящ. 50-летию 1-й каф. внутр. болезней [УО ГрГМУ], 12 окт. 2012 г. / М-во здравоохран. Респ. Беларусь, УО «Гродн. гос. мед. ун-т» ; под ред. В.А. Снежицкого, В.М. Пырочкина. – Гродно, 2012. – С. 94–97.

36. Маслова, Л.В. Новые возможности контроля респираторной аллергии / Л.В. Маслова, Т.П. Новикова // Борьба с неинфекционными

заболеваниями в рамках реализации Национальной программы демографической безопасности Республики Беларусь : материалы науч.-практ. конф. / БелМАПО ; под ред. Ю.Е. Демидчика. – Минск, 2012. – С. 117–119.

37. Новикова, Т.П. Значение грибковых аллергенов в формировании аллергических заболеваний / Т.П. Новикова, Л.В. Маслова // Борьба с неинфекционными заболеваниями в рамках реализации Национальной программы демографической безопасности Республики Беларусь : материалы науч.-практ. конф. / БелМАПО ; под ред. Ю.Е. Демидчика. – Минск, 2012. – С. 136–139.

38. Новикова, Т.П. Исследование грибков жилых помещений как фактора риска развития атопических заболеваний / Т.П. Новикова, Л.В. Маслова // Здоровье и окружающая среда : сб. науч. тр. Респ. науч.-практ. центра гигиены / под ред. Л.В. Половинкина. – Минск, 2012. – Вып. 20. – С. 85–90.

39. Плесневые грибы в жилых помещениях как фактор риска развития аллергических заболеваний / И.А. Гончарова, Т.П. Новикова, А.А. Балюта, Л.В. Маслова // Сахаровские чтения 2012: экологические проблемы 21 века : материалы 12-й междунар. науч. конф., Минск, 17–18 мая 2012 г. – Минск, 2012. – С. 184–185.

40. Полиморфизм гена рецептора витамина D в популяции белорусов с бронхиальной астмой / Н.И. Дударева, Л.В. Маслова, Н.Г. Даниленко, Е.А. Аксенова // Борьба с неинфекционными заболеваниями в рамках реализации Национальной программы демографической безопасности Республики Беларусь : материалы науч.-практ. конф. / БелМАПО ; под ред. Ю.Е. Демидчика. – Минск, 2012. – С. 81–85.

41. Цитокиновый профиль Т-хелперов у больных с респираторной сезонной аллергией / Л.В. Маслова, А.Е. Гончаров, Л.П. Титов // Імунопатологія при захворюваннях органів дихання і травлення : зб. III наук. симп. з міжнар. участю, 3–4 окт. 2013г. – Тернопіль, 2013. – С. 46.

42. Новикова, Т. Способ идентификации плесневого поражения жилья как причины формирования астмы / Т. Новикова, Л. Маслова, И. Гончарова, А. Балюта // Новая волна в медицине : материалы междунар. форума врачей, 18–21.07.2013, Рига–Юрмала, Латвия. – Рига, 2013. – С. 19–24.

#### **Тезисы докладов**

43. Maslova, L.V. Allergen-specific sublingual immunotherapy in season respiratory allergy symptoms / L.V. Maslova // Alergie. – 2010. – Suppl. 1. – P. 64. – 27 Sjezd ceskych a slovenskych alergologu a klinickych imunologu s mezinarodni ucasti, 6–9.10.2010, Olomouc.

44. Maslova, L. Allergen-specific sublingual immunotherapy in patients season respiratory allergy symptoms : abstract № 766 / L. Maslova // *Allergy*. – 2011. – Vol. 66, suppl. s94. – P. 302. – Abstracts of the XXX Congress of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology, Istanbul, Turkey 11–15 June 2011.

45. Titov, L. Allergen-specific sublingual immunotherapy for patients with grass pollen induced respiratory disease : abstract № 764 / L. Titov, L. Maslova, L. DuBusk // *Allergy*. – 2011. – Vol. 66, suppl. s94. – P. 302. – Abstracts of the XXX Congress of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology, Istanbul, Turkey 11–15 June 2011.

46. Titov, L. Clinical Efficacy of Sublingual Immunotherapy in Patients with Grass Pollen induced Respiratory Allergy Symptoms / L. Titov, L. Maslova, L.M. DuBuske // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* – 2011. – Vol. 107, № 5. – Annual Meeting of the American College of Allergy, Asthma and Immunology: Oral and Poster Abstracts 03 November 2011 – 08 November 2011.

47. Th2, Th1 and Th17 cytokine profiles in pollen and mold allergic patients and healthy subjects / L. Maslova, A. Hancharou, L. Titov, L. DuBuske // *Allergy*. – 2012. – Vol. 67, suppl. 96. – P. 112.

48. Association of Indoor Mite Allergens and Mold Spores Exposure and Allergic Respiratory Disease and Asthma in Belarus / L.P. Titov, L.V. Maslova, T.P. Novikova, L.M. DuBuske // *Allergy*. – 2012. – Vol. 67, suppl. s96. – A786. – XXXI Congress of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology Abstract Book, Geneva, Switzerland, 16–20 June 2012.

49. Cytokine status in allergic and healthy individuals / L.V. Maslova, A.Y. Hancharou, L.P. Titov, L.M. DuBuske // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2012. – Vol. 129, № 2, suppl. s96. – P. AB214.

50. Interferon-gamma Gene Polymorphism in patients with Allergy / O.O. Yanovich, L.V. Maslova, L.P. Titov, L.M. DuBuske // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2012. – Vol. 129, № 2. – P. 64.

51. Th2, Th1 and Th17 cytokine profiles in pollen allergic patients before treatment and after two years of sublingual immunotherapy / L. Maslova, L.P. Titov, A. Hancharou, L.M. DuBuske // *Allergy*. – 2012. – Vol. 67, suppl. s96. – A121. – XXXI Congress of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology Abstract Book, Geneva, Switzerland, 16–20 June 2012.

52. Маслова, Л.В. Современные методы аллергодиагностики in vitro и опыт их применения в республике Беларусь / Л.В. Маслова // Abstracts of international scientific conference HEALTH 2013, 20–22 July 2013, Turkmenistan, Ashgabat. – Ashgabat, 2013. – С. 704.

53. Fungal contamination of households as a risk factor for respiratory allergy / L. Maslova, T. Novikova, L.P. Titov, L.M. DuBuske // *Allergy*. – 2013. –

Vol. 68, suppl. s97. – A173. – 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.

54. Maslova, L. Assessment of Efficacy of Allergen Specific sublingual Immunotherapy in patients with Respiratory Allergic Disease / L. Maslova, L. Titov, L.M. DuBuske // Ann. Allergy Asthma Immunol. – 2013. – Vol. 111, № 5, suppl. A103. – Annual Meeting of the American College of Allergy, Asthma & Immunology: Oral and Poster Abstracts, 7–11 Nov. 2013.

55. Maslova, L. Fungal contamination of premises as a risk factor for respiratory allergy / L. Maslova, T. Novikova // Allergy. – 2013. – Vol. 68, suppl. s97. – A216. – 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.

56. Maslova, L. Specific sublingual immunotherapy in respiratory allergy patients / L. Maslova // Allergy. – 2013. – Vol. 68, suppl. s97. – A185. – 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.

### **Инструкции по применению**

57. Метод оценки риска развития грибковой аллергии: инструкция по применению № 118-0912 : утв. 28.11.2012 г. / сост. Л.В. Маслова, Т.П. Новикова, Л.П. Титов, Т.В. Барановская, Н.И. Дударева, И.А. Гончарова, О.О. Серова, Г.Н. Полевечко, А.Е. Гончаров, О.О. Янович. – Минск, 2012. – 12 с.

58. Метод специфической алерговакцинации пациентов с респираторной грибковой аллергией : инструкция по применению № 114-0812 : утв. 28.11.2012 г. / сост. Л.В. Маслова, Т.П. Новикова, Л.П. Титов, Т.В. Барановская, Н.И. Дударева, И.А. Гончарова, О.О. Серова, Г.Н. Полевечко, А.Е. Гончаров, О.О. Янович. – Минск, 2012. – 6 с.

### **Заявка на патент**

59. Способ идентификации плесневого поражения материала: заявка на изобретение Респ. Беларусь, МПК С 12N 1/14 / Т.П. Новикова, Л.В. Маслова, И.А. Гончарова, О.О. Серова, А.А. Балюта ; заявитель Белорус. мед. акад. последиплом. образования, Ин-т микробиологии Нац. акад. наук Беларуси. – № а 20121664 ; заявл. 30.11.2012 ; опубл. 30.06.2014 // Афіцыйны бюл. / Нац. цэнтр інтэлектуал. уласнасці. – 2014. – № 3. – С. 21.

## РЭЗІЮМЭ

### Маслава Людміла Вячаславаўна Эфектыўнасць і механізмы сублінгвальнай імунатэрапіі пацыентаў з алергічнымі захворваннямі дыхальных шляхоў

**Ключавыя словы:** алергічныя захворванні дыхальных шляхоў, сублінгвальная імунатэрапія, алергены, імуналагічны статус, палімарфізм генаў.

**Мэта даследавання:** распрацаваць і ўкараніць інавацыйную комплексную тэхналогію дыферэнцыраванай спецыфічнай сублінгвальнай імунатэрапіі алергічных захворванняў дыхальных шляхоў на аснове вывучэння механізмаў і эфектыўнасці яе дзеяння.

**Метады даследавання і апаратура:** клінічныя, электронна-мікраскапічныя, алергалагічныя, імуналагічныя, генетычныя, статыстычныя; RIDA X SCREEN (R-Biopharm, Германія), бінакулярны мікраскоп MC50 (MICROS, Аўстрыя), мікраскоп інвертаваны СКХ41 (Olympus, Японія), праточны цытафлюарыметр FACSCalibur (Becton Dickenson, ЗША), ІФА-аналізатар AIF-M/340 («Віцязь», Беларусь), тэрмацыклер Rotor Gene 3000 (Аўстралія).

**Атрыманя вынікі і навуковая навізна:** вызначаны асаблівасці функцыянавання імуннай сістэмы ў пацыентаў з алергічнымі захворваннямі дыхальных шляхоў. Упершыню ў Рэспубліцы Беларусь выяўлены этыялагічна значныя ў развіцці алергічных захворванняў дыхальных шляхоў грыбковыя алергены асяроддзя жылых памяшканняў і распрацаваны метады ацэнкі рызыкі развіцця грыбковай алергіі і спосаб ідэнтыфікацыі плесневага паражэння матэрыялу. Выяўлены асаблівасці імуналагічных механізмаў сублінгвальнай імунатэрапіі пыльцовымі алергенамі, алергенамі кляшчоў хатняга пылу і грыбковымі алергенамі пацыентаў з алергічнымі захворваннямі дыхальных шляхоў. Распрацавана і прапанавана інавацыйная комплексная тэхналогія дыферэнцыраванай неінвазіўнай спецыфічнай імунатэрапіі алергічных захворванняў дыхальных шляхоў.

**Рэкамендацыі па выкарыстанні:** дыягностыка і прафілактыка грыбковай алергіі; эфектыўны кантроль алергічных захворванняў дыхальных шляхоў, абумоўленых сенсібілізацыяй да пыльцовых, грыбковых алергенаў і алергенаў кляшчоў хатняга пылу, які ажыццяўляецца пацыентамі самастойна ў хатніх умовах.

**Галіна прымянення:** алергалогія, імуналогія, тэрапія, педыятрыя.

## РЕЗЮМЕ

Маслова Людмила Вячеславовна

### Эффективность и механизмы сублингвальной иммунотерапии пациентов с аллергическими заболеваниями дыхательных путей

**Ключевые слова:** аллергические заболевания дыхательных путей, сублингвальная иммунотерапия, аллергены, иммунологический статус, полиморфизм генов.

**Цель исследования:** разработать и внедрить инновационную комплексную технологию дифференцированной специфической сублингвальной иммунотерапии аллергических заболеваний дыхательных путей на основе изучения механизмов и эффективности ее действия.

**Методы исследования и аппаратура:** клинические, электронно-микроскопические, аллергологические, иммунологические, генетические, статистические; RIDA X SCREEN (R-Biopharm, Германия), бинокулярный микроскоп MC50 (MICROS, Австрия), микроскоп инвертированный СКХ41 (Olympus, Япония), проточный цитофлюориметр FACSCalibur (Becton Dickenson, США), ИФА-анализатор AIF-M/340 («Витязь», Беларусь), термоциклер Rotor Gene 3000 (Австралия).

**Полученные результаты и научная новизна:** определены особенности функционирования иммунной системы у пациентов с аллергическими заболеваниями дыхательных путей. Впервые в Республике Беларусь выявлены этиологически значимые в развитии аллергических заболеваний дыхательных путей грибковые аллергены среды жилых помещений и разработаны метод оценки риска развития грибковой аллергии и способ идентификации плесневого поражения материала. Выявлены особенности иммунологических механизмов сублингвальной иммунотерапии пыльцевыми аллергенами, аллергенами клещей домашней пыли и грибковыми аллергенами пациентов с аллергическими заболеваниями дыхательных путей. Разработана и предложена инновационная комплексная технология дифференцированной неинвазивной специфической иммунотерапии аллергических заболеваний дыхательных путей.

**Рекомендации по использованию:** диагностика и профилактика грибковой аллергии; эффективный контроль аллергических заболеваний дыхательных путей, обусловленных сенсibilизацией к пыльцевым, грибковым аллергенам и аллергенам клещей домашней пыли, осуществляемый пациентами самостоятельно в домашних условиях.

**Область применения:** аллергология, иммунология, терапия, педиатрия.

## SUMMARY

**Maslova Ludmila**

### **Sublingual immunotherapy of patients with allergic respiratory diseases: efficacy and mechanisms**

**Key words:** allergic diseases of the respiratory tract, sublingual immunotherapy, allergen, immune status, polymorphism of genes.

**Objective:** to develop and implement innovative, integrated technology that differentiates specific sublingual immunotherapy for allergic respiratory diseases based on the study of the mechanisms and the effectiveness of its actions.

**Research methods and equipment:** clinical, electronic-microscopic, allergic, immunological, genetic, statistical; RIDA X SCREEN (R-Biopharm, Germany), binocular microscope MS (MICROS, Austria), inverted microscope SCH (Olympus, Japan), flow cytofluorimeter FACSCalibur (Becton Dickenson, USA), ELISA analyzer AIF-M/340 («The knight», Belarus), the thermal cycler Rotor Gene 3000 (Australia).

**The obtained results and scientific novelty:** defined the features of the functioning of the immune system in patients with allergic respiratory diseases. Fungal allergens in the residential areas environment were the first tendency to be developed in the Republic of Belarus. The features of the immunological mechanisms of sublingual immunotherapy are defined. This is the case of home dust mites when the patients are found with allergic respiratory diseases. An innovative integrated technology was worked out and offered by the differentiated non-invasive specific immunotherapy of allergic diseases of the respiratory tract.

**Usage Recommendations:** diagnosis and prevention of fungal allergies; effective control of allergic diseases of the respiratory tract caused by sensitization to pollen, fungal allergens and allergens house dust mites, carried out by the patients themselves at home.

**Application areas:** allergology, immunology, therapy, pediatrics.

Подписано в печать 19.11.14. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Снегурочка».  
Ризография. Гарнитура «Times».  
Усл. печ. л. 2,32. Уч.-изд. л. 2,52. Тираж 60 экз. Заказ 593.

Издатель и полиграфическое исполнение: учреждение образования  
«Белорусский государственный медицинский университет».  
Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,  
распространителя печатных изданий № 1/187 от 18.02.2014.  
Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.