## Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>

ДОНЕЦЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ім. М.ГОРЬКОГО

##### Ціпоренко

##### Сергій Юрійович

# УДК 615.776.1-092:612.79

**ІМУНОЛОГІЧНІ ПОРУШЕННЯ У ХВОРИХ НА РЕЦИДИВУЮЧІ ФОР­МИ АЛЕРГО­ДЕРМАТО­ЗІВ, ІМУНОКОРЕКЦІЯ ТА ІМУНОРЕАБІЛІТАЦІЯ**

14.03.08 – імунологія та алергологія

Автореферат

дисертації на здобуття наукового ступеня

кандидата медичних наук

# Донецьк – 2007

Дисертацією є рукопис

Робота виконана в Луганському державному медичному університеті МОЗ України

**Науковий керівник**: доктор медичних наук

**Лоскутова Ірина Володимирівна,**

Луганський державний медичний університет,

професор кафедри клінічної імунології, алер­гології та медичної генетики

**Офіційні опоненти**: доктор медичних наук, професор

доктор медичних наук, професор

**Провідна установа:**

Захист відбудеться «\_\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ 200\_\_ р. о \_\_\_\_\_\_\_\_ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 11.600.04 в Донецькому державному медичному університеті ім. М.Горького (83003, м. Донецьк, проспект Ілліча, 16).

З дисертацією можна ознайомитися у бібліотеці Донецького державного ме­дич­ного університету ім. М.Горького (83003, м. Донецьк, проспект Ілліча, 16).

Автореферат розісланий «\_\_\_\_» \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ 200 \_\_ р.

Учений секретар

спеціалізованої вченої ради,

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

**ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ**

**Актуальність теми.** За даними ВООЗ, на алергічні захворювання страж­дає до 35% населення планети, що є суттєвою медичною, соціальною та еко­но­мічною проб­­лемою (Теремецька Н.Ф. та співав., 2000; Коган Б.Г. та спів­авт., 2005). Про­­­відне місце в структурі алергозів складають хворі на алер­го­дерматози (АД), при­чому за останні роки відбулося зростання захворю­ва­нос­ті. В теперішній час на АД страждають до 5-10% на­­се­лення в Україні та ін­ших країнах СНД, а в економічно розвинутих кра­їнах цей рівень досягає 20% і спо­стерігається тенденція до його подальшого зро­стан­ня (Мавров И.И. та спі­в­авт., 2003). АД частіше зус­трі­ча­ю­ться серед осіб мо­лодого, найбільш пра­цез­дат­ного віку, в яких хвороба нерідко приймає рецидивний перебіг. Од­нією з важ­ливих причин ши­ро­кого роз­повсю­д­ження АД вважається не­сприят­ливий екологічний стан навко­лиш­нього сер­е­до­­вища та його забруднення ксе­но­біо­ти­ками за рахунок хімізації промис­ловості, сільського гос­­под­арст­ва, по­бу­ту, а та­кож внаслідок зловживання фармацевтичними препаратами (Мав­­ров И.И. та співавт., 1999, 2003). При цьому, тривалий контакт з алер­ге­нами в умо­­вах дії не­сприятливих факторів навколишнього сере­довища за­ко­но­мір­но вик­ли­кає роз­­­­виток вторинних імунодефіцитних станів (ВІДС) (Дран­нік Г.М. та співавт., 1999; Фролов В.М., та співавт., 2000; Хаитов Р.М., 2002).

В основі АД лежить феномен гіперчутливості сповільненого типу в ре­зу­ль­таті попередній сенсибілізації хворих алер­геном, причому шкіра не тільки є мішенню ура­жен­ня, але й імунокомпетентні клітини шкіри активно приймають участь у роз­вит­ку імунологічних розладів – при­гні­чен­ні клітинного іму­ні­тету та ак­ти­ва­ції клі­тин­но-опосредкованої алер­гічної ре­ак­­тивності (Анто­нов А.А. та співавт., 1995, Ку­ценко И.В., 2004). Водночас, лише по­оди­но­кі роботи тор­ка­ються пато­ге­не­тич­них механізмів АД (Nishioka K., 1995; Федоров С.М. та співавт., 1999; Мор­дов­цев В.Н. та співавт., 1999). Встановлено, що у розвитку алергічних ре­акцій важ­ливу роль ві­ді­грає інтерлейкін (IL) -4, який блокує син­тез IL-2 та γ-ін­тер­ферону (ІФН) (Mar­tinez O.M.,1993, 1999). При цьому, гіпер­про­дукція IL-4 сприяє гумо­ра­ль­ній імунній відповіді та підвищенню про­дукції Ig Е (При­лу­цький О.С., 1999, 2005). Дис­іму­но­глобулінемія поєднується з підвищеним вміс­­том у крові цир­ку­люючих імунних ком­п­лек­сів (ЦІК), причому ви­со­кий вміст ЦІК у крові корелює з тяж­кістю та розповсюдженням на шкірі хворого па­то­ло­гіч­­­ного про­цесу (Туркевич О.Ю., 2003). Однак молекулярний склад ЦІК у крові хворих на АД ра­ні­ше не вив­чав­­ся, в тому числі не проаналізовано їх патогенетичне значення в розвитку ре­ци­дивів захво­рю­ван­ня. Ознаки ВІДС визнача­ються майже у 50% хво­рих на АД за ре­зу­ль­та­тами сут­тєвого зни­ження спонтанної та індукованої хе­мі­лю­мінесценції нейт­ро­філь­них гра­нулоцитів, що свідчить про напру­же­ність адап­­та­ційно-захисних меха­нізмів фаго­ци­туючих клітин (Теличко Т.В., 2001). Од­нак да­них про функ­ціо­на­льну ак­тив­ність макрофагів у хворих на АД в доступній лі­те­ратурі ми не зна­й­­шли.

Загальноприйняте лікування АД включає лише симптома­тич­ну те­рапію та антигістамінні препа­ра­ти. Од­­нак, при цьому не знижується мож­ли­вість роз­вит­ку реци­ди­вів АД, оскільки не забезпечується віднов­лення імуно­ло­гіч­но­го го­мео­ста­зу. Тому на­шу ува­гу привернула можливість використання у хво­рих на реци­дивні форми АД імуноактивних препаратів – іму­нофану та цик­ло­фе­ро­­ну. Іму­­нофан - це синтетичний препарат, який є модифікованим фрагмен­том біо­ло­гічно ак­тив­ної ділянки молекули гормону тімопоетину і зберігає спе­ци­фічну ак­тивність природного гормону, препарат позитивно впливає на ци­то­кіновий про­філь і показники клітинного імунітету хворих із запальними про­­це­сами різного ге­незу (Покровський В.И. та співавт., 2004). Однак залишаються не­відомими мож­­ливі інші механізми дії імунофану на імунні показники, зок­рема стан фа­гоцитуючих мак­ро­фагів. Водночас, саме цій сис­те­мі надається про­відна роль в елі­­мі­на­ції патогенних ЦІК з кровотоку та по­передженню іму­но­­ком­п­лексних ре­ак­цій (Сергеев А.Ю. та співавт., 2003). Циклоферон – син­те­тич­ний низь­ко­мо­ле­кулярний індуктор ендогенного інтерферону, який також во­ло­діє іму­но­мо­ду­лю­ючою активністю (Ершов Ф.И. и соавт., 1996). В клінічній прак­ти­ці та­кож відмічена здатність цик­­­ло­­ферону регулювати антитіло­ут­во­рен­ня, при­родну кі­лер­­ну активність Т‑лім­фоцитів, сти­му­лювати фаго­цитоз (Ершов Ф.И. и соавт., 1996, 2002, 2005). Крім підви­щен­ня синтезу ІФН, циклоферон сти­му­лює сис­тему мо­ноцитів/макрофагів, посилює функціональну активність NК-клітин, тобто за­без­печує оптимізацію клі­тин­ної ланки імунної відповіді (Романцов М.Г. и соавт., 2003; Ершов В.И. и соавт., 2005, 2006).

Отже, на нашу думку, перспективною є­ роз­робка раціональних способів іму­­нокорекції та імунореабілітації хворих на­ рецидивні форми АД, які спро­можні під­ви­щувати і зберігати працездатність та покращувати якість життя хво­рих. При розробці оптимальної схеми імунореабілітації хворих на ре­ци­див­ні фор­ми АД, нашу увагу привернула можливість призначення хворим но­вого пре­па­ра­ту з імуномодулюючою дією – алергілу. Алергіл - вітчизняний пре­парат рос­лин­ного походження, що містить біологічно активні сполуки низ­ки лікар­сь­ких рослин, та володіє імуномодулюючою дією (Фролов В.М., 2003; Дран­нік Г.М., Фролов В.М., 2004). Раніше не вивчався вплив імуно­фа­ну, цик­ло­ферону та алергілу на клі­ніч­ні та імунологічні показники при іму­но­корекції та імунореабілітації хво­рих на рецидивуючі форми АД.

**Зв’язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисер­та­ційну роботу виконано відповідно до основного плану науково-дос­лід­них ро­біт Луганського державного медичного університету за темою: **„**Імунологічні порушення у хворих на рецидивуючі фор­ми алерго­дермато­зів, імунокорекція та імунореабілітація” (№ держ­ре­єст­ра­ції 0106U005991).

**Метою** роботи була розробка раціональних методів диференційованої іму­нокорекції та імунореабілітації хворих рецидивуючими формами алер­го­дер­матозів.

Для досягнення вказаної мети були поставлені такі конкретні **задачі:**

1. Вивчити характер та вираженість змін імунологічних показників та стану мікрогемодинаміки у хворих на рецидивні форми АД.

2. Проаналізувати у хворих на АД показники інтерферонового статусу: активність СІФ та рівень α- і γ-ІФН у сироватці крові.

3. Дослідити зміни цитокінового профілю у хворих на рецидивні форми АД, а саме кон­­центрацію прозапальних (ФНП-α, ІL-1β, IL-2) та проти­запального (ІL-4) цито­кі­нів у крові.

4. Проаналізувати ефективність диференційованої імунокорекції хво­рих на реци­ди­вні форми АД з використанням імуноактивних препаратів – цикло­ферону або імунофану та їхній вплив на імунологічні показники.

5. Оцінити перспективність використання імуноактивного препарату рос­лин­ного по­ход­жен­ня алергілу при проведенні імунореабілітації хворих з рециди­вними формами АД.

*Об’єкт дослідження* **–** клініко-патогенетичні особливості та імуно­ко­рек­ція рецидивуючих форм алергодерматозів.

*Предмет дослідження* – клінічні показники, стан імунітету; оцінка ефек­тивності диференційованої імунокорекції з використанням циклоферону та іму­нофану; розробка способу імунореабілітації хворих на рецидивні форми АД із застосуванням алергілу.

*Методи дослідження***:** клінічні, імунологічні, статистичні.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Встановлено клініко-імуно­ло­гічні особливості рецидивуючих форм АД. Виділено два патогенетичних ва­рі­ан­ти даної па­то­логії – з перевагою Тh1 типу (за рівнем γ-ІФН, IL-2 і ФНПα) та з ак­­ти­вацією Th2 типу (за високим вмістом IL-4) імунної відповіді. Об­ґрун­то­вано необхід­ність і доцільність проведення ди­­­ферен­ційо­ва­ної іму­но­корек­ції хво­­рих на реци­ди­вуючі форми АД з використанням імунотропних препаратів (цик­ло­фе­рону, імунофану). Вперше патогенетично обґрунтовано ра­ціо­­на­ль­ний ме­тод імунореа­білітації даного контингенту хво­рих з засто­су­ван­ням рос­лин­но­го пре­парату – алергілу. Показано, що про­ве­дення іму­но­ко­рекції сприяє зни­жен­ню проявів вто­ринного імуно­де­фіциту та зменшує ри­зик розвитку ре­ци­ди­вів АД.

**Практичне значення одержаних результатів.** Розроблені схеми дифе­ренційованої імунокорекції та імунореабілітації хворих із рецидивними фор­ма­­ми АД з використанням циклоферону, імунофану та алергілу впро­ваджені до клі­нічної практики імунологічних та дерматологічних ка­бі­не­тів полік­лініч­них відділень лі­ка­рень мм. Києва, Луганська, Кремінна. Досягнуто більшої три­­­­ва­лості ре­мі­сії і стабільності результатів лікування АД.

На способи імунокорекції хворих та імунореабілітації на рецидивуючі фор­ми АД отримано патент України № 18073 на корисну модель та 3 посвід­чення на раціоналізаторські пропозиції.

Наукові результати, які отримано в дисертації, використовуються у нав­ча­льному процесі на кафедрах клінічної імунології та алергології у 4 ме­дич­них вузах України: Національному медичному університеті ім. О.О. Бо­го­мо­льця (Київ), Луганському державному медичному університеті, До­не­ць­кому дер­­жав­ному медичному університеті, Львівському державному медичному уні­­вер­си­те­ті ім. Д.Галицького,

**Особистий внесок здобувача.** Дисертант самостійно провів у повному об­сязі клінічні та частково імунологічні дослідження за темою дисертації, а та­­кож здійснював вивчення ефективності запропонованих способів імуно­ко­рек­ції і іму­но­реабілітації обстежених хворих, статистичну об­робку отри­ма­них резуль­та­тів, сформулював висновки та практичні реко­мен­дації роботи, провів впро­вадження результатів досліджень у клінічну прак­тику.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення дисертації допо­ві­дались та обго­ворювались на VІІІ Ук­раїнській науково-практичній кон­фе­рен­ції з ак­туа­льних питань алергології, клі­ніч­ної та ла­бо­ра­­торної іму­но­ло­гії, алерго­ло­гії та імунореабілітації (Київ, 2006, 2007); XІІ конг­ресі СФУЛТ (Пол­тава, 2006); рес­пуб­лі­кан­ських науково-прак­тич­них конфе­рен­ціях “Епі­де­мі­о­ло­­гія, іму­­но­па­то­ге­нез, ді­аг­­но­с­ти­ка та лі­ку­вання TORCH-інфек­ції” (Ки­їв, 2006); за­­сі­дан­нях Лу­ган­сь­кої об­лас­ної асо­­ціації клі­ніч­них імуно­ло­гів (Лу­ганськ, 2006, 2007) та товаристві дер­матовенерологів м. Києва (2006).

**Публікації.** Результати дисертації опубліковано у 11 статтях фахових ви­дань, затверджених ВАК України (з них 4 статті одноосібні); 5 тезах до­по­ві­дей на науково-практичних конференціях та симпозіумах; за темою ди­сер­та­ції от­ри­­мано патент України на корисну модель та 3 посвід­чення на раціона­лі­­за­тор­сь­кі пропозиції (у співавторстві).

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертація викладена українською мо­вою на 196 сторінках машинопису, в тому числі основний текст на 173 сто­рін­ках і включає вступ, огляд літератури, 5 розділів власних досліджень, ана­ліз і уза­­­­га­ль­нення отриманих результатів, висновки та практичні реко­мен­дації. Спи­­­­сок використаних джерел включає 193 робіт кирилицею та 60 лати­ницею. Ди­­сертація ілюстрована 42 таблицями, 24 рисунками та 2 клінічними спо­сте­­ре­­женнями.

# ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

**Матеріали та методи дослідження.** Під наглядом знаходилося 179 хво­рих (71 чоловік та 108 жінок) віком від 18 до 60 років, причому, особи мо­ло­дого найбільш працездатного віку від 18 до 40 років складали 54,7%. У 143 об­­с­те­же­них вста­нов­лено розвиток рецидиву АД у терміні від 1 до 6 мі­сяців піс­ля дебюту захворювання, в тому числі у 72 хворих (50,3%) – до 1 місяця після дебюту хвороби, 38 хворих (26,6%) – від 1,5 до 3 місяців, у 18 хворих (12,6%) – від 3,5 до 6 місяців і у 15 хворих - понад 6 місяців після вперше встановленого діагнозу АД, у решти (36 хворих) відмічався дебют захво­рю­вання. Серед причин, які викликають захворювання або його рецидив від­мі­че­но: у 28 хво­рих (15,6%) – вплив дратівливих ре­човин безпосередньо на шкі­ру, у 64 хворих (35,8%) – прийом ліків, у 42 хворих (23,5%) – порушення діє­ти, у 45 хворих (25,1%) – не змогли вказати чітко причину, яка викликала хво­робу. Більшість пацієнтів (140 осіб - 78,2 %) зазначала на поєднаній дії різ­них етіо­логічних чинників. За МКХ-10 обстежені хворі відповідали коду L27 (L27.0 - L27.9). У 81 (56,6 %) обстеженого відмічався хро­нічний реци­див­ний перебіг АД з частими за­гост­рен­нями патологічного про­­це­су (понад 4 рази на рік), у 62 хворих – 2-3 рази на рік.

У 152 (84,9%) пацієнтів на АД було виявлено супутні соматичні захво­рю­ван­ня, які були в стадії клінічної та лабораторної ремісії: в тому числі хро­ніч­ний некалькульозний холецистит – 66 осіб, хро­нічний гастродуоденит – 18 осіб, хронічний панкреатит – 14 осіб, пеп­тична ви­разка дванадцятипалої киш­ки – 26 осіб, хронічний необ­структивний бронхіт – 28 осіб, хронічний тон­зи­літ – 10 хворих. У 27 хворих діаг­нос­­товано наявність рецидивної герпетичної інфекції.

Усім хворим, що були під наглядом, в гострому періоді захворювання при­зна­чали гіпосенсибілізуючі засоби (кальцію хлорид, натрію тіосульфат ), ан­тигістамінні препарати І генерації (діазолін, тавегіл, фенкарол) чер­го­вими курсами по 10-15 днів, а також ІІ і ІІІ генерації (кетотифен, задітен, фексофаст) про­тягом 15-20 днів. Місцева терапія в залежності від клінічних проявів зах­во­­рю­ван­ня також включала використання препаратів з седативною дією. Хво­рих було розподілено на дві групи, рандомізовано за віком, статтю та три­ва­лістю захворювання, з яких основна група включала 76 особи, а група зіс­­­тав­лення – 103 пацієнтів. Хворим основної групи в комплексі лікування при­­зна­чали дифе­рен­ційовану імунокорекцію в залежності від зсувів цито­кі­но­вого профілю та рівня інтерфероногенезу. В лікуванні хворих основної групи на АД з наявністю цитокі­но­вого дисбалансу (31 особи) призначали імунофан по 1,0 мл (50 мг) внутрішньом’язово 1 раз на добу протягом 5-7 діб поспіль і ще 3 ін`єкції через день, всьо­го на курс лікування до 10 ін’єкцій препарату. При порушеннях інтерфероно­ге­незу у хво­рих цієї ж групи (45 пацієнтів) вико­рис­то­­вували цикло­фе­рон по 2,0 мл 12,5% розчину один раз на добу 5 діб по­спіль, у по­­да­ль­шо­му по 0,015 мг усередину через 3 дні, протягом 1 місяця.

У періоді диспансерного нагляду, хворим, в яких за даними іму­но­логічного обстеження зберігалися прояви ВІДС, про­водили іму­­нореабілітацію за до­по­могою фітопрепарату алергілу, який при­з­на­чали по 20 – 30 крапель усе­редину за півгодини до вживання їжі протягом 20 – 30 діб пос­піль. Диспан­сер­не обстеження хворих, які були під на­гля­дом, про­во­ди­ли про­тягом 1 ро­­ку піс­ля завершення кур­су лі­ку­вання поряд із здійсненням іму­ноло­гіч­ного мо­ні­­­то­рин­гу.

Лабораторне обстеження, крім загальноприйнятого (загальний аналіз кро­ві і сечі), включало вивчення іму­но­ло­гіч­них по­каз­­ників: кількості Т(CD3+)-, В(CD22+)-лім­фо­цитів, суб­по­­пу­ля­­цій Т‑хелпе­рів/ін­дук­торів (CD4+) і Т-супре­со­­рів/кі­ле­рів (CD8+) у цитоток­сич­но­му тесті з мо­но­кло­наль­ними антитілами (МКАТ). Вико­рис­то­ву­ва­ли комер­ційні МКАТ класів CD3, CD4, CD8 і CD22 НВЦ «Мед­Био­Спектр» (РФ – Москва). Фаго­ци­тарну актив­ність мо­но­цитів (ФАМ) досліджували ча­шечковим ме­тодом ( Фролов В.М. та співавт., 1989). При цьому вивчали фагоцитарне число (ФЧ), фагоцитарний індекс (ФІ), ін­декс атракції (ІА) та ін­декс перетравлення (ІП). В якості об’єкту фагоцитозу ви­ко­ристовували живу добову культуру Staph. aureus (штам 505). Кон­цент­ра­цію ЦІК вивчали методом преципітації в розчині поліетилен­гліколю (ПЕГ) з мо­­ле­куляр­ною масою 6000 дальтон; моле­ку­лярний склад ЦІК – шля­хом дифе­рен­­ційо­ва­ної преципітації в 2%, 3,5% і 6% роз­чинах ПЕГ.

Інтерфероновий статус вивчали мікрометодом (Дзюблик І. В. та інш., 2001) та оцінювали за активністю сироваткового інтерферону (СІФ) та кон­цент­рацією α-ІФН та γ-ІФН у периферійній крові. Активність СІФ вира­жа­ли у МО/мл, а концен­тра­цію ІФН в пг/мл. Визначення концентрації інтер­лей­кі­нів (ІL-2, 4), ФНОα у кро­ві проводили на лабораторному оснащенні Sanofi di­agnostic Pas­teur (Фран­­ція). Концент­рацію α- і γ-ІФН вивчали за до­­помогою сер­ти­фікованих в Україні тест-систем ви­роб­­ниц­т­ва НПО “Диагнос­тические системы” (РФ - Нижний Нов­­го­род), а рівень ФНП-α, IL-2 і IL-4 – з використанням наборів вироб­ницт­ва «ProCon» (Протеиновый контур, СПб). Виз­на­чення цитокінів проводили в динаміці – на 1-2 день хво­ро­би і на 14-16 день, тобто в періоді видужання. Дослідження проводилися по методиці ви­робника.

Статистичну об­роб­ку одержаних результатів досліджень здійснювали на базі обчислювального центру Східно-Українського Національного Універ­си­те­­ту ім. В. Даля на персональному комп’ютері Intel Pentium III 800 за до­по­мо­гою ба­гатофакторного дисперсійного аналізу з використанням пакетів ліцен­зійних програм Microsoft Office 97, Microsoft Excel Stadia 6.1 / prof та Statistica.

**Отримані результати та їх обговорення.** Клінічний перебіг рецидиву АД характеризувався свербежем різного ступеню вираженості та наявністю шкір­ного синдрому. У всіх обстежених хворих було діагностовано запальні зміни - еритему та наб­ряк шкіри в уражених ділянках. На інтенсивний свербіж скаржилися 79 (44,1%) хворих та у решти пацієнтів свербіння було помірним. Шкірний син­д­ром характеризувався поліморфізмом, а саме уртикарний ви­сип спо­сте­рігався у 66 хворих (36,9%), папульозний – у 113 хворих (63,1%). Ло­ка­лізація па­тологічного процесу на шкірі обличчя відзначалася у 21 паці­єн­та, кінцівок рук у 73 пацієнтів, гомілок у 85 пацієнтів, тулубі у 37 пацієнтів. Роз­пов­сюджені ура­ження шкіри, які захоплювали більше однієї анато­міч­ної об­ласті, спо­стерігалися у 135 (75,4%) хворих, обмежені – у 44 ( 24,6% ) хворих. Поряд з роз­вит­ком шкірного синдрому більшість (76,5%) хворих скаржилася на по­ру­шен­­ня сну, дратівливість, підвищену втомлюваність та пов`язане з цим по­гір­шен­ня настрою.

При іму­но­логічному обс­те­женні, у всіх хворих, які включені до обох груп, встанов­ле­но наявність вира­же­ного імунодефіцитного стану (ІІ-ІІІ сту­пе­ню за кла­сифікацією Дра­н­ніка Г.М.). Було встановлено також суттєве зниження показ­ників ФАМ у хворих на АД. При цьому виявилося, що в обстежених ма­ло міс­це сут­тє­ве зниження індексів ФАМ, сту­пінь вираженості яких визна­чався клі­нічним перебігом АД – вперше виявленого або рецидивуючого та частотою за­гострень АД. У всіх хворих з рецидивним перебігом АД відзначалось зни­ження ФІ в середньому в 2,0 рази та ФЧ – в 1,8 рази (при відповідних нормах 28,6±1,9 і 4,00±0,35; при Р<0,05) та у більшості обстежених із дебютом захво­рю­вання (24 особи; 66,7%) було зареєстровано зниження вивчених показ­ни­ків ФАМ, а саме ФІ в 1,6 і ФЧ – 1,4 рази. Аналогічна динаміка була від­мічена і від­носно ІА. Відомо, що закін­че­ність фагоцитозу є вельми важливою його ха­рактерис­ти­кою, ос­кіль­ки стій­кість до чужинного агенту визначається здіб­­ністю фаго­цитів не стільки пог­ли­нати, скільки перетравлювати ці агенти. У пере­важ­ної більшості обс­тежених на АД зменшувався ІА в середньому у 1,4 рази у хворих з дебютом захворювання і в 1,9 рази – при наявності рецидиву АД (при нормі 17,6±1,1; P<0,01). У всіх хворих на АД найбільшого при­гні­чення зазнавала фаза перетравлення. При цьому, середнє значення ІП було мен­ше норми в 1,4 рази у хворих з вперше встановленим діагнозом АД і май­же вдвічі менше у хворих з рецидивуючим перебігом хвороби. Отже, можна вважати, що у пацієнтів з рецидивним перебігом АД страждає як пер­ша фаза фагоцитозу (наб­лиження та атракція), так й процес перетра­в­лення вже по­глинутих чу­жин­них агентів. Це вказувало на те, що зростання незавер­ше­ності фа­го­цитозу сприяє поси­лен­ню імуноло­гіч­них роз­ладів і, ймо­вірно, ві­ді­грає пев­­ну пато­ге­нетичну роль у ви­ник­ненні рецидивів. Таким чином, мож­на узагальнити, що у хворих з рецидивуючим пе­ре­бігом АД мають місце суттєві порушення з боку макрофагальної фагоцитуючої системи, які залежать від виникнення рецидиву захворювання.

У гострому періоді АД у всіх хворих відмічалося підвищення за­га­ль­ної кон­цент­рації ЦІК у сироватці крові, ступінь якого залежала від частоти та розповсюдженості патологічного процесу. Так, у хворих із вперше встанов­ле­ним діагнозом АД, загальний рівень ЦІК був підвищений у середньому в 1,36 рази (2,56±0,09 г/л при нормі 1,88±0,03 г/л; Р<0,001), у той час, як в обстежених з наявністю рідких рецидивів хвороби – в 1,62 рази (3,05±0,08 г/л; Р<0,001) і частих (4 і більше рази на рік) – до 4,14±0,15 г/л (Р<0,001). При цьому, у хво­рих ре­ци­див­ною формою АД рівень ЦІК у середньому в 1,2 рази вище, ніж в осіб з дебютом хвороби (Р<0,05). Отже, при наявності реци­див­ного перебігу АД, підвищення кон­цен­трації ЦІК більш суттєве, ніж при його дебюті. При вивченні молекулярного складу ЦІК було встановлено, що у хво­рих з де­бю­том захворювання мало міс­це помірне підвищення вмісту середньо­мо­ле­ку­ляр­них та дрібномолекуляр­них ЦІК, концентрація яких досягає верх­ньої межі нор­ми. У хворих з наяв­ніс­тю ре­цидивного перебігу АД кратність збільшення кон­центрації се­ред­ньо­молекулярних ЦІК складає 1,3 у відносних показниках (41,1±2,2% при нормі 31,5±1,5%; P<0,05) та 2,1 в абсолютних (1,25±0,07 г/л при нормі 0,59±0,03 г/л; P<0,01). Відносний вміст дрібно­мо­ле­ку­лярних ЦІК у хворих з рецидивом хвороби під­ви­щу­вався в 1,25 рази (28,8±1,6% при нормі 23,0±1,6%; P<0,05), а абсо­лют­на кіль­кість дрібномолекулярних ком­п­­лек­сів зросла вдвічі (0,88±0,05 г/л при нормі 0,43±0,03 г/л; P<0,01). У той же час від­носна кон­цен­т­ра­ція велико­мо­ле­ку­­ляр­них комплексів була вірогідно зни­женою (30,1±1,8% при нор­мі 45,5±2,0%; P<0,05), а абсолютний вміст у крові даної фракції збе­рі­гався в ме­жах норми (0,92±0,05 г/л при нормі 0,86±0,04 г/л; Р>0,05). Та­ким чином, під­ви­щення концентрації ЦІК у групі хво­рих з рециди­ва­ми АД від­бу­ва­лося за ра­хунок збільшення вмісту серед­ньо­молекулярних та дріб­но­мо­­ле­ку­ляр­них імун­­них комплексів. Сумарний вміст вказаних ЦІК у нор­мі складає 1,02±0,02 г/л, а в обстежених при дебюті АД цей показник перевищує у середньому в 1,57 рази відносно норми (P<0,01), вод­ночас, в обс­те­жених з на­яв­ніс­тю рецидиву АД – до 2,13±0,05 г/л, тобто біль­ший в 2,1 рази від норми (P<0,001).

В результатіпроведеного дослідження системи інтерфероногенезу у хво­рих з рецидивними формами АД було ви­яв­лено коре­лятивну за­лежність між ступенем порушення вивчених показ­ни­ків і частотою виник­нен­ня рецидивів зах­ворювання. У хворих із вперше встановленим діагнозом АД ак­тив­ність СІФ зро­стала майже утричі (при нор­мі 2,85±0,05 МО/мл; Р<0,01), тоді як при на­явності рецидивів хво­роби його активність у середньому підвищувалася лише в 1,5-1,7 рази від­носно по­каз­ни­ка нор­ми. Ін­ди­відуальний аналіз показав, що у пацієнтів з частими рецидивами АД спо­стері­галося найменше зростання активності СІФ, а у хво­рих з рідкими (не частіше 2 рази на рік) реєструвалася висока активність СІФ. От­же, у хворих на рецидивні форми АД відбувається виснаження сис­теми інтер­фе­­роногенезу у відповідь на повторну дію алергенів.

Таблиця 1

**Показники інтерферонового статусу в гострому періоді АД (М±m)**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Показник | Норма | Первинний АД | Рецидивні форми АД | |
| рідкі  (1-3 рази/рік) | часті  (4 і більше рази/рік) |
| Активність  СІФ, МО/мл | 2,85±0,05 | 8,56±0,06\* | 6,08±0,09\*\* | 5,21±0,04\*\* |
| Концентрація | | | | |
| α-ІФН, пг/мл | 17,9±0,4 | 11,9±0,3\* | 9,1±0,1\*\* | 7,0±0,25\*\* |
| γ-ІФН, пг/мл | 46,4±0,8 | 33,9±0,3\*\* | 25,7±1,6\*\* | 11,8±0,9\*\* |

# Примітка: вірогідність різниці показників вира­ху­­вана між показником групи та нормою при Р>0,05 - \*; Р<0,05 - \*\* та Р<0,001 - \*\*\*

В гострий період АД, концентрація α-ІФН у крові виявилася зниженою. Так, у хворих із вперше встановленим діагнозом АД концентрація α-ІФН у крові була в 1,5 рази менше нор­ми і скла­дала у середньому 11,9±0,3 пг/мл (Р<0,05), тоді як при виникненні рецидиву протягом 1-1,5 місяців після дебюту хвороби його вміст знижувався у середньому в 2,0 рази (9,1±0,1 пг/мл; Р<0,01), а при частих загостреннях алергічного процесу (від 4-6 разів протягом 1 року) крат­ність зни­жен­ня складала 2,6 ра­­зи (Р<0,01). Отже, вміст α-ІФН був най­нищим у хво­рих з частими реци­ди­вами АД, а найвищим у пацієнтів з дебютом хвороби. В цілому у хворих із вперше встановленим діагнозом АД кратність зниження γ-ІФН складала 1,4 рази і досягала рівня 33,9±0,3 пг/мл (при нормі 46,4±0,8 пг/мл; Р<0,01), а при розвитку рецидиву хвороби – в середньому 1,8 – 4,0 рази (Р<0,01) в залежності від частоти виникнення рецидиву. Ін­­ди­­ві­ду­а­ль­­ний ана­­ліз показав різно­спря­мовані зміни γ-ІФН в обстежених хворих: помірне знижен­ня (45,7 – 17,5 пг/мл) було у 27 (15,1%) осіб, суттєве зниження (17,4 - 5,5 пг/мл) – у 38 (21,2%) осіб, помірне зростання (47,2 – 85,0 пг/мл) – у 64 (35,8%) осіб та суттєве підвищення (85,1– 180,3 пг/мл) – у 50 (27,9%) осіб. Таким чином, у хворих з рецидивуючими формами АД від­мічаються різ­но­спря­мовані зміни рівня γ-ІФН у крові, що необхідно врахо­ву­ва­ти в комплексному лікуванні.

Встановлено, що у всіх хворих на АД в гострий період було ви­явлено суттєве збільшення концентрації прозапальних (IL-2, ФНПα) ци­то­кі­нів. Так, вміс­т ІL-2 зростав у хворих з дебютом хвороби у серед­ньо­му в 3,5 рази від­нос­но норми, що складало 186,8±8,8 пг/мл (Р<0,01), з коли­ван­­­нями від 170,2 до 324,5 пг/мл. В той же час, в осіб, в яких спостерігався ре­ци­­див­ний перебіг АД рівень цього цитокіну у крові складав в середньому 224,1±6,4 пг/мл (Р<0,01), а межі коливань були від 160,3 до 468,6 пг/мл. Отже, вміст IL-2 у кро­ві хворих на АД в цій гру­пі виявився значно вищим в порів­нянні з по­каз­ни­­ками пацієнтів з вперше вста­новленим діагнозом АД. Вив­чен­ня рівня ФНПα у крові хворих на АД встановило підвищення його рівня в більшості обс­те­же­них. За кон­цент­рацією ФНПα хворих на АД роз­ділили на три підгрупи – з ви­со­кою від 152,0 до 244,2 пг/мл, надвисокою від 245,0 до 685,0 пг/мл кон­цент­рацією ФНПα та до третьої групи увійшли хворі з близьким до норми вміс­­том даного цитокіну, тобто, рівень якого у крові не перевищував 150,0 ±6,4 пг/мл. Група хворих з високим вмістом ФНПα склала 63 (35,2%) особи, з над­високим – 108 (60,3%) осіб, а з близьким до норми - у решти 8 ( 4,5%) осіб. Індивідуальний аналіз по­ка­зав, що сту­пінь під­ви­щен­ня ФНПα коре­лю­вав із частотою виник­нен­ня ре­ци­диву АД. Так, у хворих із впер­ше розвинутою клінічною кар­ти­ною зах­во­рю­вання вміст ФНПα у крові в середньому скла­дав 194,5±5,1 пг/мл, що вдвічі пе­ревищувало норму (Р<0,01). У пацієнтів з наявністю рідких реци­ди­вів АД спо­сте­рі­гало­ся зро­стан­ня рівню ФНПα до 310,2±14,5 пг/мл, а при час­тих ре­ци­дивах – до 437,3±8,2 пг/мл (Р<0,01). Таким чином, у хворих з ре­ци­дивами АД відмі­ча­ло­ся зростання рів­ня про­запальних (IL-2, ФНПα) цитокінів у крові.

В результаті проведених досліджень встановлено суттєві розбіж­ності вмі­с­ту IL-4 у крові в залежності від частоти рецидивів АД. За рівнем IL-4 обстежених хворих було роз­поді­лено на три групи: в межах нор­ми даного показника - у середньому 52,2±0,4 пкг/мл (при нормі 46,0±1,6 пг/мл) спосте­рі­гало­ся у 28 пацієнтів (15,6%), високий вміст цитокіну був у 107 пацієнтів (59,8%) (се­ред­ня величина – 196,9±1,3 пкг/мл) і в тре­тій групі - при вира­же­них клініч­них ознаках АД вміст цито­кі­ну виявився рівним 28,7±0,2 пкг/мл (Р<0,01), що бу­ло вірогідно нижче норми. У всіх хворих на рецидивні форми АД спостеріга­ло­ся під­ви­щення рівня IL-4 у крові у середньому в 2,6-3,5 рази, причому крат­ність зро­­стання концентрації цитокіну залежала від час­то­ти ре­цидивів за­хво­рю­вання. Так, у хворих з час­ти­ми рецидивами захворювання його рівень зро­став у 4,8 рази від норми, у пацієнтів з рецидивами АД не частіше 1-2 разів на рік було за­реєстровано зростання рівня IL-4 у си­ро­ват­ці крові в 1,5-2 рази (Р<0,01). Та­ким чином, високий рівень протиза­паль­ного ци­токіну IL-4 нами бу­ло роз­ці­не­но як негативний прогноз щодо розвитку ре­ци­дивного перебігу АД. Наявність значних порушень імунологічних показ­ни­ків у хворих на ре­ци­ди­ву­ючі форми АД створює необхідність проведення ліку­ван­­ня із засто­суванням імуноко­ри­гу­ю­чих пре­паратів.

На підставі вивчення значущості імунологічних розладів при рецидивних формах АД вважалось доцільним включення до комплексної те­рапії методу диференційованої імунокорекції з викорис­тан­ням препаратів цик­­­лоферону та імунофану. Призначення як циклоферону, так й імунофану по­­зи­тивно впли­ва­ло на клі­ніч­ний перебіг АД та мала місце чітко виражена по­зи­тив­­на ди­наміка імунологічних по­казників, що сприяло більш швидкому досяг­нен­ню стій­кої ремісії. Встановлено, що у хворих, які отримували циклоферон або імунофан, від­мі­ча­­ло­ся зменшення і ліквідація свербежу – на 3,3±0,3 дня (Р<0,05) та по­зитивна дина­мі­ка шкірного синдрому вже на другу добу від початку імуно­корекції, спосте­рі­га­лося скорочення інтенсивності висипу на 3,2±0,4 доби (Р<0,05), запальної еритеми – на 3,9±0,3 доби (Р<0,05), набряку шкіри – на 2,8±0,2 доби (Р<0,05) у порівнянні з па­цієн­та­ми, що отримували лише загаль­н­о­прий­ня­те ліку­ван­ня. Отже, в клі­нічному плані вклю­чення до комплексу ліку­ван­ня хворих на АД циклоферону та імунофану сприяло більш швидкій ліквідації шкірного синдрому та запальних проявів. Най­більш по­ка­зовим було скоро­чен­ня час­то­ти роз­витку рецидивів АД у хворих ос­нов­ної групи. Частота їх вияв­ле­н­ня в основ­ній групі скоро­чу­валася віднос­но групи зіс­тав­лення в се­ред­­ньо­му вдві­чі.

У хворих, які отримували імунотропні пре­па­рати, відмічалася чітко виражена позитивна динаміка імунологічних по­казників. Так, рівень загальних ЦІК в пери­фе­рич­ній кро­ві дос­то­вірно змен­шу­­вав­­­ся по від­но­­шен­ню до початкового зна­чен­ня і напри­кінці ліку­ван­ня скла­дав у се­­ред­ньому 1,92±0,15 г/л (P<0,001), тоб­то, був на верхній межі нор­ми. Од­нак, у частини (17 чол., 9,5%) хворих основної гру­­пи з наявністю су­путньої со­ма­тич­ної патології відмі­ча­лась менш виражена позитивна ди­наміка да­ного показ­ни­ка. Водночас, в гру­пі зіставлення крат­ність зниження кон­центрації ЦІК в си­­ро­ват­ці кро­ві на 14-16-у добу від по­чат­ку лікування від­носно початкового показ­ника бу­ла мен­шою і дорівнювала лише 1,4 рази (2,54±0,18 г/л; P<0,01). Поряд із змен­шен­ням рівня загальних ЦІК як у пацієнтів основної гру­­­пи, так і групи зіставлення відмічалась тенденція до усунення дисбалансу різ­­­но­мо­ле­кулярних імунних фракцій, однак, більш сут­тє­во при викорис­тан­ні імунофану в якості імунотерапії. Це проявлялось, зде­біль­шо­го, у зниженні вміс­ту най­більш токсигенних середньо‑ та дріб­но­мо­ле­ку­ляр­ної фрак­­цій імунних комплексів, внаслі­док чого зростав рівень ве­лико­мо­­ле­ку­ляр­ної фракції. Після завершення імунокорекції в основній групі від­мі­чалося підвищення вивчених показників ФАМ до нижньої межі фізіо­ло­гічної норми, тоді, як у групі зістав­лення позитивна динаміка з боку по­каз­ників ФАМ була менш вираженою. Тому, на мо­мент за­вер­шення лікування, між групами за­ли­ша­ла­ся вірогідна різниця вивчених показ­ників, особливо таких, які ха­рак­те­ри­зу­ють фазу перетравлення (ІП). Включення диферен­ційо­ваної імуно­ко­рек­ції до ком­плексу лікування ре­ци­ди­вуючих форм АД, сприяє нормалізації ФАМ та одночасно відновленню нор­мального спів­відношення між різними по роз­мі­ру та молекулярній масі фрак­­ціями імунних комплексів, насамперед, зни­жен­ню початково підви­ще­ного рівня найбільш патогенних середньо­мо­ле­­ку­ляр­них імунних комплексів.

Застосування в комплексному лікуванні хворих на АД цикло­фе­ро­ну сприя­ло поліпшенню інтерфе­ро­но­во­го ста­ту­­су у хво­­рих з наявністю де­фі­циту в сис­те­мі інтерфероногенезу. У хворих з рецидивуючими формами АД активність СІФ зро­стала у се­редньому до 4,24±0,2 МО/мл, тобто цей показник під­ви­щу­вався у по­рівнянні з початковим рівнем в 1,3 рази (Р<0,01). Індивідуальний ана­ліз по­казав, що у 31 (56,4%) хво­рого, які одер­жу­ва­ли цикло­фе­ро­н вия­ви­ло­ся сут­­тєве зни­жен­ня активності СІФ – майже удвічі від початкового рівня і до­ся­глола норми (2,82±0,02 МО/мл), у решти хворих з реци­ди­вуючими формами АД на тлі ВІДС від­мічалася тенденція до зниження цього показника – до 5,48±0,04 МО/мл (Р<0,01). Кон­цент­рація α-ІФН у крові після за­вершення ліку­ван­­ня в групі хво­рих, які от­римували цик­ло­ферон підви­щу­ва­лася у серед­ньо­му до 23,6±0,45 пг/мл (Р<0,05). Кон­центрація γ-ІФН під впли­вом цик­ло­фе­ро­ну зро­стала в 2,2 рази від початкового рівня і досягала 40,0±2,6 пг/мл (Р<0,05). У хворих групи зіставлення на тлі ба­зис­ної терапії відмічено лише помірну тен­денцію до нормалізації показників інтер­фе­роногенезу. Так, крат­ність змен­шен­ня активіності СІФ складала 1,2 рази (Р<0,05) від­повідно до початкового рівня і в 1,4 рази ви­ще основної групи. Концентрація α-ІФН підви­щувалася май­же вдвічі, а рівень γ-ІФН – в 1,7 рази відповідно до по­чат­кового рівня, але їх концентрація залишалася вірогідно нижче норми.

Після завершення лікування із включенням імунофану спостеріга­лася чітко ви­ражена тенденція до нормалізації рівня цитокінів прозапальної (ФНП-α, IL-2) дії. У хворих з рецидивним перебігом АД, які приймали імунофан від­­мічалося вірогідне зни­ження рівня ФНПα у крові, його вміст складав в середньому 102,1±2,1 пг/мл, що було в 2,1 разів нижче у по­рів­нянні з по­чат­ко­во високим рів­нем (216±3,4 пг/мл; Р<0,01). У хворих групи зіставлення вміст ФНПα залишався ста­бі­льно високим (184±2,8 пг/мл; Р<0,05).

Таблиця 2

**Вплив імунофану на рівень цитокінів у хворих з рецидивами АД (М±m)**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показники | Норма | Основна група (n=31) | | Група зіставлення (n= 35) | |
| до  лікування | після  лікування | до  лікування | після  лікування |
| ФНП-α, пг/мл | 96,0±4,5 | 216,4±5,4 | 102,2±4,1\*\*\* | 217,8±5,6 | 184,1±5,8 |
| IL-2, пг/мл | 58,0±1,8 | 151,6±4,3 | 60,2±2,6\*\*\* | 151,2±4,1 | 113,7±4,8 |
| IL-4, пг/мл | 47,2±1,6 | 120,1±3,1 | 48,7±2,3 \*\*\* | 119,6±3,1 | 79,7±2,4\* |

**Примітка:** Р розраховано між показниками до й після лікування: \* – Р < 0,05, \*\* – P < 0,01, \*\*\* – P < 0,001.

З таблиці вид­но, що мало місце зниження концентрації про­за­па­ль­ного ци­то­кіну IL-2 в сиро­ват­ці кро­ві в обстежених хворих, причому піс­ля за­вер­шення курсу імунокорекції імунофаном (основна група) спостерігалася норма­лі­зація цьо­го показника. Таким чином, протизапальні влас­ти­вості імуно­фа­ну ви­яв­­ля­ють­ся у зни­женні рівня про­запальних ци­то­кі­нів в сироватці крові. Отже, до­­дат­кове вклю­чен­ня імунофану в комплекс лікування хворих на АД з наявністю ВІДС забез­пе­чує імуноре­гулятор­ний ефект стосовно продукції прозапальних ци­то­кінів та їх­ньо­го вмісту у сироватці крові хворих. В клінічному плані це за­без­печує про­фі­лак­тику розвитку рецидивів АД у цих хворих. Концентрація IL-4 в основній гру­пі під впливом лікування з використанням імунофану зменшу­ва­ла­ся у 2,5 рази (P<0,01) і досягала верхньої межі норми (48,7±2,3 пг/мл; Р<0,01). У той же час, у групі зіставлення на кінець завершення традиційного лі­кування крат­ність зни­жен­ня концентрації IL-4 дорівнювала 1,5 рази; P<0,05).

Медичну реабілітацію проводили 96 (53,6%) хворим, з яких 27 (29,3%) осіб з основної групи та решта з групи зіставлення (у 69 пацієнтів, 79,3%), в яких після завершення лікування вив­чені імунологічні показники не повністю нормалізувалися (тобто не було до­сягнуто повної стійкої ремісії захво­рюван­ня). Під час диспансерного нагляду хворі першої групи отримували в комп­лек­сі медичної реабілітації алергіл, тоді як хворі другої – лише загально­прий­няті засоби (фізіотерапевтичні заходи, аєвіт). Вста­нов­лено, що вживання алергілу протягом 20 – 30 діб у більшості хворих (82 осіб – 85,4 %) забез­пе­чує суттєве покращення імунологічних показників. У цих осіб три­ва­лість до­сяг­ну­тої клініко-лабораторної ремісії АД складала 1 рік та більше (три­­ва­лість дис­пансерного нагляду), протягом цього періоду вивчені імуно­ло­гічні показ­ни­ки були близькі до нормальних значень, рецидиву АД не було від­мічено. У дру­гій групі тривалість клініко-іму­но­ло­гічної ремісії про­тя­гом 1 року від­мі­че­но у 22 (26,5 %) хворих, тобто в 3,2 ра­зи менше (Р<0,05). У 12 хворих (14,5 %) три­ва­лість ремісії була від 6 до 8 мі­сяців, у 4 хворих (4,8 %) – від 2 до 6 мі­сяців. Отже, отримані дані дозволяють вва­жати включення пре­па­ратів цик­ло­ферону та імунофану до комплексу іму­но­корекції та алергілу до за­собів іму­но­реа­бі­лі­та­ції хворих на рецидивні форми АД доцільним та перс­пек­тивним.

**ВИСНОВКИ**

У дисертації наведено теоретичне узагальнення та практичне ви­рі­шен­ня ак­туальної наукової задачі – підвищення ефективності ліку­ван­ня та ме­дич­ної реа­бі­лі­тації хворих рецидивними формами алергодерматозу шля­хом засто­сування су­час­них іму­но­активних препаратів – циклоферону, іму­но­фану та алер­гілу.

1*.* У хворих з рецидивними формами АД має місце наявність вто­рин­ного іму­но­дефіциту: зменшення числа CD3+-клітин в 1,4-1,5 рази (Р<0,01), зни­жен­ня кіль­кості цир­ку­лю­ючих СD4+-лімфоцитів (в 1,3-1,5 рази; Р<0,01) та іму­но­ре­гу­ля­тор­но­го індексу CD4/CD8 (в 1,2-1,4 рази; Р<0,01), пригні­чен­ням показників ФАМ, особ­ливо індексу перетравлення (в 1,7-2,1 раз; Р<0,05), а також під­ви­щенням кон­цент­рації ЦІК, переважно за рахунок найбільш токсигенних се­ред.­ньо- і дрібно­мо­ле­ку­ляр­них фракцій, яка підвищувалась в 2,5 рази (Р<0,01), що до­з­во­ляє вва­жа­ти сут­тєвою роль імуно­комп­лексних порушень в па­то­ге­незі роз­вит­ку реци­ди­вів захворювання. При цьому встановлена пряма ко­ре­ляція між сту­пенем ви­ра­же­ності імунних порушень та частотою виникнення рецидивів АД.

2. У хворих на АД спостерігаються суттєві порушення з боку сис­те­ми ін­­тер­­­фе­ро­но­ге­незу, а саме високою активністю си­­ро­ват­ко­вого інтер­фе­рону, яка зростала у гострому періоді АД в 2,9 рази (Р<0,01), на тлі зниження кон­цент­ра­ції α- та γ-ІФН у сироватці кро­ві. Ви­­яв­лено прямий кореляційний зв`я­зок між рів­нем зниження вмісту γ-ІНФ у кро­ві та частотою розвитку ре­ци­дивів зах­во­­рювання.

3. У гострому періоді АД спостерігається зростання рівня прозапальних (ФНПα і IL-2) та водночас протизапального (IL-4) цитокіну у кро­ві. При частих рецидивах АД від­мі­ча­є­ть­ся зростання IL-2 в середньому в 3,2 ра­зи (Р<0,001), а ФНПα – в 2,4 рази (Р<0,01). При рід­ких ре­цидивах АД на тлі ВІДС спо­сте­рі­га­єть­ся зро­стання концентрації IL-4 у си­ро­­ват­­ці крові в середньому в 3,5 рази (Р<0,01), тоді як у хворих з частотою за­гос­трен­ня хвороби 4 рази і більш на рік – в 1,5-2,0 рази (Р<0,05).

4. При загостренні АД відмічаються виражені морфологічні порушення у всіх відділах мікросу­дин­ного русла хворих на АД у вигляді спазму артеріол та дилатації венул, їх зви­вис­тості та наявності мікро судин; характерним було також по­ліморф­ність та зниження кіль­кості фун­к­ціонуючих капілярів, внаслідок чого ут­­ворювалися авас­ку­ляр­ні зо­ни; внут­ріш­ньосудинні зміни характеризувалися по­ві­­льним крово­пли­ном з на­яв­ністю сладж-синдрому ІІ-ІІІ ступеню у венулах; по­за­су­динні по­ру­шен­­ня про­являлися сут­тєвим периваскулярним набряком, наяв­ніс­тю мік­ро­ге­морагій. Вияв­лені пору­шення в мікроциркуляторному руслі у хво­рих на АД коре­лю­ва­ли з клінічною формою АД та з високим рівнем проза­па­ль­них ци­то­­кі­­нів (IL-1β, ФНПα) у крові.

5. Проведення диференційованої імунокорекції, із застосуванням імуно­фа­ну або циклоферону у хворих з рецидивні формами АД, обумовлює змен­­шен­ня або лікві­да­цію вто­рин­ного іму­но­де­фі­цит­но­го стану та нормалізацію вивчених іму­­­но­­ло­гіч­­них по­каз­ників в тому числі, збі­ль­шення індексів ФАМ, що свідчить про ак­ти­вацію фун­к­­­ціонального ста­ну макро­фа­га­льної фа­го­ци­тую­чої системи, зни­ження вмісту ЦІК у крові з нор­малізацією їх молекулярного скла­ду.

6. Включення імуноактивного препарату циклоферону до терапевтичного ком­плексу при лікуванні хворих на рецидивні фор­ми АД, сприяє більш швид­ко­му поліпшенню показників інтерфе­роноге­незу: зро­­­­стан­ню вмісту α-ІФН у крові 2,9 рази (Р<0,01) та підвищення кон­цент­рації γ-ІФН в 2,1 рази (Р<0,05) від­по­від­но до вихідного рівня. У хво­рих, яким вводили іму­но­фан, від­мічалося вірогідне зни­ження рівня ФНПα – в середньому в 2,1 рази (Р<0,01), вмісту IL-2 - в 2,5 рази (Р<0,001), концентрація IL-4 у крові зменшу­ва­ла­ся в 2,5 рази (P<0,01).

7. Використання алергілу в комплексі імунореабілітації хворих з реци­ди­вую­чими формами АД сприяє нор­ма­лі­зації основних імунологічних показників: лік­­ві­да­ції Т-лімфоцитопенії, підвищенню кіль­кості цир­кулюючих в пе­ри­фе­рич­ній кро­­ві Т-хел­пе­рів/ін­дук­торів (CD4+), нормалі­за­ції імуно­ре­гу­ляторного індек­су CD4/CD8, а також цитокінового профілю та інтерферонового статусу хво­рих, а в клінічному плані - збільшенню частоти досягнення та тривалості збереження стійкої ремісії за­хво­рю­вання.

**ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

1. Хворим рецидивуючими формами АД, з метою оптимізації лікування та досягнення стійкої ремісії захворювання доцільно призначати диферен­ці­йо­вану імунокорекцію в залежності від зсувів цитокінового профілю та стану інтерфероногенезу: при зростанні вмісту протизапальних цитокінів (IL-4) – іму­­но­фан по 1,0 мл (50 мг) внутріш­ньо­м`язово 1 раз на добу протягом 5-7 діб по­с­піль і ще 3 ін`єкції через день, всьо­го на курс лікування до 10 ин`єкцій; при по­­рушенні інтерфероно­ге­незу (зниження концентрації α- та γ-ІФН в 1,5 рази і більш) - циклоферон по 2,0 мл 12,5% розчину один раз на добу 5 діб по­спіль, у по­да­ль­шо­му по 0,015 мг через 3 дні, протягом 1 місяця.

2. При проведенні диспансерного нагляду хворих на рецидивуючі форми АД після завершення основного курсу лікування з метою імунореабілітації, а в клінічному плані - ліквідації залиш­ко­вих явищ загострення патологічного про­цесу у шкірі та підтримки стійкої дов­го­тривалої ремісії захворювання треба при­значати вітчизняний препарат рос­лин­ного походження з адаптогенною, про­тизапаль­ною та імунокоре­гую­чою дією – алергіл по 20-30 крапель 3 рази на день усередину протягом 20-30 діб пос­піль.

**СПИСОК НАУКОВИХ ПРАЦЬ,**

**ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1.Ціпоренко С.Ю., Лоскутова І.В. Концентрація циркулюючих імунних комплексів у хворих на рецидивуючі форми алергодерматозів // Імунологія та алергологія. – 2006. - № 3. – С. 44-46. (*Особисто здобувачем про­ве­де­но клінічне обстеження хворих та досліджено рівень ЦІК у хворих на АД).*

2. Ципоренко С.Ю., Лоскутова И.В. Состояние макрофагальной фаго­ци­тирующей системы у больных рецидивирующими формами алер­го­дер­ма­то­зов // Український медичний альманах. – 2006. – Т.9, № 2. – С. 194-195. *(Осо­бис­то здобувачем вивчався активність ФАМ у хворих на АД).*

3. Ціпоренко С.Ю., Лоскутова І.В. Ефективність імунофану у хворих на ре­цидивні форми алергодерматозів з наявністю імунодефіцитних станів // Ук­раїнський медичний альманах. – 2006. – Т.9, № 3. – С. 100-103. *(Здобу­ва­чем проаналізована клінічна ефективність імунофану у хворих на АД із су­пут­німи хронічними захворюваннями).*

4. Ціпоренко С.Ю., Лоскутова І.В.Інферфероновий статус у хворих на ре­цидивні форми алергодерматозів // Український медичний альманах. – 2006. – Т.9, № 4. – С. 132-134 *(Здобувачем проаналізовані показники інтер­феро­но­вого статусу відповідно до клінічних проявів АД)*.

5. Лоскутова І.В., Ціпоренко С. Ю. Ефективність ліволіну в профілактиці розвитку рецидивів алергодерматозів у хворих на хронічний нека­ль­ку­льоз­ний холецистит // Україн­сь­кий медичний альманах. – 2006. – Т.9, № 5. – С. 91-93 (*Здобувачем проаналізовані клінічна ефективність ліволіну у хворих із АД на тлі хронічного некалькульозного холециститу).*

6. Ціпоренко С.Ю., Лоскутова І.В. Вплив комбінації лівенціалє та цикло­фе­рону на клітинні показники імунітету у хворих на рецидивуючі фор­ми алер­годерматозів з наявністю супутньої патології гепатобіліарної системи // Український медичний альманах. – 2006. – Т.9, № 6. – С. 152-154. (*Осо­бис­то здобувачем проаналізовано вплив на імунологічні показники ліволіну в ліку­ванні хво­рих на АД при наявності супутнього хронічного некалькульозного холецис­ти­ту).*

7. Ціпоренко С.Ю. Морфорологічні порушення мікро­цир­ку­ля­торного русла у хворих на рецидивуючі форми АД // Україн­ський мор­фо­ло­гічний аль­­манах. – 2006. – Т.4, № 4. – С. 65-67.

8. Ціпоренко С.Ю. Патогенетичне значення підвищення прозапальних цитокінів при рецидивуючих формах алергодерматозів // Проблеми еколо­гіч­ної та ме­­дичної гене­ти­ки і клінічної іму­нології: 2005. –Вип. 6 (69) – С. 145-152.

9. Ціпоренко С.Ю. Патогенетичне значення протизапальних цитокінів у розвитку реци­ди­вів алергодерматозів // Проблеми еколо­гіч­ної та ме­­дичної ге­не­ти­ки і клінічної іму­нології: Зб. наук. праць. – Київ; Лу­ганськ; Хар­ків, 2006. – Вип.1 (71). – С. 107-113.

10. Ціпоренко С.Ю., Лоскутова І.В. Оцінка ефективності фітопрепарату алер­­гіл в іму­но­реабілітації хворих на рецидивні форми алергодерматозів // Про­­блеми еколо­гіч­ної та ме­­дичної генетики і клінічної іму­нології: Зб. наук. праць. – Київ; Лу­ганськ; Хар­ків, 2006. – Вип.2-3 (72-73). – С. 169-174 (*Здо­бувачем особисто проводилося вивчення клінічної ефективності алергілу).*

11. Ціпоренко С.Ю. Cтан клітинної ланки імунітету у хворих на алер­го­дер­­ма­тозів // Про­­блеми еколо­гіч­ної та ме­­дичної генетики і клінічної іму­ноло­гії: Зб. наук. праць. – Київ; Лу­ганськ; Хар­ків, 2006. – Вип.4-5 (74-75). – С. 103-108.

12. Фролов В.М., Лоскутова І.В., Ціпоренко С.Ю. Спосіб лікування хво­рих на рецидивні форми алергодерматозів з наявністю імунодефіцитних ста­нів // Патент Ук­ра­їни № 18073 на корисну модель. - МПК7 А61Р31/00 А61К35/14. - опубл. 16.10.2006 р.; Бюл. № 10.

13. Ціпоренко С.Ю. Стан клітинного імунітету у хворих на рецидивні форми алергодерматозів // Імунологія та алергологія. – 2006. - № 2. – С.86-87.

14. Ціпоренко С.Ю., Лоскутова І.В. Імунокомплексні реакції при реци­ди­ву­ю­чих формах алергодерматозів // ХІ конгрес Світової Федерації Ук­ра­їн­ських лікар­ських товариств: Тези допо­відей. – Київ; Чикаго; Полтава, 2006.- С.434.

15. Ціпоренко С.Ю. Значення протизапальних цитокінів у патогенезі роз­вит­ку рецидивів у хворих на алергодерматози // Імунологія та алергологія. – 2006. - № 4. – С. 93.

16. Ціпоренко С.Ю. Ефективність циклоферону у хворих на рецидивні форми алергодерматозів з наявністю фонової хронічної патології // Імунологія та алергологія. – 2007. - № 2. – С. 94.

## Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>