

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

БОГДАНОВ ВІКТОР КИРИЛОВИЧ

УДК: 616.211-006.5[616-08-039.73+616-089]

ДИСЕРТАЦІЯ
КЛІНІКО-ІМУНОЛОГІЧНІ МЕХАНІЗМИ РЕАЛІЗАЦІЇ ФЕНОТИПІВ ТА
ФАРМАКОЛОГІЧНИЙ КОНТРОЛЬ АЛЕРГІЧНОГО РИНИТУ

222 “Медицина”

22 “Охорона здоров'я”

Подається на здобуття ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

_____ В. К. Богданов

Науковий керівник – Пухлік Сергій Михайлович, доктор медичних наук, професор

АНОТАЦІЯ

Богданов В. К. Клініко-імунологічні механізми реалізації фенотипів та фармакологічний контроль алергічного риніту. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань – 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю – 222 «Медицина». – Міністерство охорони здоров'я України, Одеський національний медичний університет, Одеса, 2024 р.

У дисертаційній роботі представлені результати клінічного та лабораторного обстеження хворих на алергічний риніт, який є поширеним захворюванням у популяції, виявляється у 10-25 % оториноларингологічних хворих і значно впливає на якість життя та на формування коморбідних захворювань. Базове лікування АР включає антигістамінні препарати та топічні кортикостероїди. Якщо лікування АР антигістамінним та назальним кортикостероїдом недостатньо, необхідно розглядати нові можливості. Враховуючи те, що на сьогоднішній день АР лікується симптоматично, існує потреба у пошуку нових підходів до комбінації консервативного лікування. Концепція дисертаційної роботи полягала в тому, що додатково до базової терапії АР призначався Астмаган у якості додаткового препарату в рамках стратегії консервативного лікування, який покаже свою ефективність і сприятиме кращій регресії клінічної симптоматики та повному контролю симптомів.

Дослідження включало реєстрацію поточних 40 випадків АР на клінічній базі КНП «Одеська обласна клінічна лікарня» Одеської обласної ради (м. Одеса). Загальна вибірка дослідження (n - 40) включала 15 (32,5 %) чоловіків і 25 (62,5 %) жінок основної групи (n - 20), та 8 (40,0 %) чоловіків і 12 (60,0 %) жінок (n - 20) контрольної групи. В основній групі середній вік пацієнтів склав 45,8 року, контрольній - 47,0 років. Середній вік хворих в основній групі склав 37,7 року, а у контрольній групі 42,3 року. За допомогою листа SNOT22 були встановлені ведучі симптоми АР, порушення носового дихання – у 33 пацієнтів (82,5 %), зниження ольфакторних здібностей – у 22 пацієнтів (55 %), виділення з носа – у 35 хворих (87,5 %), зниження працездатності – у 38 пацієнтів. (95 %), порушення сну – у 34 пацієнтів (85 %),

ринокон'юнктивальний синдром – у 17 пацієнтів (42,5 %). У 14 хворих (35 %) в анамнезі було підтверджено побутову сенсibiliзацію. На першому візиті (V1) всім пацієнтам, включеним у дослідження, призначалось стандартне лікування: антигістамінний препарат і назальний спрей мометазону фууроату. Крім цього, пацієнтам основної групи з першого дня лікування (V1) додатково призначалась Астмаган.

У дослідженні показано, що додаткове призначення препарату Астмаган забезпечило статистично значиму відмінність по динаміці регресії таких симптомів, як виділення з носа, закладеність носа, чхання на V 2 і V 3 порівняно з пацієнтами контрольної групи ($p < 0,05$). Показано, що додаткове призначення препарату Астмаган забезпечило статистично значиму відмінність по динаміці регресії симптомів на V 3 порівняно з пацієнтами контрольної групи ($p < 0,05$).

Призначення препарату Астмаган до базової терапії АР має доведений вплив на показники якості життя. Порівняння груп показує статистично значиму відмінність серед досліджувальних груп по динаміці таких симптомів, як покращення сну, працездатності та загального балу SNOT-22 на V 2 і V 3 порівняно з V 1 ($p < 0,05$) на користь групи з додаванням Астмагану.

Таким чином, ми бачимо що призначення препарату Астмаган у комплексі з базовою терапією АР у основній групі має набагато кращу ефективність у контролі та зменшенні симптомів захворювання та зменшенні загального балу шкали SNOT22 порівняно з групою контролю ($p > 0,05$).

Наукова новизна отриманих результатів полягає у тому, що
вперше:

-визначено, що прийом препарату Астмаган додатково до базової терапії забезпечує клінічно та лабораторно значуще, достовірне зменшення виразності симптомів АР (ринорея, закладеність носа, чхання, сльозотеча), показників якості життя на 90-й і 180-й день лікування порівняно до стандартної терапії ($p < 0,05$);

-доведено ефективність додаткового використання препарату Астмаган по критерію частоти зменшення симптомів та лабораторних показників, що дозволяє

порівняно із контрольною групою на 25 % (з 81,7 % до 56,7 %) зменшити їх частоту ($p < 0.05$);

-встановлені іммунопатологічні механізми розвитку АР;

конкретизовано наукову цінність:

-використання клініко-лабораторних та інструментальних методів обстеження для оцінки регресії симптомів АР на 90-й день лікування, що має статистично підтверджені характеристики щодо визначення подальшої тактики лікування;

-оцінки результатів консервативного лікування та їх значення для прогнозу перебігу захворювання, що визначає можливість уточнення змін у цитокіновому статусі АР;

удосконалено:

процес вибору варіанту лікування АР на основі оцінки динаміки клінічних симптомів хворих: визначено, що 90-денне застосування препарату Астмаган у пацієнтів із наявністю АР, дозволяє статистично достовірно зменшити важкість симптомів з 81,7 % до 56,7 % ($p < 0.005$). Слід зазначити що ефект від терапії зберігається протягом 180 днів.

Практичне значення одержаних результатів визначається тим, що вони дали можливість:

доповнити наукові дані в медицині, зокрема оториноларингології щодо можливості подальшого вивчення цитокінів про та пре запальних, та IgE, та молекулярних факторів активації лімфоцитів CD25;

розробити нові підходи до етіо-патогенетичного лікування АР

підвищити ефективність лікування хворих на АР завдяки персоніфікованому підходу до фармакотерапії на основі оцінки динаміки клінічних показників.

удосконалення способу лікування АР з використанням препарату Астмаган;

впровадити запропоновану методику лікування АР для підвищення ефективності лікування, що дозволить значно зменшити вираженість клінічних симптомів у пацієнтів та покращити якість життя.

Ключові слова: Алергічний риніт, риносинусит, захворювання носу, макроміцети, цитокін-ТН1, цитокін-ТН2, Астмаган.

ANNOTATION

Bohdanov V. K. Clinical and immunological mechanisms of phenotypes realisation and pharmacological control of allergic rhinitis.

Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy, field of knowledge - 22 "Health care", specialty - 222 "Medicine." - Ministry of Health of Ukraine, Odesa National Medical University, Odesa, 2024.

The dissertation presents the results of clinical and laboratory examination of patients with allergic rhinitis, which is a common disease in the population, is detected in 10-25 % of otorhinolaryngological patients and significantly affects the quality of life and the formation of comorbidities. The basic treatment of AR includes antihistamines and topical corticosteroids. If antihistamines and nasal corticosteroids are not sufficient to treat AR, new options should be considered. Given that AR is currently treated symptomatically, there is a need to find new approaches to the combination of conservative treatment. The concept of the thesis was to prescribe Astmaghan as an additional drug as part of a conservative treatment strategy in addition to the basic therapy of AR, which would show its effectiveness and contribute to better regression of clinical symptoms and complete control of symptoms.

The study included registration of 40 current cases of AR at the clinical base of the Odesa Regional Clinical Hospital of the Odesa Regional Council (Odesa). The total study sample (n - 40) included 15 (32.5 %) men and 25 (62.5 %) women in the main group (n - 20), and 8 (40.0 %) men and 12 (60.0 %) women (n - 20) in the control group. The average age of patients in the main group was 45,8 years, and in the control group - 47.0 years. The average age of patients in the main group was 37,7 years, and in the control group 42,3 years. Using the SNOT22 questionnaire, the leading symptoms of AR were identified: nasal breathing disorder in 33 patients (82,5%), decreased olfactory function in 22 patients (55 %), nasal discharge in 35 patients (87,5%), decreased work capacity in 38 patients (95 %), sleep disturbance in 34 patients (85 %), and rhinoconjunctival syndrome in 17 patients (42,5 %). Household sensitisation was confirmed in 14 patients (35 %). At the first visit (V1), all patients included in the study were prescribed standard treatment: an antihistamine and mometasone furoate nasal spray. In addition, patients in the main group were additionally prescribed Astmagan from the first day of treatment (V1).

The study showed that the additional administration of Astmagan provided a statistically significant difference in the dynamics of regression of such symptoms as nasal discharge, nasal congestion, sneezing on V 2 and V 3 compared to patients in the control group ($p < 0.05$). It was shown that the additional administration of Astmagan provided a statistically significant difference in the dynamics of symptom regression at V 3 compared to patients in the control group ($p < 0.05$).

Astmaghan inclusion in the basic therapy of AR has a proven impact on the quality of life. Comparison of the groups shows a statistically significant difference in the dynamics of such symptoms as improved sleep, performance and total SNOT-22 score on V 2 and V 3 compared to V 1 ($p < 0.05$).

Thus, we can see that Astmagan in combination with basic AR therapy in the main group has a much better effectiveness in controlling and reducing the symptoms of the disease and reducing the total SNOT22 score compared to the control group ($p > 0.05$).

The scientific novelty of the results obtained is that

For the first time:

- It was determined that taking Astmagan in addition to basic therapy provides clinically and laboratory significant, reliable reduction in the severity of AR symptoms (rhinorrhoea, nasal congestion, sneezing, lacrimation), quality of life indicators on days 90 and 180 of treatment compared to standard therapy ($p < 0.05$);

- The effectiveness of additional use of Astmagan in terms of the frequency of symptom reduction and laboratory parameters was proved, which allows to reduce their frequency by 25 % (from 81.7 % to 56.7 %) compared to the control group ($p < 0.05$).

- immunopathological mechanisms of AR development have been identified

The scientific value was specified:

- the use of clinical, laboratory and instrumental methods of examination to assess the regression of AR symptoms on the 90th day of treatment, which has statistically confirmed characteristics for determining further treatment tactics;

- assessment of the results of conservative treatment and their significance for the prognosis of the disease, which determines the possibility of clarifying changes in the cytokine status. AR;

improved:

the process of choosing a treatment option for AR based on an assessment of the dynamics of patients' clinical symptoms: it was determined that 90 days of Astmagan use in patients with AR can statistically significantly reduce the severity of symptoms from 81.7 % to 56.7 % ($p < 0.005$). It should be noted that the effect of therapy is maintained for 180 days.

The practical significance of the results obtained is determined by the fact that they made it possible to:

-to supplement scientific data in medicine, in particular otorhinolaryngology, regarding the possibility of further study of pro- and pre-inflammatory cytokines, IgE, and molecular factors of CD25 lymphocyte activation

to develop new approaches to the etiopathogenetic treatment of AR

to improve the effectiveness of treatment of patients with AR due to a personalised approach to pharmacotherapy based on the assessment of the dynamics of clinical parameters.

to improve the method of treatment of AR using Astmagan;

to implement the proposed method of treatment of AR to improve the effectiveness of treatment, which will significantly reduce the severity of clinical symptoms in patients and improve the quality of life.

Key words: Allergic rhinitis, rhinosinusitis, diseases of the nose, macromycetes, cytokine-TH1, cytokine-TH2, Astmagan.

Список публікацій здобувача

Наукові праці в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Оцінка цитокінового статусу та імуноглобулінів у хворих на алергічний риніт та ринокон'юнктивіт у процесі лікування з використанням макроміцетів DOI: <https://doi.org/10.31288/ofthalmolzh202352226>
<https://ua.ozhurnal.com/index.php/files/article/view/86>

Bohdanov VK, Pukhlyk S, Makarova M, Poliakova S, Bohdanov K. Assessing serum cytokine and immunoglobulin levels in patients with allergic rhinitis and allergic rhinoconjunctivitis before and after treatment supplemented with macromycetes. J.ophthalmol. (Ukraine) [Internet]. 2023 Nov. 1 [cited 2024 Jan. 7];(5):226. Available from: <https://ua.ozhurnal.com/index.php/files/article/view/86> (Здобувачем проведено аналіз даних та їх узагальнення, написання висновків, підготовку статті до друку. Співавтори надавали консультативну допомогу).

2. Пухлік СМ, Богданов ВК. Визначення впливу імуномодуляторів на імунні показники у хворих на цілорічний алергічний риніт. Оториноларингологія. 2023;(5-6):52-9. <https://repo.odmu.edu.ua/xmlui/handle/123456789/14338>

Статті, опубліковані у виданнях іноземних держав:

3. Bohdanov, V. and Gushcha, S. 2024. Study of the effect of a drug from the macromycetes *Ganoderma lucidum* on the phagocytic activity of peripheral blood neutrophils in patients with year-round allergic rhinitis. *Journal of Education, Health and Sport*. 62, (Feb. 2024), 76–86. DOI:<https://doi.org/10.12775/JEHS.2024.62.005>.

Наукові праці які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

Статті, опубліковані у наукових фахових виданнях України:

1. Пухлік С. М., Богданов В. К., Дєдикова І. В. Імунні механізми реалізації алергічного риніту та підхід до корекції // Одеський медичний журнал. 2023. № 2 (183). С. 94-97. DOI: <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2023-2-17>
<https://journals.onmedu.od.ua/index.php/med/article/view/21>

2. Пухлік С. М., Дєдикова І. В., Богданов В. К. Новий підхід до лікування алергічного риніту. Оториноларингологія. 2021. № 5 (4). С. 62-72. DOI:[10.37219/2528-8253-2021-5-62](https://doi.org/10.37219/2528-8253-2021-5-62) <https://repo.odmu.edu.ua:443/xmlui/handle/123456789/12146>

3. Визначення впливу імуномодуляторів на імунні показники у хворих на цілорічний алергічний риніт DOI [10.37219/2528-8253-2023-5-52](https://doi.org/10.37219/2528-8253-2023-5-52) <https://repo.odmu.edu.ua/xmlui/handle/123456789/14338>

4. Pukhlik S. M., Diedykova I. V., Bohdanov V. K. Immune mechanisms of implementation of allergic rhinitis and the ways of its correction // Інноваційні технології в оториноларингології: V україно-польський конгрес, 21–22 квітня 2023 року, Київ: матер. Київ, 2023. С. 69. <https://repo.odmu.edu.ua:443/xmlui/handle/123456789/14106>

5. Богданов В. К. Динаміка зміни функціонального стану фагоцитарної системи нейтрофілів у хворих на цілорічний алергічний риніт // Актуальні питання стоматології : матеріали наук.-практ. конф., 19 верес. 2023 р., Одеса. Одеса, 2023. С. 83-84. <https://repo.odmu.edu.ua:443/xmlui/handle/123456789/13984>

Тези виступів на конференціях:

6. Богданов К., Тагунова І., Андрєєв О., Богданов В. Некоторые аспекты хирургического лечения адгезивного отита // тези доп. XIII з'їзду оториноларингологів України (20-22 вересня 2021 р.). Одеса, 2021. С.122 <https://repo.odmu.edu.ua:443/xmlui/handle/123456789/11998>

7. Богданов К. Г., Тагунова І. К., Андрєєв О. В., Богданов В. К. Динаміка зміни деяких показників клітинного імунітету барабанної порожнини під час лікування секреторного середнього отита // Актуальні питання стоматології : матеріали наук.-практ. конф., 19 верес. 2023 р., Одеса. Одеса, 2023. С. 102-104. <https://repo.odmu.edu.ua:443/xmlui/handle/123456789/13980>

8. Андрєєв О. В., Тагунова І. К., Богданов К. Г., Гуца С. Г., Богданов В. К. Медична реабілітація дітей з гіпертрофією лімфоїдної тканини глоткового кільця // Медична реабілітація в Україні: сучасний стан та напрями розвитку, проблеми та перспективи : матеріали наук.-практ. конф., 8 верес. 2023 р., Полтава. Полтава, 2023. С. 72-74. <https://repo.odmu.edu.ua:443/xmlui/handle/123456789/13847>

9. Петрук Л. Г., Богданов К. Г., Богданов В. К., Петрук Л. О. Отоларингологічні питання медичної реабілітації військових з мінно - вибуховою травмою // Медична реабілітація в Україні: сучасний стан та напрями розвитку, проблеми та перспективи : матеріали наук.-практ. конф., 8 верес. 2023 р., Полтава. Полтава, 2023. С. 118-120. <https://repo.odmu.edu.ua:443/xmlui/handle/123456789/13845>

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ.....	13
ВСТУП.....	15
РОЗДІЛ 1	
ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.....	21
Визначення, епідеміологія, етіологія та клінічні прояви АР.....	21
Класифікація та фенотипи АР.....	23
Патогенез, методи діагностики та підходи до лікування АР.....	24
Сучасні методи оцінки якості життя.....	34
Висновки до Розділу 1.....	35
РОЗДІЛ 2	
МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ.....	36
2.1. Дизайн дослідження.....	37
2.2. Об`єкт дослідження.....	38
2.3. Методи дослідження.....	42
2.3.1. Анкетування.....	43
2.3.2. Огляд порожнини носа.....	43
2.3.3. Оцінка тяжкості симптомів за допомогою візуально аналогової шкали.....	44
2.3.4. Схема алергологічного аналізу.....	45
2.3.5. Імунологічні дослідження.....	46
2.4. Статистичні методи дослідження.....	52
Висновки до Розділу 2.....	52
РОЗДІЛ 3	
КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСТЕЖЕНИХ ХВОРИХ.....	53
3.1. Клінічна оцінка.....	53
3.2. Динаміка регресії клінічних проявів АР за результатами оцінки лікарем стану пацієнтів.....	66

3.3. Динамика показників якості життя обстежених пацієнтів.....	81
Висновки до Розділу 3.....	96
РОЗДІЛ 4	
ІМУНОЛОГІЧНЕ ДОСЛІДЖУВАННЯ ХВОРИХ НА АР ОБОХ ГРУП В ДИНАМІЦІ.....	99
Висновки до Розділу 4.....	115
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	116
ВИСНОВКИ.....	125
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	128
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	130
ДОДАТОК А-Анкета SNOT-22.....	143
ДОДАТОК Б-Список публікацій здобувача за темою дисертації.....	145

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

АР-алергічний риніт

Th-T-клітини хелпери

AЗ-алергічні захворювання

ВАШ-візуально аналогова шкала

ВООЗ-всесвітня організація охорони здоров'я

ГКС- глюкокортикостероїди

Д-дні

МФ-мометазону фуорат

ХРС-хронічний руносинусит

ТГКС-топічні глюкокортикостероїди

ARIA- Allergic rhinitis and its impact on asthma (організація)

IgE- імуноглобулін Е загальний

V- візити пацієнтів

МНС-головний комплекс гістосумісності

CD- кластер диференціювання

IL-інтерлейкін

FcεR-Fc-рецептор

LT-лейкотрієн

PG-простогландин

VCAM-1- молекула адгезії судинних клітин 1

STAT6- активатор транскрипції 6

ШПТ-шкірний прік-тест

ЛАР-локальний алергічний риніт

ДАР-подвійний алергічний риніт

НАС-nasal allergen challenge

КС-кортикостероїд

АСІТ-алерген специфічна імунотерапія

АІТ-алерген імунотерапія

МКАТ-моноклональні антитіла

ЗФР-забуферений фізіологічний розчин

ФЧ-фагоцитарне число

ФІ-фагоцитарний індекс

ВСТУП

Алергічний риніт (АР) є глобальною проблемою охорони здоров'я, від якої страждають близько 400 мільйонів осіб у всьому світі. Поширеність АР з роками зросла разом зі зростанням урбанізації та забрудненням навколишнього середовища, які вважаються одними з основних причин захворювання. Розуміння патофізіології АР має вирішальне значення для розробки нових методів лікування цього невиліковного захворювання, яке часто поєднується з іншими захворюваннями дихальних шляхів [1].

Клінічне фенотипування дозволяє виділити підгрупи - інтермітуючих та персистуючих, сезонний і цілорічний АР, ґрунтуючись на клінічних даних та тригерних факторах, функціональних показниках, з урахуванням патогенетичних механізмів реалізації захворювання [2,3,4,5].

Незважаючи на певні успіхи, досягнуті в області патофізіології алергічних захворювань та АР, залишається ряд питань про значущість імунних механізмів в реалізації різних фенотипів риніту [4,6]. Регуляторні ланки імунної системи визначають клітинний склад запалення, спектр та активність продукції цитокінів, спрямованість взаємодії імунокомпетентних клітин. Відповідно до сучасних уявлень порушення імунного гомеостазу з дисбалансом в співвідношенні Th1 / Th2 лімфоцитів, визначають тип імунного реагування та є основою формування E-залежного алергічного запалення при АР. Зміни в імунній системі ведуть до хронізації процесу і розвитку імунодефіцитних станів [7,8,9,10]. У патогенезі алергічних захворювань визначальна роль належить комплексу імунопатологічних механізмів, що включають надлишкову продукцію антитіл та проліферацію сенсibiliзованих T-лімфоцитів, що супроводжуються розвитком алергічного запалення з пошкодженням власних тканин [2]. На формування типу імунної відповіді впливає великий спектр чинників: генетична схильність, властивості алергену, природа антигенпредставляючих клітин, контактні взаємодії та цитокінова регуляція [11]. Багато ефекторні властивості імунокомпетентних клітин опосередковано реалізуються через синтез різних сімейств інтерлейкінів [12]. Дія цитокінів тісно

пов'язана з фізіологічними та патологічними реакціями організму та здійснюється через регуляцію та модуляцію, як локальних, так і системних механізмів захисту. Вивчення процесів патогенезу на клітинному та молекулярному рівнях призводить до розуміння персоналізованої медицини та визначає перспективні напрямки наукових досліджень, стратегію діагностики та лікування пацієнтів. На сучасному етапі в вивченні патогенезу АР пріоритетні дослідження механізмів вродженої та адаптивної імунної відповіді та пошук нових патогенетично обґрунтованих підходів в діагностиці, профілактиці та лікуванні [12,13]. Аналіз фенотипічних особливостей іммунопатогенетичних механізмів та ефективності різних програм фармакологічного контролю захворювання, сприяє оптимізації вибору лікарських засобів з урахуванням варіанту АР та запальних процесів дихальних шляхів [6,14,15].

Патогенетична значущість імунних механізмів фенотипів АР обґрунтовує включення в програми терапії імунотропних препаратів для досягнення контролю над захворюванням та поліпшення якості життя пацієнтів.

Актуальність теми.

Наведені дані визначають актуальність дослідження. Ідея дослідження, полягає в тому, що призначення препарату Астмаган додатково до стандартної терапії АР при комплексному лікуванні пацієнтів покаже свою ефективність в регресії клінічних симптомів та покращенні показників якості життя через вплив на імунні механізми алергічного запалення.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційна робота є складовою науково-дослідної роботи (НДР) кафедри оториноларингології Одеського національного медичного університету: «Розробка диференційно-діагностичних критеріїв та етіопатогенетичних методів лікування алергічних, запальних та пухлинних захворювань верхніх дихальних шляхів та вуха», № державної реєстрації 0121U100260.

Мета дослідження. Підвищення якості життя хворих на алергічний риніт, шляхом корекції імунних механізмів реалізації алергії.

Завдання дослідження.

1. Визначення особливостей клініко-лабораторних характеристик фенотипів алергічного риніту.
2. Проведення порівняльного аналізу показників гуморальної та клітинної ланок імунітету в залежності від генезу алергічного запалення
3. Оцінка імунних механізмів алергічного риніту. Вивчення концентрації прозапальних та протизапальних цитокінів реагування в залежності від генезу алергічного запалення.
4. Вивчення показників вродженої та адаптивної імунної відповіді хворих з АР та здорових людей.
5. Моніторинг вмісту інтерлейкінів у хворих на алергічний риніт з терапією Астмаганом та іншими препаратами.
6. Проведення порівняльного аналізу клініко-імунологічної ефективності протизапальної та імуотропної терапії алергічного риніту.

Об'єкт дослідження: алергічний риніт, вплив препарату Астмаган на регресію симптомів та зміни імунної відповіді.

Предмет дослідження клінічні симптоми хворих на АР та їх динаміка. Імунологіні зміни під впливом Астмагану. Результати використання запропонованої методики терапії.

Методи дослідження: а)загальноклінічні (збір скарг, анамнезу, об'єктивний огляд), б)інструментальні (огляд носової та ротової порожнини для оцінки стану слизової оболонки, наявності та характеру слизу та оцінки скарг пацієнта відповідно до бальної оцінки), в)функціональні, г)імунологічні, д)алергологічні, ж)математичні (статистичний аналіз даних).

Наукова новизна отриманих результатів полягає у тому, що

вперше:

- Застосований новий підхід до лікування хворих на АР шляхом впливу на імунні механізми алергії за допомогою рослинного препарату Астмаган
- Виявлені відмінності клітинної забезпеченості, функціонування імунокомпетентних клітин та продукції опозитних цитокінів при алерген -

індукованих фенотипах алергічного риніту. Для алерген-індукованого фенотипу хвороби характерні структурно-функціональні девіації в імунній відповіді, системі регуляції, пов'язані з дисбалансом лімфоцитів та гіперпродукцією клітинами периферичної крові IL-4.

- На основі комплексного імунологічного моніторингу, вперше проведений порівняльний аналіз ефективності застосування комплексних програм терапії з включенням стандартної терапії та із застосуванням імуотропних препаратів (Астмаган).

конкретизовано наукову цінність:

Наукові дані про особливості клініко-лабораторних характеристик та імунних механізмах патогенезу алерген -індукованих фенотипів АР.

удосконалено: Оцінка імунологічних механізмів алергічного риніту шляхом вивчення цитокінового профіля на його зміни в бік Th1 типу

отримала подальший розвиток:

методологія лікування АР, що показало відповідність загальносвітовим трендам та зменшення на 25% їх кількості у досліджуваних пацієнтів ($p < 0.05$).

Практичне значення отриманих результатів визначається тим, що вони дали можливість:

доповнити наукові дані в медицині, зокрема оториноларингології щодо можливості оцінки сучасних клінічних діагностичних критеріїв АР як предикторів вибору оптимальної методики лікування;

розробити методологію вибору тактики подальшого лікування АР при оцінці результатів;

підвищити ефективність лікування хворих на АР завдяки персоніфікованому підходу до фармакотерапії на основі оцінки динаміки клінічних показників, що дозволяє виділити групи пацієнтів, яким може бути застосована стратегія впливу на імунні механізми алергії;

удосконалити способи лікування АР з використанням методики додаткового призначення імуотропного препарату Астмаган;

провести оцінки параметрів якості життя пацієнтів, як критерію ефективності лікування та його відповідності вимогам належної клінічної практики;

впровадити запропоновану методику лікування АР для підвищення ефективності лікування, що дозволить значно зменшити фармакотерапію без негативного впливу на якісні показники.

Отримані в ході роботи результати можуть бути рекомендовані до використання в практичній діяльності лікарів отоларингологів, в навчальному процесі при безперервному професійному розвитку лікарів.

Результати проведеного дослідження впроваджено у практику охорони здоров'я шляхом впровадження методики вибору варіанту лікування хворих на АР, в алергологічному центрі Одеської обласної клінічної лікарні, Університетській клініці Одеського національного медичного університету. Теоретичні і практичні положення дослідження використовуються у навчальному процесі кафедри оториноларингології Одеського національного медичного університету.

Особистий внесок здобувача. Автором самостійно проаналізовано сучасну літературу з досліджуваної проблеми, виконано патентно-інформаційний пошук. Разом із науковим керівником сформульовані мета та завдання дослідження. Також із допомогою наукового керівника проаналізовані отримані результати. Автором проведено включення в дослідження хворих, що знаходились під особистим спостереженням, формування груп, динамічне спостереження в процесі лікування. Автор самостійно проводив всі необхідні обстеження, лікування хворих, освоїв методи всіх необхідних досліджень. Статистичний аналіз, співставлення отриманих результатів з літературними даними проведено самим дисертантом. Також самостійно сформульовані всі висновки, проведено узагальнення всіх даних, отриманих в процесі виконання роботи. Самостійно написані всі розділи дисертації, представлення здобутків на наукових форумах та періодичних виданнях. Співавторами наукових праць є науковий керівник та науковці, які приймали участь у про веденні дослідження. У наукових працях, опублікованих у співавторстві, дисертанту належить фактичний матеріал та основний творчий доробок.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи та результати проведених досліджень були опубліковані у чотирьох публікаціях:

- публікація тез;

Публікації. За темою дисертаційного дослідження надруковано 8 наукових робіт, з яких 5 у виданнях, включених до переліку наукових фахових видань України, 1 — у виданні, що індексується у іноземному виданні, а також 2 тези.

Обсяг і структура дисертації. Дисертація викладена на сторінках машинопису (сторінка – основного тексту) і складається із анотації, вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методів дослідження, 4 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, додатків. Робота ілюстрована 39 таблицями, 19 рисунками. Список використаної літератури містить 122 джерел літератури, з яких 6 кирилицею, 116 латиницею.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1. Визначення, епідеміологія, етіологія та клінічні прояви АР

Хронічні риніти є найбільш поширеними захворюваннями людства. На них страждають як діти, так і дорослі та навіть літні люди. Діагноз риніту припускають за наявності одного або більше з таких симптомів: закладеність носа, ринорея (передня і задня), чхання і свербіж. Під такі скарги підходить майже все розмаїття хронічних ринітів [16].

Визначення

За даними ARIA, алергічний риніт є чітко визначеним ендотипом. Він являє собою опосередковану імуноглобуліном Е (IgE) реакцію гіперчутливості I типу слизової оболонки носа, що виникає внаслідок впливу алергену в сенсibilізованій людині [17].

Епідеміологія

Поширеність алергічного риніту (АР) у всьому світі зростає. Зросла частота реакцій гіперчутливості на множинні алергени. Понад 40 % населення у США та Європі страждають на алергію [18]. Відомо, що АР досягає піку на другому-четвертому десятиліттях життя, а потім поступово знижується [19]. Епідеміологічні дослідження свідчать про значну поширеність АР, особливо в розвинених країнах: нині у світі на це захворювання страждає 10-40 % дорослих і 2-25 % дітей. За іншими оцінками, загальна кількість пацієнтів з АР становить 10-50 % населення, тобто понад 500 млн осіб мають симптоми алергічного запалення в порожнині носа. У дитячій популяції захворюваність на АР доволі висока, дана патологія є одним із найпоширеніших хронічних респіраторних процесів у педіатрії. Так, згідно з матеріалами Міжнародного дослідження з астми та алергії у дітей, у 14,6 % у віковій групі від 13 до 14 років і у 8,5 % у віковій групі від 6 до 7 років виявлено симптоми

АР. Протягом останніх років відзначено невелику тенденцію до збільшення поширеності АР: у віці 13-14 і 6-7 років (відповідно, 0,18 і 0,17 % на рік) [7].

Етіологія

Поширеність АР з роками збільшувалася через кілька факторів ризику, включаючи глобальну урбанізацію, забруднення навколишнього середовища, сенсibiliзацію пилом, використання нових синтетичних сумішей для куріння. Повідомлялося, що АР найпоширеніший у міських районах в порівнянні з сільськими районами [7]. Зміни клімату також подовжують сезон цвітіння рослин. У Європі за останні три десятиліття частота сезонних алергічних захворювань потроїлася [20]. У порівнянні з іншими захворюваннями, АР може здатися несерйозним, тому що він не пов'язаний з тяжкою захворюваністю та смертністю. Однак навантаження та витрати значні [21]. АР знижує якість життя багатьох пацієнтів, погіршуючи якість сну та когнітивні функції, викликаючи дратівливість та стомлюваність. АР пов'язаний зі зниженням успішності у школі та на роботі, особливо у пік сезону цвітіння [7]. АР є частою причиною візитів до кабінету сімейного лікаря. Річні прямі медичні витрати на АР значні, але непрямі витрати, пов'язані зі втратою продуктивності праці, вищі, ніж витрати, пов'язані з астмою [5,6,7]. Наприклад за даними Центрального статистичного бюро, щороку 5 % населення Нідерландів звертається по медичну допомогу через скарги на алергічний риніт, а це близько 730 000 пацієнтів у віці 16 років і старше. Витрати тільки на цих пацієнтів становлять близько 3,5-4,0 млрд євро на рік (750 млн євро за рахунок прямих витрат, 3 млрд євро за рахунок непрямих витрат) [2]. Адекватне та своєчасне лікування АР зменшують симптоми та покращують якість життя, а також успішність на роботі та в школі.

Клінічні прояви

Алергічний риніт характеризується передньою або задньою ринореєю, закладеністю носа, свербіжем у носі та чханням, яке триває понад одну годину впродовж двох або більше днів поспіль [22]. Ці симптоми можуть зберігатися протягом кількох годин після алергічної реакції на вплив алергенів, що викликають запалення слизової оболонки [23]. У результаті слизова оболонка стає більш реактивною на алерген, що викликає алергічну реакцію, а також на інші алергени та

неалергенні подразники (наприклад, сильні запахи та інші подразники). Неназальні симптоми характеризуються очними симптомами, такими як алергічний ринокон'юнктивіт (тобто свербіж, почервоніння очей і сльозотеча), що часто виникає в пацієнтів з АР [7]. Інші симптоми включають свербіж піднебіння, постназальні виділення та кашель.

1.2. Класифікація та фенотипи АР

Фенотип

Клінічний фенотип (варіант) хвороби - головна, провідна ознака або група ознак захворювання у хворих, що відрізняють його від діагностично встановленого аналогічного захворювання в інших хворих. Фенотипами можуть слугувати клінічні, біохімічні, гематологічні та імунологічні ознаки. Наприклад, наведені форми ринітів - клінічні фенотипи. Ендотипи - основні молекулярні шляхи реалізації фенотипів. Для алергічного фенотипу - ендотипами слугують чотири типи реакцій гіперчутливості (IgE-залежна, опосередкована опасистими клітинами та базофілами, цитотоксична, імунокомплексна, Т-клітинна). Підсумковий фенотип риніту - це сукупність клінічних, імунопатологічних, лабораторних та інших ознак, характерних для конкретних варіантів риніту. Фенотипи з відповідними ендотипами є динамічними поняттями, частково збігаються і можуть збагачувати один одного, ставати змішаними, що ускладнює чіткі визначення. Проте, підхід до класифікації на основі фенотипу/ендотипу може призвести до застосування персоналізованої або точної медицини в галузі риніту [24]. Фенотипування риніту з використанням різних біомаркерів нині є найбільш перспективним, оскільки специфічність біомаркерів, що зумовлюють те чи інше утворення на слизовій оболонці носа, дає змогу верифікувати клініко-імунологічні фенотипи ринітів.

Класифікація

Згідно з методичними рекомендаціями ARIA (АР і його вплив на астму) відокремлюють інтермітуючий АР, за якого симптоми присутні менше ніж 4 дні на тиждень або менше ніж 4 тижні поспіль, та персистуючий АР, який триває понад 4 дні на тиждень та більше 4 тижнів, які слідують один за одним, на рік. За тяжкістю перебігу розрізняють легкий та середньотяжкий риніт на підставі вираженості симптомів і впливу їх на якість життя пацієнта. Легка форма АР характеризується відсутністю у пацієнтів порушень сну, водночас вони можуть виконувати звичайні дії (включно з роботою або навчанням). Середньотяжкий перебіг захворювання характеризується наявністю щонайменше одного з таких критеріїв: порушення сну, повсякденної активності, відпочинку, занять спортом або інших видів дозвілля; порушення нормального навчання або роботи та наявність тривожних симптомів [25,26]. У деяких випадках виділяють професійний АР, що розвивається в конкретній робочій обстановці [25]. До числа професій високого ризику розвитку алергічних захворювань входять медики, працівники лабораторій, харчової, обробної, хімічної промисловості, ветеринари, фермери та деякі інші [25,27,28]. Окремо розрізняють локальний АР, що характеризується локалізованою алергічною відповіддю в слизовій оболонці носа за відсутності ознак системної атопії. У пацієнтів відзначається локальна продукція IgE у слизовій оболонці носа, що проявляється тільки назальними симптомами.

1.3. Патогенез, методи діагностики та підходи до лікування АР,

Патогенез АР

Гіперчутливість I типу - це алергічна реакція, опосередкована антитілами IgE у відповідь на алергени [29]. Реакції гіперчутливості I типу розвиваються швидко, зазвичай протягом 20 хвилин після дії алергену, і характеризуються активацією опасистих та запальних клітин, а також їх інфільтрацією в тканинах [30]. Алергічну відповідь при АР можна розділити на дві фази: ранню та пізню.

Рання фаза починається протягом 20 хв після контакту з провокуючими алергенами. Антигенпрезентуючі клітини, такі як дендритні клітини на поверхні слизової оболонки, поглинають, обробляють та представляють пептиди алергенів на молекулі головного комплексу гістосумісності (МНС) класу II. Антигенний комплекс і молекула МНС класу II є лігандом для Т-клітинних рецепторів на наївних CD4 + Т-клітинах, що призводить до диференціювання наївних CD4 + Т-клітин в алерген-специфічні клітини Th2. Цитокіни, такі як ІЛ-4 та ІЛ-13, що вивільняються з активованих клітин Th2, взаємодіють з В-клітинами з утворенням алерген-специфічних IgE. Цей алерген-специфічний IgE зв'язується з високоафінним FcεR рецептором для IgE (FcεR), присутнім на опасистих клітинах, що призводить до активації опасистих клітин [1, 31, 32]. Поперечне зв'язування FcεR на опасистих клітинах спричиняє вивільнення медіаторів алергії, що складаються з гістаміну, протеаз і ліпідних медіаторів, таких як лейкотрієн (LT) C4 і простагландин D2 (PGD2), які спричиняють судинний витік, бронхоспазм, запалення і гіпермоторику кишківника [33,34,35,36]. Ці медіатори викликають набряк слизової оболонки та водянисту ринорею, характерну для АР, викликаючи просочування кровоносних судин. Гістамін є основним медіатором АР, де він активує H1-рецептори на закінченнях чутливих нервів і викликає чхання, свербіж та рефлекторні секреторні реакції, а також взаємодіє з H1- та H2-рецепторами на слизових кровоносних судинах, призводячи до набухання судин (закладеності носа) та витоку плазми [37].

На протязі 4-6 годин дії алергенів ініціюється пізня фаза алергічної реакції. У цій фазі запалення слизової оболонки носа відбувається з припливом та активацією різних запальних клітин, таких як Т-клітини, еозинофіли, базофіли, нейтрофіли та моноцити, у слизову оболонку носа [37]. Рекрутування цих запальних клітин запускається цитокінами, такими як ІЛ-4 та ІЛ-5. Ці цитокіни посилюють експресію молекул адгезії, таких як молекула адгезії судинних клітин 1 (VCAM-1), на ендотеліальних клітинах, що сприяє притоку запальних клітин [38].

Відповідь Th2 при алергічному запаленні

Т-хелпери 2 (Th2) активують відповіді типу 2, стимулюючи В-клітини до проліферації та диференціювання в плазматичні клітини за допомогою продукції

цитокінів Th2, включаючи ІЛ-4, ІЛ-5, ІЛ-6 та ІЛ-13 [39]. Th2-клітини роблять основний внесок у ІgE-продукуючі В-клітини [40, 41], а Th2-клітини відіграють переважну роль у патогенезі АР. Разом з еозинофілами та базофілами клітини Th2 інфільтрують тканину слизової оболонки носа, що призводить до пізньої фази алергічної реакції [42]. ІЛ-4 є ключовим цитокіном, що сприяє диференціюванню Th2 з наївних CD4 + Т-клітин [43]. Механізм залежить від активації перетворювача сигналу та активатора транскрипції 6 (STAT6), що передає сигнал через комплекс ІЛ-4 рецептора. Цитокіни Th2 не тільки посилюють активацію запальних клітин, але також можуть порушувати цілісність бар'єру епітеліальних клітин при алергічних захворюваннях (АР, еозинофільному езофагіті, астмі та хронічному риносинуситі) [21,43,44,45,46,47]. Цитокіни також можуть вивільнятися в синоназальному мікросередовищі, включаючи синоназальні епітеліальні клітини, викликаючи підвищену проникність епітеліальних клітин [48]. Вважається, що це пов'язано з регулюванням трансмембранної транскрипції, що бере участь у ремоделюванні ТТ, коли «щільні» бар'єрні властивості білків ТТ переключаються на «негерметичні» властивості [49]. Цитокіни Th2 також перешкоджають повторному запечатуванню епітеліального бар'єру, що може підтримувати запалення та вплив запальних антигенів [48].

Методи діагностики

Зазвичай оцінка пацієнта з підозрою на АР ґрунтується на ретельному анамнезі, часто підкріпленому результатами фізикального обстеження. Однак для того, щоб у пацієнтів було діагностовано АР, вони повинні відчувати два або більше з наступних клінічних симптомів упродовж більш як 1 години в більшості днів: водяниста ринорея; чхання, особливо нападopodobне; закладеність носа; носовий свербіж; із кон'юнктивітом або без нього. Коли у людей з'являються клінічні симптоми АР, для підтвердження проводяться лабораторні тести на алергію [50]. Обстеження слід починати з огляду носа, який може виявити серйозні випадки відхилення перегородки або колапсу клапана. Після цього слід провести передню риноскопію з використанням ручного риноскопа і джерела світла. Надалі діагноз підтверджується шкірними або *in vitro* методами тестування. Ці методи були досить надійними за

умови, що об'єктивне тестування корелює з клінічними симптомами пацієнта і не використовується ізольовано для визначення плану лікування, оскільки існують явні відмінності між сенсibiliзацією та клінічною алергією. У міру того, як нові методи тестування стають дедалі популярнішими, у нас з'являється можливість використовувати їх у широкій клінічній практиці з переконливими підтверджувальними доказами [51].

Шкірні проби є основним тестом *in vivo*, використовуваним для демонстрації IgE-опосередкованої сенсibiliзації у пацієнта, і являють собою основний діагностичний інструмент в алергології. Шкірні проби корисні для встановлення атопічного стану пацієнта і підтвердження сенсibiliзації до алергенів [52,53]. На зараз ШПТ є основним діагностичним тестом *in vivo*.

При шкірних пробах позитивним результатом вважають появу пухирів і запалень на ділянці шкірної проби після 20 хвилин впливу алергенів. Для ШПТ позитивний результат має демонструвати пухир (тобто червоний і сверблячий піднятий горбик, що піднімається і свербить, з навколишнім запаленням, що вказує на наявність алергічних антитіл) розміром ≥ 4 мм [50,54].

Проте позитивний результат ШПТ сам по собі не підтверджує наявність у пацієнта симптомів після контакту з алергеном. Для встановлення діагнозу АР необхідно, щоб історія хвороби відповідала результатам шкірних проб [55]. Пацієнтам, у яких спостерігається невідповідність між картиною симптомів і тестами на IgE-сенсibiliзацію, або пацієнтам із підозрою на місцеву респіраторну алергію (фенотипи ЛАР або ДАР), необхідно буде виконати НАС [56].

НАС - це медична процедура, метою якої є контрольоване відтворення запальної реакції, спричиненої алергеном у слизовій оболонці носа хворих на алергію. З практичної точки зору процедура включає інтраназальне введення відомих доз алергену (наприклад, за допомогою назального спрею, мікропіпетки тощо) після виключення назальної гіперреактивності (за даними контрольної проби). НАС є безпечним і відтворюваним методом [57, 58, 59] і вважається золотим стандартом для виявлення алергічних тригерів риніту. Таким чином, НАС дає змогу поставити підтверджувальний діагноз АР, ЛАР, ДАР і професійної АР. Критерії позитивності в

різних настановах різняться, хоча НАС вважається позитивним, якщо в пацієнта спостерігаються дуже значні зміни в прохідності носа та/або в шкалі симптомів, або якщо помірні зміни відбуваються одночасно в обох параметрах [60, 61].

Нюхові тести

Понад 20 % пацієнтів з АР мають порушення нюху [62, 63]. Для клінічного використання було розроблено різні нюхові тести, такі як тест Сніффіна [64], тест ідентифікації запаху Пенсільванського університету (UPSIT) [65] і Барселонський нюховий тест-24 (BAST-24) [66]. Нюхові тести можуть бути корисним інструментом для оцінки порушень нюху в разі назальних патологій, таких як ХРС та АР [66].

Тести *in vitro*

Крім збору анамнезу і тестів *in vivo*, також доступні кілька тестів *in vitro* для підтвердження діагнозу алергічних фенотипів риніту. Ці тести спрямовані на демонстрацію sIgE [67,68]. Можна кількісно визначити sIgE щодо всього джерела алергену або щодо молекулярних алергенів. Ці методи вимірювання sIgE дають змогу оцінити тільки один алерген (*singleplaceanalysis*) або кілька алергенів одночасно (*multiplexanalysis*). Як поодинокий, так і множинний підходи продемонстрували високу специфічність і чутливість [59, 68], будучи чудовими методами визначення стану сенсibilізації пацієнтів будь-якого віку, незалежно від медикаментозного лікування. Проте, КПТ, як і раніше, є кращим для виявлення атопії через його вищу чутливість і меншу ефективність порівняно із сироватковим sIgE. Однак у деяких випадках визначення sIgE в сироватці може бути найзручнішим, особливо в полісенсibilізованих і педіатричній популяції [69-71], оскільки численні визначення можуть бути виконані з використанням невеликого об'єму зразка [67]. Крім того, мультиплексні тести дають змогу також компонентно-характеризувати атопічний статус, оцінити широкий набір аероалергенів і виявити перехресну реактивну сенсibilізацію. Це також призведе до характеристики профілю сенсibilізації, що допоможе в призначенні успішної АСІТ. Рівень сироваткового sIgE у пацієнтів з АР зазвичай корелює з результатами тестів *in vivo*. Фактично, клінічний анамнез, КПТ і сироватковий sIgE є стандартним обстеженням для діагностики АР і ухвалення рішення щодо призначення алергенної імунотерапії у пацієнтів з атопією [67].

Лікування

Першою лінією ведення пацієнтів з АР має бути усунення алергену з навколишнього середовища, відповідального за симптоми. Однак, незважаючи на цю рекомендацію, повного контролю алергенів досягти вкрай складно, а наукові дані на підтримку заходів профілактики алергенів обмежені, в той час як ефективного лікування захворювання можна досягти за допомогою комплексного підходу, що поєднує профілактику, контроль алергенів і фармакологічне лікування [72, 73].

Основу лікувальної стратегії становить базисна терапія і симптоматичні препарати, дія яких спрямована на ліквідацію загострення хвороби. Базисна терапія призначається з урахуванням тяжкості захворювання і включає препарати системної дії (антигістамінні, антилейкотрієнові) та препарати місцевої дії (кромони, кортикостероїди топічної дії). Серед антигістамінних препаратів (АГП) засобами першого вибору є неседативні Н1-блокатори, похідні II покоління АГП [74]. В даний час застосування першого покоління системних антигістамінних препаратів у лікуванні хворих на АР не рекомендується, оскільки ці лікарські засоби зумовлюють розвиток таких побічних ефектів, як седация, скорочення фази швидкого сну, кардіотоксичність при передозуванні, когнітивні порушення, зниження здатності до навчання, зменшення продуктивності праці [75, 76]. Блокатори Н1-гістамінових рецепторів другого покоління (наприклад, цетиризин, лоратадин, дезлоратадин, фексофенадин, рупатадин і біластин) мають високу ефективність та сприятливий коефіцієнт ефективності та безпеки. Дана група препаратів, крім блокади гістамінових рецепторів, має додаткові протиалергічні та протизапальні ефекти, забезпечені пригніченням вивільнення медіаторів запалення, антагоністичною дією щодо цих медіаторів, пригніченням залучення еозинофільних гранулоцитів у вогнище запалення [77]. Блокатори Н1-гістамінових рецепторів другого покоління є препаратами першого вибору за легкого ступеня тяжкості. Міжнародні рекомендації, у тому числі погоджувальний документ «АР та його вплив на астму» (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma – ARIA), наголошують на найвищому рівні ефективності та безпеки використання в терапії АР інтраназальних кортикостероїдів (КС) та АГП II покоління. Інтраназальні КС є препаратами першого вибору при середньотяжкому та

тяжкому персистуючому АР у поєднанні з пероральними АГП II покоління [78]. Крім того, інтраназальні кортикостероїди, які діють як фармакотерапія першої лінії, пригнічуючи інфільтрацію імунних клітин при АР, ефективні як при легкому, так і при помірно-важкому АР як у дітей, так і у дорослих [79]. Наданий час схваленими інтраназальними кортикостероїдами для дітей є мометазону фуоат (старше 3 років), флутиказону пропіонат (старше 4 років), триамцинолону ацетонід (старше 4 років) та циклесонід (старше 6 років) [80].

Проведено дослідження, щоб визначити, які комбіновані методи лікування призвели до поліпшення симптомів у пацієнтів з АР. Дослідження показало, що комбінована терапія інтраназальними антигістамінними препаратами H1 та інтраназальними кортикостероїдами була кращою порівняно з пероральними антигістамінними препаратами H1 плюс комбінована терапія інтраназальними кортикостероїдами [81]. Наступним препаратом при АР при недостатності ефекту від АГП та інтраназального кортикостероїду є антагоністи лейкотрієнових рецепторів. Антагоністи лейкотрієнових (LT) рецепторів, такі як монтелукаст і зафірлукаст [82], зв'язуються з цистеїніловими LT-рецепторами та блокують здатність цистеїнілового LT сприяти запаленню, виробленню слизу та закладеності носа. За даними метааналізу, антагоністи LT були більш ефективні, ніж антигістамінні препарати H1, щодо симптомів протягом ночі, але не щодо симптомів протягом дня [83].

Завдяки своїй агоністичній активності щодо α 1- і α 2-адренергічних рецепторів на ендотеліальних клітинах слизової оболонки носа назальні деконгестанти полегшують симптоми закладеності носа за рахунок зменшення набряку слизової оболонки. Зазвичай використовуювані назальні спреї - це оксиметазолін, фенілефрин і псевдоефедрин. Однак надмірне використання назальних деконгестантів може призвести до медикаментозного риніту (тобто ситуації, за якої після припинення використання назальних деконгестантів виникає рикошетна закупорка) [84], яка лікується інтраназальним введенням кортикостероїдів.

Інтраназальні кортикостероїди корисні для лікування АР як легкого, так і середньотяжкого ступеня тяжкості як у дітей, так і в дорослих, і є неспецифічним симптоматичним лікуванням, оскільки вони пригнічують імунні клітини. При тяжких

або неконтрольованих симптомах системні кортикостероїди (перорально або у вигляді ін'єкцій) слід застосовувати тільки в крайньому випадку [85].

Стабілізатори опасистих клітин, такі як кромоглікат натрію, перешкоджають екзоцитозу гранул опасистих клітин і можуть обмежувати вивільнення медіаторів запалення з активованих опасистих клітин [86]. Отже, кромоліни, що вводяться у вигляді назальних спреїв, слід використовувати безпосередньо перед контактом з алергеном для забезпечення захисного ефекту. Вони є відносно безпечними препаратами, проте їхній короткий період напіввиведення та менша ефективність порівняно з іншими препаратами обмежують їхню ефективність у лікуванні АР [87].

Як доповнення до симптоматичного медикаментозного лікування застосовують зрошення носа місцевими назальними спреями, що містять ізотонічний розчин хлориду натрію.

АСІТ

Єдиною терапією, що модифікує захворювання, є алергенспецифічна імунотерапія (АСІТ). Імунотерапія алергенами визначається як повторне введення специфічних алергенів пацієнтам з IgE-опосередкованою алергією з метою забезпечення захисту від алергічних та запальних реакцій, пов'язаних з природним впливом тих самих алергенів. Специфічна імунотерапія не була широко поширена протягом багатьох років, поки її ефективність при лікуванні як алергічного ринокон'юнктивіту, так і алергічної астми не була продемонстрована у відповідних подвійних сліпих плацебо-контрольованих дослідженнях. Сьогодні алергенспецифічна СІТ стала визнаним методом лікування респіраторних алергій [39, 40].

Застосування АСІТ досягає успішного результату, коли в пацієнта з алергією розвивається толерантність до алергену. Зокрема, вважається, що АСІТ працює не лише тоді, коли пацієнт проживає своє життя у відсутності дискомфорту, спричиненого симптоматикою, а й коли з імунологічного погляду досягається профіль толерантності як щодо вродженого, так і адаптивного імунітету. Дійсно, АСІТ використовує загальні механізми імунної толерантності до алергенів для нормалізації алерген-специфічних Т- і В-клітин, продукції IgE та IgG, а також модифікації опасистих клітин і порогів активації базофілів. Ефективність АІТ

залежить, з одного боку, від індукції алергеннейтралізуючих антитіл IgG, які блокують алергени на ділянках слизової оболонки, запобігаючи FcεRII-опосередкованому полегшеному представленню алергену та пригнічуючи дегрануляцію опасистих клітин і алергічне запалення. З іншого боку, це залежить від підтримки регуляторних клітин (Т- і В-клітин, регуляторних В-клітин і різних інших мієлоїдних регуляторних клітин) для придушення імунних реакцій 2 типу та алергічного запалення [85].

Лікування АР, спрямоване на імунну регуляцію та зміну нормальної відповіді на алерген, а не на трансформацію в імунологічно хибний або несприйнятливий стан. Частково успіх АІТ полягає в нечутливості Т-клітин до алергену. Це відбувається за наявності анергічних Т-клітин, можливо, через толерантність до високих доз [86] і зниження проліферативної відповіді через ІЛ-10 [87]. Ключову роль у контексті АІТ відіграє ІЛ-10, який після терапії у великих кількостях продукується Т-лімфоцитами разом з іншими супресорними цитокінами (такими як TGF-β і ІЛ-35), спричиняючи формування толерогенного імунного фенотипу: проліферація клітин Treg1, пригнічення відповіді Th2 та, у загальнішому сенсі, зменшення кількості прозапальних клітин, що інфільтрують тканини [88]. Після АІТ В-клітини мають тенденцію перебирати на себе більш захисну роль, змінюючи свій фенотип з погляду типу антитіл, що виробляються, та цитокінів, прямо або побічно спричиняючи імунну толерантність у присутності алергену [85]. Наприклад, щодо вироблення антитіл, спостерігається зміна ізотипу: замість алергенспецифічного IgE виробляються IgG4-блокувальні антитіла проти того самого антигену [89]. На додачу до цього, що стосується продукції цитокінів, певна підгрупа В-клітин, регуляторна (Breg), виробляє велику кількість протизапального цитокіну ІЛ-10, який знижує презентацію антигена APC та запобігає появі Th2, які секретують ІЛ-4, що здатний стимулювати вироблення IgE [90]. Активність ІЛ-10 являє собою додатковий стимул до вироблення IgG4 замість IgE, що призводить до значного поліпшення симптомів у пацієнтів з алергією [91, 92].

Також у вітчизняному дослідженні було вивчено співвідношення гамма-інтерферона до інтерлейкіна 4 (ГІ/ІЛ4), що продемонструвало перевагу СІТ методом

локального застосування комбінації побутових та пилоквих драже-алергенів над інекційними методами [93].

Астмган

Макроміцети є головним невикористаним джерелом біологічно активних речовин для створення фармацевтичної продукції. Використання макроміцетів роду *Ganoderma* в лікарських цілях походить від народної медицини Китаю і Японії і налічує понад 2000 років. Їх застосовували при різноманітних захворюваннях, в тому числі бронхіальній астмі, неврастенії, гастриті, хворобах печінки[94-103].

У дослідженні, проведеному в Китаї в 2009 р. з вивчення безпеки, переносимості та імунологічних ефектів лікування із додатковим застосуванням до стандартної терапії кортикостероїдами препарату, який містить *Ganoderma lucidum* у дітей 5-14 років з персистуючою астмою та алергічним ринітом або без нього, було отримано такі дані. Препарат, який містив *Ganoderma lucidum*, був безпечним і добре переносився дітьми. Як і очікувалося, як в контрольній групі (лікування тільки кортикостероїдами), так і в групі з додаванням препарату, який містить *Ganoderma lucidum*, значно покращилися клінічні симптоми. Проте поліпшення показників симптомів було вищим в групі пацієнтів, які приймали додатково препарат, який містить *Ganoderma lucidum*, ніж в групі стандартної терапії, особливо це стосувалось зменшення симптоматики риніту. Крім того, ця група показала значно більше достовірне зниження рівня загального IgE в сироватці крові ($p < 0,05$), а також більш високий рівень IFN- γ в сироватці крові ($p < 0,0001$) після 3 міс. при лікуванні в порівнянні зі стандартною терапією [104].

Алергія є прикладом опосередкованої гістаміном імунної відповіді, пов'язаної з активністю опасистих клітин. При дослідженні протиалергічних лікарських засобів слід враховувати природні захисні механізми організму або причинні фактори, які є усуненням цитокінів групи Th1 у бік цитокінів групи TH2, що лежить в основі алергічних реакцій, що викликаються гістаміном. Алергічна відповідь, опосередкована гістаміном, є зсувом балансу з цитокіну Th1 у бік цитокіну Th2[105].

При дослідженні протиалергічних лікарських засобів слід враховувати природні захисні механізми організму або причинні фактори, які змінюють

імунологічну реакцію, обумовлену цитокінами групи Th1 на таку, яка реалізується цитокінами групи Th2, що лежать в основі алергічних реакцій, які викликаються гістаміном [106]. Цитокіни є гормональними месенджерами, відповідальними за більшість біологічних ефектів в імунній системі, таких як клітинний імунітет та реакції алергічного типу.

Вважається, що організм перебуває в «збалансованому» імунному стані, коли протягом 24 годин відбувається постійний рух між імунними станами Th1 і Th2. Ці дві ланки імунної системи взаємно інгібують одна одну.

Таким чином, оптимальний сценарій полягає в тому, що в організмі людини повинна існувати добре збалансована відповідь Th1 (протівірусна, антибактеріальна і антипаразитарна активність) і Th2 (прозапальна активність). Такі фактори, як стрес і хімічний вплив, послаблюють здатність нашого організму захищати себе не в зв'язку з ослабленням клітинної імунної відповіді (Th1 – здатність організму розпізнавати і знищувати чужорідні антигени), а в зв'язку із хронічним підвищенням гуморальної імунної відповіді (Th2 – прозапальний стан, який зазвичай повторюється у випадках локального загоєння ран або опосередкованої гістаміном алергічної відповіді) [107].

Таким чином, *Ganoderma lucidum* як імунно-нутрицевтичний продукт може відігравати важливу роль в лікуванні алергічних реакцій, опосередкованих гістаміном. *Ganoderma lucidum* є ефективним засобом для відновлення нормального балансу між імунними станами цитокінів Th1 і Th2 у пацієнтів з гістамін-опосередкованими алергічними реакціями [105].

На ринку України існує препарат «Астмаган», розроблений на основі *Ganoderma lucidum*. Наведена інформація про механізми дії макроміцетів роду *Ganoderma* є досить переконливою для можливого використання «Астмагана» при лікуванні алергічного риніту [105].

1.4. Сучасні методи оцінки якості життя

Структура якості життя (QoL) включає індекс якості життя, пов'язаний зі здоров'ям, який залежить від стану здоров'я і може змінитися в результаті лікування.

Індекс визначається як різниця між очікуваннями та відчуттям пацієнтів [108]. Система QoL для оцінювання якості життя пацієнтів із різними патологічними станами набула спеціального розвитку понад 20 років тому. У цей період з'явилися спеціальні опитувальники, що враховують симптоми захворювань [109].

На даний час одним із найбільш визнаних та широкоживаних в світі опитувальником для вивчення впливу на якість життя пацієнтів із захворюваннями порожнини носа є опитувальник SNOT-22 (sinonasal outcome test) [110]. Саме його ми використали для проведення нашого дослідження.

Висновки до розділу 1

Незважаючи на певні успіхи, досягнуті в області патофізіології алергічних захворювань та АР, залишається ряд питань про значущість імунних механізмів в реалізації різних фенотипів риніту. Розуміння патофізіології АР має вирішальне значення для розробки нових методів лікування цього невиліковного захворювання, яке часто поєднується з іншими захворюваннями дихальних шляхів. На сучасному етапі в вивченні патогенезу АР пріоритетні дослідження механізмів вродженої та адаптивної імунної відповіді та пошук нових патогенетично обґрунтованих підходів в діагностиці, профілактиці та лікуванні. Сучасна фармакологічна терапія сьогодні дає змогу контролювати тяжкість симптомів пацієнта та звести їх до мінімуму, але тільки АСІТ дає повне позбавлення від хвороби. Але ця терапія продовжується на протязі декількох років, а то і більше. Тому існує потреба у пошуку нових препаратів та методів лікування АЗ. Макроміцети є головним невикористаним джерелом біологічно активних речовин для створення фармацевтичної продукції. На ринку України існує препарат «Астмаган», розроблений на основі *Ganoderma lucidum*. Наведена інформація про механізми дії макроміцетів роду *Ganoderma* є досить переконливою для можливого використання «Астмагана» при лікуванні алергічного риніту.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Згідно з положеннями ARIA 2016 AP є клінічним синдромом, що включає кілька варіантів з відмінностями патофізіології, яка лежить в їх основі. Тому, згідно з оновленими критеріями, визначення ендотипів AP ґрунтується на конкретному патофізіологічному механізмі. Розуміння патофізіологічних особливостей робить можливим призначати лікування на основі ендотипування, а індивідуалізація конкретного патофізіологічного механізму дозволить досягти індивідуалізації терапії через призначення прецизійної фармакотерапії.

Препарат Астмаган, який може формувати зміни в імунній відповіді шляхом переключення на більш фізіологічний стан в бік TH1 типу міг би бути доданий до використаної терапії.

Метою нашого дослідження було підвищення якості життя хворих на алергічний риніт, шляхом корекції імунних механізмів реалізації алергії. В дослідженні була проведена оцінка клінічної ефективності додаткового до стандартної терапії AP призначення препарату Астмаган.

Дослідження виконано на кафедрі отоларингології Одеського національного медичного університету та КНП «Одеська обласна клінічна лікарня» Одеської обласної ради (м. Одеса) та у ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П.Філатова НАМН України.

Дослідження виконані відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Комісією з питань біомедичної етики Одеського національного медичного університету (протокол №132/23 від 22.02.2023р.) встановлено, що дане наукове дослідження відповідає етичним та морально-правовим вимогам згідно наказу МОЗ України №281 від 01.11.2000 р. Від усіх хворих було отримано інформовану згоду на участь у дослідженні.

2.1. Дизайн дослідження

Дизайн дослідження витікає із теоретичного обґрунтування, що додаткове до стандартної терапії алергічного риніту, призначення Астмагану при комплексному лікуванні пацієнтів покаже свою ефективність в регресії основних клінічних симптомів і сприятиме зменшенню кількості ускладнень. Саме теоретичне обґрунтування визначило напрямки пошуку доказів і тому системний підхід до вивчення проблеми став методологічною основою вирішення завдань дослідження.

Етап 1 – клінічне обстеження та анкетування пацієнтів.

Етап 2 - алергологічне підтвердження фенотипу АР.

Етап 3 – Включення пацієнтів до груп: Базисна терапія, Базисна терапія+Астмган, Не отримували лікування (імунологічне дослідження).

Етап 4 – Спостереження за дослідженими хворими, вивчення клінічних та імунологічних матеріалів.

Етап 5 – Аналіз отриманих результатів, підведення підсумків та розробка практичних рекомендацій.

Рис.2.1. Схема проведення дослідження

Таблиця 2.1.

Дизайн дослідження

V(візит)	V1		V2		V3		V4		V5
день	1	2-14	15	6-44	45	46-89	90	91-269	270
Перша група-Базисна терапія									
Друга група-Базисна терапія+Астмаган									
Третя група-Не отримували лікування									

Примітки:

1. V1 день 1 Включення в дослідження, призначення лікування.
2. V2 день 15 Оцінка стану, ефективності лікування.
3. V3 день 45 Оцінка стану, ефективності лікування.
4. V4 день 90 Оцінка стану, ефективності лікування.
5. V5 день 270 Оцінка ефективності комплексного лікування.

Дослідження включало реєстрацію поточних 40 випадків персистуючого (цілорічного) фенотипу АР на клінічній базі КНП «Одеська обласна клінічна лікарня» Одеської обласної ради (м. Одеса). Загальна вибірка дослідження (n - 60) включала 7 (35,0 %) чоловіків і 13 (65,0 %) жінок першої групи (n - 20), та 8 (40,0 %) чоловіків і 12 (60,0 %) жінок (n - 20) другої групи, та 11 (55,0 %) чоловіків і 9 (45,0 %) жінок (n - 20) третьої групи.

2.2. Об'єкт дослідження

У першу та другу групи дослідження включались амбулаторні пацієнти, які відповідали критеріям включення і не відповідали критеріям не включення та виведення.

Критерії включення пацієнтів в першу та другу групи дослідження були наступними:

- а) тривалість захворювання 2 і більше років;
- б) об'єктивні ознаки алергічного процесу в носі (набряклість та блакитність слизової оболонки, прозорі виділення з носової порожнини);
- в) алергологічне підтвердження фенотипу риніту;
- г) згода хворого на участь в дослідженні.
- д) відсутність протипоказів до призначеної терапії

Критерії не включення пацієнтів в дослідження були наступними:

- а) вік менше 18 років;
- б) клінічні симптоми гострого захворювання;
- в) вагітність або годування груддю;

- г) хронічна бактеріальна патологія носа та навколоносових пазух;
- д) онкологічні захворювання;
- ж) наявність протипоказів до призначеної терапії
- з)відмова пацієнта від участі в дослідженні.

Критеріями виведення пацієнтів із дослідження була неможливість спостереження протягом всього періоду захворювання або виявлення критеріїв не включення протягом періоду дослідження.

У третю групу дослідження були включені здорові пацієнти, які відповідали критеріям включення і не відповідали критеріям не включення та виведення. Третя група була сформована щоб порівняти чи присутні зміни в імунній системі хворих на АР (1 та 2 групи), та якщо присутні, то які самі показники імунної системи скомпрометовані.

Критерії включення пацієнтів в третю групи дослідження були наступними:

- а) відсутність гострих хвороб;
- б) вік від 18 років;
- в) згода хворого на участь в дослідженні;

Критерії не включення пацієнтів в дослідження були наступними:

- а) вік менше 18 років;
- б) клінічні симптоми гострого захворювання;
- в) вагітність або годування груддю;
- г) хронічна бактеріальна патологія носа та навколоносових пазух;
- д) онкологічні захворювання;
- ж) відмова пацієнта від участі в дослідженні.

Критеріями виведення пацієнтів із дослідження була неможливість спостереження протягом всього періоду захворювання або виявлення критеріїв не включення протягом періоду дослідження.

Аналіз груп за віком методами описової статистики наведено в таблиці 2.2.

Таблиця 2.2.

Розподіл хворих за віком (абс.ч/%)

Показник	Група	Статистичні показники					
		n	Сер. арифм.	Медіана	Станд. відхилення	Мін	Макс
Вік, роки	Перша група	20	31,1	29,0	10,23	18	56
	Друга група	20	34,5	35,0	8,70	18	53
	Третя група	20	34,45	34,0	10,17	19	55

Середній вік 20 пацієнтів першої групи склав 31,1 року, 20 осіб другої групи 34,5 року, 20 осіб третьої групи 34,45 року. Порівняння груп за віком виконано за допомогою методів описової статистики, оскільки дані в групах розподілені нормально (табл. 2.3).

Таблиця 2.3.

Порівняння груп за віком за методами описової статистики

Показник	Група	Асиметрія	Ст. від. асиметрії	Єксцес	Ст. від. Єксцес
Вік	Перша гр.	0,026	0,512	0,063	0,992
	Друга гр.	0,754		0,100	
	Третя гр.	0,763		0,102	

Таким чином, ґрунтуючись на результатах аналізу (див. табл.2.3) можна дійти висновку, що групи були сформовані статистично однорідними за віком.

До основної групи (n - 20) включено 6 (30,0 %) чоловіків і 14 (70,0 %) жінок, в контрольну групу (n - 20) включено 8 (40,0 %) чоловіків і 12 (60,0 %) жінок (табл. 2.4).

Таблиця 2.4.

Розподіл досліджуваних за статтю, абс/%

Група	Чоловіки		Жінки		Всього	
	n	%	n	%	n	%
Перша група	7	35.0	13	65.0	20	100,0
Друга група	8	40.0	12	60.0	20	100,0
Третя група	11	55.0	9	45.0	20	100,0
$\chi^2=0,135$ $p=0,7131$						

Таким чином, за основними демографічними ознаками перша, друга і третя група були співставні.

Таблиця 2.5.

Розподіл обстежуваних пацієнтів за статтю та віком

	18–25 років	26–35 років	36–45 років	46–60 років
Стать				
Жінки	6	11	12	5
Чоловіки	9	9	6	2
Всього	15	20	18	7

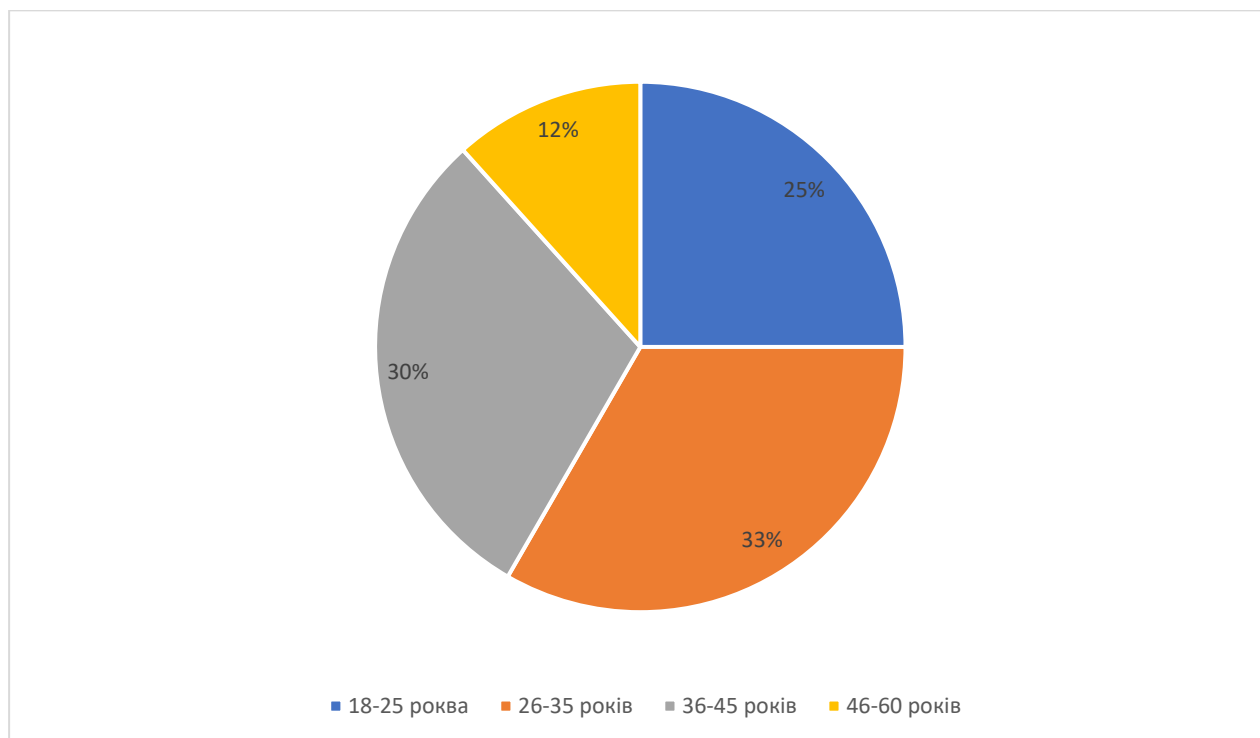


Рис. 2.2. Розподіл обстежуваних пацієнтів за віком

Усі пацієнти з першого дня лікування отримували базове лікування перситуючого алергічного риніту середньої та середньо-тяжкої важкості, рекомендоване клінічними рекомендаціями: ендоназальні іригації фізіологічним розчином морської води 4 рази на день і топічний мометазону фуроат (інтраназальний кортикостероїдний препарат) по 2 інстиляції в кожную ніздрю двічі на день в сумарній дозі 200 мкг та неседативний антигістамінний препарат 1 раз в день. Пацієнти, включені в другу групу з першого дня лікування додатково отримували препарат Астмаган. Введення препарату здійснювалось перорально, по 2 рази на добу, протягом 90 діб. Після оцінки ефективності лікування прийом препарату Астмаган завершували і через півроку (180 діб) проводили клінічну та імунологічну оцінку досліджуваних хворих. Препарат зареєстрований в Україні і доступний без рецепта.

2.3. Методи дослідження

Згідно дизайну дисертаційного дослідження після процедур, передбачених на першому візиті (V1), призначались контрольні візити пацієнтів.

2.3.1. Анкетування

Під час первинного огляду а також під час кожного візиту оцінювалась ступінь виразності основних симптомів АР згідно шкали SNOT-22. SNOT-22 оцінює 22 симптоми, які пов'язані з назальними симптомами, якістю сну, отологічними симптомами та емоційними симптомами, за цілочночисельною шкалою: 0 - «немає проблем», 1 - «дуже легка проблема», 2 - «незначна проблема», 3 - «помірна проблема», 4 - «серйозна проблема» та 5 - «проблема настільки серйозна, наскільки це можливо». У дослідженні окремо оцінювались виразність таких симптомів, як необхідність форсованого очищення носу, нежить, відчуття стікання слизу по задній стінці глотки, чхання та розмір носових раковин. Також окремо були оцінені показники якості життя пацієнтів а саме: порушення відчуття смаку/запаху, зниження прцездатності, недостатньо тривалий нічний сон та загальний, також проводилась сумарна оцінка симптомів згідно шкали адаптованої для України SNOT 22 [113].

2.3.2. Огляд порожнини носа

Ендоскопічне обстеження носа та носоглотки для оцінки архітектоніки, стану слизової оболонки носової порожнини, визначення ендоскопічних симптомів АР проведено 40 хворим першої та другої групи, включеним в дослідження.

Огляд порожнини носа здійснювався у положенні хворого сидячи за допомогою ендоскопів з різними кутами оптики фірми “Storz”. Дослідження проводили за Європейських рекомендацій щодо діагностики з ринології [111].

У хворих на АР слизова оболонка носових раковин може бути набряклою, мати блідий, синювато-сірий колір. У деяких хворих може бути переважаюча еритема слизової оболонки.

Оцінювали характер і кількість носового слизу. Рідкі та водянисті виділення часто пов'язані з алергійним ринітом, тоді як густі та гнійні виділення зазвичай пов'язані з синуситами; однак густіший, гнійний, забарвлений слиз може також спостерігатися за алергічного риніту.

Виконували отоскопію, щоб визначити ретракцію барабанної перетинки, рівні повітря і рідини або бульбашки.

Огляд очей проводили з метою виявити ін'єкцію та набряк кон'юнктиви повік із надмірною сльозопродукцією. Лінії Денні-Моргана (помітні складки під нижньою повікою) пов'язані з алергічним ринітом.

Ендоскопічне дослідження проводилося під час всіх візитів в період спостереження, передбаченого дизайном дослідження.

Ретельний збір анамнезу поєднувався з повним ринологічним обстеженням, в якому важливу частину відіграє ендоскопія. Це дає змогу використовувати системний підхід для диференціальної діагностики, або такі, що потребують додаткових досліджень і планування певного лікування для конкретних пацієнтів.

2.3.3. Оцінка тяжкості симптомів з допомогою візуально-аналогової шкали



Рис. 2.3. Візуально-аналогова шкала

Для оцінки загального ступеня тяжкості за візуальною аналоговою шкалою (відрізок 10 см) пацієнта просять вказати на візуальній аналоговій шкалі суб'єктивне відчуття того, наскільки симптоми доставляють пацієнту труднощі. Пацієнту пояснюється, що початок відрізка (ліворуч) відповідає гарному стану, а кінець (праворуч) – найгіршому стану. При цьому пацієнт не має знати шкалу інтерпретації тяжкості. Після того, як пацієнт зробив оцінку свого стану лікарем проводиться інтерпретація самооцінки ступеня тяжкості: легкий (0–3 см), помірний (3–7 см) та тяжкий (7–10 см).

Оцінка за візуальною аналоговою шкалою >5 см впливає на якість життя пацієнта.

2.3.4. Схема алергологічного анамнеза

1. Алергічні захворювання в сім'ї у минулому та теперішньому:
 - а) батька та його родичів _____
 - б) у матері та її родичів _____
 - в) у братів та сестер _____
 - г) у дітей хворого _____
2. Перенесені раніше алергічні захворювання (перерахувати) _____
3. Реакції на введення сироваток та вакцин (які, коли) _____
4. Реакції на запровадження різних медикаментів (які, коли) _____
5. Сезонність захворювання _____
6. Вплив клімату протягом захворювання _____
7. Вплив погоди та фізичних факторів (охолодження, перегрівання тощо)

8. Вплив фізичних навантажень, негативних емоцій та ін. _____
9. Зв'язок із застудними захворюваннями (катарами верхніх дихальних шляхів, ангінами, бронхітами, запаленням легенів та ін.) _____
10. Зв'язок захворювання з менструацією, годуванням дитини, вагітністю, пологами

11. Де і коли найчастіше виникають напади хвороби (або погіршення стану) – вдома, на роботі, на вулиці, у лісі, полі тощо, вдень, уночі _____
12. Вплив на перебіг захворювання різних харчових продуктів, напоїв, алкоголю, косметичних засобів, засобів від комах, пилу, запахів тощо, контакту з різними тваринами, одягом, білизною _____
13. Житлові умови (будинок – кам'яний, дерев'яний тощо), опалення, вогкість, килими, м'які меблі, книги, спальні приладдя, тварини, акваріумні риби та ін.

14. Умови роботи та її зміни протягом життя, наявність професійних шкідливостей

2.3.5. Імунологічне дослідження

Дослідження кількості лейкоцитів, лімфоцитів та еозинофілів

Комплексне експериментальне та клінічне імунологічне обстеження було проведено до початку лікування, після закінчення прийому препарату Астмаган (90 днів) та через 6 місяців (180 днів) після проведеного лікування. Забір крові у хворих з алергічним ринітом (АР) здійснювався в один і той же час, вранці, натщесерце, з ліктьової вени, у дві пробірки, по 5 мл, для отримання лейкоцитарної фракції крові (формула крові та показники клітинного та гуморального імунітету) та сироватки крові (дослідження інтерлейкінів та імуноглобулінів).

Кількість лейкоцитів у крові (в 1×10^9 /л) підраховували таким чином -розводили кров у 20 разів, для чого суху пробірку наливали 0,4 мл 3 % оцтової кислоти, пофарбованої кількома краплями розчину метиленового синього. З пробірки з кров'ю набирали 0,02 мл крові в піпетку, після чого кінчик піпетки витирали фільтрувальним папером. Кров з піпетки змішували з оцтовою кислотою. Підготовлену камеру Горяєва заповнювали розведеною кров'ю та залишали у горизонтальному положенні на 1 хвилину, після чого проводили підрахунок лейкоцитів.

Кількість лімфоцитів та еозинофілів у крові (в 1×10^9 /л крові) підраховували за допомогою універсального методу морфологічного дослідження формених елементів крові з диференційованим підрахунком лейкоцитарної формули. На сухе предметне скло, розташоване в горизонтальному положенні, наносять невелику краплю крові, і розподіляють її по поверхні за допомогою чистого шліфувального скла, розташовуючи його під кутом 45° . Через 25-40 хвилин, промивали в дистильованій воді та висушували. Кількість досліджуваних клітин у 1 мл крові визначали шляхом підрахунку 200 клітин у світловому мікроскопі, з використанням імерсійної олії та імерсійного об'єктива (збільшення окуляра 15, об'єктив 90).

Визначення показників клітинного та гуморального імунітету здійснювалося імуноцитохімічним методом з використанням моноклональних антитіл (ПАП-метод з використанням імунного комплексу пероксидаза – антипероксидаза) [112] і було проведено у 40 хворих з АР, до, після, та через 6 місяців після лікування, і у 20

соматично здорових осіб без будь-яких ознак патології. У периферичній крові визначали:

- CD 3 - Т-лімфоцити, відносний та абсолютний вміст;
- CD 4 – Т-хелпери, відносний та абсолютний зміст;
- CD 8 – Т-супресори, відносний та абсолютний зміст;
- Співвідношення (CD 4 /CD 8) - імунорегуляторний індекс (ІРІ);
- CD 19 – В-клітини, відносний та абсолютний вміст;
- CD 16 – природні кілери, відносний та абсолютний зміст;
- CD 25 – молекулярний маркер активації, рецептор ІЛ-2.

Імуноцитохімічний метод визначення показників клітинного та гуморального імунітету за допомогою моноклональних антитіл (ПАІ-метод) [112]

1. 4-5 мл гепаринізованої венозної крові розводять фізіологічним розчином у співвідношенні 1:2. Піпеткою акуратно нашаровують розведену кров на 3-4 мл градієнта щільності фікол ($d=1,076-1,077$ г/см³), виробник «Лабораторія Гранум», Україна.

2. Центрифугують пробірки протягом 40 хв при 2 тис. об/хв (400 g), після чого обережно знімають білясте кільце мононуклеарів з градієнта щільності і поміщають в 1-2 центрифужні пробірки, розводять фізіологічним розчином.

3. Двічі відмивають (шляхом центрифугування) клітини, зливаючи надосадову рідину і ресуспендуючи осад у новій порції фізіологічного розчину, 1 центрифугування триває 10 хв при 2 тис. об/хв (400 g), 2-е – 5 хв при 1, 5 тис. об/хв (200 g).

4. Після останнього центрифугування до осаду додають невелику кількість фізіологічного розчину, ретельно ресуспендують і проводять підрахунок кількості живих та мертвих клітин у камері Горяєва, готують суспензію з необхідною концентрацією клітин 2-4 млн. в 1 мл фізіологічного розчину.

5. На предметне скло наносять велику краплю (0,1 мл) суспензії виділених у градієнті щільності фікол та відмитих мононуклеарних клітин з концентрацією 2-

4×10^6 /л. Поміщають скло у вологу камеру і залишають при $4\text{ }^\circ\text{C}$ для осідання клітин в строго горизонтальному положенні. Через 20 хвилин скло виймають з холодильника, знімають надлишок рідини і швидко висушують шар клітин, що утворився при кімнатній температурі під вентилятором.

6. Препарати поміщають у посудину для фіксації мазків (фіксація в парах 10 % нейтрального формаліну), після чого занурюють у склянку з розчином, що відмиває (ЗФР) до початку імуноцитохімічної реакції. Видаляють надлишок вологи навколо мазка за допомогою фільтрувального паперу.

7. Наносять 20-50 мкл первинних моноклональних антитіл (МКАТ) певної специфічності так, щоб реагент був рівномірно розподілений по всій площі зазначеної зони реакції. Інкують 1-2 години за кімнатної температури. Обережно змивають первинні МКАТ шляхом занурення скла у склянки з трьома змінами ЗФР на 10-15 хв. Видаляють надлишок розчину, що відмиває, промокуванням фільтрувальним папером.

8. Наносять 20-50 мкл кролячої сироватки проти імуноглобулінів мишей (сполучна сироватка) у надлишковому титрі. Інкують 30 хвилин. Ретельно відмивають препарат.

9. Наносять у зону реакції 20-50 мкл ПАП-комплексу. Інкують 30 хвилин, відмивають препарат.

10. Проводять цитохімічну реакцію визначення активності пероксидази, для чого поміщають препарат у розчин 3,3-діамінобензидину тетрахлориду на 15 хв. Промивають дистильованою водою і фарбують ядра 1 % розчином метилового зеленого.

11. Мікроскопують зі збільшенням об'єктиву $\times 80$, окуляра $\times 15$, (мікроскоп фірми BioBlueLab Euromax, Нідерланди. Клітини, що мають досліджуємий антиген, що зв'язався з пероксидазою хрому, мають по краю цитоплазми темний обідок коричневого кольору.

Оцінка фагоцитарної активності нейтрофілів

Кількість фагоцитуючих нейтрофілів (в 1×10^6 /л крові) визначали наступним чином. Нейтрофіли виділяли з цільної венозної крові за допомогою методу градієнтного центрифугування. Венозну кров у співвідношенні 2:1 нашаровували на градієнт густини фіколл (густина розчину $1,1192 \text{ г/см}^3$ (виробник «Лабораторія Гранум», Україна). Центрифугували при 1800 об/хв притягом 20 хвилин, кільце клітин, утворене на межі розділу фаз, переносили в чисту центрифужну пробірку, двічі відмивали фізіологічним розчином, послідовно ресуспендуючи і центрифугуючи щоразу протягом 10 хвилин при 1800 об/хв. Отриману клітинну суміш нейтрофільних гранулоцитів (0,1 мл) поміщали у лунки планшету для імунологічних досліджень і змішували з такою самою кількістю 10 %-ної суспензії полістирольної суспензії клітин латексу для фагоцитозу (виробник фірма «ДІА-М», Україна), потім інкубують при 37°C протягом 30 хвилин. Центрифугують при 100 g протягом 10 хвилин, у лунки планшету додають фіксатор, виготовлений на основі глутарового альдегіду, витримують при кімнатній температурі протягом 5 хвилин. Після цього надосадову рідину видаляють одночасно зі всіх лунок планшета. Потім у кожну лунку заливають по 0,02 мл дистильованої води. Осад ресуспендують у процесі приготування мазків. Готують мазки, висушують при кімнатній температурі, фіксують в абсолютному етанолі протягом 5 хвилин. Через 15 хвилин мазки виймають, обполіскують водою, сушать у вертикальному стані. Після фарбування гематоксіліном мазки переглядають під мікроскопом (мікроскоп фірми BioBlueLab Eupomax, Нідерланди) в імерсійній системі (вважають не менше 200 клітин) і розраховують показники фагоцитозу із застосуванням об'єктива $\times 40$, окуляра 15. За фагоцитуючу клітину приймають нейтрофіл, що захопив одну або більше латексних клітин. Обчислюють такі показники фагоцитарної активності:

1. Фагоцитарний індекс (ФІ) - відсоток клітин, що вступили у фагоцитоз, від загальної їх кількості.

2. Фагоцитарне число (ФЧ) - середня кількість частинок латексу, що знаходяться внутрішньоклітинно (частка від поділу загальної кількості поглинених частинок латексу на число клітин, що вступили у фагоцитоз).

Визначення імуноглобулінів класів А, М, G, E

Імуноглобуліни класів А, М, G визначали методом твердофазного імуноферментного аналізу з використанням діагностичних наборів (виробник лабораторії «Гранум», Україна). Імуноглобулін Е визначали методом твердофазного імуноферментного аналізу з використанням діагностичних наборів фірми «Хема», Україна. Робота проводилася на автоматичному імуноферментному аналізаторі StatFax (виробництво США), з точністю 0,01 та похибкою 10 %. Гемолізовані сироватки не використовувалися. Усі аналізи проводили за загальноприйнятими методиками, результати оцінювали за калібрувальним графіком. Набори реагентів є наборами, основними компонентами яких є моноклональні антитіла, які адсорбовані на поверхні лунок полістирольного планшета. Підрахунок результатів імуноферментного аналізу проводився згідно з інструкціями до тест-систем. Принцип аналізу полягає у сендвіч-варіанті трифазного імуноферментного аналізу на планшетах (час інкубації – чотири години). Для аналізу потрібно 100 мкл сироватки крові, контрольні зразки забезпечуються виробником. У лунку планшета з іммобілізованим специфічним антигеном (анти-IgE-антитіла) вносять досліджуваний зразок. IgE загальний із зразка зв'язується з антитілами на поверхні лунки. Незв'язаний матеріал видаляється за допомогою відмивання. У лунку планшета вносять кон'югат (інші анти-IgE-антитіла, мічені пероксидазою). Після повторного відмивання активність ферменту, пов'язаного на поверхні лунки планшета, виявляється за допомогою додавання субстрату і вимірюється методом спектрофотометрії, при довжині хвилі 450 нм. Інтенсивність колірної реакції прямо пропорційна кількості загального імуноглобуліну у досліджуваному зразку.

Визначення прозапальних та запальних цитокінів

Крім цього, аналогічним методом твердофазного імуноферментного аналізу на автоматичному імуноферментному аналізаторі StatFax (виробництво США), було досліджено вміст протизапальних і запальних цитокінів у сироватці крові досліджуємого контингенту з використанням діагностичних наборів (виробник діагностичних наборів фірма IBL GmbH, Німеччина). Були досліджені протизапальні цитокіни:

-інтерлейкін-4 (IL-4) - є природним інгібітором запалення. Поряд з γ -інтерфероном є ключовим цитокіном, що продукується Th-2-лімфоцитами. Головні напрями біологічної активності – посилення еозинофілії, стимуляція зростання та накопичення опасистих клітин. Також посилює експресію рецепторів до Fc-фрагменту Ig E (CD 23), перемикає В-лімфоцити на синтез Ig E Є антагоністом γ -інтерферону. Підвищений рівень IL-4 спостерігається при алергії, особливо у момент загострення.

-інтерлейкін-10 (IL-10) – інгібує продукцію прозапальних цитокінів Т-хелперами першого типу (Th-1). Чинить супресивну дію на IL-2 і γ -інтерферон. Підсилює проліферацію тканинних базофілів та В-лімфоцитів. Є одним із найважливіших регуляторних цитокінів, що багато в чому визначають спрямованість імунної відповіді. Саме під впливом IL-10 пригнічується клітинна відповідь (регульована Т-хелперами першого типу) і стимулюється гуморальна відповідь (Т-хелпери другого типу).

Були вивчені прозапальні цитокіни:

-інтерлейкін-2 (IL-2) – індукує проліферацію Т-хелперів першого типу за ауто та паракринними механізмами, завдяки чому є фактором росту Т-клітин. Також сприяє розмноженню та дозріванню цитотоксичних Т-лімфоцитів, посилює функцію моноцитів та природних кілерів, індукує біосинтез низки цитокінів, зокрема γ -інтерферону. Відіграє у апоптозі зрілих клітин.

-інтерферон- γ (γ -ІФН) – продукується активованими Т-хелперами першого типу та клітинами-кілерами, має противірусну активність.

2.4. Статистична обробка одержаних результатів

Статистична обробка результатів проводилася з використанням параметричних та непараметричних методів статистики. Статистичний аналіз даних було проведено за допомогою комп'ютерної програми Statistica 8.0. Результати досліджень є базою даних, що є електронною таблицею у форматі вищезазначеної програми. Для оцінки чисельних показників розраховували середнє арифметичне (M) та помилку середнього (m) з використанням t -критерію Ст'юдента для незалежних та залежних вибірок. Для перевірки розподілу кількісних даних використовувався критерій Шапіро-Вілкса. Кореляційний аналіз проводили з використанням коефіцієнта кореляції (r) Спірмена.

Висновки до Розділу 2

Алергічний риніт негативно впливає на якість життя хворого та завдає значної фінансової шкоди. Щоб дати оцінку симптомам АР та спостерігати за ними у динаміці нами були використані наступні методи: був проведений збір алергологічного анамнезу кожного пацієнта, була додатково заповнена анкета пацієнтом, що дозволяла запідозрити причинний антиген. Задля оцінки симптомів АР була використана шкала Snot-22, де знаходяться 22 симптоми АР які найчастіше можуть турбувати хворого з цим захворюванням. Була використана шкала ВАШ, де пацієнт міг візуально вказати як сильного його турбує симптом захворювання. Також для оцінки показників імунної системи були вивчені показники клітинного та гуморального імунітету за допомогою моноклональних антитіл, визначені імуноглобуліни класів А, М, G, Е, визначені прозапальні та запальні цитокіни. Використання цих методів у комплексі дозволяє у повній мірі оцінити якість життя пацієнта та корегувати терапію.

РОЗДІЛ 3

КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСТЕЖЕНИХ ХВОРИХ

Ідея дослідження полягає в тому, що додатково до стандартного лікування алергічного риніту призначався Астмаган. У рамках комплексного лікування пацієнтів він покаже свою ефективність в регресії клінічних симптомів. У рамках дизайну в дисертаційне дослідження включались пацієнти із середньо-тяжким і тяжким клінічним перебігом персистуючого фенотипу АР. На першому візиті (V1) після встановлення діагнозу призначалось консервативне лікування, згідно вітчизняної клінічної настанови, яка розроблена на базі протоколу ARIA 2016 року [79]. Пацієнти обох груп отримували іригаційну терапію фізіологічним розчином морської води, ендоназальне застосування топічного ГКС мометазона фуроат в дозуванні 200 мкг два рази на добу та неседативний антигістамінний препарат другого покоління лоратадин перорально по 1 таблетці (10 мг лоратадину) 1 раз на добу. Крім цього, пацієнтам основної групи додатково призначався препарат Астмаган у дозуванні по 1 капсулі 2 рази на день, вранці та ввечері, за 30 хвилин до вживання їжі, запиваючи водою. Після призначеного лікування проводилась щоденна самооцінка пацієнтом свого загального стану згідно 10 бальної ВАШ - від 0 до 10 балів для кожного симптому): утруднене носове дихання, виділення з носа, постназальне затікання, подразнення в носі, чхання, сльозотеча під час періоду дослідження.

3.1. Клінічна оцінка

Головним критерієм ефективності було: зменшення вираженості симптомів захворювання, оцінених за бальною шкалою відповідно до шкали ВАШ, кожного дня порівняно із V1.

На початку дослідження проводився аналіз однорідності досліджуваних груп по виразності симптомів методами описової статистики (табл. 3.1). Усі типові суб'єктивні симптоми персистуючої форми АР: утруднене носове дихання, виділення з носа, постназальне затікання, подразнення в носі оцінювались в середньому від 7 до

9 балів згідно 10 бальної шкали ВАШ (від 0 до 10 балів для кожного симптому). Найбільш виразними симптомами – понад 9 балів із 10, що характеризуються як тяжкі, були симптоми назальної обструкції: утруднене носове дихання. Менш виразними, але також значними згідно самооцінки були закладеність носа – понад 8 балів. Інші симптоми оцінювались в середньому більше 7 балів. Така самооцінка симптомів пацієнтами відповідає клінічній характеристиці, як середньо-тяжкий/тяжкий перебіг, оскільки оцінка за візуальною аналоговою шкалою >5 см суттєво впливає на якість життя пацієнта.

Таблиця 3.1.

Порівняння груп на момент огляду (V1) за показниками виразності симптомів згідно самооцінки за допомогою ВАШ

Показник	Група	n	Середнє арифм	Медіана	Станд. відхилення	Мін	Макс
Необхідність форсованного очищення носу	Перша група	20	7,35	8,0	1,42	4	10
	Друга група	20	7,25	8,0	1,74	3	9
Чхання	Перша група	20	8,45	9,0	1,46	4	10
	Друга група	20	7,15	7,0	1,60	4	10
Нежить	Перша група	20	8,1	8,0	1,44	4	10
	Друга група	20	7,95	8,0	1,19	6	10

Продовження табл 3.1

Відчуття стікання слизу по задній стінці глотки	Перша група	20	6,85	7,5	1,53	3	8
	Друга група	20	6,4	6,5	1,63	3	9
Розмір носових раковин	Перша група	20	5,8	6,0	1,32	3	7
	Друга група	20	5,55	6,0	1,39	2	8

Для об'єктивної оцінки статистичних показників, необхідно було провести також оцінку однорідності досліджуваних груп за показниками оцінки таких симптомів, як необхідність форсованого очищення носу, чхання, нежить, відчуття стікання слизу по задній стінці глотки, розмір носових раковин за допомогою методів описової статистики (табл. 3.2).

Таблиця 3.2.

**Порівняння груп до лікування за показниками виразності
симптомів за допомогою методів описової статистики**

Показник	Група	Асиметрія	Стд. пом. асиметрії	Єксцес	Стд. пом. єксцес
Необхідність форсованого очищення носу	Перша група	-0,572	0,512	0,532	0,992
	Друга група	-1,220		0,619	
Чхання	Перша група	-1,665		3,561	

Продовження табл 3.2

	Друга група	-1,508		3,383	
Нежить	Перша група	-1,233		2,440	
	Друга група	-0,102		-0,451	
Відчуття стікання слизу по задній стінці глотки	Перша група	-1,284		0,765	
	Друга група	-0,324		-0,310	
Розмір носових раковин	Перша група	-1,111		0,219	
	Друга група	-0,890		1,368	

Порівняння показало, що за виразністю основних симптомів групи однорідні, окрім групи тобто співставимі за основними клінічними показниками. За цими показниками групи статистично не відрізнялись на момент першого дня дослідження - V1.

Усі пацієнти у відповідності із дизайном дослідження з першого дня отримували іригаційну терапію фізіологічним розчином морської води, ендоназальне застосування топічного ГКС мометазона фуруат в дозуванні 200 мкг два рази на добу та несадативний антигістамінний препарат другого покоління лоратадин перорально по 1 таблетці (10 мг лоратадину) 1 раз на добу. Крім цього, пацієнтам основної групи додатково призначався препарат Астмаган - у дозуванні по 1 капсулі на прийом, 2 рази на день. Призначене лікування пацієнти отримували протягом 90 діб.

У таблиці 3.3 представлена динаміка симптомів захворювання, оцінених шляхом самооцінки пацієнтами в балах згідно ВАШ, методами описової статистики

в першій групі. Аналіз показав, що середня арифметична оцінка симптому “бажання необхідності форсованого очищення носу” зменшувалась з 7,35 бала на V1 до 5,0 на V2, до 3,05 на V3. Починаючи з V4 виразність симптому зменшилась до 2,05 бала, що свідчило про значне полегшення стану, оскільки оцінка за візуальною аналоговою шкалою >5 см впливає на якість життя пацієнта, а <5 не значно впливає на якість життя.

Таблиця 3.3.

**Аналіз динаміки симптомів захворювання
в першій групі згідно самооцінки пацієнта**

Показник	День	Середнє	Медіана	Стд. відхил.	Мін	Макс
Необхідність форсованого очищення носу	V1	7,35	8,0	1,42	4	10
	V2	5,0	5,0	1,25	7	3
	V3	3,05	3,0	0,82	2	4
	V4	2,05	2,0	0,51	1	3
	V 5	1,6	2,0	0,50	1	2
Чханья	V1	8,45	9,0	1,46	4	10
	V2	5,85	6,0	1,08	3	7
	V3	3,8	4,0	0,83	2	5
	V4	2,20	2,0	0,52	1	3
	V5	1,70	2,0	0,47	1	2
Відчуття стікання слизу по задній стінці глотки	V1	6,85	7,5	1,53	3	8
	V2	4,5	5,0	1,14	2	6
	V3	2,75	3,0	0,71	2	4
	V4	1,95	2,0	0,39	1	3
	V5	1,65	2,0	0,48	1	2
Нежить	V1	8,1	8,0	1,44	4	10
	V2	5,3	5,0	0,97	3	7

Продовження табл 3.3

	V3	3,0	3,0	0,72	2	4
	V4	2,0	2,0	0,45	1	2
	V5	2,0	2,0	0,41	1	2
Розмір носових раковин	V1	5,8	6,0	1,32	3	7
	V2	3,7	4,0	0,86	2	5
	V3	2,35	2,0	0,58	1	3
	V4	1,75	2,0	0,63	0	3
	V5	1,50	2,0	0,60	0	2

Аналогічна тенденція спостерігалась за симптомом нежить: з 8,1 бала на V1 до 5,3 на V2, до 3,0 на V3. Починаючи з V4 виразність симптому зменшилась до 2,0 балів. Такий симптом як “відчуття стікання слизу по задній стінці глотки” оцінювався пацієнтами 6,85 бала на V1, до 4,5 на V2, до 2,35 на V3. Починаючи з V4 виразність симптому складала 1,75, тобто зменшилась нижче 2 балів. Симптом “чхання” показав динамічні зміни з 8,45 бала на V1, до 5,85 на V2, до 3,8 на V3. Починаючи з V4 виразність симптому складала 2,00 - майже норма. “Розмір носових раковин” при персистуючій формі АР було найменш значущим за виразністю симптомів – 5,8 бала у перший день самооцінки. Відмічалось незначне зменшення вказаного симптому до 3,7 бала на V2, до 2,35 на V3.

Аналогічно із основною групою, проаналізована динаміка симптомів захворювання, оцінених самими пацієнтами згідно ВАШ, методами описової статистики в контрольній групі (табл. 3.4).

Таблиця 3.4.

**Аналіз динаміки симптомів захворювання
в другій групі згідно самооцінки пацієнта**

Показник	День	Середнє	Медіана	Стд.відхил.	Мін	Макс
Необхідність форсованого очищення носу	V1	7,25	8,0	1,74	3	9
	V2	4,45	5,0	1,46	2	7

Продовження табл 3.4

	V3	1,95	2,0	0,94	0	4
	V4	0,80	1,0	0,61	0	2
	V5	0,30	0	0,47	0	1
Чханья	V1	7,35	7,0	1,60	4	10
	V2	4,2	4,5	1,47	0	6
	V3	1,90	2,0	0,96	0	4
	V4	0,80	1,0	0,52	0	2
	V5	0,35	0	0,48	0	1
Нежить	V1	7,95	8,0	1,19	6	10
	V2	4,95	5,0	0,94	3	6
	V3	2,2	2,0	0,76	1	4
	V4	1,05	1,0	0,51	0	2
	V5	0,6	1,0	0,50	0	1
Відчуття стікання слизу по задній стінці глотки	V1	6,4	6,5	1,63	3	9
	V2	3,75	4,0	1,33	1	6
	V3	1,9	2,0	0,96	0	4
	V4	0,95	1,0	0,75	0	2
	V5	0,25	0	0,44	0	1
Розмір носових раковин	V1	5,55	6,0	1,39	2	8
	V2	3,35	3,5	1,13	1	5
	V3	1,7	2,0	0,80	0	3
	V4	1,0	1,0	0,72	0	2
	V5	0,35	0	0,48	0	1

Аналіз показав, що середня арифметична оцінка симптому “необхідність форсованого очищення носу” на V1 7,25 бала, 4,45 на V2, 1,95 на V3. На V3 показник зменшився до рівня <3,00 балів. Принциповим є зменшення показника самооцінки

порушення носового дихання до рівня, нижчого 3 балів, оскільки самооцінка < 3 балів згідно шкали ВАШ вже не надає виразного впливу на якість життя пацієнта. На рис 3.1 графічно представлена порівняльна динаміка показника “необхідність форсованого очищення носу” в групах за результатами самооцінки.

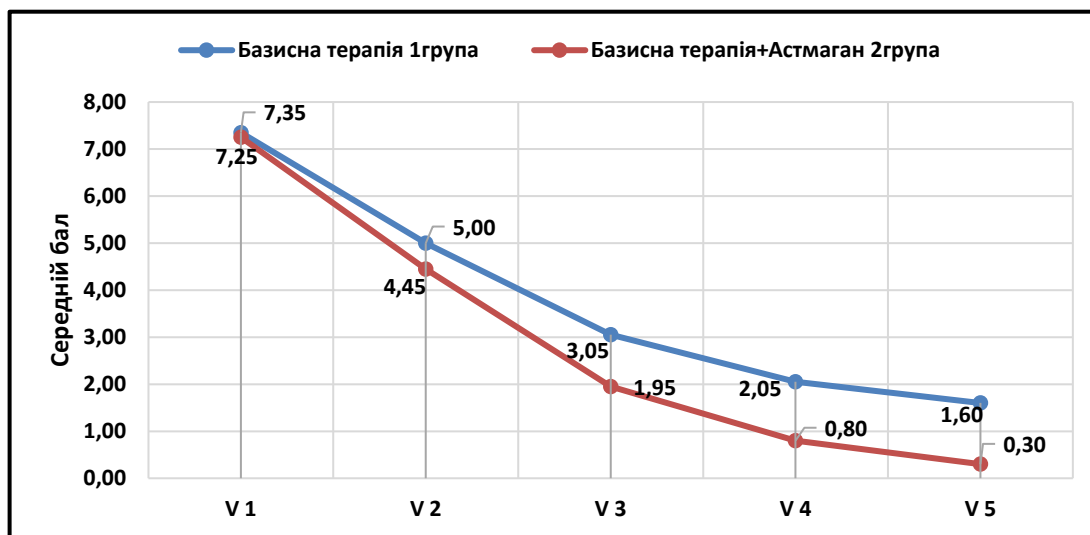


Рис. 3.1. Порівняльна динаміка показника необхідності форсованого очищення носу в групах за результатами самооцінки

Починаючи із V2 в першій групі, виразність симптому “необхідність форсованого очищення носу” складала 5 балів і менше, що свідчило про значне полегшення стану, оскільки оцінка за візуальною аналоговою шкалою >5 впливає на якість життя пацієнта, а <5 не значно впливає на якість життя.

Аналогічна тенденція спостерігалась за симптомом “нежить”: з 8,1 бала на V1, до 5,3 на V2 і до 2,00 на V4 (рис. 3.2).

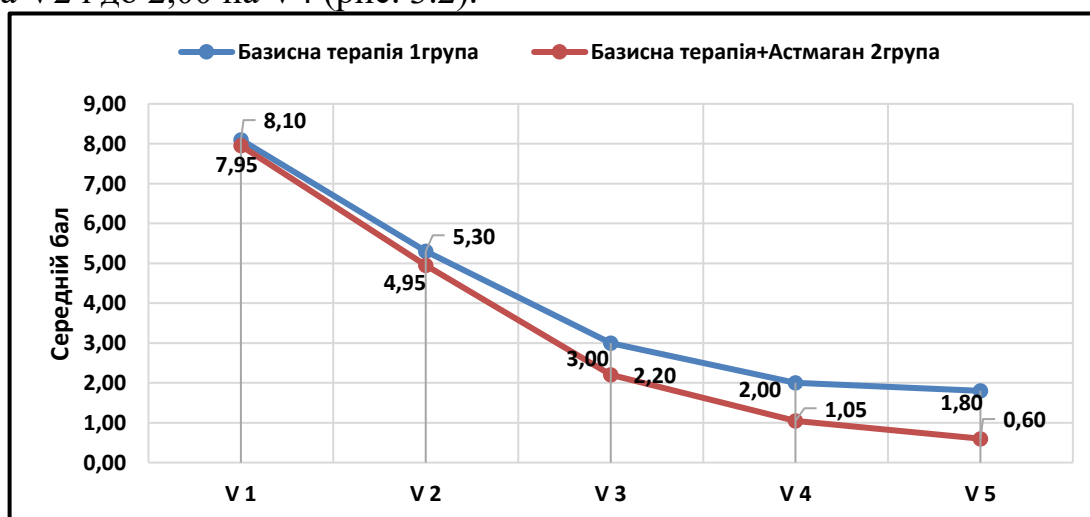


Рис. 3.2. Порівняльна динаміка показника нежить в групах за результатами самооцінки

Такий симптом, як “відчуття стікання слизу по задній стінці глотки” оцінювався пацієнтами першої групи у 6,85 бала на V1, до 4,50 на V2 і до 1,95 на V4 (рис. 3.3).

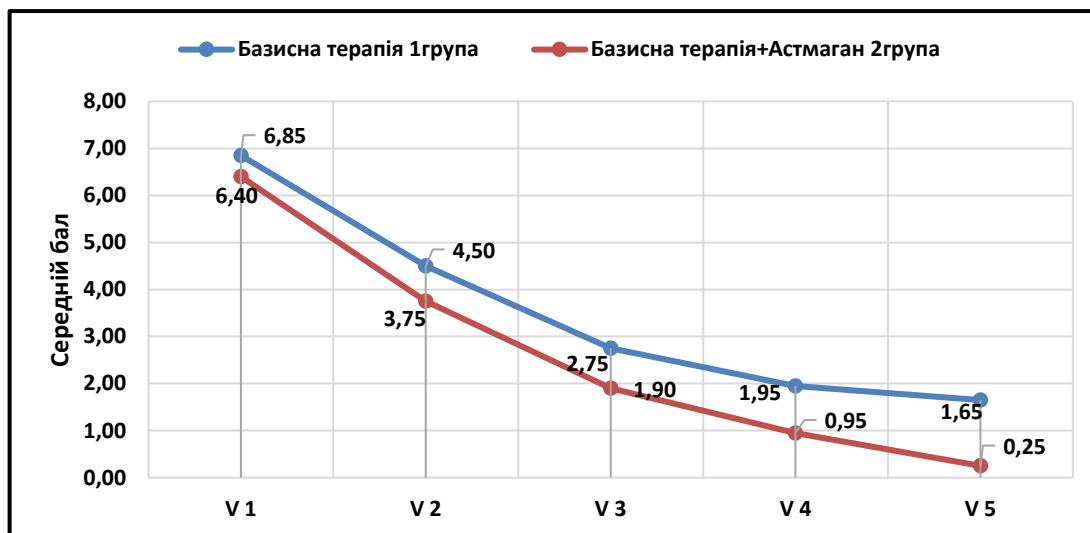


Рис. 3.3. Порівняльна динаміка показника “відчуття стікання слизу по задній стінці глотки” в групах за результатами самооцінки

У пацієнтів другої групи починаючи з V2, аналогічно із пацієнтами першої групи, виразність симптому складала нижче 5 балів, зменшившись до показника 1,9 бала, тобто без значного впливу на якість життя пацієнтів.

“Чхання” у пацієнтів першої групи показало динамічні зміни з 8,45 бала на V1, до 5,85 на V2 і до 0,8 на V4 (рис. 3.4).

У пацієнтів другої групи починаючи з V3, виразність симптому складала нижче 3 балів, зменшившись до показника 1,9 бала, тобто без значного впливу на якість життя пацієнтів.

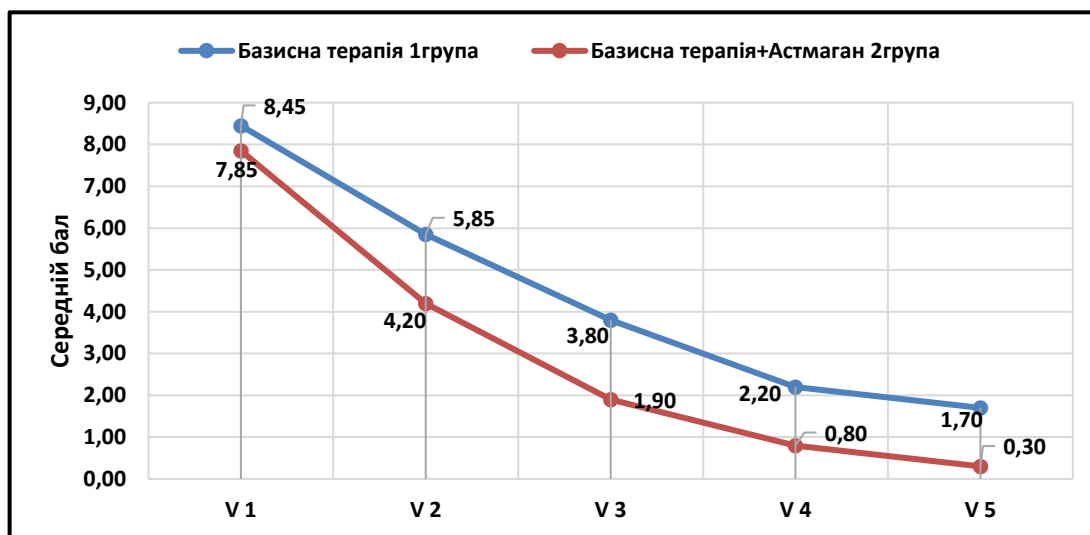


Рис. 3.4. Порівняльна динаміка показника "чхання" в групах за результатами самооцінки

"Розмір носових раковин" у пацієнтів першої групи, як і у пацієнтів другої групи, була найменш значуща по виразності симптомів – 5,8 та 5,55 бала у перший день самооцінки (рис. 3.5).

Відмічалось незначне зменшення вказаного симптому до 3,7 та 3,35 бала на V2, до 2,35 та 1,7 на V3 відповідно.

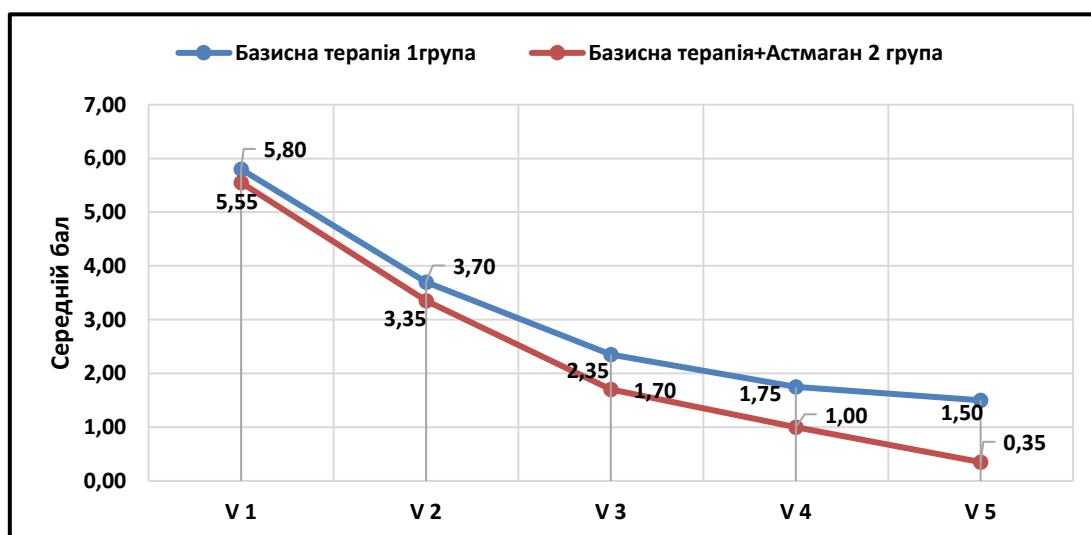


Рис. 3.5. Порівняльна динаміка показника "розмір носових раковин" в групах за результатами самооцінки

Для оцінки величини та значущості відмінностей між візитами, виконано контрастний аналіз з використанням рівнів фактора час (рівень: D 1 – референтний). Результати контрастного аналізу в основній групі представлені у таблиці 3.6.

Таблиця 3.6.

**Результати контрастного аналізу результатів самооцінки
основних симптомів в першій групі**

Показник	Рівень	Статистика критерію	Стандартна похибка	р- знач.
Необхідність форсованого очищення носу	V2 – V1	-2,350	0,745	0,01
	V3 – V1	-4,300	0,923	0,01
	V4 – V1	-5,300	1,380	0,01
	V5 – V1	-5,750	1,650	0,01
Нежить	V2 – V1	-2,800	0,695	0,01
	V3 – V1	-5,100	1,071	0,01
	V4 – V1	-6,100	1,483	0,01
	V5 – V1	-6,300	1,525	0,01
Відчуття стікання слизу по задній стінці глотки	V2 – V1	-2,350	0,933	0,01
	V3 – V1	-4,100	1,410	0,01
	V4 – V1	-4,850	1,424	0,01
	V5 – V1	-5,200	1,436	0,01
Чхання	V2 – V1	-2,600	0,680	0,01
	V3 – V1	-4,650	0,933	0,01
	V4 – V1	-6,250	1,251	0,01
	V5 – V1	-6,750	1,517	0,01
Розмір носових раковин	V2 – V1	-2,100	0,718	0,01
	V3 – V1	-3,450	1,276	0,01
	V4 – V1	-4,050	1,468	0,01
	V5 – V1	-4,300	1,454	0,01

Із проведених розрахунків можна зробити висновок, що в першій групі динаміка регресії симптомів необхідність форсованого очищення носу, нежить, відчуття стікання слизу по задній стінці глотки та чхання набуває достовірно значимих відмінностей порівняно із V1 починаючи із V2, розмір носових раковин – із V3. Хочу відмітити, що разюче достовірне покращення всіх вивчаємих симптомів наступило саме в перші два тижня від початку лікування. Наступні візити лише покращували клінічну картину АР. Вважаю, що це доводить високу ефективність призначеного лікування.

Результати контрастного аналізу динаміки основних симптомів АР згідно самооцінки пацієнтом в другій групі представлені у таблиці 3.7. Із проведених розрахунків видно, що в другій групі, як і в першій динаміка регресії необхідності форсованого очищення носу та нежитю набуває достовірно значимих відмінностей порівняно із V1 починаючи із V2, розмір носових раковин, чхання та відчуття стікання слизу по задній стінці глотки - із V3. На відміну від другої групи, такий показник як відчуття подразнення очей показував достовірну різницю не на V2, а на V3.

Таблиця 3.7.

**Результати контрастного аналізу результатів самооцінки
основних симптомів в другій групі**

Показник	Рівень	Статистика критерію	Стандартна похибка	р-знач.
Необхідність форсованого очищення носу	V2 – V1	-2,800	1,056	0,01
	V3 – V1	-5,300	1,341	0,01
	V4 – V1	-6,350	1,531	0,01
	V5 – V1	-6,950	1,669	0,01
Нежить	V2 – V1	-3,000	0,725	0,01
	V3 – V1	-5,800	1,105	0,01

Продовження табл 3.7

	V4 – V1	-6,900	1,252	0,01
	V5 – V1	-7,350	1,308	0,01
Відчуття стікання слизу по задній стінці глотки	V2 – V1	-2,650	1,039	0,01
	V3 – V1	-4,500	1,504	0,01
	V4 – V1	-5,500	1,538	0,01
	V5 – V1	-6,150	1,694	0,01
Чхання	V2 – V1	-2,650	1,136	0,01
	V3 – V1	-4,950	1,932	0,01
	V4 – V1	-6,350	2,390	0,01
	V5 – V1	-6,550	2,114	0,01
Розмір носових раковин	V2 – V1	-2,200	0,833	0,01
	V3 – V1	-3,850	1,225	0,01
	V4 – V1	-4,550	1,316	0,01
	V5 – V1	-5,150	1,268	0,01

Таким чином, із проведених розрахунків можна зробити висновок, що спостерігається достовірне зниження виразності основних симптомів (за результатами самооцінки) в обох групах спостереження.

Дуже важливим виявляється той факт, що, починаючи V4 (90 день прийому препарату Астмаган) серед усіх досліджуваних симптомів є достовірна різниця між першою та другою групами спостереження. Це також має місце і серед досліджуваних груп при останньому візиті V5 (270 день спостереження), де відмічається стабілізація або навіть покращення самопочуття серед пацієнтів другої групи (“необхідність форсованого очищення носу”, :відчуття стікання по задній стінці глотки” та “чхання”). І це через півроку після припинення прийому препарату Астмаган.

3.2. Динаміка регресії клінічних проявів АР за результатами оцінки лікарем стану пацієнта

У рамках дизайну в дисертаційне дослідження включались пацієнти із середньо-тяжким і тяжким клінічним перебігом АР, у яких були потенційні покази до призначення ТГКС та антигістамінних препаратів. Після призначеного лікування проводилась оцінка стану пацієнта лікарем на контрольних візитах: V2 (15±1)день, V3(45±1)день, V4 (90±1)день та V5 (270±1)день. Під час кожного візиту лікарем оцінювалась регресія основних симптомів згідно шкали MSS (від 0 до 4 балів для кожного симптому): “необхідність форсованого очищення носу”, “нежить”, “відчуття стікання слизу по задній стінці глотки”, “чхання”, “розмір носових раковин”.

Головним критерієм ефективності було: зменшення вираженості симптомів захворювання, оцінених за бальною шкалою відповідно до шкали MSS, на кожному візиті у порівнянні з V1, та відмінність між V2 та V4, коли пацієнт закінчив прийом Астмагана. В подальшому пацієнти приймали лише фармакотерапію (ТГКС та антигістамінний препарат) і тому на V5 ми порівнювали зміни між V4 та V5, а також клінічні відмінності між першою та другою групами терапії.

На початку дослідження проводився аналіз однорідності досліджуваних груп по виразності симптомів, оцінених лікарем, методами описової статистики (табл. 3.8). Усі типові симптоми АР: “необхідність форсованого очищення носу”, “нежить”, “відчуття стікання по задній стінці глотки”, “чхання”, та “розмір носових раковин”, оцінювались в середньому біля 3 балів згідно 4-бальної шкали MSS (від 0 до 4 балів для кожного симптому), що відповідає клінічній характеристиці, як середньо-тяжкий/тяжкий перебіг.

Таблиця 3.8.

Порівняння груп до лікування за показниками виразності симптомів, оцінених лікарем, за допомогою методів описової статистики

Показник	Група	n	Середнє арифм	Медіана	Станд. відхилення	Мін	Макс
Необхідність форсованого очищення носу	Перша група	20	2,94	3	0,57	1	4
	Друга група	20	2,9	3	0,69	1	3
Нежить	Перша група	20	3,24	3	0,58	1	4
	Друга група	20	3,18	3	0,48	2	4
Відчуття стікання по задній стінці глотки	Перша група	20	2,74	3	0,61	1	3
	Друга група	20	2,56	3	0,65	1	3
Чхання	Перша група	20	3,38	3	0,58	2	4
	Друга група	20	2,94	3	0,64	1	3
Розмір носових раковин	Перша група	20	2,32	2	0,50	1	3
	Друга група	20	2,22	3	0,55	1	3

Для об'єктивної оцінки статистичних показників, необхідно було провести також оцінку однорідності досліджуваних груп по цих показниках за допомогою методів описової статистики (табл. 3.9).

Таблиця 3.9.

Порівняння груп до лікування за показниками виразності симптомів, оцінених лікарем, за допомогою методів описової статистики

Показник	Група	Асиметрія	Ст.пом. асиметрії	Єксцесс	Стд. пом. єксцесс
Необхідність форсованого очищення носу	Перша група	-0,098	0,512	-1,518	0,992
	Друга група	0,107		0,187	
Чханья	Перша група	-0,193		-0,356	
	Друга група	-0,530		0,490	
Нежить	Перша група			-0,931	
	Друга група	-0,177		-0,548	
Відчуття стікання по задній стінці глотки	Перша група	0,471		-0,825	
	Друга група	0,216		-0,005	
Розмір носових раковин	Перша група	-0,212		-0,551	
	Друга група	-0,054		-0,267	

Порівняння показало, що за виразністю основних симптомів, оцінених лікарем, групи однорідні, тобто співставимі за основними клінічними показниками. За цими показниками групи статистично не відрізнялись на момент першого дня дослідження V1.

Усі пацієнти у відповідності із дизайном дослідження з першого дня отримували іригаційну терапію фізіологічним розчином морської води, ТККС мометазона фуроат в дозі 200 мкг на добу, а також лоратадин перорально по 1 таблетці (10 мг лоратадину) 1 раз на добу, а пацієнтам другої групи додатково призначався препарат Астмаган перорально по 1 капсулі 2 рази на день. Призначене лікування пацієнти отримували протягом 270 діб, а препарат Астмаган протягом 90 діб.

У таблиці 3.11 представлена динаміка симптомів захворювання, оцінених лікарем, методами описової статистики в першій групі. Аналіз показав, що із дослідження не вибув жоден пацієнт першої групи і до його завершення дійшли всі 20 осіб, включених в дослідження. Середня арифметична оцінка симптому “необхідність форсованого очищення носу” зменшувалась з 2,94 бала на V1 до 2,0 на V2, до 1,22 на V3, і до 0,82 (тобто незначна виразність симптому) на V4. Треба відмітити, що зменшення симптому продовжено і на V5 до 0,64. Аналогічна тенденція спостерігалась за симптомом нежить: з 3,24 бала на V1 до 2,12 на V2, 1,2 на V3, і до 0,8 (майже відсутність симптому) на V4, та збережена на V5 – 0,72.

Таблиця 3.10.

**Аналіз динаміки симптомів захворювання, оцінених лікарем,
методами описової статистики в першій групі**

Показник	Візит	n	Середнє	Медіана	Стд. відхилення.	Мін	Макс
Необхідність форсованого очищення носу	V 1	20	2,94	3	0,57	1	4
	V 2	20	2,0	2	0,5	1	3
	V 3	20	1,22	1	0,33	1	2
	V 4	20	0,82	1	0,2	0	1
	V 5	20	0,64	1	0,2	0	1
Нежить	V 1	20	3,24	2	0,58	2	4
	V 2	20	2,12	2	0,39	1	2

Продовження табл 3.10

	V 3	20	1,2	1	0,29	1	2
	V 4	20	0,8	1	0,18	1	2
	V5	20	0,72	1	0,16	0	1
Відчуття стікання слизу по задній стінці глотки	V 1	20	2,74	3	0,61	1	3
	V 2	20	1,8	2	0,46	1	3
	V 3	20	1,1	1	0,28	1	2
	V 4	20	0,78	1	0,16	0	1
	V 5	20	0,66	0	0,19	0	1
Чхання	V 1	20	3,38	3	0,58	2	4
	V 2	20	2,34	2	0,43	1	3
	V 3	20	1,52	2	0,33	1	2
	V 4	20	0,88	0	0,21	0	1
	V 5	20	0,68	0	0,19	0	1
Розмір носових раковин	V 1	20	2,32	2	0,53	1	3
	V 2	20	1,48	1	0,34	1	2
	V 3	20	0,94	1	0,23	0	1
	V 4	20	0,7	1	0,25	0	1
	V 5	20	0,6	0	0,24	0	1

Такі симптоми як “відчуття стікання слизу по задній стінці глотки”, “чхання” та “розмір носових раковин” продемонстрували аналогічні тенденції в динаміці регресії – до практично повної відсутності (0-1 балу - симптомів на V4). Позитивна клінічна картина зберігалася, а найбільш провідний симптом – “нежить” зменшувався на V5 в порівнянні з V4.

Для оцінки величини та значущості відмінностей між візитами, виконано контрастний аналіз з використанням рівнів фактора часу (рівень: візит 1 – референтний). Результати контрастного аналізу в основній групі представлені у таблиці 3.11.

Таблиця 3.11.

**Результати контрастного аналізу для виразності
симптомів, оцінених лікарем, в першій групі**

Показник	Рівень	Статистика критерія	Стандартна похибка	p-знач.
Необхідність форсованого очищення носу	V 2 – V 1	-0,94	0,07	0,01
	V 3 – V 1	-1,72	0,24	0,01
	V 4 – V 1	-2,12	0,37	0,01
	V 5 - V 1	-2,3	0,37	0,01
	V 5 – V4	-0,18	0,01	0,01
Нежить	V 2 – V 1	-1,12	0,19	0,01
	V 3 – V 1	-1,14	0,29	0,01
	V 4 – V 1	-2,44	0,4	0,01
	V 5 - V 1	-2,52	0,42	0,01
	V 5 – V4	-0,08	0,02	0,01
Відчуття стікання слизу по задній стінці глотки	V 2 – V 1	-0,94	0,15	0,01
	V 3 – V 1	-1,64	0,33	0,01
	V 4 – V 1	-1,96	0,45	0,01
	V 5 - V 1	-2,08	0,42	0,01
	V 5 – V4	-0,12	0,03	0,01
Чхання	V 2 – V 1	-1,04	0,15	0,01
	V 3 – V 1	-1,86	0,25	0,01
	V 4 – V 1	-2,5	0,37	0,01
	V 5 - V 1	-2,7	0,39	0,01
	V 5 – V4	-0,2	0,02	0,01
Розмір носових раковин	V 2 – V 1	-0,84	0,19	0,01
	V 3 – V 1	-0,74	0,11	0,01
	V 4 – V 1	-1,62	0,02	0,01
	V 5 - V 1	-1,72	0,01	0,01
	V 5 – V4	-0,1	0,01	0,01

В другій групі спостерігається значна динаміка змін виразності симптомів АР, оцінених лікарем, починаючи з V2. Найбільша відмінність між клінічними проявами АР відмічена максимально між V1 та V2 в, тобто через 2 тижня, що свідчить про значну ефективність призначеної терапії.

У таблиці 3.12 представлена динаміка симптомів захворювання, оцінених лікарем, методами описової статистики в другій групі.

Таблиця 3.12.

**Аналіз динаміки симптомів захворювання, оцінених лікарем,
методами описової статистики в другій групі**

Показник	Візит	n	Середнє	Медіана	Стд. відхилення.	Мін	Макс
Необхідність форсованого очищення носу	V 1	20	2,9	3	0,7	1	4
	V 2	20	1,8	2	0,58	1	3
	V 3	20	0,78	1	0,37	1	2
	V 4	20	0,32	0	0,24	0	1
	V5	20	0,22	0	0,19	0	1
Чханья	V 1	20	2,94	3	0,64	2	4
	V 2	20	1,68	2	0,59	1	3
	V 3	20	0,76	1	0,38	0	1
	V 4	20	0,32	0	0,21	0	1
	V 5	20	0,14	0	0,19	0	1
Нежить	V 1	20	3,18	3	0,64	2	4
	V 2	20	1,98	2	0,37	2	3
	V 3	20	0,88	1	0,34	0	2
	V 4	20	0,42	0	0,24	0	1
	V 5	20	0,24	0	0,2	0	1

Продовження табл 3.12

Відчуття стікання слизу по задній стінці глотки	V 1	20	2,56	3	0,65	2	3
	V 2	20	1,5	2	0,53	1	3
	V 3	20	0,76	1	0,38	1	2
	V 4	20	0,38	0	0,3	0	1
	V 5	20	0,1	0	0,17	0	1
Розмір носових раковин	V 1	20	2,22	2	0,55	1	3
	V 2	20	1,34	1	0,45	1	2
	V 3	20	0,68	1	0,32	0	1
	V 4	20	0,4	0	0,29	0	1
	V 5	20	0,24	0	0,19	0	1

Аналіз показав, що як і в першій групі, так і в другій групі терапії із дослідження не вибув жоден пацієнт. Середня арифметична оцінка симптому “необхідність форсованого очищення носу” з 2,9 бала на V1 зменшилась до 1,8 на V2, до 0,78 на V3, і до відносно незначної виразності симптому в 0,32 бала на V4.

Аналогічна тенденція спостерігалась по симптому “нежить”: з 3,18 бала на V1 зменшилась до 1,98 на V2, до 0,88 на V3, і до 0,42 на V4. Схожа ситуація спостерігається з симптомом “чхання” на V1-2,94, на V2-1,68, на V3-0,76 та на V4-0,32. Це досить гарний клінічний результат, але зовсім позбутися симптомів в жодному випадку не вдалося. Майже не має відмінностей між V5 та V4, тобто мав місце стабільний клінічний результат, що свідчить про контроль над захворюванням.

Для оцінки величини та значущості відмінностей між візитами, виконано контрастний аналіз з використанням рівнів фактора час (рівень: візит 1 – референтний). Результати контрастного аналізу динаміки симптомів, оцінених лікарем, в контрольній групі представлені у таблиці 3.13.

Таблиця 3.13.

**Результати контрастного аналізу для виразності
динаміки симптомів, оцінених лікарем, в другій групі**

Показник	Рівень	Статистика критерія	Стандартна похибка	p-знач.
Необхідність форсованого очищення носу	V 2 – V 1	0,9	0,12	0,01
	V 3 – V 1	2,12	0,33	0,01
	V 4 – V 1	2,62	0,46	0,01
	V 5 – V 1	2,68	0,51	0,01
	V 5 – V 4	0,1	0,56	0,01
Чхання	V 2 – V 1	1,26	0,05	0,01
	V 3 – V 1	2,18	0,26	0,01
	V 4 – V 1	2,62	0,43	0,01
	V 5 – V 1	2,6	0,45	0,01
	V 5 – V 4	0,18	0,02	0,01
Нежить	V 2 – V 1	1,28	0,27	0,01
	V 3 – V 1	2,2	0,3	0,01
	V 4 – V 1	2,76	0,4	0,01
	V 5 – V 1	2,94	0,44	0,01
	V 5 – V 4	0,18	0,1	0,01
Відчуття стікання слизу по задній стінці глотки	V 2 – V 1	1,06	0,08	0,01
	V 3 – V 1	1,8	0,27	0,01
	V 4 – V 1	2,18	0,35	0,01
	V 5 – V 1	2,94	0,48	0,01
	V 5 – V 4	0,28	0,13	0,01
Розмір носових раковин	V 2 – V 1	0,88	0,1	0,01
	V 3 – V 1	1,54	0,23	0,01
	V 4 – V 1	1,82	0,26	0,01
	V 5 – V 1	1,98	0,36	0,01
	V 5 – V 4	0,16	0,1	0,01

У другій групі, як і в першій групі, спостерігається значна динаміка змін виразності симптомів АР, починаючи вже з V2.

Таким чином, в обох групах дослідження спостерігається позитивна динаміка регресії симптомів АР, оцінених лікарем на контрольних візитах пацієнтів. Для порівняння темпів регресії симптомів в групах, проведений аналіз відносної (в %) динаміки змін виразності симптомів захворювання в групах дослідження. Результати представлені в таблиці 3.14.

Таблиця 3.14.

**Відносна динаміка регресії виразності симптомів АР,
оцінених лікарем, в групах (%)**

Показник	Група	V 2 – V 1	V 3 – V 1	V 4 – V 1
Необхідність форсованого очищення носу	Перша група	-32,0	-59,5	-72,1
	Друга група	-37,1	-73,2	-89,0
Чханья	Перша група	-31,8	-45,0	-74,0
	Друга група	-42,9	-74,1	-89,1
Нежить	Перша група	-34,6	-63,0	-75,6
	Друга група	-37,7	-72,3	-86,8
Відчуття стікання слизу по задній стінці глотки	Перша група	-34,3	-60,9	-71,5
	Друга група	-41,4	-70,3	-85,2
Розмір носових раковин	Перша група	-37,2	-59,5	-69,8
	Друга група	-39,1	-69,4	-82,0

Як видно із таблиці, при оцінці симптому “необхідність форсованого очищення носу” обидві групи продемонстрували порівняні по виразності показники при V1: 2,94 бала в першій групі і 2,9 в другій групі. У процесі лікування відзначається регресія симптому “нежить” у пацієнтів першої групи на 34,6 % порівняно із 37,7 % в другій групі на V2, на 63,0 % проти 72,3 % на V3 і 75,6 % проти 86,8 % на V4.

На V1 виразність симптому “нежить” була порівняною в групах: 3,24 в першій групі і 3,18 в другій групі. При оцінці симптому «нежить» в процесі лікування відзначається його регресія у пацієнтів першої групи на 37,7 % на V2, на 72,3 % на V3 і до 86,8 % на V4. Менш виражена регресія простежується у пацієнтів першої групи: на 34,6 % на V2, 63,0 % на V3 і до 75,6 % на V4.

“Відчуття стікання слизу по задній стінці глотки” в першій групі оцінювалось у 2,74 на V1 та другій групі у 2,56 бала. На V2 відзначалась регресія на 34,6 % в першій групі та на 37,7 % у другій групі. На V3 регресія у першій групі становила 60,9 % і 71,5 % на V4. У другій групі відзначалася регресія симптому на 70,3 % на V3 і на 85,2 % на V4.

“Чхання” на V1 становило 3,38 бала у пацієнтів першої групи і 2,94 - у другій групі. На V2 регресія склала відповідно 31,8 % у першій групі та 42,9 % у другій групі. На V3 відмічалась більш виражена регресія симптому у пацієнтів в другій групі – 74,1 %, в першій групі – 45,0 %. На V4 симптом практично не турбував пацієнтів другої групи – регресія на 89,1 %, у першій групі – на 74,0 %.

Регресія симптому “розмір носових раковин” у пацієнтів обох груп: на V2 39,1 % в другій групі і 37,2 % в першій групі, на V3 69,4 % і 59,5 %, на V4 69,8 % та 82,0 % відповідно.

Як видно із результатів статистичного аналізу, динаміка регресії симптому «необхідність форсованого очищення носу» мала статистично значимі відмінності між пацієнтами першої та другої груп на V3 і V4. Аналогічна динаміка спостерігалась і за симптомами “нежить” та “чхання”. Динаміка регресії симптому «відчуття стікання слизу по задній стінці глотки» мала аналогічну тенденцію, однак не таку швидко. Відмічались не значимі відмінності між групами на V2 та V3 порівняно із V1. На V4 різниця в динаміці симптомів була статистично достовірною.

Отримані відмінності можна пов'язати із ефективністю призначеного лікування, оскільки порівняння виразності симптомів на V1 показало, що за виразністю основних та додаткових симптомів групи були однорідні, тобто співставимі за основними клінічними показниками.

Треба підкреслити той факт, що в другій групі після закінчення тримісячного прийому Астмагану клінічна картина зовсім не погіршилася, а навіть покращилася (табл. 3.15).

Таблиця 3.15.

Порівняння оцінки лікаря симптомів пацієнтів другої групи з самооцінкою пацієнта у балах

Показник	Категорія	День 15 V2	День 45 V3	День 90 V4	День 270 V5
Необхідність форсованного очищення носу	Оцінка лікаря	-0,9	-2,12	-2,58	-2,68
	Самооцінка пацієнта	-1,1	-2,26	-2,78	-2,96
Чхання	Оцінка лікаря	-1,26	-2,18	-2,62	-2,8
	Самооцінка пацієнта	-1,44	-2,3	-2,86	-3,06
Виділення з носу	Оцінка лікаря	-1,2	-2,3	-2,76	-2,94
	Самооцінка пацієнта	-1,38	-2,56	-2,84	-3,02
Відчуття стікання слизу по задній стінці глотки	Оцінка лікаря	-1,06	-1,8	-2,16	-2,46
	Самооцінка пацієнта	-1,12	-1,94	-2,44	-2,56
Розмір носових раковин	Оцінка лікаря	-0,88	-1,54	-1,82	-1,98
	Самооцінка пацієнта	-1,08	-1,72	-1,94	-2,08

Аналіз результатів оцінки переносимості показав, що лікування переносилось добре або дуже добре у всіх випадках. В процесі лікування ніяких побічних ефектів не було зареєстровано ні в одного пацієнта.

З метою об'єктивної оцінки отриманої інформації, нами проведене порівняння інформативної цінності оцінки регресії клінічних проявів АР за результатами самооцінки пацієнта та оцінки лікаря на контрольних візитах. Дані відносно динаміки відносних змін виразності показників в основній та контрольній групах представлені в таблицях 3.16 та 3.17.

Таблиця 3.16.

**Динаміка відносних змін виразності регресії
симптомів АР в другій групі у %**

Показник	Категорія	V2	V3	V4	V5
Необхідність форсованого очищення носу	Оцінка лікаря	-37,9	-73,1	-89,0	-92,5
	Самооцінка пацієнта	-38,4	-73,1	-89,0	-95,9
Чхання	Оцінка лікаря	-42,8	-74,1	-89,1	-95,3
	Самооцінка пацієнта	-42,9	-74,2	-89,1	-95,2
Нежить	Оцінка лікаря	-37,1	-72,3	-86,8	-92,5
	Самооцінка пацієнта	-37,7	-72,7	-86,8	-92,5
Відчуття стікання слизу по задній стінці глотки	Оцінка лікаря	-42,4	-70,3	-85,1	-96,1
	Самооцінка пацієнта	-41,4	-70,3	-85,1	-96,1

Продовження табл 3.16

Розмір носових раковин	Оцінка лікаря	-39,7	-69,7	-82,0	-89,2
	Самооцінка пацієнта	-39,6	-69,1	-82,0	-93,7

При оцінці симптому “необхідність форсованого очищення носу” на V2 оцінка лікаря визначала регресію симптому в першій групі на 25,2 %, в другій 32,0 % (табл. 3.17). При самооцінці симптому “нежить” пацієнтом в першій групі показник регресії склав 34,6 %, в другій 37,6 %.

Таблиця 3.17.

**Динаміка відносних змін виразності регресії
симптомів АР в першій групі у %**

Показник	Категорія	V2	V3	V4	V5
Необхідність форсованого очищення носу	Оцінка лікаря	-25,2	-58,5	-72,1	-87,5
	Самооцінка пацієнта	-32,0	-58,5	-72,1	-78,2
Нежить	Оцінка лікаря	-35,6	-63,0	-75,3	-77,8
	Самооцінка пацієнта	-34,6	-63,0	-75,3	-77,8
Відчуття стікання слизу по задній стінці глотки	Оцінка лікаря	-34,4	-59,1	-71,5	-75,9
	Самооцінка пацієнта	-34,3	-59,9	-71,5	-75,9
Чхання	Оцінка лікаря	-30,8	-55,0	-74,0	-79,9

Продовження табл 3.17

	Самооцінка пацієнта	-30,8	-55,0	-74,0	-79,9
Розмір носових раковин	Оцінка лікаря	-36,2	-59,5	-69,8	-74,1
	Самооцінка пацієнта	-36,2	-59,5	-69,8	-74,1

На V2 оцінка лікаря визначала регресію симптому “необхідність форсованого очищення носу” в другій групі на 37,9 %, а в першій групі 25,2 %. При самооцінці симптому “необхідність форсованого очищення носу” в другій групі в цей же термін показник регресії складав 38,4 %, а в першій групі 32,0 %. На V3 оцінка лікаря визначала регресію симптому в другій групі на 73,1 %, а в першій групі 58,5 %. При самооцінці симптому “необхідність форсованого очищення носу” пацієнтом в другій групі на V3 показник регресії складав 73,1 %, а в першій групі 58,5 %. На V4 оцінка лікаря визначала регресію симптому в другій групі на 89,0 %, а в першій групі 72,1 %. При самооцінці симптому “необхідність форсованого очищення носу” пацієнтом в другій групі на V3 показник регресії складав 89,0 %, а в першій групі 72,1 %.

“Нежить”: на V2 оцінка лікаря визначала регресію симптому в другій групі на 37,1 %, а в першій групі на 35,6 % (табл. 3.18 і 3.19). При самооцінці симптому “нежить” пацієнтом в другій групі показник регресії складав 37,7 %, у першій групі 34,6 %. На V3 в другій групі оцінка лікаря 72,3 %, перша група 63,0 %, самооцінка - відповідно 72,7 % і 63,0 %. На V4 оцінка симптому “нежить” лікарем в другій групі 86,8 %, а у першій групі 75,3 %. При самооцінці пацієнтом в другій групі 86,8 %, в першій групі 75,3 %. На V5 оцінка симптому “нежить” лікарем в другій групі 92,5 %, а у першій групі 77,8 %. При самооцінці пацієнтом в другій групі 92,5 %, в першій групі 77,8 %.

При оцінці лікарем симптому “відчуття стікання слизу по задній стінці глотки” на V2 регресія симптому при оцінці лікарем в другій групі складала 42,4 %, у першій групі 34,4 %, при самооцінці – відповідно 41,4 % і 34,3 %. На V3 оцінка лікаря в другій

групі 70,7 %, у першій групі 59,1 %, самооцінка 70,3 % в другій групі і 59,9 % в першій групі. На V4 оцінка лікаря в другій групі 85,1 %, у першій групі 71,5 %, самооцінка 85,1 % в другій групі і 71,5 % в першій групі. На V5 оцінка лікаря в другій групі 96,1 %, у першій групі 75,9 %, самооцінка 96,1 % в другій групі і 75,9 % в першій групі.

На V2 оцінка регресії лікарем симптому “чхання” в другій групі склала 42,8 %, а у першій групі склала 30,8 %, при самооцінці 42,9 % в другій групі, а у першій 30,8 %. На V3 в другій групі регресія симптому при оцінці лікарем складала 74,1 %, перша група 55,0 %, при самооцінці – відповідно 74,2 % і – 55,0 %. На V4 оцінка регресії лікарем була 89,1 % в другій групі та 74,0 % в першій групі, при самооцінці 89,1 % та 74,0 % відповідно. На V5 оцінка лікаря в другій групі 95,3 %, у першій групі 79,9 %, самооцінка 95,2 % в другій групі і 79,9 % в першій групі.

При оцінці лікарем “розміру носових раковин” на V2 в другій групі показник регресії складав 39,7 %, в першій групі цей же показник складав 36,2 %, при самооцінці в другій групі 39,6 %, а у першій групі 36,2 %. На V3 регресія симптому при оцінці лікарем в другій групі 69,7 %, а у першій групі 59,5 %, при самооцінці відповідно 69,91 % і 59,2 %. На V4 оцінка лікаря в другій групі 82,0 %, а у першій 69,8 %, самооцінка 82,0 % в другій групі і 69,8 % в першій групі. На V5 оцінка лікаря в другій групі 89,2 %, а у першій 74,1 %, самооцінка 93,7 % в другій групі і 74,1 % в першій групі.

Таким чином, як видно із представленою аналізу, як в другій групі, так і в першій групі в більшості випадків ступінь регресії виразності симптомів АР згідно оцінки лікарем вище, або співставима із самооцінкою власних симптомів пацієнтом.

3.3. Динаміка показників якості життя обстежених пацієнтів

При первинному огляді, а також під час кожного візиту оцінювалась ступінь виразності симптомів, що характеризують якість життя згідно шкали SNOT-22 де: 0 - «немає проблем», 1 - «дуже легка проблема», 2 - «незначна проблема», 3 - «помірна проблема», 4 - «серйозна проблема» та 5 - «проблема настільки серйозна, наскільки це можливо». Оцінювались виразність таких симптомів, як зниження нюху, порушення

сну, зниження працездатності, а також проводився аналіз динаміки сумарної оцінки симптомів згідно шкали SNOT 22. На V1 проводилась оцінка виразності симптомів, які характеризують якість життя і проводився статистичний аналіз їх однорідності методами описової статистики. Всі типові симптоми: зниження нюху, порушення сну, зниження працездатності оцінювались в середньому біля 3-4-х балів, а сумарна оцінка становила від 40 до 55 балів згідно 5 бальної шкали SNOT 22, що характеризувало середньо-тяжкий/тяжкий перебіг АР у досліджуваних пацієнтів (табл. 3.18).

Таблиця 3.18.

**Аналіз груп на V1 за виразністю клінічних проявів
методами описової статистики (бали)**

Показник	Група	Статистичні показники					
		n	Сер. арифм.	Медіана	Станд. відхилення	Мін	Макс
Порушення відчуття смаку/запаху	Перша	20	3,77	4	0,79	2	5
	Друга	20	3,68	3	0,67	0	5
Недостатньо тривалий нічний сон	Перша	20	2,97	3	1,02	0	4
	Друга	20	2,93	2	0,98	0	4
Зниження працездатності	Перша	20	3,17	3	0,99	0	5
	Друга	20	3,03	2	0,96	0	4
Snot-22 сума	Перша	20	52,78	55,5	13,02	18	73
	Друга	20	49,58	38	12,87	11	68

Для оцінки достовірності оцінюваних показників, проводилась оцінка однорідності симптомів у пацієнтів першої та другої групи з використанням методів описової статистики (табл. 3.19). Порівняння показало, що за виразністю симптомів групи однорідні. За виразністю клінічних проявів захворювання не відмічалось статистично достовірних відмінностей між групами на V1.

Таблиця 3.19

**Порівняння груп на V1
за допомогою методів описової статистики**

Порушення відчуття смаку /запаху	Перша	-0,369	0,512	-1,011	0,992
	Друга	-0,452		1,890	
Недостатньо тривалий нічний сон	Перша	0,016		-0,179	
	Друга	0,712		0,154	
Зниження працездатності	Перша	0,135		-0,373	
	Друга	0,068		-0,388	
Snot-22 сума	Перша	0,291		-1,318	
	Друга	0,054		-0,646	

цВ процесі динамічного спостереження за станом пацієнтів проводились контрольні візити. Під час кожного візиту оцінювалась регресія основних симптомів АР. Нами проведений аналіз динаміки симптомів захворювання методами описової статистики в досліджуваних групах пацієнтів V1 – V5 (табл. 3.20). Такий симптом, як “зниження нюху” відображає не тільки ураження основних функцій носової порожнини, а і порушення якості життя пацієнтів.

Таблиця 3.20.

**Аналіз динаміки симптомів якості життя методами
описової статистики у пацієнтів з АР у процесі лікування (бали)**

Показник	Візит (V)	Перша група			Друга група	
		n	Сер. ариф	Станд. відх	Сер. арифм	Станд. відх
Порушення відчуття смаку/запаху	V 1	20	4,0	0,72	3,75	0,78
	V 2	20	3,0	0,72	2,55	0,60

Продовження табл 3.20

	V 3	20	2,2	0,52	1,7	0,47
	V 4	20	1,5	0,51	1,0	0,00
	V 5	20	1,0	0,0	0,35	0,48
Недостатньо тривалий нічний сон	V 1	20	3,7	0,57	2,85	0,58
	V 2	20	2,9	0,44	2,0	0,45
	V 3	20	2,05	0,39	1,2	0,41
	V 4	20	1,35	0,48	0,85	0,36
	V 5	20	1,05	0,22	0,10	0,3
Зниження працездатності	V 1	20	3,65	0,58	3,0	0,64
	V 2	20	2,7	0,57	2,2	0,41
	V 3	20	2,05	0,39	1,3	0,47
	V 4	20	1,4	0,50	0,8	0,41
	V 5	20	1,05	0,22	0,10	0,41
SNOT-22 сума	V 1	20	41,8	4,09	46,45	8,03
	V 2	20	31,65	3,81	30,95	6,54
	V 3	20	21,65	2,7	16,9	3,61
	V 4	20	13,60	1,84	8,9	1,88
	V 5	20	9,60	1,04	5,45	1,50

Ступінь зниження нюху на V1 була співпоставимою: у першої групи і оцінювалася в 4,0 бали, другій - в 3,75 бала (рис. 3.6). У процесі спостереження і лікування на V2 в першій і другій групі відмічалась значна регресія симптому зниження нюху до 3,0 балів та 2,5 бала відповідно. Починаючи з V3 в обох групах продовжується регресія симптому відповідно до 2,2 бала в першій групі, та до 1,7 бала у другій групі на V3. Таким чином, відмічалась більш значуща динаміка покращення нюху (регресії гіпоосмії) у пацієнтів другої групи, що приймали Астмаган порівняно із пацієнтами першої групи. Надалі V4-V5 продовжується поліпшення симптому (гіпоосмії) у пацієнтів першої групи, натомість у пацієнтів, що

приймали Астмаган динаміка симптому (регресії гіпоосмії) більш виражена, на V4-1,0 V5-0,35.

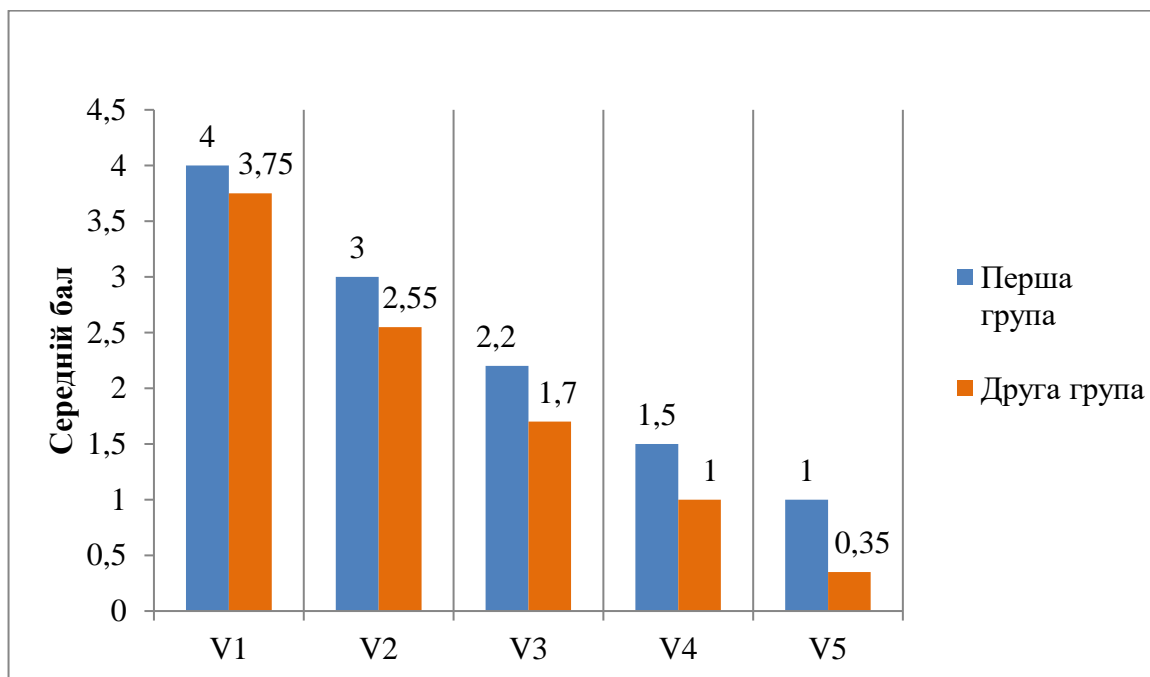


Рис. 3.6. Динаміка регресії “порушення відчуття смаку/запаху” (V1 – V5)

При оцінці симптому “недостатньо тривалий нічний сон” обидві групи продемонстрували порівняні за виразністю показники на V1: 3,7 бала в першій групі і 2,85 бала в другій. (рис. 3.7)

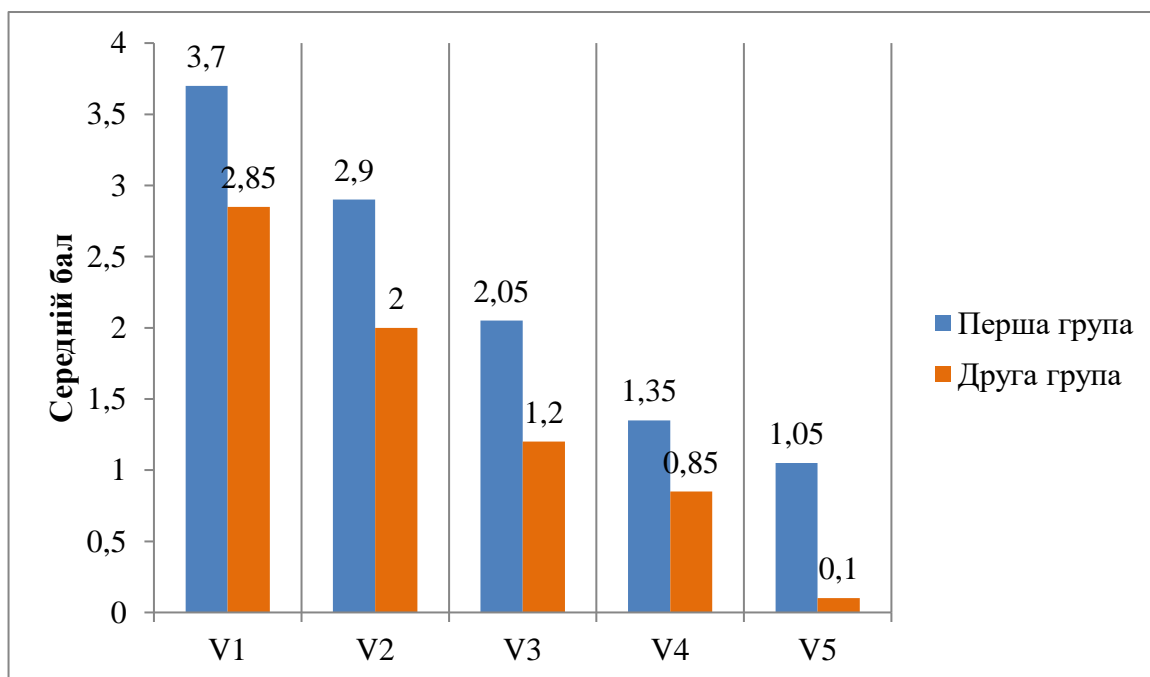


Рис. 3.7. Динаміка “недостатньо тривалий нічний сон” (V1 – V5)

У процесі лікування відзначається покращення сну (рис. 3.7) у пацієнтів першої групи з 3,7 на V1 до 2,9 бала на V2 та до 2,05 бала на V3. У пацієнтів другої групи порушення сну на V1 становило 2,85, на V2-2,0, на V3-1,2 бала. У подальшому процесі спостереження і лікування у пацієнтів першої групи відмічається покращення сну, а при подальшому спостереженні сон стабілізується V4– 1,35, V5-1,05, а в другій групі значно покращився - до 0,85 бала на V4 і до 0,1 бала на V5.

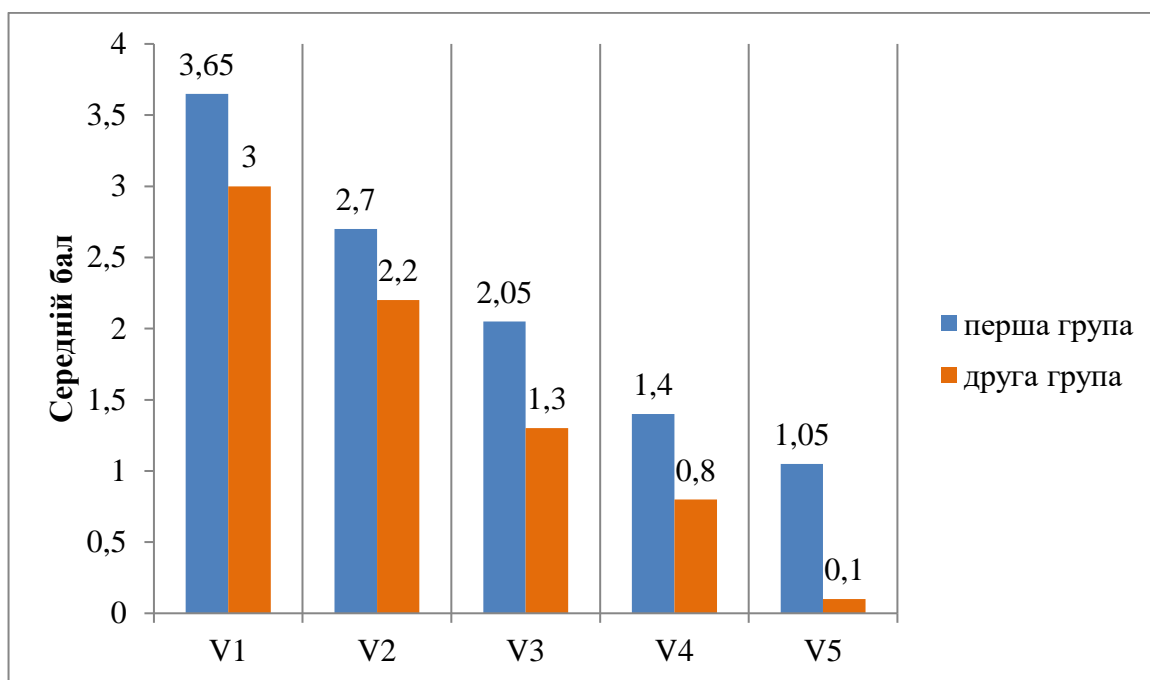


Рис. 3.8. Динаміка регресії “зниження працездатності” (V1 – V5)

Відзначається регресія виразності зниження працездатності (рис.3.8) у пацієнтів першої групи з 3,65 на V1 до 2,7 бала на V2 і до 2,05 бала на V3. У пацієнтів другої групи відмічається регресія симптому “зниження працездатності” з 3,0 на V1 до 2,2 на V2, на V3 – 1,3 бала. В подальшому в першій групі відмічається стабілізація симптому “зниження працездатності” на V4-1,4 та V5-1,05. У другій групі продовжується регресія симптому “зниження працездатності” на V4-0,8, V5-0,1 бала на відміну від першої групи.

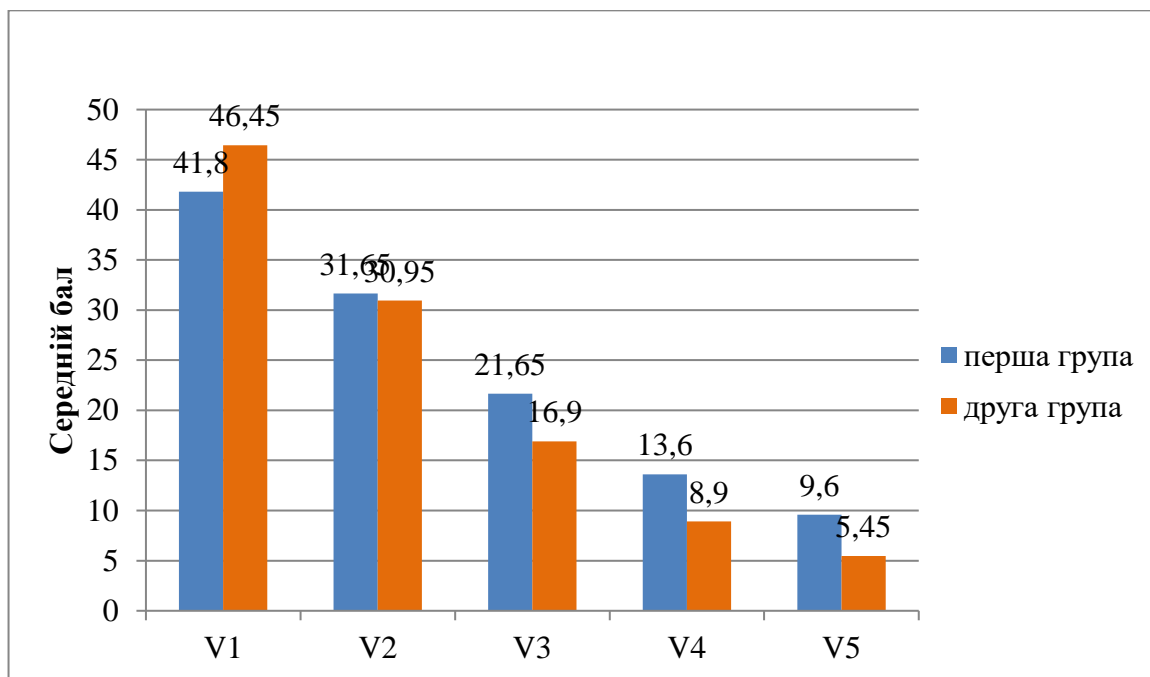


Рис. 3.9. Динаміка сумарної оцінки балів по SNOT-22 (V1 – V5)

Сума балів SNOT-22 в першій групі на V1 оцінювалось в 41,8, на V2 відзначалася регресія до 31,65 балів, на V3 до 21,65 балів (рис.3.9). У другій групі з 46,45 балів сумарної оцінки балів на V1, відзначалось практично аналогічне по виразності значення симптому – 30,95 бала на V2 і 16,9 бала на V3. На V4 вона вже становила в першій групі 13,6, в другій – 8,9 бала, а на V5 в першій групі продовжувалося зниження симптомів до 9,6, в другій групі до 5,45 бала.

Нами проведений аналіз динаміки симптомів зниження якості життя з V1 по V5 за категоріальним принципом. За категорію приймалась оцінка в балах (від 0 до 5) згідно 5 бальної оціночної шкали SNOT 22. Більшість пацієнтів включених у дослідження - понад 80% - були із середньо-тяжким і тяжким перебігом АР. Виразність клінічних проявів окремих симптомів була в основному 3 бали - «помірна проблема», і 4 бали - «серйозна проблема». Досить рідко спостерігались пацієнти із виразністю симптомів 5 балів - «проблема настільки серйозна, наскільки це можливо» і відносно легким перебігом: від 1 - «дуже легка проблема» до 2 балів - «незначна проблема».

При оцінці симптому “порушення відчуття смаку/запаху” (рис.3.10) на V1 в першій групі 25,0 % пацієнтів оцінювали скарги в 3 бали, 50,0 % - 4 бали, 25,0 % - 5

балів і практично повну відсутність нюху 25,0 % пацієнтів. У процесі лікування середньо-арифметична позитивна динаміка відчуття смаку/запаху проявлялась за рахунок значного збільшення частки пацієнтів із оцінкою симптому в 2 бали: до 70,0 % на V3, надалі симптом повністю не зникав, але на V5 оцінювався 100 % пацієнтів у 1 бал.

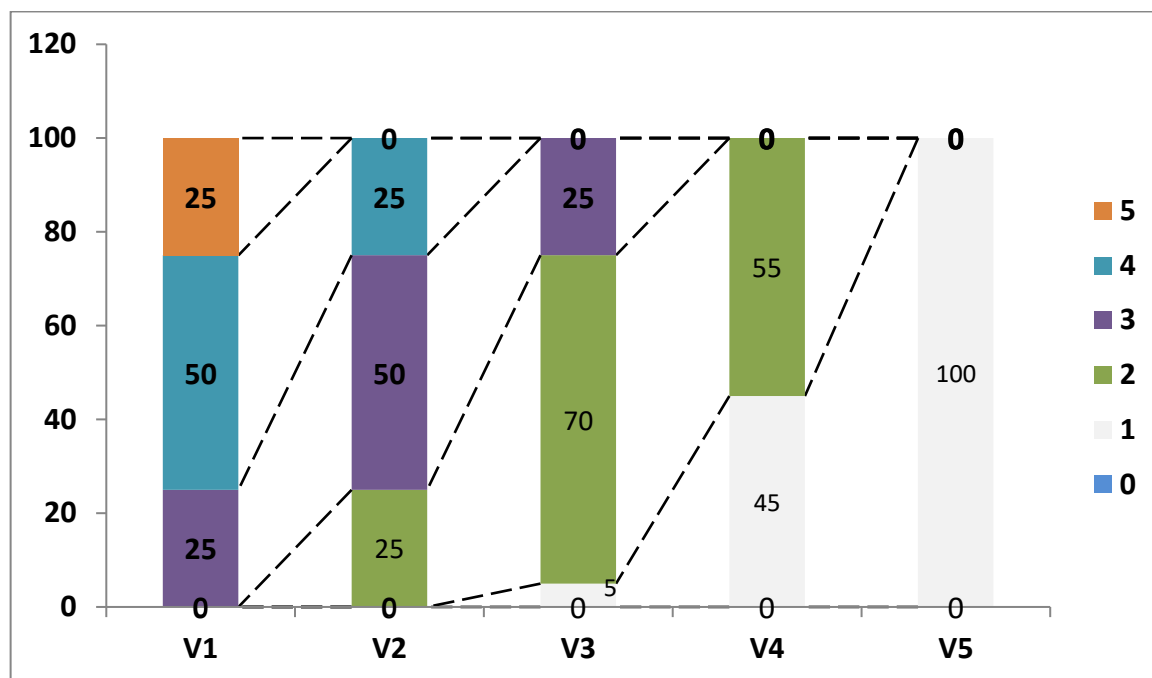


Рис. 3.10. Динаміка “порушення відчуття смак/запаху” в балах (перша група)

При оцінці порушення відчуття смаку/запаху (рис.3.11) на V1 в другій групі 35,0 % пацієнтів оцінювали скарги в 3 бали, 50,0 % в 4 бали, 15,0 % в 5 балів (рис. 3.25). У процесі лікування в другій групі відмічалась більш виразна регресія симптому з тенденцією до повного зникнення симптому. В основному за рахунок збільшення частки пацієнтів із оцінкою симптому в 2 бали - до 70,0 % на V3. Таким чином, у пацієнтів другої групи спостерігалось значна регресія тяжких порушень смаку/запаху – 15 % пацієнтів на V1 і 0 % на V3. У подальшому процесі лікування на V 5 ми бачимо, що симптом оцінювався у 0 балів в 65 % пацієнтів та 35 % відзначили незначну присутність симптому у 1 бал.

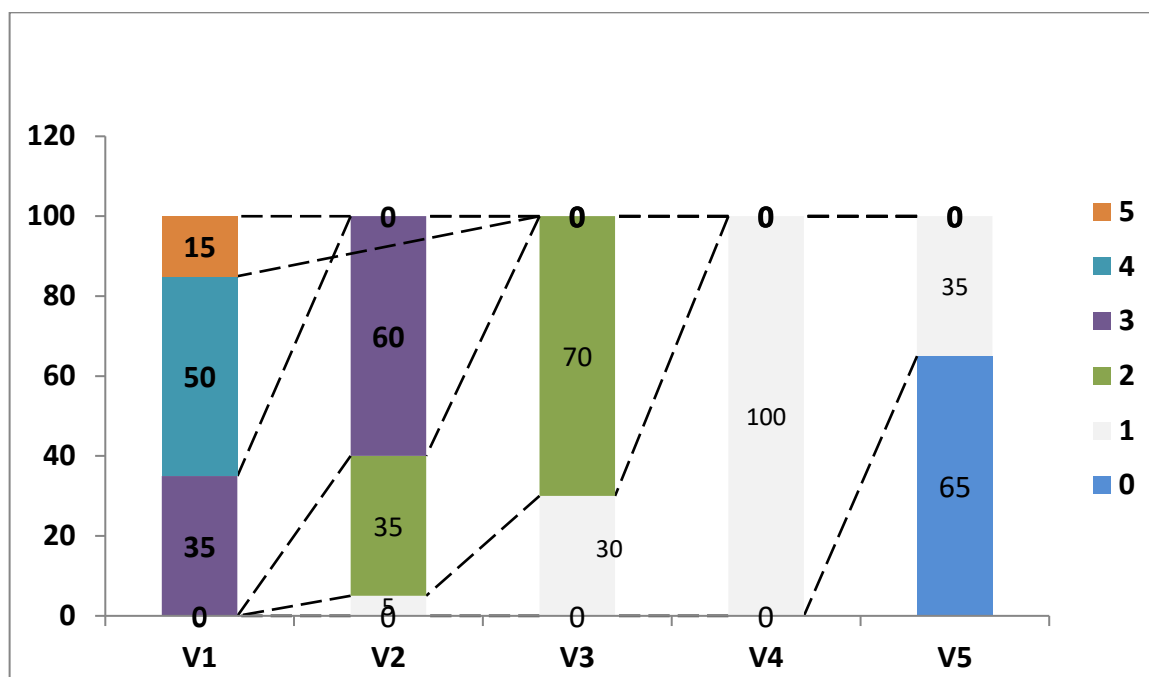


Рис. 3.11. Динаміка “порушення відчуття смаку/запаху” в балах (друга група)

При оцінці симптому “недостатньо тривалий нічний сон” (рис.3.12) на V1 в першій групі 5 % пацієнтів оцінювали проблему зі сном у 5 балів, 60,0 % - у 4 бали. У 35 % порушення сну оцінювалось у 3 бали. (рис. 3.12).

У процесі лікування загальна тенденція середньо-арифметичної позитивної динаміки в першій групі реалізувалась за рахунок значного зменшення частки пацієнтів із оцінкою симптому 4 бали: з 60,0 % на V1 до 5,0 % на V2 і до 0,0 % на V3. Також середньо-арифметична позитивна динаміка проявлялась за рахунок збільшення частки пацієнтів із оцінкою симптому в 2 бали: з 15,0 % на V2 до 85 % на V3 і до 35,0 % на V4. Кількість пацієнтів з недостатньо тривалим нічним сном виразністю 2 бали на V4 становила 35 %, а у один бал 65 %. На V5 виразність симптому була найменшою, але повністю не зникала, пацієнти оцінювали виразність симптому у 2 бали 5%, та 95 % у один бал.

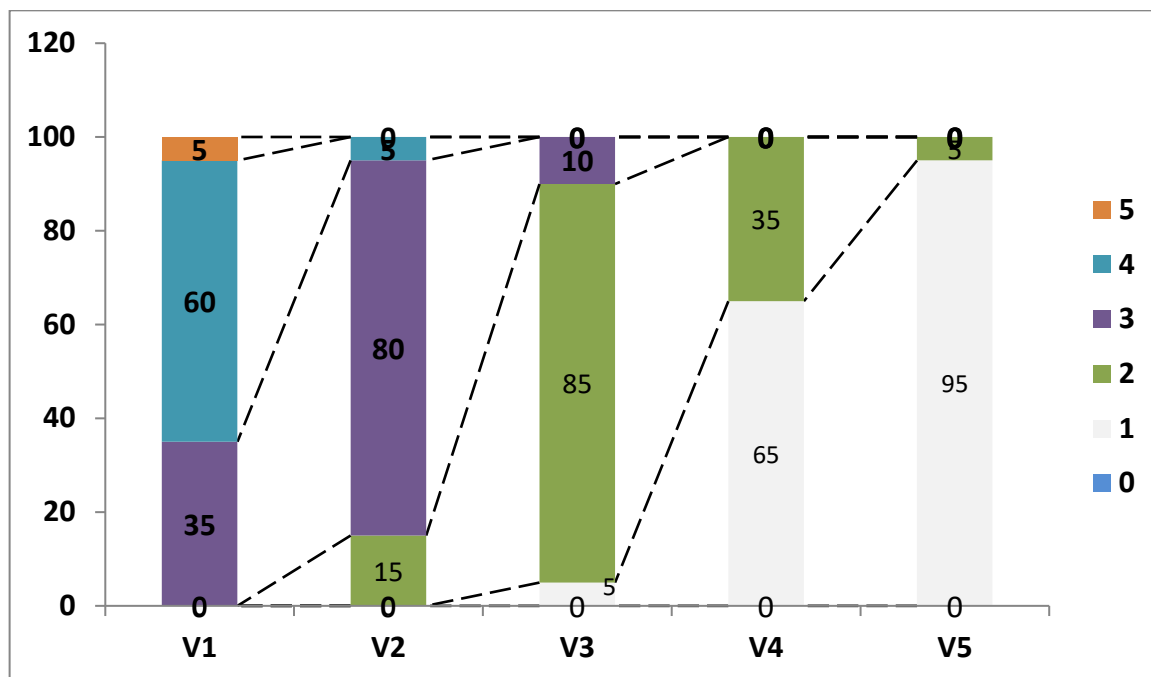


Рис. 3.12. Динаміка “недостатньо тривалий нічний сон” в балах (перша група)

При оцінці ступеню недостатності нічного сну на V1 в другій групі 20 % пацієнтів не мали проблем зі сном, 15 % мали незначні порушення сну, які оцінювались в 1 бал. Ще 26,7 % пацієнтів оцінювали скарги в 2 бали, 28,3 % - в 3 бали, 10 % в 4 бали (рис. 3.13).

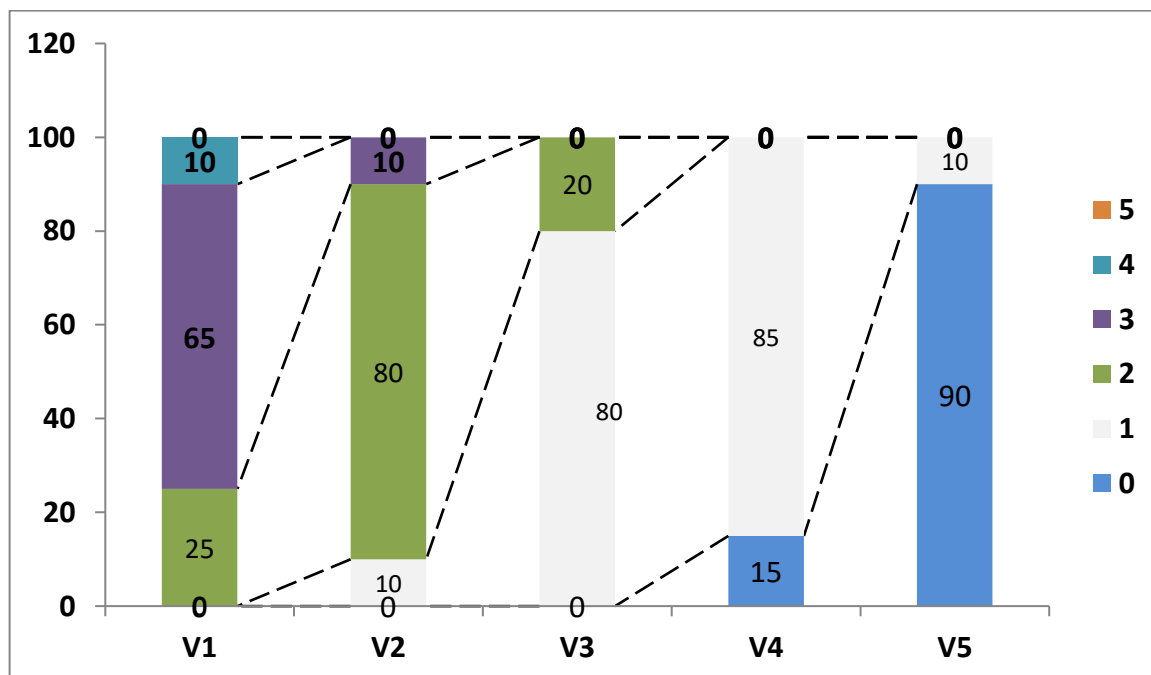


Рис. 3.13. Динаміка “недостатньо тривалий нічний сон” в балах (друга група)

У процесі лікування загальна тенденція середньо-арифметичної позитивної динаміки в другій групі реалізувалась в основному за рахунок зменшення частки пацієнтів із оцінкою симптому в 3 бали: з 65,0 % на V1 до 10,0 % на V2 і до 0,0 % на V3 та не значного зменшення частки пацієнтів із оцінкою симптому в 2 бали: з 25 % на V1 до 20,0 % на V3. Також середньо-арифметична позитивна динаміка проявлялась за рахунок значного збільшення частки пацієнтів із оцінкою в 1 бал: з 10,0 % на V2 до 80,0 % на V3 та 85,0 % на V4. Також у процесі подальшого лікування на V5 симптом порушення сну оцінюється 90 % пацієнтів у 0 балів.

Оцінка зниження працездатності на V1 в першій групі показала, що 5,0 % пацієнтів оцінювали симптом у 5 балів, 55 % мали значні порушення, які оцінювались в 4 бали. Ще 40,0 % пацієнтів оцінювали скарги в 3 бали (рис. 3.14).

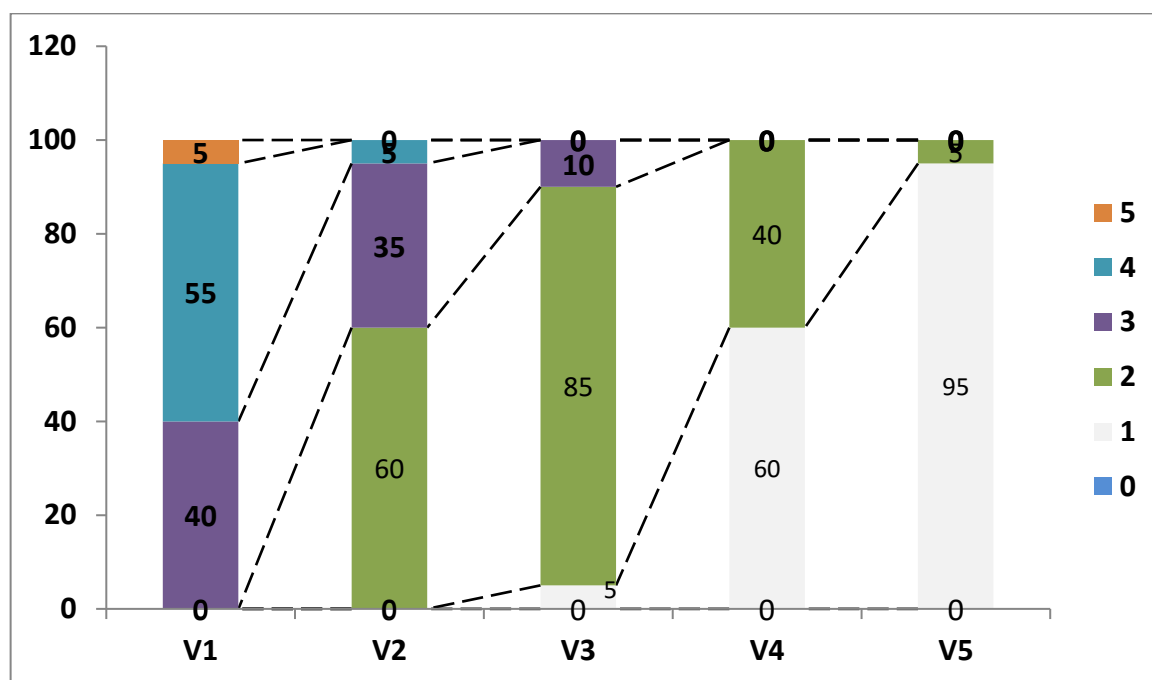


Рис. 3.14. Динаміка “зниження працездатності” в балах (перша група)

У процесі лікування середньо-арифметична позитивна динаміка проявлялась в основному за рахунок значного збільшення частки пацієнтів із оцінкою симптому в 2 бали: з 60,0 % на V2 до 85,0 % на V3. На V4 частка цих пацієнтів зменшилась до 40,0 % за рахунок збільшення частки пацієнтів із оцінкою симптому в 1 бал: з 60,0 % на V4 до 95,0 % на V5.

При оцінці зниження працездатності на V1 в другій групі 20,0% пацієнтів оцінювали скарги в 4 бали, 60,0% в 3 бали, 20,0% в 2 бали. (рис. 3.15).

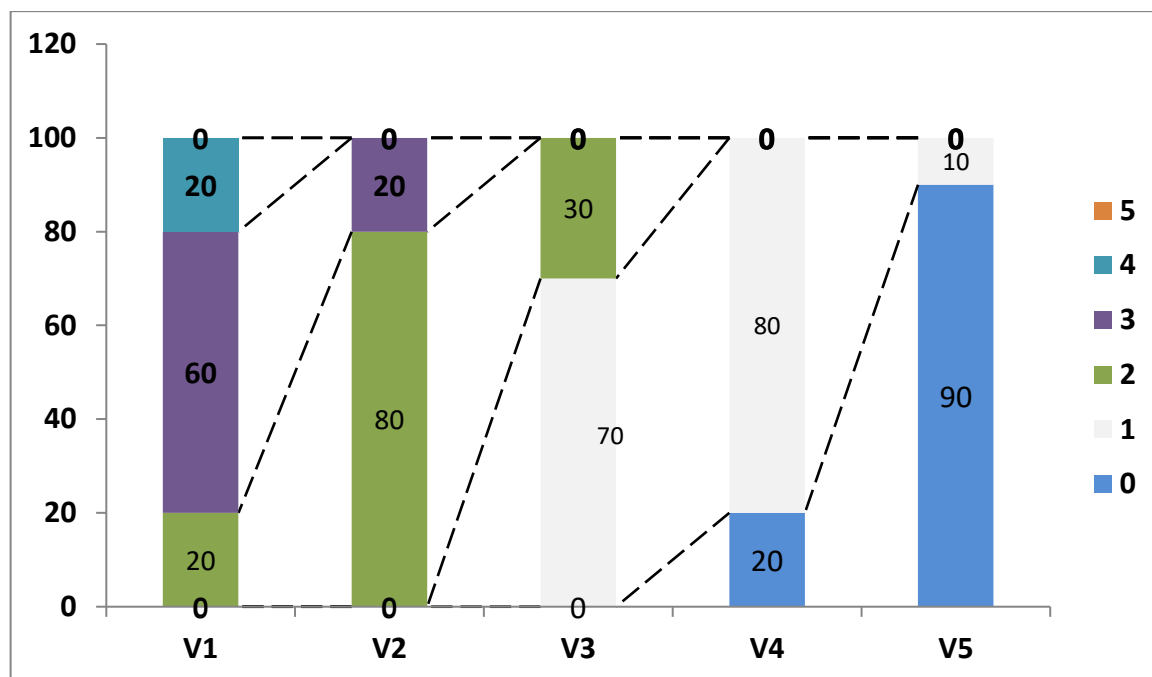


Рис. 3.15. Динаміка зниження працездатності в балах (друга група)

У процесі лікування в другій групі відмічалась більш виразна позитивна динаміка, в основному за рахунок зменшення частки пацієнтів із оцінкою симптомів в 3 бали: з 60,0 % на V1 до 20 % на V2. Надалі після припинення прийому препарату Астмаган на V4 оцінка пацієнтів склала 1 бал-80 % та 0 балів-20 %. На V5 динаміка ще покращилася та склала 90 %-0 балів та 10 %-1 бал.

Таким чином, середньо-арифметична позитивна динаміка покращення якості життя у другій групі пацієнтів, хворих на АР проявлялась за рахунок збільшення частки пацієнтів із оцінкою симптомів в 0 балів (нема проблем) та в 1 бал (“легка проблема”). Збільшення частки таких пацієнтів відбувалось за рахунок зменшення частки пацієнтів із тяжкими симптомами – 4 і 5 балів (“серйозна проблема” і “проблема настільки серйозна, наскільки це можливо”). У першій групі також відмічалась значима регресія вказаних симптомів, з тенденцією до значного покращення, в основному за рахунок збільшення частки пацієнтів із оцінкою симптомів в 1 бал.

Нами проведений аналіз відносної динаміки змін сумарної оцінки балів по SNOT-22 з V1 по V5 у пацієнтів обох груп (рис. 3.16).

При сумарній оцінці балів у пацієнтів обох груп відмічались порівняні по вираженості показники на V1.

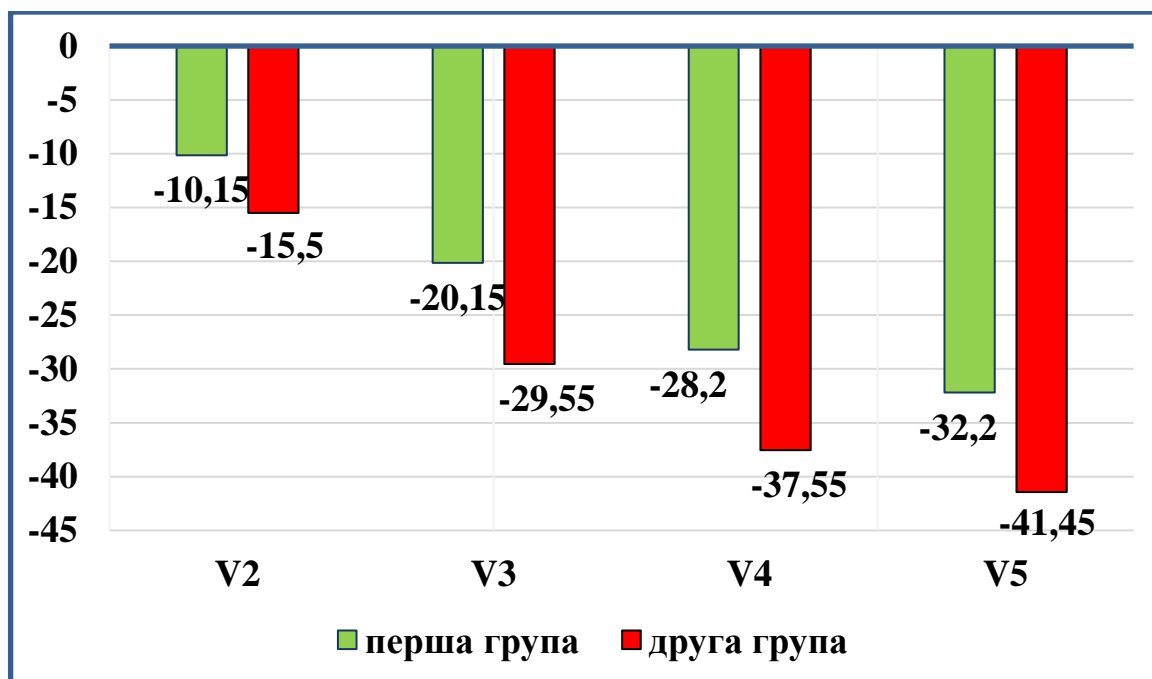


Рис. 3.16. Відносна динаміка змін сумарної оцінки балів по SNOT-22

У процесі лікування відзначається регресія сумарної оцінки балів у пацієнтів першої групи на 10,15 бала у V2, на 20,15 бала у V3, на 28,2 бала у V4 та на 32,2 бала у V5.

У пацієнтів другої групи просліджується більш виразна регресія сумарної оцінки Snot-22 на 15,5 бала у V2, на 29,55 бала у V3, на 37,55 бала у V4 та на 41,45 бала у V5.

Для оцінки достовірності визначених відмінностей між візитами, проведений статистичний контрастний аналіз. Використовувались рівні фактора час (рівень: візит 1 – референтний). Результати статистичної оцінки у пацієнтів основної групи представлені у таблиці 3.21. За результатами аналізу в основній групі спостерігається статистично достовірною зміною виразності симптомів зниження якості життя у пацієнтів із АР на V3.

Таблиця 3.21.

**Результати контрастного аналізу для «назальних»
симптомів в першій групі**

Показник	Рівень	Статистика критерію	Стандартна похибка	p-знач.
Порушення відчуття смаку/запаху	V 1 – V 2	1,000	0,725	0,000
	V 1 – V 3	1,800	0,410	0,000
	V 2 – V 3	0,800	0,410	0,000
	V 4 – V 3	-0,650	0,489	0,000
	V 5 - V 4	-0,550	0,510	0,000
Недостатньо тривалий нічний сон	V 1 – V 2	0,800	0,410	0,000
	V 1 – V 3	1,650	0,587	0,000
	V 2 – V 3	0,850	0,489	0,000
	V 4 – V 3	-0,700	0,470	0,000
	V 5 - V 4	-0,300	0,470	0,010
Зниження працездатності	V 1 – V 2	0,950	0,223	0,000
	V 1 – V 3	1,600	0,502	0,000
	V 2 – V 3	0,650	0,489	0,000
	V 4 – V 3	-0,650	0,489	0,000
	V 5 - V 4	-0,350	0,489	0,004
SNOT-22 сума	V 1 – V 2	10,150	1,725	0,000
	V 1 – V 3	20,150	2,300	0,000
	V 2 – V 3	10,000	1,589	0,000
	V 4 – V 3	-8,050	1,669	0,000
	V 5 - V 4	-4,000	1,076	0,000

По таких показниках як «сумарна оцінка SNOT-22» спостерігаються динамічні зміни на кожному візиті.

Аналогічний контрастний аналіз проведений і в другій групі (табл. 3.22). За результатами аналізу в контрольній групі спостерігаються статистично достовірні зміна у виразності порушення сну, втомлюваності та суми SNOT-22 на V3.

Таблиця 3.22.

**Результати контрастного аналізу для «назальних»
симптомів в другій групі**

Показник	Рівень	Статистика критерію	Стандартна похибка	p-знач
Порушення відчуття смаку/запаху	V 1 – V 2	1,200	0,833	0,000
	V 1 – V 3	2,050	0,604	0,000
	V 2 – V 3	0,850	0,489	0,000
	V 4 – V 3	-0,700	0,470	0,000
	V 5 - V 4	-0,650	0,489	0,000
Недостатньо тривалий нічний сон	V 1 – V 2	0,850	0,366	0,000
	V 1 – V 3	1,650	0,489	0,000
	V 2 – V 3	0,800	0,410	0,000
	V 4 – V 3	-0,350	0,489	0,000
	V 5 - V 4	-0,750	0,444	0,000
Зниження працездатності	V 1 – V 2	0,800	0,410	0,000
	V 1 – V 3	1,700	0,470	0,000
	V 2 – V 3	0,900	0,307	0,000
	V 4 – V 3	-0,500	0,512	0,000
	V 5 - V 4	-0,700	0,470	0,000
SNOT-22 сума	V 1 – V 2	15,500	2,483	0,000
	V 1 – V 3	29,550	5,355	0,000
	V 2 – V 3	14,050	3,619	0,000
	V 4 – V 3	-8,000	2,176	0,000
	V 5 - V 4	-3,450	0,887	0,000

Відмічається позитивна динаміка симптомів у пацієнтів обох груп дослідження, однак із проведених розрахунків контрастного аналізу можна зробити висновок, що в другій групі спостерігається більш виразна регресія симптомів, які впливають на якість життя хворих на АР.

Таким чином, пацієнти в другій групі продемонстрували клінічно значиме зменшення виразності симптомів, які відображають порушення якості симптомів, що впливають на якість життя вже на V3. У подальшому на V4 та V5 ми бачимо, що у першій групі динаміка покращення якості життя не така виразна як у другій групі. З цього можна зробити висновок, що навіть після припинення прийому препарату Астмаган після V3, якість життя пацієнтів продовжує покращуватися, а провідні симптоми майже зникають на V4.

Висновки до Розділу 3

1. Як відомо, алергічний риніт, особливо тяжкого перебігу, значно впливає на якість життя пацієнтів. Фармакотерапія значно покращує стан хворого, а систематичне лікування дозволяє контролювати перебіг захворювання. Як відомо, ефективність консервативного лікування АР оцінюється через вплив на типові симптоми, а також на показники якості життя. Основними критеріями якості життя у вказаних пацієнтів є здатність відчувати смаки/запахи, достатній нічний сон і не порушена працездатність.

2. Показано, що застосування імуномодулятора Астмаган на додаток до базової терапії АР має доведений вплив на показники якості життя. Пацієнти другої групи продемонстрували клінічно значиме покращення смаку/нюху, нічного сну та працездатності на V2 та V3. У пацієнтів першої групи на V4 не відмічалось клінічно значимих динамічних змін основних показників ЯЖ. Оцінка впливу на ЯЖ проводиться не тільки через оцінку певних «кластерів» чи областей інтересів, а і через підрахунок загального балу SNOT-22. Встановлено, що мінімально важлива зміна для пацієнта з АР становить 9 балів. Показана значима, більше як 9 балів, регресія

динаміки сумарного показника ЯЖ пацієнтів основної групи на V3 порівняно із пацієнтами контрольної групи.

3. Середньо-арифметична позитивна динаміка покращення показників якості життя проявлялась за рахунок збільшення частки пацієнтів із оцінкою симптомів в 1 бал (проблеми майже немає) та 2 бали (незначна проблема). Особливо значне покращення відмічено між V4 та V3 серед осіб другої групи. Серед цих пацієнтів значна кількість взагалі не мала симптоматики АР на V4 та V5. Тобто цей результат був стабільний. Збільшення частки таких пацієнтів відбувалось за рахунок зменшення частки пацієнтів із тяжкими симптомами в 3 і 4 бали (значна проблема і серйозна проблема). У першій групі також відмічалась значима регресія вказаних симптомів між V4 та V3, з незначною тенденцією до незначного покращення, в основному за рахунок збільшення частки пацієнтів із оцінкою симптому в 1 бали за рахунок незначного зменшення частки пацієнтів із оцінкою симптомів 3 бали.

4. Показано, що додаткове призначення Астмагана забезпечило статистично значиму відмінність по динаміці таких симптомів, як порушення відчуття смаку/запаху, нічного сну, зниження працездатності та загального балу SNOT-22 на V 4 і V 3 порівняно з V 1 ($p < 0,05$), а також між V4 та V3 Достовірну різницю в регресії симптомів, що оцінювались, можна пояснити ефективністю додаткового призначення препарату Астмаган, який здатний впливати на патофізіологічні особливості, які характеризують ендотип цілорічного персистуючого алергічного риніту.

5. Згідно дизайну дослідження, пацієнтам проведений порівняльний аналіз, який не передбачав проведення «плацебо» контролю. Порівняльна оцінка схем лікування проводилось з базовою терапією АР згідно рекомендацій, які передбачають використання іригаційної терапії, антигістамінного препарату і топічного кортикостероїда. Ефективність впливу базового лікування можна вважати співставимим у досліджуваних групах. Тому різницю в результатах лікування можна пояснити клінічною ефективністю Астмагану, оскільки групові характеристики були співставимі.

6. Використання препарату Астмаган додатково до базової терапії пацієнтам, хворим на АР сприяє достовірному покращенню показників ЯЖ порівняно із пацієнтами контрольної групи.

Матеріали розділу представлені в:

1. Bohdanov VK, Pukhlyk S, Makarova M, Poliakova S, Bohdanov K. Assessing serum cytokine and immunoglobulin levels in patients with allergic rhinitis and allergic rhinoconjunctivitis before and after treatment supplemented with macromycetes. *J.ophthalmol. (Ukraine)* [Internet]. 2023 Nov. 1 [cited 2024 Jan. 8]
2. Bohdanov, V. and Gushcha, S. 2024. Study of the effect of a drug from the macromycetes *Ganoderma lucidum* on the phagocytic activity of peripheral blood neutrophils in patients with year-round allergic rhinitis. *Journal of Education, Health and Sport*. 62, (Feb. 2024), 76–86. DOI:<https://doi.org/10.12775/JEHS.2024.62.005>.
3. Пухлік СМ, Богданов ВК. Визначення впливу імуномодуляторів на імунні показники у хворих на цілорічний алергічний риніт. *Оториноларингологія*. 2023;(5-6):52-9. <https://repo.odmu.edu.ua/xmlui/handle/123456789/14338>

РОЗДІЛ 4

ІМУНОЛОГІЧНЕ ДОСЛІДЖУВАННЯ ХВОРИХ НА АР ОБОХ ГРУП В ДИНАМІЦІ

При дослідженні лейкоцитарного статусу виявлено, що кількість лімфоцитів ($43,3 \pm 2,3$) % та еозинофілів ($9,6 \pm 0,6$) % у периферичній крові хворих на алергічний риніт достовірно вища, ніж у здорових осіб, відповідно ($33,9 \pm 3,2$) % та ($2,3 \pm 0,5$) %, $p < 0,01$). Пошкоджуюча дія еозинофілів забезпечується за рахунок їх білків: еозинофільного катіонного протеїну, головного основного протеїну, еозинофільної пероксидази та еозинофільного нейротоксину. Ці субстанції сприяють посиленню судинної проникності та виходу плазмових білків, забезпечуючи субепітеліальне еозинофільне запалення [114].

Аналіз стану клітинного та гуморального імунітету у пацієнтів з АР, виявив суттєві відхилення від значень показників контрольної групи. Так, у всіх хворих відзначалося збільшення відносної кількості CD 19⁺ – В-лімфоцитів ($p < 0,01$), зниження CD 8⁺ -цитотоксичних лімфоцитів ($p < 0,01$) та CD 16⁺ –лімфоцитів – кілерів ($p < 0,01$), порівняно з контрольною групою. При цьому значних відмінностей у кількості CD 3⁺ і CD 4⁺ у порівнянні з показниками здорових осіб не відзначалося. Даний факт, ймовірно, можна пояснити наявністю дисбалансу між субпопуляціями Т-хелперів 1 типу у бік домінування Т-хелперів другого типу і, відповідно, активації CD 19⁺ на тлі супресії Th1-лімфоцитів та активованих ними CD 8⁺. Було відзначено достовірне підвищення імунорегуляторного індексу у пацієнтів з АР майже вдвічі $5,05 \pm 0,04$ порівняно з контрольною групою $2,98 \pm 0,05$, $p < 0,05$.

Імунологічні показники, отримані при обстеженні хворих на АР, та практично здорових осіб контрольної групи представлені в таблиці 4.1.

Таблиця 4.1.

Імунологічні показники у здорових осіб (перша група) та хворих на АР до лікування ($M \pm m$)

Показники відносні та абсолютні величини (% і г/л)	Рівень значущості	Здорові особи (контроль) n=20	Хворі на АР n=40
Лейкоцити г/л		4,92±0,43	5,1±0,78
Лімфоцити %	p<0,05	33,9±3,2	43,3±2,3
Лімфоцити г/л	p<0,05	1,69±0,24	2,13±0,35
Еозінофіли %	p<0,01	2,3±0,5	9,6±0,6
Т-лімфоцити CD 3 ⁺ , %		62,3±3,2	58,1±4,1
Т-лімфоцити CD 3 ⁺ , г/л	p<0,05	1,05±0,04	1,18±0,08
Т-хелпери CD 4 ⁺ , %		44,2±2,9	46,7±4,6
Т-хелпери CD 4 ⁺ , г/л		0,71±0,12	0,96±0,23
Т-цитотоксичні CD 8 ⁺ , %	p<0,05	15,3±1,2	8,9±0,7
Т-цитотоксичні CD 8 ⁺ г/л	p<0,05	0,25±0,04	0,19±0,03
Імунорегуляторний індекс CD 4 ⁺ /CD 8 ⁺	p<0,05	2,98±0,05	5,05±0,04
Кілери CD 16 %	p<0,01	15,5±0,6	9,4±0,9
Кілери CD 16 г/л	p<0,01	0,27±0,03	0,18±0,04
В-клітини CD 19 ⁺ %	p<0,05	12,2±2,9	18,5±1,8
В-клітини CD 19 ⁺ г/л	p<0,01	0,19±0,05	0,38±0,03
CD 25 ⁺ -рецептор ІЛ-2 %	p<0,05	20,3±2,4	28,4±2,1
CD 25 ⁺ -рецептор ІЛ-2 г/л		0,34±0,05	0,58±0,08

Первинний механізм супресорної активності Т-лімфоцитів є деструкцією метаболічної активності. Одним з рецепторів ІЛ-2 на лімфоцитах периферичної крові є CD25⁺, рецептор ранньої активації. Кількість рецепторів до ІЛ-2 (CD25⁺), експресованих на Т-лімфоцитах хелперах першого типу, свідчить про їх

функціональний стан. За гіперактивних синдромів кількість цих клітин зростає (гострі та хронічні лімфолейкози, тимома, відторгнення трансплантата), крім того, їх підвищення може свідчити про ранню стадію запального процесу. Зниження кількості цих клітин може спостерігатися за вроджених імунодефіцитів, аутоімунних процесів, ВІЛ-інфекції, грибкових і бактеріальних інфекцій, іонізуючої радіації, старіння, отруєння важкими металами [115]. CD25⁺-активовані Т-лімфоцити стимулюють антитілоутворення і цитотоксичність. Цей показник відображає здатність лімфоцитів до проліферації та диференціювання, характеризує функціональний стан активованих Т-лімфоцитів [116]. Регуляторні Т-клітини відіграють істотну роль у підтримці імунного гомеостазу. Вони можуть пригнічувати активацію, проліферацію та ефektorні функції широкого кола імунокомпетентних клітин, включно з CD4⁺, CD8⁺, В-лімфоцитами та антигенпрезентуючими клітинами [117]. Вивчення відсоткових показників молекулярного маркера CD 25⁺ (показник активації ІЛ-2) (15,2±1,9) % показало, що його значення достовірно знижено порівняно з контрольною групою осіб (22,3±3,4; p<0,05). У хворих на АР, що були обстежені до проведення лікування, були виявлені статистично значущі зміни імуноглобулінового профілю крові порівняно з контрольною групою (табл 4.2).

Таблиця 4.2.

Вміст імуноглобулінів А, М, G та E у сироватці крові здорових осіб (перша група) та хворих на алергічний риніт (АР) (M±m)

Показники	Рівень значущості	Здорові особи (контроль) n=20	Хворі на АР n=40
Ig A, мг/мл	p<0,05	1,56±0,23	3,08±0,29
Ig M, мг/мл	p<0,05	1,11±0,2	2,58±0,3
Ig G, мг/мл	p>0,05	14,3±2,4	16,7±3,4
Ig E, пг/мл	p<0,01	115,1±6,3	284,5±18,5

Показники IgM у хворих на АР до лікування – (2,58±0,3) мг/мл, були збільшені вдвічі порівняно з контрольною групою осіб ((1,11±0,2) мг/мл, p<0,01). Надмірна кількість IgM вважається несприятливим фактором, оскільки може призводити до

надмірної активації системи комплементу та індукції комплементоопосередкованого цитолізу. Кількість загального IgE у обстежених пацієнтів була підвищена втричі ($284,5 \pm 18,5$) пг/мл порівняно з контрольною групою ($(115,1 \pm 6,3)$ пг/мл, $p < 0,01$). Таким чином, гіперімуноглобулінемія Ig E характерна для хворих на АР. Синтез Ig E є Т-залежний процес. Основним інтерлейкіном, що бере участь у перемиканні плазматичних клітин із синтезу Ig M на Ig E, є ІЛ-4 (продукт Т-хелперів другого типу). Крім дії ІЛ-4, необхідний прямий контакт між плазматичною клітиною та Т-хелпером 2-го типу, що полягає у взаємодії молекул CD 40⁺ CD 40^L.

Крім ІЛ-4, Т-хелпери 2-го типу виробляють також ІЛ-3, ІЛ-5, ІЛ-10. ІЛ-3 та ІЛ-5, необхідні для розвитку та активації опасистих клітин та еозинофілів, що у свою чергу забезпечують реалізацію патохімічної та патофізіологічної стадій алергічної реакції [118]. При цьому γ -інтерферон, що продукується Т-хелперами першого типу, пригнічує синтез Ig E та сприяє синтезу Ig G (тобто γ -ІФН та ІЛ-4 діють як антогоністи). Підтримка синтезу Ig E також залежить від дії інших інтерлейкінів (зокрема, ІЛ-4, ІЛ-6).

Також у обстежених хворих було значно збільшено рівень Ig A. У контрольній групі цей показник становив – $(1,56 \pm 0,23)$ мг/мл, а у пацієнтів із АР – $(3,19 \pm 0,34)$ мг/мл, ($p < 0,01$). Рівень Ig G не показав достовірних змін, порівняно з контрольною групою.

Як відомо, одну з ключових ролей у реалізації алергічного запалення грає дисбаланс цитокінів, що продукуються Т-хелперами 1-го типу (Th1) і Т-хелперами другого типу (Th2) і, як результат гіперактивація Th2 імунної відповіді з продукцією імуноглобулінів класу E і G. виробляються в дуже малих концентраціях (5-10 нг на клітину) і, по суті, є медіаторами міжклітинної взаємодії та формують систему ініціюючих, ампліфікуючих та супресорних сигналів, що призводить до формування фізіологічних та патологічних реакцій організму. Різні цитокіни здатні впливати на ті самі клітини-мішені, їх ефекти можуть дублюватися. Дослідження цитокінового статусу пацієнтів з алергічними ринітами до лікування виявило збільшення рівня цитокінів із прозапальною активністю у сироватці крові (табл. 4.3).

Таблиця 4.3.

Вміст прозапальних та протизапальних цитокінів у сироватці крові здорових осіб (перша група) та хворих на алергічний риніт (АР) ($M \pm m$)

Показники, пг/мл	Рівень значущості	Здорові особи (контроль) n=20	Хворі на АР n=40
ІЛ-2	p<0,01	29,8±3,6	18,7±3,9
ІЛ-4	p<0,01	22,4±4,4	80,4±7,9
ІЛ-10	p<0,01	6,5±1,5	27,1 ±2,2
ІФН-γ	p<0,01	38,5±4,3	15,9±5,1

Аналіз отриманих результатів показав, що у хворих на АР рівень ІЛ-4 у сироватці крові перевищував у кілька разів показники в контрольній групі ((22,4±4,4) пг/мл). Як відомо, саме ІЛ-4 (В-клітинний стимулюючий фактор) є одним із провідних цитокінів у розвитку алергічного запалення та синтезується активованими клітинами Th2 типу. Його основна функція полягає у перемиканні синтезу імуноглобуліну IgG1 на синтез IgG4 IgE [Vachaeer 2000]. Утворений Th2-лімфоцитами ІЛ-4, здатний гальмувати продукцію ІФН-γ Т-клітинами, і тим самим ще більшою мірою зміщує диференціювання клітин-попередників Th2-ліфоцитів, які додатково секретують ІЛ-2.

Під час вивчення показників фагоцитарної активності нейтрофілів було показано, що існує статистично значуще пригнічення реакцій фагоцитарних у обстежених хворих АР порівняно з контрольною групою (табл. 4.4). Зниження фагоцитарного числа (ФЧ) на 39 %, (p=0,0001) і фагоцитарного індексу (ФІ) на 42 %, (p=0,0001) у хворих на АР, порівняно з контрольною групою здорових осіб, може свідчити про значну алергізацію організму, яка може призводити до виснаження резервних можливостей нейтрофілів периферичної крові.

Таблиця 4.4.

Показники фагоцитарної активності (ФА) у здорових осіб (перша група) та хворих на алергічний риніт (АР) (M±m)

Показники ФА	Рівень значущості	Здорові особи (контроль) n=20	Хворі на АР n=40
ФІ %	p<0,05	57,5±5,6	35,4±3,2
ФЧ ум.од.	p<0,05	3,8±0,06	2,1±0,07

Таким чином, імунний статус хворих на АР до лікування характеризується активацією гуморальної ланки імунної відповіді зі збільшенням CD 19⁺-клітин у периферичній крові та концентрації цитокінів-регуляторів Th-2-відповіді (ІЛ-4 та ІЛ-10) у сироватці крові. На цьому фоні спостерігається зниження функціональної активності Th1-клітин (визначеної зниженням продукції ІФН-γ), а також активованих ними CD 8⁺ лімфоцитів. Це поєднується зі зміною вмісту прозапальних цитокінів (ІЛ-2 та ІФН-γ) у сироватці крові, що беруть участь поряд з іншими факторами в процесі дегрануляції опасистих клітин та секреції медіаторів, що підтримують алергічне запалення.

Проведені дослідження показали, що алергічний риніт розвивається за участю та взаємодією практично всіх імунокомпетентних клітин та їх медіаторів. Наведені дані говорять про необхідність подальшого вивчення сутності алергічного запалення для вироблення обґрунтованого підходу до використання існуючих методів лікування та пошуку нових фармакологічних препаратів. Оскільки АР відносяться до імунозалежних захворювань і за соціальною значущістю посідають одне з перших місць серед ЛОР-захворювань, можливість застосування нових препаратів у тактиці лікування дуже важлива.

Згідно з офіційними вимогами ВООЗ, лікування алергічних захворювань повинно включати фармакотерапію, елімінаційну терапію та алергенспецифічну терапію. Фармакологічна терапія дає можливість контролювати перебіг алергічних захворювань та зберігати повноцінну фізичну та соціальну активність. Але

медикаментозна терапія діє лише на окремі ланки патогенезу, не попереджаючи прогресування алергічного захворювання. Новий препарат Астмаган є ліофілізованим порошком біомаси макроміцетів Трутовника (*Ganoderma lucidum* і *Ganoderma applanatum*), сприяє виведенню токсичних речовин з організму та нормалізації функціонування дихальних шляхів. Додавання до схеми комплексної терапії АР препарату Астмаган, який містить біологічно активні речовини, сприяло поліпшенню як суб'єктивної, так і об'єктивної симптоматики у обстежених хворих. Однак такі дослідження не знайшли у сучасній літературі достатнього відображення. У таблиці 4.5 представлені імунологічні показники хворих на АР у динаміці лікування із застосуванням нового препарату Астмаган.

Таблиця 4.5.

Динаміка імунологічних показників хворих на алергічний риніт (АР), до та після проведеного лікування, (M±m)

Показники відносні та абсолютні величини (% і г/л)	Здорові особи (контроль) n=20	Хворі на АР (базисна терапія) n=20		Хворі на АР (базисна терапія + Астмаган) n=20	
		до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Лейкоцити г/л	4,92±0,43	5,08±0,51	5,1±0,7	5,2±0,48	4,9±0,78
Лімфоцити %	30,9±3,2	41,1±4,4	39,4±2,8	43,4±3,4	37,2±2,1
Лімфоцити г/л	1,54±0,24	1,99±0,27	2,04±0,13	2,15±0,34	1,84±0,07
Еозінофіли %	2,3±0,5	9,4±0,6	4,5±0,4	9,8±0,5	3,1±0,3
Т-лімфоцити CD3 ⁺ , %	62,3±3,2	59,6±4,4	61,7±5,9	58,5±3,8	60,3±4,4
Т-лімфоцити CD3 ⁺ , г/л	0,93±0,04	1,16±0,04	1,19±0,1	1,21±0,06	1,13±0,08
Т-хелпери CD 4 ⁺ , %	44,2±2,9	46,3±4,7	45,4±3,8	45,8±4,5	43,2±5,1
Т-хелпери CD 4 ⁺ , г/л	0,71±0,12	0,92±0,24	0,91±0,23	0,98±0,26	0,75±0,07
Т-цитотоксичні CD 8 ⁺ %	15,3±1,2	8,7±0,63	14,1±2,1	8,9±0,8	15,4±1,9

Продовження табл 4.5

Т-цитотоксичні CD 8 ⁺ г/л	0,25±0,04	0,19±0,02	0,27±0,08	0,18±0,04	0,27±0,07
Імунорегуляторний індекс CD 4 ⁺ /CD 8 ⁺	3,04±0,05	4,99±0,12	3,22±0,2	5,11±0,24	2,96±0,7
Кілери CD 16 ⁺ %	15,5±0,6	9,5±1,1	10,8±1,1	9,3±0,77	14,6±0,8
Кілери CD 16 ⁺ г/л	0,27±0,03	0,18±0,04	0,21±0,03	0,19±0,03	0,26±0,04
В-клітини CD 19 ⁺ %	12,2±2,9	17,9±2,1	15,4±2,4	18,8±1,7	13,2±2,1
В-клітини CD 19 ⁺ г/л	0,19±0,05	0,36±0,05	0,28±0,03	0,39±0,03	0,23±0,02
CD 25 ⁺ - рецептор ІЛ-2 %	20,3±2,4	28,4±2,1	24,7±1,9	28,2±2,8	21,1±1,3
CD 25 ⁺ -рецептор ІЛ2 г/л	0,34±0,05	0,58±0,08	0,49±0,02	0,6±0,07	0,39±0,03

Слід зазначити, що після базового лікування відзначається поліпшення стану імунологічної реактивності організму. Достовірно знижується кількість еозинофілів – з (9,4±0,6) % до (4,5±0,4) % та імунорегуляторний індекс – 4,99±0,12 до 3,22±0,2 (p<0,05). Крім цього достовірно підвищуються відсоткові та абсолютні показники вмісту Т-цитотоксичних лімфоцитів CD 8⁺ з (8,7±0,63) % до (14,1±2,1) % та з (0,19±0,02) г/л до (0,27± 0,08) г/л, p<0,05); збільшується абсолютна кількість натуральних кілерів CD 16⁺ (з (0,18±0,04) г/л до (0,21±0,03) г/л, p<0,05).

При додаванні до базового лікування препарату Астмаган сприятливі ефекти збільшуються. Достовірно підвищуються та досягають норми відсоткові та абсолютні показники вмісту Т-цитотоксичних лімфоцитів CD 8⁺ з (8,9±0,8) % до (15,4±1,9) % та з (0,18±0,04) г/л до (0,27 ±0,07) г/л, p<0,05). Збільшується і досягає норми процентна та абсолютна кількість натуральних кілерів CD 16⁺ з (9,3±0,77) % до (14,6±0,8) % та з (0,19±0,03) г/л до (0,26±0,04) г/л, p<0,05). Крім цього, статистично значуще зменшується експресія маркера CD25-рецептора ІЛ-2 на лімфоцитах обстежуваних хворих з (28,2±2,8) % до (21,1±1,3) %, p<0,05).

Слід зазначити нормалізацію показників системи гуморального імунітету. Відсотковий вміст CD 19 після терапії з застосуванням Астмагану знижується з $(18,8 \pm 1,7) \%$ до $(13,2 \pm 2,1) \%$ (досягає нормативного значення $(12,2 \pm 2,9) \%$, $p < 0,05$).

Після лікування з Астмаганом відбувається поліпшення показників імуноглобулінів всіх класів (табл 4.6). Так, Ig G досягають нормативних значень (після лікування Астмаганом – $(14,3 \pm 1,6)$ мг/мл, (у нормі – $(14,3 \pm 2,4)$ мг/мл)). Спостерігається значне достовірне зниження (на 29 %) Ig E – з $(278,5 \pm 21,3)$ пг/мл до $(199,4 \pm 13,6)$ пг/мл $p < 0,05$. Внаслідок проведеної терапії відзначається зменшення кількості Ig M (на 34 %) та Ig A (на 33 %) у сироватці крові пацієнтів порівняно з даними до початку лікування. Слід зазначити, що це показники (Ig E, Ig M, Ig A) після лікування стабілізуються, але не досягають нормативних значень (табл. 4.6).

Таблиця 4.6.

Динаміка вмісту імуноглобулінів А, М, G та E в сироватці крові хворих на алергічний риніт (АР), до та після проведеного лікування, ($M \pm m$)

Показники	Здорові особи (контроль)	Хворі на АР (базисна терапія)		Хворі на АР (базисна терапія + Астмаган)	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Ig A, мг/мл	$1,56 \pm 0,23$	$3,05 \pm 0,28$	$2,62 \pm 0,45$	$3,19 \pm 0,34$	$2,41 \pm 0,22$
Ig M, мг/мл	$1,11 \pm 0,2$	$2,6 \pm 0,33$	$2,11 \pm 0,25$	$2,54 \pm 0,26$	$1,68 \pm 0,16$
Ig G, мг/мл	$14,3 \pm 2,4$	$16,5 \pm 2,8$	$15,7 \pm 2,3$	$16,9 \pm 3,7$	$14,3 \pm 1,6$
Ig E, пг/мл	$115,1 \pm 6,3$	$289,3 \pm 16,5$	$251,4 \pm 13,6$	$278,5 \pm 21,3$	$199,4 \pm 13,6$

Виходячи з вище наведених отриманих нами даних, можна вважати патогенетично обґрунтованим та клінічно перспективним включення імуноактивного препарату Астмаган у комплекс лікування хворих на АР.

Вивчення цитокинового профілю хворих на АР, які отримували базову терапію та базову терапію посилену Астмаганом, показало, що в результаті лікування відбувається нормалізація активації молекулярного маркера CD 25⁺ (альфа ланцюг

рецептора ІЛ-2) та збільшення кількості ІЛ-2 у сироватці крові. Оскільки багато цитокінів реалізують свої функції після зв'язування зі специфічними мембрано-асоційованими або розчинними рецепторами, які є регуляторами їхньої активності, внаслідок нормалізації активації молекулярного маркера CD 25⁺ може відбуватися зв'язування ІЛ-2 та інгібування надлишкової активації Т-лімфоцитів. Дослідження рівня молекулярного маркера активації CD 25⁺ у хворих на АР до та після проведеного лікування показало нормалізацію активності маркера активації ІЛ-2 в результаті лікування. Слід зазначити, що у пацієнтів, які отримували базову терапію та Астмаган, відсотковий вміст маркера активації CD 25⁺ зменшився з (28,2±2,8) %, до норми після проведеного лікування – (21,1±1,3) % (У контрольній групі – (20,3 ± 2,4) %. У групі хворих, які отримували тільки базову терапію, показник також знижувався (з (28,4±2,1) % до (24,7±1,9) %), але статистично не значуще і не досягав рівня норми.

Значний підйом концентрації ІЛ-10 у сироватці крові хворих на АР є непрямим свідченням зміни спрямованості імунної відповіді у бік активації Th2-лімфоцитів. Підвищення експресії ІЛ-4 у хворих на АР, призводить до інфільтрації слизової носа Th2-лімфоцитами та еозинофілами, збільшення продукції ІgЕ та ІgG. Крім того, що ІЛ-4 інгібує продукцію ІФН-γ, він здатний інгібувати продукцію макрофагами протизапальних цитокінів та хемокінів, синтез яких індукується та стимулюється ІФН-γ. Таким чином, наявність високого рівня сироваткового ІgЕ, а також еозинофілії може вказувати на гіперреактивність системи ІgЕ та підвищену продукцію ІЛ-4. ІФН-γ, як правило, пригнічує продукцію ІЛ-4 і сприяє диференціюванню клітин Th1-лімфоцитів. За даними нашого дослідження, у сироватці хворих на АР вміст ІФН-γ був у кілька разів нижчим за цей показник у пацієнтів контрольної групи. Таким чином, при аналізі показників цитокінового статусу хворих на АР до лікування Астмаганом були виявлені суттєві порушення (табл. 4.7).

Таблиця 4.7.

Показники продукції цитокінів у сироватці крові хворих на алергічний риніт (АР), до та після проведеного лікування, (M±m)

Показники пг/мл	Здорові особи (контроль)	Хворі на АР (базисна терапія)		Хворі на АР (базисна терапія + Астмаган)	
		до лік.	після лік.	до лік.	після лік.
ІЛ-2	29,8±3,6	16,3±2,4	22,2±2,1	15,9±2,4	25,6±2,8
ІЛ-4	22,4±4,4	79,6±8,1	38,3±5,2	81,5±7,3	30,4±3,1
ІЛ-10	6,5±1,5	27,5±2,3	14,4±3,3	26,7±1,9	9,5±0,9
ІФН-γ	38,5±4,3	15,2±6,1	28,3±7,5	16,4±3,9	34,3±4,1

Важливо, що зміни досліджуваних імунологічних показників взаємопов'язані. При проведенні кореляційного аналізу виявлено пряму кореляційну залежність між вмістом у сироватці крові інтерлейкінів (ІЛ-4 та ІЛ-10) та імуноглобулінів Е класу ($r=0,11$). Інший прозапальний медіатор ІФН-γ активує диференціювання наївних Т-клітин у бік Th1-лімфоцитів та інгібує Th2-клітини, а негативна регуляція продукції ІФН-γ здійснюється під дією ІЛ-4 та ІЛ-10. Це цілком узгоджується з отриманими нами результатами, зокрема збільшенням сироваткової концентрації ІЛ-10 та ІЛ-4 у хворих на АР до лікування в 4 рази. Після проведеного базового лікування спостерігається достовірна нормалізація показників цитокінів ІЛ-10 з $(275\pm 23) \%$ до $(144\pm 33) \%$. У групі хворих, які отримували базову терапію та Астмаган, ці достовірні зміни виражені набагато більше $((26,7\pm 1,9) \%$ та $(9,5\pm 0,9) \%$).

Під час вивчення показників фагоцитарної активності нейтрофілів (ФАН) до лікування було показано, що існує статистично значуще пригнічення фагоцитарних реакцій у обстежених хворих на АР порівняно з контрольною групою. Зниження фагоцитарного числа (ФЧ) на 39 %, ($p=0,0001$) і фагоцитарного індексу (ФІ) на 42 %, ($p=0,0001$) у хворих на АР до лікування, порівняно з контрольною групою здорових осіб, може свідчити про значну алергізацію організму, яка може призводити до виснаження резервних можливостей нейтрофілів периферичної крові. Після

проведеного лікування у пацієнтів 1-ї (базова терапія) і 2-ї (базова терапія + Астмаган) груп була відзначена статистично значуща позитивна динаміка показників активності фагоцитарної системи, які вивчали. У першій групі показники ФІ збільшилися на 30 %, ($p=0,001$), порівняно з рівнем до лікування. У другій групі цей показник не тільки збільшився на 38 %, ($p=0,0001$), а й досяг рівня норми – $(60,1 \pm 2,2)$ %. Слід зазначити той факт, що в цій групі пацієнтів, через 6 місяців після проведеного курсу лікування макроміцетами Трутовника, ФІ залишився на рівні норми $((58,3 \pm 2,8)$ %). У хворих першої групи ФІ після базисного лікування не досяг нормативних значень.

Аналогічна тенденція спостерігалася при вивченні ФЧ у першій і другій групах хворих. До лікування ФЧ у першій і другій групах пацієнтів було статистично значуще знижено на 43 % порівняно з контрольною групою, ($p=0,0001$). Після проведеного базового лікування в першій групі ФЧ збільшилося на 35 %, ($p=0,0001$). У другій групі пацієнтів, які приймали базову терапію + Астмаган, ФЧ збільшилося на 45 %, порівняно з показником до лікування, і досягло рівня норми, через 6 місяців цей показник не змінився. Слід зазначити, що важливою властивістю діючих речовин, що лежать в основі препарату Астмаган, є виведення токсичних речовин з організму та зниження алергізації (табл. 4.8).

Таблиця 4.8.

Динаміка зміни показників фагоцитарної активності (ФА) у крові хворих на алергічний риніт (АР), до та після проведеного лікування, ($M \pm m$)

Показники ФАН	Здорові особи (контроль)	Хворі на АР (базисна терапія)		Хворі на АР (базисна терапія + Астмаган)	
		до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
ФІ %	$57,5 \pm 4,2$	$35,2 \pm 2,2$	$49,2 \pm 5,8$	$37,3 \pm 4,3$	$60,1 \pm 3,6$
ФЧ ум.од.	$3,8 \pm 0,1$	$2,2 \pm 0,1$	$3,4 \pm 0,1$	$2,1 \pm 0,1$	$3,8 \pm 0,16$

Проведене клініко-імунологічне дослідження застосування препарату Астмаган у комплексному лікуванні хворих на АР, показало його хорошу

переносимість та хорошу клінічну ефективність. Виходячи з наведених вище отриманих нами даних, можна вважати патогенетично обґрунтованим та клінічно перспективним включення препарату Астмаган, який має дезінтоксикаційні та імуномодулюючі властивості в схему лікування хворих на АР.

Наступним етапом нашого дослідження було вивчення тривалості лікувальних ефектів Астмагану. У таблиці 4.9 представлені імунологічні показники, отримані через 6 місяців після проведеного лікування (базова та базова терапія з Астмаганом).

Таблиця 4.9.

Імунологічні показники у хворих на алергічний риніт (АР) відразу після проведеного лікування та через 6 місяців після лікування (M±m)

Показники відносні та абсолютні величини (% і г/л)	Хворі на АР (базисна терапія)		Хворі на АР (базисна терапія + Астмаган)	
	після лікування	6 місяців після лікування	після лікування	6 місяців після лікування
Лейкоцити г/л	5,1±0,7	4,6±0,58	4,9±0,78	4,8±0,64
Лімфоцити %	39,4±2,8	40,4±2,6	37,2±2,1	38,2±2,3
Лімфоцити г/л	1,99±0,27	1,86±0,11	1,84±0,07	1,98±0,08
Еозінофіли %	4,5±0,3	5,8 ±0,1	3,1±0,22	4,6±0,3
Т-лімфоцити CD 3 ⁺ , %	61,7±5,9	57,5±3,4	60,3±4,4	59,2±1,1
Т-лімфоцити CD 3 ⁺ , г/л	1,19±0,01	1,07±0,1	1,13±0,08	1,17±0,04
Т-хелпери CD 4 ⁺ , %	45,4±3,8	46,4±2,9	43,2±5,1	44,8±4,4
Т-хелпери CD 4 ⁺ , г/л	0,91±0,23	0,86±0,06	0,75±0,07	0,89±0,06
Т-цитотоксичні CD 8 ⁺ %	14,1±2,1	9,9±3,2	15,4±1,9	13,2±3,1
Т-цитотоксичні CD 8 ⁺ г/л	0,27±0,08	0,18±0,02	0,27±0,07	0,26±0,04

Продовження табл 4.9

Імунорегуляторний індекс CD 4 ⁺ /CD 8 ⁺	3,22±0,2	3,85±0,7	2,96±0,7	3,11±0,3
Кілери CD 16 ⁺ %	10,8±1,1	9,8±2,1	14,6±0,8	13,2±1,3
Кілери CD 16 ⁺ г/л	0,21±0,03	0,18±0,04	0,26±0,04	0,25±0,06
В-клітини CD 19 ⁺ %	15,4±2,4	14,2±2,2	13,2±1,7	14,1±2,1
В-клітини CD 19 ⁺ г/л	0,28±0,03	0,26±0,04	0,24±0,05	0,27±0,04
CD 25 ⁺ - рецептор ІЛ-2 %	24,7±1,9	25,3±4,6	21,1±1,3	22,3±2,2
CD 25 ⁺ -рецептор ІЛ-2 г/л	0,49±0,02	0,46±0,04	0,39±0,03	0,42±0,05

Аналіз результатів імунологічного обстеження пацієнтів з АР, проведений через 6 місяців після лікування препаратом Астмаган, показав, що зберігаються позитивні ефекти на всі показники імунітету. Важливими є статистично значущі ефекти впливу препарату Астмаган на кількісні показники клітин-кілерів С 16⁺ та маркер активації рецептора ІЛ-2 - CD 25⁺. Ці показники навіть через півроку після застосування Астмагану залишаються на рівні норми.

Таблиця 4.10.

Вміст імуноглобулінів А, М, G і Е в сироватці крові хворих на алергічний риніт (АР) відразу після проведеного лікування та через 6 місяців після лікування (M±m)

Показники	Хворі на АР (базисна терапія)		Хворі на АР (базисна терапія + Астмаган)	
	Після лікування	6 місяців після лікування	Після лікування	6 місяців після лікування
Ig А, мг/мл	2,62±0,45	2,95±0,8	2,41±0,22	2,7±1,1
Ig М, мг/мл	2,11±0,25	2,7±2,3	1,68±0,16	1,56±0,09
Ig G, мг/мл	15,7±2,3	14,4±4,3	14,3±1,6	15,1±3,3
Ig Е, пг/мл	251,4±13,6	274±14,2	199,4±13,6	200,8±14,2

Дослідження системи гуморального імунітету (вмісту імуноглобулінів та CD 19⁺ (В-лімфоцитів), показало, що в групі хворих, що лікували препаратом Астмаган, через 6 місяців зберігаються такі ж самі показники. Ig M, Ig G та Ig E, як і після лікування (табл. 4.10). В групі хворих, що використовували базисну терапію, не змінювалась лише кількість Ig G (вміст Ig M та Ig E на жаль демонстрував тенденцію до підйому, що може свідчити про те що, захворювання не повністю контролюється). Кількість В-клітин в обох групах хворих практично не змінювалась та залишалась у межах норми.

Таблиця 4.11.

Показники продукції цитокінів у сироватці крові хворих на алергічний риніт (АР) відразу після проведеного лікування та через 6 місяців після лікування (M±m)

Показники пг/мл	Хворі на АР (базисна терапія)		Хворі на АР (базисна терапія + Астмаган)	
	Після лікування	6 місяців після лікування	Після лікування	6 місяців після лікування
ІЛ-2	22,2±2,1	19,3±2,7	25,6±2,8	24,3±2,9
ІЛ-4	38,3±5,2	40,3±4,5	30,4±3,1	31,3±4,4
ІЛ-10	14,4±3,3	17,3±4,1	9,5±0,9	9,8±1,3
ІФН-γ	28,3±7,5	25,3±1,1	34,3±4,1	30,9±3,2

Аналіз цитокінового профілю пацієнтів з АР, проведений в обох групах хворих через 6 місяців після лікування препаратом Астмаган, показав, що зберігаються позитивні ефекти на ІЛ-2, ІЛ-4 та ІФН-γ (табл. 4.11). Слід відзначити, що збереження

позитивних ефектів противоалергічної терапії було важливим завданням проведеного лікування.

Дослідження показників фагоцитарної системи (ФІ та ФЧ) показало, що через 6 місяців після проведеного курсу лікування із застосуванням Астмагану, ФІ залишився на рівні норми ($(58,3 \pm 2,8) \%$). У хворих першої групи ФІ після базисного лікування так і не досяг нормативних значень (таблиця 4.12). Після проведеного базисного курсу лікування ФЧ статистично значуще збільшилося на 35 %, ($p=0,0001$). У другій групі пацієнтів, які приймали базову терапію + Астмаган, ФЧ збільшилося на 45 %, порівняно з показником до лікування і досягло рівня норми, через 6 місяців цей показник залишився стабільним.

Таблиця 4.12.

Динаміка зміни показників фагоцитарної активності (ФА) у крові хворих на алергічний риніт (АР), до та після проведеного лікування, ($M \pm m$)

Показники	Хворі на АР (базисна терапія)		Хворі на АР (базисна терапія + Астмаган)	
	Після лікування	6 місяців після лікування	Після лікування	6 місяців після лікування
ФІ %	$49,2 \pm 2,9$	$45,9 \pm 2,6$	$60,1 \pm 2,2$	$58,3 \pm 3,1$
ФЧ ум.од.	$3,4 \pm 0,2$	$2,4 \pm 0,12$	$3,8 \pm 0,16$	$3,7 \pm 0,11$

Таким чином, проведене тривале спостереження результатів лікування та порівняння результатів терапії у двох групах хворих показало, що імуотропні та протитоксичні ефекти препарату Астмаган зберігаються протягом 6 місяців.

Виходячи з наведених вище отриманих нами даних, можна вважати патогенетично обґрунтованим та клінічно перспективним включення препарату Астмаган, який має тривалі імуномодулюючі та дезінтоксикаційні властивості у схему лікування хворих на АР.

У представленій дисертаційній роботі проаналізовано сучасні підходи до вирішення проблеми алергічного риніту в медицині, зокрема імунології та

алергології. На підставі проведеного аналізу імунних порушень встановлено імунопатологічні механізми розвитку даної патології. Розроблено нові успішні підходи до імунокорекції АР за допомогою препарату Астмаган.

У процесі аналізу результатів власного дослідження розроблено раціональні підходи до імунотерапії препаратом Астмаган.

Висновки до Розділу 4

1. Включення препарату Астмаган до схеми лікування хворих на алергічний риніт виявляє значний позитивний ефект на стан клітинного імунітету (нормалізація кількості лімфоцитів, еозинофілів, імунорегуляторного індексу), кількісні показники клітин-кілерів С 16+ та маркер активації рецептора ІЛ-2 - CD 25+. Ці показники навіть через півроку після застосування Астмагану залишаються на рівні норми.

2. Проведений порівняльний аналіз цитокинового профілю досліджуваних хворих показав статистично значуще зниження кількості прозапальних цитокинів (ІЛ-4 та ІЛ-10), одночасно з достовірним збільшенням показників прозапальних цитокинів (ІЛ-2 та ІФН- γ). У хворих, які приймали Астмаган, ці зміни були достовірно кращими, ніж у хворих, які використовували базисну терапію.

3. Препарат Астмаган виявляє значні імуномодуючі ефекти в плані впливу на гуморальну систему імунного захисту. Після проведеного лікування відбувається статистично значуща позитивна зміна вмісту Іg А, Іg М, Іg Е, збільшених до лікування. Нормалізуються показники Іg G.

4. Проведене лікування показало, що включення препарату Астмаган у схему лікування хворих призводить до збільшення нормалізації показників фагоцитарної системи нейтрофілів. Через 6 місяців після проведеного лікування ці ефекти зберігаються.

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

У сучасних умовах, в усьому світі, в тому числі і в Україні, спостерігається безперервне зростання захворюваності на алергічний риніт (АР) [119]. В основі патогенезу алергічного риніту лежить реакція гіперчутливості I типу. АР це хронічне захворювання дихальних шляхів, яке у разі не достатньо ефективного лікування значно обмежує повсякденне життя пацієнтів, також воно може призводити до розвитку інших коморбідних станів, таких як бронхіальна астма, кропив'янка, хронічний синусит та отит [120; 121].

Наведені дані свідчать про необхідність подальшого вивчення сутності алергічного запалення для вироблення обґрунтованого підходу до використання наявних методів лікування та для пошуку нових фармакологічних препаратів. Оскільки АР належать до імунозалежних захворювань і за соціальною значущістю посідають одне з перших місць серед ЛОР-захворювань, можливість застосування нових препаратів у тактиці їх лікування дуже важлива.

Сучасна комплексна терапія хворих на персистуючий (цілорічний, хронічний) алергічний риніт, що базується на застосуванні антигістамінних препаратів та інтраназальних глюкокортикостероїдів, у багатьох випадках виявляється недостатньо ефективною, оскільки медикаментозна терапія діє лише на окремі ланки патогенезу, не попереджуючи прогресування алергічного захворювання. Значний вплив на контроль перебігу захворювання у пацієнтів з АР мають показники фагоцитарної ланки імунного захисту. Зменшення кількісних і резервних можливостей нейтрофільних гранулоцитів свідчить про недостатню поглинаючу активність нейтрофілів і підвищує рівень антигенного навантаження у пацієнтів з АР.

Як відомо, одну з ключових ролей у реалізації алергічного запалення грає дисбаланс прозапальних та протизапальних цитокінів, і, як результат, гіпер активація імунної відповіді зі збільшенням продукції імуноглобулінів класів E та G. Цитокіни виробляються в дуже малих концентраціях (5-10 нг на клітину) і, по суті, є медіаторами міжклітинної взаємодії та формують систему ініціюючих, ампліфікуючих та супресорних сигналів, що призводить до формування

фізіологічних та патологічних реакцій організму. Різні цитокіни здатні впливати на ті самі клітини-мішені, їх ефекти можуть дублюватися. Тому становлять інтерес дослідження цитокінового та імуноглобулінового статусу пацієнтів з АР та пошук нових підходів до лікування цих пацієнтів.

Ми вважаємо, що організм перебуває у «збалансованому» імунному стані, коли протягом 24 годин відбувається постійний рух між імунними станами Th1 та Th2. Ці два стани імунної системи взаємно гальмують і перебувають у балансі: організм проводить дванадцять (12) годин у стані Th1 (протівірусна, антибактеріальна та антипаразитарна активність), а потім дванадцять (12) годин у стані Th2 (прозапальна активність). Такі фактори, як стрес та хімічний вплив, послаблюють здатність нашого організму захищатися не за рахунок порушення клітинної імунної відповіді (Th1 – здатність організму розпізнавати та знищувати сторонні тіла) як такого, а за рахунок хронічного підвищення гуморального імунітету (Th2 – прозапальний стан), який зазвичай переважає у випадках локального загоєння ран або гістамін-опосередкованої алергічної реакції. Коли хронічне підвищення гуморальної імунної відповіді продовжується, це відомо як «зсув Th1 до Th2». У разі зміщення Th1 у бік Th2 картина цитокінів змінюється з антивірусної, антибактеріальної та антипаразитарної (Th1) на запально-репаративну (Th2), але не повертається до стану Th1 протягом 12 годин. Ця хронічно підвищена прозапальна імунна відповідь називається імунним станом Th2. Нещодавні клінічні дослідження встановили, що харчування грибами (з використанням гриба *Coriolus versicolor*) здатне збалансувати імунні стани Th1 та Th2, тим самим звертаючи назад «зсув Th1 на Th2». З погляду харчової імуномодуляції було помічено, що дієта та харчування можуть впливати на функціонування різних імунних параметрів. Цю концепцію ми використовували у роботі, щоб запобігти або пом'якшити алергічні реакції у хворих на персистуючу форму АР.

Аналіз наукової літератури з вивчення можливості впливу рослинних речовин як імуномодулюючого препарату продемонстрував, що *Ganoderma lucidum* є ефективним засобом для відновлення нормального балансу між імунними станами цитокінів Th1 та Th2 у пацієнтів з гістамін-опосередкованими алергічними

реакціями. Включення до складу базисної терапії біомаси макроміцетів Трутовика (*Ganoderma lucidum* і *Ganoderma applanatum*), який містить біологічно активні речовини, сприяє активному виведенню токсичних продуктів з організму і, відповідно, поліпшенню самопочуття пацієнтів [122]. Вважаємо, що наведена інформація про механізми дії *Ganoderma lucidum* у формі препарату Астмаган є досить переконливою для можливого використання у лікуванні алергічного риніту.

Саме тому, метою нашої наукової роботи було підвищення якості життя хворих на алергічний риніт, шляхом корекції імунних механізмів реалізації алергії. Концепція дисертаційної роботи полягала в тому, що додатково до базової терапії АР призначався Астмаган у якості додаткового препарату в рамках стратегії консервативного лікування, який може показати свою ефективність і сприятиме кращій регресії клінічної симптоматики та повному контролю симптомів.

Дослідження включало реєстрацію поточних 40 випадків АР на клінічній базі КНП «Одеська обласна клінічна лікарня» Одеської обласної ради (м. Одеса). Дослідження виконані відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Комісією з питань біомедичної етики Одеського національного медичного університету (протокол №132/23 від 22.02.2023р.) встановлено, що дане наукове дослідження відповідає етичним та морально-правовим вимогам згідно наказу МОЗ України №281 від 01.11.2000 р. Від усіх хворих було отримано інформовану згоду на участь у дослідженні.

Загальна вибірка дослідження (n - 40) включала 15 (32,5%) чоловіків і 25 (62,5%) жінок основної групи (n - 20), та 8 (40,0%) чоловіків і 12 (60,0 %) жінок (n - 20) контрольної групи. В основній групі середній вік пацієнтів склав 45,8 років, контрольній - 47,0 років. Середній вік хворих в основній групі склав 37,7 років, а у контрольній групі 42,3 років.

За допомогою листа SNOT22 були встановлені ведучі симптоми АР: порушення носового дихання – у 33 пацієнтів (82,5 %), зниження ольфакторних здібностей – у 22 пацієнтів (55 %), виділення з носа – у 35 хворих (87,5 %), зниження працездатності – у 38 пацієнтів. (95%), порушення сну – у 34 пацієнтів (85%), ринокон'юнктивальний

синдром – у 17 пацієнтів (42,5%). У 14 хворих (35%) в анамнезі було підтверджено побутову сенсibiliзацію.

Усі пацієнти з першого дня лікування отримували базове лікування перситуючого алергічного риніту середньтяжкої важкості, рекомендоване клінічними настановами: ендоназальні іригації фізіологічним розчином морської води 4 рази на день і топічний мометазону фуруат (інтраназальний кортикостероїдний препарат) по 2 інстиляції в кожен ніздрю двічі на день в сумарній дозі 200 мкг та неседативний антигістамінний препарат 1 раз в день. Пацієнти, включені в другу групу, з першого дня лікування додатково отримували препарат Астмаган. Введення препарату здійснювалось перорально, по 2 рази на добу, протягом 90 діб. Після оцінки ефективності лікування прийом препарату Астмаган завершували і через півроку (180 діб) проводили клінічну та імунологічну оцінку досліджуваних хворих. Препарат зареєстрований в Україні і доступний без рецепта.

Після призначеного лікування проводилась щоденна самооцінка пацієнтом свого загального стану згідно ВАШ - від 0 до 10 балів для кожного симптому): необхідність форсованого очищення носу, чхання, відчуття стікання слизу по задній стінці глотки, нежить та розмір носових раковин під час періоду дослідження. Головним критерієм ефективності було: зменшення вираженості симптомів захворювання, оцінених за бальною шкалою відповідно до шкали ВАШ, кожного дня порівняно із V1.

Результати дослідження показали, що обох групах дослідження спостерігається позитивна динаміка регресії симптомів АР, оцінених лікарем на контрольних візитах пацієнтів.

Результати статистичного аналізу, динаміка регресії симптому “необхідність форсованого очищення носу” мали статистично значимі відмінності між пацієнтами першої та другої групи на V3 і V4. Аналогічна динаміка спостерігалась і за симптомами “нежить” та “чхання”. Динаміка регресії симптому “відчуття стікання слизу по задній стінці глотки” мала аналогічну тенденцію, однак не таку швидко. Відмічались не значимі відмінності між групами на V2 та V3 порівняно із V1. На V4 різниця в динаміці симптомів була статистично достовірною.

Отримані відмінності можна співвіднести із ефективністю призначеного лікування, оскільки порівняння виразності симптомів на V1 показало, що за виразністю провідних симптомів групи були однорідні, тобто співставимі за основними клінічними показниками.

Треба підкреслити той факт, що в другій групі після закінчення тримісячного прийому Астмагану клінічна картина не погіршилася, а при оцінці провідних симптомів (необхідність форсованого очищення носу, чхання, відчуття стікання слизу по задній стінці глотки, нежить та розмір носових раковин) навіть покращилася.

Аналіз результатів оцінки переносимості показав, що лікування переносилось добре або дуже добре у всіх випадках. В процесі лікування ніяких побічних ефектів не було зареєстровано ні в одного пацієнта.

З метою об'єктивної оцінки отриманої інформації, нами проведене порівняння інформативної цінності оцінки регресії клінічних проявів АР за результатами самооцінки пацієнта та оцінки лікаря на контрольних візитах. Результати аналізу, як в другій групі, так і в першій групі в більшості випадків ступінь регресії виразності симптомів АР згідно оцінки лікарем був вищим, або співставимим із самооцінкою власних симптомів пацієнтом.

При первинному огляді, а також під час кожного візиту оцінювалась ступінь виразності симптомів, що характеризують якість життя згідно шкали SNOT-22 де: 0 - «немає проблем», 1 - «дуже легка проблема», 2 - «незначна проблема», 3 - «помірна проблема», 4 - «серйозна проблема» та 5 - «проблема настільки серйозна, наскільки це можливо». Оцінювались виразність таких симптомів, як зниження нюху, порушення сну, зниження працездатності, а також проводився аналіз динаміки сумарної оцінки симптомів згідно шкали SNOT 22.

Ступінь порушення відчуття смаку/запаху на V1 був співставимим: у пацієнтів першої групи і оцінювався в 4,0 бали, контрольної - в 3,75 бала (рис. 3.6). У процесі спостереження і лікування на V2 в першій групі відмічалась значна регресія симптому зниження нюху до 3,0 бала, в контрольній - 2,55 бала. Починаючи з V3 в першій групі відзначається регресія симптому відповідно до 2,2 бала, в другій групі - 1,7 бала на V3. Таким чином, відмічалась практична динаміка покращення відчуття

смаку/запаху у пацієнтів, другої групи, що приймали Астмаган порівняно із пацієнтами першої групи.

У процесі спостереження і лікування у пацієнтів другої групи відмічається також покращення симптому “недостатньо тривалий нічний сон”, а при подальшому спостереженні сон стабілізувався в першій групі – 1,25 бала на V4 до 1,05 бала на V5, а в другій групі значно покращився - до 0,85 бала на V4 і до 0,10 бала на V5.

Сума балів SNOT-22 в першій групі на V1 оцінювалось в 41,8 бала на V2 відзначалася регресія до 31,65 бала, на V3 до 21,65 бала. У другій групі з 46,45 бала сумарної оцінки балів на V1, відзначалось практично аналогічна регресія по виразності значення симптомів до 30,95 бала на V2 і 16,9 бала на V3. На V4 вона вже становила в першій групі 13,6 бала, а в контрольній – 8,9 бала, а на V5 в першій групі продовжувалося незначне зниження симптомів до 9,6 бала, в другій групі майже відсутнє, та становить до 5,45 бала.

У дослідженні показано, що додаткове призначення препарату Астмаган забезпечило статистично значиму відмінність по динаміці регресії таких симптомів як нежить, необхідність форсованого очищення носу, чхання на V 2 і V 3 порівняно з пацієнтами першої групи ($p < 0,05$).

Таким чином, відмічається позитивна динаміка симптомів у пацієнтів обох груп дослідження, однак із проведених розрахунків контрастного аналізу можна зробити висновок, що в другій групі спостерігається більш виразна регресія «назальних» симптомів АР.

Як відомо, алергічний риніт, особливо тяжкого перебігу, значно впливає на якість життя пацієнтів. Фармакотерапія значно покращує стан хворого, а систематичне лікування дозволяє контролювати перебіг захворювання. Як відомо, ефективність консервативного лікування АР оцінюється через вплив на типові симптоми, а також на показники якості життя. Основними критеріями якості життя у вказаних пацієнтів є здатність відчувати запахи, нормальний сон і працездатність.

Показано, що застосування імуномодулятора Астмаган на додаток до базової терапії АР має доведений вплив на показники якості життя. Пацієнти другої групи продемонстрували клінічно значиме покращення таких симптомів як відчуття

смаку/запаху, недостатності нічного сну та зниження працездатності на V2 та V3. У пацієнтів першої групи на V4 не відмічалось клінічно значимих динамічних змін основних показників ЯЖ. Оцінка впливу на ЯЖ проводиться не тільки через оцінку певних «кластерів» чи областей інтересів, а і через підрахунок загального балу SNOT-22. Встановлено, що мінімально важлива зміна для пацієнта з АР становить 9 балів. Показана значима, більше як 9 балів, регресія динаміки сумарного показника ЯЖ пацієнтів другої групи на V3 порівняно із пацієнтами першої групи.

Середньо-арифметична позитивна динаміка покращення показників якості життя проявлялась за рахунок збільшення частки пацієнтів із оцінкою симптомів в 2 бали (незначна проблема) та 3 бали (помірна проблема). Особливо значне покращення відмічено між V4 та V3 серед осіб другої групи. Серед цих пацієнтів значна кількість взагалі не мала симптоматики АР при 4-му та 5-му візиті. Тобто цей результат був стабільний. Збільшення частки таких пацієнтів відбувалось за рахунок зменшення частки пацієнтів із тяжкими симптомами – 4 і 5 балів (серйозна проблема і проблема настільки серйозна, наскільки це можливо). У першій групі не відмічалось значимої регресії вказаних симптомів між V4 та V3, з незначною тенденцією до незначного покращення, в основному за рахунок збільшення частки пацієнтів із оцінкою симптому в 2 бали за рахунок не значного зменшення частки пацієнтів із оцінкою симптомів в 3 бали.

Показано, що застосування імуномодулятора Астмаган на додаток до базової терапії АР має доведений вплив на показники якості життя. Пацієнти другої групи продемонстрували клінічно значиме покращення таких симптомів як відчуття смаку/запаху, недостатності нічного сну та зниження працездатності на V2 та V3. Достовірну різницю в регресії симптомів, що оцінювались, можна пояснити ефективністю додаткового призначення Астмагана, який здатний впливати на патофізіологічні особливості, які характеризують ендотип цілорічного персистуючого алергічного риніту.

Згідно дизайну дослідження, пацієнтам проведений порівняльний аналіз, який не передбачав проведення «плацебо» контролю. Порівняльна оцінка схем лікування проводилось з базовою терапією АР згідно рекомендацій, які передбачають

використання іригаційної терапії, антигістамінного препарату і топічного кортикостероїда. Ефективність впливу базового лікування можна вважати співставимим у досліджуваних групах. Тому різницю в результатах лікування можна пояснити клінічною ефективністю Астмагану, оскільки групові характеристики були співставимі.

Таким чином, клінічні спостереження за хворими обох груп показали, що використання Астмагану додатково до базової терапії пацієнтам, хворим на АР, сприяє достовірному покращенню клінічних симптомів та показників ЯЖ порівняно із пацієнтами контрольної групи.

У дослідженні показано, що додаткове призначення препарату Астмаган забезпечило статистично значиму відмінність по динаміці регресії таких симптомів, як нежить, необхідність форсованого очищення носу та чхання на V 2 і V 3 порівняно з пацієнтами першої групи ($p < 0,05$). Показано, що додаткове призначення препарату Астмаган забезпечило статистично значиму відмінність по динаміці регресії симптомів на V 3 порівняно з пацієнтами першої групи ($p < 0,05$).

Призначення препарату Астмаган до базової терапії АР має доведений вплив на показники якості життя. Порівняння груп показує статистично значиму відмінність по динаміці таких симптомів, як недостатньо тривалий нічний сон, зниження працездатності та загального балу SNOT-22 на V 2 і V 3 порівняно з V 1 ($p < 0,05$).

Таким чином, ми бачимо що призначення препарату Астмаган у комплексі з базовою терапією АР у основній групі має набагато кращу ефективність у контролі та зменшенні симптомів захворювання та зменшенні загального балу шкали SNOT22 порівняно з групою контролю ($p > 0,05$).

Комплексне експериментальне та клінічне імунологічне обстеження було проведено до та після проведеного лікування.

Імунний статус хворих на АР до лікування характеризується активацією гуморальної ланки імунної відповіді зі збільшенням концентрації цитокіну-регулятора Th2-відповіді (ІЛ-4) у сироватці крові. На цьому фоні спостерігається зниження функціональної активності Th1-клітин, що визначається за зниженням продукції ІФН- γ .

Синтез Ig E є T-залежний процес. Основним інтерлейкіном, що бере участь у перемиканні плазматичних клітин із синтезу Ig M на Ig E, є ІЛ-4 (продукт T-хелперів другого типу). Крім дії ІЛ-4, необхідний прямий контакт між плазматичною клітиною та T-хелпером 2-го типу, що полягає у взаємодії молекул CD 40 CD 40L.

Підвищення експресії ІЛ-4 у хворих на АР та АРК призводить до інфільтрації уражених слизових Th2-лімфоцитами та еозинофілами, збільшення продукції IgE та IgG. Крім того, що ІЛ-4 інгібує продукцію ІФН- γ , він здатний інгібувати продукцію макрофагами протизапальних цитокінів та хемокінів, синтез яких індукується та стимулюється ІФН- γ . Таким чином, наявність високого рівня сироваткового IgE, а також еозинофілії може вказувати на гіперреактивність системи IgE та підвищену продукцію ІЛ-4. ІФН- γ , як правило, пригнічує продукцію ІЛ-4 і сприяє диференціювання клітин в Th1-лімфоцити.

Крім ІЛ-4, T-хелпери 2-го типу виробляють також ІЛ-3, ІЛ-5, ІЛ-10. ІЛ-3 та ІЛ-5 необхідні для розвитку та активації опасистих клітин та еозинофілів, що у свою чергу забезпечують реалізацію патохімічної та патофізіологічної стадій алергічної реакції [4]. При цьому γ -інтерферон, що продукується T-хелперами першого типу, пригнічує синтез Ig E та сприяє синтезу Ig G (тобто γ -ІФН та ІЛ-4 діють як антогоністи). Підтримка синтезу Ig E також залежить від дії інших інтерлейкінів (зокрема, ІЛ-4, ІЛ-6). Проведені дослідження показали, що АР та АРК протікають за участю та взаємодією практично всіх імунокомпетентних клітин та їх медіаторів. Наведені дані говорять про необхідність подальшого вивчення сутності алергічного запалення для вироблення обґрунтованого підходу до використання існуючих методів лікування та пошуку нових фармакологічних препаратів. Оскільки АРК відноситься до імунозалежних захворювань і має високу соціальну значущість, можливість застосування нових препаратів у тактиці лікування дуже важлива.

Виходячи з наведених вище отриманих нами даних, можна вважати патогенетично обґрунтованим та клінічно перспективним включення до складу терапії біомаси макроміцетів Трутовника (*Ganoderma lucidum* та *Ganoderma applanatum*) до комплексу лікування хворих на АР. Все вище наведене дало можливість зробити наступні висновки.

ВИСНОВКИ

Робота присвячена вирішенню актуальної медичної задачі - підвищення якості життя хворих на алергічний риніт, шляхом корекції імунних механізмів реалізації алергії.

1. Застосування препарату Астмаган на додаток до базової терапії цілорічного алергічного риніту має доведений вплив на показники якості життя. Пацієнти групи з додатком до базової терапії препарату Астмаган продемонстрували клінічно значиме покращення симптомів смаку/нюху, нічного сну та працездатності на візитах через 15-45 днів ($p < 0,05$). У пацієнтів, що не отримували на додаток до базової терапії препарат Астмаган на 90-му дні лікування, не відмічалось клінічно значимих динамічних змін основних показників якості життя. Встановлена значима, більше як 9 балів зменшення сумарного балу якості життя пацієнтів, що отримували на додаток до базової терапії препарат Астмаган вже на 45-му дні порівняно із пацієнтами, що не отримували Астмаган ($p < 0,05$).

2. За результатами самооцінки пацієнтів, що додатково до базової терапії отримували препарат Астмаган, симптом “необхідність форсованого очищення носу” з 7,25 бала на 1-му дні дослідження, зменшився до 4,45 бала ($p < 0,05$) на 15-му дні дослідження, до 1,95 бала ($p < 0,01$) на 30-му дні дослідження, до 0,8 бала ($p < 0,01$) на 90-му дні дослідження та до 0,3 бала ($p < 0,001$) на 270-му дні дослідження.

За результатами самооцінки пацієнтів, що додатково до базової терапії отримували препарат Астмаган, симптом “нежить” з 7,95 бала на 1-му дні дослідження, зменшився до 4,95 ($p < 0,05$) бала на 15-му дні, до 2,2 бала ($p < 0,01$) на 30-му дні, до 1,05 бала ($p < 0,01$) на 90-му дні та до 0,6 бала ($p < 0,001$) на 270-й день.

За результатами самооцінки пацієнтів, що додатково до базової терапії отримували препарат Астмаган, симптом “відчуття стікання слизу по задній стінці глотки” з 6,4 бала на 1-му дні дослідження, зменшився до 3,75 бала ($p < 0,05$) на 15-му дні, до 1,9 бала ($p < 0,01$) на 30-му дні, до 0,95 бала ($p < 0,01$) на 90-му дні та до 0,25 бала ($p < 0,001$) на 270-му дні.

За результатами самооцінки пацієнтів, що додатково до базової терапії отримували препарат Астмаган, симптом “чхання” з 7,85 бала на 1-му дні дослідження, зменшився до 4,2 бала ($p < 0,05$) на 15-му дні, до 1,9 бала ($p < 0,01$) на 30-му дні, до 0,8 бала ($p < 0,001$) на 90-му дні та до 0,3 бала ($p < 0,001$) на 270-му дні.

За результатами самооцінки пацієнтів, що додатково до базової терапії отримували препарат Астмаган, симптом “розмір носових раковин” з 5,55 бала ($p < 0,01$) на 1-му дні дослідження, зменшився до 3,35 ($p > 0,01$) бала на 15-му дні, до 1,7 бала ($p < 0,05$) на 30-му дні, до 1,0 бала ($p < 0,01$) на 90-му дні та до 0,35 бала ($p < 0,01$) на 270-му дні.

3. Середньо-арифметична позитивна динаміка покращення показників якості життя проявлялась за рахунок збільшення частки пацієнтів із оцінкою симптомів в 1 бал (проблеми майже немає) та 2 бали (незначна проблема). Особливо значне покращення відмічено між 270 днем та 90 днем дослідження серед пацієнтів, що на додаток до базової терапії отримували препарат “Астмаган”. Серед цих пацієнтів значна кількість взагалі не мала симптоматики АР на 90-му дні та 270-му дні дослідження. Збільшення частки таких пацієнтів відбувалось за рахунок зменшення частки пацієнтів із тяжкими симптомами – 3 і 4 бали (значна проблема і серйозна проблема). У групі пацієнтів, що отримували тільки базисну терапію, також відмічалась значима регресія вказаних симптомів між 90-м та 45-м днем дослідження, з незначною тенденцією до незначного покращення, в основному за рахунок збільшення частки пацієнтів із оцінкою симптому в 1 бал, за рахунок незначного зменшення частки пацієнтів із оцінкою симптомів в 3 бали.

4. Показано, що додаткове призначення препарату Астмаган забезпечило статистично значиму відмінність по динаміці таких симптомів, як “покращення смаку/нюху”, “нічного сну”, “працездатності” та “загального балу SNOT-22” на 90-му дні та 45-му дні порівняно з першим днем ($p < 0,05$), а також між між 270-м та 90-м ($p < 0,05$) днем дослідження.

Виходячи з цього, можна вважати клінічно перспективним включення до комплексу лікування хворих на персистуючий алергічний риніт біомаси макроміцетів

Трутовика (*Ganoderma lucidum* та *Ganoderma applanatum*) у вигляді препарату Астмаган.

5. Встановлено, що у хворих на персистуючу форму алергічного риніту до лікування статистично значуще вдвічі підвищені показники імуноглобулінів А, М і Е ($p=0,0008$; $0,0005$; $0,0001$ відповідно), а Ig G – в 1,2 рази ($p=0,001$), протизапального цитокіну– ІЛ-4 – в 3,5 рази ($p=0,0001$) та знижено в 2,4 рази показники ІФН- γ ($p=0,0001$). Ці показники свідчать про наявність домінуючого Th2 ендотипу.

6. Визначено, що включення до базисної терапії хворих на персистуючу форму алергічного риніту макроміцетів Трутовика (Астмаган) сприяє більшому та статистично значимому зниженню рівня імуноглобулінів А, М, Е, G, ІЛ-4 (на 8 %, 17 %, 16,2 %, 7,3 %, 6,0 % відповідно) та підвищенню інтерферону- γ на 16,6 %, покращуючи імунну відповідь організму хворих на запропоновану терапію. Дані результати свідчать про зсув Th2 у бік Th1, тобто зміну імунної відповіді з гуморальної (проти позаклітинних паразитів) до клітинної (проти внутрішньоклітинних бактерій і простіших). Виходячи з цього, можна вважати патогенетично обґрунтованим включення до комплексу лікування хворих на цілорічний алергічний риніт біомаси макроміцетів Трутовика (*Ganoderma lucidum* та *Ganoderma applanatum*) у вигляді препарату Астмаган.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Патогенетично та клінічно обґрунтоване включення до комплексу лікування хворих на персистуючий цілорічний алергічний риніт біомаси макроміцетів Трутовика (*Ganoderma lucidum* та *Ganoderma applanatum*) в формі препарату «Астмаган».

2. Застосування препарату Астмаган на додаток до базової терапії цілорічного алергічного риніту має доведений вплив на показники якості життя. Пацієнти групи з додатком до базової терапії препарату Астмаган продемонстрували клінічно значиме покращення симптомів смаку/нюху, нічного сну та працездатності на візитах вже через 15 та 45 днів ($p < 0,05$). У пацієнтів, що не отримували на додаток до базової терапії препарат Астмаган на 90-му дні лікування не відмічалось клінічно значимих динамічних змін основних показників якості життя. Встановлена значима, більше як 9 балів зменшення сумарного балу якості життя пацієнтів, що отримували на додаток до базової терапії препарат Астмаган на 45-му дні порівняно із пацієнтами, що не отримували Астмаган ($p < 0,05$).

3. Показано, що додаткове призначення препарату Астмаган забезпечило статистично значиму відмінність по динаміці таких симптомів, як “покращення смаку/нюху”, “нічного сну”, “працездатності” та “загального балу SNOT-22” на 90-й та 45-й день порівняно з першим днем дослідження ($p < 0,05$), а також між між візитами 4 (90-й день) та візитом 3 (45-й день) ($p < 0,05$).

4. Визначено, що включення до базисної терапії хворих на персистуючу форму алергічного риніту макроміцетів Трутовника (Астмаган) сприяє більшому та статистично значимому зниженню рівня імуноглобулінів А, М, Е, G, ІЛ-4 (на 8 %, 17 %, 16,2 %, 7,3 %, 6,0 % відповідно) та підвищенню інтерферону- γ на 16,6 %, покращуючи імунну відповідь організму хворих на запропоновану терапію. Дані результати свідчать про зсув Th2 у бік Th1, тобто зсув імунної відповіді з гуморальної (проти позаклітинних паразитів) до клітинної (проти внутрішньоклітинних бактерій і простіших). Виходячи з цього, можна вважати патогенетично обґрунтованим та клінічно перспективним включення до комплексу лікування хворих на цілорічний

алергічний риніт біомаси макроміцетів Трутовика (*Ganoderma lucidum* та *Ganoderma applanatum*). Препарат Астмаган на додаток до базової терапії алергічного риніту продемонстрував клінічне та імунологічне покращення якості життя пацієнта та дозволяє рекомендувати його застосування на додаток до базової терапії цілорічного алергічного риніту.

5. Проведення оцінки параметрів якості життя пацієнтів при цілорічному алергічному риніті, як критерію ефективності лікування та його відповідності вимогам належної клінічної практики доцільно виконувати за допомогою візуально-аналогової шкали та опитувальника SNOT-22. Використання препарату Астмаган на додаток до базисної терапії цілорічного алергічного риніту продемонструвало доведений вплив на показники якості життя.

6. Рекомендується застосування препарату Астмаган на додаток до базової терапії цілорічного алергічного риніту, для дорослих по 1 капсулі 2 рази на день за 30 хвилин до прийому їжі запиваючи водою тривалістю до 90 діб.

7. У жодного пацієнта, який приймав препарат Астмаган (ліофілізований порошок біомаси макроміцетів *Ganoderma lucidum*-Трутовик лакований) та *Ganoderma applanatum*-Трутовик плоский), протягом 90 днів на додаток до базової терапії цілорічного алергічного риніту не була виявлена непереносимість до компонентів препарату.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Nur Husna Siti Muhamad, Tan Hern-Tze Tina, et al. Allergic Rhinitis: A Clinical and Pathophysiological Overview. *Frontiers in Medicine*. Vol (9) 2022 doi:10.3389/fmed.2022.874114
2. Avdeeva, K.S., Reitsma, S. and Fokkens, W.J. (2020), Direct and indirect costs of allergic and non-allergic rhinitis in the Netherlands. *Allergy*, 75: 2993-2996. <https://doi.org/10.1111/all.14457>
3. Chen DH, Li CW, Zhong JT, Lin ZB, PengH, et al. (2014) Epidemiological Characterization and Risk Factors of Allergic Rhinitis in the General Population in Guangzhou City in China. *PLoS ONE* 9(12): e114950. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0114950>
4. Bergmann, K.-C., Buters, J., Karatzas, K., Tasioulis, T., Werchan, B., Werchan, M. and Pfaar, O. (2020), The development of birch pollen seasons over 30 years in Munich, Germany—An EAACI Task Force report*. *Allergy*, 75: 3024-3026. <https://doi.org/10.1111/all.14470>
5. Zuberbier T, Lötval J, Simoens S, Subramanian SV, Church MK. Economic burden of inadequate management of allergic diseases in the European Union: a GA(2) LEN review. *Allergy*. 2014;69(10):1275-1279. doi:10.1111/all.12470
6. Haahtela T, Valovirta E, Saarinen K, et al. The Finnish Allergy Program 2008-2018: Society-wide proactive program for change of management to mitigate allergy burden. *J Allergy Clin Immunol*. 2021;148(2):319-326.e4. doi:10.1016/j.jaci.2021.03.037
7. Brożek JL, Bousquet J, Agache I, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines-2016 revision. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(4):950-958. doi:10.1016/j.jaci.2017.03.050
8. Thanaviratnanich S, Cho SH, Ghoshal AG, et al. Burden of respiratory disease in Thailand: Results from the APBORD observational study. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(28):e4090. doi:10.1097/MD.0000000000004090

9. Yoo KH, Ahn HR, Park JK, et al. Burden of Respiratory Disease in Korea: An Observational Study on Allergic Rhinitis, Asthma, COPD, and Rhinosinusitis. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2016;8(6):527-534. doi:10.4168/aair.2016.8.6.527
10. Skoner DP. Allergic rhinitis: definition, epidemiology, pathophysiology, detection, and diagnosis. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;108(1 Suppl):S2-S8. doi:10.1067/mai.2001.115569
11. Yoo KH, Ahn HR, Park JK, et al. Burden of Respiratory Disease in Korea: An Observational Study on Allergic Rhinitis, Asthma, COPD, and Rhinosinusitis. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2016;8(6):527-534. doi:10.4168/aair.2016.8.6.527
12. Wheatley LM, Togias A. Clinical practice. Allergic rhinitis. *N Engl J Med.* 2015;372(5):456-463. doi:10.1056/NEJMcp1412282
13. Hill DA, Grundmeier RW, Ram G, Spergel JM. The epidemiologic characteristics of healthcare provider-diagnosed eczema, asthma, allergic rhinitis, and food allergy in children: a retrospective cohort study. *BMC Pediatr.* 2016;16:133. Published 2016 Aug 20. doi:10.1186/s12887-016-0673-z
14. Fröhlich M, Pinart M, Keller T, et al. Is there a sex-shift in prevalence of allergic rhinitis and comorbid asthma from childhood to adulthood? A meta-analysis. *Clin Transl Allergy.* 2017;7:44. Published 2017 Dec 5. doi:10.1186/s13601-017-0176-5
15. Pinart M, Keller T, Reich A, et al. Sex-Related Allergic Rhinitis Prevalence Switch from Childhood to Adulthood: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int Arch Allergy Immunol.* 2017;172(4):224-235. doi:10.1159/000464324
16. Dykewicz MS, Wallace DV, Amrol DJ, et al. Rhinitis 2020: A practice parameter update. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;146(4):721-767. doi:10.1016/j.jaci.2020.07.007
17. Wise SK, Damask C, Roland LT, et al. International consensus statement on allergy and rhinology: Allergic rhinitis – 2023. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2023; 13: 293–859. <https://doi.org/10.1002/alr.23090>
18. Salo PM, Arbes SJ Jr, Jaramillo R, et al. Prevalence of allergic sensitization in the United States: results from the National Health and Nutrition Examination Survey

(NHANES) 2005-2006. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;134(2):350-359. doi:10.1016/j.jaci.2013.12.1071

19. Wheatley LM, Togias A. Clinical practice. Allergic rhinitis. *N Engl J Med.* 2015;372(5):456-463. doi:10.1056/NEJMcp1412282

20. Li CW, Chen DH DH, Zhong JT, et al. Epidemiological characterization and risk factors of allergic rhinitis in the general population in Guangzhou City in china. *PLoS One.* 2014;9(12):e114950. Published 2014 Dec 16. doi:10.1371/journal.pone.0114950

21. Bergmann KC, Buters J, Karatzas K, et al. The development of birch pollen seasons over 30 years in Munich, Germany-An EAACI Task Force report. *Allergy.* 2020;75(12):3024-3026. doi:10.1111/all.14470

22. Bousquet J, Bachert C, Canonica GW, et al. Unmet needs in severe chronic upper airway disease (SCUAD). *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124(3):428-433. doi:10.1016/j.jaci.2009.06.027

23. Wheatley LM, Togias A. Clinical practice. Allergic rhinitis. *N Engl J Med.* 2015;372(5):456-463. doi:10.1056/NEJMcp1412282

24. Portelli MA, Hodge E, Sayers I. Genetic risk factors for the development of allergic disease identified by genome-wide association. *Clin Exp Allergy.* 2015;45(1):21-31. doi:10.1111/cea.12327

25. Hom MM, Bielory L. The anatomical and functional relationship between allergic conjunctivitis and allergic rhinitis. *Allergy Rhinol (Providence).* 2013;4(3):e110-e119. doi:10.2500/ar.2013.4.0067

26. Barry B. Manifestations rhino-sinusiennes des maladies générales [Rhino-sinus manifestations of systemic diseases]. *Rev Prat.* 2000;50(14):1548-1550.

27. Doyle WJ. The link between allergic rhinitis and otitis media. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2002;2(1):21-25. doi:10.1097/00130832-200202000-00004

28. Paternoster L, Standl M, Chen CM, et al. Meta-analysis of genome-wide association studies identifies three new risk loci for atopic dermatitis. *Nat Genet.* 2011;44(2):187-192. Published 2011 Dec 25. doi:10.1038/ng.1017

29. Wheatley LM, Togias A. Clinical practice. Allergic rhinitis. *N Engl J Med.* 2015;372(5):456-463. doi:10.1056/NEJMcp1412282

30. Gangwar RS, Friedman S, Seaf M, Levi-Schaffer F. Mast cells and eosinophils in allergy: Close friends or just neighbors. *Eur J Pharmacol.* 2016;778:77-83. doi:10.1016/j.ejphar.2015.10.036
31. Tan HT, Sugita K, Akdis CA. Novel Biologicals for the Treatment of Allergic Diseases and Asthma. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2016;16(10):70. doi:10.1007/s11882-016-0650-5
32. Sani MM, Ashari NSM, Abdullah B, et al. Reduced CD4+ terminally differentiated effector memory T cells in moderate-severe house dust mites sensitized allergic rhinitis patients. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2019;37(3):138-146. doi:10.12932/AP-191217-0220
33. Justiz Vaillant AA, Vashisht R, Zito PM. Immediate Hypersensitivity Reactions. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; May 29, 2023.
34. He JS, Narayanan S, Subramaniam S, Ho WQ, Lafaille JJ, Curotto de Lafaille MA. Biology of IgE production: IgE cell differentiation and the memory of IgE responses. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2015;388:1-19. doi:10.1007/978-3-319-13725-4_1
35. Moon TC, Befus AD, Kulka M. Mast cell mediators: their differential release and the secretory pathways involved. *Front Immunol.* 2014;5:569. Published 2014 Nov 14. doi:10.3389/fimmu.2014.00569
36. Finkelman, F. D., Khodoun, M. V., & Strait, R. (2016). Human IgE-independent systemic anaphylaxis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 137(6), 1674-1680. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.02.015>
37. Sin B, Togias A. Pathophysiology of allergic and nonallergic rhinitis. *Proc Am Thorac Soc.* 2011;8(1):106-114. doi:10.1513/pats.201008-057RN
38. Pawankar R, Yamagishi S, Yagi T. Revisiting the roles of mast cells in allergic rhinitis and its relation to local IgE synthesis. *Am J Rhinol.* 2000;14(5):309-317. doi:10.2500/105065800781329582
39. Jutel M, Agache I, Bonini S, et al. International consensus on allergy immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;136(3):556-568. doi:10.1016/j.jaci.2015.04.047

40. Jutel M, Agache I, Bonini S, et al. International Consensus on Allergen Immunotherapy II: Mechanisms, standardization, and pharmacoeconomics. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(2):358-368. doi:10.1016/j.jaci.2015.12.1300
41. Kubo M. T follicular helper and T_H2 cells in allergic responses. *Allergol Int*. 2017;66(3):377-381. doi:10.1016/j.alit.2017.04.006
42. Wichers, H. Immunomodulation by food: promising concept for mitigating allergic disease?. *Anal Bioanal Chem* **395**, 37–45 (2009). <https://doi.org/10.1007/s00216-009-2838-1>
43. Kataoka K, Muta T, Yamazaki S, Takeshige K. Activation of macrophages by linear (1right-arrow3)-beta-D-glucans. Implications for the recognition of fungi by innate immunity. *J Biol Chem*. 2002;277(39):36825-36831. doi:10.1074/jbc.M206756200
44. Li CW, Chen DH DH, Zhong JT, et al. Epidemiological characterization and risk factors of allergic rhinitis in the general population in Guangzhou City in china. *PLoS One*. 2014;9(12):e114950. Published 2014 Dec 16. doi:10.1371/journal.pone.0114950
45. Volman JJ, Ramakers JD, Plat J. Dietary modulation of immune function by beta-glucans. *Physiol Behav*. 2008;94(2):276-284. doi:10.1016/j.physbeh.2007.11.045
46. Jan, RH., Lin, TY., Hsu, YC. *et al*. Immuno-modulatory activity of *Ganoderma lucidum*-derived polysaccharide on human monocytoïd dendritic cells pulsed with Der p 1 allergen. *BMC Immunol* **12**, 31 (2011). <https://doi.org/10.1186/1471-2172-12-31>
47. Wen MC, Wei CH, Hu ZQ, et al. Efficacy and tolerability of anti-asthma herbal medicine intervention in adult patients with moderate-severe allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;116(3):517-524. doi:10.1016/j.jaci.2005.05.029
48. Li XM. Complementary and alternative medicine in pediatric allergic disorders. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2009;9(2):161-167. doi:10.1097/ACI.0b013e328329226f
49. Zhong L, Yan P, Lam WC, Yao L, Bian Z. *Coriolus Versicolor* and *Ganoderma Lucidum* Related Natural Products as an Adjunct Therapy for Cancers: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Front Pharmacol*. 2019;10:703. Published 2019 Jul 3. doi:10.3389/fphar.2019.00703

50. Nur Husna SM, Tan HT, Md Shukri N, Mohd Ashari NS, Wong KK. Allergic Rhinitis: A Clinical and Pathophysiological Overview. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:874114. Published 2022 Apr 7. doi:10.3389/fmed.2022.874114
51. Scadding GK, Kariyawasam HH, Scadding G, et al. BSACI guideline for the diagnosis and management of allergic and non-allergic rhinitis (Revised Edition 2017; First edition 2007). *Clin Exp Allergy*. 2017; 47: 856-889. <https://doi.org/10.1111/cea.12953>
52. Demoly, P. (2003). In vivo methods for study of allergy. Skin tests, techniques, and interpretation. *Allergy, principles and practice*.
53. Hsu J, Saltoun CA, Avila PC. Advances in upper airway diseases and allergen immunotherapy in 2011. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(3):646-652. doi:10.1016/j.jaci.2012.01.050
54. van der Valk JP, Gerth van Wijk R, Hoorn E, Groenendijk L, Groenendijk IM, de Jong NW. Measurement and interpretation of skin prick test results. *Clin Transl Allergy*. 2016;6:8. Published 2016 Feb 23. doi:10.1186/s13601-016-0092-0
55. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy*. 2008;63 Suppl 86:8-160. doi:10.1111/j.1398-9995.2007.01620.x
56. Testera-Montes A, Jurado R, Salas M, Eguiluz-Gracia I, Mayorga C. Diagnostic Tools in Allergic Rhinitis. *Front Allergy*. 2021;2:721851. Published 2021 Sep 23. doi:10.3389/falgy.2021.721851
57. Rondón C, Campo P, Togias A, et al. Local allergic rhinitis: concept, pathophysiology, and management. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(6):1460-1467. doi:10.1016/j.jaci.2012.02.032
58. Campo P, Salas M, Blanca-López N, Rondón C. Local Allergic Rhinitis. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2016;36(2):321-332. doi:10.1016/j.iac.2015.12.008
59. Eguiluz-Gracia I, Testera-Montes A, González M, et al. Safety and reproducibility of nasal allergen challenge. *Allergy*. 2019;74(6):1125-1134. doi:10.1111/all.13728

60. Augé J, Vent J, Agache I, et al. EAACI Position paper on the standardization of nasal allergen challenges. *Allergy*. 2018;73(8):1597-1608. doi:10.1111/all.13416
61. Dordal MT, Lluch-Bernal M, Sánchez MC, et al. Allergen-specific nasal provocation testing: review by the rhinoconjunctivitis committee of the Spanish Society of Allergy and Clinical Immunology. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2011;21(1):1-12.
62. Cowart BJ, Flynn-Rodden K, McGeady SJ, Lowry LD. Hyposmia in allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 1993;91(3):747-751. doi:10.1016/0091-6749(93)90194-k
63. Rydzewski B, Pruszevicz A, Sulkowski WJ. Assessment of smell and taste in patients with allergic rhinitis. *Acta Otolaryngol*. 2000;120(2):323-326. doi:10.1080/000164800750001189
64. Hummel T, Sekinger B, Wolf SR, Pauli E, Kobal G. 'Sniffin' sticks': olfactory performance assessed by the combined testing of odor identification, odor discrimination and olfactory threshold. *Chem Senses*. 1997;22(1):39-52. doi:10.1093/chemse/22.1.39
65. Doty RL, Shaman P, Kimmelman CP, Dann MS. University of Pennsylvania Smell Identification Test: a rapid quantitative olfactory function test for the clinic. *Laryngoscope*. 1984;94(2 Pt 1):176-178. doi:10.1288/00005537-198402000-00004
66. Cardesín A, Alobid I, Benítez P, et al. Barcelona Smell Test - 24 (BAST-24): validation and smell characteristics in the healthy Spanish population. *Rhinology*. 2006;44(1):83-89.
67. Rondón C, Eguíluz-Gracia I, Shamji MH, et al. IgE Test in Secretions of Patients with Respiratory Allergy. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2018;18(12):67. Published 2018 Oct 13. doi:10.1007/s11882-018-0821-7
68. Bousquet J, Anto JM, Bachert C, et al. Allergic rhinitis. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6(1):95. Published 2020 Dec 3. doi:10.1038/s41572-020-00227-0
69. Matricardi PM, Dramburg S, Potapova E, Skevaki C, Renz H. Molecular diagnosis for allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143(3):831-843. doi:10.1016/j.jaci.2018.12.1021
70. Santosa A, Andiappan AK, Rotzschke O, et al. Evaluation of the applicability of the Immuno-solid-phase allergen chip (ISAC) assay in atopic patients in Singapore. *Clin Transl Allergy*. 2015;5:9. Published 2015 Feb 27. doi:10.1186/s13601-015-0053-z

71. Mohamad Yadzir ZH, Bakhtiar F, Misnan R, Abdullah N, Leecyous B, Murad S. Improved Diagnosis of the Polysensitized Allergic Rhinitis Patients Using Component Resolved Diagnosis Method. *Iran J Allergy Asthma Immunol*. 2016;15(2):156-160.
72. Ridolo E, Incorvaia C, Pucciarini F, Makri E, Paoletti G, Canonica GW. Current treatment strategies for seasonal allergic rhinitis: where are we heading?. *Clin Mol Allergy*. 2022;20(1):9. Published 2022 Aug 10. doi:10.1186/s12948-022-00176-x
73. Bousquet J, Schünemann HJ, Togias A, et al. Next-generation Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma (ARIA) guidelines for allergic rhinitis based on Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) and real-world evidence [published correction appears in *J Allergy Clin Immunol*. 2022 Jun;149(6):2180]. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;145(1):70-80.e3. doi:10.1016/j.jaci.2019.06.049
74. Мельников, О. Ф., & Гавриленко, Ю. В. (2018). Клинико-иммунологическая эффективность лечения аллергического ринита у детей. *Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія*, (6), 29-33.
75. Church DS, Church MK. Pharmacology of antihistamines. *World Allergy Organ J*. 2011;4(3 Suppl):S22-S27. doi:10.1097/WOX.0b013e3181f385d9
76. Bachert C. A review of the efficacy of desloratadine, fexofenadine, and levocetirizine in the treatment of nasal congestion in patients with allergic rhinitis. *Clin Ther*. 2009;31(5):921-944. doi:10.1016/j.clinthera.2009.05.017
77. Hossenbaccus, L., Linton, S., Garvey, S. et al. Towards definitive management of allergic rhinitis: best use of new and established therapies. *Allergy Asthma Clin Immunol* 16, 39 (2020). <https://doi.org/10.1186/s13223-020-00436-y>
78. Bousquet, J., Hellings, P.W., Agache, I. et al. ARIA 2016: Care pathways implementing emerging technologies for predictive medicine in rhinitis and asthma across the life cycle. *Clin Transl Allergy* 6, 47 (2016). <https://doi.org/10.1186/s13601-016-0137-4>
79. Zhang M, Ni JZ, Cheng L. Safety of intranasal corticosteroids for allergic rhinitis in children. *Expert Opin Drug Saf*. 2022;21(7):931-938. doi:10.1080/14740338.2022.2046731

80. Wise SK, Lin SY, Toskala E, et al. International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Allergic Rhinitis. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2018; 8: 108–352.
81. Du K, Qing H, Zheng M, Wang X, Zhang L. Intranasal antihistamine is superior to oral H₁ antihistamine as an add-on therapy to intranasal corticosteroid for treating allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2020;125(5):589-596.e3. doi:10.1016/j.anai.2020.06.038
82. Kim JH, Lee S, Shin YH, et al. Airway mechanics after withdrawal of a leukotriene receptor antagonist in children with mild persistent asthma: Double-blind, randomized, cross-over study. *Pediatr Pulmonol.* 2020;55(12):3279-3286. doi:10.1002/ppul.25085
83. Feng Y, Meng YP, Dong YY, Qiu CY, Cheng L. Management of allergic rhinitis with leukotriene receptor antagonists versus selective H₁-antihistamines: a meta-analysis of current evidence. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2021;17(1):62. Published 2021 Jun 29. doi:10.1186/s13223-021-00564-z
84. Ramey JT, Bailen E, Lockey RF. Rhinitis medicamentosa. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2006;16(3):148-155.
85. De Carli M, Capezzali E, Tonon S, Frossi B. Mechanism and clinical evidence of immunotherapy in allergic rhinitis. *Front Allergy.* 2023;4:1217388. Published 2023 Aug 1. doi:10.3389/falgy.2023.1217388
86. Ratner PH, Ehrlich PM, Fineman SM, Meltzer EO, Skoner DP. Use of intranasal cromolyn sodium for allergic rhinitis. *Mayo Clin Proc.* 2002;77(4):350-354. doi:10.4065/77.4.350
87. Welsh PW, Stricker WE, Chu CP, et al. Efficacy of beclomethasone nasal solution, flunisolide, and cromolyn in relieving symptoms of ragweed allergy. *Mayo Clin Proc.* 1987;62(2):125-134. doi:10.1016/s0025-6196(12)61882-5
88. Akdis CA, Akdis M. Advances in allergen immunotherapy: aiming for complete tolerance to allergens. *Sci Transl Med.* 2015;7(280):280ps6. doi:10.1126/scitranslmed.aaa7390

89. Kappen JH, Durham SR, Veen HI, Shamji MH. Applications and mechanisms of immunotherapy in allergic rhinitis and asthma. *Ther Adv Respir Dis*. 2017;11(1):73-86. doi:10.1177/1753465816669662
90. Stanic B, van de Veen W, Wirz OF, et al. IL-10-overexpressing B cells regulate innate and adaptive immune responses. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135(3):771-80.e8. doi:10.1016/j.jaci.2014.07.041
91. Nouri-Aria KT, Wachholz PA, Francis JN, et al. Grass pollen immunotherapy induces mucosal and peripheral IL-10 responses and blocking IgG activity. *J Immunol*. 2004;172(5):3252-3259. doi:10.4049/jimmunol.172.5.3252
92. van de Veen W, Akdis M. Role of IgG₄ in IgE-mediated allergic responses. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138(5):1434-1435. doi:10.1016/j.jaci.2016.07.022
93. Гогунская, И. В., & Тимченко, М. Д. (2010). Цитокиновый спектр сыворотки крови у больных аллергическим ринитом с полисенсibilizацией к бытовым и пыльцевым аллергенам после проведения специфической иммунотерапии по различным схемам. *Журнал вушних, носових і горлових хвороб.–Київ*, (3), 14-17
94. Coates P, Blackman M, Cragg G, Levine M, Moss J, White J, editors. *Encyclopedia of Dietary Supplements*. New York: Marcel Dekker; 2005. Wasser SP, Coates P, Blackman M, Cragg G, Levine M, Moss J, White J. Reishi or Lingzhi (*Ganoderma lucidum*); p. 680-90.
95. McMeekin D. The perception of *Ganoderma lucidum* in Chinese and Western culture. *Mycologist*. 2005;18(6):165-9. [https://doi.org/10.1017/S0269-915X\(04\)00406-9](https://doi.org/10.1017/S0269-915X(04)00406-9).
96. Zhu XL, Chen AF, Lin ZB. *Ganoderma lucidum* polysaccharides enhance the function of immunological effector cells in immunosuppressed mice. *J Ethnopharmacol*. 2007;111(2):219-26. doi: 10.1016/j.jep.2006.11.013.
97. Packer L, Ong CN, Halliwell B, editors. *Herbal and traditional medicine: molecular aspects of health*. New York: Marcel Dekker Inc; 2004. Wachtel-Galor S, Buswell JA, Tomlinson B, Benzie IFF. Lingzhi polyphorous fungus; p. 179-228.
98. Chang ST, Buswell JA. Safety, quality control and regulation aspects relating to mushroom nutraceuticals. *Proceedings of the 6th International Conference of Mushroom*

Biology and Mushroom Products; 2008; Krefeld. Krefeld, Germany: GAMU GmbH; 2008. p. 188-95.

99. Du M, Wang C, Hu XC, Zhao G. Positive effect of selenium on the immune regulation activity of lingzhi or reishi medicinal mushroom, *Ganoderma lucidum* (W. Curt.: Fr.) P. Karst. (Aphyllophoromycetideae), proteins in vitro. *Int J Med Mushrooms*. 2008;10:337-44

100. Hijikata Y, Yamada S, Yasuhara A. Herbal mixtures containing the mushroom *Ganoderma lucidum* improve recovery time in patients with herpes genitalis and labialis. *J Altern Complement Med*. 2007;13(9):985-7. doi: 10.1089/acm.2006.6297.

101. Bao X, Liu C, Fang J, Li X. Structural and immunological studies of a major polysaccharide from spores of *Ganoderma lucidum* (Fr.) Karst. *Carbohydr Res*. 2001;332(1):67-74. doi: 10.1016/s0008-6215(01)00075-1.

102. Zhao JD, Zhang XQ. Importance, distribution and taxonomy of *Ganodermataceae* in China. Proceedings of Contributed Symposium, 5th International Mycological Congress; 1994; Vancouver. Vancouver, AU; 1994.

103. Wen H, Kang S, Song Y, Song Y, Sung SH, Park S. Differentiation of cultivation sources of *Ganoderma lucidum* by a NMR-based metabolomics approach. *Phytochem Anal*. 2010;21(1):73-9. doi: 10.1002/pca.1166.

104. Li XM. Complementary and alternative medicine in pediatric allergic disorders. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2009;9(2):161-7. doi: 10.1097/ACI.0b013e328329226f

105. Пухлік, С. М., Дєдикова, І. В., & Богданов, В. К. (2021). Новий підхід до лікування алергічного риніту.

106. Berker M. Allergies – A T cells perspective in the era beyond the Th1/Th2 paradigm. *Clin Immunol*. 2017;174:73-83. doi: 10.1016/j.clim.2016.11.001.

107. Prasad AS. Zinc: role in immunity, oxidative stress and chronic inflammation. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2009;12(6):646-52. doi: 10.1097/MCO.0b013e3283312956.

108. Hardt, J. A new questionnaire for measuring quality of life - the Stark QoL. *Health Qual Life Outcomes* **13**, 174 (2015). <https://doi.org/10.1186/s12955-015-0367-5>

109. Shkorbotun, Y. (2020). EVALUATION OF THE UKRAINIAN VERSION OF SNOT-22 QUESTIONNAIRE VALIDITY FOR ASSESSING THE QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH CHRONIC RHINOSINUSITIS AND NASAL SEPTUM DEVIATION. *Georgian Med News*, 43-47.

110. Rudmik L, Hopkins C, Peters A, Smith TL, Schlosser RJ, Soler ZM. Patient-reported outcome measures for adult chronic rhinosinusitis: A systematic review and quality assessment. *J Allergy Clin Immunol*. 2015 Dec;136(6):1532-1540.e2.doi:10.1016/j.jaci.2015.10.012.

111. Rimmer J, Hellings P, Lund VJ, et al. European position paper on diagnostic tools in rhinology. *Rhinology*. 2019;57(Suppl S28):1-41. Published 2019 Jul 25. doi:10.4193/Rhin19.410

112. Глузман, Д. Ф., Склярченко, Л. М., Надгорная, В. А., & Крячок, И. А. (2003). Диагностическая иммуноцитохимия опухолей. *Киев: Морион, 155*.

113. Shkorbotun YV. Study of the ukrainian version of snot-22 questionnaire validity for assessing the quality of life in patients with chronic rhinosinusitis and nasal septum deviation. *Georgian Medical News*. 2020;11(308):39-43. PMID: 33395639

114. Кузнецова, Л. В., et al. "СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ЭТИОЛОГИИ И ПАТОГЕНЕЗЕ ПОЛИПОЗНЫХ РИНОСИНУСИТОВ, ПРОТЕКАЮЩИХ НА ФОНЕ КРУГЛОГОДИЧНОГО АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА." (2015).

115. Wang Z, Tan F. The blockade of PD-1/PD-L1 pathway promotes the apoptosis of CD19⁺ CD25⁺ Bregs and suppresses the secretion of IL-10 in patients with allergic rhinitis. *Scand J Immunol*. 2020;91(2):e12836. doi:10.1111/sji.12836

116. Liu C, Cao M, Yang N, et al. Time-dependent dual beneficial modulation of interferon- γ , interleukin 5, and Treg cytokines in asthma patient peripheral blood mononuclear cells by ganoderic acid B. *Phytother Res*. 2022;36(3):1231-1240. doi:10.1002/ptr.7266

117. Herzmann C, Cuthbertson Z, Fosdick L, et al. Long-term clinical and surrogate marker effects of subcutaneous intermittent interleukin-2 without antiretroviral therapy in HIV-infected patients. *J Antimicrob Chemother.* 2008;62(3):583-586. doi:10.1093/jac/dkn238

118. Kazimirchuk VE, Kovalchuk LV, Maltsev DV. [Clinical immunology and allergology with age specifics]. Kyiv: Medicine; 2012. 520p. [In Russian].

119. Заболотний ДІ, Мельніков ОФ, Наумова ОА. Імунологічна характеристика ротоглоточного секрету і сироватки крові у хворих на алергічний риніт зсенсібілізацією до пилку дерев та перехресно-харчовоюалергією. *Ринологія.* 2014; 1: 15-22.

120. Caruso M, Crisafulli E, Demma S et al. Disabling inflammatory pathways with biologics and resulting clinical outcomes in severe asthma. *Expert Opinion on Biological Therapy.* 2013. Vol. 13 (3). P. 393–402.

121. Maslan J, Mims JW. What is asthma? Pathophysiology, demographics, and health care costs. *Otolaryngol. Clin. North Am.* 2014. Vol. 47 (1). P. 13–22.

122. Kenyon-Dove K. Observational Non-Controlled Study of the Use of *Coriolus versicolor* supplementation in 30 Cancer Patients. pg. 2, *Mycology News* Vol 1, Edition 8. Available from www.mycologyresearch.com.

ДОДАТОК А
АНКЕТА SNOT-22

Беручи до уваги, на скільки важкий ваш стан, коли ви його відчуваєте, і як часто це трапляється, будь ласка, оцініть нижче кожен пункт, за рівнем вашого самопочуття, обвівши в коло цифру, яка представлена на цій шкалі, відповідаючи вашим відчуттям	Відсутнє	Дуже слабо	Слабо	Помірно	Виразено	Так погано, як тільки		5 найважливіших пунктів
1.Необхідність форсованного очищення носу	0	1	2	3	4	5		
2.Чхання	0	1	2	3	4	5		
3.Нежить	0	1	2	3	4	5		
4.Кашель	0	1	2	3	4	5		
5.Відчуття стікання слизу по задній стінці глотки	0	1	2	3	4	5		
6.Густі виділення з носу	0	1	2	3	4	5		
7.Відчуття “наповнення” у вусі	0	1	2	3	4	5		
8.Запаморочення	0	1	2	3	4	5		
9.Біль / тиск у вухах	0	1	2	3	4	5		
10.Біль / тиск у ділянці обличчя	0	1	2	3	4	5		
11.Труднощі у засинанні	0	1	2	3	4	5		
12.Прокидання вночі	0	1	2	3	4	5		
13.Недостатньо тривалий нічний сон	0	1	2	3	4	5		
14.Відчуття втоми після сну	0	1	2	3	4	5		
15.Швидка втомлюваність	0	1	2	3	4	5		

16.Зниження працездатності	0	1	2	3	4	5		
17.Зменшення концентрації	0	1	2	3	4	5		
18.Відчуття розчарування / неспокою / дратівливості	0	1	2	3	4	5		
19.Відчуття суму	0	1	2	3	4	5		
20.Відчуття збентеженості	0	1	2	3	4	5		
21.Порушення відчуття смак/запаху	0	1	2	3	4	5		
22.Блок/ закладеність носу	0	1	2	3	4	5		

Оцінка результатів опитування:

0 балів-симптом відсутній;

1 бал-симптом дуже слабо турбує;

2 бали-симптом слабо турбує;

3 бали-симптом помірно турбує;

4 бали-симптом виражено турбує;

5 балів-симптом турбує настільки сильно, наскільки може.

Спочатку проводиться загальний підрахунок балів за шкалою SNOT-22, потім виділяють 5 ведучих симптомів, що турбують пацієнта більше всього.

ДОДАТОК Б
СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації

Статті, опубліковані у наукових фахових виданнях України:

1. Оцінка цитокінового статусу та імуноглобулінів у хворих на алергічний риніт та ринокон'юнктивіт у процесі лікування з використанням макроміцетів
DOI: <https://doi.org/10.31288/oftalmolzh202352226>
<https://ua.ozhurnal.com/index.php/files/article/view/86>

Bohdanov VK, Pukhlyk S, Makarova M, Poliakova S, Bohdanov K. Assessing serum cytokine and immunoglobulin levels in patients with allergic rhinitis and allergic rhinoconjunctivitis before and after treatment supplemented with macromycetes. J.ophthalmol. (Ukraine) [Internet]. 2023 Nov. 1 [cited 2024 Jan. 7];(5):226. Available from: <https://ua.ozhurnal.com/index.php/files/article/view/86> (Здобувачем проведено аналіз даних та їх узагальнення, написання висновків, підготовку статті до друку. Співавтори надавали консультативну допомогу).

2. Пухлік СМ, Богданов ВК. Визначення впливу імуномодуляторів на імунні показники у хворих на цілорічний алергічний риніт. Оториноларингологія. 2023;(5-6):52-9. <https://repo.odmu.edu.ua/xmlui/handle/123456789/14338>

3. Пухлік С. М., Богданов В. К., Дедикова І. В. Імунні механізми реалізації алергічного риніту та підхід до корекції // Одеський медичний журнал. 2023. № 2 (183). С. 94-97. DOI: <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2023-2-17>
<https://journals.onmedu.od.ua/index.php/med/article/view/21>

4. Пухлік С. М., Дедикова І. В., Богданов В. К. Новий підхід до лікування алергічного риніту. Оториноларингологія. 2021. № 5 (4). С. 62-72. DOI: [10.37219/2528-8253-2021-5-62](https://doi.org/10.37219/2528-8253-2021-5-62) <https://repo.odmu.edu.ua:443/xmlui/handle/123456789/12146>

5. Pukhlik S. M., Diedykova I. V., Bohdanov V. K. Immune mechanisms of implementation of allergic rhinitis and the ways of it correction // Інноваційні технології

в оториноларингології: V україно-польський конгрес, 21–22 квітня 2023 року, Київ: матер. Київ, 2023. С. 69. <https://repo.odmu.edu.ua:443/xmlui/handle/123456789/14106>

6. Богданов В. К. Динаміка зміни функціонального стану фагоцитарної системи нейтрофілів у хворих на цілорічний алергічний риніт // Актуальні питання стоматології : матеріали наук.-практ. конф., 19 верес. 2023 р., Одеса. Одеса, 2023. С. 83-84. <https://repo.odmu.edu.ua:443/xmlui/handle/123456789/13984>

Статті, опубліковані у виданнях іноземних держав:

1. Bohdanov, V. and Gushcha, S. 2024. Study of the effect of a drug from the macromycetes *Ganoderma lucidum* on the phagocytic activity of peripheral blood neutrophils in patients with year-round allergic rhinitis. *Journal of Education, Health and Sport*. 62, (Feb. 2024), 76–86. DOI:<https://doi.org/10.12775/JEHS.2024.62.005>.

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

Тези виступів на конференціях:

1. Богданов К., Тагунова І., Андрєєв О., Богданов В. Некоторые аспекты хирургического лечения адгезивного отита // тезы доп. XIII з'їзду оториноларингологів України (20-22 вересня 2021 р.). Одеса, 2021. С.122 <https://repo.odmu.edu.ua:443/xmlui/handle/123456789/11998>

2. Богданов К. Г., Тагунова І. К., Андрєєв О. В., Богданов В. К. Динаміка зміни деяких показників клітинного імунітету барабанної порожнини під час лікування секреторного середнього отита // Актуальні питання стоматології : матеріали наук.-практ. конф., 19 верес. 2023 р., Одеса. Одеса, 2023. С. 102-104. <https://repo.odmu.edu.ua:443/xmlui/handle/123456789/13980>

3. Андрєєв О. В., Тагунова І. К., Богданов К. Г., Гуца С. Г., Богданов В. К. Медична реабілітація дітей з гіпертрофією лімфоїдної тканини глоткового кільця // Медична реабілітація в Україні: сучасний стан та напрями розвитку, проблеми та перспективи : матеріали наук.-практ. конф., 8 верес. 2023 р., Полтава. Полтава, 2023. С. 72-74. <https://repo.odmu.edu.ua:443/xmlui/handle/123456789/13847>

4. Петрук Л. Г., Богданов К. Г., Богданов В. К., Петрук Л. О. Отоларингологічні питання медичної реабілітації військових з мінно - вибуховою травмою // Медична реабілітація в Україні: сучасний стан та напрями розвитку, проблеми та перспективи : матеріали наук.-практ. конф., 8 верес. 2023 р., Полтава. Полтава, 2023. С. 118-120. <https://repo.odmu.edu.ua:443/xmlui/handle/123456789/13845>

