

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ФАРМАКОТЕРАПИИ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА ПО СНИЖЕНИЮ КОНЦЕНТРАЦИИ СВОБОДНОГО ГЕМОГЛОБИНА В НАЗАЛЬНОМ СЕКРЕТЕ

Мокроносова М.А., Кочетова Ю.И., Мац А.Н.

Государственное учреждение научно-исследовательский институт
вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова РАМН, Москва

Резюме. Под наблюдением находились 44 пациента с персистирующим аллергическим ринитом с выявленной сенсibilизацией к аллергенам клещей домашней пыли. Больные случайным выбором были распределены на 3 группы. В первую группу вошли 15 пациентов, получавших водный назальный спрей *флутиказона пропионат* (200 мкг один раз в день в течение двух недель), во вторую – 14 человек, получавших 10 небулайзерных ингаляций по 2 ед. крупнодисперсного аэрозоля препарата Аффинoleyкин® (комплекса низкомолекулярных белков, выделенных из мембран лейкоцитов человека и лиофилизированных с глицином) и 15 больных, не получавших никакой терапии, составили контрольную группу. В начале исследования и через 2 недели в назальном секрете по риноцитогамме определяли относительное содержание эозинофилов и иммунометрически – концентрацию свободного гемоглобина. Выяснилось, что повышенное содержание гемоглобина представляет собой, подобно повышенному содержанию эозинофилов, характерный симптом обострения персистирующего аллергического ринита, отражающий тяжесть клинического течения. Её уменьшение под влиянием лечения сопровождалось параллельным снижением содержания эозинофилов и концентрации гемоглобина. Это снижение отражало эффект двух видов топической фармакотерапии, соответственно у 73 и 79% больных персистирующим аллергическим ринитом. Использование в качестве объективного показателя снижения концентрации гемоглобина в назальном секрете позволило впервые выявить иммунотерапевтическую эффективность крупнодисперсного аэрозоля препарата Аффинoleyкин® при обострениях персистирующего аллергического ринита.

Ключевые слова: аллергический ринит, назальный секрет, свободный гемоглобин, фармакотерапия.

Mokronosova A.A., Kochetova Yu.I., Tarassova G.D., Matz A.N.

EFFICIENCY OF PHARMACOTHERAPY IN ALLERGIC RHINITIS, AS EVALUATED BY DECREASED CONCENTRATIONS OF FREE HEMOGLOBIN IN NASAL SECRETIONS

Abstract. Forty four patients with persistent allergic rhinitis and sensitization to the house dust mites were observed. All the patients have been examined in conformity with international diagnostic standards. The first group of observation included fifteen patients who received intranasal therapy by *fluticasone propionate* nasal spray at a dose of 200 mkg once a day for two weeks. The second group of observation included fourteen patients who received 10 inhalations of Affinoleukin® (a lyophilized complex of low molecular weight proteins from human leukocyte membranes with glycine), as aerosol, at a single dose of 2 units. Fifteen non-treated patients comprised a group of comparison. Eosinophil counts and concentrations of free hemoglobin (by immunometrical method in co-agglutination reaction) were made in nasal secretions twice (before treatment and two weeks later). It was found that the increase of free hemoglobin levels, as well as increase in eosinophil count in nasal secretions represents a symptom typical of exacerbation in

Адрес для переписки:

Мокроносова Марина Адольфовна
105064, г. Москва, Малый Казенный пер., 5А.
Тел.: (495) 917-08-91, факс (495) 917-49-00.
E-mail: mmokronosova@mccinet.ru

persistent allergic rhinitis and reflects severity of disease. The therapy led to significant clinical improvement, decrease in free hemoglobin levels and eosinophil counts in nasal secretions, corresponding to clinical effect of both therapeutic modes of topical pharmacotherapy, resp., in 73% and 79% of the patients with persisting allergic rhinitis. Decrease in free hemoglobin level has allowed for the first time to reveal the immunotherapeutic efficiency of treatment with Affinoleukin® aerosol during exacerbations of persisting allergic rhinitis. (*Med. Immunol.*, 2006, vol.8, № 5-6, pp 689-696)

Введение

Аллергический ринит (АР) – рецидивирующее заболевание полости носа с многолетним течением, которое обычно начинается субклинически в раннем детстве и часто остается неверифицированным [1, 12]. На ранних стадиях АР проявляется как местное ограниченное воспаление с минимальными патофизиологическими и иммунными нарушениями. Лишь в дальнейшем выявляют диагностически и прогностически значимые симптомы. Каждый из них, будь то накопление в назальном секрете эозинофилов или секретируемых ими белков, продуктов активации базофилов и тучных клеток (гистамин и триптаза), цитокинов, хемокинов, лейкотриенов и простагландинов, в той или иной степени характеризует воспаление слизистой оболочки полости носа [10, 12, 22]. При рините любого патогенеза в назальном секрете обнаруживаются целые эритроциты и свободный гемоглобин (СГ) в различных пропорциях [11, 22, 24]. Эритроциты, появившиеся на слизистой оболочке полости носа в результате макро- и микрогеморрагий эвакуируются вместе с другими носовыми выделениями. В случае субэпителиальных кровоизлияний или образования сгустков крови, прилипших к слизистой оболочке, происходит постепенный лизис эритроцитов и высвобождение СГ [11]. Предполагается, что при АР появление СГ в назальном секрете обусловлено также его проникновением сквозь сосудистую стенку после локального внутрисосудистого гемолиза, замедления кровотока и повышения проницаемости под влиянием медиаторов воспаления [11, 24, 28].

В ходе предыдущих исследований нами было обнаружено, что содержание свободного гемоглобина в назальном секрете 12 мкг/мл и выше – это не только проявление «микрогеморрагий» или «риногемоглобинореи», но и симптом, характеризующий аллергический патогенез ринита, а именно алергоангиопатию [5, 6, 8].

Цель исследования – выяснение возможности оценки эффекта топической фармакотерапии АР Флутиказоном и Аффинолейкином по снижению концентрации свободного гемоглобина в назальном секрете.

Материалы и методы

Пациенты. Под наблюдением находилось 45 больных персистирующим аллергическим ринитом (ПАР) от 14 до 30 лет, обоего пола, с выявленной сенсibilизацией к аллергенам клещей домашней пыли. Согласно общепринятым стандартам диагностики [2] и балльной оценке клинических проявлений ПАР (затруднение носового дыхания, ринорея, чихание, зуд крыльев носа) по Holm A.F и соавт. [16], у больных было среднетяжелое (5-8 баллов) и тяжелое (9-12 баллов) течение текущего обострения ПАР, возникшего много лет назад.

Дизайн исследования. Пациенты случайным выбором были распределены на 3 группы: Флутиказона – 16 пациентов, Аффинолейкина – 14 пациентов и контрольная (оставленная на 2 недели без фармакотерапии) - 15 больных ПАР (табл.1).

Фармакологические препараты и фармакотерапия

1. Фликсоназе – водный назальный спрей (ГлаксосВелком, Великобритания); глюкокортикостероидный препарат; одна доза (100 мг) содержала 50 мкг флутиказона пропионата; применяли в дозировке 200 мкг (по 2 впрыскивания в каждый носовой ход) один раз в день в течение двух недель.

2. Аффинолейкин – лиофилизат в ампулах (Филиал ФГУП «НПО «Микроген» Пермское НПО «Биомед»); комплекс низкомолекулярных (5-8 кД) белков, выделенных из мембран лейкоцитов человека и лиофилизированных с глицином (5,4 мг в ампуле); количество препарата (30-50 мкг), приготовленного из 500 млн. лейкоцитов донорской крови, обладает 1 ед. активности; при недостаточности кле-

Табл.1. ГРУППЫ ПАЦИЕНТОВ, ВКЛЮЧЁННЫХ В ИССЛЕДОВАНИЕ

Группы больных по видам локальной фармакотерапии	Количество	Средний возраст (годы)	Средняя балльная оценка АР
Пациенты, получавшие водный назальный спрей флутиказона пропионат	15	21,9 ± 1,4	9,0 ± 0,6
Пациенты, получавшие ингаляции препаратом Аффинолейкин®	14	21,4 ± 1,4	8,9 ± 0,7
Пациенты, не получавшие терапии	15	22,5 ± 1,6	9,4 ± 0,6

точного иммунитета его введение восстанавливает утраченную и усиливает угнетённую клеточноопосредованную иммунореактивность на антигены ряда повсеместно распространённых инфекционных возбудителей, обладает противовоспалительной активностью [4, 7]; 2 ед. Аффинолейкина растворяли в 4 мл изотонического раствора хлорида натрия для инъекций и распыляли в надетую на пациента маску с помощью компрессорного распылителя растворов (небулайзера) «Бореал» (Флаем Нуова, Италия) в режиме, создающем крупнодисперсный аэрозоль (размер частиц 5-10 мкм), в течение 8-10 мин; один раз в день или через день, на курс в среднем 10 ингаляций в течение двух недель.

Других лекарственных препаратов пациенты не получали.

Получение назального секрета. Тампоны (шарики массой 100 ± 10 мг) скатывали из полиакрилонитрильного волокна «нитрон» и на сутки погружали в 1% раствор додецилсульфата натрия, отмывали дистиллированной водой и на 2 часа помещали в сухожаровой шкаф для высушивания и стерилизации. Сухой тампон, как турунду, изогнутым пинцетом помещали на 15 минут в средний носовой ход каждой половины полости носа пациента. Извлеченные из полости носа турунды переносили в центрифужную пробирку, содержащую 1 мл 2,7% раствора динатриевой соли ЭДТА, и прикрепляли с помощью пробки изнутри верхней части пробирки. Пробирки центрифугировали при 1000 g в течение 15 минут для осаждения целых клеток. Объем полученного назального секрета измеряли относительно прибавки к раствору динатриевой соли ЭДТА по шкале пробирки и опре-

деляли в нём концентрацию свободного гемоглобина. Осадок клеток переносили на предметное стекло для приготовления мазка и подсчёта риноцитогаммы.

Определение концентрации свободного гемоглобина в назальном секрете. Использовали иммунометрический метод Райхера Л. И. и сотр. [9], представляющий собой реакцию коаггутинации взвеси фиксированных формальдегидом клеток *S. aureus*, нагруженных через белок А аффинноочищенными кроличьими антителами к гемоглобину человека. Применяли реагенты из тест-набора «Сангвидет» (Филиал ФГУП «НПО «Микроген» Пермское НПО «Биомед»). Реакцию коаггутинации ставили в полистироловых панелях для микротитрования. Вначале путем истощения взвесью фиксированных формальдегидом клеток *S. aureus Cowan I*, нагруженных ферромагнитными частицами, из надосадочной жидкости удаляли все компоненты, способные связываться со стафилококком (противостафилококковые антитела, муцин, трансферрин, гаптоглобин и т.п.), осаждая микробные клетки магнитом. Затем из надосадочной жидкости готовили серию двукратных разведений и вносили в них взвесь стафилококков, нагруженных кроличьими аффинноочищенными антителами к гемоглобину. После инкубации определяли конечное разведение надосадочной жидкости, в котором наблюдалась четкая агглютинация стафилококка, сопоставимая с агглютинацией, вызываемой стандартным раствором гемоглобина человека. Учитывая разведение надосадочной жидкости, рассчитывали концентрацию СГ в исходном образце назального секрета.

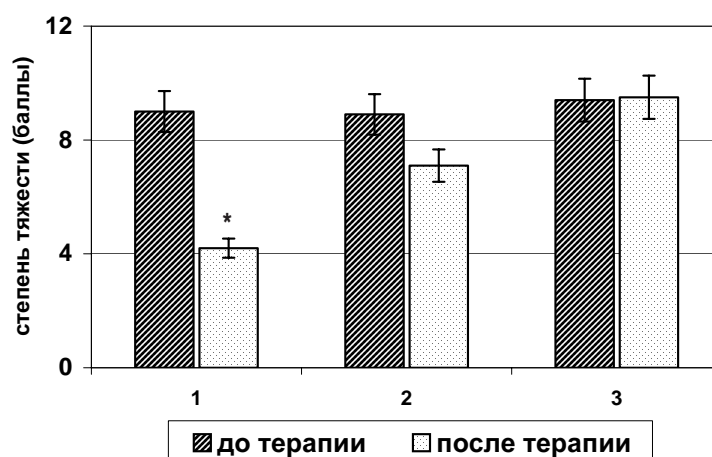


Рис. 1. Динамика балльной оценки симптомов АР у пациентов в ходе фармакотерапии.

* $p < 0,01$;

1 – пациенты, получавшие водный назальный спрей флутиказона пропионат;

2 – пациенты, получавшие ингаляции препаратом Аффинолейкин®;

3 – пациенты, не получавшие терапии.

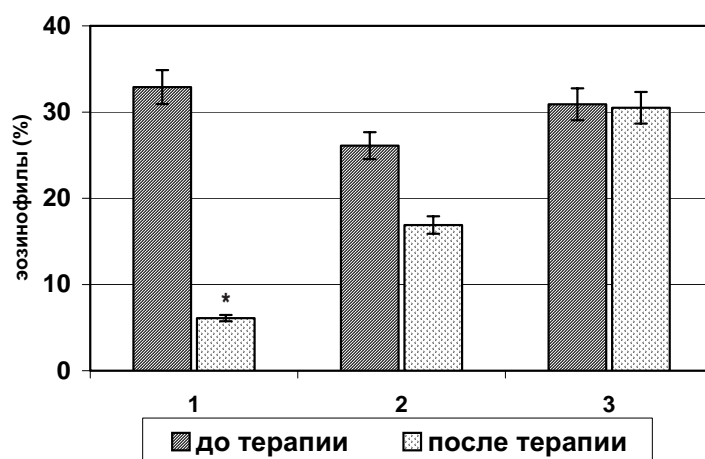


Рис. 2. Динамика относительного содержания эозинофилов в назальном секрете при АР в ходе фармакотерапии. * $p < 0,01$;

1 – пациенты, получавшие водный назальный спрей флутиказона пропионат;

2 – пациенты, получавшие ингаляции препаратом Аффинолейкин®;

3 – пациенты, не получавшие терапии.

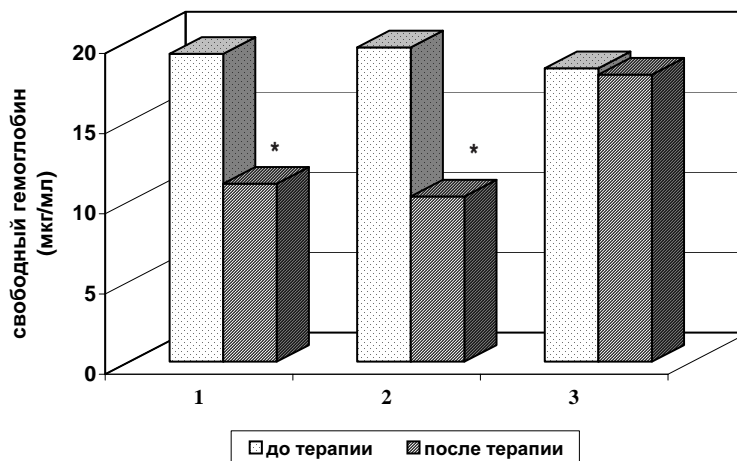


Рис. 3. Снижение средней концентрации свободного гемоглобина в назальном секрете в ходе фармакотерапии АР. * $p < 0,01$;

1 – пациенты, получавшие водный назальный спрей флутиказона пропионат;

2 – пациенты, получавшие ингаляции препаратом Аффинолейкин®;

3 – пациенты, не получавшие терапии.

Риноцитограмма. Мазок из осадка клеток (см. выше) фиксировали метанолом и окрашивали раздельно водными растворами азура и эозина (1:1000). При микроскопии подсчитывали не менее 200 клеток, определяя процентное содержание нейтрофильных и эозинофильных гранулоцитов, лимфоцитов, моноцитов, макрофагов и эпителиальных клеток.

Результаты и обсуждение

Первоначально под наблюдением находилось 30 пациентов с АР, получавших топическую фармакотерапию, но у одного больного спрей Флутиказона вызвал носовое кровотечение. Курс был прерван, и больной исключен из исследования. Все остальные пациенты переносили лечение хорошо, без каких-либо побочных эффектов.

Динамика балльной оценки симптомов ПАР у пациентов в ходе фармакотерапии представлена на рис.1. В контрольной группе у 2 из 15 пациентов наблюдалось ослабление аллергического воспаления и симптомов ринопатологии, которое, однако, не привело к снижению среднегрупповой балльной оценки. В группе Флутиказона средняя оценка тяжести клинического течения с $(9 \pm 0,6)$ достоверно снизилась до $(4,2 \pm 0,6)$ баллов ($p < 0,01$). У 13 из 15 пациентов (87%) наблюдался явный положительный терапевтический эффект. При этом ринорея, чихание и зуд купировались в первые дни, а заложенность носа уменьшалась к 5-6 дню лечения. В группе Аффинолейкина, где снижение средних выглядело, как тенденция, различие средних оценок было незначимым. Однако, положительный эффект лечения был отмечен у 6 из 14 больных (43%), что значимо ($p = 0,025$) отличалось от контрольной группы.

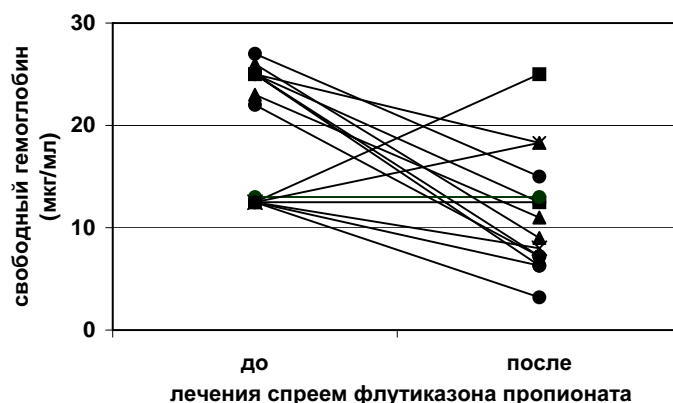


Рис. 4. Содержание свободного гемоглобина в образцах назального секрета у 15 пациентов АР до и после терапии водным назальным спреем флутиказона пропионата.

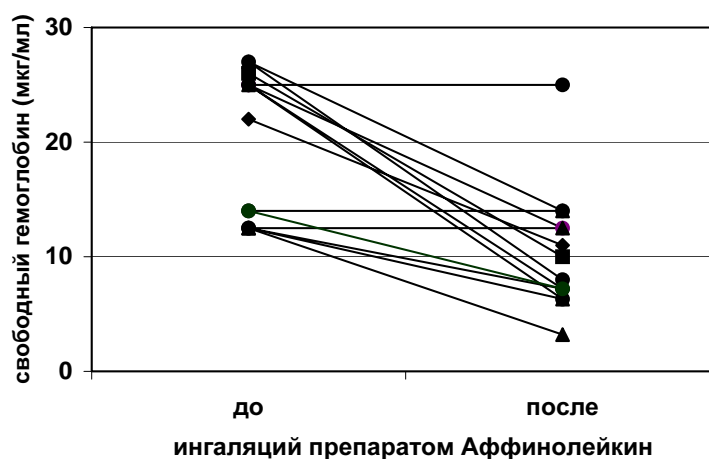


Рис 5. Содержание свободного гемоглобина в образцах назального секрета у 14 пациентов АР до и после ингаляций препаратом Аффинолейкин®.

Выявлена прямая зависимость содержания эозинофилов в назальном секрете от степени тяжести течения ПАР ($p < 0,05$). При среднетяжелом и тяжелом течении этот показатель во всех случаях превышал 20%. На графике рис.2 показано, что курс фармакотерапии в группе Флутиказола привел к достоверному снижению среднего относительного содержания эозинофилов в назальном секрете ($p < 0,01$). В группе Аффинолейкина этот показатель также уменьшился у 8 из 14 пациентов, что значимо ($p < 0,01$) отличалось от контрольной группы, в которой индивидуальное и среднее содержание эозинофилов в назальном секрете существенно не изменилось.

Наблюдаемое улучшение клинической картины ПАР сопровождалось снижением концентрации СГ в назальном секрете. На графиках рис.3 можно видеть, что средние величины этого показателя значительно ($p < 0,01$) уменьшились в группе Флутиказола с $(19,2 \pm 1,9)$ до $(11,1 \pm 1,5)$ мкг/мл и в группе Аффинолейкина с $(19,6 \pm 1,7)$ до $(10,3 \pm 1,4)$ мкг/мл, но сохранились неизменными в контрольной группе. В группе Флутиказона индивидуальные показатели

снизились у 11 (73%) пациентов, но у 2 пациентов концентрация СГ в назальном секрете не изменилась, у 2 стала выше (рис.4). У последних 4 (27%) пациентов клиническое улучшение было наименее выраженным.

На рис.5 представлена динамика индивидуальных показателей содержания СГ у пациентов в группе Аффинолейкина. Сопряжённое с клиническим улучшением снижение этих показателей отмечено у 11 (79%). У 3 (21%) больных со слабо выраженным клиническим улучшением динамика содержания СГ отсутствовала.

В назальном секрете одновременно присутствуют три разновидности гемоглобина: свободный, связанный с фрагментами эритроцитарных мембран и заполняющий целые эритроциты. Применённый в настоящем исследовании стандартизованный метод получения назального секрета путём дозированного по времени неинвазивного механического раздражения слизистой носа, осаждения целых эритроцитов и их фрагментов центрифугированием и сорбции-десорбции гемоглобина на полиакрилонитрильном волокне позволяет определять в надосадочной жид-

кости только СГ. Как показано ранее [5, 6, 8], такой подход в сочетании с иммунометрическим методом выявления СГ даёт показатели, которые не зависят от содержания целых эритроцитов и фрагментов эритроцитарных мембран, и, следовательно, могут иметь самостоятельное диагностическое значение.

Иммунохимическое определение гемоглобина специфичнее физико-химического, поэтому оно всё чаще используется в иммуноферментном анализе, латексагглютинации и иммунотурбидиметрии, в частности для определения гликогемоглобина при диабете [15, 29], а также скрытой крови в испражнениях и судебно-медицинских объектах [9, 29]. Для этого разработаны такие коммерческие иммунометрические тест-системы, как Codemap 82274-QW (Wheaton Partners, Barrington, США) [29], Roche Integra 800 (Roche-Diagnostics GmbH, Mannheim, Германия) [15, 27] и «Сангвидет» (Филиал ФГУП «НПО «Микроген» Пермское НПО «Биомед») [9]. Например, иммунотурбидиметрическое выявление гликогемоглобина с использованием Roche Integra 800 обладает преимуществом перед ионообменной и боронатафинной хроматографией – выше воспроизводимость, и короче продолжительность анализа [15, 27]. Преимущества иммунометрического определения гемоглобина особенно очевидны при исследовании выделений – назального секрета (воспалительного экссудата), испражнений и мочи. Дело в том, что гемоглобин в кислой среде выделений и в присутствии избытка протеаз меняет молекулярную конфигурацию, теряет гем и не определяется колориметрически, но может быть выявлен антителами к глобину. Кроме того, обычно применяемое определение СГ в реакции окисления бензидаина или его производных [24] часто даёт ложноположительные и ложноотрицательные результаты. Так, концентрация гемоглобина может быть завышена из-за присутствия в назальном секрете миелопероксидаз гранулоцитарного происхождения и пероксидаз микробов при инфекционном рините или занижена в силу присутствия эндогенных антиоксидантов – мочевой кислоты и витамина С и, главным образом, из-за утраты ферропротопорфирина. То есть, адекватное выявление СГ, по-видимому, возможно именно при использовании иммунометрического подхода.

Применение назального спрея Флутиказона – это «золотой стандарт» топической терапии ПАР, направленной на подавление патологических реакций, обусловленных высвобождением медиаторов острой и хронической фаз аллергического воспаления [2, 10, 12, 16]. Поэтому наблюдаемая прямая зависимость между снижением относительного содержания эозинофилов в назальном секрете и уменьшением тяжести клинических проявлений ринита вполне объяснима и ожидаема. Однако одновременное снижение концентрации СГ представляется новым фактом,

который, тем не менее, также понятен в связи с тем, что хроническому аллергическому воспалению вообще и ПАР, в частности, патогномоничны микроангиопатии с риногемоглобинуреей [11, 21, 24, 28]. Аэрозоль Аффинотейкина в меньшей степени, чем спрей Флутиказона, но значимо купирует обострения ПАР. При этом также наблюдается снижение содержания эозинофилов и СГ в назальном секрете. Полученные результаты как раз свидетельствуют о том, что снижение концентрации СГ отражает лечебную эффективность топической аппликации не только Флутиказона, но и Аффинотейкина.

Разумеется, для предположения о клинической эффективности и безвредности аэрозоля Аффинотейкина при ПАР в настоящем исследовании недостаточно данных. Тем не менее, это – не первая попытка применения подобных иммунокорректирующих биофармацевтических препаратов для лечения ПАР. Положительный эффект при отсутствии побочных реакций был получен с препаратами итальянского (Transfer Factor), китайского [OBS-TF (Beijing First Biochemical Pharmaceutical Factory)], чешского [Immodin (Sevapharma, Prague)] и американского (4Life Transfer Factor Immune Spray) производства [13, 17-20, 25]. Природа иммунотерапевтических эффектов этих препаратов при аллергическом воспалении пока не выяснена, ряд предположений, в том числе гипотеза о присутствии в них низкомолекулярных антигенспецифичных цитокинов белковой природы и Т-клеточного происхождения, изложен в обзорах [7, 14, 23]. Аффинотейкин, подобно его аналогам, отменяет адгезию эритроцитов к нейтрофильным гранулоцитам и моноцитам, тем самым предотвращает их экстрацеллюлярный гемолиз и, вероятно, высвобождение СГ [3, 26].

По-видимому, фармакодинамика и фармакокинетика Флутиказона и Аффинотейкина при назальной аппликации принципиально различны. Топический кортикостероидный препарат Флутиказон обладает местным универсальным противовоспалительным и иммуносупрессивным эффектом, его биодоступность и, следовательно, системное действие намеренно снижены (до 20%), тогда как Аффинотейкин, наоборот, восстанавливает утраченный или нарушенный клеточный иммунитет без иммуносупрессии [4, 7], действуя местно и системно. Наблюдаемое снижение концентрации СГ в назальном секрете у больных ПАР при лечении спреем Флутиказона и крупнодисперсным аэрозолем Аффинотейкина – это конечное проявление действия двух различных иммунофармакологических механизмов, расшифровать которые ещё предстоит. Однако определение содержания СГ в назальном секрете, как нам кажется, позволяет вести мониторинг аллергического воспаления в полости носа в ходе иммунотерапии Аффинотейкином и оценивать ее эффективность.

Выводы

1. Повышенное содержание свободного гемоглобина в назальном секрете, выявляемое иммунометрически, представляет собой, подобно повышенному содержанию эозинофилов, характерный симптом обострения хронического аллергического ринита, отражающий тяжесть клинического течения.

2. Уменьшение тяжести клинических проявлений ринита под влиянием топической терапии спреем Флутиказона и крупнодисперсным аэрозолем Аффинолейкина сопровождается снижением относительного содержания эозинофилов и концентрации свободного гемоглобина в назальном секрете.

3. Снижение концентрации свободного гемоглобина в назальном секрете отражает лечебный эффект спрея Флутиказона и крупнодисперсного аэрозоля Аффинолейкина соответственно у 73 и 79% больных персистирующим аллергическим ринитом.

4. Использование в качестве объективного показателя снижение концентрации свободного гемоглобина в назальном секрете позволило выявить иммунотерапевтическую эффективность крупнодисперсного аэрозоля Аффинолейкина при обострениях персистирующего аллергического ринита.

Список литературы

1. Гущин И.С., Ильина Н.И., Польнер С.А. Аллергический ринит // Пособие для врачей. – М., 2002. – 72 с.

2. Диагностика и лечение аллергического ринита, и его влияние на астму // Руководство для врачей. Материалы отчета ARIA EAACI в сотрудничестве с ВОЗ. – М., 2001. – 24 с.

3. Дианова Д.Г. Иммунодиагностика и иммунокоррекция вторичных иммунодефицитов при вирусных заболеваниях глаз // Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – Пермь, 2001. – 23 с.

4. Задионченко Е.В., Надгериева О.В., Мокроносова М.А., Знаменская Л.Ф., Яшин М.М., Трофимова И.Б. и Мац А.Н. Иммунотерапевтическая эффективность Аффинолейкина при атопическом дерматите // Биопрепараты. – 2004. – №4 (16). – С.25-31.

5. Кочетова Ю.И. Свободный гемоглобин в назальном секрете как диагностический маркер аллергического ринита // Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – М., 2005. – 22 с.

6. Кочетова Ю.И., Мац А.Н., Мокроносова М.А. Определение концентрации свободного гемоглобина в назальном секрете у больных аллергическим и инфекционным ринитами // Российский аллергологический журнал. – 2004. – №3. – С.26-29.

7. Мац А.Н. Природа «трансфер-факторной» активности препарата Аффинолейкин // Биопрепараты. – 2004. – №4 (16). – С.7-13.

8. Мокроносова М.А., Кочетова Ю.И., Мац А.Н. Уровень свободного гемоглобина в назальном сек-

рете в диагностике аллергического ринита // Аллергология. – 2004. – № 4. – С.24-27.

9. Пагнуева Л.Ю., Варфоломеева Е.В., Сперанская В.Н., Катаева Т.Н. Экспресс-метод определения скрытой крови // В сб.: Акт. вопросы вакцино-сывороточного дела в XXI веке. – Пермь, 2003. – С.176-179.

10. Benson M., Strannegard I., Strannegard O., Wennergren G. Topical steroid treatment of allergic rhinitis decreases nasal fluid Th₂ cytokines, eosinophils, eosinophil cationic protein² and IgE, but has no effect on IFN- γ , IL-1 β , TNF- α or neutrophils // J Allergy Clin Immunol. – 2000. – Vol.106 (2). – P.307-312.

11. Biedlingmaier J.F., Trifillis A. Comparison of CT scan and electron microscopic findings on endoscopically harvested middle turbinates // Otolaryngol Head Neck Surg. – 1998. – Vol.118. – P.165-173.

12. Cauwenberg P., Bachert C., Passalacqua G., Bousquet J., Canonica G.W., Durham S.R., Fokkens W.J., Howarth P.H., Lund V., Malling H.J., Mygind N., Passali D., Scadding G.K., Wang D.Y. Consensus statement on the treatment of allergic rhinitis // Allergy. – 2000. – Vol.55 (2). – P.116-134.

13. Conti F., Orlandini A. Trattamento di manifestazioni allergiche con Transfer Factor (TF) // La Med. Biol. – Aprile-Giugno, 1998. – P.35-39.

14. Dumonde D.C., Kirkpatrick C.H., Pizza G. Elevation International Congress on Transfer Factor // J.Interferon Cytokin Research. – 2000. – Vol.20. – P.439-441.

15. Groche D., Hoeno W., Hoss G., Vogt B., Herrmann Z, Witzigmann A. Standardization of two immunological HbA1c routine assays according to the new IFCC reference method // Clin Lab. – 2003. – Vol. 49 (11-12). – P. 657-661.

16. Holm A.F., Fokkens W.J., Godthelp T., Severijnen E.A., Mulder P.G., Vroom T.M., Rijntjes E. A 1-year placebo-controlled study of intranasal Fluticasone Propionate Aqueous Nasal Spray in patients with perennial allergic rhinitis: a safety and biopsy study // Clin. Otolaryngol. – 1998. – Vol.23. – P.69-73.

17. 4Life Transfer Factor Immune Spray – <https://transferfactorplus.my4life.com/?mod=store/store&gid=119>

18. Liu Xili. Treatment of allergic rhinitis with spleen transfer factor // Current Researches in Transfer Factor. Zou Zhao Fen, Huo Bao Lai (eds). China Science & Technology Press. – Beijing, 1993. – P.239-243.

19. Lu Xiaolin, Ma Danjia, Xiong, Xiong Shiaobing. The Immunotherapy of Allergic Rhinitis // Research and Application of Transfer Factor and DLE. Huo Bao Lai, Wang Ru-zhang, Zou Zhao Fen (eds). Xueyuan Press. – Beijing, 1989. – P.366-374.

20. Lu Xiaolin., Yu Xiaolin., Gao Fulin. Treatment with OBS-TF in allergic rhinitis // Current Researches in Transfer Factor. Zou Zhao Fen, Huo Bao Lai (eds).

China Science & Technology Press. – Beijing, 1993. – P.232-238.

21. Meyer P., Persson C.G., Andersson M., Wollmer P., Linden M., Svensson C., Greiff L. Alpha-2-macroglobulin and eosinophil cationic protein in the allergic rhinitis // Eur Respir J. – 1999. – Vol. 13. – P.633-637.

22. Mygind N. Nasal allergy // London: Blackwell Scientific, 1979. – Vol.3. – P.38.

23. Ojeda M.O., van't Veer C., Fernandez Ortega C.B., Arana Rosainz Mde J., Buurman W.A. Dialyzable leukocyte extract differentially regulates the production of TNFalpha, IL-6, and IL-8 in bacterial component-activated leukocytes and endothelial cells // Inflamm Res. – 2005. – Vol. 54 (2). – P. 74-81.

24. Park Y.-J., Repka-Ramirez M., Naranch K., Velarde A., Clauw D., Baraniuk J.N. Nasal lavage concentrations of free hemoglobin as a marker of microepistaxis during nasal provocation testing // Allergy. – 2001. – Vol.57. – P.377-384.

25. Pekárek J., Èech K., and Barnett K. The clinical use of specific transfer factors. Recent Advances in

Transfer Factor and Dialyzable Leucocyte Extracts. // Maruzen Co., Ltd., Tokyo, 1991. – P. 256-263.

26. Rebullà P., Tedesco F., Radillo O., Battaglioli M., Boeri M., Rosso di San Secondo V.E., Sirchia G. Inhibition of in vitro adherence of antibody coated red cells to monocytes by the dialyzable leukocyte extract. // Transfusion. – 1991. – Vol. 31 (3). – P. 218-221.

27. Schwartz K.L., Monsur J.C., Bartoces M.G., West P.A., Neale A.V. Correlation of same-visit HbA1c test with laboratory-based measurements. A MetroNet study // BMC Family Practice, 2005. – Vol. 6. – P. 28.

28. Svensson C., Andersson M., Greiff L., Blychert L.O., Persson C.G. Exudative hyper responsiveness of the airway microcirculation in seasonal allergic rhinitis. // Clin Exp Allergy – 1995. – Vol. 5. – P. 942-950.

29. Wheaton Partners, Codemap 82274-QW: Blood, occult, by fecal hemoglobin determination by immunoassay, qualitative, feces, 1-3 simultaneous determination, CLIA waived test. – Barrington, USA, 2002.

поступила в редакцию 23.06.2006

принята к печати 09.09.2006