

**НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ ДЕРЖАВНА
УСТАНОВА «НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ ФТИЗІАТРІЇ І
ПУЛЬМОНОЛОГІЇ ім. Ф. Г. ЯНОВСЬКОГО НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ
МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ»**

КОРЕЦКАЯ ЄЛЕНА ВАЛЕРІЇВНА

УДК: 616-211-056.3:616-097:615

**ЕФЕКТИВНІСТЬ АЛЕРГЕН-СПЕЦИФІЧНОЇ ІМУНОТЕРАПІЇ В
ПОЄДНАННІ З ДІАЛІЗАТОМ ЛЕЙКОЦИТІВ ЛЮФІЛІЗОВАНОГО У
ХВОРИХ НА СЕЗОННИЙ АЛЕРГІЧНИЙ РИНИТ**

14.01.29 – клінічна алергологія

АВТОРЕФЕРАТ

дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук



Київ-2020

Дисертацією є рукопис

Робота виконана в Державному закладі «Дніпропетровська державна медична академія Міністерства Охорони Здоров'я України»

Науковий керівник

доктор медичних наук

Дитятковська Євгенія Михайлівна,

Державний заклад «Дніпропетровська державна медична академія Міністерства Охорони Здоров'я України», професор кафедри професійних хвороб та клінічної імунології

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор **Кайдашев Ігор Петрович,**

Українська медична стоматологічна академія, проректор з наукової роботи, професор кафедри внутрішньої медицини № 3 з фтизіатрією

доктор медичних наук, професор **Бездітко Тетяна Василівна,**

Харківський національний медичний університет, професор кафедри пропедевтики внутрішньої медицини № 2 та медсестринства.

Захист відбудеться «21» вересня 2020 р. о 10 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.552.01 при Державній установі «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Яновського Національної академії медичних наук України» (0380, Україна, м. Київ, вул. Амосова,10)

З дисертацією можна ознайомитись в бібліотеці Державної установи «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Яновського Національної академії медичних наук України» (0380, Україна, м. Київ, вул. Амосова,10)

Автореферат розісланий «20 » серпня 2020 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради,
доктор медичних наук



Речкіна О.О.

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Сезонний алергічний риніт (САР) є глобальною проблемою охорони здоров'я, за різними оцінками, на нього хворіє від 10 % до 25 % населення в світі (Є.М. Дитятковська, 2012; Б.М. YG Min, 2010). За прогнозом ВООЗ протягом ХХІ століття алергічні захворювання займуть друге місце, поступаючи за поширеністю в світі лише психічним захворюванням. До того ж відзначається обтяження перебігу алергії, розвиток полісенсibiliзації, приєднання різних інфекційних ускладнень на тлі імунологічних розладів.

Алерген-специфічна імунотерапія (АСІТ) є одним з ефективних методів лікування пацієнтів з САР (І.В. Гогунська, 2016; І.П. Кайдашев та співавт., 2019). Перевагами АСІТ є можливість отримання тривалої ремісії, запобігання переходу більш легких клінічних проявів у тяжкі форми захворювання, збереження працездатності пацієнта, а також зменшення потреби у застосуванні фармакологічних препаратів та підвищення якості життя хворих (С.М. Недельська, 2017; Є.М. Дитятковська, 2018; J. Bousquet, 2015; М.А. Calderon et al., 2019). Витрати на АСІТ менші у порівнянні із застосуванням фармакологічних препаратів (Є.М. Дитятковська, 2012; S. Simoens, 2012). Лікувальний ефект АСІТ досягається декількома шляхами, включаючи модифікацію відповіді антиген-антитіло і функції Т-клітин. АСІТ впливає на переключення імунної відповіді з фенотипу Т-хелпер 2 (Th2) на Т-хелпер 1 (Th1) завдяки зниженню продукції інтерлейкіну-4 (IL-4) і підвищенню рівня інтерферону- γ (INF- γ) (І.В. Гогунська, 2010, Є.М. Дитятковська, 2011, 2012). При тривалому лікуванні високими дозами алергенів встановлюється стан алерген-специфічної анергії в периферичних Т-клітинах, який характеризується зниженням проліферації клітин і виділенням ними цитокінів, одночасно підвищується рівень продукції IL-10, який призводить до супресії специфічних Т-клітин, а також знижує продукцію IgE і підвищує продукцію IgG4. На жаль, ефект від проведення АСІТ настає, як правило, після проведення 3-5-річного курсу лікування.

Сучасна концепція алерген-індукованого запалення при алергічних захворюваннях свідчить про те, що застосування алерген-специфічної імунотерапії інгаляційними алергенами не завжди відновлює співвідношення між Th2 і Th1 на користь зменшення Th2, що надзвичайно важливо для зниження рівня IgE, що призводить до імунної толерантності до причинно-значущого алергену. Тому перспективним напрямом наукових досліджень, на нашу думку, є питання вивчення можливостей впливу імуномодуляторів на імунну відповідь.

Деякими дослідженнями показано підвищення ефективності лікування хворих на алергічні захворювання верхніх дихальних шляхів на тлі застосування імуномодуляторів (U. García-Hernández et al., 2014), зокрема, діалізату лейкоцитів ліофілізованого (Ю.Г. Антипкин и соавт., 2011; М.О. Ojeda et al., 2005; М. Krishnaveni, 2013). Доцільність призначення імуномодуляторів різні автори обґрунтовують їх здатністю змінювати активність Т-лімфоцитів і гальмувати продукцію IgE, підвищуючи тим самим ефективність лікування.

Водночас слід відзначити, що в літературі недостатньо даних відносно ефективності застосування сучасних імуномодуляторів для підсилення позитивних ефектів АСІТ у хворих на САР. Актуальним залишається питання підвищення ефективності АСІТ протягом 1-2 курсів, з контролем її ефективності за рівнями маркерів алергічного запалення, а також попередження переходу алергічного риніту в бронхіальну астму.

Всі ці питання потребують подальшого вивчення.

Усе вищевикладене обумовило необхідність планування даної дисертаційної роботи, визначило її мету та завдання.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертація є фрагментом планових науково-дослідних робіт ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» «Етіопатогенетичні та клініко-діагностичні особливості ураження бронхолегеневої системи у хворих на вторинний імунодефіцит» (№ державної реєстрації 0108U011279) та «Удосконалення діагностики, комплексної профілактики та лікування хвороб органів дихання та коморбідних захворювань у робітників промислових підприємств та мешканців промислового регіону» (№ державної реєстрації 0117U004787).

Мета роботи: визначити клініко-імунологічну ефективність алерген-специфічної імунотерапії пилковими алергенами у хворих на САР із додатковим застосуванням діалізату лейкоцитів ліофілізованого (ДЛЛ).

Завдання дослідження:

1. Вивчити структуру сенсibilізації хворих на САР, зумовлений пилком лугових трав та бур'янів та визначити клінічні особливості перебігу захворювання за даними регіонального алергологічного центру м. Дніпро.

2. Визначити клінічні особливості перебігу САР у хворих з сенсibilізацією до пилкових алергенів за даними регіонального алергологічного центру м. Дніпро.

3. Вивчити особливості стану клітинної та гуморальної ланок імунної системи, а також цитокінів у хворих на САР, зумовлений пилком лугових трав та бур'янів.

4. Вивчити клініко-алергологічну ефективність передсезонної АСІТ пилковими алергенами хворих на САР з паралельним застосуванням ДЛЛ за допомогою клініко-алергологічних методів.

5. Вивчити вплив на клітинну і гуморальну ланку імунної відповіді (CD4, CD8, загального IgE та загального IgG) у хворих на САР до та після проведення АСІТ з паралельним застосуванням ДЛЛ та без нього.

6. Вивчити динаміку цитокінів (IL4, IFN- γ) до та після проведення АСІТ з паралельним застосуванням ДЛЛ та без нього.

Об'єкт дослідження: сезонний алергічний риніт.

Предмет дослідження: клінічний стан хворих на САР, результати шкірного алерготестування (проведення прик-тестів), імунологічні показники, які характеризують активність Th-1 та Th-2 клітин.

Методи дослідження: клінічні (оцінка стану хворого в період полінації рослин, що включала оцінку суб'єктивних відчуттів хворого, опитування,

фізикальний огляд); імунологічні (вміст у крові загального IgE і інтерлейкіну 4 (як маркера активності Th2), інтерферона γ (як маркера активності Th1), вивчення показників клітинного імунітету за допомогою моноклональних антитіл – вмісту у сироватці крові Т-хелперів-індукторів ($CD3^+4^+$) та Т-супресорних/цитотоксичних лімфоцитів($CD8^+$); статистичні методи.

Наукова новизна одержаних результатів. Встановлено, що провідними алергенами, до яких було виявлено сенсibilізацію у переважної більшості хворих на САР, були алергени пилку амброзії – 89,4 % випадки, соняшнику – 76,9 %, полину – 68,3 %, циклахени – 63,5 %.

Встановлено, що у переважної більшості хворих (73,1 %) було виявлено позитивні шкірні реакції при проведенні прик-тесту до пилку 3-6 рослин, в тому числі у 26,9 % – до 5 пилоквих алергенів (ПАЛ). Сенсibilізацію до 1 виду ПАЛ виявлено лише у 7,7 % обстежених, до 2-х – у 4,8 %. Слід відзначити, що у 6,7 % пацієнтів виявлено сенсibilізацію до 10 і більше ПАЛ.

При оцінці ступеню вираженості сенсibilізації за результатами проведення прик-тесту встановлено, що найбільша кількість осіб з дуже високим ступенем сенсibilізації виявлялась серед пацієнтів з сенсibilізацією до пилку соняшнику та амброзії (32,3 % та 36,3 %, відповідно). Встановлено, що, обстежені з сенсibilізацією до пилку амброзії також мали дуже високий ступінь сенсibilізації до лугових трав (райграсу, костриці та грястиці).

Вперше встановлено, що після проведення АСІТ пилковими алергенами з паралельним застосуванням ДЛЛ достовірно зменшилася як кількість пацієнтів з проявами риніту і кон'юнктивіту, так і більш ніж в 2,2 рази знизилася інтенсивність їх вираженості. Інтегральна оцінка вираженості симптомів САР зменшилась в 2,8 рази (з $10,1 \pm 0,3$ до $3,7 \pm 0,2$ бали).

Отримані нові наукові дані, що алерген-специфічна імуноterapia з паралельним застосуванням ДЛЛ позитивно впливає на показники $CD4^+$, $CD8^+$, загальний IgE, загальний IgG, сприяючи перемикаючій імунній відповіді з Th2- на Th1-клітини вже після першого курсу АСІТ.

Встановлено більш інтенсивну достовірну зміну активності Th2-клітин під час проведення парентеральної АСІТ з паралельним застосуванням ДЛЛ. Вміст ІЛ-4 в сироватці крові пацієнтів основної групи після лікування був на 32,0 % нижчим, ніж у пацієнтів групи порівняння.

Отримані нові наукові дані, що введення ДЛЛ до курсу лікування хворих на САР позитивно впливає на синтез основних цитокінів алергічного запалення (ІЛ-4, ІФН- γ): відбувається активація Th1-відповіді, що підтверджується достовірним збільшенням (на 34 % відносно групи порівняння) продукції ІФН- γ та зміни Th2-відповіді, що проявляється істотним зниженням вмісту в сироватці крові ІЛ-4 (на 32,0 % відносно групи порівняння).

Вперше встановлено, що проведення АСІТ з паралельним застосуванням ДЛЛ здійснює виражену зміну активності Th2-клітин (зниження продукції ІЛ-4) та перемикає імунну відповідь на Th1-тип (з підвищенням продукції ІФН- γ) вже після першого курсу АСІТ пилковими алергенами, що значно зменшує інтенсивність клінічної симптоматики (риніту та кон'юнктивіту). Відзначалося

стійке зниження інтенсивності ринальних (у середньому в 1,8-2 рази; $p < 0,001$) і кон'юнктивальних (в 2,1 рази; $p < 0,001$) симптомів.

Практичне значення отриманих результатів. Додаткове призначення діалізату лейкоцитів ліофілізованого до курсу алерген-специфічної імунотерапії пилковими алергенами у хворих на САР, дозволяє вірогідно зменшити у сезон полінації як кількість пацієнтів з наявними проявами загострення сезонного риніту і кон'юнктивіту, так і більше ніж в 2,2 рази знизити інтенсивності вираженості симптомів САР. Це дозволяє рекомендувати призначення ін'єкцій діалізату лейкоцитів ліофілізованого під час проведення вже першого курсу алерген-специфічної імунотерапії пилковими алергенами у хворих на сезонний алергічний риніт.

За отриманими результатами роботи опубліковано інформаційний лист «Ефективність діалізату лейкоцитів ліофілізованого (імодину) у хворих на поліноз» (м. Київ, 2018).

Особистий внесок здобувача. Самостійно проведено патентний пошук для визначення актуальності теми роботи, літературний пошук та огляд літератури. Особисто проведено клінічне обстеження хворих на САР, з'ясовано та проаналізовано дані алергологічного анамнезу, фізикального обстеження пацієнтів, виконано переважну більшість шкірних тестів з алергенами, частину лабораторних алергологічних та імунологічних тестів, проведено оцінку результатів алергологічного скринінгу, відібрано хворих для проведення алерген-специфічної імунотерапії і оцінено її ефективність та безпечність у всіх групах обстежених. Самостійно розроблено й обґрунтовано схеми алерген-специфічної імунотерапії, проведено лікування хворих на САР за розробленими схемами, катамнестичне спостереження за ними. Проведено аналіз та узагальнення результатів роботи, сформульовано висновки. Усі розділи дисертації написано самостійно.

Впровадження результатів дослідження в практику. Результати дисертаційного дослідження впроваджені в практичну діяльність алергологічного відділення комунального закладу «Дніпровська КОШМД ДМР», Центру алергічних захворювань верхніх дихальних шляхів ДУ «Інститут отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка НАМН України», Київського міського алергологічного центру, а також у навчальний процес на кафедрі професійних хвороб та клінічної імунології Державного Закладу «Дніпропетровська медична академія Міністерства Охорони Здоров'я України».

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційного дослідження були викладені та обговорені на: науковому симпозіумі з міжнародною участю «Різдвяні читання: Харчова алергія – проблема ХХІ століття» (м. Львів, 2015 р.); V-й науково-практичній конференції «Актуальні проблеми лікування хворих на хронічне обструктивне захворювання легень» (м. Київ, 2016 р.); XV Мартиновські дні імунології (м. Мартін, Словаччина, 2017 р.); III-му Національному Конгресі з імунології, алергології та імунореабілітації (м. Дніпро, 2018 р.); на Щорічній традиційній весняній конференції Українського

наукового медичного товариства лікарів-оториноларингологів «Сучасні технології діагностики та лікування в оториноларингології» (м. Одеса, 2018 р.).

Публікації. За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 6 наукових праць, з них 5 статей в спеціалізованих фахових виданнях, в т. ч. 2 – у виданнях, що входять до міжнародних наукометричних баз (з них 1 – в іноземному спеціалізованому фаховому журналі); 1 тези конференції.

Структура та обсяг дисертації. Дисертацію викладено на 175 сторінках машинописного тексту, вона складається зі вступу, огляду літератури, матеріалів і методів дослідження, 3 розділів, що відображають результати власних досліджень автора, аналізу та узагальнення одержаних результатів, висновків, практичних рекомендацій та списку 266 літературних джерел (73 з них вітчизняні та 193 – іноземні). Робота містить 20 таблиць та 11 рисунків.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи дослідження. На базі регіонального алергологічного центру КЗ «Дніпропетровське клінічне об'єднання швидкої медичної допомоги» ДМР м. Дніпро у 2014-2017 рр. було проведено обстеження 528 хворих на САР, що клінічно проявлявся ринокон'юнктивальним синдромом. З обстежених було відібрано 104 хворих з сенсibilізацією лише до пилоквих алергенів (злаків та бур'янів): сезонні скарги на закладеність в порожнині носа, приступи чихання, відчуття свербіжy, «лоскотання» у порожнині носа та носовій частині глотки, появу серозних та слизових виділень з порожнини носа, утруднене носове дихання, порушення нюху, свербіж та відчуття пекучості в ділянці очей, набряк повік, гіперемію кон'юнктиви й склери, підвищену чутливість до світла, сльозотечу, іноді больові відчуття в ділянці надбрівних дуг.

Хворі зі встановленим діагнозом САР з сенсibilізацією до пилоквих алергенів проходили курс алерген-специфічної імунотерапії в межсезонний період захворювання.

Вік пацієнтів коливався від 19 до 57 років, середній вік становив $(34,3 \pm 1,0)$ років. Серед 104 пацієнтів було 57 (54,8 %) чоловіків та 47 (45,2 %) жінок. Тривалість захворювання на САР (від моменту постановки діагнозу) коливалась від 1 до 38 років і в середньому складала $(9,6 \pm 0,8)$ років. Пацієнтам, яких було включено до дослідження, раніше не проводилось лікування методом алергенспецифічної імунотерапії.

В проспективному відкритому дослідженні в паралельних групах вивчалась ефективність та безпечність проведення АСИТ пилоквими алергенами з додатковим застосуванням ДЛЛ та без нього у хворих на САР.

План дослідження складався з періоду скринінгу (скринінговий візит), візит, при якому формувалися групи, періоду лікування тривалістю 1 рік та етапу виведення пацієнтів з дослідження (оцінки ефективності проведеного лікування).

104 пацієнти, які були включені до дослідження, були сформовані в 2 групи в залежності від застосованої схеми лікування. До 1-ї групи (основна) увійшло 62 пацієнта, яким проводилась АСИТ ін'єкціями пилоквих алергенів з паралельним застосуванням ДЛЛ. До 2-ї групи (група порівняння) були включені 42 пацієнти,

які отримували лише АСІТ ін'єкціями пилоквих алергенів. Тривалість курсу лікування становила 1 рік.

Достовірних відмінностей між групами за віком, статтю та давністю захворювання не було.

Для діагностики та лікування хворих на САР застосовувались водно-сольові розчини вітчизняних алергенів. виробництва підприємства «Імунолог» (м. Вінниця), які офіційно зареєстровані в Україні. Вміст білку в алергені складає 10 000 PNU. Для виявлення причинно-значущих алергенів всім хворим, яких було включено до дослідження, проведено шкірні проби методом прик-тесту зі стандартними алергенами пилку амброзії, циклахени, полину, соняшнику, лободи, кукурудзи, весняно-літніх трав (тимофіївка, вівсяниця лугова, грястиця збірна тощо). Дослідження проводились в період ремісії САР з листопада по березень.

Курс АСІТ пацієнти отримували в умовах регіонального алергологічного центру м. Дніпро. Передсезонна АСІТ проводилась парентеральним способом за стандартною схемою.

Хворим основної групи було застосовано імуномодулятор ДЛЛ («Імодин», виробник: «Севафарма», Чехія. Номер реєстраційного посвідчення: UA/14479/01/01.), який отримують з діалізата гомогената суміші лейкоцитів периферичної крові здорових донорів. Одна доза препарату містить активні речовини з 200 мільйонів лейкоцитів донора. До складу препарату входить цілий ряд низькомолекулярних компонентів, які забезпечують як неспецифічний імуномодулюючий ефект, так і перенесення антиген-специфічної імунореактивності.

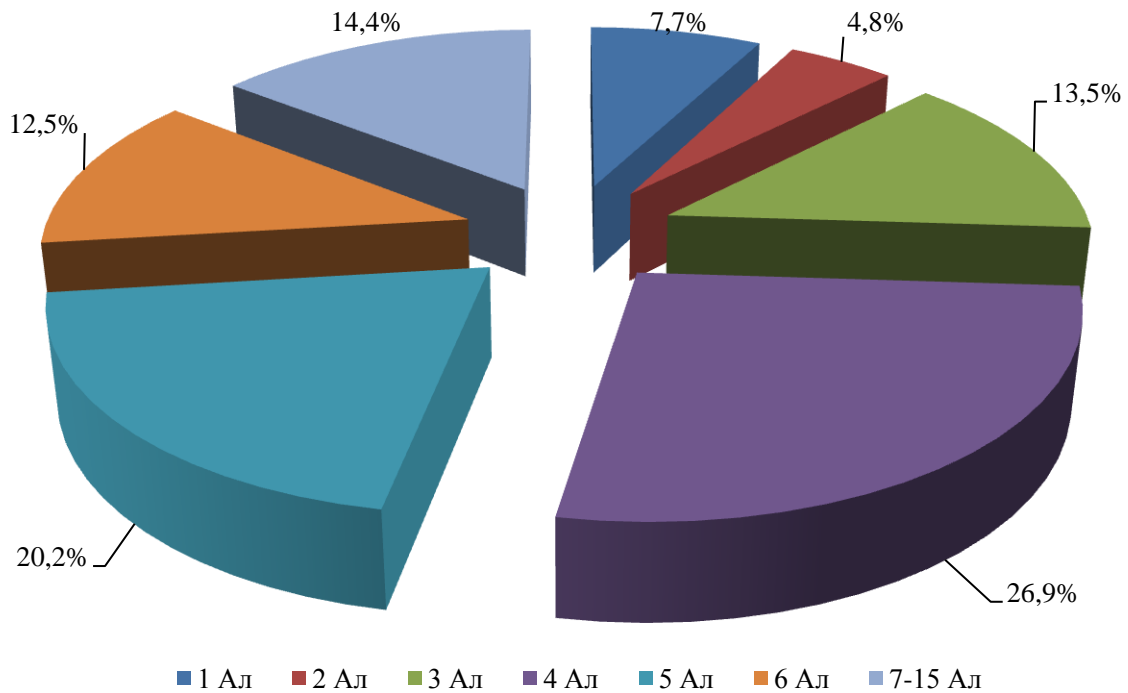
Схема введення імуномодулятора: 1 доза ліофілізованого лікарського засобу (вміст однієї ампули) розчиняється в 4 мл води для ін'єкцій безпосередньо перед використанням; 1 мл розчину вводиться підшкірно 1 раз на тиждень протягом 3 тижнів; потім однократно – через 7 тижнів від 1-ї ін'єкції. Імуномодулятор призначався паралельно з початком основного курсу АСІТ, 1 курс (4 ін'єкції).

З метою визначення ефективності лікування хворих до початку проведення алерген-специфічної імунотерапії та після закінчення курсу АСІТ виконувалась оцінка ступеню вираженості основних клінічних симптомів САР за 4-бальною шкалою: 0 – симптом відсутній, 1 – симптом легко виражений, 2 – помірно виражений, 3 – сильно виражений, 4 – дуже сильно виражений. Інтегральна оцінка інтенсивності клінічної симптоматики САР обчислювалась як сума балів за основними симптомами.

Статистична обробка результатів дослідження проводилась за допомогою ліцензійних програмних продуктів, які входять у пакет Microsoft Office Professional 2000 у програмі Excel.

Результати досліджень та їх обговорення. Встановлено що, провідними алергенами, до яких було виявлено сенсibiliзацію у переважної більшості обстежених пацієнтів, були алергени пилку амброзії – 93 (89,4 %) випадки, соняшнику – 80 (76,9 %), полину – 71 (68,3 %), циклахени – 66 (63,5 %).

У переважної більшості хворих (73,1 %) було виявлено позитивні шкірні реакції при проведенні прик-тесту до пилку 3-6 рослин, в тому числі більш ніж у чверті пацієнтів (26,9 %) – до 5 пилкових алергенів. Сенсibilізацію до 1 виду пилкових алергенів виявлено лише у 7,7 % обстежених, до 2-х – у 4,8 %. Слід відзначити, що у 6,7 % пацієнтів виявлено сенсibilізацію до 10 і більше пилкових алергенів (ПАл) (рис. 1).



Примітка. Ал- алерген

Рис. 1. Структура пилкової сенсibilізації у хворих на САР, що увійшли до дослідження.

При оцінці ступеню вираженості сенсibilізації за результатами проведення прик-тесту встановлено, що найбільша кількість осіб з дуже високим ступенем сенсibilізації виявлялась серед пацієнтів з сенсibilізацією до пилку соняшнику та амброзії (32,3 % та 36,3 %, відповідно). Обстежені з сенсibilізацією до пилку амброзії також мали дуже високий ступінь одночасної сенсibilізації до лугових трав (райграсу, костриці та грястиці).

Аналіз клінічних проявів САР у обстежених хворих включав оцінку ринальних симптомів (сезонні скарги на закладеність в порожнині носа, приступи чихання, відчуття свербіжжю, «лоскотання» у порожнині носа та носовій частині глотки, появу серозних та слизових виділень з порожнини носа, утруднене носове дихання, порушення нюху) та симптомів кон'юнктивіту (свербіж та відчуття печучості в ділянці очей, набряк повік, гіперемію кон'юнктиви й склери, підвищену чутливість до світла, слезотечу, іноді больові відчуття в області надбрівних дуг) (табл. 3).

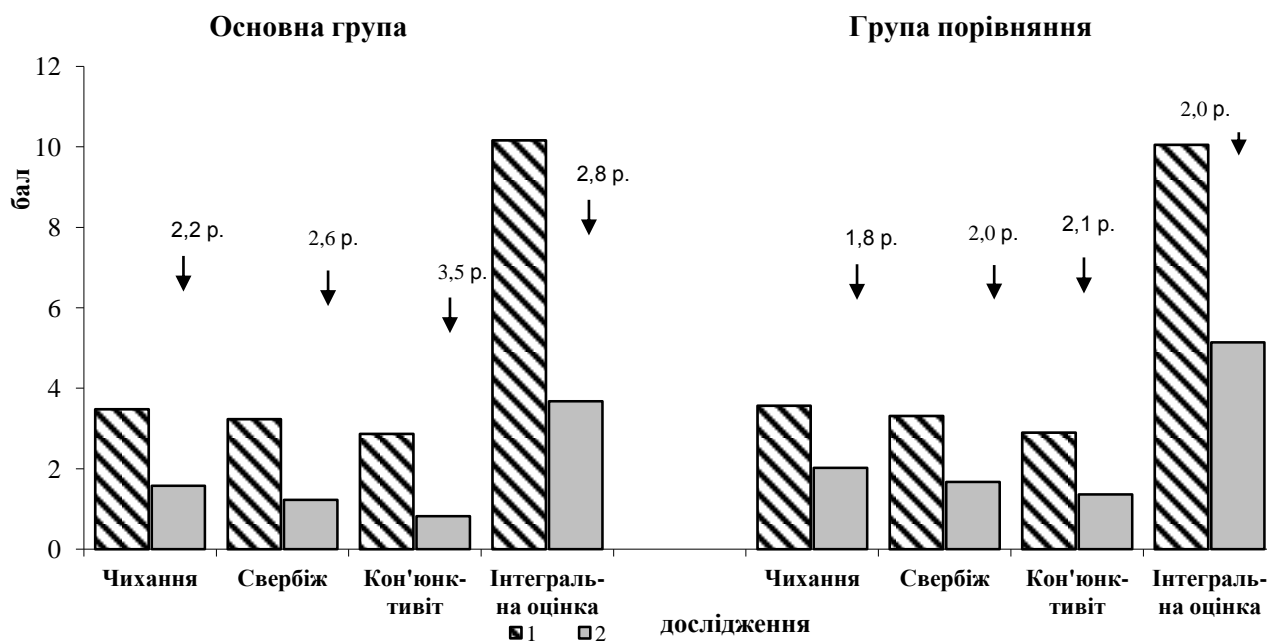
**Частота і ступінь вираженості основних клінічних симптомів САР
у пацієнтів обстежених груп до та після лікування**

Симптом		Групи обстежених			
		основна (n=62)		порівняння (n=42)	
		до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
1	2	3	4	5	6
Чихання	кількість пацієнтів абс. (%)	62 (100,0 %)	56 (90,3 %)*	42 (100,0 %)	42 (100,0 %)
	ступінь вираженості симптому в балах, M±m	3,5±0,1	1,6±0,1***	3,6±0,1	2,0±0,1***#
Свербіж і подразнення слизової оболонки порожнини носа	кількість пацієнтів абс. (%)	61 (98,4 %)	48 (77,4 %)**	42 (100 %)	41 (97,6 %)#
	ступінь вираженості симптому в балах, M±m	3,2±0,1	1,2±0,1***	3,3±0,1	1,7±0,1***#
Кон'юнктивіт	кількість пацієнтів абс. (%)	59 (95,2 %)	36 (58,1 %)**	41 (97,6 %)	38 (90,5 %)#
	ступінь вираженості симптому в балах, M±m	2,9±0,2	0,8±0,1***	2,9±0,1	1,4±0,1***#
Інтегральна оцінка	бали, M±m	10,2±0,3	3,7±0,2***	10,1±0,3	5,1±0,2***#

Примітки:

- * – різниця між показниками двох груп до та після лікування статистично значуща $p < 0,05$;
- ** – різниця між показниками двох груп до та після лікування статистично значуща $p < 0,01$;
- *** – різниця між показниками двох груп до та після лікування статистично значуща $p < 0,001$;
- # – різниця між показниками двох груп статистично значуща ($p < 0,05$).

При оцінці ефективності проведення АСИТ пилковими алергенами з паралельним застосуванням ДЛЛ, яку виконували в сезон полінації, встановлено, що в основній групі вірогідно зменшилась як кількість пацієнтів з проявами риніту і кон'юнктивіту, так і більше ніж в 2,2 рази знизилась інтенсивність їх вираженості (табл. 3, рис. 2). Інтегральна оцінка вираженості симптомів САР зменшилась в 2,8 рази – з $10,2 \pm 0,3$ до $3,7 \pm 0,2$ бали. У групі порівняння симптоми риніту залишились у всіх пацієнтів, проте відзначалося достовірне зниження інтенсивності ринальних (у середньому в 1,8–2 рази) та кон'юнктивальних (в 2,1 рази) проявів.



Примітки:

1. ▨ – дослідження до лікування

2. ■ – дослідження після лікування;

3. ↓2,2 р. – вказано зниження показника (рази) порівняно з дослідженням до лікування.

Рис. 2. Динаміка середнього ступеня вираженості (М) клінічної симптоматики САР під впливом лікування в основній групі та групі порівняння.

Отже, результати дослідження після лікування, проведеного в сезон полінації після проведення АСИТ, демонструють, що інтенсивність проявів клінічних симптомів у пацієнтів основної групи була достовірно нижчою, ніж у групі порівняння (рис.2). Тобто, включення до схеми лікування САР ДЛЛ сприяло підвищенню ефективності АСИТ.

Результати проведеного дослідження показали, що до початку лікування у більшості хворих на САР ($74,0 \pm 4,3$) % рівень IgE в сироватці крові перевищував норму, в тому числі в основній групі – у 45 ($72,6 \pm 5,7$) % та в групі порівняння – у 32 ($76,2 \pm 6,6$) % пацієнтів, складаючи, в середньому, ($221,4 \pm 64,8$) та ($211,0 \pm 95,9$) МО/мл, відповідно (табл. 4). Рівень IgG, навпаки, був зниженим і виходив за межі

референтного інтервалу у 21 (33,9±6,0) % пацієнта основної і у 5 (11,9±5,0) % – групи порівняння. Після проведення АСІТ в поєднанні з імуномодулятором середня концентрація IgG в сироватці крові обстежених хворих збільшилася на 41 % в порівнянні з вихідним рівнем, в той час як у осіб групи порівняння рівень IgG збільшився лише на 10,6 % (табл. 4).

Динаміка вмісту загального IgE в сироватці крові хворих основної групи також була позитивною, що проявлялося достовірним зниженням медіани IgE з (221,4±64,8) МО/мл до (168,4±53,3) МО/мл, тобто, на 23,9 % (табл. 4). У групі порівняння зміни показника були менш вираженими – рівень IgE зменшився на 12,3 % – з (211,0 ±95,9) МО/мл до (185,0±48,5) МО/мл.

Таблиця 4

Динаміка показників гуморальної ланки (IgE, IgG) імунної системи хворих на САР під впливом лікування

Показник	Референтні інтервали	Середнє значення: M±m або Me (25-75 %)*		(p) в динаміці за критерієм	
		до лікування	після лікування	Ст'юдента	Вілкоксона
<i>основна група</i>					
IgG, г/л	7-18	8,5±0,4	11,9±0,5	<0,001	<0,001
IgE, МО/мл	<100	221,4±64,8 (96,1-468,7)	168,4±53,3 (75,2-349,4)	0,004	0,009
<i>група порівняння</i>					
IgG, г/л	7-18	8,5±0,2	9,4±0,3	0,001	0,001
IgE, МО/мл	<100	211,0 ±95,9 (103,0-795,4)	185,0±48,5 (90,2-487,1)	0,020	0,048

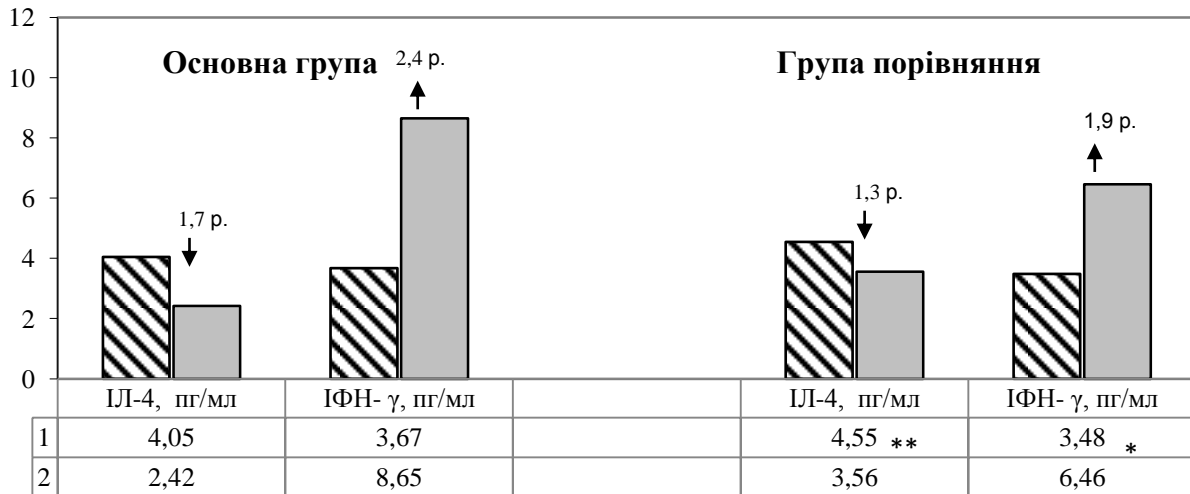
Примітка. * – дані представлено як M±m у випадках нормального закону розподілу показника та як медіана і кватилі Me (25-75 %) при аномальному розподілі.

Таким чином, встановлено, що проведення АСІТ у хворих на САР вплинуло в основному на рівні загальних IgG і IgE сироватки крові. Зміни IgG опосередковано можуть свідчити про збільшення концентрації антитіл класу IgG4, що належать до захисних блокуючих антитіл, які конкурують з IgE-антитілами за алерген. Саме підвищення концентрації цих антитіл може свідчити про ефективність АСІТ.

У пацієнтів основної групи після проведення АСІТ з паралельним застосуванням імуномодулятора відзначалось вірогідне зниження вмісту у сироватці крові ІЛ-4 та підвищення продукції ІFN-γ (рис. 3). Ці дані свідчили про позитивний вплив АСІТ з паралельним застосуванням ДЛЛ на рівень цитокінів

хворих на САР і перемикання імунологічної відповіді з Th2 на Th1-клітини. Також у них відзначалось істотне зниження вмісту в сироватці крові ІЛ-4 в порівнянні з вихідним рівнем – в 1,7 рази або на 40,2 % ($p < 0,05$).

Зміни рівня ІЛ-4 у пацієнтів групи порівняння були менш вираженими – середній показник зменшився в 1,3 рази або на 21,8 % ($p < 0,05$). Тобто, вміст ІЛ-4 в сироватці крові пацієнтів основної групи після лікування був на 32,0 % нижчим, ніж у пацієнтів групи порівняння ($p < 0,05$).



Примітки:

1. – дослідження до лікування;
2. – дослідження після лікування; вказано зміни показника (рази) порівняно з дослідженням до лікування;
3. * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,001$ відносно показника в основній групі.

Рис. 3. Динаміка середніх рівнів цитокінів під впливом АСІТ в основній групі і групі порівняння.

Таким чином, одержані нами дані підтверджують більш виражену зміну активності Th2-клітин під час проведення АСІТ з одночасним застосуванням імуномодулятора ДЛЛ.

Встановлено що, у обстежених основної групи після проведення лікування середній вміст $CD4^+$ -лімфоцитів (Т-хелперів) зменшився на 14,3 % (табл. 5), а в групі порівняння практично не змінився (збільшення – на 5,2 %; $p > 0,05$) (табл. 6). Рівень $CD8^+$ -лімфоцитів (Т-цитотоксичних) вірогідно збільшився у пацієнтів обох груп: на 21,4 % – в основній групі і на 28,9 % – в групі порівняння. При цьому після проведення АСІТ з додаванням ДЛЛ співвідношення $CD4^+/CD8^+$ (ІРІ) вірогідно зменшилось ($p < 0,001$), переважно за рахунок збільшення відносної кількості Т-цитотоксичних клітин ($CD8^+$).

Таблиця 5

**Динаміка зміни показників клітинного імунітету хворих на САР
основної групи під впливом лікування**

Показник	Референтні інтервали	Середній рівень: M±m або Me (25-75 %)*		(p) у динаміці за критерієм	
		до АСІТ	після АСІТ	Стьюдента	Вілкоксона
1	2	3	4	5	6
CD4 ⁺ , %	30-40 %	41,1±1,2	35,2±1,1	<0,001	<0,001
CD8 ⁺ , %	15-20 %	22,8±0,7	27,7±1,1	<0,001	<0,001
ІРІ (ум. од.)	0,9-2,39	1,9±0,1	1,3±0,1	<0,001	<0,001

Примітка. * – результати представлено як M±m у випадках нормального закону розподілу показника, та як медіана і квантилі Me (25-75 %) при аномальному розподілі.

Таблиця 6

**Динаміка зміни показників клітинного імунітету хворих на САР
групи порівняння під впливом лікування**

Показник	Референтні інтервали	Середній рівень: M±m або Me (25-75 %)*		(p) у динаміці за критерієм	
		до АСІТ	після АСІТ	Стьюдента	Вілкоксона
CD4 ⁺ , %	30-40 %	40,5±1,4	42,5±2,1	0,446	0,424
CD8 ⁺ , %	15-20 %	24,9±1,3	32,1±2,0	0,005	0,004
ІРІ (ум. од.)	0,9-2,39	1,7±0,1	1,4±0,1	0,002	0,003

Примітка. * – результати представлено як M±m у випадках нормального закону розподілу показника, та як медіана і квантилі Me (25-75 %) при аномальному розподілі.

Таким чином, проведення АСІТ з паралельним застосуванням ДЛЛ сприяла вираженим змінам активності Th2-клітин (зниження продукції ІЛ-4) та перемиканню імунної відповіді на Th1-тип (з підвищенням продукції ІNF-γ) вже після першого курсу АСІТ пилюковими алергенами, що значно зменшувало як інтенсивність клінічної симптоматики (риніту та кон'юнктивіту) вже в перший після проведеного лікування сезон полінації причинно-значущих рослин, так і термін лікування.

ВИСНОВКИ

У дисертації наведено теоретичне узагальнення й нове вирішення науково-практичного завдання клінічної алергології – визначено клініко-імунологічну ефективність алерген-специфічної імунотерапії пилковими алергенами у хворих на САР із додатковим застосуванням ДЛЛ.

1. Аналіз структури сенсibilізації за даними регіонального алергологічного центру м. Дніпро показав що, найбільша кількість пацієнтів з найвищим ступенем гіперчутливості виявлялась серед осіб з сенсibilізацією до пилку амброзії – 89,4 % випадки. Ці пацієнти також мали високий ступень сенсibilізації до лугових трав (райграсу, костриці та грястиці). У переважній кількості обстежених хворих (73,1 %) було виявлено позитивні шкірні реакції при проведенні прик-тесту до пилку 3-6 рослин, в тому числі більш ніж у чверті пацієнтів (26,9 %) – до 5 пилкових алергенів, а у 6,7 % – до 10 і більше пилкових алергенів.

2. Клінічними особливостями САР з сенсibilізацією до лугових трав та бур'янів є тяжкий перебіг ринкон'юнктивіту (за загальною інтегральною оцінкою вираженості симптомів САР – 10,2 балів).

3. Імунологічні особливості перебігу САР у хворих з сенсibilізацією до лугових трав та бур'янів в стадії ремісії характеризуються зниженням відносного вмісту субпопуляцій Т-лімфоцитів, що експресують CD4⁺ і CD8⁺ рецептори, в достовірному підвищенні рівня загального IgE в сироватці крові (p = 0,004).

4. Під впливом передсезонного проведення АСІТ пилковими алергенами з додатковим застосуванням імуномодулятора ДЛЛ, вираженість клінічної симптоматики в період полінації у цих хворих достовірно зменшується відносно контрольної групи: більш ніж в 2,8 рази знижується інтенсивність вираженості ринкон'юнктивальних симптомів за інтегральною оцінкою (з 10,2 до 3,7 балів), – що дозволяє скоротити загальний курс АСІТ до 2 років.

5. Після проведення АСІТ пилковими алергенами з додатковим застосуванням імуномодулятора ДЛЛ відносно групи порівняння вірогідно частіше відзначається зниження рівня CD4⁺ на 14,3 % (з 41,0 % до 35,2 %) відносно вихідного рівня та на 17,3 % відносно контролю (42,5 %). Співвідношення CD4⁺/CD8⁺ (ІРІ) досягає верхньої межі норми (1,3 ум. од.); вміст загального IgE в сироватці крові знижується (з 221,4 МО/мл до 168,4 МО/мл); вміст загального рівня IgG підвищується (з 8,5 г/л до 11,9 г/л); що свідчить про імуномодулюючу дію ДЛЛ.

6. Застосування передсезонного курсу АСІТ пилковими алергенами з додатковим застосуванням імуномодулятора ДЛЛ відносно групи порівняння вірогідно частіше сприяє зниженню продукції ІЛ-4 на 40,3 % відносно вихідного рівня та на 32,0 % відносно контролю, а також підвищує продукцію ІNF-γ в 2,4 рази (до 8,7 пг/мл); з одночасним суттєвим зниженням рівня сироваткового ІЛ-4 (до 2,4 пг/мл), що свідчить про інгібуючу дію ДЛЛ на активність Th2-клітин.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Рекомендується проводити діагностування пилковими алергенами та АСІТ всім пацієнтам з діагнозом САР (при відсутності протипоказань) поза загостренням захворювання.
2. Для підвищення ефективності лікування хворих на САР доцільно разом з проведенням алерген-специфічної імунотерапії (АСІТ) пилковими алергенами застосовувати імуномодулятор ДЛЛ. Схема введення імуномодулятора: 1 доза ліофілізованого лікарського засобу (вміст однієї ампули) розчиняється в 4 мл води для ін'єкцій безпосередньо перед використанням; 1 мл розчину вводиться підшкірно 1 раз на тиждень протягом 3 тижнів; потім однократно – через 7 тижнів від 1-ї ін'єкції. Імуномодулятор призначається паралельно з початком основного курсу АСІТ, 1 курс (4 ін'єкції).
3. Для контролю ефективності проведення АСІТ необхідно проводити імунологічне дослідження показників, які характеризують активність Th-1 та Th-2 клітин (CD4⁺, CD8⁺, загальний IgE, загальний IgG, INF-γ, ІЛ-4) до та після лікування.

СПИСОК РОБІТ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Корецькая Є.В. Динаміка показників клітинної ланки імунітету під впливом АСІТ на тлі діалізату лейкоцитів ліофілізованого (імодин) у хворих на поліноз // Імунологія та алергологія. Наука і практика. – 2017. – №3-4. – С.12-19. *(Журнал включений до переліку наукових фахових видань України).*
2. Корецькая Є.В. Вплив алерген-специфічної імунотерапії пилковими алергенами на тлі діалізата лейкоцитів ліофілізованого на динаміку показників стану імунної системи хворих на поліноз // Ринологія. – 2017. – №3-4. – С. 49-57. *(Журнал включений до переліку наукових фахових видань України).*
3. Корецькая Є.В. Вплив алерген-специфічної імунотерапії пилковими алергенами на тлі діалізату лейкоцитів ліофілізованого на клінічну симптоматику хворих на поліноз // Журн. вушних, носових і горлових хвороб. – 2018. – №1. – С.68-75. *(Журнал включений до Переліку наукових фахових видань України).*
4. Корецькая Є.В. Динаміка рівня цитокінів під впливом діалізату лейкоцитів ліофілізованого (імодину) на фоні алергоспецифічної імунотерапії (АСІТ) пилковими алергенами у хворих на поліноз // Медичні перспективи. – 2018. – Т. XXIII, №1. – С. 77-82. *(Журнал включений до міжнародних наукометричних систем РИНЦ, ВИНІТИ, Index Copernicus, Crossref, Ulrich's Periodicals Directory, ResearchBib, HAL, EBSCO, DOAJ, OCLC WorldCat, MJL, Dimensions, OpenDOAR, ProQuest, EZB, CyberLeninka, NLM, BASE, Google Scholar).*
5. Корецькая Е.В. Динамика показателей гуморального иммунитета (IgE, IgG) под влиянием аллерген-специфической иммунотерапии пыльцевыми аллергенами у пациентов с поллинозом на фоне применения диализата лейкоцитов лиофилизированного (имодина) // Оториноларингология. Восточная Европа. – 2018. – Т. 8, № 4. – С. 371-378. *(Журнал включений до міжнародної бази Ulrich's Periodicals Directory).*

6. Koretskaia I. The dynamics immunological parameters under the influence of a combination of ASIT and dialysate leukocyte lyophilized (Immodin) // Clinical Immunology and Allergology. – 2017. – №1. – С. 9.

АНОТАЦІЯ

Корецкая Є.В. «Ефективність алерген-специфічної імунотерапії в поєднанні з діалізатом лейкоцитів ліофілізованого у хворих на сезонний алергічний риніт» – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.29 – клінічна алергологія. – Державна установа «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського Національної академії медичних наук України», Київ, 2020.

В роботі вивчено вплив імуномодулятора – діалізату лейкоцитів ліофілізованого (ДЛЛ) на клініко-імунологічну ефективність алерген-специфічної імунотерапії (АСІТ) у хворих на сезонний алергічний риніт (САР).

Встановлено що, найбільша кількість пацієнтів з найвищим ступенем гіперчутливості виявлялась серед осіб з сенсibiliзацією до пилку амброзії – 89,4 % випадки. Ці пацієнти також мали високий ступень сенсibiliзації до лугових трав (райграсу, костриці та грястиці). У переважній більшості хворих (73,1 %) було виявлено позитивні шкірні реакції при проведенні прик-тесту до пилку 3-6 рослин, в тому числі більш ніж у чверті пацієнтів (26,9 %) – до 5 пилкових алергенів. Сенсibiliзацію до 1 виду пилкових алергенів виявлено лише у 7,7 % обстежених, до 2-х – у 4,8 %. Слід відзначити, що у 6,7 % пацієнтів виявлено сенсibiliзацію до 10 і більше пилкових алергенів.

Доведено підвищення клінічної ефективності АСІТ пилковими алергенами при додатковому застосуванні ДЛЛ у хворих на САР на підставі достовірного зниження вираженості ринокон'юнктивальних симптомів за інтегральною оцінкою (з $10,2 \pm 0,3$ до $3,7 \pm 0,2$ балів).

Встановлено, що АСІТ на тлі застосування імуномодулятора позитивно впливає на показники гуморальної та клітинної ланок ($CD4^+$, $CD8^+$, загальний IgE, загальний IgG) імунної системи, сприяючи перемиканню імунної відповіді з Th2- на Th1-клітини.

Відзначено позитивний вплив АСІТ на фоні ДЛЛ на цитокіни (INF- γ , ІЛ-4) у хворих на САР: підвищення в 2,4 рази продукції INF- γ з одночасним суттєвим зниженням рівня сироваткового ІЛ-4 ($p < 0,001$) підтверджує здатність препарату ДЛЛ вже після першого курсу АСІТ пилковими алергенами перемикати імунну відповідь з Th2 на Th1.

Вірогідне зниження рівня IgE у сироватці крові (на 23,9 %; $p < 0,01$) і підвищення рівня загального IgG (на 41 %; $p < 0,001$) доводить високу ефективність АСІТ на тлі ДЛЛ у хворих на САР.

Терапія за запропонованою схемою забезпечує більш раннє перемикання імунної системи з Th2- на Th1-тип, що дозволяє досягти клінічного ефекту від

проведення даної схеми лікування вже після першого курсу АСИТ у порівнянні з проведенням тільки АСИТ.

Ключові слова: сезонний алергічний риніт, алерген-специфічна імунотерапія, імуномодулятор діалізат лейкоцитів ліофілізований, показники гуморальної та клітинної ланок імунної системи.

АНОТАЦІЯ

Корецкая Е.В. «Эффективность аллерген-специфической иммунотерапии в объединении с диализатом лейкоцитов лиофилизированного у больных сезонным аллергическим ринитом» – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.29 – клиническая аллергология. – Государственное учреждение «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф. Яновского Национальной академии медицинских наук Украины», Киев, 2020.

В работе изучено влияние иммуномодулятора диализата лейкоцитов лиофилизированного (ДЛЛ) на клинико-иммунологическую эффективность аллерген-специфической иммунотерапии (АСИТ) у больных сезонным аллергическим ринитом (САР).

Приведены результаты проспективного обследования 104 пациентов в возрасте от 19 до 57 лет с диагностированным САР.

Установлено, что ведущими аллергенами, к которым была выявлена сенсibilизация у подавляющего большинства больных САР, были аллергены пыльцы амброзии – 89,4 % случаев. Эти пациенты также имели очень высокую степень сенсibilизации к луговым травам (райграс, костёр и ежа).

Установлено, что у подавляющего большинства больных (73,1 %) были выявлены положительные кожные реакции при проведении прик-теста к пыльце 3-6 растений, в том числе в 26,9 % – до 5 пыльцевых аллергенов (ПАл). Сенсibilизации к 1 виду ПАл обнаружено лишь в 7,7 % обследованных, до 2-х ПАл – 4,8 %. Следует отметить, что в 6,7 % пациентов обнаружено сенсibilизации до 10 и более ПАл.

При оценке степени выраженности сенсibilизации по результатам проведения прик-тестов установлено, что наибольшее количество лиц с очень высокой степенью сенсibilизации оказывалась среди пациентов с сенсibilизацией к пыльце подсолнечника и амброзии (32,3 % и 36,3 %, соответственно). Установлено, что, пациенты с сенсibilизацией к пыльце амброзии также имели очень высокую степень сенсibilизации к луговым травам (райграс, костёр и ежа).

Доказано повышение клинической эффективности АСИТ пыльцевыми аллергенами при дополнительном применении ДЛЛ у больных САР на основании достоверного уменьшения как количества пациентов с проявлениями ринита и конъюнктивита, так и более чем в 2,2 раза снижения интенсивности их выраженности. Установлено, что при проведении АСИТ с дополнительным назначением ДЛЛ приводит к достоверному снижению выраженности

риноконъюнктивальных симптомов по интегральной оценке в 2,8 раза (с $10,2 \pm 0,3$ до $3,7 \pm 0,2$ баллов). В группе сравнения, в которой пациенты получали только предсезонную АСИТ Пал, явления ринита сохранялись у всех пациентов, однако отмечалось достоверное снижение интенсивности ринальных (в среднем в 1,8 – 2 раза) и конъюнктивальных (в 2,1 раза) проявлений.

Установлено, что аллерген-специфическая иммунотерапия на фоне применения иммуномодулятора положительно влияет на показатели гуморального и клеточного звеньев ($CD4^+$, $CD8^+$, IgE, IgG) иммунной системы, способствуя переключению иммунного ответа с Th2- на Th1-клетки.

Отмечено положительное влияние АСИТ на фоне ДЛЛ на цитокиновый профиль больных САР: повышение в 2,4 раза продукции INF- γ с одновременным существенным снижением уровня сывороточного ИЛ-4 ($p < 0,001$) подтверждает способность иммуномодулятора ДЛЛ уже после первого курса АСИТ пыльцевыми аллергенами переключать иммунный ответ с Th2 на Th1.

Достоверное снижение уровня IgE в сыворотке крови (на 23,9 %; $p < 0,01$) и повышение уровня общего IgG (на 41 %; $p < 0,001$) доказывает высокую эффективность АСИТ на фоне ДЛЛ у больных САР.

Терапия по предложенной схеме обеспечивает более раннее переключение иммунной системы с Th2- на Th1-тип, позволяет достичь клинического эффекта от проведения данной схемы лечения уже после первого курса АСИТ по сравнению с проведением только АСИТ.

Ключевые слова: сезонный аллергический ринит, аллерген-специфическая иммунотерапия, иммуномодулятор диализат лейкоцитов лиофилизированный, показатели гуморального и клеточного звеньев иммунной системы.

ABSTRACT

I.V. Koretskaia “The effectiveness of allergen-specific immunotherapy in combination with lyophilized dialysate of leucocytes in patients with seasonal allergic rhinitis” - Manuscript.

The thesis for a Candidate's Degree in the Medical Sciences majoring in 14.01.29 - Clinical Allergology. - State Institution "National Institute of Tuberculosis and Pulmonology named after F. G. Yanovskyi of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, 2020.

The effect of the immunomodulator - lyophilized dialysate of leucocytes (DLL) on the clinical and immunological efficacy of allergen-specific immunotherapy (ASIT) in patients with seasonal allergic rhinitis (SAR) has been studied in the thesis.

It has been revealed that the largest number of patients with the highest degree of hypersensitivity is among people with sensitization to ragweed pollen – 8,4 % of cases. These patients also have a high degree of sensitization to meadow grasses (ryegrass, fescue grass and cock's-foot grass). The vast majority of patients (73,1 %) have shown positive skin reactions at pre-test to pollen of 3-6 plants, including more than a quarter of patients (26,9 %) have shown positive skin reactions up to 5 pollen allergens. Sensitization to 1 type of pollen allergens has been detected in only 7,7 % of patients

examined and up to 2 - in 4,8 % of patients examined. It should be noted that 6,7 % of patients have shown sensitization to 10 or more pollen allergens.

An increase in the clinical efficacy of ASIT with pollen allergens using additionally DLL in patients with SAR has been demonstrated on the basis of a significant decrease in the allergic rhinoconjunctivitis symptom severity based on an integrated assessment (from $10,2 \pm 0,3$ to $3,7 \pm 0,2$ points). It has been established that ASIT on the background of the use of immunomodulator has a positive effect on the humoral and cell-mediated links of immune system ($CD4^+$, $CD8^+$, total IgE, total IgG), promoting a switch from a Th1 to a Th2 immune response.

The positive effect on cytokines (INF- γ , IL-4) in patients with SAR has been observed upon application of ASIT on the background of DLL: 2,4 times increase in INF- γ production with a simultaneous significant decrease of IL-4 ($p < 0,001$) production in blood serum confirms the ability of the DLL drugs after the first ASIT course with pollen allergens to switch the Th2 cell-mediated immune response to Th1.

A decrease of IgE levels in blood serum (by 23,9 %; $p < 0,01$) and an increase in total IgG levels (by 41 %; $p < 0,001$) proves the high efficiency of ASIT on the background of DLL in patients with SAR.

The therapy according to the proposed treatment scheme provides an earlier switching from a Th1 to a Th2 immune response and allows to achieve the clinical effect of this treatment regimen after conducting the first ASIT treatment course as compared to only ASIT treatment course conduction.

Key words: seasonal allergic rhinitis, allergen-specific immunotherapy, immunomodulator – lyophilized dialysate of leucocytes, indicators of humoral and cell-mediated links of immune system.

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ,
СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ**

АГП	–	антигістамінні препарати
АР	–	алергічний риніт
АСІТ	–	алерген-специфічна імунотерапія
БА	–	бронхіальна астма
ДДЛ	-	діалізат лейкоцитів ліофілізований
ІКС	–	інтраназальні кортикостероїди
ІЛ	–	інтерлейкін
ІФН- γ	–	інтерферон гама
ІРІ	–	імунорегуляторний індекс
ІФА	–	імуноферментний аналіз
ІТ	–	прик-тест
ПХА	–	перехресна харчова алергія
РАСТ	–	радіоалергосорбентний тест
САР	–	сезонний алергічний риніт
ARIA	–	Allergic Rhinitis and its Impact of Asthma Update
CD	–	кластери диференціювання
Ig	–	імуноглобулін
M	–	середнє арифметичне значення показника
Me	–	медіана показника
s (m)	–	стандартне відхилення (стандартна похибка)
Th	–	T-хелпери
TF	–	трансфер-фактор
95 % ДІ	–	95 % довірчий інтервал