

НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ
ДУ «ІНСТИТУТ ОТОЛАРИНГОЛОГІЇ
ім. проф. О.С. КОЛОМІЙЧЕНКА НАМН УКРАЇНИ»

На правах рукопису

НАУМОВА ОЛЬГА ОЛЕКСАНДРІВНА

УДК 616.211-002.193-056.3:577.23-07-08

**ПІДВИЩЕННЯ ЯКОСТІ ДІАГНОСТИКИ ТА ПРОГНОЗУВАННЯ
ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА СЕЗОННИЙ
АЛЕРГІЧНИЙ РИНИТ НА ОСНОВІ ВИКОРИСТАННЯ
МОЛЕКУЛЯРНОЇ АЛЕРГОДІАГНОСТИКИ**

Дисертація на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

14.01.19 – оториноларингологія

Науковий керівник:

**ДОКТОР МЕДИЧНИХ НАУК,
Д.Д. Заболотна**

Київ – 2015

ЗМІСТ

Перелік скорочень та умовних позначень

Вступ

Розділ 1. Алергічний риніт – актуальна проблема сучасної медицини. Огляд літератури

1.1. Поширеність сезонного алергічного риніту і чинники ризику його виникнення

1.2. Сезонний алергічний риніт в поєднанні з перехресною харчовою алергією

1.3. Можливості використання рекомбінантних алергенів для діагностики та лікування алергічних захворювань

1.4. Синдром низької толерантності до гістаміну та його роль в алергопатології

Розділ 2. Матеріали та методи дослідження

Розділ 3. Клініко-імунологічні особливості сезонного алергічного риніту у осіб з сенсibiliзацією до пилку дерев та перехресною харчовою алергією

3.1. Результати клінічного обстеження пацієнтів з сезонним алергічним ринітом

3.2. Результати оториноларингологічного обстеження пацієнтів з сезонним алергічним ринітом

3.3. Результати лабораторного імунологічного обстеження пацієнтів з сезонним алергічним ринітом

Розділ 4. Результати алергологічної діагностики сезонного алергічного риніту з перехресною сенсibiliзацією за допомогою традиційних та рекомбінантних алергенів

4.1. Діагностика сезонного алергічного риніту з перехресною сенсibiliзацією за допомогою традиційних алергенів

4.2. Діагностика та прогнозування ефективності лікування сезонного алергічного риніту з перехресною сенсibiliзацією за допомогою рекомбінантних алергенів

Розділ 5. Діагностичні та прогностичні можливості оцінки рівня діаміноксидази крові у пацієнтів з сезонним алергічним ринітом з перехресною харчовою алергією

Розділ 6. Аналіз та обговорення отриманих результатів

Висновки

Практичні рекомендації

Перелік використаних джерел та патентної документації

Додатки

ПЕРЕЛІК СКОРОЧЕНЬ ТА УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

Ig – імуноглобулін

sIgE – специфічний імуноглобулін E

AЗ – алергічні захворювання

AP – алергічний риніт

БГД – безгістамінова дієта

ВТГ – відсутність толерантності до гістаміну

ДАО – діамінооксидаза

ІІ – інтерлейкін

ІФА – імуноферментний аналіз

ІФН- γ – інтерферон-гама

ОАС – оральний алергічний синдром

ПХА – перехресна харчова алергія

РА – рекомбінантні алергени

САР – сезонний алергічний риніт

СІТ – специфічна імунотерапія

СНТГ – синдром низької толерантності до гістаміну

ХА – харчова алергія

ЦАР – цілорічний алергічний риніт

ВСТУП

Актуальність теми.

Алергічний риніт (АР) є одним з найбільш поширених алергічних захворювань (АЗ), що вражає від 5 до 24 % населення різних країн та посідає провідне місце в структурі захворювань вуха, горла та носа [12,25,38,39,41,101,112]. АР значно погіршує якість життя хворих [139,148,149] та у (40-70) % випадків трансформується у бронхіальну астму [17, 22,29,31,37, 41,51,57,70,91,175]. Сезонний алергічний риніт (САР) (поліноз) – це АЗ, що викликається в основному пилом рослин та характеризується гострими алергічними запальними змінами в слизових оболонках, головним чином, дихальних шляхів та очей. САР має чітко повторювану сезонність, збігається з періодом цвітіння певних рослин [21,38,40,69,79,98,100, 178, 179]

В різних країнах світу на САР страждає від 0,2 до 39% населення. За даними International Rhinitis Management Working Group [79, 89,97], середній рівень захворюваності на САР в розвинених країнах коливається від 0,9 до 18,6 % та в середньому становить 15% та не має тенденції до зниження. Навпаки, більшість дослідників відзначають зростання випадків САР у багатьох індустріально розвинених країнах за останні десятиліття. Так, в Європі поширеність полінозу в 70 рр. склала 1-4%, а в 1993 році досягла 10% . Відзначено значне зростання поширеності САР в Швеції (з 22% в 1990 р. до 31% в 2008 р.) [112], також відмічається підйом частоти АР в Італії з 16,8% в 1991 р. до 25,8% у 2010 р. [176]. В Україні (за розрахунковими даними) поширеність САР складає 3-8% [19,20,24,38,40].

В останні роки САР все частіше поєднується з перехресною харчовою алергією (ПХА). Актуальність теми поєднання САР з ПХА підтверджується статистичними даними про те, що для 40-70% хворих на САР характерна наявність харчової алергії (ХА) [42,43,117,132,169]. Харчова алергія (ХА) – по-

бічна реакція, викликана їжею, рекомендується Європейською Академією алергології та клінічної імунології (ЕААСІ) як термін-«парасолька» для будь-якої несприятливої реакції, що виникла після прийому їжі або харчової добавки. Клінічні прояви ХА характеризуються поліморфізмом. Для неї найбільш характерними шкірними проявами є кропив'янка, оральний алергічний синдром (ОАС), що проявляється свербезом, поколюванням і набряком губ, язика, піднебіння, глотки, які можуть супроводжуватися набряком Квінке легкого або середнього ступеня тяжкості та атопічний дерматит. Оральний алергічний синдром (ОАС) обумовлений гомологічними термолабільними протеїнами свіжих фруктів, овочів та пилку рослин. Висока поширеність сенсibilізації до пилку дерев сприяє розвитку перехресної реактивності до харчових білків рослинного походження (яблуко, фундук) та формуванню ОАС у хворих на САР [129,138,174]. При цьому перехресні реакції між харчовими алергенами та пилком обумовлені загальними антигенними детермінантами, що містяться в цих алергенах [55,58].

Поширеність ОАС в різних кліматично-географічних регіонах варіює у відповідності зі ступенем експозиції пилку. Так, 23-76 % хворих на АР у різних країнах мають в анамнезі симптоми алергії як мінімум до одного продукту, а більше половини пацієнтів з ОАС страждають непереносимістю більш ніж двох видів рослинних продуктів. Встановлено, що ймовірність розвитку ОАС вище в осіб жіночої статі, а також у хворих на бронхіальну астму [65]. Лише у Європі більш ніж 70% хворих, що мають сенсibilізацію до пилку берези, страждають на ОАС, асоційований з вживанням фруктів сімейства Розовітих (яблуко, вишня, персик) [74,83,118].

У складі специфічних алергенів в останні роки можливо також виділити найбільш активні білкові компоненти, які викликають продукцію IgE антитіл та розвиток клінічних симптомів АЗ [54,150]. Це і є рекомбінантні алергени (РА), які є алергенними молекулами, отриманими методом генної інженерії і спочатку виділеними з алергенного екстракту. Використання РА дозво-

ляє виявити сенсibilізацію до головних (мажорних) та дещо менш важливих (мінорних) компонентів алергенів (специфічних білків), що вкрай важливо при призначенні хворим специфічної імунотерапії (СІТ) алергенами [54, 150]. На даний час існує низка невивчених аспектів СІТ алергенами у хворих на САР з сенсibilізацією до пилоквих алергенів та наявністю ПХА, тому актуальним завданням є уточнення наявності мажорних та мінорних алергенів та їх впливу на ефективність СІТ та можливості її прогнозування ще до початку лікування. Важливо, що РА дають можливість провести високоспецифічну діагностику, за допомогою якої можливо визначити об'єктивні критерії для призначення СІТ алергенами у цієї категорії хворих. Також проведення діагностичних тестів з РА відкриває нові можливості прогнозування ефективності СІТ та призначення адекватної терапії, якщо алергічні реакції у пацієнта обумовлені сенсibilізацією до основного компоненту алергену. З іншого боку, якщо пацієнт чутливий до іншого (неголовного компоненту алергену), імунотерапія з екстрактом цього алергену, можливо, буде недостатньо ефективною. Є також побоювання, що СІТ з алергенними компонентами, до яких пацієнт не чутливий, може викликати розвиток нової сенсibilізації, що може погіршити симптоми, а не усунути їх.

В деяких дослідженнях [130] вивчався вплив зниженого рівня діаміноксидази (ДАО), основного ферменту, який бере участь у метаболізмі гістаміну, на прояви ХА у хворих на АЗ, але це не стосувалося пацієнтів із САР з сенсibilізацією до пилку дерев. В зв'язку з цим встановлення рівня зниження ДАО та його вплив на перебіг ХА у хворих на САР є актуальним.

Таким чином, висока поширеність перехресної реактивності до харчових продуктів рослинного походження у хворих на САР з наявністю ХА диктує необхідність оптимізації існуючих підходів до специфічної діагностики та лікування хворих на САР з ПХА, одним з яких може бути використання РА.

Зв'язок наукової роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана в рамках науково-дослідної роботи ДУ

«Інститут отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка НАМН України»
«Удосконалити схемі комплексного лікування хворих на алергічний риніт із застосуванням пробіотичних препаратів» (шифр УН 12.04.01, № держреєстрації 0110 U 010063). Здобувач є відповідальним виконавцем даної науково-дослідної роботи.

Мета роботи: підвищити якість діагностики та вдосконалити методику прогнозування ефективності лікування хворих на сезонний алергічний риніт з перехресною харчовою алергією шляхом застосування сучасних методів молекулярної алергодіагностики.

Завдання дослідження:

1. Визначити клінічні особливості перебігу сезонного алергічного риніту з сенсibiliзацією до пилку дерев та перехресною харчовою алергією.

2. Вивчити імунологічні особливості ротоглоткового секрету та сироватки крові хворих на сезонний алергічний риніт із сенсibiliзацією до пилку дерев і перехресною харчовою алергією.

3. Встановити частоту та структуру гіперчутливості до пилоквих та харчових алергенів у пацієнтів із сезонним алергічним ринітом з сенсibiliзацією до пилку дерев.

4. Визначити за допомогою рекомбінантних алергенів пилку берези співвідношення їх мажорних (Bet v1) та мінорних (Bet v2, Bet v4) компонентів у хворих на сезонний алергічний риніт та перехресну харчову алергію.

5. Встановити частоту та вираженість сенсibiliзації до рекомбінантних алергенів (Pru p1-R10, Pru p3-LTP, Pru p4) персику у пацієнтів із сезонним алергічним ринітом та перехресною харчовою алергією.

6. Вивчити діагностичне значення рівня діаміоксидази крові у хворих на сезонний алергічний риніт із сенсibiliзацією до пилку дерев і перехрес-

ною харчовою алергією та розробити алгоритм діагностики синдрому низької толерантності до гістаміну у відповідної категорії хворих.

7. Розробити алгоритм діагностики перехресної харчової алергії у хворих на сезонний алергічний риніт.

Об'єкт дослідження: сезонний алергічний риніт із сенсibilізацією до пилку дерев та перехресною харчовою алергією.

Предмет дослідження: дані анамнезу, об'єктивного оториноларингологічного та алергологічного обстеження, показників функції носа та його слизової оболонки, клініко-імунологічні особливості перебігу сезонного алергічного риніту із сенсibilізацією до пилку дерев з наявністю або відсутністю перехресної харчової алергії, різні комбінації мінорних та мажорних алергенів, стан місцевого та системного імунітету, діагностичне значення рівня діамінооксидази крові.

Матеріали та методи: загальноклінічні, інструментальні, клініко-лабораторні (імунологічні, біохімічні, алергологічні), статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів.

Доповнено наукові дані щодо частоти та структури сенсibilізації до алергенів пилку дерев та харчових алергенів рослинного походження у хворих на сезонний алергічний риніт з перехресною харчовою алергією. Так, у 1590 хворих на сезонний алергічний риніт частота гіперчутливості до пилоквих алергенів дерев склала 18,2 % випадків, серед яких 51,2 % пацієнтів мали перехресну харчову алергію. Встановлено, що для хворих з сенсibilізацією до пилку дерев характерна множинна сенсibilізація до комбінації з чотирьох пилоквих (береза, ліщина, вільха і граб) алергенів, а при перехресній харчовій алергії переважає гіперчутливість до алергенів фруктів сімейства Розоцвітих (яблука – в 67,8%, персику – в 17,4%, вишні – в 10,4% випадків), моркви – в 15,7% та горіхів – в 24,3% спостережень. Уточнено дані відносно клінічних

особливостей сезонного алергічного риніту з сенсibilізацією до пилку дерев та перехресною харчовою алергією, які полягають у більш тяжкому перебігу сезонного алергічного риніту за рядом ознак (постійне погіршення носового дихання (91,3%% проти 79,4% $p < 0,05$) та нюху (22,6%% проти 10,8% $p < 0,05$), свербіння у порожнині носа (96,5%% проти 87,2% $p < 0,05$)), більш пізньому розвитку перехресної харчової алергії, ніж риніту, загостренні АР після закінчення полінації рослин, посилення проявів харчової алергії при вживанні фруктів в період пилкування дерев, наявності додаткових до алергічного риніту симптомів у вигляді орального алергічного синдрому, ринокон'юнктивіту, хронічної кропив'янки, болю в животі, шкірного висипу при вживанні причинно-значущих харчових продуктів-алергенів.

Встановлені особливості імунологічної реактивності пацієнтів із сезонним алергічним ринітом із сенсibilізацією до пилку дерев та перехресною харчовою алергією, які полягають у зниженні рівня секреторного IgA в секреті ротової частини глотки, підвищенні рівня реакінових антитіл класу IgE порівняно з контрольною групою, а при наявності перехресної харчової алергії – у значному переважанні рівня антитіл класу IgG4. При сезонному алергічному риніті з наявністю перехресної харчової алергії та без неї імунологічні особливості ротоглоткового секрету та сироватки крові хворих на САР проявилися у збільшенні рівнів інтерлейкіну-4 та γ -інтерферону у сироватці крові.

Визначено за допомогою молекулярної алергодіагностики структуру сенсibilізації до мажорного (Betv1) та мінорних (Bet v2 Bet v4) рекомбінантних алергенів пилку берези як основного алергену пилку дерев у пацієнтів з сезонним алергічним ринітом із сенсibilізацією до пилку дерев та перехресною харчовою алергією.

За допомогою молекулярної діагностики визначено структуру сенсibilізації до рекомбінантних алергенів (Pru p 1-R10, Pru p 3-LTP, Pru p 4) персику у хворих на САР з перехресною харчовою алергією.

Обґрунтовано доцільність застосування додаткових молекулярних технологій діагностики, що дозволяють реєструвати наявність мажорних та міnorних причинно-значущих алергенів, які відповідають за розвиток основної та перехресної сенсibilізації у хворих на сезонний алергічний риніт із сенсibilізацією до пилку дерев, що дозволяє виявляти істинну сенсibilізацію до причинно-значущих алергенів та оптимізувати вибір набору алергенів та терміни початку специфічної імунотерапії.

Вперше вивчено показники діаміноксидази крові у хворих на САР з сенсibilізацією до пилку дерев з наявністю перехресної харчової алергії та без неї, і встановлено, що у осіб з сезонним алергічним ринітом з перехресною харчовою алергією низький рівень діаміноксидази крові зустрічається значно частіше, ніж у пацієнтів з сезонним алергічним ринітом без харчової алергії (10,4% проти 1,0 % випадків ($p < 0,05$)). Запропоновано оригінальний алгоритм діагностики синдрому низької толерантності до гістаміну у хворих на сезонний алергічний риніт з перехресною харчовою алергією та без неї.

Практичне значення одержаних результатів.

Практична цінність досліджень визначається тим, що за допомогою комплексного алергологічного та імунологічного обстеження визначено клініко-імунологічні особливості перебігу сезонного алергічного риніту з сенсibilізацією до пилку дерев та перехресною харчовою алергією, які відрізняються від звичайної клінічної картини сезонного алергічного риніту без харчової алергії.

За допомогою шкірного тестування та лабораторних методів діагностики визначено спектр причинно-значущих алергенів та спектр специфічних IgE-антитіл до мажорних та міnorних алергенів у хворих на САР з сенсibilізацією до пилку дерев та наявністю перехресної харчової алергії.

Визначення рівня діаміноксидази крові дозволяє виявляти пацієнтів із синдромом низької толерантності до гістаміну та підвищити ефективність їх лікування.

Розроблено оригінальний алгоритм діагностики перехресної харчової алергії у хворих на сезонний алергічний риніт із сенсibiliзацією до пилюк дерев з харчовою алергією, який дозволяє виявляти сенсibiliзацію до конкретних компонентів алергенів і оптимізувати вибір елімінаційних заходів шляхом відповідної дієтотерапії та специфічної імунотерапії алергенами

Розроблені алгоритми дозволяють покращити діагностику перехресної харчової алергії у хворих на сезонний алергічний риніт, синдром низької толерантності до гістаміну, оптимізувати відбір пацієнтів для проведення специфічної імунотерапії алергенами та прогнозувати її ефективність до початку проведення відповідного лікування.

Впровадження результатів роботи у практику. Результати дослідження впроваджені у практику роботи Центру алергічних захворювань верхніх дихальних шляхів ДУ «Інститут отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка НАМН України», обласної клінічної лікарні м. Запоріжжя, кафедри оториноларингології Запорізької медичної академії післядипломної освіти, кафедри оториноларингології Одеського національного медичного університету, міському алергоцентрі м. Дніпропетровська.

Особистий внесок дисертанта. Автором самостійно проведено літературний пошук, виконано збір, вивчення та аналіз клінічного матеріалу, спільно із співробітниками лабораторії патофізіології та імунології ДУ «Інститут отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка НАМН України» проведено лабораторне імунологічне обстеження пацієнтів із сезонним алергічним ринітом з перехресною харчовою алергією та без неї, самостійно розроблені та обґрунтовані схеми діагностики при поєднаній сенсibiliзації до пилюкових та харчових алергенів, проведена статистична обробка одержаних результатів. Текстова та графічна оформлення результатів досліджень належить автору. Усі наукові результати проведених досліджень, що виносяться на захист, висновки та практичні рекомендації на основі результатів виконаних дослід-

джені отримані та сформульовані автором самостійно. Всі розділи дисертації дисертантом написані самостійно. У наукових працях, опублікованих зі спів-авторами, самостійно зібрано матеріал, здійснено огляд літератури за темою дослідження. Автором самостійно зроблено узагальнення результатів роботи та сформульовані її висновки. Наукові праці опубліковано у співавторстві з науковим керівником та співробітниками ДУ «Інститут отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка НАМН України». Персональний внесок дисертанта в спільних наукових статтях складає понад 90%.

Апробація результатів дисертації.

Основні положення дисертаційної роботи викладені та обговорені на 1-му Всеукраїнському конгресі «Молекулярна алергологія та імунологія» (м. Одеса, 2013); Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання виявлення і лікування алергічних захворювань» (м. Харків, 2013); засіданні Українського наукового медичного товариства лікарів-оториноларингологів «Фармакотерапія та хірургічні методи лікування в оториноларингології» (м. Полтава, 2014); науково-практичній конференції алергологів України «Актуальні питання виявлення і лікування алергічних захворювань» (м. Вінниця, 2014); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасна діагностика, лікування та профілактика імунозалежних та алергологічних захворювань» (м. Київ, 2014); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Бронхіальна астма, алергія, імунологія – сучасні досягнення та перспективи розвитку» (м. Київ, 2015). Результати проведених досліджень обговорювались на засіданнях Вченої Ради ДУ «Інституту оториноларингології ім. проф. О.С. Коломійченка НАМН України» та засіданнях товариства оториноларингологів м. Києва та Київської області.

Публікації. За темою дисертації опубліковано 8 наукових праць, в тому числі 1 публікація у виданні, що входить до міжнародних наукометричних баз даних та іноземних видань, 5 праць у фахових медичних наукових виданнях,

атестованих ДАК України, 2 тези – у матеріалах науково-практичних конференцій.

Обсяг та структура дисертації. Дисертацію викладено на 144 сторінках друкованого тексту, який складається із вступу, 6 розділів, в т.ч. огляду даних літератури та 4 розділів власних досліджень, висновків, практичних рекомендацій і списку використаних літературних джерел, що містить 186 робіт, із яких 50 кирилицею та 136 латиницею. Робота містить 23 таблиці та 32 рисунки.