

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

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**

14.01.19 – оториноларингологія

АВТОРЕФЕРАТ

дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Київ – 2015

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в ДУ «Інститут отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка НАМН України»

Науковий керівник: доктор медичних наук
Заболотна Діана Дмитрівна,
ДУ «Інститут отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка НАМН України»,
провідний науковий співробітник відділу запальних захворювань ЛОР-органів

Офіційні опоненти: доктор медичних наук, професор
Безшапочний Сергій Борисович,
ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія»,
завідувач кафедри оториноларингології з пропедевтикою хірургічної стоматології

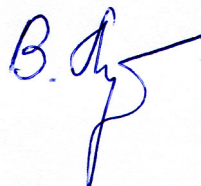
доктор медичних наук, професор
Пухлік Сергій Михайлович,
Одеський національний медичний університет, завідувач кафедри оториноларингології

Захист відбудеться «___» вересня 2015 р. о _____ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.611.01 в ДУ «Інститут отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка НАМН України» за адресою: 03057, Україна, м. Київ-57, вул. Зоологічна, 3.

З дисертацією можна ознайомитись в бібліотеці ДУ «Інститут отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка НАМН України» (03057, Україна, м. Київ-57, вул. Зоологічна, 3).

Автореферат розісланий «___» серпня 2015 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради,
доктор медичних наук



В.І. Луценко

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми.

Алергічний риніт 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 (С.М. Пухлик, 2008; Д.І. Заболотний, 2009; С.Б. Безшапочный и соавт., 2013). В різних країнах світу лише на сезонний алергічний риніт (САР) страждає від 0,2 до 39% населення. Так, за даними International Rhinitis Management Working Group (С.М. Пухлик, 2013; G. Dranitsaris, 2014), середній рівень захворюваності на САР в розвинених країнах коливається від 0,9 до 18,6% (в середньому становить 15%) та не має тенденції до зниження.

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) (Н.Г. Астафьева, 2008; В.А. Клименко та співавт., 2011; Б.М. Пухлик та співав., 2008; M. Frieri, 2003). При цьому перехресні реакції між харчовими алергенами та пилом рослин обумовлені загальними антигенними детермінантами, що містяться в цих алергенах (V. Cardona, 2012). Клінічні прояви ПХА характеризуються поліморфізмом. Для неї найбільш характерними шкірними проявами є кропив'янка та оральний алергічний синдром (ОАС). Розвиток ОАС обумовлений гомологічними термолабільними протеїнами свіжих фруктів, овочів та пилок рослин. Висока поширеність сенсibilізації до пилок дерев сприяє розвитку перехресної реактивності до харчових білків рослинного походження (яблуко, фундук та ін.) і формуванню ОАС у хворих на САР (M. Czarnecka-Operacz, 2008; M. Geroldinger-Simic, 2012; R. Treudler, 2013).

Останнім часом в клінічній практиці все більше значення набуває молекулярна діагностика алергії (G.W. Canonica et al., 2014). Використання молекулярної алергодіагностики дозволяє виявити сенсibilізацію до головних (мажорних) та дещо менш важливих (мінорних) компонентів алергенів (специфічних білків), що вкрай важливо при призначенні хворим специфічної імунотерапії (СІТ) алергенами (R. Valenta, 2011, 2013). На даний час існує низка невивчених аспектів СІТ алергенами у хворих на САР з сенсibilізацією до пилових алергенів та наявністю ПХА, тому актуальним завданням є уточнення наявності мажорних та мінорних алергенів та їх впливу на ефективність СІТ, а також можливості прогнозування її ефективності ще до початку лікування. Важливо, що застосування молекулярних методів дає можливість провести високоспецифічну діагностику, за допомогою якої можна прогнозувати тяжкість проявів ХА у хворих на САР.

В деяких дослідженнях (L. Maintz, 2007; D. Mon, 2013) вивчався синдром низької толерантності до гістаміну (СНТГ), який проявляється зниженням рівня діаміноксидази (ДАО) – основного ферменту, який бере участь у метаболізмі гістаміну, та його вплив на прояви ХА у хворих на АЗ, але це не

стосувалося хворих на САР з сенсibilізацією до пилку дерев. В зв'язку з цим встановлення рівня зниження ДАО та його вплив на перебіг ХА у пацієнтів з САР є актуальним.

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

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 схеми комплексного лікування хворих на алергічний риніт із застосуванням пробіотичних препаратів» (№ держреєстрації 0110 У 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 сенсibilізацією до пилку дерев та перехресною харчовою алергією.
2. Вивчити імунологічні особливості ротоглоткового секрету та сироватки крові хворих на сезонний алергічний риніт із сенсibilізацією 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 сенсibilізацією 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 сенсibilізації 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 діаміноксидази крові у хворих на сезонний алергічний риніт із сенсibilізацією до пилку дерев і перехресною харчовою алергією та розробити алгоритм діагностики синдрому низької толерантності до гістаміну у відповідній категорії хворих.
7. Розробити алгоритм діагностики перехресної харчової алергії у хворих на сезонний алергічний риніт.

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

Предмет дослідження: дані анамнезу, об'єктивного оториноларингологічного та алергологічного обстеження, показників функції носа та його сли-

зової оболонки, клініко-імунологічні особливості перебігу сезонного алергічного риніту з 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.

Методи дослідження: 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 та 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% у хворих на САР+ПХА проти 79,4% у хворих на САР ($p<0,05$)) та нюху (22,6% проти 10,8%, відповідно, $p<0,05$), 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 пилювання 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.

Встановлено 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 і γ -інтерферону у сироватці крові.

Визначено за допомогою молекулярної алергодіагностики структуру сенсibilізації до мажорного (Bet v1) та мінорних (Bet v2, Bet v4) рекомбінантних алергенів пилку берези як основного алергену пилку дерев у пацієнтів з се-

зонним алергічним ринітом із сенсibilізацією до пилку дерев та перехресною харчовою алергією.

За допомогою молекулярної діагностики визначено структуру сенсibilізації до рекомбінантних алергенів (Pru p1-R10, Pru p3-LTP, Pru p4) персику у хворих на САР з перехресною харчовою алергією.

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

Вперше встановлено частоту виникнення синдрому низької толерантності до гістаміну, вивчено показники діаміноксидази крові у хворих на САР з сенсibilізацією до пилку дерев з наявністю перехресної харчової алергії та без неї, та показано, 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 і 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 сенсibilізацією до пилку дерев та харчовою алергією, який дозволяє виявляти сенсibilізацію 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 спе-

цифічної 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 і 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 і обґрунтовані схеми діагностики при поєднаній сенсibiliзації до пилоквих та харчових алергенів, проведена статистична обробка одержаних результатів. Текстове та графічне оформлення результатів досліджень належить автору. Усі наукові результати проведених досліджень, що виносяться на захист, висновки та практичні рекомендації на основі результатів виконаних досліджень отримані та сформульовані автором самостійно. Всі розділи дисертації дисертантом написані самостійно. У наукових працях, опублікованих зі співавторами, 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».

Апробація результатів дисертації.

Основні положення дисертаційної роботи викладено та обговорено на 1-у 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 отоларингології 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 тез – 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.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи дослідження.

Для досягнення мети і вирішення поставлених завдань нами було обстежено 1590 пацієнтів із САР на базі Центру алергічних захворювань верхніх дихальних шляхів ДУ «Інститут отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка НАМН України». З них було відібрано 217 хворих на САР із сенсibiliзацією до пилку дерев, які були розподілені на 2 групи. Також до дослідження було включено 15 здорових осіб (контрольна група).

Клініко-лабораторне обстеження хворих включало вивчення анамнестичних даних, результатів об'єктивного загально-клінічного, отоларингологічного та алергологічного обстежень, лабораторних та інструментальних даних. Усім пацієнтам було проведено комплексне алергологічне обстеження, яке включало постановку шкірних проб (прик-тест) з пилковими та харчовими алергенами. В процесі виконання дослідження використовувалися вітчизняні алергени виробництва Вінницького підприємства «Імунолог», які офіційно зареєстровані в Україні. Також визначалися стан місцевого імунітету ротоглоткового секрету, стан цитокінової системи крові хворих, рівень загального IgE та специфічних IgE-антитіл у сироватці крові та рівень специфічних IgE до РА. З метою виявлення впливу зниження рівня ДАО на тяжкість проявів ПХА пацієнтам із САР+ПХА визначався рівень ДАО в сироватці крові. Визначення концентрації ДАО у сироватці крові здійснювали методом радіоферментного аналізу (REA, РФА) на обладнанні «Beta Counter und Tecan Sunrise» з використанням тест-системи «Immundiagnostik». Також усі пацієнти пройшли лабораторне імунологічне обстеження.

Для аналізу отриманих даних були використані методи математичної варіаційної статистики. Розраховувалось середнє статистичне значення показників – величина (M) та її похибка (*m), а також коефіцієнт достовірної різниці (t). Достовірність отриманих результатів оцінювали за таблицями критеріїв Стьюдента. Для аналізу зв'язку між параметричними показниками використовували метод кореляційного та регресійного аналізу.

Результати досліджень та їх обговорення.

Діагноз САР у обстежених осіб встановлювався на основі «Вітчизняних протоколів надання медичної допомоги хворим на алергічні захворювання»

(2006-2011 рр.). Вік пацієнтів коливався від 18 до 55 років, складаючи в середньому $36,20 \pm 3,25$ років, що в цілому відповідає віковій структурі АЗ в Україні. Серед 217 пацієнтів з САР та сенсibiliзацією до пилку дерев було 117 (53,92 %) чоловіків і 100 (46,08 %) жінок. Середня тривалість захворювання на САР складала $6,21 \pm 1,52$ років і коливалася від 1 до 10 і більше років, а більш молодий (18-30 років) вік і більш тривалий стаж основного захворювання (в середньому 3 роки при САР та 6 років при САР з ПХА, при $p < 0,05$) сприяв більш частому поєднанню САР та ПХА. Всі пацієнти були розподілені на 2 групи. До 1-ї групи увійшло 102 хворих на САР без наявності ПХА, до 2-ї – 115 осіб з САР та ПХА.

Основні скарги обстежених пацієнтів були пов'язані з погіршенням носового дихання та зниженням, внаслідок цього, якості життя. У 81 (79,41%) обстеженого 1-ї групи та 105 (91,3%) – з 2-ї групи відзначалося постійне ускладнення носового дихання, а у 21 (20,59 %) та у 10 (8,70 %), відповідно, – періодичне погіршення носового дихання. Наступними за розповсюдженістю серед обстежених були скарги на слизові або водянисті виділення з порожнини носа – у 100% пацієнтів обох груп, на напади чхання скаржилося 96 (94,12%) хворих 1-ї та 110 (96,52%) – 2-ї групи. Погіршення нюху спостерігалось у 11 (10,78%) осіб з 1-ї та 26 (22,61%) – з 2-ї групи. На свербіння порожнини носа в період цвітіння дерев вказували 89 (87,25%) пацієнтів 1-ї та 111 (96,52%) – 2-ї групи, на свербіння очей – 87 (85,29%) хворих 1-ї та 102 (88,7%) – 2-ї групи. Отже, наявність ПХА достовірно ($p < 0,05$ для всіх випадків) погіршувало клінічний перебіг САР за такими ознаками, як постійне погіршення носового дихання, нюху та свербіння у порожнині носа.

При проведенні анкетування хворих з'ясувалося, що наявність ПХА супроводжувалася формуванням певних особливостей клінічного перебігу САР та приєднанням до його класичних симптомів ще й додаткових клінічних ознак. Так, у 80% осіб клінічні прояви САР зберігалися після закінчення періоду полінації рослин, у 43,48% обстежених в період пилкування дерев посилювалися прояви ПХА при вживанні фруктів. Крім того, у хворих на САР та ПХА найбільш часто при вживанні певних харчових продуктів розвивався ОАС (в 95,65% випадків), як найбільш типовий прояв ПХА, та ринокон'юнктивіт (в 61,74%), рідше зустрічалися клінічні прояви з боку слизової оболонки шлунково-кишкового тракту та шкіри. Все це додатково свідчило на користь більш тяжкого клінічного перебігу САР з супутньою ПХА та необхідності її своєчасної діагностики і лікування.

При проведенні оториноларингологічного обстеження хворих на САР з'ясувалося, що всі вони мали проблеми з носовим диханням. Так, у 75,49% пацієнтів з САР без ПХА та у 80% осіб з її наявністю носове дихання було утрудненим, що підтверджувалося об'єктивними даними (помірна або значна набряклість слизової оболонки носа, яка була більш вираженою у пацієнтів з САР та ПХА (39,13% проти 23,48% випадків) та виявлялася за допомогою передньої риноскопії.

Відомо, що одна з основних ролей секреторного IgA полягає в його здатності зв'язувати антигени, наявні в просвіті кишечника і таким чином запобігати їхньому потраплянню в організм. Проведені нами дослідження зафіксували референтний інтервал вмісту секреторного IgA в ротоглотковому секреті, який в контрольній групі визначався в межах 0,75 г/л. У пацієнтів з САР без ПХА рівень секреторного IgA в ротоглотковому секреті склав 0,35 г/л, а в групі осіб з САР та ПХА – 0,37 г/л. Таким чином, проведені дослідження показали, що в групах хворих на САР і САР з ПХА має місце в майже однаковому ступені виражений дефіцит секреторного IgA в ротоглотковому секреті (недостовірно більш виражений у осіб з САР та ПХА, $p > 0,05$), що визначає один з механізмів зниження бар'єрної функції слизової оболонки верхніх дихальних шляхів та зумовлює збільшення алергенного навантаження на організм хворих на АР, що підтверджується даними інших дослідників.

В результаті проведеного нами дослідження виявлено, що в сироватці крові здорових обстежених без проявів алергопатології в середньому рівень загального IgE склав $60,6 \pm 10,2$ МО/мл. У пацієнтів з САР без ПХА рівень IgE в сироватці крові був зафіксованим на рівні $281,05 \pm 16,85$ МО/мл, а у пацієнтів з САР і ПХА – на рівні $479,77 \pm 18,85$ МО/мл. Отже, вміст загального IgE в сироватці у пацієнтів з САР з і без ПХА був підвищеним у порівнянні з контролем, але важливо, що достовірно ($p < 0,02$) більш високі значення рівня IgE були зафіксовані саме в групі пацієнтів з САР та ПХА.

Відомо, що локальний ефект цитокінів при АР ініціює запалення, визначає підвищення проникності та розширення судин, накопичення ексудату, індукує експресію на ендотеліальних клітинах адгезивних молекул, сприяє міграції до місця алергічної реакції нейтрофілів та (або) еозинофілів, опосередковуючи розвиток пізньої запальної фази. Тому нами проведено вивчення особливостей продукції ІЛ-4, ІЛ-13, ІЛ-5, ІФН- γ в групах пацієнтів із САР з ПХА і без неї, а також у групі практично здорових осіб. Так, у пацієнтів 1-ї та 2-ї груп вміст ІЛ-4 не відрізнявся між собою і становив $20,0 \pm 3,8$ пг/мл і $19,4 \pm 5,6$ пг/мл, відповідно, суттєво перевищуючи референтні ($1,9 \pm 0,6$ пг/мл) значення ($p < 0,02$ для обох випадків). Вміст в сироватці крові здорових осіб ІЛ-13 склав $10,5 \pm 2,1$ пг/мл, а у пацієнтів з САР з ПХА та без неї було визначено достовірне його зниження в порівнянні з контролем більш ніж в 3 рази ($p < 0,02$ для обох випадків). Концентрація ІЛ-5 (еозинофільний фактор) в крові хворих обох груп мало відрізнялася між собою та від контрольної групи ($p > 0,05$ для всіх випадків). Вивчення вмісту в крові ІФН- γ – важливого регуляторного цитокіну, дозволило нам встановити його високу концентрацію в крові у хворих на обох груп (межі коливань показника склали 86,7-173,5 пг/мл), при 36,6 пг/мл в крові обстежених контрольної групи.

За даними проведеного анкетування, у 53% хворих на САР з сенсibiliзацією до пилку дерев було виявлено наявність ПХА. Серед них найбільш часто (в 48% випадків) зустрічалася сенсibiliзація до комбінації харчових алергенів яблука, горіхів, ягід (вишня, персик) та моркви. В результаті проведеного шкірного тестування ПХА підтвердилася лише у 81 особи (70,4%), що свід-

чить про недостатню діагностичну інформативність прик-тестів з харчовими алергенами. Причиною цього може бути те, що різні алергени, які містяться в одному рослинному продукті, мають різні фізико-хімічні характеристики, тому в залежності від сенсibilізації до одного або іншого компоненту алергену у кожного хворого ступінь вираженості результатів прик-тестів може бути різною.

У зв'язку з необхідністю вдосконалення діагностики ПХА у хворих на САР з сенсibilізацією до пилку дерев нами також був досліджений в них рівень відповідних специфічних IgE-антитіл в сироватці крові, в результаті чого з'ясувалося, що в переважній більшості випадків для хворих на САР з ПХА характерний дуже високий та високий рівень IgE-антитіл до таких фруктів, овочів та горіхів, як яблуко (50,4%), морква (17,4%), арахіс (19,5%). Також було проведено порівняння відповідності отриманих результатів при проведенні прик-тестів та визначення рівня специфічних IgE в групі хворих на САР з сенсibilізацією до пилку дерев та до причинних харчових алергенів. При цьому з'ясувалося, що лише у 35,7% обстежених дані анамнезу, прик-тестів та рівень специфічних IgE-антитіл до харчових алергенів збігалися між собою (рис. 1).

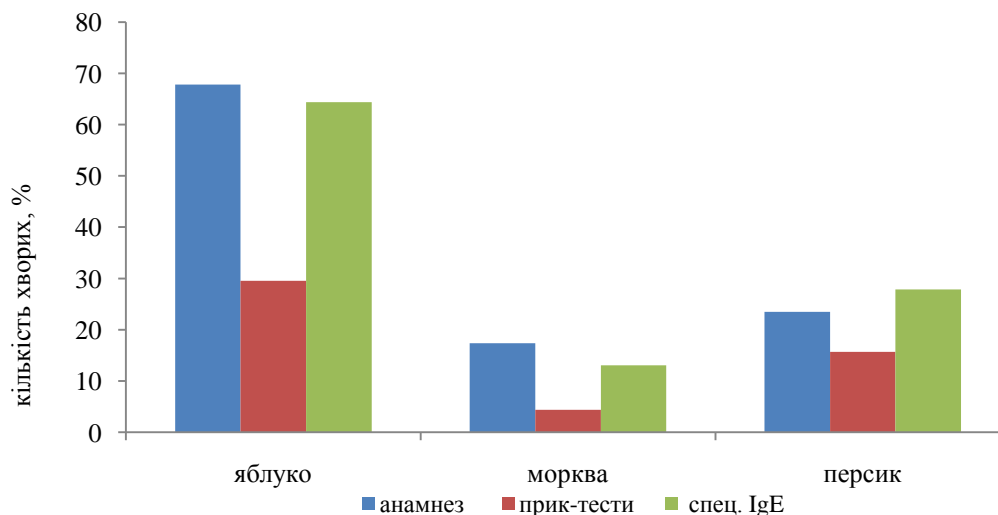


Рис. 1. Порівняльні результати визначення сенсibilізації до харчових алергенів у пацієнтів з САР з сенсibilізацією до пилку дерев різними методами

Отже, для пацієнтів з САР з сенсibilізацією до пилку дерев характерною є наявність ПХА з переважним формуванням гіперчутливості до фруктів сімейства розоцвітих (яблуко, персик, вишня) та горіхів. Для діагностики причинно-значущих харчових алергенів у хворих на САР з ПХА слід використовувати дані алергологічного анамнезу, шкірних та, особливо, лабораторних методів тестування з відповідними алергенами. При цьому навіть сукупність їх результатів не завжди дає можливість своєчасно та з високим рівнем інформативності діагностувати ПХА у хворих на САР, що потребує оптимізації специфічної алергологічної діагностики. З цією метою, окрім традиційних екстрактів алергенів, доцільно застосовувати РА.

Для впровадження нових підходів до розробки схем лікування та прогнозу ефективності СІТ алергенами всім пацієнтам з САР з сенсibilізацією до пилюк дерев була проведена молекулярна діагностика у вигляді визначення мажорних та мінорних РА до алергену берези, гіперчутливість до якого у обстежених нами хворих переважала в спектрі інших пилюкових алергенів дерев. При цьому основні (мажорні) компоненти алергену берези (Betv1), які є маркером видоспецифічної сенсibilізації та містяться у алерговакцинах (екстрактах для лікування) в достатній терапевтичній дозі, були виявлені у 100% пацієнтів з САР без ПХА та у 98% осіб з САР з ПХА (табл. 1). Ступінь вираженості даної реакції за класами у частини хворих 2-ї групи також був більшим, ніж у хворих 1-ї групи (23,5 % проти 11,76%, при $p < 0,05$).

Таблиця 1

Результати визначення наявності РА у сироватці крові хворих на САР з сенсibilізацією до пилюк дерев

Рекомбінантні алергени	Групи пацієнтів з САР			
	без ПХА (n=102)		з ПХА (n=115)	
	абс. ч.	%	абс. ч.	%
Bet v 1	100	98	115	100
Bet v 2, Bet v 4	16	15,7	19	16,5

Слід відзначити, що серед пацієнтів, серед яких була виявлена сенсibilізація до мінорних компонентів (Bet v2, Bet v4), у 33(15,2%) осіб вона мала місце одночасно і до мажорних алергенів берези (Bet v1), і тільки у 2 пацієнтів була виявлена ізольована сенсibilізація лише до мінорних алергенів.

Тому, виходячи з одержаних нами даних і базуючись на даних інших досліджень, можна спрогнозувати ефективність проведення СІТ пилюковими алергенами у обстежених нами пацієнтів (табл. 2).

Таблиця 2

Алгоритм прогнозування ефективності СІТ екстрактом пилюк різних дерев у хворих на САР

Групи	РА/прогноз СІТ Bet v 1 «+»/ Bet v 2, Bet v 4 «-» висока ефективність		РА/прогноз СІТ Bet v 1 «+»/ Bet v 2, Bet v 4 «+» середня ефективність		РА/прогноз СІТ Bet v 1 «-»/ Bet v 2, Bet v 4 «+/-» низька ефективність	
	абс. кільк.	%	абс. кільк.	%	абс.кільк	%
	САР без ПХА	84	82,4	14	13,7	2
САР з ПХА	98	85,2	13	11,3		

Так, можна вважати, що у 82,4% пацієнтів 1-ї групи ефективність СІТ пилюковими алергенами буде високою. У пацієнтів 2-ї групи (САР з ПХА) ефективність СІТ буде дещо вищою і складатиме 85,2% випадків. Середню ефективність СІТ можна спрогнозувати у 13,7% пацієнтів з САР без ПХА та у 11,3% осіб з САР та ПХА. Особливо важливим є той факт, що за допомогою вказаної компонентної діагностики можливе прогнозування низької ефектив-

ності СІТ алергенами, яка, за нашими даними, прогнозується тільки у 2 пацієнтів з САР та ПХА, що складає лише 2% випадків. Цим пацієнтам не слід проводити СІТ екстрактами пилок дерев.

Оскільки за попередньо проведеними дослідженнями нами була виявлена невідповідність в значній частині випадків даних анамнезу, шкірного та лабораторного тестування з традиційними екстрактами алергенів, то виникла необхідність оптимізації існуючих методів алергологічної діагностики. Так, наявність сенсibiliзації, яка встановлена за допомогою шкірних тестів та визначення специфічних IgE-антитіл *in vitro*, не завжди відображає можливість клінічної маніфестації алергопатології. Крім того, чітка ідентифікація причинно-значущих алергенів може допомогти попередити ті чи інші потенційно небезпечні реакції, пов'язані з перехресним реагуванням на інші, наприклад, харчові, алергени у хворих на САР. З цією метою нами була проведена компонентна діагностика ПХА у пацієнтів з САР з наявною сенсibiliзацією до пилок дерев за допомогою найбільш важливих РА персику – Pru p1-R10, Pru p4, Pru p3-LTP. При цьому частіше і більш виражено у пацієнтів із САР та ПХА відмічалася гіперчутливість до Pru p1-R10 (80,7% випадків за класами реакції 3-6). Так як Pru p1 – це гомолог Betv1 і тому є маркером алергічних реакцій слабкої вираженості, то сенсibiliзація до нього не викличе тяжких проявів анафілактичної реакції. Також і сенсibiliзація до профілінів, як правило, не призводить до розвитку клінічно значущих симптомів ХА. В нашому дослідженні сенсibiliзація до білків профілінів Pru p4 була виявлена тільки в 11,5% випадків (за класом реакції 2). Аналогічно рідкою і ще менш вираженою була сенсibiliзація до Pru p3-LTP (11,5% спостережень за класами реакції 1-2).

В результаті аналізу одержаних нами даних був встановлений сильний кореляційний зв'язок (коефіцієнт кореляції $r=0,88$, при $p<0,05$) між рівнем специфічних IgE-антитіл до Pru p1-PR10 та Bet v1 (рис. 2). Тобто, при збільшенні концентрації специфічного IgE до Bet v1 спостерігається також збільшення концентрації специфічних IgE до Pru p1-PR10.

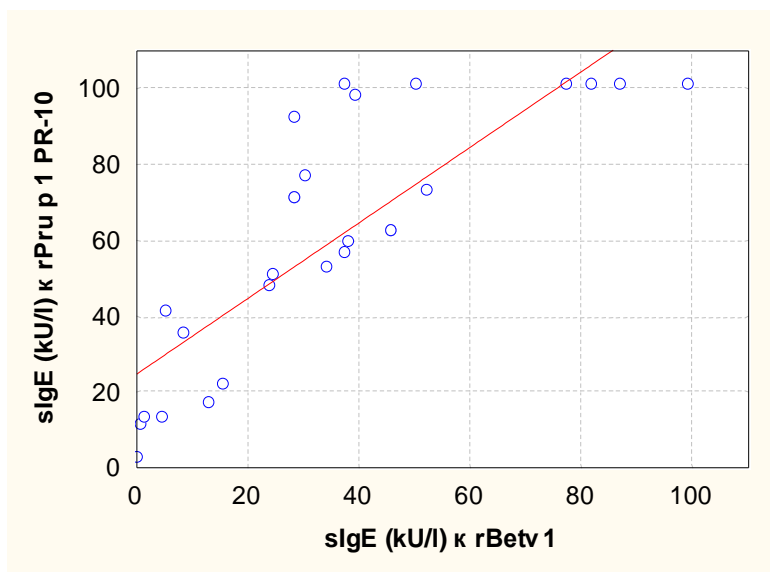


Рис. 2. Графік розсіювання. Концентрація специфічних IgE-антитіл до Pru p1-PR10 та Bet v1

Такий саме сильний кореляційний зв'язок (коефіцієнт кореляції $r=0,99$, при $p<0,05$) було встановлено між рівнями специфічних IgE до Pru p4 та Bet v2, Bet v4. На відміну від попередніх даних, кореляційний зв'язок між рівнем специфічних IgE-антитіл до Pru p1-PR10 та Bet v2, Bet v4 був слабким (коефіцієнт кореляції $r=0,16$, при $p<0,05$) (рис. 2), а кореляцію між рівнем специфічних IgE-антитіл до Bet v1 та Pru p3, а також між Bet v2, Bet v4 та Pru p3 нами не знайдено.

На підставі одержаних даних та з урахуванням важливості проблеми ПХА, недостатньою і несвоєчасною її діагностикою у хворих на САР лікарями-отоларингологами та фахівцями інших галузей медицини, нами створено алгоритм діагностики ПХА у пацієнтів із САР, зручний для застосування лікарями різного фаху. В алгоритмі пропонується покрокова діагностика ПХА з використанням методу молекулярної алергодіагностики. Застосування цього алгоритму дозволяє суттєво підвищити якість діагностики даного патологічного стану, а також покращити ефективність лікування відповідної категорії хворих шляхом прогнозування ефективності СІТ алергенами ще до початку її проведення. Слід відзначити, що використання компонентної (молекулярної) алергодіагностики дозволяє проводити високоспецифічну діагностику гіперчутливості до різноманітних алергенів, визначати перехресну реактивність до різних алергенів, прогнозувати ефективність СІТ причинно-значущими алергенами, моніторувати її проведення, оцінювати в залежності від лабільності або стабільності відповідних компонентів алергенів ступінь небезпечності харчового продукту для пацієнта з ХА тощо.

Відомо, що розвитку та подальшому прогресуванню АЗ, в тому числі й САР з ПХА, сприяє підвищення рівня гістаміну в крові внаслідок його надлишкового надходження (при вживанні харчових продуктів, багатих гістаміном, тираміном, гістамінолібераторами) або утворення в просвіті кишечника (надлишкове утворення гістаміну з харчового субстрату, надлишковий синтез тираміну кишковою мікрофлорою), підвищеного всмоктування гістаміну при функціональній недостатності слизової оболонки травного тракту та синдрому низької толерантності до гістаміну (СНТГ). Недостатня деградація гістаміну внаслідок зниження активності ДАО призводить до підвищення його рівня в організмі, що може викликати розвиток різноманітних клінічних симптомів у вигляді діареї, головного болю, артеріальної гіпотензії, аритмії серця, кропив'янки, свербіжжю та гіперемії шкіри, нападів бронхіальної астми після прийому багату гістаміном їжі, алкоголю, ряду лікарських препаратів тощо. Отже, при підозрі на СНТГ вкрай важливу роль відіграє визначення активності ДАО в сироватці крові.

При аналізі результатів анкетування пацієнтів з САР з наявністю ПХА та без неї нами у хворих з СНТГ були виявлені різноманітні клінічні прояви непереносимості продуктів з високим вмістом гістаміну, зокрема, червоного вина (12,2% випадків в групі САР з ПХА та 3,9% в групі САР), квашеної капусти (9,6% і 2,9% спостережень), консервації (7,8% і 1% спостережень), цитрусових (6,1% та 2% випадків). Розбіжності достовірні, при $p<0,05$ для всіх ви-

падків. Слід відмітити, що хворі на САР з ПХА відмічали також непереносимість горіхів, хоча при цьому у 2 осіб з цієї групи гіперчутливість до алергену горіхів не була виявлена при шкірному та лабораторному тестуваннях. Можливо, дана реакція в них є дозозалежною, оскільки горіхи відносяться до продуктів з високими гістаміноліберуючими властивостями.

З даних аналізу анкет пацієнтів також з'ясувалося, що найчастішими симптомами, які виникали після вживання продуктів з високим рівнем гістаміну, були метеоризм, кропив'янка, ринорея. Причому такі симптоми, як закладеність носа, ринорея, свербіж шкіри, діарея зустрічалися лише у осіб з поєднанням САР та ПХА. Все це свідчить на користь того, що наявність СНТГ корелює з більш тяжким клінічним перебігом алергопатології.

Слід відмітити, що після визначення рівня ДАО з наведеної вище групи 27 осіб з наявністю клініко-анамнестичних ознак СНТГ вибуло 8 пацієнтів (3 особи – з САР та 5 осіб – з САР та ПХА), в яких рівень ДАО був вищим за 14 U/мл, що суперечило наявності у них СНТГ. Одержані нами дані свідчать на користь того, що частота СНТГ у групі осіб з САР та ПХА суттєво перевищує таку серед пацієнтів без ПХА (10,4% проти 1%, різниця статистично достовірна, при $p < 0,5$, t-критерій Стьюдента – 3,16). Нами також запропоновано зручний для практичного застосування алгоритм діагностики СНТГ у хворих на САР, в основу якого покладено використання розробленої нами анкети-опитувальника та результатів вивчення рівня діаміноксидази, що, на нашу думку, дозволить покращити його діагностику та підвищити ефективність лікування відповідної категорії хворих.

Таким чином, зменшення утилізації гістаміну, який надходить з їжею, зумовлює розвиток додаткової клінічної симптоматики (метеоризм, кропив'янка, свербіж шкіри, біль в животі, діарея, головний біль, мігрень) або посилення вираженості типових для САР симптомів (закладеність носа, ринорея) у відповідних категорій пацієнтів протягом цілого року. Саме тому в подальшому всім пацієнтам з виявленим зниженням рівня ДАО нами була рекомендована безгістамінова дієта або дієта з низьким вмістом гістаміну, а також обмеження використання лікарських засобів, які стимулюють вивільнення гістаміну або інгібують ДАО. Отже, наявність СНТГ у пацієнтів з САР і ПХА обумовлює додаткову тяжкість перебігу ХА та наявність симптомів загострення алергопатології (САР та/або ХА) незалежно від періоду полінації дерев. Крім того, частині таких пацієнтів можна рекомендувати прийом препаратів на основі ДАО.

ВИСНОВКИ

У дисертації приведено теоретичне узагальнення і нове вирішення актуального науково-практичного завдання – підвищення якості діагностики та вдосконалення методики прогнозування ефективності лікування хворих на сезонний алергічний риніт з перехресною харчовою алергією шляхом застосування сучасних методів молекулярної алергодіагностики.

1. Перехресна харчова алергія відзначається відмічається у 51,2% пацієнтів з сезонним алергічним ринітом з сенсibilізацією до пилоквих алергенів дерев. У 47% даної категорії пацієнтів реєструється сенсibilізація до декількох видів харчових алергенів, в структурі яких провідні місця займають яблуко (50,4%), морква (17,4%) та арахіс (19,5%).

2. У хворих на сезонний алергічний риніт з сенсibilізацією до пилку дерев та перехресною харчовою алергією пусковим фактором захворювання є інгаляційна сенсibilізація до пилку дерев. Симптоми харчової алергії виникають через 2-3 роки від початку основного захворювання.

3. Приєднання до сезонного алергічного риніту перехресної харчової алергії асоціюється з більш тяжким перебігом алергопатології за рядом клінічних ознак (постійне погіршення носового дихання, нюху та свербіння у порожнині носа), збереженням у 80% осіб симптомів риніту після закінчення сезону полінації, посиленням у 43,5% пацієнтів проявів харчової алергії на фрукти в період пилювання дерев, наявністю орального алергічного синдрому (у 95,7% пацієнтів), ринокон'юнктивіту (у 61,74%), хронічної кропив'янки (у 18,3%), болю в животі (у 17,4%), шкірного висипу (у 13%) внаслідок споживання причинно-значущих харчових продуктів-алергенів.

4. Поєднання сезонного алергічного риніту із сенсibilізацією до пилку дерев та перехресної харчової алергії супроводжується порушеннями показників системного та місцевого імунітету хворих, що проявляється зниженням рівня секреторного IgA у ротоглотковому секреті (0,37 г/л в дослідній проти 0,75 г/л в контрольній групі), підвищенням рівня реакінових антитіл класу IgE (281,05±16,85 МО/мл – у хворих на сезонний алергічний риніт та 479,77±18,85 МО/мл – у пацієнтів із сезонним алергічним ринітом з перехресною харчовою алергією проти 60,6±10,2 МО/мл – в контрольній групі), а також рівнів інтерлейкіну-4 (19,4 пг/мл у хворих на сезонний алергічний риніт та 20,0 пг/мл у пацієнтів із сезонним алергічним ринітом з перехресною харчовою алергією проти 1,96 пг/мл в контрольній групі) і γ -інтерферону в периферичній крові.

5. Мажорні (Bet v1) компоненти алергену берези однаково часто (98 - 100% випадків) виявляються у пацієнтів з сезонним алергічним ринітом з перехресною харчовою алергією та без неї. Виявлено, що частота сенсibilізації до мінорних алергенів також (Betv2, Betv4) пилку берези однакова ($p<0,05$) та не залежить від наявності перехресної харчової алергії.

6. Між ступенем вираженості сенсibilізації до мажорного алергену берези Bet v1 та рекомбінантного алергену персику Pru p1-PR10 встановлено сильний кореляційний зв'язок (коефіцієнт кореляції $r=0,88$, при $p<0,05$). На відміну від цього кореляційний зв'язок між рівнем специфічних IgE-антитіл до Pru p1-PR10 та мінорними (Bet v2, Bet v4) компонентами алергену берези був слабким (коефіцієнт кореляції $r=0,16$, при $p<0,05$).

7. Частіше (80,7% випадків) і більш виражено (класи реакції 3-6 при імуноферментному аналізі, $p<0,05$) у пацієнтів з сезонним алергічним ринітом та перехресною харчовою алергією відзначається сенсibilізація до гомологу

мажорного (Bet v1) компоненту алергену берези – термолабільного білку персику Pru p1-R10. Сенсibiliзація до білків профілінів (Pru p4) та переносників ліпідів (Pru p3-LTP) в обох випадках виявляється в 11,5% спостережень (за класом реакції 1-2).

8. Зниження рівня діамінооксидази крові достовірно частіше (10,4% проти 1%, $p < 0,05$) спостерігається у хворих на сезонний алергічний риніт з перехресною харчовою алергією, ніж при її відсутності.

9. На основі отриманих даних запропоновано алгоритм діагностики перехресної харчової алергії у хворих на сезонний алергічний риніт з метою покращення її своєчасного виявлення та проведення ефективних елімінаційних та терапевтичних заходів.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Пацієнтів з сезонним алергічним ринітом, у яких клінічні прояви алергопатології зберігаються після закінчення полінації рослин або посилюються після споживання фруктів в період пилювання дерев, слід обстежувати на наявність у них перехресної харчової алергії.

2. Для пацієнтів з сезонним алергічним ринітом з сенсibiliзацією до пилю дерев характерною є наявність перехресної харчової алергії з переважним формуванням гіперчутливості до фруктів сімейства розоцвітих (яблуко, персик, вишня), моркви та горіхів.

3. З метою діагностики причинно-значущих харчових алергенів у хворих на сезонний алергічний риніт з перехресною харчовою алергією слід використовувати дані алергологічного анамнезу (за розробленою нами анкетною), шкірних (прик-тест) та лабораторних (імуноферментний аналіз) методів тестування з відповідними алергенами.

4. З метою покращення діагностики та ефективності лікування хворих на сезонний алергічний риніт з сенсibiliзацією до пилю дерев та наявністю перехресної харчової алергії доцільно, крім використання традиційних екстрактів алергенів, застосовувати молекулярну діагностику з рекомбінантними пилюковими та харчовими алергенами.

5. Молекулярна діагностика із застосуванням рекомбінантних алергенів дозволяє прогнозувати ефективність специфічної імунотерапії екстрактами пилюкових алергенів дерев ще до початку її проведення. Висока ефективність проведення специфічної імунотерапії прогнозується при наявності у пацієнтів сенсibiliзації до мажорного (Bet v1) алергену берези і відсутності гіперчутливості до мінорних (Bet v2, Bet v4) алергенів, середня – при наявності одночасно сенсibiliзації до мажорного та мінорних алергенів, низька ефективність – при наявності/відсутності гіперчутливості лише до мінорних алергенів.

6. Синдром низької толерантності до гістаміну у хворих на сезонний алергічний риніт з перехресною харчовою алергією можна виявити за допомогою розробленого нами алгоритму визначення рівня діамінооксидази (ДАО) крові. Активність $ДАО < 3U/мл$ свідчить на користь відсутності толерантності до гістаміну, $4-10U/мл$ – припускає її ймовірність, активність $ДАО \geq 10U/мл$ робить

даний діагноз малоймовірним. При наявності у пацієнтів синдрому низької толерантності до гістаміну слід призначити їм дієту з низьким вмістом гістаміну, обмежити прийом препаратів, які стимулюють вивільнення гістаміну або інгібують ДАО, антигістамінний засіб та препарат, що містить фермент ДАО.

7. Запропонований нами алгоритм діагностики сезонного алергічного риніту з перехресною харчовою алергією дозволяє суттєво підвищити якість діагностики даного патологічного стану, прогнозувати його подальший перебіг, провести ефективні елімінаційні заходи, покращити ефективність лікування відповідної категорії хворих шляхом прогнозування ефективності специфічної імунотерапії алергенами ще до початку її проведення.

СПИСОК РОБІТ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Міжнародні наукометричні бази та іноземні видання

1. Наумова О.О. Прогностичне значення визначення сенсibiliзації до білків-переносників ліпідів у пацієнтів із сезонним алергічним ринітом // Патологія. – 2015. – №2 – С. 110-113. *(Дисертантом проведено обстеження, аналіз даних, написання статті).*

Фахові видіння

2. Мельников О.Ф. Клинико-иммунологическое и аллергологическое исследование эффективности применения препарата энтеросгель при пищевой аллергии / О.Ф. Мельников, Л.В. Забродская, М.Д. Тимченко, В.Г. Семенов, Т.В. Сидоренко, О.А. Наумова // Імунологія та алергологія: наука і практика. – 2010. – №3. – С.137-140. *(Дисертантом проведено обстеження, аналіз даних, написання статті)*

3. Заболотный Д.И. Иммунологическая характеристика ротоглоточного секрета и сыворотки крови у больных аллергическим ринитом с сенсibiliзацией к пыльце деревьев и перекрестно-пищевой аллергией / Д.Д. Заболотный, О.Ф. Мельников, О.О. Наумова // Ринологія – 2014. – №1. – С. 15-22. *(Дисертантом проведено обстеження, аналіз даних, написання статті).*

4. Заболотна Д.Д. Комплексне обстеження хворих на сезонний алергічний риніт з перехресною харчовою алергією та без неї. Результати клінічного, отоларингологічного та алергологічного обстеження / Д.Д. Заболотна, О.О. Наумова, І.В. Гогунська, Л.В. Забродська, Н.О. Пелешенко, В.Д. Гайдук // Журн. вушних, носових і горлових хвороб. – 2014. – №5. – С. 6-15. *(Дисертантом проведено відбір хворих, клінічні обстеження, статистична обробка отриманих даних, написання статті).*

5. Наумова О.О. Перехресна харчова алергія у пацієнтів з сезонним алергічним ринітом / О.А. Наумова // Журн. вушних, носових і горлових хвороб – 2015. – №2. – С. 59-72. *(Дисертантом проведено відбір хворих, клінічні обстеження, статистична обробка отриманих даних, написання статті).*

6. Наумова О.А. Диагностическое значение определения уровня диаминоксидазы у пациентов с сезонным аллергическим ринитом и перекрестной пищевой аллергией // Ринология. – 2014. – №3. – С. 57-66. *(Дисертантом проведено відбір хворих, клінічні обстеження, статистична обробка отриманих даних, написання статті).*

Тези

7. Мельников О.Ф. Эффективность применения препарата энтеросгель в комплексной терапии больных с пищевой аллергией / О.Ф. Мельников, О.А. Наумова, С.В. Тимченко, М.Д. Тимченко, М.Г. Добриди, Э.А. Мурзина // Журн. вушних, носових і горлових хвороб. – 2010. – №5. – С. 81. *(Дисертантом проведено відбір хворих, клінічні обстеження, аналіз даних, написання тез).*

8. Наумова О.О. Вивчення структури сенсibiliзації до пилку дерев у пацієнтів з сезонним алергічним ринітом за даними роботи центру алергічних захворювань верхніх дихальних шляхів ДУ «Інститут отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка НАМН України» / О.О. Наумова // Журн. вушних, носових і горлових хвороб. – 2012. – №5. – С. 102-103. *(Дисертантом проведено відбір хворих, клінічні обстеження, аналіз даних, написання тез).*

АНОТАЦІЯ

Наумова О.О. *Підвищення якості діагностики та прогнозування ефективності лікування хворих на сезонний алергічний риніт на основі використання молекулярної алергодіагностики. – Рукопис.*

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.19 – оториноларингологія. – Державна установа «Інститут отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка НАМН України». – Київ, 2015.

Дисертація присвячена питанням підвищення якості діагностики та ефективності лікування пацієнтів з сезонним алергічним ринітом з перехресною харчовою алергією шляхом застосування молекулярної алергодіагностики на прикладі 217 хворих на сезонний алергічний риніт з сенсibiliзацією до пилку дерев з перехресною харчовою алергією та без неї.

Встановлено, що приєднання до сезонного алергічного риніту перехресної харчової алергії асоціюється з більш тяжким перебігом алергопатології за рядом клінічних ознак (постійне погіршення носового дихання, нюху та свербіння у носі), збереженням у 80% осіб симптомів риніту після закінчення полінації рослин, посиленням у 43,48% пацієнтів проявів харчової алергії на фрукти в період пилкування дерев, наявністю орального алергічного синдрому (у 95,65% хворих), ринокон'юнктивіту (у 61,74%), хронічної кропив'янки (у 18,26%), болю в животі (у 17,39%), шкірного висипу (у 13,04%) внаслідок споживання причинно-значущих харчових продуктів-алергенів.

Завдяки застосуванню нового методу молекулярної алергодіагностики з групи пацієнтів з перехресною харчовою алергією була виділена група осіб з сенсibiliзацією до білків-переносників ліпідів, які викликають тяжкі анафі-

лактичні реакції. Встановлено, що частота такої сенсibiliзації серед пацієнтів з сезонним алергічним ринітом з сенсibiliзацією до пилку дерев і перехресною харчовою алергією складає 11,5%, в той час як до термолабільних білків фруктів (Prup1-PR10) гіперчутливість виявлена у 80,7% пацієнтів з перехресною харчовою алергією.

Виявлено, що частота сенсibiliзації до мажорних (Betv1) і мінорних алергенів (Betv2, Betv4) пилку берези однакова ($p < 0,05$) та не залежить від наявності перехресної харчової алергії.

Між ступенем вираженості сенсibiliзації до мажорного алергену берези Betv1 та рекомбінантного алергену персику Prup1-PR10 встановлено сильний кореляційний зв'язок (коефіцієнт кореляції $r = 0,88$, при $p < 0,05$), на відміну від цього кореляційний зв'язок між рівнем специфічних IgE-антитіл до Prup1-PR10 та мінорних (rBetv2, Betv4) компонентів алергену берези був слабким (коефіцієнт кореляції $r = 0,16$, при $p < 0,05$)

Встановлено, що зниження рівня діаміноксидази крові обтяжує перебіг алергічного риніту. Вперше виявлено, що зниження рівня діаміноксидази крові достовірно частіше (10,4% проти 1%, при $p < 0,05$) спостерігається у хворих на сезонний алергічний риніт з перехресною харчовою алергією, ніж при її відсутності.

Запропоновано алгоритм діагностики тяжкості перехресної харчової алергії у пацієнтів з сезонним алергічним ринітом, який дозволяє покращити своєчасне виявлення харчової алергії і прогнозувати тяжкість розвитку алергічної реакції при вживанні фруктів.

Ключові слова: сезонний алергічний риніт, перехресна харчова алергія, молекулярна алергодіагностика, білки-переносники ліпідів, діаміноксидаза.

АННОТАЦІЯ

Наумова О.А. *Повышение качества диагностики и прогнозирования эффективности лечения пациентов с сезонным аллергическим ринитом на основе использования молекулярной алергодиагностики.* – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.19 – оториноларингология. – Государственное учреждение «Институт отоларингологии им. проф. А.И. Колосийченко НАМН Украины». – Киев, 2015.

Диссертация посвящена вопросам повышения качества диагностики и эффективности лечения пациентов с сезонным аллергическим ринитом с перекрестной пищевой аллергией путем применения молекулярной алергодиагностики у 217 больных сезонным аллергическим ринитом с сенсibiliзацией к пыльце деревьев, а также перекрестной пищевой аллергией и без нее.

Установлено, что сезонный аллергический ринит у больных с перекрестной пищевой аллергией характеризуется более тяжелым течением по ряду клинических проявлений (постоянному нарушению носового дыхания, обоняния и наличием зуда в полости носа), сохранением симптомов аллергиче-

ского ринита после завершения сезона полликации деревьев – у 80% пациентов; усилением проявлений пищевой аллергии на фрукты в период цветения деревьев – у 43,48%, наличием орального аллергического синдрома – у 95,65%, риноконъюнктивита – у 61,74%, хронической крапивницы – у 18,26%, болей в животе – у 17,39%, кожных высыпаний – у 13,04% пациентов после употребления причинно-значимых пищевых аллергенов

Благодаря применению нового метода молекулярной аллергодиагностики из группы больных аллергическим ринитом и наличием перекрестной пищевой аллергии была выделена группа пациентов с сенсибилизацией к белкам-переносчикам липидов, которые вызывают тяжелые анафилактические реакции. Установлено, что частота встречаемости такой сенсибилизации среди пациентов с сезонным аллергическим ринитом с сенсибилизацией к пыльце деревьев и перекрестной пищевой аллергией составляет 11,5%, в то время как сенсибилизация к термолабильным белкам фруктов (Prup1-PR10) выявлена у 80,7% этих пациентов.

Выявлено, что частота сенсибилизации к мажорным (Betv1) и минорным аллергенам (Betv2, Betv4) пыльцы березы не зависит от наличия перекрестной пищевой аллергии.

Между степенью выраженности сенсибилизации к мажорному аллергену березы Betv1 и аллергену персика Prup1-PR10 выявлена сильная корреляционная связь (коэффициент корреляции $r=0,88$, при $p<0,05$). В то же время не было выявлено корреляционной зависимости между уровнем специфических IgE к Prup1-PR10 и минорному (Betv2, Betv4) компоненту аллергена березы (коэффициент корреляции $r=0,16$, при $p<0,05$)

Установлено, что снижение уровня диаминооксидазы усугубляет течение аллергического ринита. Впервые выявлено, что снижение уровня диаминооксидазы крови достоверно чаще (10,4% против 1%, при $p<0,05$) встречается у пациентов с сезонным аллергическим ринитом с перекрестной пищевой аллергией, чем при ее отсутствии

Предложен алгоритм диагностики тяжести перекрестной пищевой аллергии у пациентов с сезонным аллергическим ринитом, который позволяет улучшить своевременное выявление пищевой аллергии и прогнозировать тяжесть развития аллергической реакции при употреблении фруктов.

Ключевые слова: сезонный аллергический ринит, перекрестная пищевая аллергия, молекулярная аллергодиагностика, белки переносчики липидов, диаминооксидаза.

ANNOTATION

Naumova O.A. *Increasing the quality of the diagnostics and prognosis of the treatment efficacy in patients with the seasonal allergic rhinitis with the use of molecular allergy-based diagnostic techniques. – Manuscript.*

Dissertation for the degree of candidate of medical sciences in specialty 14.01.19 – Otorhinolaryngology. – State Institute «O. S. Kolomiychenko Institute

of Otolaryngology of National Academy of Medical Sciences of Ukraine». – Kyiv, 2015.

This dissertation is aimed at increasing the quality of diagnosis and treatment efficacy the seasonal allergic rhinitis (SAR) with the cross food allergy with the use of molecular allergy-based diagnostic techniques in 217 patients with SAR and sensitization to tree pollen and with/without cross food allergy.

We determined that SAR in patients with cross food allergy is accompanied by severe symptoms on a number of clinical characteristics (i.e. constant interruption of nose breathing, inability to sense the smells and the presence of itchiness in the nose cavity); the persistence of the SAR symptoms at the end of the tree pollination season- in 80% of the patients; increase in the food allergy reaction to the fruits during the tree blooming season – in 43,48%; presence of the oral symptoms – in 95,65%, rhinoconjunctivitis – in 61,74%, chronic hives – in 18,26%, abdominal pains – in 17,39%, skin rash – in 13,04% of the patients upon the consumption of the allergy-causing food allergens.

With the help of new methods in allergy diagnostics, a subgroup of patients has been identified, out of a population of SAR+cross food allergy patients. This subgroup showed sensitization to the lipid transport proteins (LTPs), which caused severe anaphylactic reactions. The rate of such sensitization in patients with SAR that also have sensitization to the tree pollen and cross food allergy is 11,5%, while the sensitization to the thermolabile fruit protein (Prup1-PR10) was identified in 80,7% of these patients.

It was also shown that sensitization to the major (Betv1) and minor allergens (Betv2, Betv4) from tree pollen does not depend on the presence of cross food allergy.

We identified a strong correlation between the stage of sensitization to the birch tree allergen Betv 1 and peach allergen Prup1-PR10 (correlation coefficient of $r=0.88$ with $p<0.05$). No correlation was found between the level of specific IgE to rPrup-PR10 and minor (Betv2, Betv4_ component of the birch tree allergen (coefficient correlation of $r=0.16$ with $p<0.05$).

Next, we determined that the level of diaminoxidase worsened the progression of the allergic rhinitis. In addition, for the first time, we showed that decreased levels of blood diaminoxidase were more commonly found in patients with SARs and cross food allergy (10,4% against 1%with $p<0,05$).

Finally, we suggested the algorithm for the diagnostics of the severity of cross food allergy in SAR patients, which allowed for improvement of the timely identification of the food allergy and for the prediction of the progression severity upon the fruit consumption.

Key words: seasonal allergic rhinitis, cross food allergy, molecular allergy-based diagnostics, lipid transport proteins, diaminoxidase.

ПЕРЕЛІК СКОРОЧЕНЬ ТА УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

Ig	– імуноглобулін
sIgE	– специфічний імуноглобулін E
AЗ	– алергічні захворювання
АР	– алергічний риніт
ДАО	– діамінооксидаза
ІЛ	– 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