

ЛІТЕРАТУРА

1. Г.Н. Дранник. Клиническая иммунология и аллергология. – К.: ООО «Полиграф плюс», 2010. – 552 с.
2. Петров Р.В. Иммунология. – М.: Медицина, 1982. – 368 с.
3. Роит А. Основы иммунологии. – М.: Мир, 1991. – 327 с.
4. М. Якобисяк. Імунологія. – Вінниця, Нова книга, 2004.- 660 с.
5. А.А. Ярилин. Основы иммунологии. – М.: Медицина, 1999. – 650 с.

РЕЗЮМЕ

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ МОНОНУКЛЕАРНЫХ КЛЕТОК КРОВИ ПО ПРОДУКЦИИ ЦИТОКИНОВ ПОД ДЕЙСТВИЕМ НАНОКОМПОЗИТНЫХ МАТЕРИАЛОВ В УСЛОВИЯХ IN VITRO

*Солоха Н.В., Яворовский А.П., Карлова Е.А.,
Курченко А.И., Савченко В.С.*

Национальный медицинский университет
имени А.А. Богомольца.
ГУ «Институт урологии НАМН Украины»

В работе представлено изучение *in vitro* продукции цитокинов мононуклеарными клетками периферической крови доноров, которые контактируют с нанокompозитными материалами.

В результате исследования было показано, что нанокompозитный материал может повышать функциональную активность клеток моноцитарно-макрофагального ряда по продукции IL-1, IL-6, TNF- α и IL-4.

Полученные результаты будут использованы для профилактических рекомендаций и назначении лечебно-оздоровительных процедур для пациентов, чтобы предотвратить развитие осложнений сердечно-сосудистой и гепатобиллианой системы.

Ключевые слова: нанокompозитные материалы, цитокины, сердечно-сосудистая и гепатобиллиарной системы.

SUMMARY

FUNCTIONAL ACTIVITY OF MONONUCLEAR BLOOD CELLS FOR CYTOKINE PRODUCTION BY NANOCOMPOSITE MATERIALS UNDER IN VITRO

*Solokha N., Yavorovsky O., Karlova O.,
Kurchenko A., Savchenko V.*

National Medical University named after O.O. Bogomolets.
State Institution «Institute of Urology of the National Academy of
Medical Sciences of Ukraine»

In our work presented the “*in vitro*” study of cytokine production by peripheral blood mononuclear cells of the donor’s blood which contacted with nanocomposite materials.

The study showed that the composite material can improve the functional activity of the cells of the monocyte-macrophage series on production of IL-1, IL-6, TNF- α and IL-4.

The obtained results will be used for preventive recommendations and appointment in medical treatment for patients, to prevent complications of cardiovascular and hepatobiliary system.

Key words: nanocomposite materials, cytokine, cardiovascular and hepatobiliary system.

© Зубченко С.О., Юр’єв С.Д., 2015

УДК 616-056.3:576.895.4]-07-08-039.78

ЗУБЧЕНКО С.О., ЮР’ЄВ С.Д.

ОЦІНКА ДІАГНОСТИЧНИХ КРИТЕРІЇВ У ПАЦІЄНТІВ З РІЗНИМИ КЛІНІКО- ЛАБОРАТОРНИМИ ПРОЯВАМИ СЕНСИБІЛІЗАЦІЇ ДО КЛІЩІВ ДОМАШНЬО- ГО ПИЛУ ТА ПРОГНОЗУВАННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ АЛЕРГЕНСПЕЦИФІЧНОЇ ІМУНОТЕРАПІЇ НА ПІДСТАВІ АЛЕРГОКОМПОНЕНТНОЇ ДІАГНОСТИКИ

S.O. ZUBCHENKO, S.D. YURYEV

ASSESSMENT DIAGNOSTIC CRITERIA IN PATIENTS WITH DIFFERENT CLINICAL AND LABORATORY MANIFESTATIONS OF SENSITIZATION TO HOUS DUST MITES EFFICIENCY AND FORECASTING ALLERGEN SPECIFIC IMMUNOTHERAPY BASED ON ALLERGIES COMPONENT DIAGNOSTIC

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Українська школа
молекулярної алергології та імунології

Department of Clinical Immunology and Allergology, Danylo Halytsky Lviv National Medical University
(Lviv, Ukraine), Ukrainian School of Molecular Allergology and Immunology (Kyiv, Ukraine)

Алергічні хвороби в останні роки вражають людство епідеміологічними масштабами. Причому, проблема полягає не лише в поширеності алергопатології, а й в прогресуючому збільшенні тяжких випадків алергічних реакцій, ранньому

початку хвороби, асоціації АХ з супутньою патологією, погіршенні якості життя як самого пацієнта, так і його сім’ї [14]. Впродовж останніх десятиліть активно вивчаються механізми цих імунопатологічних реакцій, розробляються діа-

гностичні тест-системи і підходи, в тому числі алергокомпонентна діагностика для підвищення ефективності етіотропної алергенспецифічної імунотерапії (AIT) [7, 11].

Однією з найпоширеніших причин і тригерних чинників формування алергічних реакцій, в т.ч. бронхіальної астми є домашній пил [15]. Склад домашнього пилу є дуже різноманітний. Він містить частинки епідермісу людини, шерсть і лусочки домашніх тварин, різновиди пліснявих грибків тощо. Важливими складовими пилу щодо формування алергії є кліщі домашнього пилу. Ще наприкінці минулого століття Нідерландський професор R. Voorhost довів існування причинно-наслідкового зв'язку між цими комахами і розвитком алергічних захворювань у людини [3]. Кліщі домашнього пилу невидимі неозброєним оком, завбільшки 0,1-0,5 мм. В одному грамі пилу може міститися від 200 до 15 тисяч кліщів, причому різних видів. Екологічною нішею для них є переважно темні місця у приміщеннях з підвищеною температурою та відносною вологістю повітря за умов наявності харчового субстрату: м'які меблі, килими, подушки, постільна білизна, старий одяг і взуття, місця накопичення та зберігання білизни, обстриженого волосся у перукарнях, громадський транспорт тощо [1, 19]. Хоча алергія до кліщів домашнього пилу належить до цілорічної алергії, у дослідженнях, які проводились на базі Інституту медичних досліджень (Сідней, Австралія, 1997-2004 р.р.) визначено, що концентрація кліщів пізньої осені може зростати в 2-3 рази порівняно з річними рівнями [20]. Це відбувається через підвищення вологості (до 60% і більше), включення опалення та зменшення вентиляції приміщень, що створює ідеальні умови для їх росту та розмноження.

Серед представників мікрофауни домашнього пилу провідне місце займають кліщі сімейства *Pyroglyphidae* – *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*, а також *Euroglyphus maynei* і *longior*. Відомо їх широке географічне поширення, причому деякі види кліщів знаходяться не лише в домашньому пилу, а й у крупах, муці, зокрема *Blomia tropicalis* тощо [5-6]. Основні алергени кліщів містяться у хітиновому покриві, а також у продуктах їх життєдіяльності, так званих фекальних кульках (один кліщ виділяє їх біля 15 в день). Сенсibilізація людського організму проходить інгаляційним шляхом під час попадання компонентів тіла чи метаболітів у дихальні шляхи, а за умов масового накопичення – не виключається і безпосередній контакт. В основі патогенезу алергії до кліщів є, як правило, IgE-залежний механізм. Клінічна симптоматика різноманітна: багаторазове чхання, ринорея, сльозотеча, свербіж і почервоніння носа (особливо крилець носа) та очей, шкірні симптоми, кашель, а в тяжких випадках – при-

ступі ядухи [21]. Причому, наростання згаданої симптоматики, як правило – в нічний час чи перед світанком. Більшість пацієнтів з алергією до кліщів домашнього пилу, враховуючи високу перекресну реактивність антигенних детермінант, сенсibilізовані одночасно до *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*. Ступінь сенсibilізації і ризик раннього дебюту захворювань залежить від концентрації кліщів у приміщенні (відповідно – їхніх алергенів), віку особи [20]. Визначено, що наявність в 1г пилу 100 особин кліщів (2 мкг Der p1) достатня для формування сенсibilізації у дитини, а кількість – 500 особин кліщів (10 мкг Der p1) є потенційним тригером розвитку астми [8]. Часто, коли йдеться про легкі або початкові алергічні прояви у відповідь на сенсibilізацію кліщами домашнього пилу, хворі помилково асоціюють їх з частими простудними захворюваннями бактерійного чи вірусного генезу, тому не звертаються вчасно до алерголога, відтак – не отримують належного етіотропного лікування. Описані випадки, коли на тлі сенсibilізації алергенами кліщів посилюється дисбаланс у роботі імунної системи, що може бути причиною формування не лише алергопатології, але й аутоімунних чи імунodefіцитних порушень [5, 7].

Таким чином, проблема алергії до кліщів домашнього пилу залишається актуальною, а також потребує сучасних підходів до діагностики і досягнення максимальної ефективності лікування. Сьогодні ця проблема вирішується завдяки розвитку компонентної (молекулярної) діагностики (МА) [2]. Впродовж останніх 40 років науковцями різних країн виділено із водно-сольових екстрактів і описано значну кількість алергенів, які класифікують за їхньою здатністю викликати первинну чутливість (мажорні) чи пояснювати перекресну реактивність (частіше мінорні) до білків із подібною структурою. Щодо кліщів *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*, то згідно Allergen nomenclature 2011, описано 15 їх молекулярних складових. Найбільші алергенні властивості мають мажорні компоненти Der p1, Der f1, Der p2, Der f2 і мінорні компоненти Der p10 і Der f10 – тропоміозини. Сьогодні визначений новий алерген кліщів домашнього пилу з аналогічно високою алергенною властивістю - Der p23 [4, 16, 18]. Однак цей алерген наразі в діагностичну панель не включений.

Відомо, що білки Der p1, Der f1 відносяться до цистеїнових протеаз, походять з клітин кишкового каналу кліщів, володіють високими алергенними властивостями, їх найбільше у фекаліях кліщів. Der p1, Der f1 мають гомологію 80% за рахунок наявності перекресно-реагуючих епітопів. Алергенні молекули Der p2, Der f2 відносяться до сімейства NPC2 (Niemann-Picktype

C2 proteins), знаходяться в секретах репродуктивного каналу кліщів. Ступінь гомології між Der p2 і Der f2 сягає 88% [2].

Особливий інтерес складають мінорні білки Der p10 і Der f10 – тропоміозини, між якими найбільший ступінь гомології – 98%. Доведено, що тропоміозин входить до складу клітин всіх представників тваринного світу. За даними літератури близько 10% пацієнтів сенсibilізовані тропоміозином, причому рівень сенсibilізації має географічні особливості (від 80% - Японія, до 10% - Європа). Дослідження показали, що ступінь перехресної реактивності між тропоміозином кліщів та іншими джерелами сягає 75-80%, цікаво, що з людським тропоміозином – 56%. Однак, найбільша перехресна реактивність тропоміозину кліщів проявляється з морепродуктами, тарганами і нематодами [13]. Як приклад, за літературними даними, довготривала паразитарна інвазія на тлі сенсibilізації кліщами організму людини, призводить до збільшення алергічної симптоматики, тяжкості її проявів, а також – до підвищення лабораторних показників (збільшується рівень еозинофілії, загального сироваткового IgE, шкірної реакції на прік-тести) [12].

Отже, визначення індивідуального профілю сенсibilізації має велике значення у виборі стратегії лікування пацієнтів з алергопатологією, прогнозу ефективності, що диктує необхідність застосовувати набуті знання з молекулярної алергології у практичній роботі лікаря – алерголога на всіх рівнях надання допомоги.

Мета дослідження. На прикладі різних клінічних варіантів оцінити прогноз ефективності алергоімунотерапії (АІТ) у пацієнтів із сенсibilізацією і клінічними проявами алергії до кліщів домашнього пилу на підставі алергокомпонентної діагностики.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Під нашим спостереженням знаходились 20 пацієнтів, з них 8 (45,5%) осіб чоловічої, а 12 (54,5%) жіночої статей, віком 17-43 роки. Верифікацію діагнозу проводили на підставі клінічної картини захворювання, даних анамнезу, в т.ч. алергічного.

Пацієнтам проводились загальні лабораторні та інструментальні дослідження, цитологічні дослідження мазка-відбитка зі слизової порожнини носа, прік-тести екстрактами алергенів (Sevapharma, Чехія) визначення загального і специфічних IgE (sIgE) методом імуноферментного аналізу з використанням тест-систем «Euroimmun» згідно з інструкцією фірми-виробника. Для виявлення видоспецифічних компонентів алергенів використовували імунофлюоресцентний метод ImmunoCAP («Phadia AB», Швеція). Матеріалом дослідження була сироватка крові.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

На момент консультативного обстеження пацієнти звернулися з наступними скаргами: цілорічна закладеність носа, яка супроводжувалась сльозотечею, свербіжем, частим чханням і періодичним кашлем (100,0%), рідко – відчуття утрудненого дихання (35,0%). У вісьмох пацієнтів (40,0%) були скарги на сухість і подразливість шкіри з періодичним свербіжем, особливо на відкритих частинах рук і ніг, в області плечей і живота. Причому, шкірні прояви пацієнти не асоціювали з прийманням їжі чи медикаментів, а свербіж шкіри у більшості з них спричиняв дискомфорт у нічний час. Вісім пацієнтів (35,0%) вказували, що на тлі цілорічної закладеності носа відчували погіршення стану у весняно-літній період. Перелічені вище патологічні прояви більшість пацієнтів самостійно знімали за допомогою антигістамінних засобів, відчуваючи тимчасове покращення стану. Звертає на себе увагу той факт, що 60,0% пацієнтів вказували на покращення стану під час перебування на свіжому повітрі і, навпаки – загострення проявів під час тимчасової зміни місця проживання (готель, сільська хата тощо), а 55,0% - відмічали посилення симптоматики в осінній період (жовтень-листопад). На підставі анамнестичних даних виявлено, що у близьких родичів трьох осіб були подібні прояви алергії, однак вони не звертались за консультацією до лікарів алергологів. Один пацієнт мав обтяжений алергологічний анамнез через верифіковану бронхіальну астму в матері, що наводило на думку про атопічний характер захворювання.

За результатами проведених загальних лабораторних досліджень виявлено, що у загальному та біохімічному аналізах крові у більшості пацієнтів відхилень від нормальних показників не спостерігалось, однак у дев'яти (45,0%) осіб виявлена абсолютна еозинофілія легкого ступеня. У мазку-відбитку слизової порожнини носа у вісьмох (40,0%) осіб виявлена підвищена кількість еозинофілів (від 24% до 72% в полі зору) і поодинокі лейкоцити, що вказує на алергічний характер ринореї, оскільки еозинофіли є непрямими показниками алергічних реакцій. Натомість, за нашими спостереженнями і літературними даними – якщо у пацієнтів на тлі алергічних проявів понижені/нормальні показниками еозинофілів, то клінічна симптоматика переноситься ними, як правило, тяжче і швидше прогресує [12]. Пацієнтам зі скаргами на періодичну задишку проведена оцінка функціонального стану легенів на підставі спірографії, результати якої патологічних змін не показали. Всі пацієнти пройшли обстеження на наявність гельмінтів (ІФА на наявність імуноглобулінів А, М, G до антигенів лямблій, аскариди, токсокари («+»-≥0,35) + кал на яйця гельмінтів і найпрості-

ші), за результатами якого верифіковано у трьох осіб – аскаридоз, 2-х осіб – лямбліоз, в однієї особи – аскаридоз+лямбліоз). Даним пацієнтам рекомендовано відповідне лікування.

Згідно Консенсусу з молекулярної алергодіагностики (A WAO-ARIA-GA2LEN consensus document on molecular-based allergy diagnostics, 2013), отримавши на першому етапі досліджень анамнестичні дані, які вказували на наявність у всіх пацієнтів алергопатологічних порушень, ми перейшли до другого етапу діагностичних досліджень [9].

З цією метою було проведено прік-тестування всіх пацієнтів екстрактами побутових і епідермальних алергенів «Суміш кліщів (*Dematofagoides farinae* та *Dermatofagoides pterinissinus*)».

Додатково пацієнтам із загостреннями у весняно-літній період преведено прік-тестування алергенами «Суміші трав 1 (райграс високий, грястиця збірна, вівсяниця, плевел, тимофіївка лугова, жито посівне)» і «Рання весняна суміш (вільха чорна, береза бородавчата, граб звичайний, ліщина звичайна, ясен звичайний, верба козина).

Результати другого етапу обстеження наведено в таблиці 1.

Таблиця 1

Результати визначення прік-тестів, загального та специфічних IgE (ІФА), n=20

№ пацієнта	Вік, роки	Стать	Прік-тести	Гельмінти	Заг. Ig E (МО/мл)	sIg E ≥ 0,35 KU/l					
						Сум. кліщі D.p. D.f.	тимофіївка	альтернарія	береза	кіт	собака
1	32	Ч	Суміш кліщів +++ Суміш трав1+++		314	36,1	56,9				
2	18	Ч	Суміш кліщів+	аскарида	215	0,65					
3	30	Ж	Суміш кліщів+++	лямблія	954	13,9					
4	41	Ж	Суміш кліщів+		56	59,2					
5	24	Ж	Суміш кліщів++		89	64,5					
6	22	Ч	Суміш кліщів+++		652	30,1					
7	17	Ж	Суміш кліщів + Суміш трав1++++		108	1,08	38,2				
8	17	Ж	Суміш кліщів++		98	0,93					
9	20	Ж	Суміш кліщів ++++ Суміш трав1+++		1265	>100	12,4				
10	43	Ч	Суміш кліщів++++	аскарида	412	>100					
11	25	Ж	Суміш кліщів++		2	14,08					
12	18	Ч	Суміш кліщів + Суміш трав1++ Рання весняна суміш +++		316	7,1	13,5		73,2		
13	37	Ч	Суміш кліщів++		65	2,6					
14	40	Ж	Суміш кліщів	лямблія+аскарида	957	21,3					
15	22	Ж	Суміш кліщів + Суміш трав++++ Рання весняна суміш ++	аскарида	453	1,2		36,6	1,54		
16	25	Ж	Суміш кліщів++		7	12,5					

№ пацієнта	Вік, роки	Стать	Прік-тести	Гельмінти	Заг. Ig E (МО/мл)	slg E ≥ 0,35 KU/l					
						Сум. кліщі D.p. D.f.	тимофівка	альтернарія	береза	кіт	собака
17	29	Ч	Суміш кліщів ++ Суміш трав+++ Суміш дерев++ Кіт+ Собака+		265	21,1	19,7		11,7	1,3	1,01
18	33	Ж	Суміш кліщів+++	лямблія	211	17,3					
19	19	Ж	Суміш кліщів++ Суміш трав 1+ Рання весняна суміш ++++ Кіт++ Собака++		201	9,2	0,92		31,8	8,3	4,0
20	36	Ж	Суміш кліщів++		64	57,1					

Аналіз результатів шкірних тестів показував, що у всіх пацієнтів була підвищена шкірна реакція на побутові алергени, зокрема – «Суміші кліщів домашнього пилу». При цьому, шкірна реакція була різною від «+» до «++++», що вказувало на різний ступінь сенсibilізації до кліщів. Окрім цього, у семи (35,0%) пацієнтів на тлі позитивних результатів на побутові алергени виявлено: у трьох осіб - позитивну реакцію на «Суміш трав 1», у двох осіб – на «Суміш трав 1» і на «Суміш ранню весняну», в інших двох – «Суміш трав 1», «Суміш ранню весняну» та алергени kota і собаки, що вказувало на формування у них полісенсibilізації і складало труднощі для подальшого вибору тактики лікування.

Наступним етапом дослідження було визначення загального і специфічних IgE-антитіл методом ІФА, результати якого також вказані в таблиці 1.

За результати досліджень виявлено, що у 13 (65,0%) пацієнтів загальний сироватковий IgE перевищував нормальні показники і був в межах від 108-1265 МО/мл. У семи (35,0%) пацієнтів показники загального IgE були в межах норми (до 100 МО/мл), однак звернув на себе увагу той факт, що у двох осіб його рівень був порівняно низьким, а саме 2,0 МО/мл і 7,0 МО/мл. Це наводило на думку про ймовірність наявності у даних пацієнтів імунодефіцитних порушень пов'язаних із синтезом IL4, IL13, які відповідальні за продукцію IgE, або на концентрації даного імуноглобуліну безпосередньо у ділянці ураження.

За результатами дослідження специфічних IgE (ІФА) у всіх пацієнтів виявлено сенсibilі-

зацію до кліщів домашнього пилу (>0,35 kU/l), причому у двох (10,0%) осіб – з рівнем slgE >100 kU/l, у решти – від 0,65 kU/l до 64,5 kU/l. У пацієнтів з моносенсibilізацією до кліщів домашнього пилу на підставі перших етапів діагностики (прік-тести, ІФА) сумнівів у діагнозі не було. Відповідно, нами був поставлений попередній діагноз – хронічний алергічний риносинусит (хронічний алергічний дерматит – за умов наявності шкірних проявів), сенсibilізація до кліщів домашнього пилу.

Однак, у семи пацієнтів з ймовірною полісенсibilізацією (за результатами прік-тестів) визначено: у трьох осіб – на тлі slgE (36,1 kU/l, 1,08 kU/l, >100 kU/l відповідно) до суміші кліщів - slgE до тимофівки (56,9 kU/l, 38,2 kU/l, 12,4 kU/l відповідно); у двох осіб - на тлі slgE (7,1 kU/l, 1,2 kU/l відповідно) до суміші кліщів - slgE до тимофівки (13,5 kU/l), альтернарії альтернати (36,6 kU/l) відповідно і берези бородавчатої (73,2 kU/l, 1,54 kU/l відповідно); в інших двох осіб на тлі slgE (21,1 kU/l, 9,2 kU/l відповідно) до суміші кліщів - slgE до тимофівки (19,7 kU/l 0,92 kU/l відповідно), берези бородавчатої (11,7 kU/l, 31,8 kU/l відповідно), епідермісу kota (1,34 kU/l, 8,3 kU/l відповідно) і собаки (1,01 kU/l, 4,0 kU/l відповідно). Дані результати підтвердили наявність у цих пацієнтів полісенсibilізації, що створювало труднощі для правильного призначення специфічної АІТ.

Низькі значення кількості специфічних IgE до кліщів домашнього пилу у пацієнтів з аскарідозом також викликали сумнів щодо наявності у них істинної сенсibilізації до кліщів, чи

перехресної реакції на тропоміозин, який, як зазначалось вище, є також складовою клітин аскарід.

Згідно Консенсусу з молекулярної алергодіагностики цим пацієнтам постала необхідність проведення третього етапу досліджень - компонентної діагностики. Однією з найважливіших особливостей цього методу є можливість виявлення як первинних видоспецифічних алергенів, так і маркерів перехресної реактивності чи паналергенів. При наявності у пацієнта сенсibilізації лише до первинних видоспецифічних

(мажорних) алергенів ефект від АІТ складає 85-90%. Водночас, виявлення значних титрів sIgE до мінорних алергенів на тлі сенсibilізації до головного алергену є предиктором відсутності ефекту АІТ [4, 10, 17].

Тому для виявлення білків істинної сенсibilізації, вибору правильної тактики лікування і прогнозу ефективності АІТ ми запропонували всім пацієнтам провести алергенкомпонентний аналіз імунофлюоресцентним методом ImmunoCAP, результати якого подано в таблиці 2.

Таблиця 2

Результати алергокомпонентних досліджень (ImmunoCAP, sIg E ≥ 0,35 KU/l), n=20

№ пац	rDer p 1, rDer p 2	rDer p10	rPhl p1, rPhl p5	rPhl p7, rPhl p12	Alt a 1	rBet v 1	rBet v 2, rBet v 4	rFel d 1	rCan f 1	Рекомендовано
	маж	мін	маж	мін	маж	маж	мін	маж	маж	
1	30,2	-	41,7	-	-	-	-	-	-	SLIT тимоф → кліщ, еф. висока
2	-	0,5	-	-	-	-	-	-	-	SLIT (-), протигельмінтна терапія
3	10,3	-	-	-	-	-	-	-	-	SLIT кліщ, еф. висока
4	57,5	-	-	-	-	-	-	-	-	SLIT кліщ, еф. висока
5	60,3	2,35	-	-	-	-	-	-	-	SLIT кліщ – еф. середня
6	30	-	-	-	-	-	-	-	-	SLIT кліщ, еф. висока
7	-	-	37	8,3	-	-	-	-	-	SLIT суміш трав- еф. середня
8	-	1,24	-	-	-	-	-	-	-	SLIT (-)
9	97,8	2,35	-	5,4	-	-	-	-	-	SLIT кліщ- еф. середня
10	>100	11,37	-	-	-	-	-	-	-	SLIT кліщ- еф. середня
11	16,11	-	-	-	-	-	-	-	-	SLIT кліщ, еф. висока
12	5,08	3,03	13,3	0,54	-	71,5	50,12	-	-	SLIT весняні дерева кліщ, спостер., еф. середня
13	-	1,54	-	-	-	-	-	-	-	SLIT (-)
14	18,3	14,08	-	-	-	-	-	-	-	SLIT кліщ- еф. середня
15	-	1	-	-	35,4	0,74	-	-	-	SLIT альтернарія- еф. середня
16	11,5	9,3	-	-	-	-	-	-	-	SLIT кліщ еф. середня
17	19,7	3,4	20,1	11,2	-	12,5	10	5,4	0,55	SLIT суміш трав, спостер., еф. середня

№ пац	rDer p 1, rDer p 2	rDer p10	rPhl p1, rPhl p5	rPhl p7, rPhl p12	Alt a 1	rBet v 1	rBet v 2, rBet v 4	rFel d 1	rCan f 1	Рекомендовано
18		5,4								SLIT (-)
19	10,38	1,24		0,72	-	45,4	-	1,2	-	SLIT вес. дерева кліщ, еф. середня
20	-	50,3	-	-						SLIT (-)

За результатами молекулярних досліджень пацієнти розподілилися на чотири групи:

1-ша група: чотири пацієнти (№ 3, 4, 6, 11) з сенсibiliзацією лише до мажорних алергенів кліщів домашнього пилу *Dermatophagoides pteronyssinus* (rDer p1, rDer p2, від 13,13 kU/l до 59,2 kU/l). Зауважимо, що дослідження виконували рекомбінантними алергенами (rDer p1, rDer p2) до *Dermatophagoides pteronyssinus*, які, як зазначено вище, володіють високою чутливістю до гомологічних молекул *Dermatophagoides farinae* Der f1, Der f2 [11, 22]. На підставі молекулярних досліджень цим пацієнтам поставлено діагноз: «Хронічний алергічний риносинусит, сенсibiliзація до кліщів домашнього пилу rDer p1, rDer p2». Відтак, їм рекомендовано проведення сублінгвальної алерген специфічної імунотерапії (SLIT) «Н-AL Суміш кліщів (Sevapharma)», причому з прогнозом її високої ефективності.

2-га група: чотири пацієнти (№ 5, 10, 14, 16) з сенсibiliзацією до мажорних алергенів кліщів rDer p1, rDer p2 (від 11,5 kU/l до > 100 kU/l) на тлі виявлення мінорного алергену rDer p10 (від 2,35 kU/l до 14,8 kU/l) - тропоміозину – маркера перехресної реактивності. Даним пацієнтам поставлено діагноз – «Хронічний алергічний риносинусит, сенсibiliзація до мажорних алергенів кліщів домашнього пилу rDer p1, rDer p2 і мінорного алергену rDer p10». На підставі цих даних пацієнтам другої групи рекомендовано SLIT «Н-AL Суміш кліщів (Sevapharma)». Прогноз ефективності лікування є середнім за умов дотримання елімінаційної дієти з виключенням ракоподібних продуктів, гігієнічних рекомендацій щодо побутових умов і періодичного моніторингу за паразитарними інвазіями тощо.

3-тя група: п'ять пацієнтів (№ 2, 8, 13, 18, 20) з сенсibiliзацією лише до мінорного алергену rDer p10 (від 0,5 kU/l до 50,3 kU/l). Діагноз у даних пацієнтів – «Хронічний алергічний риносинусит, сенсibiliзація до мінорного алергену кліщів домашнього пилу rDer p10». На підставі даних алергокомпонентної діагностики пацієнтам третьої групи проведення SLIT не рекомендовано, оскільки ефект від неї буде низьким. Натомість, пацієнтам рекомендовано дієту з виключенням

ракоподібних продуктів, дотримання гігієни приміщень, по можливості – уникнення місць з високою концентрацією кліщів домашнього пилу, періодичний моніторинг паразитарних інвазій. Як приклад, у пацієнтів №2 і №18 після успішного лікування аскаридозу/лямбліозу клінічна симптоматика зникла, а повторні прік-тести через 3 місяці були негативними. *Найчастіше саме подібні випадки слугують прикладом діагностичних помилок у практикуючих алергологів. Коли пацієнтам лише за даними першого етапу досліджень, на підставі попереднього діагнозу некоректно призначається АІТ, яка сприяє лише сенсibiliзації організму і посилює клінічні прояви.*

4-та група: сім осіб (№ 1, 7, 9, 12, 15, 17, 19) з полісенсibiliзацією. Зауважимо, що за анамнестичними даними саме у цих пацієнтів спостерігались загострення клінічних проявів алергії у весняно-літній період. На підставі алергокомпонентних досліджень пацієнту №1 виставлено діагноз: «Поліноз. Хронічний алергічний риносинусит, сенсibiliзація до мажорних алергенів тимофіївки rPhl p1, rPhl p5 (41,7 kU/l), кліщів rDer p1, rDer p2 (30,2 kU/l)». Даному пацієнту можна рекомендувати поетапне проведення SLIT стандартизованим по активності алергеном «Суміш трав 1» (перед початком пилкування) з наступним додаванням «Суміші кліщів». Ефективність проведення сублінгвальної імунотерапії є високою.

Пацієнту №9 виставлено діагноз: «Хронічний алергічний риносинусит, сенсibiliзація до мажорних алергенів кліщів rDer p1, rDer p2 (97,8 kU/l) і мінорних алергенів кліщів rDer p10 (2,35 kU/l), тимофіївки rPhl p 7, rPhl p 12 (5,4 kU/l)». Даному пацієнту рекомендовано проведення SLIT «Сумішшю кліщів» на тлі перерахованих вище застережень для мінімізації перехресних реакцій. Прогноз ефективності терапії середній.

На підставі молекулярних досліджень пацієнту №12 з суб'єктивними респіраторними і періодичними шкірними проявами встановлено діагноз «Поліноз. Хронічний алергічний дерматит, сенсibiliзація до мажорних алергенів берези бородавчатої rBet v1 (71,5 kU/l), тимофіївки rPhl p 1, rPhl p 5 (13,3 kU/l), кліщів rDer p1, rDer

p2 (5,08 kU/l) і мінорних алергенів дерев rBet v2, rBet v4 (50,12 kU/l), трав rPhl p 7, rPhl p 12 (0,54 kU/l), кліщів rDer p10 (3,03 kU/l)». Як варіант лікування, пацієнту можна запропонувати поетапне проведення SLIT «Суміш весняна рання» з додаванням на підтримуючій дозі суміші кліщів і подальшою корекцією залежно від клінічних проявів. За наявності великої кількості мінорних алергенів – прогноз ефективності даного лікування є середнім.

Пацієнту №15 верифіковано діагноз «Поліноз, сенсibilізація до мажорних алергенів альтернативі альтернати rAlt a 1 (35,4 kU/l), берези бородавчатої rBet v 1 (0,74 kU/l) і мінорного алергену кліщів домашнього пилу rDer p10 (1,0 kU/l)». Даному пацієнту рекомендовано проведення SLIT стандартизованим алергеном «Альтернативі альтернати» з середнім прогнозом її ефективності та з дотриманням перерахованих вище рекомендацій.

Складною видається підхід до лікування пацієнта №17, якому на підставі молекулярних досліджень верифіковано діагноз: «Поліноз. Хронічний алергічний риносинусит, сенсibilізація до мажорних алергенів тимофіївки rPhl p 1, rPhl p 5 (20,1 kU/l), кліщів rDer p1, rDer p2 (19,7 kU/l), берези бородавчатої rBet v1 (12,5 kU/l), kota rFel d1 (5,4) kU/l, собаки rCan f1 (0,55 kU/l) і мінорних алергенів трав rPhl p 7, rPhl p 12 (11,2 kU/l), дерев rBet v2, rBet v4 (10,0 kU/l), кліщів rDer p10 (3,4 kU/l)». Пацієнту рекомендовано почати SLIT з «Суміші трав 1» з подальшим спостереженням за клінічними проявами і відповідною корекцією наступних етапів SLIT (підключення «Суміш кліщів») і прогнозом середньої її ефективності.

Подібною є ситуація з пацієнтом №19, якому встановлено діагноз: «Поліноз. Хронічний алергічний риносинусит, сенсibilізація до мажорних алергенів берези бородавчатої rBet v1 (45,4 kU/l), кліщів rDer p1, rDer p2 (10,38 kU/l), kota rFel d1 (1,2 kU/l), мінорних алергенів кліщів Der p10 (1,24 kU/l), трав rPhl p 7, rPhl p 12 (0,72 kU/l)». Аналіз алергенних компонентів дає нам змогу рекомендувати пацієнту до періоду пилкування розпочати SLIT з «Суміші весняної ранньої» і на етапі підтримуючої дози додати SLIT «Сумішшю кліщів» з відповідними настановами щодо дієти з виключенням споживання ракоподібних, періодичним моніторингом паразитарних інвазій, гігієни приміщень тощо.

Яскравим прикладом необхідності проведення молекулярних досліджень в осіб з полісенсibilізацією є пацієнт №7. У даної особи на тлі позитивних прік-тестів до суміші кліщів і наявності sIgE до кліщів в імуноферментних дослідженнях – метод молекулярної діагностики наявність алергенних молекул даного виду не підтвердив. Це вказує на недостатню чутливість (специфічність) перших двох досліджень

порівняно з імунофлюоресцентним методом ImmunoCAP і акцентує увагу на необхідності обов'язкового виконання молекулярних методів діагностики, особливо – за умов наявності у пацієнтів полісенсibilізації. Даному пацієнту рекомендовано SLIT «Сумішшю трав 1» з прогнозом середньої її ефективності.

Таким чином, розглянувши клінічні приклади різних варіантів сенсibilізації до кліщів домашнього пилу, ми довели необхідність використання етапної діагностики в пацієнтів з алергопатологією згідно Консенсусу з молекулярної діагностики, де на підставі анамнестичних даних, результатів прік-тестів та імуноферментних досліджень пацієнту виставляється попередній діагноз. Для прийняття рішення про правильний вибір тактики лікування і прогнозу його ефективності необхідно виконання алергокомпонентних досліджень. Визначення індивідуального профілю сенсibilізації пацієнта має принципове клінічне значення не лише у пацієнтів з полісенсibilізацією, але й в осіб з моносенсibilізацією, в першу чергу - для діагностики ймовірних перехресних реакцій.

ВИСНОВКИ

1. Серед пацієнтів з сенсibilізацією до кліщів домашнього пилу визначено абсолютну еозинофілію у 45,0%, підвищений рівень еозинофілів у цитологічних дослідженнях слизової носової порожнини у 40,0%, підвищений рівень загального сироваткового IgE у 65,0%.
2. У 30,0% пацієнтів виявлена паразитарна інвазія, яка потребувала лікування, оскільки є причиною перехресної реактивності, як наслідок – діагностичної помилки за умов сенсibilізації організму кліщами.
3. На підставі прік-тестів та імуноферментних досліджень у 35,0% виявлено полісенсibilізацію.
4. Пацієнтам з виявленими лише мажорними алергенами кліщів домашнього пилу rDer p1, rDer p2 рекомендовано SLIT «Сумішшю кліщів». Ефективність проведення сублінгвальної імунотерапії є високою.
5. Пацієнтам з визначеним лише мінорним алергеном кліщів rDer p10 – тропоміозином проведення SLIT не рекомендовано, оскільки ефективність її буде низькою. Даним пацієнтам необхідно дотримуватись елімінаційної дієти з виключенням ракоподібних продуктів, гігієнічних рекомендацій щодо побутових умов і періодичного моніторингу за паразитарними інвазіями тощо.
6. Пацієнтам з виявленими мажорними алергенами кліщів домашнього пилу rDer p1, rDer p2 на тлі мінорних алергенів rDer p10 рекомен-

довано SLIT «Сумішшю кліщів» і дотримання відповідних елімінаційних (дієта) і гігієнічних настанов. Ефективність проведення сублінгвальної імунотерапії є середньою.

7. Пацієнтам з полісенсibiliзацією необхідно обов'язкове проведення компонентної алергодіагностики для правильного вибору тактики лікування, корекції терапії на етапі спостереження за пацієнтом і оцінки її ефективності.
8. Компонентне визначення сенсibiliзуючого профілю згідно Консенсусу з молекулярної алергодіагностики та висока чутливість даного метода дозволяє виявити істинний білок, який є першопричиною виникнення алергії та призначити етіотропну алергенспецифічну імунотерапію саме тим алергеном, до якого виявлена сенсibiliзація.
9. У лікуванні пацієнтів важливо використовувати стандартизовані за активністю алергени, які контролювані на наявність мажорних компонентів, що дозволяє досягнути максимально високого ефекту лікування.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Захваткин Ю. А.* Акарология – наука о клещах: история развития. Современное состояние. Систематика / Ю. А. Захваткин. – М. : Либроком, 2012. – 192 с.
2. *Коровкина Е.С.* Аллергия к клещам домашней пыли с позиций молекулярной алергологии / Е.С. Коровкина, М.А. Макроносова // Медицинская иммунология. – 2012. – Т. 14, №4-5. - С. 279-288.
3. *Ксенофонтова В.А.* Аллергенспецифическая иммунотерапия аллергенами клещей домашней пыли / В. А. Ксенофонтова, В. М. Бержец, Т.Г. Федоскова // Иммунопатология, алергология, инфектология. – 2013. – № 3. – С. 47-53.
4. *Макроносова М.А.* Компонентная диагностика – новая эра в клинической алергологии / М.А. Макроносова, Е.С. Коровкина // Терапевтический архив. – 2013. - №10. – С. 4-12.
5. Синантропные членистоногие и их роль в развитии алергических заболеваний / Бержец В.М., Хлгатян С.В., Кропотова И.С., Радикова О.В. // Пульмонология. – 2012. – С. 118-120.
6. *Суровенко Т. Н.* Акарофауна жилья и ее роль в развитии алергического воспаления дыхательных путей / Суровенко Т. Н., Железнова Л. В. // Алергология. – 2003. – № 1. – С. 11–14.
7. *Уманец Т.Р.* Сублінгвальная иммунотерапия: позиция Всемирной алергологической организации / Т.Р. Уманец // Здоров'я України. – 2014. – тем. ном. – С. 40-41.
8. *Arlian L.G.* The biology of dust mites and the remediation of mite allergens in allergic disease / L.G. Arlian, T.A. Platts-Mills // J. Allergy Clin. Immunol. – 2001. – Vol. 107 (3 Suppl). – P. 406-413.
9. A WAO-ARIA-GA2LEN consensus document on molecular-based allergy diagnostics / Canonica G.W., Ansotegui I.J., Pawankar R., Schmid-Grendelmeier P. [et al.] // World Allergy Organ J. – 2013, 6: 13.
10. *Compalati E.* The efficacy of sublingual immunotherapy for house dust mites respiratory allergy: results of a GA2IEN meta-analysis / E. Compalati, G. Passalacqua, G.W. Bonini // Allergy. – 2009. - Nov; Vol. 64(11). – P. 1570-9.
11. Component-resolved diagnosis of house-dust mite allergy with purified natural and recombinant mite allergens / Pittner G., Vrtala S., Thomas W.R., Weghofer M. [et al.] // Clin. Exp. Allergy. – 2004. – Vol. 34 (4). – P. 597-603.
12. Contribution of IL-33-activated type II innate lymphoid cells to pulmonary eosinophilia in intestinal nematode infected mice / Yasuda K. [et al.] // Proc Natl Acad Sci U S A. - 2012. - 109(9). - P. 3451– 6.
13. Crossreactive IgE antibody responses to tropomyosins from *Ascaris lumbricoides* and cockroach / Santos A.B., Rocha G.M., Oliver C., Ferriani V.P., Lima R.C. [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 2008 – Vol. 121 (4). – P. 1040-1046.
14. Distribution and determinants of house dust mite allergens in Europe: The European Community Respiratory Health Survey II / Zock J.P., Heinrich J., Jarvis D., Verlato G. [et al.] Indoor Working Group of the European Community Respiratory Health Survey II. // J. Allergy Clin. Immunol. – 2006. – Vol. 118, N 3. – P. 682-690.
15. *Fernandez-Caldas E.* Mite species of allergologic importance in Europe / E. Fernandez-Caldas // Allergy. – 1997. – Vol. 52. – P. 383-387.
16. Hypoallergenic Der p1/Der p2 combination vaccines for immunotherapy of house dust mite allergy / K. W. Chen, K. Blatt, W. R. Thomas [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 2012. – Vol. 130 (2). – P. 435–443.
17. Immunological mechanisms of sublingual immunotherapy / Akdis C.A., Barlan I.B., Bahceciler N., Akdis M. // Allergy. - 2006. - Vol. 61(Suppl 81). – P. 11-14.
18. Molecular basis of arthropod cross-reactivity: IgE-binding cross-reactive epitopes of shrimp, house-dust mite and cockroach tropomyosins / Asyuso R., Reese G., Leong-Kee S. [et al.] // Int. Arch. Allergy Immunol. – 2002. – Vol. 129. – P. 38-48.
19. Reducing relative humidity is a practical way to control dust mites and their allergens in homes in temperate climates / Arlian L.G., Neal J.S., Morgan M.S., Vyszynski-Moher D.L. [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 2001. – Vol. 107, №1. – P. 99-104.
20. Seasonal trends in house dust mite allergen in children's beds over a 7-year period / Crisafulli D., Almqvist C., Marks G., Tovey E. [et al.] // Allergy. - 2007. - №62. – P. 1394-1400.
21. Sublingual immunotherapy in mitesensitized children with atopic dermatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study / Pajno G.B., Caminiti L., Vita D., Barberio G. [et al.] // J Allergy Clin Immunol. - 2007. - № 120. – P. 164-170.

22. The recombinant allergen-based concept of component-resolved diagnostics and immunotherapy (CRD and CRIT) / Valenta R., Lidholm J., Hayek B., Kraft D. [et al.] // Clin Exp Allergy. – 1999. - №29. – P. 896-904.

РЕЗЮМЕ

ОЦІНКА ДІАГНОСТИЧНИХ КРИТЕРІЇВ У ПАЦІЄНТІВ З РІЗНИМИ КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНИМИ ПРОЯВАМИ СЕНСІБІЛІЗАЦІЇ ДО КЛІЩІВ ДОМАШНЬОГО ПИЛУ ТА ПРОГНОЗУВАННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ АЛЕРГЕНСПЕЦИФІЧНОЇ ІМУНОТЕРАПІЇ НА ПІДСТАВІ АЛЕРГОКОМПОНЕНТНОЇ ДІАГНОСТИКИ

С.О. Зубченко, С.Д. Юр'єв

**Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького (м. Львів, Україна)
Українська школа молекулярної алергології та імунології (м. Київ, Україна)**

Вступ. В останні роки відмічається зростання чисельності алергічних захворювань. Серед поширених причин формування алергопатології є сенсibilізація алергенами кліщів домашнього пилу.

Мета. Метою роботи було оцінити прогноз ефективності алергоімунотерапії у 20 пацієнтів із сенсibilізацією і клінічними проявами алергії до кліщів домашнього пилу.

Методи. Верифікацію діагнозу проводили на підставі анамнестичних, клінічних, загально-лабораторних, інструментальних досліджень, результатів шкірних прік-тестів (Sevapharma, Czech Republic), імуноферментного аналізу з використанням тест-систем «Euroimmun» та алергокомпонентної діагностики за допомогою імунофлюоресцентного методу ImmunoCAP («Phadia AB», Швеція).

Результати. На підставі проведених досліджень у 45,0% осіб визначена абсолютна еозінофілія легкого ступеня, у 40,0% - наявність еозінофілів у цитологічних дослідженнях слизової порожнини носа, у 65,0% - підвищений рівень загального сироваткового IgE, у 30,0% - паразитарна інвазія. За даними прік-тестування та імуноферментних досліджень виявлено 35,0% осіб з полісенсibilізацією та всім пацієнтам виставлений попередній діагноз. Після проведення алергокомпонентної діагностики у 80,0% пацієнтів підтверджена істинна сенсibilізація до різних алергенних компонентів, найчастіше - rDer p1, rDer p2.

Висновки. Алергокомпонентна діагностика дозволила верифікувати остаточний діагноз і прийняти рішення про вибір адекватного лікування. Компонентне визначення сенсibilізуючого профілю згідно Консенсусу з молекулярної алергодіагностики та висока чутливість даного методу дозволяє виявити істинний білок, який є першопричиною виникнення алергії та призначити етіотропну алергенспецифічну імунотерапію саме тим алергеном, до якого виявлена сенсibilізація. У лікуванні пацієнтів важливо викори-

стовувати стандартизовані за активністю алергени, які контролювані на наявність мажорних компонентів, що дозволяє досягнути максимально високого ефекту лікування.

Ключові слова: кліщі домашнього пилу, мажорні та мінорні алергени, полісенсibilізація, перехресна реактивність, алергокомпонентна діагностика, алергенспецифічна імунотерапія.

SUMMARY

ASSESSMENT DIAGNOSTIC CRITERIA IN PATIENTS WITH DIFFERENT CLINICAL AND LABORATORY MANIFESTATIONS OF SENSITIZATION TO HOUSE DUST MITES EFFICIENCY AND FORECASTING ALLERGEN SPECIFIC IMMUNOTHERAPY BASED ON ALLERGIES COMPONENT DIAGNOSTIC

Zubchenko S.O. , Yuryev S. D.

Danylo Halytsky Lviv National Medical University
Ukrainian School of Molecular Allergology and Immunology

Introduction. In recent years, marked increase in the number of allergic diseases. Among the common causes of allergic sensitization pathologies allergens are dust mites.

Aim. The aim was to evaluate the efficiency forecast of allergen specific immunotherapy in 20 patients with sensitization and clinical manifestations of allergy to house dust mites.

Methods. Verify the diagnosis carried out on the basis of anamnesis, clinical and general laboratory, instrumental studies, the results of skin prick tests (Sevapharma, Czech Republic) ELISA using test kits «Euroimmun» and allergic component diagnostics using immunofluorescence method ImmunoCAP («Phadia AB», Sweden).

Results. Based on studies in 45.0% of defined- absolute mild eosinophilia ,in 40.0% - the presence of eosinophils in cytology nasal mucosa, in 65.0% - elevated levels of total serum ige, in 30.0% - parasitic invasion. According prick test and ELISA tests showed 35.0% of people with poly sensitization and all patients exhibited a previous diagnosis. After the diagnosis of allergies component in 80.0% of patients proved true allergic sensitization to various ingredients often – rDer p1, rDer p2.

Conclusion. Component allergy diagnostics allowed to verify the final diagnosis and decide on the selection of adequate treatment and to determine the forecast of its performance. Component definition of sensitizing profile by Consensus of molecular diagnostics and high sensitivity of this method reveals that the true protein is the primary cause allergies and assign causal allergen-specific allergen immunotherapy is the fact, which revealed sensitization. In the treatment of patients is important to use standardized allergens in activity, which controlled for the major components that achieves the highest possible treatment effect.

Keywords: house dust mites, major and minor allergens, polysensitization, cross-reactivity, allergies component diagnostics, allergenspecific immunotherapy.