

3. Амосова, К. М. Проспективне дослідження перебігу і найближчих наслідків гострого коронарного синдрому без елевачії сегмента ST у хворих з аспіринорезистентністю за даними оцінки агрегації тромбоцитів з арахідоновою кислотою [Текст] / К. М. Амосова, Н. В. Нетяженко // Серце і судини. – 2009. – № 3. – С. 55-63.
4. Овсянникова, А. Н. Анализ полиморфизма генов системы гемостаза в развитии острой ишемии мозга у пациентов молодого и среднего возраста [Электронный ресурс] / А. Н. Овсянникова, В. В. Машин, Л. А. Белова, Ю. В. Саенко, Н. Р. Васицкий, В. В. Абрамова // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 5. – Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=22566922>
5. Зотова, Т. Ю. Влияние полиморфизма гена ITGB3 на частоту развития артериальной гипертензии у больных с острым коронарным синдромом [Текст] / Т. Ю. Зотова, Г. И. Мяндина, В. А. Фролов, А. Г. Комарова, А. К. Зотов // Клиническая медицина. – 2013. – № 8. – С. 22–24.
6. Cosemans, J. M. E. M. Multiple ways to switch platelet integrins on and off [Text] / J. M. E. M. Cosemans, B. F. Iserbyt, H. Deckmyn, J. W. M. Heemskerk // Journal of Thrombosis and Haemostasis. – 2008. – Vol. 6, Issue 8. – P. 1253–1261. doi: 10.1111/j.1538-7836.2008.03041.x
7. Zhang, Q. Glycoprotein Ia C807T: Polymorphisms and Their Association with Platelet Function in Patients with the Acute Coronary Syndrome [Text] / Q. Zhang, Y. Jin, D. Shi, J. Gong, J. Liu, Y. Lu et. al. // Cardiology. – 2015. – Vol. 132, Issue 4. – P. 213–220. doi: 10.1159/000435906
8. Robert, W. Hemostasis and thrombosis. Basic principles and clinical practice. Fifth edition [Text] / W. Robert, C. V. J. Marder, A. W. Clowes, J. N. George, S. Z. Goldhaber. – Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2006. – P. 494–500.
9. Watson, S. P. GPVI and integrin alphaIIb beta3 signaling in platelets [Text] / S. P. Watson, J. M. Auger, O. J. T. McCarty, A. C. Pearce // Journal of Thrombosis and Haemostasis. – 2005. – Vol. 3, Issue 8. – P. 1752–1762. doi: 10.1111/j.1538-7836.2005.01429.x
10. Гланц, С. М. Медико-биологическая статистика [Текст] / С. М. Гланц. – М.: Практика, 1999. – 459 с.
11. Wu, G. Genetic polymorphism of TGA2C807T can increase the risk of ischemic stroke [Text] / G. Wu, Y. Xi, L. Yao, L. Su, Y. Yan, M. Li, L. Gu // International Journal of Neuroscience. – 2014. – Vol. 124, Issue 11. – P. 841–851. doi: 10.3109/00207454.2013.879718

*Рекомендовано до публікації д-р мед. наук Нетяженко В.З.
Дата надходження рукопису 27.07.2017*

Ляхощка Ада Володимирівна, аспірант, кафедра пропедевтики внутрішньої медицини № 1, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, бул. Т. Шевченка, 13, м. Київ, Україна, 01601
E-mail: a.liakhotska@gmail.com

УДК 616-056.3:616-022.854]-07-085.37
DOI: 10.15587/2519-4798.2017.109174

АНАЛІЗ ЕФЕКТИВНОСТІ АЛЕРГОІМУНОТЕРАПІЇ У ПАЦІЄНТІВ З АЛЕРГІЄЮ ДО ПИЛКУ ВЕСНЯНИХ ДЕРЕВ

© С. О. Зубченко, В. В. Чопяк, С. Д. Юр'єв, О. Ю Губська, С. Р. Маруняк

*Метою дослідження було вивчення особливостей сенсibilізації до весняних дерев у пацієнтів Львівської області та аналіз ефективності алергоімунотерапії екстрактом весняних дерев. Згідно з результатами досліджень сенсibilізаційний профіль пацієнтів Львівського регіону складався з алергенів пилку дерев родин *Betulaceae* і *Oleaceae*. SLIT комбінованою вакциною «Весняні дерева» (Діатер, Іспанія) продемонструвала безпеку та високу ефективність*

Ключові слова: сенсibilізаційний профіль, алергени пилку весняних дерев, яшень, сублінгвальна алергоімунотерапія

1. Вступ

Пилкова алергія (від лат. *pollinis* пил, пилок) – хронічне алергічне захворювання, що викликається пилом рослин і проявляється алергічним запаленням слизових оболонок дихальних шляхів із симптомами алергічного риніту (АР), риносинуситу, часто у поєднанні з кон'юнктивітом. Тяжким ускладненням пилкової алергії є бронхіальна астма (БА). Захворювання належить до числа найбільш поширених алергічних захворювань як серед дітей, так і дорослих.

Статистичні дані у різних країнах коливаються в межах від 4,8 до 36 % у дітей і від 2 до 39 % у дорослих [1]. Особливістю дитячого населення є те, що прояви пилкової алергії можуть бути вже на другому році життя, однак захворювання часто залишається не діагностованим. В інших повідомленнях вказується, що у 80 % дітей віком до 10 років з АР виявляють БА [2]. Також існує твердження про гіподіагностику пилкової алергії серед дорослого населення, з огляду на те, що пацієнти з легкою формою до лікарів не

звертаються. Відтак, вважається, що число хворих, зареєстрованих офіційною статистикою, у 10 разів менше реальних показників захворюваності.

З багатьох тисяч поширених у всьому світі рослин, понад 60 продукують пилок, який має алергенні властивості, тобто здатний сенсibilізувати організм [3]. Одним із характерних джерел алергенів є пилок дерев. Деревя входять до складу багатьох природних екосистем, є важливими елементами штучно-створених ландшафтів, а також масово вирощуються на сільськогосподарських угіддях.

Відомо, що особливості сенсibilізуючого профілю пацієнтів залежать не лише від ендегенних чинників, способу життя, а й в значній мірі від клімато-географічних умов проживання, екологічної ситуації, пов'язаних з певною територією.

Львівська область є однією з найбільш лісистих областей України. Лісистість території області складає 28 % при середній на Україні – 14,5 %. Львів розташований в південно-західній частині Східно-Європейської рівнини, приблизно в 100 км на північ від Східних Карпат, в зоні широколистяних і хвойних лісів. Потенціал лісоутворюючої породи Львова складають: бук, вільха, ліщина, береза, клен, ясен, бирючина тощо [4, 5]. За даними літератури в останні роки у Львівській області сезон пилювання зазначених вище дерев починався у лютому, а максимум концентрації пилю сягав у березні–квітні [6]. Оскільки пилок більшості дерев має алергенні властивості, саме на дані місяці припадає найбільше візитів пацієнтів з клінікою пилюкової алергії до дерев.

Компоненти в тому числі пилюкових алергенів можна класифікувати за їхнім відношенням до різних білкових родин, виходячи з їх структури і функцій [7]. Відтак, група патогенез-пов'язаних білків PR-10 (наприклад, Bet v 1 та гомологічні алергени) є головними алергенами пилюку Букоцвітих (*Fagales*) та основною причиною розвитку симптомів алергічних захворювань. Як зазначено вище, у Львівській області представниками *Fagales* є родина *Betulaceae* (береза, вільха), ліщинових (ліщина, граб), букових (бук, дуб, каштан), кленових (клен), а серед них – найбільші алергенні властивості мають береза, вільха та ліщина (у порядку зменшення). Власне, Bet v 1 є мажорним компонентом берези, специфічні IgE до якого виявляють у 95 % пацієнтів з алергією на пилок цього дерева [8]. Наявність білків-гомологів Bet v 1 часто асоційована з локальними симптомами у вигляді орального алергічного синдрому (OAS) при споживанні свіжих фруктів з родини розоцвітих, моркви, салери та лісового горіху [9, 10]. Існують повідомлення про перехресну реактивність між пилюками берези, вільхи та ліщини (за рахунок наявності гомологів Bet v 1: Aln g 1, Bet v 1 та Cor a 1) [11]. Зокрема, доведено, що ідентичність амінокислотних послідовностей між Aln g 1 and Bet v 1 становить 86,8 % [12]. Амінокислотна послідовність ізоформи Cor a 1 Ліщини на 75,5–76,7 % ідентична з Aln g 1 [13].

Іншим представником дикорослої і культурної флори Передкарпаття є ясен європейський (*Fraxinus excelsior*), що відноситься до родини маслинових (*Oleaceae*) [14]. Період його пилювання розпочинається у лютому і в зв'язку з потеплінням часто співпадає з цвітінням берези. За літературними даними понад 30 % пацієнтів з алергією на пилок у Центральній Європі сенсibilізовані до пилюку ясеня [15].

Fra e 1 – мажорний алерген ясеня в осіб сенсibilізованих до пилюку у північній та центральній Європі. Даний алерген відноситься до родини Ole e 1-подібних білків і має високий рівень перехресної реактивності з іншими членами цієї родини [16]. Зокрема, у пацієнтів з пилюковою алергією до ясеня і оливи спостерігались майже ідентичні профілі IgE-зв'язування до Ole e 1 та його гомолога Fra e 1 [17]. Специфічні IgE до Fra e 1 наявні у 70–80 % осіб, сенсibilізованих до пилюку ясеня [18].

У пилюках *Betulaceae*, аналогічно, як і в *Oleaceae* наявні паналергени (профіліни, полькальцини), що ініціюють перехресні реакції між неспорідненими видами рослин. Зокрема, профілінами є Bet v 2 – алерген пилюку берези, Cor a 2 – ліщини, Fra e 2 – пилюку ясеня [19]. Ці актин-зв'язуючі протеїни здатні спричинити вторинну харчову алергію на фрукти та овочі [20]. До кальцій-зв'язуючих білків (полькальцинів) відносяться Bet v 3 та Bet v 4 – берези, Aln g 4 – вільхи та Fra e 3 – пилюку ясеня [21].

Щодо інших мінорних молекул пилюку берези – Bet v 5, Bet v 6, Bet v 7, Bet v 8, то вони є потенційно-реактивними алергенами і відповідають за алергічні реакції до певних продуктів харчування [14]. Важливо, що білки-редуктази, гомологи Bet v 6 наявні також у пилюку ліщини (Cor a 6) і оливи (Ole e 12) [20].

2. Обґрунтування дослідження

Аналізуючи дані світових досліджень, слід відзначити, що алергенна перехресна реактивність між членами родин *Betulaceae* і *Oleaceae* добре відома давно (1996 р.) [1]. Виявлено, що між пилюками берези і ясеня існує часткова перехресна реактивність, але не пов'язана з Bet v 1 і Fra e 1 [22]. Також є дані, що аналоги 1,3-бета глюканази Ole e 9 – складові пилюку оливи, наявні у пилюках ясеня, берези, в помідорах, картоплі, солодкому перці, бананах та в латексі [23]. Є припущення, що власне через білковий компонент Ole e 9 пояснюється специфічна перехресна реактивність між ясенем і березою [24].

Таким чином, ізольована сенсibilізація до ясеня може виникати навіть у регіонах, де домінує береза. Тому виникає необхідність діагностики сенсibilізації до ясеня у пацієнтів з пилюковою алергією ранньою весною і включення алергенів ясеня в екстракт для АІТ.

3. Мета дослідження

Вивчення особливості сенсibilізації до весняних дерев у пацієнтів Львівської області і аналіз

ефективності АІТ екстрактом весняних дерев (Diater Laboratorios, Іспанія).

4. Матеріали та методи

Дослідження проводилось впродовж 2013–2016 років на базі Львівського регіонального медичного центру клінічної імунології та алергології. Обстежено 286 пацієнтів, які звернулись з проблемами алергічного риніту і кон'юнктивіту з загостренням клінічної симптоматики ранньою весною. Вік пацієнтів $32,0 \pm 4,2$ роки, з них 55,9 % – жіночої і 44,1 % – чоловічої статей. У період клінічної ремісії пацієнтам виконували шкірні прік-тести (SPT) екстрактом «Суміш дерев» (*Alnus glutinosa* – 25,00 %; *Corylus avellana* – 25,00 %; *Betula verrucosa* – 25,00 %; *Fraxinus excelsior* – 25,00 %), а також – екстрактом пилку берези (*Betula verrucosa*) та ясеня (*Fraxinus excelsior*) Diater Laboratorios, Іспанія. Негативний і позитивний контроль (1 % розчин гістаміну) були також виробництва Diater Laboratorios, Іспанія. Результати SPT оцінювали через 15 хв., відповідно до європейських вимог [25]. Для виявлення видоспецифічних компонентів алергенів використовували імунофлюоресцентний метод ImmunoCAP («Phadia AB», Швеція). Матеріалом дослідження була сироватка крові.

Оцінка ефективності АІТ проводилась з використанням 5 бальної візуальної аналогової шкали *Visual analog pain scale (VAS)*, Huskisson (up): до початку лікування; через 1 рік приймання АІТ; через 2 роки терапії [2].

Дослідження було проведене відповідно до 7-го перегляду принципів Гельсінської декларації прав людини (2013). Від пацієнтів було отримано поінформовану згоду.

Статистичний аналіз проводився за допомогою програм Microsoft Excel та Statistica. Отримані результати статистично оцінювали за t-критерієм Стьюдента. Дані представлені у вигляді середнього арифметичного (M) за результатами кожного дослідження \pm стандартне відхилення (m). Достовірними вважались відмінності при $p < 0,05$ (95,5 %).

5. Результати досліджень

У 100 % пацієнтів були скарги на утруднення носового дихання, ринорею, набряк і свербіж у носовій порожнині, чхання. З них, у 66,7 % носові симптоми поєднувались з кон'юнктивітом, а в 10,8 % осіб були скарги на задишку. Більшість хворих чітко відмічали посилення клінічної симптоматики ранньою весною (кінець лютого–початок березня) і полегшення стану кінець травня–червень, однак, 21 % осіб – відчували подібні прояви до вересня–жовтня, а в 5,9 % спостерігалась цілорічна симптоматика з характерним загостренням навесні. Також 10,8 % осіб скаржились на відчуття дискомфорту у ротовій порожнині (набряк чи затерпання язика, губ, свербіж піднебіння тощо) після споживання сирих яблук, моркви, ківі по типу орального алергічного синдро-

му (OAS). 32,2 % пацієнтів мали обтяжливий сімейний анамнез і в більшості випадків (72 %) зі сторони матері. Підтвердженням алергічного характеру ринореї були дані риноцитограми: у 86 % осіб наявність еозинофілів >10 %.

Наступним етапом досліджень було виконання SPT екстрактом «Суміш дерев» – 281 (98,3 %) пацієнтів мали позитивний (>3 мм) результат. Оскільки екстракт містив в однаковій кількості алергени *Betulacea* і *Oleaceae* проведено диференціацію цих алергенів і виконано окремо SPT до екстрактів берези та ясеня. Виявлено, $n=281$: 191 (68,1 %) осіб – позитивні лише до екстракту берези, 8 (2,8 %) – до ясеня, 82 (29,1 %) – береза+ ясеня (рис. 1).

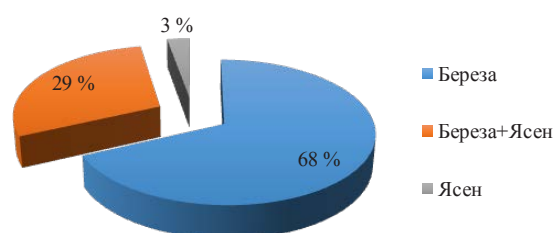


Рис. 1. Результати шкірних прік-тестів у пацієнтів з пилковою алергією до дерев

Згідно Консенсусу з молекулярної алергодіагностики виділяють три послідовні етапи діагностики алергії [26]. На першому етапі досліджень отримано анамнестичні дані, які з високою ймовірністю вказували на наявність у всіх пацієнтів алергічної симптоматики до аероалергенів. Позитивні результати SPT другого етапу підтверджували наявність сенсibilізації алергенами пилків дерев. В подальшому пацієнтам проведено третій етап – компонентну діагностику.

Згідно з результатами SPT пацієнтам з моно-сенсibilізацією до берези (1 група, $n=191$) та комбінованою сенсibilізацією (2 група, $n=82$) запропоновано молекулярний пакет «Весняні дерева» (Bet v 1, 2, 4) (табл. 1).

Таблиця 1

Результати компонентних досліджень пацієнтів з сенсibilізацією до весняних дерев, ($n=281$)

| Компонентне дослідження | 1 група, $n=191$ | 2 група, $n=82$ |
|-------------------------|------------------|-----------------|
| Bet v 1 | 64 (33,5 %) | 34 (41,5 %) |
| Bet v 1, 2, 4 | 83 (43,5 %) | 29 (35,4 %) |
| Bet 2, 4 | 41 (21,5 %) | 17 (20,7 %) |
| Не виявлено | 3 (1,5 %) | 2 (2,4 %) |

За результатами досліджень виявлено: серед пацієнтів з позитивним SPT до берези, істинна сенсibilізація до *Betulacea* підтверджена у 147 (77 %) осіб. Серед пацієнтів з комбінованою/полівалентною

сенсibiliзацією – у 63 (76,9 %) осіб. Кількість пацієнтів з виявленими лише мінорними компонентами в обох групах була подібною і в середньому склала 21,1 %. У 5 (1,8 %) осіб на тлі позитивних SPT жодних компонентів не виявлено.

Пацієнтам обох груп – 210 (74,7 %) з істинною сенсibiliзацією до *Betulacea* запропоновано АІТ сумішшю «Весняні Дерева» (Diater Laboratorios, Іспанія). Особливістю даної вакцини є її комбінований склад, що містить у рівній кількості алергени порядку *Fagales* (*Alnus glutinosa* – 25,00 %; *Corylus avellana* – 25,00 %; *Betula verrucosa* – 25,00 %) і родини *Oleaceae* (*Fraxinus excelsior* – 25,00 %). Вакцина стандартизована за активністю НЕР, контрольована на наявність натуральних мажорних компонентів і використовується для сублінгвального введення у формі спрею по одному вприскуванню на день. Вакцини представлені ініціальним флаконом С з вмістом 1/5 концентрації підтримуючої дози та двома флаконами D, які містять підтримуючу дозу.

На сьогоднішній день, відсутня доказова база щодо маркерів оцінки ефективності АІТ. Згідно міжнародних рекомендацій, визначення ефективності специфічної терапії виконується за допомогою 5-бальної візуальної аналогової шкали (VAS). У дослідженні порівнювались результати VAS до проведення АІТ, після першого та другого років терапії (табл. 2). Відповідно до результатів SPT, 210 пацієнтів з істинною сенсibiliзацією до *Betulacea* були поділили на дві групи: 1 група (147 осіб) – моновалентна сенсibiliзація до берези + наявність *Bet v 1* чи *Bet v 1, 2, 4* і 2 група (63 особи) – полівалентна сенсibiliзація до берези і ясеня + наявність *Bet v 1* чи *Bet v 1, 2, 4*.

Як показали результати досліджень: до початку лікування у пацієнтів відмічались клінічні симптоми, що характерні для даної патології. На тлі проведеної АІТ виявлено достовірне зменшення вираженості симптоматики в обох групах дослідження ($p < 0,05$). Зокрема, після 1 року лікування позитивний ефект спостерігався у 83,1 % осіб: у 80,6 % – у групі з моної у 85,6 % – з полівалентною сенсibiliзацією. З табл. 2 видно, що хоча достовірне зменшення клінічної

симптоматики було у двох групах, однак такі більшою мірою виражене у групі з полівалентною сенсibiliзацією. Із перелічених симптомів найдовше утримувався свербіж у порожнині носа (піднебінні), хоча також спостерігалась тенденція до зменшення цього показника в обох групах. Цікаво, що саме серед цих пацієнтів були особи з ОАС на свіжі фрукти і овочі. Відповідно, їм було рекомендовано утриматись від вживання цих продуктів у сирому виді принаймні на період АІТ. По два пацієнта з кожної групи (1,9 %) утримались від подальшого лікування через особисті причини і вибули з дослідження.

Через 2 роки лікування позитивний клінічний ефект спостерігався у 94,1 % пацієнтів, причому без суттєвої різниці в обох групах: 93,8 % – 1 група і 94,4 % – 2 група. Всі пацієнти відмітили значне покращення якості життя.

Таким чином, проведення АІТ комбінованою вакциною суміші «Весняні Дерева» (Diater Laboratorios, Іспанія) впродовж 2-х років мало позитивний ефект у пацієнтів як із моносенсibiliзацією до *Betulacea*, так і з полісенсibiliзацією до *Betulacea* та *Oleaceae*. Всім пацієнтам запропоновано продовжити терапію ще на 1 рік для закріплення позитивного ефекту від АІТ.

6. Обговорення результатів дослідження

За даними літератури близько 100 видів квітучих (*Angiospermae*) і нектитучих (*Gymnospermae*) дерев можуть викликати специфічну сенсibiliзацію у схильних осіб [24]. Існує таксономічний зв'язок між близькородними видами дерев залежно від наявності в них гомологічних молекул, які не виявляються в інших неспоріднених видах дерев. Профіль сенсibiliзації пацієнтів залежить від локальної експозиції пилків, пов'язаної з поширенням дерев у конкретних географічних умовах. Оскільки на території Львівської області найбільше поширені дерева порядку *Fagales* (alder, beech, birch, hazelnut, oak) для пацієнтів, що приймали участь у дослідженні, важливою є діагностика молекул родини PR-10 (гомологи *Bet v 1*), які є мажорними алергенами *Fagales*, зокрема родини *Betulacea* і часто асоційовані з ОАС.

Таблиця 2

Оцінка ефективності АІТ за шкалою VAS

| Ознака | 1 група (n=147) | | | 2 група (n=63) | | |
|---------------------------------------|-----------------|------------------------|-------------------------|----------------|------------------------|-------------------------|
| | До лікування | Після 1 року лікування | Після 2 років лікування | До лікування | Після 1 року лікування | Після 2 років лікування |
| Утруднене носове дихання | 4,21±0,36 | 2,34±0,17* | 0,94±0,01*^ | 4,28±0,91 | 1,45±0,09* | 0,55±0,02*^ |
| Ринорея | 4,76±0,27 | 2,12±0,11* | 0,85±0,02*^ | 4,80±1,01 | 1,06±0,08* | 0,68±0,03*^ |
| Чханья | 3,24±0,16 | 0,65±0,03* | 0,3±0,01*^ | 3,22±0,07 | 0,25±0,02* | 0,10±0,01*^ |
| набряк | 2,45±0,17 | 1,87±0,06* | 0,45±0,05*^ | 2,52±0,06 | 0,32±0,03* | 0,30±0,04* |
| Свербіж у порожнині носа (піднебінні) | 1,65±0,09 | 1,45±0,17 | 0,95±0,04*^ | 1,65±0,20 | 1,30±0,11 | 0,87±0,08*^ |
| Якість життя | 3,35±0,08 | 1,15±0,08* | 0,4±0,01*^ | 3,45±0,09 | 1,35±0,08* | 0,20±0,01*^ |

Примітки: * – $p < 0,05$ – порівняння з групою до лікування; ^ – $p < 0,05$ – порівняння між групами 1 і 2 років лікування

Однак, за даними Департаменту лісового господарства Львівщини частою домішкою у складі мішаних і чорновільхових лісів є ясен, загальна площа його насаджень у Львівській області становила 3515 га (2014 рік). Загалом насадження ясеня на території України займають площу понад 153,8 тис. га і найбільш поширені на територіях Вінницької (понад 14 тис. га), Сумської (12,8 тис. га), Луганської (12,3 тис. га), Кіровоградської (11,9 тис. га) та Черкаської (11,5 тис. га) областей [27]. З таксономічної точки зору ясен відноситься до порядку *Lamiales*, родини *Oleaceae*. Всі дерева цієї родини мають гомологи Ole e 1 – глікозильовані протеїни, гліканові залишки яких і забезпечують алергічні властивості [28].

У науковій літературі повідомляється, що серед пацієнтів з пилковою алергією – мешканців околиць Страсбурга (Німеччина) пилок ясеня складав 4 % загальної сенсibilізації [18]. Висновком цих досліджень було те, що важливість пилку ясеня як причини сенсibilізації була недооцінена і, в першу чергу, через нашарування періодів полінації з березою. На сході Австрії, серед 5416 пацієнтів сенсibilізованих до різноманітного пилку, приблизно у 17,6 % виявлені позитивні шкірні тести до ясеня [29]. У Кордобі (Іспанія) проводили SPT екстрактом пилку ясеня 1500 пацієнтам з пилковою алергією і в 59 % осіб вони були позитивними, причому у 8 % була моносенсibilізація [30].

Враховуючи поширення ясеня у Львівській області, особливості нашарування сезонів пилкування *Betulaceae* та *Oleaceae*, а також відношення мажорних алергенів цих видів дерев до різних таксономічних груп, проведено SPT окремо екстрактами алергенів берези і ясеня. Зауважимо, що попередні результати SPT, виконані екстрактом «Суміш дерев», який містив в однаковій кількості алергени *Betulaceae* і *Oleaceae* були позитивними у 98,3 % пацієнтів.

За результатами SPT отримали 2,8 % осіб – моносенсibilізованих до ясеня, а відтак – гомологами Ole e 1! Відповідно, для групи цих пацієнтів необхідно проведення АІТ моновакциною до ясеня. Хоча, низка авторів стверджує, що АІТ з Ole e 1 здатна допомогти у лікуванні пацієнтів з алергією на європейський ясен.

За даними SPT також отримано 29,1 % пацієнтів з полівалентною сенсibilізацією (ясен+береза). Можна припустити, що виявлена порівняно висока (31,9 %) сенсibilізація до ясеня пояснюється як наявністю мажорних компонентів ясеня, так і паналергенів чи мінорних компонентів Ole e 9, Ole e 12, що також наявні в даних екстрактах (*Betulaceae* та *Oleaceae*) і мають перехресні властивості. Цікавим поясненням високої сенсibilізації ясенем може бути ще один факт. На підставі детальних анамнестичних даних вдалося виявити, що 23 особи з позитивними SPT на екстракт ясеня впродовж кількох років на сезонних сільськогосподарських роботах в Італії, Греції, Іспанії, Португалії, де поширені оливкові дерева. Пацієнти відзначали, що саме в цих регіонах вони

особливо відчували загострення симптоматики. Відтак, можна зробити припущення, що на тлі первинної сенсibilізації Ole e 1 та іншими компонентами *Oleaceae*, пацієнти прореагували на екстракт ясеня. На жаль, визначення мажорної молекули ясеня – Fga e 1 чи його гомолога – Ole e 1 не проводилось через місцеві умови.

Таким чином, отримавши пацієнтів із сенсibilізацією до дерев різних таксономічних груп, постала необхідність виконання компонентних досліджень і в першу чергу – для вибору ефективної АІТ.

Як показали результати молекулярних досліджень – істинна алергія до пилку берези виявлена порівну як у пацієнтів з моно- (77,0 %), так і з полівалентною сенсibilізацією (76,9 %). Кількість пацієнтів з наявністю лише мінорних компонентів була також подібною в обох групах і становила в середньому 21,1 %. Врахувавши клініко-анамнестичні особливості цих осіб, що вказували на тривале утримання симптоматики (до вересня–жовтня) чи цілорічно, зроблено припущення, що вочевидь має місце сенсibilізація іншими аероалергенами (пилку трав, бур'янів, кліщів домашнього пилу, цвілевих грибків тощо). Відтак, наявність мінорних компонентів вказувала лише на перехресну реактивність з іншими аероалергенами. Дані пацієнти потребували більш детального збору анамнезу і виконання додаткових досліджень, в т. ч. компонентних.

Базуючись на результати SPT, які вказували на високу поширеність сенсibilізації до ясеня (31,9 %) і, відповідно, наявність цих дерев на території Львівської області, а також на результати компонентної діагностики і виявлення у 77 % осіб істинної алергії до берези, постало питання підбору вакцини для АІТ, яка б містила компоненти *Betulaceae* та *Oleaceae*.

Відтак, для проведення АІТ підібрано комбіновану вакцину – суміш «Весняні Древа» (Diater Laboratorios, Іспанія). Вакцина містила суміш алергенів *Betulaceae* та *Oleaceae*.

Оцінка ефективності терапії за шкалою VAS показала, що вже після 1 року лікування спостерігався позитивний клінічний ефект в обох групах хворих. Однак, у пацієнтів з моносенсibilізацією до берези позитивний ефект був менше виражений, а в 19,4 % осіб симптоми утримувались. Очевидно, мала місце реакція на алергени ясеня через комбінований склад вакцини. Зауважимо також, що пацієнти з проявами OAS продовжували відчувати відповідну симптоматику. Їм було рекомендовано дієту з вилученням свіжих фруктів та овочів. Через 2 роки лікування стан пацієнтів, в т. ч. першої групи значно покращився. Лише 5,9 % осіб відмітили незначну симптоматику ранньою весною у вигляді закладеності носа, свербіжу у носовій порожнині і очах, а в сонячні дні – чхання. Дані пацієнти також відмітили, що симптоми утримувались від 6 до 14 днів і цей термін був коротшим, ніж у минулі роки.

Отриманий позитивний ефект після 2 років проведеної терапії комбінованою вакциною суміш «Весняні дерева» (Diater Laboratorios, Іспанія) дозволив запропонувати пацієнтам продовжити специфічну терапію ще на 1 рік для досягнення стійкого ефекту і тривалої ремісії.

7. Висновки

1. Сенсibilізаційний профіль у пацієнтів Львівської області був наступним: 68,1 % – сенсibilізовані лише алергенами пилку дерев порядку *Fagales*; 2,8 % –

лише алергенами родини *Oleaceae*; 23,9 % – полівалентна сенсibilізація весняними деревами.

2. Істинна сенсibilізація алергенами пилку *Betulaceae* становила 77 %.

3. Сенсibilізація ясенем у пацієнтів Львівщини є поширеною і за даними SPT склала 31,9 %.

4. Рекомендовано у рутинну SPT-діагностику включати обов'язкове дослідження на ясен.

5. SLIT комбінованою вакциною «Весняні дерева» у пацієнтів з сенсibilізацією до *Betulaceae* та *Oleaceae* демонструє безпеку та високу ефективність.

Література

1. Songnuan, W. Wind-pollination and the roles of pollen allergenic proteins [Text] / W. Songnuan // Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology. – 2013. – Vol. 31. – P. 261–270.
2. Шарікадзе, О. В. Ефективність сучасної алергодіагностики та алергенспецифічної імунотерапії у дітей [Текст] / О. В. Шарікадзе // Астма та алергія. – 2016. – № 2. – С. 39–44.
3. D'Amato, G. Allergenic pollen and pollen allergy in Europe [Text] / G. D'Amato, L. Cecchi, S. Bonini, C. Nunes, I. Annesi-Maesano, H. Behrendt et. al. // Allergy. – 2007. – Vol. 62, Issue 9. – P. 976–990. doi: 10.1111/j.1398-9995.2007.01393.x
4. Vorobets, N. M. Children sensitization to pollens in Lviv region during 2012–2013 [Text] / N. M. Vorobets, K. V. Voloshchuk, S. Z. Novykevich, L. V. Besh // Visnik problem biologii i medicine. – 2016. – Vol. 2, Issue 3. – P. 119–122.
5. Лакида, П. І. Фітомаса березових лісостанів Українського Полісся [Текст]: монографія / П. І. Лакида, Л. М. Матушевич. – К.: ННЦ «Інститут аграрної економіки», 2006. – 228 с.
6. Kalinovych, N. Corylus and Alnus pollen concentration in air of Lviv (Western Ukraine) [Text] / N. Kalinovych, K. Voloshchuk, N. Vorobets // Acta Agrobotanica. – 2016. – Vol. 69, Issue 2. – P. 1680–1688. doi: 10.5586/aa.1680
7. Asam, C. Tree pollen allergens-an update from a molecular perspective [Text] / C. Asam, H. Hofer, M. Wolf, L. Aglas, M. Wallner // Allergy. – 2015. – Vol. 70, Issue 10. – P. 1201–1211. doi: 10.1111/all.12696
8. Mandal, J. Clinical and immunobiochemical characterization of airborne *Peltophorum pterocarpum* (yellow gulmohar tree) pollen: a dominant avenue tree of India [Text] / J. Mandal, I. Roy, S. Gupta-Bhattacharya // Annals of Allergy, Asthma & Immunology. – 2011. – Vol. 106, Issue 5. – P. 412–420. doi: 10.1016/j.anai.2011.01.002
9. Fernandes, H. Structural and functional aspects of PR-10 proteins [Text] / H. Fernandes, K. Michalska, M. Sikorski, M. Jaskolski // FEBS Journal. – 2013. – Vol. 280, Issue 5. – P. 1169–1199. doi: 10.1111/febs.12114
10. Villalta, D. Is the detection of IgE to multiple Bet v 1-homologous food allergens by means of allergen microarray clinically useful? [Text] / D. Villalta, R. Asero // Journal of Allergy and Clinical Immunology. – 2010. – Vol. 125, Issue 5. – P. 1158–1161. doi: 10.1016/j.jaci.2010.01.043
11. Piotrowska, K. The influence of meteorological conditions on the start of the hazel (*Corylus L.*) pollen season in Lublin, 2001–2009 [Text] / K. Piotrowska, B. M. Kaszewski // Acta Agrobotanica. – 2009. – Vol. 62, Issue 2. – P. 59–66. doi: 10.5586/aa.2009.027
12. Jantunen, J. Allergy symptoms in relation to alder and birch pollen concentrations in Finland [Text] / J. Jantunen, K. Saarinen, A. Rantio-Lehtimäki // Aerobiologia. – 2011. – Vol. 28, Issue 2. – P. 169–176. doi: 10.1007/s10453-011-9221-3
13. Buters, J. T. M. The allergen Bet v 1 in fractions of ambient air deviates from birch pollen counts [Text] / J. T. M. Buters, I. Weichenmeier, S. Ochs, G. Pusch, W. Kreyling, A. J. F. Boere et. al. // Allergy. – 2010. – Vol. 65, Issue 7. – P. 850–858. doi: 10.1111/j.1398-9995.2009.02286.x
14. Van Hoffen, E. Effect of birch pollen-specific immunotherapy on birch pollen-related hazelnut allergy [Text] / E. Van Hoffen, K. A. B. M. Peeters, R. J. J. van Neerven, C. W. H. van der Tas, L. Zuidmeer, A. G. van Ieperen-van Dijk et. al. // Journal of Allergy and Clinical Immunology. – 2011. – Vol. 127, Issue 1. – P. 100–101. doi: 10.1016/j.jaci.2010.08.021
15. Canonica, G. W. Minimal persistent inflammation in allergic rhinitis: implications for current treatment strategies [Text] / G. W. Canonica, E. Compalati // Clinical & Experimental Immunology. – 2009. – Vol. 158, Issue 3. – P. 260–271. doi: 10.1111/j.1365-2249.2009.04017.x
16. Saarinen, K. Birch Pollen Honey for Birch Pollen Allergy – A Randomized Controlled Pilot Study [Text] / K. Saarinen, J. Jantunen, T. Haahtela // International Archives of Allergy and Immunology. – 2011. – Vol. 155, Issue 2. – P. 160–166. doi: 10.1159/000319821
17. Jantunen, J. Intrusion of airborne pollen through open windows and doors [Text] / J. Jantunen, K. Saarinen // Aerobiologia. – 2009. – Vol. 25, Issue 3. – P. 193–201. doi: 10.1007/s10453-009-9124-8
18. Barderas, R. Cloning, expression, and clinical significance of the major allergen from ash pollen, Fra e 1 [Text] / R. Barderas, A. Purohit, I. Papanikolaou, R. Rodriguez, G. Pauli, M. Villalba // Journal of Allergy and Clinical Immunology. – 2005. – Vol. 115, Issue 2. – P. 351–357. doi: 10.1016/j.jaci.2004.10.001
19. Seutter von Loetzen, C. Secret of the major birch pollen allergen Bet v 1: identification of the physiological ligand [Text] / C. Seutter von Loetzen, T. Hoffmann, M. J. Hartl, K. Schweimer, W. Schwab, P. Rosch, O. Hartl-Spiegelhauer // Biochemical Journal. – 2014. – Vol. 457, Issue 3. – P. 379–390. doi: 10.1042/bj20130413

20. Swoboda, I. Tree pollen allergens [Text] / I. Swoboda, T. Twaroch, R. Valenta, M. Grote // Clin Allergy Immunol. – 2008. – Vol. 21. – P. 87–105.
21. Karamloo, F. Molecular cloning and characterization of a birch pollen minor allergen, Bet v 5, belonging to a family of isoflavone reductase-related proteins [Text] / F. Karamloo, N. Schmitz, S. Scheurer, K. Foetisch, A. Hoffmann, D. Haustein, S. Vieths // Journal of Allergy and Clinical Immunology. – 1999. – Vol. 104, Issue 5. – P. 991–999. doi: 10.1016/s0091-6749(99)70080-1
22. Blomme, K. Prevalence of Allergic Sensitization versus Allergic Rhinitis Symptoms in an Unselected Population [Text] / K. Blomme, P. Tomassen, H. Lapeere, W. Huvenne, M. Bonny, F. Acke et. al. // International Archives of Allergy and Immunology. – 2013. – Vol. 160, Issue 2. – P. 200–207. doi: 10.1159/000339853
23. D'Amato, G. Allergenic pollen and pollen allergy in Europe [Text] / G. D'Amato, L. Cecchi, S. Bonini, C. Nunes, I. Annesi-Maesano, H. Behrendt et. al. // Allergy. – 2007. – Vol. 62, Issue 9. – P. 976–990. doi: 10.1111/j.1398-9995.2007.01393.x
24. Asam, C. Tree pollen allergens-an update from a molecular perspective [Text] / C. Asam, H. Hofer, M. Wolf, L. Aglas, M. Wallner // Allergy. – 2015. – Vol. 70, Issue 10. – P. 1201–1211. doi: 10.1111/all.12696
25. Bousquet, J. Practical guide to skin prick tests in allergy to aeroallergens [Text] / J. Bousquet, L. Heinzerling, C. Bachert, N. G. Papadopoulos, P. J. Bousquet, P. G. Burney et. al. // Allergy. – 2012. – Vol. 67, Issue 1. – P. 18–24. doi: 10.1111/j.1398-9995.2011.02728.x
26. Canonica, G. A WAO – ARIA – GA²LEN consensus document on molecular-based allergy diagnostics [Text] / G. Canonica, I. J. Ansotegui, R. Pawankar, P. Schmid-Grendelmeier, M. van Hage et. al. // World Allergy Organization Journal. – 2013. – Vol. 6, Issue 1. – P. 1–17. doi: 10.1186/1939-4551-6-17
27. Мацях, І. П. Всихання ясеня звичайного (*Fraxinus excelsior* L.) на заході України [Текст] / Мацях, І. П., Крамарець, В. О. // Науковий вісник НЛТУ України. – 2014. – Т. 24, № 7. – С. 67–73.
28. Лакида, П. І. Фітомаса лісів України [Текст]: монографія / П. І. Лакида. – Тернопіль: Збруч, 2002. – 256 с.
29. Letran, A. Measurement of IgE to pollen allergen components is helpful in selecting patients for immunotherapy [Text] / A. Letran, M. Espinazo, F. Moreno // Annals of Allergy, Asthma & Immunology. – 2013. – Vol. 111, Issue 4. – P. 295–297. doi: 10.1016/j.anai.2013.07.005
30. Sastre, J. How molecular diagnosis can change allergen-specific immunotherapy prescription in a complex pollen area [Text] / J. Sastre, M. E. Landivar, M. Ruiz-Garcia, M. V. Andregnette-Rosigno, I. Mahillo // Allergy. – 2012. – Vol. 67, Issue 5. – P. 709–711. doi: 10.1111/j.1398-9995.2012.02808.x

Дата надходження рукопису 03.05.2017

Зубченко Світлана Олександрівна, кандидат медичних наук, асистент, кафедра клінічної імунології та алергології, Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, вул. Пекарська, 69, м. Львів, Україна, 79010
E-mail: svitlana_zu@meta.ua

Чоп'як Валентина Володимирівна, доктор медичних наук, професор, кафедра клінічної імунології та алергології, Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, вул. Пекарська, 69, м. Львів, Україна, 79010
E-mail: chopryakv@ukr.net

Юр'єв Сергій Дмитрович, віце-президент, Українська школа молекулярної алергології та імунології, вул. Тверська, 2, м. Київ, Україна, 03150
E-mail: s.yuriev@gmail.com

Губська Олена Юрійвна, доктор медичних наук, професор, кафедра терапії, інфекційних хвороб та дерматовенерології, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, бул. Т. Шевченка, 13, м. Київ, Україна, 01601
E-mail: gubskao@gmail.com

Маруняк Степан Романович, інтерн, кафедра анестезіології та інтенсивної терапії, Національна медична академія післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика, вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, Україна, 04112
E-mail: maruniak.stepan@gmail.com