

Диагностика фенотипов аллергического ринита

И.Н. Щурок, Д.К. Новиков

Витебский государственный медицинский университет, Витебск, Беларусь

Diagnosis of allergic rhinitis phenotypes

I.N. Shchurok, D.K. Novikau

Vitebsk State Medical University, Vitebsk, Belarus

Аннотация

Цель: разработать способ диагностики нейтрофильного, базофильного и эозинофильного фенотипов аллергического ринита путем проведения провокационного назального теста с низкой дозой аллергена и определением прироста уровней триптазы и миелопероксидазы и эозинофильного катионного протеина в назальном лаваже.

Материалы и методы: у 30 пациентов с аллергическим ринитом и 20 здоровых добровольцев до и через 30 минут после провокационной назальной пробы с аллергеном клеща *Dermatophagoides pt.* определяли результат путем оценки выброса триптазы из тучных клеток и базофилов миелопероксидазы из нейтрофилов, а также эозинофильного катионного протеина из эозинофилов в назальном лаваже.

Результаты: Провокационная проба с минимально подобранной концентрацией аллергена не вызвала развитие клинической симптоматики, но позволила верифицировать реакцию слизистой оболочки носа на поступление аллергена. После провокационной пробы у 27 (90%) пациентов с аллергическим ринитом выявлен достоверный прирост уровня триптазы через 30 мин ($p=0,043$) в отличие от здоровых добровольцев. Диагностический критерий прироста уровня триптазы в назальном лаваже после провокационной назальной пробы у пациентов с аллергическим ринитом составил 7,8 пг/мл (по данным ROC-анализа). После проведения провокационного назального теста выявлено, что у 53% пациентов с аллергическим ринитом происходил достоверный прирост (свыше 16%) миелопероксидазной активности в назальном лаваже ($p=0,03$). У 23 (76,6%) пациентов с аллергическим ринитом выявлен положительный прирост уровня эозинофильного катионного белка. До провокации уровень составил 829,9 [673,3;986,6] пг/мл, а через 30 минут после был 1080,9 [896,6;1265,3] пг/мл, $p=0,001$. Выявленная корреляция между уровнем IgE и приростом уровня триптазы и миелопероксидазы в назальном лаваже подтверждает участие базофилов и нейтрофилов в аллергических реакциях. Уровень эозинофилии в мазках отпечатках наиболее коррелировал с уровнем эозинофильного катионного белка ($R=0,62$).

Summary

Aim of study: to develop and describe a method for diagnosing neutrophilic, basophilic and eosinophilic phenotypes of allergic rhinitis (AR) by conducting a nasal provocative test (NPT) with a low dose of allergen and determining the increase in tryptase, myeloperoxidase (MPO) and eosinophilic cationic protein (ECP) levels in nasal lavage.

Materials and methods: in 30 patients with allergic rhinitis and 20 healthy volunteers before and 30 minutes after the NPT with *Dermatophagoides pt.* determined the result by estimating the release of myeloperoxidase (MPO) from neutrophils, tryptase from mast cell and basophil, as well as eosinophilic cationic protein from eosinophils in nasal lavage.

Results: A provocative test with a minimally selected concentration of allergen did not cause the development of clinical symptoms, but allowed to verify the response of the nasal mucosa to an allergen intake. After a provocative test, 27 (90%) patients with allergic rhinitis showed a significant increase in tryptase level after 30 min ($p = 0.043$) in contrast to healthy volunteers. The diagnostic criterion for an increase in the level of tryptase in nasal lavage after a NPT in patients with allergic rhinitis was 7.8 pg/ml (according to ROC analysis). After the NPT, it was revealed that 53% of patients with allergic rhinitis experienced a significant increase (over 16%) of myeloperoxidase activity in nasal lavage ($p = 0.03$). In 23 (76.6%) patients with allergic rhinitis, a positive increase in the level of eosinophilic cationic protein was detected. Before provocation, the level was 829.9 [673.3; 986.6] pg/ml, and 30 minutes after it was 1080.9 [896.6; 1265.3] pg/ml, $p = 0.001$. The revealed correlation between the level of IgE and the increase in the level of tryptase and myeloperoxidase in nasal lavage confirms the involvement of basophils and neutrophils in allergic reactions. The level of eosinophilia in smears imprints most correlated with the level of eosinophilic cationic protein ($R=0.62$).

Conclusions: The developed nasal provocative test with the determination of biomarkers in nasal lavage is a method for diagnosing neutrophilic, basophilic and eosinophilic phenotypes of allergic rhinitis.

Выводы: разработанный провокационный назальный тест с определением биомаркеров в назальном лаваже выявляет нейтрофильный, базофильный, эозинофильный и смешанный фенотипы аллергического ринита.

Ключевые слова

Аллергический ринит, назальный провокационный тест, триптаза, миелопероксидаза (МРО), эозинофильный катионный протеин (ЕСР).

Введение

Диагноз аллергического ринита наиболее часто основывается на положительных кожных пробах с предполагаемым аллергеном и/или определении Ig E-антител, хотя результаты обоих методов не всегда коррелируют с его клинической картиной [1, 2, 3].

В настоящее время весьма актуальна концепция персонифицированной медицины, которая основана на определении фенотипа аллергического ринита. Локальное аллергическое воспаление обусловлено работой мукозального иммунитета в ответ на поступление причинно-значимого аллергена [4]. Все виды АР имеют общий этиологический фактор, а именно аллергическое воспаление, но разные клинические особенности. Аллергический ринит делят на несколько клинических видов: по временному фактору – интермиттирующий аллергический ринит, персистирующий ринит и профессиональный ринит. По этиопатогенетическому признаку выделяют фенотипы аллергический, инфекционный, лекарственно-индуцируемый и др. Наиболее известны следующие фенотипы: сезонный АР, Круглогодичный АР, локальный АР, инфекционный ринит, неаллергический ринит, пищевой ринит, профессиональный ринит и др. [1, 5]. В определении фенотипа АР важную роль играет клиническая картина. По симптомам различают больных с преобладанием чихания и ринореи – «чихальщиков» и больных с преобладанием затрудненного носового дыхания – «блокадников». Клинические типы АР могут встречаться в двух основных формах, первичной и вторичной в зависимости от местоположения начального взаимодействия антиген-антитело. При первичных формах АР начальная аллергическая реакция со всеми последующими стадиями происходит из-за прямого воздействия на слизистую оболочку носа внешнего аллергена и локализуется местно. В этих классических формах АР слизистая оболочка носа является основным местом аллергической реакции, а вместе с ней первичная

Keywords

Allergic rhinitis, nasal provocative test (NPT), triptase, myeloperoxidase (MPO), eosinophilic cationic protein (ECP).

ткань-мишень непосредственно участвует в аллергической реакции и проявляет характерные клинические симптомы. При вторичных формах АР первоначальная аллергическая реакция развивается в слизистой оболочке ротовой полости, вследствие воздействия внешнего аллергена и вызывает вторичную форму АР через различные механизмы и пути. В этом случае на слизистую оболочку носа влияют факторы, высвобождаемые и генерируемые аллергической реакцией в слизистой оболочке полости рта, и назальный ответ, демонстрирующий характерные клинические симптомы, может рассматриваться как следствие первичной аллергической реакции в ротовой полости [6, 7, 8].

Как в основных формах АР, так и во всех клинических типах могут быть задействованы различные механизмы гиперчувствительности, такие как немедленный тип (опосредованный IgE тип I), поздний (тип III) или замедленный (опосредованный клетками тип IV). Привлечение различных типов гиперчувствительности в АР приводит к развитию различных типов назального ответа, что позволяет говорить о разных фенотипах воспаления. Первичные формы АР могут быть продемонстрированы с помощью прямых провокационных назальных тестов с аллергенами, тогда как вторично индуцированные формы АР могут быть подтверждены только при провокационных оральных тестах с аллергенами в сочетании с регистрацией назальных признаков и симптомов.

Биомаркеры местного воспаления только недавно были рассмотрены [7] и имеется только ограниченная информация о специфике биомаркеров слизистой оболочки носа в исследованиях у пациентов с аллергическим ринитом и здоровыми участниками [8]. Провокационный тест с аллергенами проводился с использованием экстрактов аллергенов в нарастающих дозах, которые, как ожидается, приведут к соответствующей ответной реакции с клиникой аллергического ринита, что подтверждалось TNSS (то

есть, установка, которая не отражает воздействие в естественных условиях). Однако нет данных о специфичности биомаркеров слизистой оболочки носа после провокации низкими дозами аллергена близким естественным воздействиям у пациентов с аллергическим ринитом без индукции выраженной клинической картины.

Пациенты с аллергическим ринитом демонстрируют сопоставимое местное и системное участие эозинофилов в процессе, однако ринит часто имеет различные клинические картины. Мало известно о вкладе в процесс воспаления нейтрофилов при аллергическом рините. Необходимо изучение селективности высвобождения гранул из праймированных эозинофилов и нейтрофилов при аллергическом рините после воздействия аллергена. По-видимому разные клинические проявления обусловлены разнообразными вариантами дегрануляции эозинофилов и нейтрофилов.

При наличии на тучных клетках IgE-антител под влиянием аллергена выделяется много разных медиаторов: гистамин, триптаза, цитокины и др., которые стимулируют выделение слизи, вызывают отек сосудов, заложенность носа и зуд. В процессе участвуют другие лейкоциты, гранулоциты – нейтрофилы и эозинофилы, способные связывать своими Fc-рецепторами Fc-фрагменты иммуноглобулинов-антител. Поэтому лейкоциты этими антителами взаимодействуют с аллергенами [10]. При аллергии на нейтрофилах экспрессируются не только FcεRII, но и FcεRI [10, 11]. Поэтому связанные лейкоцитами IgE-антитела под влиянием аллергена вызывают дегрануляцию лейкоцитов, которые выделяют медиаторы и ферменты пероксидазы, эластазу и другие.

Триптаза – фермент, который высвобождается из тучных клеток вместе с гистамином и другими медиаторами аллергии. Тучные клетки присутствуют во всех тканях организма, особое их скопление отмечается в коже, слизистых оболочках кишечника и дыхательных путей. При дегрануляции тучных клеток, уровень фермента резко увеличивается в течение 15 минут, достигая своего максимума к 2 часам, далее постепенно снижается в течение нескольких дней. Учитывая, что гистамин быстро разрушается гистаминазой и N-метил-трансферазой, то более стабильным продуктом дегрануляции тучных клеток являются триптаза и простагландин PGD₂, которые и рекомендуется определять в качестве маркеров активации тучных клеток.

Привлечение различными тучноклеточными медиаторами, такими как ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-5, нейтрофильный хемотаксический фактор, ФАТ,

гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор других клеток воспаления, приводит к развитию персистирующей воспалительной реакции слизистой оболочки у больных с аллергопатологией, что типично и для ринита.

В нейтрофилах имеются первичные (азурофильные) и вторичные (специфические) гранулы. Первичные гранулы имеют миелопероксидазу (МПО), несколько протеаз, которые выделяются при их дегрануляции [12, 13]. Она служит маркером активации нейтрофилов [14]. В слюне присутствует миелопероксидаза нейтрофилов и лактопероксидаза слюнных желез. Увеличение суммарного уровня пероксидазной активности в ротовой жидкости обусловлено миелопероксидазой, а не лактопероксидазой [15]. В назальном лаваже пероксидазная активность обусловлена только миелопероксидазой.

Эозинофильный катионный белок (ЕСР, альтернативное название РНКазы 3) – это один из основных медиаторов эозинофилов, высвобождаемый из их гранул в ответ на взаимодействие аллергена и IgE-иммуноглобулина. Он представляет собой фермент, способный разрушать РНК (рибонуклеазу). Цитотоксичность ЕСР продемонстрирована в отношении эпителиальных, тучных, гладкомышечных клеток и фибробластов. Кроме того, ЕСР обладает иммуномодулирующими свойствами, так как воздействует на лимфоциты и стимулирует иммунный ответ Th2-типа. Особенно выражена роль ЕСР в развитии аллергических заболеваний (бронхиальной астмы, аллергического ринита, атопического дерматита, пищевой аллергии и др.). Данный белок рассматривается как маркер обострения аллергических заболеваний и может быть использован для оценки активности их обострения, а также для контроля за их лечением [17].

Так как при кожных пробах наблюдаются как ложноположительные, так и ложноотрицательные диагностики нередко необходимо выполнять провокационные назальные пробы. Они используются при расхождении анамнеза и данных кожных проб. При локальном аллергическом рините назальный тест является единственно значимым методом диагностики.

Провокационный назальный тест имеет значение при наличии объективных методов оценки результатов: риноманометрии и/или определении в назальном секрете медиаторов аллергии.

Гиперреактивность слизистой оболочки носа является общей характеристикой у пациентов, страдающих аллергическим и неаллергическим ринитом, она игнорируется во время изучения

истории болезни и недооценивается у большинства пациентов с ринитом и риносинуситом [12]. Только провокационный назальный тест с определением медиаторов аллергии сможет подтвердить аллергическую или неаллергическую природу гиперреактивности.

Определение содержания ключевых медиаторов является высокоэффективной методикой в определении лечебно-диагностической тактики у пациентов с АР и может быть рекомендована в качестве обязательного метода для определения фенотипа заболевания и мониторинга эффективности проводимого лечения.

Цель исследования – разработка способа диагностики нейтрофильного и базофильного, эозинофильного фенотипов гиперчувствительности при аллергических ринитах путем оценки выброса миелопероксидазы из нейтрофилов, эозинофильного катионного белка из эозинофилов, а также триптазы из тучных клеток и базофилов в назальном лаваже.

Материалы и методы исследования

Выполнено одноцентровое исследование в аллергологическом отделении УЗ «Витебская областная клиническая больница» и на кафедре клинической иммунологии и аллергологии с курсом ФПК и ПК УО «Витебский государственный медицинский университет».

Обследовано 28 пациентов с диагнозом аллергического ринита и 18 здоровых добровольцев без аллергопатологии на основании опросников (RQLQ). Диагноз заболевания верифицировался по данным аллергологического обследования и положительным кожным пробам с бытовыми аллергенами. Средний возраст пациентов с аллергическим ринитом составил 34 года, соотношение по полу было м/ж =9/19. Средний возраст

здоровых добровольцев составил 23 года распределение по полу м/ж=4/16 (таблица 1).

Критерии включения в опытную группу были некурящие пациенты с диагнозом АР в период ремиссии на основании анамнеза, объективного осмотра, клинической картины, положительного кожного тестирования с аллергеном клеща рода *Dermatophagoides pt.*, с индексом по назальным симптомам по шкале TNSS менее 3.

Критерии включения в контрольную группу: отсутствие в анамнезе аллергического ринита и отрицательного результата кожного тестирования. Критерии исключения: инфекции верхних дыхательных путей в течение 4 недель до исследования, структурные дефекты носа, полипы, синуситы, беременность, текущая иммунотерапия, наличие аллергии.

Обследуемые давали письменное согласие. Исследование было одобрено комитетом по этике Витебского медицинского университета и выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией. Влияние заболевания на качество жизни определяли по опроснику пациента с аллергическим ринитом (RQLQ), назальные симптомы по индексу назальных симптомов (опросник TNSS – Total Nasal Symptoms Score). Назальные симптомы (ринорея, чихание, заложенность носа и зуд в носу) были оценены до и через 30 минут после воздействия аллергена. Каждый симптом оценивали в баллах: 0 – отсутствие; 1 – легкий; 2 – умеренный; и 3 –тяжелый. Анализ данных TNSS определяли по 4 отдельным носовым симптомам. По результатам обследования пациенты были разделены на 2 группы: 18 «чихальщиков» и 12 «блокадников».

Показания к применению теста: наличие аллергических и неспецифических реакций на аллергены.

Таблица 1. Характеристика участников исследования

Показатели	Группы	
	Пациенты с аллергическим ринитом n=30	Здоровые добровольцы n=20
Возраст, г	34[31;40]	22[21;24]
Пол, м/ж	9/19	4/14
Внутрикожные пробы с аллергеном клеща <i>Dermatophagoides pt.</i> : положительные/отрицательные	28/0	0/18
Наличие IgE антител к аллергену клеща <i>Dermatophagoides pt.</i> в сыворотке крови,МЕ/л	62[52;73]	не опр.

Примечание: данные представлены как М[-ДИ;+ДИ].

Противопоказания: тест не имеет абсолютных противопоказаний. Относительные противопоказания: заболевания слизистой оболочки ротовой полости и ЛОР-органов.

Этапы выполнения провокационного теста:

1. Мазок из носа для выявления эозинофилии.
2. Сбор назального исходного лаважа.

Пациенты и здоровые за 12 часов до исследования не употребляли продукты, которые содержат кофеин, не злоупотребляли алкоголем, не применяли лекарственные средства обладающие противоаллергическим действием (антигистаминные 1 поколения 3 дня, 2 поколения в течении 7 дней, глюкокортикостероиды, антилейкотриеновые). Тестирование производилось натошак.

2.1. Сбор назального секрета осуществляли перед тестированием аллергеном и через 30 минут после. Назальные лаважи проводили инсуффляцией в носовые ходы 6 мл стерильного физиологического раствора, который был предварительно нагрет до комнатной температуры, с помощью шприца-распылителя. Всю промывную жидкость собирали с помощью назальной воронки. Обследуемые наклоняли голову вниз и вперед. Собранную жидкость собирали в микропробирки. Затем назальный лаваж при 8000 об/мин центрифугировали 10 минут и полученный супернатант фильтровали через нейлоновые синтетические фильтры (проба Н0).

3. Назальный провокационный тест выполнялся путем инстиляции аллергена клеща рода *Dermatophagoides pteronyssinus* («Биомед», Москва) в носовой ход с использованием интраназального дозированного распылителя. Доза составляла 10 PNU. Эту оптимальную минимальную дозу аллергена определяли путем предварительного тестирования 10 больных с аллергическим ринитом. Концентрация была такой, которая вызывала минимальную положительную реакцию при кожном алергометрическом тестировании (2-3 мм). Нарастивания дозы, до клинических проявлений как при классической технике выполнения провокационного назального теста не производилось.

4. Повторный сбор назального лаважа производили аналогичным образом через 30 минут после провокационного теста (проба Н1).

5. Определение биомаркеров-ферментов в назальном лаваже и слюне. В назальном лаваже после центрифугирования и фильтрации с помощью тест систем ELISA Kit определяли триптазу (Cat.No E-El-H1262, Elabscience Biotechnology Inc, USA), миелопероксидазе (Cat.No SEA601Hu, Cloud-Clone Corp, USA) и эозино-

фильный катионный белок (Cat. No. E-EL-H1379, Elabscience Biotechnology Inc, USA).

6. Учет результатов.

Статистическая обработка данных

Для результатов, не имевших нормального распределения, применяли непараметрический критерий Манна-Уитни (M-U). Статистическая обработка данных производилась с использованием программы Statistica 10. Результаты по назальному лаважу имели нормальное распределение. Поэтому применяли критерий Стьюдента (достоверность $p < 0,05$). Анализ корреляций между кожным тестированием и уровнями триптазы и миелопероксидазы проводили по Spearman.

Результаты и обсуждение

Был проведен назальный провокационный тест аллергеном клеща рода *Dermatophagoides pt.* пациентам с аллергическим ринитом, диагноз у которых был установлен на основании анамнеза, положительного кожного тестирования с аллергеном клеща *Dermatophagoides pt.*, наличие IgE антител к аллергену клеща *Dermatophagoides pt.* в сыворотке крови (табл. 1). Данный тест не вызвал обострения состояния, т.к. мы не увеличивали дозы аллергена, а использовали его минимальное количество – 10 PNU.

Уровень среднего показателя назальных симптомов по оценке шкалы TNSS у пациентов с AP до провокации составил 2 балла, что достоверно различается с аналогичным показателем у здоровых участников 0 баллов ($p < 0,05$). Эти различия сохранились после провокационного теста с аллергеном, т.к. минимальная провокация не вызывала новых клинических симптомов.

Однако минимальные дозы (10 PNU) аллергена стимулировали выделение ферментов в назальном секрете.

Уровень триптазы исходно до провокационной пробы в назальном лаваже у пациентов с аллергическим ринитом был 7,89 (7,86;8,05) пг/мл, что достоверно не отличалось от ее уровня у здоровых добровольцев – 7,82 (7,59;7,86) пг/мл, $p = 0,44$. Данные представлены как Me (LQ ;UQ), концентрация триптазы в пг/мл.

После провокационной пробы у 27(90%) пациентов с аллергическим ринитом выявлен достоверный прирост уровня триптазы через 30 мин ($p = 0,043$) в отличие от здоровых добровольцев. Уровень составлял 7,89 (7,86;8,05), а через 30 мин после провокации уровень был 8,08 (7,97;8,25) в пг/мл (рис. 1). Прироста триптазы у здоровых добровольцев не наблюдалось: в исходном лаваже

уровень был 7,82 (7,59;7,86) пг/мл, а в повторном 7,75 (7,58;7,91) (рис. 2).

По данным ROC-анализа определен диагностический критерий прироста уровня триптазы в назальном лаваже (рис. 3) после провокационной назальной пробы у пациентов с аллергическим ринитом, который составил 7,8 пг/мл (Se=100%; SP=73,7%; AUC=0,9; p<0,05).

Исходный уровень активности миелопероксидазы в назальном лаваже у пациентов с аллергическим ринитом составил $3,28 \pm 0,54$ пг/мл, а у здоровых он был достоверно ниже – $1,73 \pm 0,47$

пг/мл, (p=0,027). Повышение активности миелопероксидазы в назальном лаваже указывает на нейтрофильное воспаление слизистой оболочки, т.е. подтверждает ее гиперчувствительность [7]. После проведения провокационного назального теста выявлено, что у 53% пациентов с аллергическим ринитом происходил достоверный прирост (свыше 16%) миелопероксидазной активности в назальном лаваже (p=0,03). Средний уровень прироста миелопероксидазы в назальном лаваже у пациентов, ответивших на провокационный назальный тест с аллергеном, составил 25,8%.

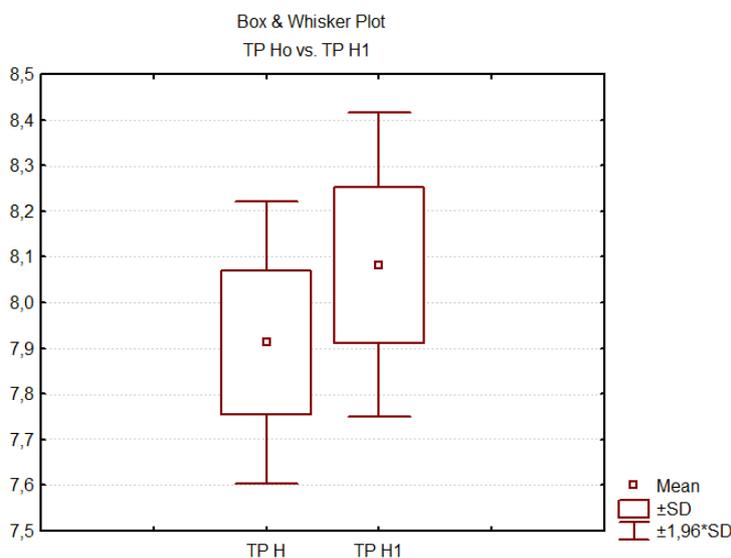


Рис. 1. Повышение уровня триптазы у пациентов с аллергическим ринитом в назальном лаваже через 30 минут после проведения провокационного назального теста (TP H0 – исходный уровень; TP H1 – после провокации).

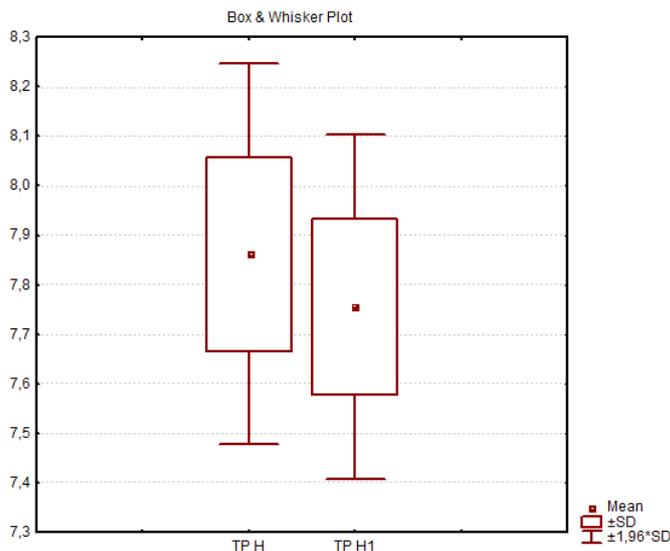


Рис. 2. Уровни триптазы у здоровых после повторного лаважа

У 16 (53%) пациентов с аллергическим ринитом выявлена эозинофилия в мазках отпечатках со слизистой оболочки носа ($p < 0,05$). У здоровых добровольцев ($n=20$) эозинофилии в мазках-отпечатках не было выявлено ($p > 0,05$). Выявлена корреляция прироста миелопероксидазы и эозинофилии ($R=0,36$; $p=0,001$), а также корреляция прироста уровня триптазы и эозинофилии ($R=0,4$; $p=0,001$)

Обнаружен исходно повышенный уровень эозинофильного катионного белка в назальном лаваже у пациентов с аллергическим ринитом в

сравнении со здоровыми добровольцами - 829,9 [673,3;986,6] и 390 [186,4;594,5] пг/мл соответственно ($p=0,018$). Этот повышенный уровень коррелировал с эозинофилией в мазках отпечатках ($R=0,62$; $p < 0,05$). После провокационного назального теста с аллергеном у 23 (76,6%) пациентов с аллергическим ринитом выявлен прирост уровня эозинофильного катионного белка. До провокации уровень составил 829,9 [673,3;986,6] пг/мл, а через 30 минут после был 1080,9 [896,6;1265,3] пг/мл, $p=0,0016$ (рис. 4). Достоверного увеличения уровня ЕСР у здоровых

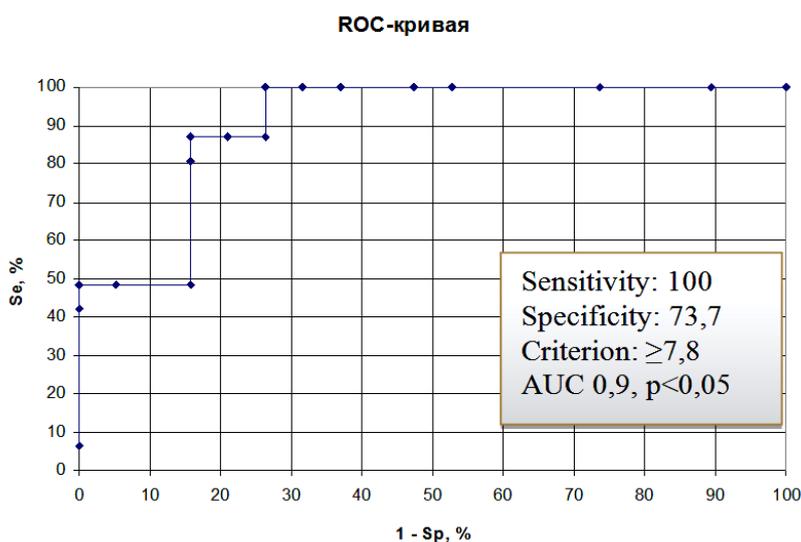


Рис. 3. Диагностический уровень триптазы в назальном лаваже после назальной провокационной пробы.

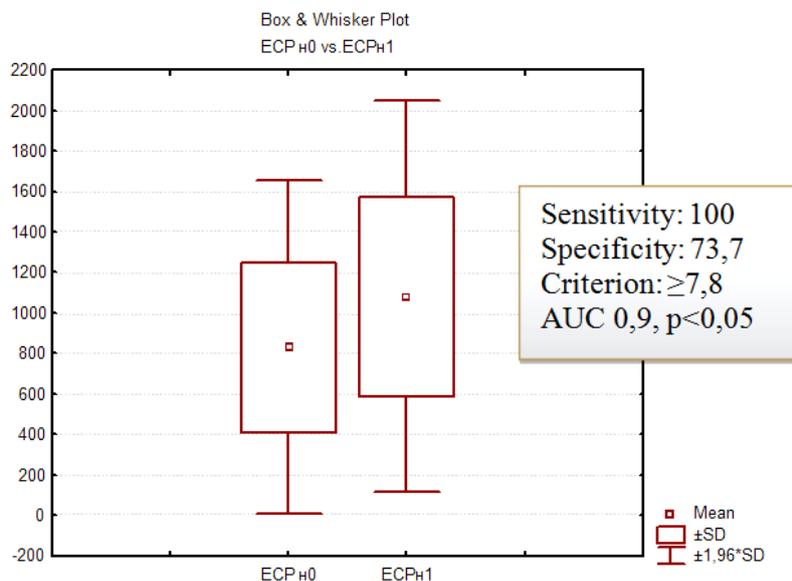


Рис. 4. Прирост ЕСР в назальном лаваже после назальной провокационной пробы.

добровольцев не наблюдалось, т.к. до провокации 390 [186,4;594,5] пг/мл и после провокации 389 [187,6;592,1] пг/мл, $p=0,6$.

Уровни миелопероксидазы и эозинофильного катионного белка в назальном лаваже были достоверно выше у пациентов с аллергическим ринитом, чем у здоровых до проведения провокационного назального теста. Повышение уровней триптазы, миелопероксидазы и эозинофильного катионного белка наблюдалось после теста с аллергеном.

Персистирующее аллергическое воспаление характеризуется инфильтрацией слизистой оболочки эозинофилами и нейтрофилами и выделением медиаторов воспаления [15].

Выявлена прямая умеренная корреляция между уровнем триптазы назального лаважа до провокации и уровнем специфического IgE к клещу *Dermatophagoides pt.* у пациентов с АР ($R=0,52$; $p=0,006$) и миелопероксидазы и результатами кожного тестирования ($R=0,46$, $p=0,01$).

Увеличение уровня триптазы в назальном лаваже после проведения провокационного назального теста является показателем роли тучных клеток, т.е. базофильного фенотипа ринита. Прирост уровня миелопероксидазы указывает на участие нейтрофилов и нейтрофильный фенотип. Повышение эозинофильного катионного белка демонстрирует эозинофильный фенотип. Наиболее часто встречается смешанный тип, который констатирует факт полиморфности воспаления. Данное исследование позволяет разделить пациентов на группы в зависимости от фенотипов аллергического ринита: «базофильный» – 9 пациентов, «нейтрофильный» – 5 пациентов, «эозинофильный» – 5 и «смешанный» у 18 пациентов.

Выводы

1. Обнаружена прямая корреляция между уровнем триптазы и миелопероксидазы в назальном лаваже до провокации, результатами

кожных проб и уровнем IgE к антигену клеща *Dermatophagoides pt.* у пациентов с АР.

2. Уровни миелопероксидазы и эозинофильного катионного белка в назальном лаваже достоверно отличались у пациентов с аллергическим ринитом и здоровых до проведения провокационного назального теста, что указывает на персистирующее воспаление слизистой оболочки у пациентов с аллергическим ринитом.
3. Увеличение уровня триптазы в назальном лаваже после теста с аллергеном служит показателем немедленных аллергических реакций тучных клеток и может быть объективным критерием для оценки аллергенспецифического провокационного теста и «базофильного» фенотипа.
4. Повышение уровня миелопероксидазы в назальном лаваже у пациентов с аллергическим ринитом после провокационного назального теста с аллергеном клеща *Dermatophagoides pteronyssinus* является критерием нейтрофильного воспаления слизистой. Оно подтверждает наличие гиперчувствительности слизистой оболочки и участие нейтрофилов в реакции на аллерген, т.е. развитие нейтрофильного фенотипа.
5. Оценка миелопероксидазной активности в назальном лаваже после провокационного назального теста у пациентов с АР является диагностическим критерием аллергического заболевания с нейтрофильной гиперчувствительностью.
6. Прирост уровня эозинофильного катионного белка, который секретируется активированными эозинофилами, может служить маркером активации и дегрануляции эозинофилов. Определение ЕСР в назальном лаваже после провокационного назального теста может быть использовано для оценки участия эозинофилов в аллергическом воспалении слизистой оболочки носа и для диагностики эозинофильного фенотипа.

Литература

1. Ильина Н.И., Курбачева О.М., Павлова К.С. и др. Федеральные клинические рекомендации. Аллергический ринит. Российский аллергологический журнал 2018; Т. 15, №4: 43-53.
2. Новиков П.Д. Иммуноаллергодиагностика. Витебск, 2006, 250 с.
3. Аллергология и иммунология. Национальное руководство. Краткое издание/ под ред. Р.М. Хаитова, Н.И. Ильиной. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012, 640 с.

4. Гусева Е.Д., Файзуллин Р.М. Особенности мукозального иммунитета у детей с аллергическим ринитом. Вестник оториноларингологии 2012; №6: 33-35.
5. Новиков Д.К. и др. Трансбуккальный метод диагностики аллергии по увеличению пероксидазной активности в слюне. Иммунопатология, аллергология, инфектология 2015; №4: 35-43.
6. Шурок И.Н. Повышение пероксидазной активности в носовом лаваже и слюне у пациентов с аллергическим

ринитом. Иммунопатология, аллергология, инфектология 2017; №2: 82-86.

7. Татаурщикова Н.С. Ключевые цитокины в клинико-иммунологической картине фенотипов аллергического ринита. Аллергология и иммунология 2018; Т. 19, №2: 96-98.

8. Новиков П.Д., Новикова Н.Д. Диагностика аллергии в реакции выброса миелопероксидазы под влиянием аллергена. Иммунопатология, аллергология, инфектология 2002; №1: 63-68.

9. Новиков Д.К., Новиков П.Д. Клиническая иммунопатология: руководство. М.: Мед. лит., 2009, 464 с.

10. Титова Н.Д. Применение реакции выброса миелопероксидазы гранулоцитами для диагностики аллергии к пищевым добавкам. Клиническая лабораторная диагностика 2011; №2: 42-45.

11. Van Gerven L, Steelant B, Hellings PW Nasal hyperreactivity in rhinitis: A diagnostic and therapeutic challenge. Allergy 2018; Sep 73(9).

12. Mary Kämpe, Ingrid Stolt, Maria Lampinen, Christer Janson, Gunnemar Stålenheim, and Marie Carlson. Patients with allergic rhinitis and allergic asthma share the same pattern of eosinophil and neutrophil degranulation after allergen challenge. Clinical and Molecular Allergy. 2011; 9: 3.

13. Carlson M, Håkansson L, Peterson C, Stålenheim G, Venge P. Secretion of granule proteins from eosinophils and neutrophils is increased in asthma. J Allergy Clin Immunol. 1991; 87: 27-33.

14. Карпук И.Ю., Новиков Д.К. Увеличение уровня миелопероксидазы в ротовой жидкости после орально-буккальной провокации с компонентами стоматологических материалов у пациентов с их непереносимостью. Российский иммунологический журнал 2017; №4: 647-654.

15. Bousquet J, Jacot W, Vignola AM, Bachert C, Van Cauwenberge P. Allergic rhinitis: A disease remodelling the upper airways. J Allergy Clin Immunol. 2004; 113: 43-49.

16. Klimek Rasp. Norm values for eosinophil cationic protein in nasal secretions: influence of specimen collection. Clinical & Experimental Allergy. 1999; 29(3): 367-374.

Сведения об авторе:

Щурок И.Н. - ассистент кафедры клинической иммунологии и аллергологии с курсом ФПК и ПК ВГМУ. 210023 г. Витебск, пр-т Фрунзе, 27. Тел. +375-29-969-48-59.
Новиков Д.К. - зав. кафедрой клинической иммунологии и аллергологии с курсом ФПК и ПК ВГМУ, д.м.н., профессор. 210023 г. Витебск, пр-т Фрунзе, 27.

Поступила 12.10.2018 г.