

Министерство здравоохранения
Донецкой Народной Республики
Государственная образовательная организация
высшего профессионального образования
«Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького»

На правах рукописи

Ткаченко Ксения Евгеньевна

**АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ И СЕНСИБИЛИЗАЦИЯ
К СОРТАМ ЯБЛОКА С ОЦЕНКОЙ ОТДЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ
У ЛИЦ С ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИЕЙ**

14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Донецк – 2019

Работа выполнена в Государственной образовательной организации высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», г. Донецк

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор
Прилуцкий Александр Сергеевич

Официальные оппоненты: **Белан Элеонора Борисовна**
доктор медицинских наук, профессор,
Федерального государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего
образования «Волгоградский государственный
медицинский университет» МЗ РФ, заведующая
кафедрой иммунологии и аллергологии

Провизион Людмила Николаевна
кандидат медицинских наук, доцент,
Государственное учреждение Луганской
Народной Республики «Луганский
государственный медицинский университет им.
Святителя Луки» МЗ ЛНР, доцент кафедры
дерматовенерологии, психиатрии и наркологии

Ведущая организация: **Федеральное государственное автономное
образовательное учреждение высшего
образования «Крымский федеральный
университет имени В.И. Вернадского»,
структурное подразделение – Медицинская
академия имени С.И. Георгиевского**

Защита состоится «20» сентября 2019 года в 14.00 часов на заседании диссертационного совета Д 01.011.03 при Государственной образовательной организации высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет имени М.Горького» по адресу: г. Донецк, ул. Полоцкая, 2а, Республиканский онкологический центр им. проф. Г.В.Бондаря.
Тел. (062) 332-70-35, e-mail: spec-sovet-01-011-03@dnmu.ru

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке организации по адресу:
г. Донецк, пр. Ильича, 16; dnmu.ru

Автореферат разослан « ___ » _____ 2019 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета Д 01.011.03

С.Э. Золотухин

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Работы последних лет показывают, что пищевая аллергия регистрируется у миллионов людей (более 1-2% мировой популяции), принимая характер пандемии XXI века (Sicherer S. et al., 2014). Продукты растительного происхождения наиболее распространены среди прочих причин пищевой аллергии у детей. В нашем обществе яблоко принято относить к гипоаллергенным продуктам. Так, его часто включают в рацион детского питания. Яблоко является одним из первых и основных прикормов. Кроме того, следует упомянуть о широком спектре полезных свойств данного продукта. Так, согласно ряду клинических, *in vivo* и *in vitro* исследований, употребление яблок может уменьшить риск развития различных хронических заболеваний посредством задействования многих механизмов, в том числе антиоксидантного, антипролиферативного и прочих (Hyson D., 2011). Следует, однако, отметить, что исследованиями показана способность различных фруктов семейства Розоцветных довольно часто вызывать аллергические реакции, при этом на одном из первых мест находится именно яблоко. По данным последних публикаций, аллергия к фруктам встречается у 6,6% взрослых и 11,5% детей в возрасте до 6-ти лет, среди которых у 8,5% регистрируется аллергия к яблоку (Kiewning D. et al., 2014). Имеются также документальные сведения, подтверждающие, что аллергии к яблоку подвержено до 2% населения Европы (Kootstra H. S. et al., 2007; Bokszczanin K. L. et al., 2012).

Вышеуказанные результаты говорят о возможности, при введении в рацион пациентов яблок, довольно частого возникновения аллергических реакций. Вместе с тем, учитывая такой спектр положительных для человеческого здоровья качеств данного фрукта и его высокую востребованность в нашем обществе, становится понятным, что назначение гипоаллергенной диеты, исключающей из рациона питания яблоки, должно основываться исключительно на результатах достоверной диагностики специфической аллергии.

Степень разработанности темы

В настоящее время работы, посвященные изучению частоты сенсибилизации к аллергенам яблока в Донецкой Народной Республике, Украине, России и других странах постсоветского пространства, отсутствуют. Подобные работы в мире единичны (Odongo L. et al., 2015; Mahesh P.A. et al., 2016). Никогда в мире не проводились исследования особенностей сенсибилизации к отдельным сортам яблока, употребляемым населением Донбасса, России и Украины и др. Практически не изучались связи показателей специфической сенсибилизации и уровней цитокинов. Нет работ, характеризующих наличие и ассоциации специфических IgE к различным сортам яблока и интерлейкина-4, интерлейкина-5, общего иммуноглобулина E, а также прочих показателей иммунитета. Нет или единичны работы, посвященные изучению частоты сенсибилизации к яблоку в зависимости от возраста, других особенностей анамнеза жизни и развития детей и взрослых (Kiewning D. et al., 2014), знание которых могло бы позволить выбрать

оптимальную диагностическую и лечебно-профилактическую тактику относительно данной патологии.

Связь работы с научными программами, планами, темами

Работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательской работы кафедры клинической иммунологии, аллергологии и эндокринологии Государственной образовательной организации высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького» «Особенности изменений иммунитета и аллергической реактивности у жителей Донецкого региона» (шифр работы: УН 16.03.23). Диссертант выполняла фрагмент научно-исследовательской работы кафедры, посвященный изучению распространенности и особенностей клинических проявлений аллергических реакций, сенсибилизации к антигенам яблока, в том числе к различным его сортам, а также их связи с уровнями интерлейкина-4 (IL-4), интерлейкина-5 (IL-5), общего иммуноглобулина Е (общий IgE) у лиц с пищевой аллергией (атопическим дерматитом и др.).

Цель исследования: улучшение диагностики специфической аллергии и сенсибилизации, а также профилактики аллергических реакций на яблоко, в том числе на различные его сорта, употребляемые населением Донбасса, у лиц с пищевой аллергией (ПА) и atopическим дерматитом (АД), повышение эффективности терапии.

Для реализации поставленной цели были сформулированы следующие **задачи:**

1. Охарактеризовать частоту и клинические особенности аллергических реакций на яблоко у жителей Донбасса.
2. Изучить частоту специфической сенсибилизации к аллергенам яблока, в том числе к отдельным его сортам.
3. Изучить уровни специфической сенсибилизации к аллергенам яблока, в том числе к отдельным его сортам, установить возможные коррелятивные связи данных показателей.
4. Выявить особенности уровней общего IgE, IL-4, IL-5 у лиц с ПА, сенсибилизированных к аллергенам яблока, концентрацию и коррелятивные связи данных показателей, в том числе в зависимости от содержания специфических IgE антител к яблоку.
5. Выявить особенности показателей общего и специфических IgE к яблоку, IL-4, IL-5 у лиц с пищевой аллергией, страдающих АД, в зависимости от степени тяжести заболевания, установить возможные коррелятивные связи.
6. Оценить эффективность индивидуальной диетотерапии, основанной на результатах определения специфической сенсибилизации, у лиц с ПА, страдающих АД.
7. Оценить динамику уровней IL-4 в сыворотке крови у пациентов с ПА, страдающих АД, в процессе индивидуальной диетотерапии.

Объект исследования: аллергические реакции и сенсibilизация к антигенам яблока у лиц с пищевой аллергией и атопическим дерматитом.

Предмет исследования: частота и клинические особенности аллергических реакций на яблоко, уровни специфических иммуноглобулинов E (sIgE) к антигенам яблока, в том числе к отдельным его сортам (Антоновка, Айдаред, Лиголь, Джонатан, Симиренко, Голден, Чемпион, Снежный кальвиль); взаимосвязь специфической сенсibilизации с показателями общего IgE, IL-4, IL-5; эффективность индивидуальной диетотерапии, основанной на результатах исследования специфической сенсibilизации, у больных с ПА и АД.

Научная новизна исследования

Впервые был проведен анализ частоты и клинических особенностей аллергических реакций на яблоко в Донбассе у лиц, страдающих ПА. Впервые описаны особенности частоты и интенсивности специфической сенсibilизации к антигенам яблока в Донбассе у лиц, страдающих ПА. Впервые в мире проведен сравнительный анализ особенностей сенсibilизации к отдельным сортам яблока (Антоновка, Айдаред, Лиголь, Джонатан, Симиренко, Голден, Чемпион, Снежный кальвиль) у лиц, страдающих ПА. Впервые определены возрастные особенности специфической сенсibilизации к антигенам яблока, в том числе к отдельным его сортам. Установлены особенности уровней общего IgE, а также показателей IL-4, IL-5 у лиц с ПА, в том числе сенсibilизированных к аллергенам яблока. Впервые установлены коррелятивные связи данных показателей, в том числе в зависимости от содержания специфических IgE антител к антигенам яблока и отдельным его сортам. Впервые показаны многообразные коррелятивные связи уровней цитокинов (IL-4, IL-5), показателей общего и специфических иммуноглобулинов E к антигенам яблока с тяжестью клинических проявлений атопического дерматита (индекс SCORAD). Показана эффективность индивидуальной гипоаллергенной диеты, основанной на показателях специфической IgE сенсibilизации к отдельным сортам яблока и другим аллергенам, у лиц с ПА и АД.

Теоретическая и практическая значимость работы

На основании полученных данных подтверждены связи продукции общего IgE и специфических IgE с выработкой интерлейкинов-4,5. Эти данные обосновывают значимость данных цитокинов в обеспечении продукции общего и специфических IgE к различным сортам яблока. Объективно доказана необходимость тестирования специфических IgE антител к отдельным сортам яблока, широко используемых в Донбассе, в сравнении с аналогичными показателями к общим антигенам яблока. Установлены особенности сенсibilизации к различным сортам яблока, широко используемым в Донбассе, России, Белоруссии и Украине. Все вышеуказанное позволило улучшить диагностику специфической сенсibilизации и профилактики аллергических реакций на различные сорта яблока, избежать до 30% ложноотрицательных и более 70% ложноположительных реакций, что в комплексе обусловило

увеличение эффективности лечения лиц с АД и ПА, притом, что устойчивая ремиссия заболевания была достигнута у 23% лиц только использованием индивидуально подобранной диетотерапии. Назначение индивидуально подобранной диеты с исключением сортов яблока, к которым была зарегистрирована сенсibilизация, обусловило достоверное снижение тяжести АД с увеличением длительности клинической ремиссии и снижением частоты применения топических глюкокортикостероидов и антигистаминных препаратов.

Материалы диссертационной работы внедрены в практику Донецкого клинического территориального медицинского объединения МЗ ДНР (акт внедрения от 11.02.2019 г.), Детского клинического центра г. Макеевки (акт внедрения от 27.02.2019 г.), Коммунального учреждения «Городская детская клиническая больница №1 г. Донецка» (акт внедрения от 15.04.2019 г.), используются в учебном процессе кафедры клинической иммунологии, аллергологии и эндокринологии ГОО ВПО ДОННМУ ИМ.М.ГОРЬКОГО.

Личный вклад соискателя

Диссертация является самостоятельным научным трудом соискателя. Автором под руководством научного руководителя определены цель и задачи исследования, самостоятельно проведен патентный поиск и анализ научной литературы по данной теме. Автором лично проведен сбор, изучение, анализ и обобщение полученных данных. Тематический подбор больных и клинические исследования проведены на базе Донецкого клинического территориального медицинского объединения (г. Донецк) и Детского клинического центра г. Макеевки, где больные находились на амбулаторном лечении. Диссертантом самостоятельно проводился сбор и подготовка материала для лабораторных исследований. Автором лично проведены клинические исследования, клинико-эпидемиологические и клинико-иммунологические сопоставления у больных с ПА и АД. Соискателем самостоятельно разработано и проведено лечение больных с ПА и АД с включением в традиционную терапию индивидуально подобранной гипоаллергенной диеты. Автором проведен статистический анализ полученных данных, написаны все разделы диссертации, сформулированы ее основные положения, практические рекомендации и выводы. В работах, выполненных в соавторстве, реализованы идеи соискателя. В процессе выполнения работы не использованы идеи и разработки соавторов.

Методология и методы исследования

При проведении работы для характеристики изучаемой группы больных использованы клинические методы; лабораторно-диагностические – для оценки особенностей специфической сенсibilизации и показателей общего IgE, интерлейкинов-4,5 у пациентов с ПА и АД; статистические – для обработки полученных данных.

На первом этапе работы было отобрано 318 больных (211 детей и 97 лиц взрослого возраста) с пищевой аллергией. Иммуноферментным методом исследовались концентрации общего IgE, специфических IgE к антигенам 8-ми сортов яблока (Антоновка, Айдаред, Лиголь, Джонатан, Симиренко, Голден,

Чемпион, Снежный кальвиль), общему антигену яблока, IL-4, IL-5. Тест-системы для иммуноферментного анализа разработаны ООО «Укрмед-Дон» (г. Донецк) совместно с сотрудниками кафедры клинической иммунологии, аллергологии и эндокринологии ГОУ ВПО ДОННМУ ИМ.М.ГОРЬКОГО, прошли регистрацию и были разрешены для использования, как в научных исследованиях, так и в практическом здравоохранении. Сравнительный анализ показал их высокую чувствительность и специфичность (Прилуцкий и др., 2014).

Далее было проведено анкетирование 137 больных на предмет связи аллергических реакций с конкретным продуктом питания, в случае указания пациентом в качестве причинно-значимого аллергена яблока, заполнялся детальный опросник, направленный на выявление клинико-anamnestических особенностей аллергических реакций на данный плод.

В последующем было отобрано 84 пациента с атопическим дерматитом, которым наряду с традиционной терапией была назначена индивидуальная гипоаллергенная диета, основанная на результатах исследования специфической сенсибилизации к различным сортам яблока и другим аллергенам. В ходе динамического наблюдения и лечения пациентов при первичном осмотре, а также через 3 и 6 месяцев проводилась оценка тяжести атопического дерматита с использованием индекса SCORAD, учетом продолжительности среднемесячной ремиссии заболевания, среднемесячной продолжительности использования топических глюкокортикостероидов (ТГКС) и антигистаминных препаратов (АГП), а также уровней IL-4 повторно через 3 месяца от начала лечения.

На этапе математической обработки количественных признаков осуществлялась оценка вариационных рядов на нормальность распределения результатов. При этом использовался критерий χ^2 , а при выборке небольшого объема (менее 30) – тест Шапиро-Уилка. Учитывая непараметрический характер распределения данных, в дальнейшем использовались непараметрические методы статистического анализа.

Статистическую обработку полученных материалов проводили с использованием статистической программы «MedStat», а также программного обеспечения «Microsoft Excel for Windows 2010». Все статистические расчеты проводились отдельно для пациентов детского и взрослого возраста, а также в объединенной группе больных, включавшей все возрастные категории.

Для представления количественных признаков использованы показатели медианы, 25% и 75% квартилей, минимума, максимума, ошибки медианы и 95% доверительного интервала (ДИ) уровней исследуемых показателей. Удельный вес различных показателей в работе приведен в виде относительной частоты P (в %) и стандартной ее ошибке $\pm m\%$ (Ланг Т.А., 2011).

Для оценки различий центральных тенденций двух независимых выборок использовался W-критерий Вилкоксона. Для сравнения двух связанных выборок использовался T-критерий Вилкоксона. Для проведения множественных сравнений уровней исследуемых показателей был произведен однофакторный ранговый анализ Крускала-Уоллиса, а также использован критерий Данна. Сравнение доли признака для двух групп осуществлялось при помощи углового преобразования Фишера с учетом поправки Йейтса. Множественные сравнения

частоты регистрации признака выполнялись с использованием критерия χ^2 , а также процедуры Мараскуило-Ляха-Гурьянова. При проведении корреляционного анализа использовался коэффициент ранговой корреляции Кендалла. Нулевую гипотезу отвергали при уровне значимости $p < 0,05$.

Положения, выносимые на защиту

Установлено, что частота возникновения аллергических реакций на яблоко среди лиц различного возраста, страдающих ПА, и у лиц с АД отмечается соответственно в $8,76 \pm 2,42\%$ и $8,33 \pm 3,02\%$, причем у всех 7 больных детского возраста отмечены реакции в виде обострений АД, тогда как во взрослом возрасте реакции на яблоко отмечались в виде острой крапивницы (1), ангиотека (1), орального аллергического синдрома (2 человека), кашлевого синдрома (1). В последних двух случаях (у одного из лиц с ОАС) вышеуказанные симптомы сочетались с гастроинтестинальными нарушениями.

Уровни сенсибилизации к различным сортам яблока, выше ($p < 0,01$) среди сортов, относящихся к группе со смешанной красной окраской (Джонатан, Айдаред, Чемпион, Лиголь) по сравнению с сортами без покровной окраски (Антоновка, Смиренко, Снежный кальвиль, Голден), а также выше ($p < 0,01$) к сорту Голден по сравнению с другими сортами без покровной окраски (Антоновка, Смиренко, Снежный кальвиль) как у детей, так и в общей группе обследованных, а также у взрослых с уменьшением различий ($p < 0,05$) между sIgE к сортам Голден и Антоновка; Голден и Снежный кальвиль и отсутствием их при сравнении sIgE у Голден и Смиренко. Выявлены достоверные корреляционные связи между исследованными сортами яблока во всех группах, с большей частотой регистрации коэффициентов Кендалла 0,7-0,9 ($p < 0,001$) у детей и среди всех обследованных между сортами яблока, имеющими высокую сенсибилизирующую активность.

Регистрация сенсибилизации к различным сортам яблока, существенно превышает частоту клинически зарегистрированных аллергических реакций к яблоку ($p < 0,001$), с наибольшей частотой регистрации sIgE хотя бы к одному из сортов яблока со смешанной красной окраской у детей ($p = 0,043$), взрослых ($p < 0,001$) и в общей группе обследованных лиц ($p < 0,001$) по сравнению с аналогичным показателем у сортов без покровной окраски, и достоверным ($p < 0,05 - 0,001$) превышением удельного веса сенсибилизированных лиц к ряду сортов яблока со смешанной красной окраской у детей и в общей группе обследованных.

Тестирование sIgE к 8 наиболее широко используемым сортам яблока позволяет избежать у 78% обследованных лиц ложноположительных результатов исследования, в связи с отсутствием сенсибилизации как минимум к одному из вышеуказанных сортов (в сравнении с sIgE антителами к общему антигену яблока), и в 30% - ложноотрицательных результатов, и обеспечить в обоих случаях введение в рацион тех сортов яблока, к которым нет повышенной чувствительности.

У больных с пищевой аллергией выявлены достоверно более высокие концентрации показателей общего IgE, IL-4, IL-5 ($p < 0,01$) по сравнению со

здоровыми лицами; положительные корреляционные зависимости между уровнями общего IgE, IL-4, IL-5 и sIgE к различным сортам яблока ($p < 0,05-0,01$), с определением, как правило, более сильных связей интерлейкинов-4 и 5 и общего IgE, чем между sIgE и другими исследованными маркерами.

Установлено, что уровни общего IgE, IL-5 у обследованных с тяжелым атопическим дерматитом существенно выше ($p = 0,04$ и $p = 0,014$ соответственно) аналогичных показателей в группе лиц, имеющих более легкое течение заболевания (концентрация IL-4 имела тенденцию, близкую к статистически значимой – $p = 0,053$), при наличии достоверных положительных корреляций между индексами SCORAD и интерлейкином-4 ($p < 0,01$), интерлейкином-5 ($p = 0,02$), общим ($p < 0,01$) и sIgE ($p < 0,05-0,01$), причем более сильные и стабильные связи сенсибилизации с интенсивностью проявлений АД выявлялись для сортов яблока, имеющих смешанную красную окраску ($p \leq 0,01$).

Назначение индивидуально подобранной диеты с исключением сортов яблока, к которым была зарегистрирована сенсибилизация, обусловило через 3 месяца снижение ($p < 0,001$) индексов SCORAD с увеличением ($p < 0,001$) длительности клинической ремиссии и снижением частоты применения ТГКС ($p < 0,001$), с сохранением клинического улучшения через 6 месяцев наблюдения ($p < 0,001$), уменьшением использования всех анализируемых лекарственных препаратов, в том числе и антигистаминных ($p = 0,049$).

Показано, что наряду с клинической эффективностью и снижением потребности в медикаментозном лечении, включение индивидуальной диетотерапии в комплексное лечение атопического дерматита сопровождалось достоверным снижением уровней интерлейкина-4 ($p = 0,001$).

Степень достоверности и апробации результатов

Достоверность результатов, изложенных в диссертационной работе, обусловлена достаточным объемом репрезентативного клинического материала, использованием современных средств и методов исследований, адекватных целям и задачам работы, выбором современных методов статистического анализа полученных данных.

Положения, изложенные в диссертации, базируются на полученных данных и соответствуют материалу, представленному в публикациях.

Апробация работы состоялась 29.03.2019 г. на межкафедральном заседании кафедры клинической иммунологии, аллергологии и эндокринологии и кафедры дерматовенерологии и косметологии ФИПО Государственной образовательной организации высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького».

Основные положения диссертационной работы докладывались и обсуждались на: научно-практической конференции с международным участием «Сучасна діагностика, лікування та профілактика імунозалежних та алергологічних захворювань» (г. Киев, 2014 г.), 76-м Международном медицинском конгрессе молодых ученых «Актуальные проблемы клинической, экспериментальной, профилактической медицины, стоматологии и фармации» (г. Донецк, 2014 г.), 77-м Международном медицинском конгрессе молодых ученых,

посвященном 85-летию ДонНМУ «Актуальные проблемы теоретической и клинической медицины» (г. Донецк, 2015 г.), 4-м Европейском Иммунологическом Конгрессе (Вена, 2015 г.), XV Всероссийском научном Форуме с международным участием имени академика В.И. Иоффе «Дни иммунологии в Санкт-Петербурге» (г. Санкт-Петербург, 2015 г.), 78-м Международном медицинском конгрессе молодых ученых «Актуальные проблемы теоретической и клинической медицины» (г. Донецк, 2016 г.), 79-м Международном медицинском конгрессе молодых ученых «Актуальные проблемы теоретической и клинической медицины», (г. Донецк, 2017 г.), XVI Всероссийском научном Форуме с международным участием имени академика В.И. Иоффе «Дни иммунологии в Санкт-Петербурге» (г. Санкт-Петербург, 2017 г.), Международном медицинском форуме Донбасса «Наука побеждать болезнь» (г. Донецк, 2017 г.), Всероссийской научно-практической конференции «Клиническая иммунология и аллергология – практическому здравоохранению» (г. Москва, 2018 г.), 80-м Международном медицинском конгрессе молодых ученых «Актуальные проблемы теоретической и клинической медицины», (г. Донецк, 2018 г.), Международном медицинском форуме Донбасса «Наука побеждать болезнь» (г. Донецк, 2018 г.), IV Всероссийском Съезде АДАИР и педиатров, работающих с детьми, страдающими аллергическими заболеваниями (г. Москва, 2018 г.).

Публикации

Результаты диссертационной работы полностью изложены в 27 печатных работах, из них 11 статей – в изданиях, рекомендованных ВАК МОН ДНР.

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа изложена на русском языке на 191 странице компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, 6 разделов собственных исследований, анализа и обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы. Работа иллюстрирована 93 таблицами на 37 страницах и 6 рисунками на 2 страницах. Список использованной литературы содержит 239 научных публикаций, из них 19 изложены кириллицей, 220 – латиницей, и занимает 26 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

В исследование вошло 318 пациентов с пищевой аллергией. Данная группа больных включала 221 пациента детского возраста ($69,5 \pm 2,6\%$), средний возраст которых составил $3,0 \pm 0,4$ лет и 97 ($30,5 \pm 2,6\%$) пациентов взрослого возраста, средний возраст которых составил $34 \pm 1,9$ лет. Мужчин было 155 ($48,7 \pm 2,8\%$), женщин – 163, что составило $51,3 \pm 2,8\%$. Контрольная группа составила 86 человек, в том числе 62 пациента детского возраста, средний возраст которых составил $3,0 \pm 0,5$ лет, и 24 пациента взрослого возраста, средний возраст которых составил $29,0 \pm 4,8$ лет. Лиц мужского пола было 43 ($50,0 \pm 5,4\%$), женского пола – 43, что также составило $50,0 \pm 5,4\%$.

В данной группе больных проведено определение уровней общего IgE, IL-4, IL-5, а также sIgE к различным сортам яблока в сыворотке крови. В соответствии с международными стандартами все исследованные сорта яблока были поделены на две категории: группа сортов со смешанной красной окраской (Айдаред, Джонатан, Лиголь, Чемпион) и группа сортов без покровной окраски (Антоновка, Симиренко, Голден, Снежный кальвиль). Также выполнено определение sIgE к суммарному антигену 8-ми исследованных сортов яблока, т.н. общему антигену яблока.

Проведен корреляционный анализ, при этом расчет коэффициентов корреляции выполнен для показателей общего IgE, IL-4, IL-5, уровней специфических IgE к яблокам сортов различного окраса, а также индивидуального количества сортов без покровной окраски и со смешанной красной окраской, к которым выявлена сенсibilизация.

У 215 больных (146 детей и 69 взрослых) рассчитаны средние уровни специфических IgE, а также частоты сенсibilизации к каждому отдельному сорту яблока и к общему антигену яблока. Проведены множественные сравнения уровней сенсibilизации к различным сортам яблока, а также корреляционный анализ данных показателей. Произведен подсчет количества сортов без покровной окраски и со смешанной красной окраской, к которым выявлена сенсibilизация. Выполнены множественные сравнения частот выявления сенсibilизации к различному количеству сортов. Выполнены сравнения частот сенсibilизации к сортам яблока без покровной окраски и со смешанной красной окраской. Проведены множественные сравнения частот сенсibilизации к каждому отдельному сорту яблока.

Углубленное анкетирование было проведено у 137 пациентов. Анкетирование включало вопросы о наличии причинно-следственной связи между развитием каких-либо аллергических реакций и употреблением в пищу определенных продуктов питания, времени возникновения реакций, их кратности, возможном развитии толерантности к продукту. В случае указания пациентом или его родителями в качестве причинно-значимого аллергена яблока, данному больному предлагался расширенный вариант опросника. На основании данных опроса проведена оценка частоты встречаемости, описаны клинические формы аллергии на яблоко.

Из числа проанкетированных больных было отобрано 84 пациента с подтвержденным диагнозом атопического дерматита. Диагноз атопического дерматита был выставлен на основании критериев Ханифина-Райка. За данной группой больных было установлено динамическое наблюдение. На основании связи обострений заболевания с отдельными аллергенами, и результатов проведенного лабораторного обследования каждому пациенту была подобрана (в составе комплексной медикаментозной терапии) индивидуальная диета. При этом в первую очередь устанавливался перечень конкретных сортов яблока и других продуктов, которые пациент может использовать в своем рационе питания. Базовая терапия атопического дерматита проводилась согласно международным рекомендациям по лечению атопического дерматита и протоколов Донецкой Народной Республики.

На каждого пациента был заполнен опросник при первичном обращении, а также спустя 3 и 6 месяцев. Анкетирование включало подсчет индекса тяжести атопического дерматита SCORAD, вопросы о соблюдении или не соблюдении общей гипоаллергенной или индивидуально подобранной нами диеты, особенностях медикаментозного лечения дерматита, количестве дней ремиссии АД за определенный промежуток времени. При оценке медикаментозной антиаллергической терапии использование препаратов (ТГКС и АГП) оценивалось с учетом возрастной дозировки, кратности приема их в сутки и продолжительности их применения (за указанный промежуток времени).

Оценка эффективности индивидуально подобранной диеты в комплексном лечении АД проводилась через 3 и 6 месяцев от включения рекомендованной индивидуальной диеты в комплексную терапию АД. У 34 больных через 3 месяца наблюдений повторно выполнена оценка уровня IL-4 в сыворотке крови. Проведено статистическое сравнение полученных данных по отношению к показателям у больных до рекомендованного лечения. Также в данной группе лиц проведен корреляционный анализ, рассчитаны коэффициенты корреляции индексов SCORAD с уровнями общего IgE, sIgE антител к антигенам различных сортов яблока, IL-4, IL-5. На основании разницы данных, полученных при первичном обращении и через 3 месяца лечения, рассчитаны показатели Δ SCORAD и Δ IL-4. Рассчитаны коэффициенты корреляции для показателей SCORAD при первичном обращении, SCORAD через 3 месяца наблюдений, Δ SCORAD, IL-4 при первичном обращении, IL-4 через 3 месяца наблюдений, Δ IL-4.

Результаты исследований и их обсуждение

Проведенный анализ показал, что среди 137 лиц с ПА, проанкетированных на предмет аллергических реакций алиментарного генеза, частота аллергии на яблоко составляет $8,76 \pm 2,42\%$. Среди всех проанкетированных пациентов у 84 ($61,31 \pm 4,16\%$) был выставлен диагноз атопического дерматита. При подсчете частоты аллергических реакций на яблоко среди пациентов, страдающих атопическим дерматитом, данный показатель составил $8,33 \pm 3,02\%$.

Полученные данные показали существенное разнообразие клинических форм аллергических реакций на яблоко среди выявленных нами больных. Из 12 пациентов острая крапивница зафиксирована у одной больной ($8,33\%$), также выявлен один случай ангиоотека ($8,33\%$). Оральный аллергический синдром отмечался у двух больных ($16,66\%$), при этом у одной из них в сочетании с гастроинтестинальными симптомами (абдоминальные боли, тошнота). Также выявлен один случай сочетания кашлевого синдрома ($8,33\%$) с гастроинтестинальными явлениями (тошнота, рвота). То есть жалобы со стороны желудочно-кишечного тракта отмечены всего у 2-х больных ($16,66\%$). Все вышеописанные реакции были зафиксированы у лиц взрослого возраста. Кроме того, отмечено, что все данные больные были женского пола. Важно указать, что две пациентки с наиболее тяжелыми системными реакциями на яблоко (крапивницей и ангиоотеком) страдали исключительно пищевой аллергией. У 3-х других взрослых больных имелся сопутствующий поллиноз. Все аллергические

реакции, связанные с приемом яблока, у детей выражались в обострениях атопического дерматита от легкой до средней степени тяжести. Среди 7-ми лиц детского возраста у 4-х также имелась сопутствующая пыльцевая аллергия. Кроме того, у трех детей была выявлена сенсibilизация к клещам домашней пыли.

Важно указать, что абсолютное большинство больных отмечали 100% аллергический вызов, связанный с употреблением в пищу яблока. Только у двух детей был отмечен дозозависимый эффект. Обострения атопического дерматита у данных пациентов наблюдались соответственно в 50% и 90% случаев употребления в пищу яблока.

В подавляющем большинстве случаев обследованные нами пациенты имели диагностически значимые показатели специфических IgE к отдельным сортам яблока, несмотря на довольно длительное время, прошедшее с момента последнего употребления в пищу и регистрации последних реакций. С другой стороны, у одного пациента сенсibilизации выявлено не было. Также у него была отмечена развившаяся толерантность к употреблению яблока на момент обследования.

Установлено, что частота регистрации диагностически значимых уровней IgE к антигенам хотя бы одного сорта яблока среди лиц с пищевой аллергией составляет $42,33 \pm 3,37\%$ ($40,41 \pm 4,06\%$ для лиц детского возраста и $47,06 \pm 6,01\%$ для взрослых).

Было выявлено, что уровни сенсibilизации к различным сортам яблока, выше ($p < 0,01$) среди сортов, относящихся к группе со смешанной красной окраской (Джонатан, Айдаред, Чемпион, Лиголь) по сравнению с сортами без покровной окраски (Антоновка, Смиринко, Снежный кальвиль, Голден), как у детей и взрослых, так и в общей группе обследованных лиц. Концентрация sIgE также была выше ($p < 0,01$) к антигенам сорта Голден по сравнению с другими сортами без покровной окраски (Антоновка, Смиринко, Снежный кальвиль) у детей и в общей группе обследованных. Достоверность различий была меньшей ($p < 0,05$) у взрослых при сравнении sIgE между сортами Голден и Антоновка; Голден и Снежный кальвиль и отсутствовала при сравнении sIgE к антигенам яблок Голден и Смиринко. Следует отдельно указать, что сорт Голден по частоте регистрации сенсibilизации в группах всех обследованных нами больных занимая “промежуточное” положение между сортами со смешанной красной окраской и оставшимися сортами без покровной окраски, достоверно не отличался по данному показателю ни от первых, ни от вторых.

Также показано, что в группе лиц детского возраста частота сенсibilизации к антигенам яблок Антоновка и Смиринко достоверно ниже, чем к антигенам яблок сортов Чемпион, Лиголь и Айдаред ($p < 0,05$), а к яблокам сорта Снежный кальвиль достоверно ниже, чем к антигенам яблок сортов Чемпион и Айдаред ($p < 0,05$). Проведение вышеуказанной статистической обработки среди взрослых лиц не выявило статистически значимых различий, вероятнее всего, в связи с относительной малочисленностью исследованной группы. Вместе с тем, необходимо отметить, что частоты сенсibilизации в этой группе к сортам со смешанной красной окраской в 2-4 раза превышали частоты сенсibilизации к сортам без покровной окраски.

Немаловажным является факт выявления множественных корреляционных связей ($p < 0,01$) уровней сенсibilизации к различным сортам яблока, при этом коэффициент корреляции Кендалла варьировал в большинстве случаев от 0,5 до 0,7. Наибольшая сила связи (0,7-0,9) чаще всего наблюдалась между сортами с примерно равной, наибольшей частотой сенсibilизации. Проведение дополнительной статистической обработки с помощью углового преобразования Фишера с двусторонней критической областью и поправкой Йейтса среди детей и всех обследованных лиц показало, что частота регистрации сильных связей существенно выше ($p < 0,001$) среди четырех сортов со смешанной красной окраской (Айдаред, Джонатан, Чемпион, Лиголь), а именно 6 из 6 возможных, в сравнении с аналогичными показателями между другими сортами (соответственно 1 и 2 связи из 22).

Следует отметить также важный выявленный факт необходимости детекции аллергии не к общему антигену яблока, а к конкретным, используемым нашими жителями, сортам. С одной стороны, у 30,34% лиц, у которых тестирование к общему антигену яблока не выявило сенсibilизации, имелись диагностические титры sIgE хотя бы к одному конкретному из исследуемых сортов. С другой стороны, у подавляющего большинства лиц (78,38%), у которых тестирование с общим антигеном яблока показало наличие сенсibilизации, было выявлено отсутствие таковой хотя бы к одному из сортов. В соответствии с чем, у данных пациентов сорта яблок, к которым не были выявлены диагностически значимые уровни sIgE, из рациона не исключались.

Анализ концентраций интерлейкинов-4,5 в сыворотке крови пациентов, страдающих пищевой аллергией и отмечающих обострения атопического дерматита, связанные с приемом пищи, показал у лиц детского возраста, взрослых, а также в общей группе больных АД значительное увеличение их в сыворотке крови по сравнению со здоровыми лицами ($p < 0,01$). Аналогичные результаты были получены относительно содержания общего IgE в сыворотке крови обследованных больных. Во всех возрастных категориях, а также в объединенной группе пациентов регистрировались достоверно ($p < 0,01$) более высокие уровни общего IgE.

Проведенный корреляционный анализ показал наличие многообразных положительных корреляционных зависимостей между концентрациями исследуемых показателей, как среди детей, так и среди лиц взрослого возраста. Наиболее стабильные связи были зафиксированы между показателями интерлейкинов-4,5 и концентрациями общего иммуноглобулина E. Так коэффициенты ранговой корреляции Кендалла при расчете ассоциаций вышеуказанных цитокинов и общего IgE колебались в диапазоне от 0,298 до 0,398 при значимости связи $p < 0,01$. Следует отметить, что в одном случае, в группе лиц взрослого возраста, при анализе пар концентраций интерлейкина-5 и общего IgE, ассоциация выявлена не была. Вместе с тем это, возможно, было обусловлено сравнительно низким числом исследований (всего 59). Следует отметить, что расчетами также были установлены прямые корреляционные зависимости ($p < 0,01$) между показателями IL-4 и IL-5, как в группе лиц детского возраста, так и среди взрослых. Отдельно следует подчеркнуть стабильно высокий уровень

достоверности корреляционных зависимостей ($p < 0,01$) во всех выявленных случаях наличия связей показателей. Также обращает на себя внимание тот факт, что во всех случаях более тесные корреляционные связи были установлены среди лиц детского возраста, а именно умеренной силы ($\text{Tau} = 0,302 - 0,398$) по сравнению со слабыми связями ($\text{Tau} = 0,288 - 0,298$) во взрослом возрасте. Все выявленные корреляции между концентрациями интерлейкинов-4, 5 и общего иммуноглобулина Е сохранялись и при статистическом анализе в общей группе больных, включавшей как детей, так и взрослых.

Кроме того, были выявлены достоверные, но слабые положительные корреляционные связи ($p < 0,05-0,01$) уровней IL-4 и sIgE к яблокам сортов со смешанной красной окраской, так и к яблокам сортов без покровной окраски среди лиц детского возраста. Среди лиц взрослого возраста корреляция IL-4 с уровнями sIgE ($p < 0,01$) прослеживалась только к яблокам сортов без покровной окраски.

В группе пациентов детского возраста нами также установлены достоверные слабые положительные корреляционные связи ($p < 0,05$) уровней IL-5 и sIgE к яблокам сортов со смешанной красной окраской, так и к яблокам сортов без покровной окраски. Среди лиц взрослого возраста корреляция IL-5 с уровнями sIgE ($p < 0,05$) прослеживалась только к яблокам сортов со смешанной красной окраской.

Примечательно, что проведенный корреляционный анализ концентраций IL-4 и IL-5 с количеством сортов, к которым выявлена сенсibilизация, показал наличие стабильных связей для сортов всех видов окраски. При этом, как для сортов без покровной окраски, так и для сортов со смешанной красной окраской данные связи были одинаково достоверны ($p < 0,01$).

Также прямые корреляционные зависимости ($p < 0,05-0,01$) были выявлены между показателями общего IgE и sIgE к различным сортам яблока. При этом более высокие и стабильные показатели корреляции были зафиксированы для сортов яблока со смешанной красной окраской. Кроме того, при проведении корреляционного анализа показателей общего IgE и количества сортов, к которым выявлена сенсibilизация, корреляционные связи были установлены для сортов с аналогичной окраской ($p = 0,02$) и для всех исследованных сортов ($p = 0,03$). Корреляционных связей уровней общего иммуноглобулина Е с количеством сортов без покровной окраски, к которым выявлена сенсibilизация, установлено не было.

Было показано, что средние значения интерлейкина-4 в подгруппе лиц имеющих легкое и среднетяжелое течение atopического дерматита равнялись $26,2 \pm 1,3$ пг/мл и имели статистическую тенденцию к отличию, близкую к достоверности ($p = 0,053$) при сравнении со значениями интерлейкина-4 у лиц, имеющих тяжелое течение данного заболевания ($29,6 \pm 3,5$ пг/мл).

Проведенное далее статистическое изучение вариационных рядов IL-4 и данных SCORAD показало наличие слабой положительной статистически значимой ($p < 0,01$) корреляционной зависимости между уровнями IL-4 и тяжестью клинических проявлений АД. Так, коэффициент ранговой корреляции Кендалла

между индексом SCORAD и концентрациями интерлейкина-4 в сыворотке крови больных с АД составил 0,228.

При проведении сравнительного анализа показателей IL-5 в зависимости от степени тяжести АД парные сравнения центральных тенденций двух независимых выборок с использованием W-критерия Вилкоксона показали наличие статистически значимых различий ($p=0,014$) уровней данного показателя в зависимости от тяжести клинических проявлений АД.

Проведенное нами далее статистическое изучение вариационных рядов интерлейкина-5 и показателей SCORAD показало наличие слабой положительной корреляционной зависимости между уровнями IL-5 и тяжестью клинических проявлений АД. Показатель ранговой корреляции Кендалла между индексом SCORAD и показателями интерлейкина-5 составил 0,167. Уровень статистической значимости данной корреляционной связи составил $p=0,02$.

Уровень общего IgE также был достоверно ($p=0,04$) выше у больных с тяжелым АД, по сравнению с больными, имеющими легкое – среднетяжелое течение заболевания. Проведенный нами корреляционный анализ показал наличие прямой корреляционной связи между показателями общего IgE и индексом SCORAD ($\text{Tau}=0,269$, при $p<0,01$).

В проведенном исследовании, впервые были определены слабые положительные корреляционные связи ($p<0,05-0,01$) индексов SCORAD и sIgE к различным сортам яблока. Данные связи уровней специфических антител и тяжести течения АД носили достоверный характер при исследовании уровня синтеза sIgE ко всем 4-м сортам со смешанной красной окраской, а также аналогичных показателей в отношении антител к комплексам антигенов яблок сортов Антоновка и Симиренко (сорта без покровной окраски). Следует отметить, что вышеуказанные связи среди всех сортов со смешанной красной окраской были более сильными по статистической значимости ($p\leq 0,01$) и стабильными в сравнении с уровнями корреляции у сортов, не имеющих покровной окраски (для сортов Голден и Снежный кальвиль корреляционные связи с индексами SCORAD не определялись).

Следует отметить, что индекс SCORAD положительно коррелировал с количеством исследованных сортов любого окраса, к которым была определена сенсibilизация ($p<0,05$), количеством сортов со смешанной красной окраской, к которым выявлялись диагностически значимые уровни sIgE ($p<0,05$) и с суммой sIgE к сортам со смешанной красной окраской ($p<0,05$). При этом корреляционных связей между количеством сортов без покровной окраски, к которым выявлялась сенсibilизация, суммой sIgE к данным сортам и индексом SCORAD обнаружено не было.

Следует отметить, что достоверные различия были зарегистрированы и при сравнении значений медиан SCORAD в зависимости от наличия или отсутствия сенсibilизации ко всем исследованным сортам ($p=0,013$) и сортам, имеющим смешанную красную окраску ($p=0,011$). При этом различий средних значений индекса SCORAD в зависимости от выявления сенсibilизации к сортам яблока без покровной окраски зарегистрировано не было.

Исходя из полученных нами данных о клинических связях имеющихся обострений атопического дерматита с употреблением яблока, отдельных его сортов и/или сенсibilизации к ним, а также связях обострений АД с другими пищевыми антигенами, и также на основании полученных нами результатов о сенсibilизации каждого больного к используемым в питании продуктам, для каждого обследуемого была разработана индивидуальная диета. В каждом случае проводилась лабораторная расшифровка чувствительности к отдельным сортам яблока. Следует отметить, что всем исследуемым лицам были даны индивидуально обоснованные рекомендации по употреблению или запрету употребления определенных сортов яблока и других продуктов. В результате этого в процессе наблюдения и лечения у данных пациентов нами уже через 3 месяца было зарегистрировано существенное ($p < 0,001$) снижение индексов SCORAD с параллельным увеличением ($p < 0,001$) количества дней клинической ремиссии. Необходимо указать, что параллельно со снижением тяжести течения атопического дерматита среди наблюдаемого нами контингента больных было зарегистрировано (через 3 месяца) существенное снижение частоты использования, ТГКС ($p < 0,001$). Снижение всех вышеуказанных показателей сохранялось и через 6 месяцев параллельно с уменьшением приема уже и АГП ($p = 0,049$).

Следует отметить, что через 3 месяца после назначения индивидуальной гипоаллергенной диеты 16 больных прекратили применение ТГКС и АГП в связи с отсутствием в них необходимости. Через 6 месяцев наблюдения и соблюдения назначенной индивидуальной диеты уже 19 из 84 обследуемых пациентов не использовали вышеуказанные лекарственные средства. Необходимо указать, что изначально данные пациенты имели индекс SCORAD ниже ($p < 0,001$ и $p = 0,002$), чем прочие наблюдаемые: у 16 человек – $15,75 \pm 2,5$ к $27,6 \pm 2,3$ баллам; у 19 человек - $18,7 \pm 2,4$ к $27,1 \pm 2,4$ баллам. Через 3 и 6 месяцев индексы SCORAD у данных подгрупп составили $0,0 \pm 3,5$ и $0,0 \pm 3,5$ баллов соответственно.

Все вышеизложенное стало наглядным свидетельством эффективности использования индивидуально подобранной нами диеты.

Исследование концентрации IL-4 в динамике лечения больных атопическим дерматитом с использованием индивидуально подобранной диетотерапии показало, что уже через 3 месяца проводимого лечения уровень интерлейкина-4 в сыворотке крови больных существенно ($p < 0,001$) снизился по сравнению с исходным его показателем до лечения. Также установлены корреляционные связи между индексом SCORAD, IL-4 до и через 3 месяца наблюдения ($p < 0,01$), показана зависимость изменения уровня интерлейкина-4 от его концентрации до начала терапии ($p = 0,04$). Очень важно отметить, что интенсивность снижения (Δ) SCORAD коррелировала с динамикой снижения (Δ) концентрации IL-4 в сыворотке крови обследованных лиц через 3 месяца лечения ($p < 0,01$).

ВЫВОДЫ

В диссертации представлено теоретическое обобщение и новое решение научной задачи, заключающееся в повышении качества диагностики специфической сенсибилизации и профилактики аллергических реакций на яблоко, в том числе впервые в мире на различные его сорта, широко употребляемые населением Донбасса, России, Белоруссии и Украины, у лиц с пищевой аллергией, в том числе страдающих atopическим дерматитом, на основании выявления аллергических реакций и sIgE к отдельным сортам его, и увеличении эффективности терапии введением индивидуальной диетотерапии, исходя из наличия специфической сенсибилизации.

1. Частота возникновения аллергических реакций на яблоко среди лиц различного возраста, страдающих пищевой аллергией и atopическим дерматитом, отмечается соответственно в $8,76 \pm 2,42\%$ и $8,33 \pm 3,02\%$, причем у 7 детей отмечены реакции в виде обострений atopического дерматита, тогда как во взрослом возрасте реакции на яблоко регистрируются в виде острой крапивницы (1), ангиоотека (1), орального аллергического синдрома (2), кашлевого синдрома (1), в последних двух случаях (у одного из лиц с ОАС) сочетающихся с гастроинтестинальными нарушениями.

2. Сенсибилизация к различным сортам яблока, выше ($p < 0,01$) среди сортов, относящихся к группе со смешанной красной окраской (Джонатан, Айдаред, Чемпион, Лиголь) по сравнению с сортами без покровной окраски (Антоновка, Симиренко, Снежный кальвиль, Голден), а также выше ($p < 0,01$) у сорта Голден по сравнению с другими сортами без покровной окраски (Антоновка, Симиренко, Снежный кальвиль) как у детей, так и в общей группе обследованных, а также у взрослых с уменьшением различий ($p < 0,05$) между sIgE к сортам Голден и Антоновка; Голден и Снежный кальвиль и отсутствием их при сравнении sIgE у Голден и Симиренко. Выявлены достоверные корреляционные связи между sIgE исследованных сортов яблока во всех группах, с более частой регистрацией коэффициентов Кендалла 0,7-0,9 ($p < 0,001$) у детей и среди всех обследованных между сортами яблока со смешанной красной окраской, имеющими более высокую сенсибилизирующую активность.

3. Регистрация сенсибилизации к различным сортам яблока, существенно превышает частоту клинически зарегистрированных аллергических реакций к яблоку ($p < 0,001$), с наибольшей частотой регистрации sIgE хотя бы к одному из сортов яблока со смешанной красной окраской у детей ($p = 0,043$), взрослых ($p < 0,001$) и в общей группе обследованных лиц ($p < 0,001$) по сравнению с аналогичным показателем у сортов без покровной окраски, и достоверным ($p < 0,05 - 0,001$) превышением удельного веса сенсибилизированных лиц к ряду сортов яблока со смешанной красной окраской у детей и в общей группе обследованных. Тестирование sIgE к 8 наиболее широко используемым сортам яблока позволяет избежать у 78% обследованных лиц ложноположительных результатов исследования (в сравнении с sIgE антителами к общему антигену яблока) и в 30% - ложноотрицательных результатов, и обеспечить в обоих

случаях введение в рацион тех сортов яблока, к которым нет повышенной чувствительности.

4. У больных с пищевой аллергией выявлены достоверно более высокие концентрации показателей общего IgE, IL-4, IL-5 ($p < 0,01$) по сравнению со здоровыми лицами, положительные корреляционные зависимости между уровнями общего IgE, IL-4, IL-5 и специфических IgE к различным сортам яблока ($p < 0,05-0,01$) с определением, как правило, более сильных связей интерлейкинов-4 и 5 и общего IgE, чем между sIgE и другими исследованными маркерами.

5. Установлено, что уровни общего IgE, IL-5 у обследованных с тяжелым атопическим дерматитом существенно выше ($p = 0,04$ и $p = 0,014$ соответственно) аналогичных показателей в группе лиц, имеющих более легкое течение заболевания (концентрация IL-4 имела тенденцию, близкую к статистически значимой – $p = 0,053$), при наличии достоверных положительных корреляций между индексами SCORAD и интерлейкином-4 ($p < 0,01$), интерлейкином-5 ($p = 0,02$), общим ($p < 0,01$) и sIgE ($p < 0,05-0,01$), причем более сильные и стабильные связи сенсибилизации с интенсивностью проявлений АД выявлялись для сортов яблока, имеющих смешанную красную окраску ($p \leq 0,01$).

6. Назначение индивидуально подобранной диеты с исключением сортов яблока и других продуктов, к которым была зарегистрирована сенсибилизация, обусловило через 3 месяца снижение ($p < 0,001$) индексов SCORAD с увеличением длительности клинической ремиссии ($p < 0,001$) и снижением частоты применения ТГКС ($p < 0,001$), с сохранением клинического улучшения через 6 месяцев наблюдения ($p < 0,001$) и уменьшением использования всех анализируемых лекарственных препаратов, в том числе и антигистаминных ($p = 0,049$).

7. Показано, что наряду с клинической эффективностью и снижением потребности в медикаментозном лечении, включение индивидуальной диетотерапии в комплексное лечение атопического дерматита сопровождалось достоверным снижением уровней интерлейкина-4 ($p = 0,001$). Установлены прямые корреляционные связи между индексом SCORAD, IL-4 до и через 3 месяца наблюдения ($p < 0,01$), показана зависимость изменения уровня интерлейкина-4 от его концентрации до начала терапии ($p = 0,04$). Показано, что интенсивность снижения (Δ) SCORAD коррелирует с динамикой снижения (Δ) концентрации IL-4 в сыворотке крови обследованных лиц через 3 месяца лечения ($p < 0,01$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В связи с высоким уровнем и клиническим разнообразием аллергических реакций на яблоко следует ориентировать врачей на необходимость целенаправленного опроса пациентов относительно яблока, как возможного причинно-значимого аллергена, учитывая, что аллергические реакции на яблоко могут проявляться как в виде обострений АД, так и оральным аллергическим синдромом, ангиоотеками, острой крапивницей и др., а также сочетанием различных симптомов.

2. У больных с ПА и АД необходимо определение специфических IgE антител к каждому конкретному сорту яблока, из числа наиболее

распространенных в Донецком регионе, и употребляемых непосредственно обследуемым пациентом.

3. При составлении индивидуальной диетотерапии пациентам с ПА и АД необходимо учитывать результаты специфической сенсibilизации к отдельным сортам яблока, а не к комплексу их общих антигенов, в противном случае, с одной стороны, возможно необоснованное исключение из рациона питания яблока вообще, а с другой, употребление пациентами отдельных его сортов, к которым имеется сенсibilизация.

4. В случае невозможности определения индивидуального профиля сенсibilизации к различным сортам яблока следует отдавать предпочтение сортам Антоновка, Симиренко и Снежный кальвиль. Необходимо учитывать, что сорта яблока Айдаред, Джонатан, Лиголь и Чемпион характеризуются существенно более высокой частотой и интенсивностью (более высокими уровнями выработки специфических IgE-антител) сенсibilизации.

5. При планировании длительности и интенсивности профилактических и лечебных мероприятий (антиаллергического лечения, в том числе патогенетического) необходимо учитывать наличие повышенных уровней общего IgE, интерлейкина-4, интерлейкина-5, и выявленные коррелятивные связи.

6. В связи с высокими корреляционными связями для определения прогноза и ответа на индивидуальную диетотерапию у лиц с ПА и АД необходимо определение индекса SCORAD, исследование уровней интерлейкина-4, как показателя, связанного с тяжестью течения АД.

СПИСОК НАУЧНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Прилуцкий, А. С. Определение сенсibilизации к отдельным молекулам и использование результатов данных тестов в аллергологии [Текст] / А. С. Прилуцкий, К. Е. Ткаченко // Імунологія та алергологія: Наука і практика. – 2014. – № 1. – С. 4-13. *Автор провела сбор и анализ литературных источников.*
2. Прилуцкий, А. С. Исследование специфической сенсibilизации к сумме антигенов яблока у лиц различного возраста [Текст] / А. С. Прилуцкий, А. И. Дядык, К.Е. Ткаченко // Питання експериментальної та клінічної медицини: збірник статей. – Донецьк, 2014. – Вып. 18, т. 4. – С. 34-41. *Автор проводила интерпретацию данных исследований.*
3. Прилуцкий, А. С. Половые и возрастные особенности сенсibilизации к аллергенам яблока в Донецком регионе [Текст] / А. С. Прилуцкий, К. Е. Ткаченко // Российский аллергологический журнал. — 2016. — Т. 1, № 1. — С. 62-64. *Автор проводила отбор больных, анализ данных исследований.*
4. Прилуцкий, А. С. Исследование сенсibilизации к антигенам различных сортов яблока у детей [Текст] / А. С. Прилуцкий, К. Е. Ткаченко // Российский аллергологический журнал. – 2017. – № 1. – С. 115-117. *Автор проводила отбор и анкетирование больных.*

5. Прилуцкий, А. С. Ассоциации уровней интерлейкина-4 с концентрациями общего и специфических IgE-антител к антигенам яблока [Текст] / А. С. Прилуцкий, К. Е. Ткаченко // Российский аллергологический журнал. — 2018. — Т. 15, № 1. — С. 80-82. *Автор проводила анализ и интерпретацию данных исследований.*
6. Прилуцкий, А. С. Интерлейкины - 4, 5, общий IgE у больных с атопическим дерматитом, в зависимости от сенсибилизации к антигенам яблока [Текст] / А. С. Прилуцкий, К. Е. Ткаченко // Торсуевские чтения: научно-практический журнал по дерматологии, венерологии, косметологии. — 2018. — № 2 (20). — С. 6-11. *Автор наблюдала и курировала больных, проводила анализ данных исследований.*
7. Прилуцкий, А. С. Оценка эффективности индивидуальной диеты, основанной на результатах специфической IgE – сенсибилизации в комбинации или без антиаллергической терапии [Текст] / А. С. Прилуцкий, К. Е. Ткаченко, Ю. А. Лыгина // Торсуевские чтения: научно-практический журнал по дерматологии, венерологии, косметологии. — 2018. — № 3 (21). — С. 17-23. *Автор проводила обследование и лечение больных, проводила интерпретацию данных.*
8. Прилуцкий, А. С. Оценка уровней интерлейкина-4 и связь с индексом SCORAD в динамике лечения атопического дерматита [Текст] / А. С. Прилуцкий, К. Е. Ткаченко, Д. В. Даниленко // Торсуевские чтения: научно-практический журнал по дерматологии, венерологии, косметологии. — 2019. — № 1 (23). — С. 6-11. *Автор курировала больных, проводила анализ данных исследований*
9. Прилуцкий, А. С. Уровни общего и специфических иммуноглобулинов E к антигенам различных сортов яблока в зависимости от степени тяжести атопического дерматита [Текст] / А. С. Прилуцкий, К. Е. Ткаченко // Архив клинической и экспериментальной медицины. — 2019. — Т. 29, № 1. — С. 16-20. *Автор наблюдала и курировала больных, проводила интерпретацию данных исследований.*
10. Ткаченко, К. Е. Уровни интерлейкина-4 в зависимости от степени тяжести атопического дерматита [Текст] / К. Е. Ткаченко // Российский аллергологический журнал. — 2019 — Т. 16, № 1, ч. 2. — С. 147-150.
11. Прилуцкий, А. С. Уровни интерлейкина-5 в зависимости от степени тяжести атопического дерматита [Текст] / А. С. Прилуцкий, К. Е. Ткаченко // Аллергология и иммунология в педиатрии. — 2019. — Т. 28, № 1 (56). — С. 19 – 27. *Автор проводила обследование и лечение больных, анализ данных исследований.*
12. Прилуцкий, А. С. Клинические проявления аллергии к яблоку и сенсибилизация к различным его сортам у лиц с аллергическими заболеваниями [Текст] / А. С. Прилуцкий, К. Е. Ткаченко // Проблемы экологической и медицинской генетики и клинической иммунологии: сборник научных трудов. — Луганск, 2018. — Вып. 4 (148). — С. 121-130. *Автор проводила обследование и лечение больных*
13. Пищевая аллергия. Проблемы диагностики и лечения [Текст] / А. С. Прилуцкий, Д. А. Лесниченко, К. Е. Ткаченко, Ю. А. Лыгина // Актуальные

вопросы терапии: материалы ежегодной научно-практической конференции, 24 марта 2017 г. – Донецк, 2017. – С. 176-178. *Автор провела сбор и анализ литературных источников.*

14. Прилуцкий, А. С. Принципы использования молекулярной диагностики аллергии [Текст] / А. С. Прилуцкий, К. Е. Ткаченко // *Лабораторна діагностика*. – 2014. – № 4 (70). – С. 3-14. *Автор провела обобщение и анализ литературных источников.*

15. Прилуцкий, А. С. Частота специфической сенсибилизации к различным сортам яблока [Текст] / А. С. Прилуцкий, А. И. Дядык, К. Е. Ткаченко // *Сучасна діагностика, лікування та профілактика імунозалежних та алергологічних захворювань: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, 9-10 жовтня 2014 р. – Київ, 2014. – С. 104. Автор проводила отбор больных, анализ и интерпретацию данных исследований.*

16. Ткаченко, К. Е. Частота специфической сенсибилизации к антигенам яблока [Текст] / К. Е. Ткаченко // *Актуальные проблемы клинической, теоретической, профилактической медицины, стоматологии и фармации: программа и материалы 76-го международного медицинского конгресса молодых ученых. - Донецк, 2014. – С. 210.*

17. Ткаченко, К. Е. Исследование уровней интерлейкина-4 у лиц, сенсибилизированных к антигенам яблока [Текст] / К. Е. Ткаченко // *Актуальные проблемы теоретической и клинической медицины: материалы 77-го Международного медицинского Конгресса молодых ученых, посвященного 85-летию ДонНМУ. - Донецк, 2015. – С. 48.*

18. Ткаченко, К. Е. Половые особенности сенсибилизации к аллергенам яблока [Текст] / К. Е. Ткаченко // *Актуальные проблемы теоретической и клинической медицины: материалы 78-го Международного медицинского Конгресса молодых ученых. - Донецк, 2016. – С. 112-113.*

19. Ткаченко, К. Е. Аллергия к яблоку [Текст] / К. Е. Ткаченко // *Актуальные проблемы теоретической и клинической медицины: материалы 79-го Медицинского Конгресса молодых ученых, 18 – 20 мая 2017 г. - Донецк, 2017. – С. 209-210.*

20. Ткаченко, К. Е. Корреляции ИЛ-4 и специфических IgE-антител к антигенам яблока [Текст] / К. Е. Ткаченко // *Актуальные проблемы теоретической и клинической медицины: материалы 80-го Медицинского Конгресса молодых ученых. - Донецк, 2018. – С. 235.*

21. Prylutskyi, A. Diagnostics of specific IgE-antibodies to the apple and orange allergens [Text] / A. Prylutskyi, K. Tkachenko, N. Abylgazina // *4th European Congress of Immunology in Vienna: abstr. book. - Vienna, 2015. — P. 500. Автор проводила отбор больных, сенсибилизированных к антигенам яблока.*

22. Прилуцкий, А. С. Исследование чувствительности иммуноферментных тест-систем для определения sIgE и диагностика сенсибилизации к антигенам

апельсина и яблока [Текст] / А. С. Прилуцкий, К. Е. Ткаченко, Н. Б. Абылгазинова // Медицинская иммунология: материалы XV Всероссийского научного форума с международным участием имени академика В.И. Иоффе «Дни иммунологии в Санкт-Петербурге», 1 – 4 июня 2015 г. – Санкт-Петербург, 2015. – С. 72-73. *Автор проводила отбор пациентов, sensibilizированных к антигенам яблока.*

23. Прилуцкий, А.С. Сенсibilизация к антигенам различных сортов яблока у лиц взрослого возраста [Текст] / А. С. Прилуцкий, К. Е. Ткаченко // Медицинская иммунология: материалы XVI Всероссийского научного форума с международным участием имени академика В.И. Иоффе «Дни иммунологии в Санкт-Петербурге», 5 – 8 июня 2017 г. – Санкт-Петербург, 2017. – С. 83. *Автор проводила отбор больных, анализ и интерпретацию данных исследований.*

24. Ткаченко, К. Е. Частота специфической сенсibilизации к различным сортам яблока у детей [Текст] / К. Е. Ткаченко // Вестник здравоохранения : сборник научно-практических работ. – Донецк, 2016. – Вып.1, ч. 3. – С. 615.

25. Ткаченко, К. Е. Распространенность сенсibilизации и клинические формы аллергии к антигенам яблока [Текст] / К. Е. Ткаченко // Университетская клиника. – 2017. – Приложение (Наука побеждает болезнь: материалы Международного медицинского форума Донбасса; 15-16 ноября 2017 г.). – С. 137-138.

26. Ткаченко, К. Е. Частота специфической сенсibilизации к антигенам яблока сорта чемпион у детей с пищевой аллергией [Текст] / К. Е. Ткаченко // Наука побеждает болезнь : материалы Международного медицинского форума Донбасса, 14-15 ноября 2018 г. – Донецк, 2018. - С. 203-204.

27. Прилуцкий, А. С. Уровни отдельных цитокинов при сенсibilизации к различным сортам яблока и антигенам лимона у детей с пищевой аллергией [Текст] / А. С. Прилуцкий, К. Е. Ткаченко, Ю. А. Лыгина // Программа и материалы IV Всероссийского Съезда АДАИР и педиатров, работающих с детьми, страдающими аллергическими заболеваниями, 23 – 24 ноября 2018 г. – Москва, 2018. – С. 42-43. *Автор проводила анализ и интерпретацию данных исследований.*

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

Δ	–	дельта
IL-4	–	интерлейкин-4
IL-5	–	интерлейкин-5
SCORAD	–	Severity Scoring of Atopic Dermatitis
sIgE	–	специфический иммуноглобулин E
АГП	–	антигистаминные препараты
АД	–	атопический дерматит
ДИ	–	доверительный интервал
общий IgE	–	общий иммуноглобулин E
ПА	–	пищевая аллергия
пг/мл	–	пикограмм в миллилитре
ТГКС	–	топические глюкокортикостероиды