

ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК МІЖ НОСІЙСТВОМ *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* ТА ОСОБЛИВОСТЯМИ ПЕРЕБІГУ АЛЕРГІЧНОГО РИНИТУ: ОГЛЯД ПАТОГЕНЕТИЧНИХ МЕХАНІЗМІВ

І. К. Калікіна^{1,B,C,D}, С. В. Зайков^{*,1,2,E,F}

¹Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, Київ, Україна

²Державна установа «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України», Київ, Україна

A — концепція та дизайн дослідження; B — збір даних; C — аналіз та інтерпретація даних; D — написання статті; E — редагування статті; F — остаточне затвердження статті

Резюме. Алергічний риніт (АР) — одне з найпоширеніших алергічних захворювань, що суттєво впливає на якість життя пацієнтів та створює значний соціально-економічний тягар. У даному огляді висвітлено сучасні уявлення про роль *Staphylococcus aureus* та його ентеротоксинів у патогенезі АР. Епідеміологічні дослідження демонструють підвищену частоту носійства *S. aureus* (30–50 %) у пацієнтів з АР порівняно із загальною популяцією, причому частота колонізації *S. aureus* корелює з тяжкістю АР. Стафілококові ентеротоксини (SE) відіграють подвійну роль, виступаючи як класичні алергени і як суперантигени. Їх унікальні суперантигенні властивості дозволяють активувати до 20–30 % всіх Т-клітин, що призводить до «цитокінового шторму» та підтримує хронічне запалення. SE впливають на слизову оболонку дихальних шляхів через множинні механізми: порушення епітеліального бар'єра, Th2-поляризацію імунної відповіді, індукцію локального синтезу IgE та активацію еозинофілів. Наявність специфічних IgE до SE є незалежним фактором ризику розвитку бронхіальної астми, АР та коморбідних їм захворювань. Взаємозв'язок між АР і носійством *S. aureus* є двонаправленим: алергічне запалення сприяє колонізації бактерій, а SE додатково його посилюють та підтримують. Розуміння цих механізмів відкриває перспективи для розробки нових діагностичних та терапевтичних стратегій, особливо для пацієнтів з тяжким перебігом захворювання, резистентним до стандартної терапії.

Ключові слова: алергічний риніт, *Staphylococcus aureus*, стафілококові ентеротоксини, суперантигени, сенсibilізація.

За даними глобальних епідеміологічних досліджень, поширеність алергічного риніту (АР) серед дорослого населення варіює від 10 % до 30 % [1] та продовжує зростати, особливо в країнах з низьким і середнім рівнем доходу [2]. В Україні, згідно з результатами дослідження CORE, поширеність АР становить 33,4 на 1000 населення [3]. Медико-соціальна значущість АР обумовлена суттєвим негативним впливом на якість життя пацієнтів. Симптоми АР призводять до порушень сну, денної втоми, зниження когнітивних функцій та соціальної активності [4, 5]. Соціально-економічний тягар включає як прямі медичні витрати, так і непрямі, пов'язані зі зниженням продуктивності праці [6].

Згідно з рекомендаціями ARIA, АР класифікують за тривалістю симптомів (інтермітуючий та персистуючий) та за тяжкістю перебігу (легкий та середньотяжкий/тяжкий) [7]. Діагностика АР включає детальний збір анамнезу, фізикальне обстежен-

ня, алергологічні тести (шкірні прик-тести, визначення специфічних IgE) [8, 9] та назальні провокаційні тести у більш складних випадках [10]. Важливим є скринінг на наявність супутніх алергічних захворювань [10, 11].

АР рідко існує як ізольоване захворювання і часто асоціюється з іншими патологічними станами [12]. Серед них переважають наступні: алергічний кон'юнктивіт (50-70 %), бронхіальна астма (БА) (20-40 %), хронічний риносинусит, середній секреторний отит, обструктивне апное сну, atopічний дерматит та інші [13, 14].

Найбільш вивчена коморбідність АР та БА, що пояснюється концепцією «єдиних дихальних шляхів», яка базується на розумінні того, що верхні та нижні дихальні шляхи функціонують як єдина система з анатомічною безперервністю, функціональною взаємодією та спільними механізмами регуляції [15]. Патолофізіологічні механізми алергічних захворювань

верхніх і нижніх дихальних шляхів мають спільні риси: подібну гістологічну структуру, IgE-опосередковане запалення, домінування Th2-імунної відповіді та гіперреактивність слизових оболонок [16]. Саме тому міжнародні рекомендації ARIA підкреслюють взаємозв'язок між ринітом та астмою, а раннє виявлення та лікування риніту розглядається як стратегія профілактики астми [7, 17].

Незважаючи на значний прогрес у розумінні патогенезу та лікуванні АР, досі залишається невирішеною проблема його неоднорідного перебігу та резистентності до стандартної терапії у частини пацієнтів. Сучасні дослідження демонструють, що взаємодія між алергічним запаленням та мікробіомом слизової оболонки носа відіграє ключову роль у модуляції імунної відповіді при АР [18, 19]. Особливу увагу фахівців привертає колонізація слизової оболонки носа *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), який не лише є патогеном, але й здатний виступати як імуномодулятор через продукцію ентеротоксинів з властивостями суперантигенів. Накопичені дані свідчать, що *S. aureus* та його метаболіти можуть посилювати алергічне запалення, подовжувати його персистенцію в дихальних шляхах [15, 16], порушувати епітеліальний бар'єр та спричиняти більш тяжкий і резистентний до терапії перебіг алергічних захворювань [18, 20].

На сьогодні накопичено значний обсяг даних щодо ролі *S. aureus* та його ентеротоксинів у патогенезі БА, та відповідно до концепції «єдиних дихальних шляхів» ці механізми мають бути ретельно вивчені й для АР як захворювання верхніх відділів респіраторного тракту. Поглиблене розуміння біологічних, патогенетичних та епідеміологічних характеристик *S. aureus* дозволить краще зрозуміти механізми його взаємодії зі слизовою оболонкою дихальних шляхів та імунні механізми у пацієнтів з АР.

***Staphylococcus aureus*: характеристика та роль у патології верхніх дихальних шляхів**

S. aureus (золотистий стафілокок) є одним із найпоширеніших і найбільш клінічно значущих патогенів людини, здатним викликати широкий спектр захворювань — від легких інфекцій шкіри та м'яких тканин до тяжких системних інфекцій, включаючи бактеріємію, пневмонію, остеомієліт, ендокардит та сепсис [18]. Клітинна стінка золотистого стафілокока містить пептидоглікан, тейхоеві кислоти та білки. Особливістю *S. aureus* є наявність протеїну А, який зв'язується з Fc-фрагментом імуноглобулінів, що

дозволяє бактерії уникати опсонізації та фагоцитозу. Більшість штамів *S. aureus* також продукують полісахаридну капсулу, яка додатково захищає бактерію від імунної системи хазяїна [21].

Важливою біологічною характеристикою *S. aureus* є його здатність утворювати біоплівки — структуровані бактеріальні угруповання, вбудовані в самостійно продуковану матрицю з полісахаридів, білків та ДНК. Біоплівки забезпечують захист від імунної системи хазяїна та антибіотиків, сприяють хронізації інфекційного процесу та підвищують стійкість до антимікробних препаратів [22, 23]. Еволюція антибіотикорезистентності *S. aureus* стала однією з найбільших проблем сучасної медицини. Особливе занепокоєння викликають метицилін-резистентні штами (MRSA), які демонструють резистентність не тільки до β-лактамних антибіотиків, але часто є мультирезистентними [18, 24].

Епідеміологія носійства у загальній популяції

S. aureus асимптоматично колонізує шкіру та слизові оболонки приблизно у 20–30 % населення планети, причому найчастіше колонізуються передні відділи носових ходів [25]. Варто зазначити, що колонізація золотистим стафілококом є одним з основних факторів ризику розвитку стафілококових інфекцій, особливо в осіб з ослабленим імунітетом, пацієнтів лікарень та медичних працівників [26]. Виділяють три основні типи носійства *S. aureus*:

1. Постійне (персистентне) носійство — спостерігається у 10–20 % населення, є постійною колонізацією одним і тим же штамом *S. aureus* протягом тривалого часу.
2. Інтермітуюче носійство — спостерігається у 30–50 % населення, це періодична колонізація різними штамми *S. aureus*.
3. Відсутність носійства — спостерігається у 30–50 % населення. Ці особи рідко або ніколи не колонізуються *S. aureus* [25].

Поширеність носійства *S. aureus* варіює залежно від віку, статі, етнічної приналежності та інших факторів. Факторами ризику носійства *S. aureus* є: молодий вік, чоловіча стать, генетична схильність (поліморфізм генів, що кодують рецептори вродженого імунітету), порушення цілісності шкіри та слизових оболонок (атопічний дерматит, екзема), імунодефіцитні стани, тісний контакт з колонізованими особами, часті госпіталізації, інвазивні медичні процедури, частий прийом антибіотиків деяких груп, наявність

хронічних захворювань (цукровий діабет, ниркова недостатність, ВІЛ-інфекція) [26, 27].

Особливе значення має носійство MRSA, поширеність якого в загальній популяції значно варіює залежно від регіону та соціально-економічних факторів, але в середньому становить 0,5–2 % у розвинених країнах. Проте в окремих популяціях, таких як медичні працівники, пацієнти закладів тривалого догляду або госпіталізовані хворі, цей показник може бути значно вищим та сягати до 10–20 % випадків [18, 26]. Епідеміологічні дослідження демонструють зміну патернів носійства *S. aureus* з часом. Якщо раніше MRSA переважно асоціювався з нозокоміальними інфекціями, то в останні десятиліття спостерігається зростання поширеності поза лікарняних штамів MRSA (CA-MRSA), які характеризуються наявністю додаткових факторів вірулентності, зокрема лейкоцидину Panton-Valentine, та здатні викликати тяжкі інфекції в осіб без традиційних факторів ризику [28].

Особливості носійства у пацієнтів з алергічним ринітом

Пацієнти з АР мають певні особливості щодо носійства *S. aureus* порівняно із загальною популяцією, що може бути пов'язано з відмінностями у структурі та функції слизової оболонки носа, а також з особливостями імунної відповіді при алергічному запаленні. Епідеміологічні дослідження демонструють підвищену частоту колонізації *S. aureus* у пацієнтів з АР порівняно з контрольними групами здорових осіб [29]. Цікаво, що частота колонізації корелює з тяжкістю АР: ті, хто має позитивні результати на *S. aureus*, страждають на більш тяжкий АР [30]. У цих пацієнтів частіше виявляються ентеротоксин-продукуючі штами *S. aureus* (особливо SEA, SEB, TSST-1), що функціонують як суперантигени, підсилюючи запалення. Характерна сенсibilізація до стафілококових ентеротоксинів (SE) з наявністю специфічних IgE, що асоціюється з тяжчим перебігом риніту та вищим ризиком розвитку астми [31].

Алергічне запалення сприяє колонізації *S. aureus* через пошкодження епітеліального бар'єра, зниження продукції антимікробних пептидів, порушення мукоциліарного кліренсу та модуляцію імунної відповіді Th2-цитокінами [30]. Штами *S. aureus* від пацієнтів з АР характеризуються підвищеною здатністю формувати біоплівки та вищою частотою MRSA [18, 26]. Існує також кореляція між кількіс-

ними показниками колонізації та маркерами алергічного запалення [31]. Доведено, що взаємозв'язок між ринітом і носійством *S. aureus* має двонаправлений характер: особливості слизової при риніті сприяють колонізації, а SE посилюють алергічне запалення [30].

Дослідження взаємозв'язку між носійством *S. aureus*, сенсibilізацією до його ентеротоксинів та розвитком/перебігом АР представляє значний науковий та клінічний інтерес, особливо в контексті проблеми зростання антибіотикорезистентності.

Методи виявлення носійства *S. aureus*

Виявлення носійства *S. aureus* є важливим аспектом епідеміологічних досліджень, клінічної практики та контролю інфекцій. Існує кілька методів виявлення носійства, які відрізняються за чутливістю, специфічністю, швидкістю отримання результатів та вартістю.

Культуральний метод залишається «золотим стандартом» для виявлення носійства *S. aureus*. Він включає наступні етапи: взяття матеріалу, посів на поживні середовища, ідентифікацію за морфологічними, культуральними та біохімічними ознаками та визначення антибіотикочутливості. Цей метод має ряд переваг, включаючи можливість кількісної оцінки (визначення КУО/мл), виділення чистої культури для подальших досліджень та визначення антибіотикочутливості. Однак він є кропітким, вимагає спеціального обладнання та займає 24–72 години.

Молекулярно-генетичні методи, зокрема полімеразна ланцюгова реакція, дозволяють виявляти специфічні гени *S. aureus* безпосередньо у клінічному зразку, мінаючи етап культивування. Характеризується високою чутливістю, специфічністю та швидкістю отримання результатів. Однак має вищу вартість порівняно з культуральними методами та не дозволяють визначати життєздатність бактерій та їх фенотипові характеристики.

У пацієнтів з АР, окрім стандартних методів виявлення носійства *S. aureus*, використовуються також специфічні методи для оцінки імунологічної відповіді на стафілококові антигени. До них належить визначення специфічних IgE до SE у сироватці крові методом ІФА або ImmunoCAP. Наявність таких антитіл свідчить про сенсibilізацію до ентеротоксинів, що може бути важливим фактором у патогенезі АР [32].

Вибір методу виявлення носійства *S. aureus* залежить від конкретних завдань, доступних ресурсів та

необхідної швидкості отримання результатів. Важливо відзначити, що для підвищення чутливості виявлення носійства рекомендується проводити повторні дослідження протягом певного періоду часу, оскільки колонізація може бути транзиторною, особливо в інтермітуючих носіїв *S. aureus*.

Значення вивчення стафілококового носійства у контексті АР

SE належать до родини бактеріальних суперантигенів — молекул, здатних неспецифічно зв'язуватися з молекулами МНС класу II на антиген-презентуючих клітинах та варіабельними β -доменами Т-клітинного рецептора, минаючи класичний шлях антигенної презентації. Це призводить до поліклональної активації Т-лімфоцитів (до 20 % наївних Т-клітин) та масивного вивільнення цитокінів, що може модифікувати перебіг алергічного запалення [33]. Слід зазначити, що згідно з сучасною номенклатурою, термін «стафілококовий ентеротоксин» застосовується лише до тих токсинів, для яких експериментально доведена еметична активність у приматів. Токсини, які мають структурну гомологію з ентеротоксинами, але для яких еметична активність не доведена або не досліджена, класифікуються як «ентеротоксино-подібні» (SEIs) [33].

Ентеротоксини стафілококу: структура та механізми дії

SE становлять собою групу білкових екзотоксинів, що продукуються переважно золотистим стафілококом. Ці токсини належать до родини пірогенних токсинів та відомі своїми потужними суперантигенними властивостями [33]. На сьогодні ідентифіковано більше ніж 20 різних серотипів SE, які позначаються літерами латинського алфавіту (SEA, SEB, SEC, SED, SEE тощо) [34]. Структурно SE є однокланцевими глобулярними білками з молекулярною масою 22–30 кДа, що характеризуються високою стабільністю до нагрівання, низького pH, заморожування та протеолітичних ферментів [35]. Нові SE та ентеротоксино-подібні білки (SEG, SEH, SEI, SEJ, SEK, SEL, SEM, SEN, SEO, SEP, SEQ, SER, SES, SET) були ідентифіковані та охарактеризовані відносно недавно. Їхня роль у патогенезі захворювань, спричинених стафілококом, все ще досліджується [36]. SE здійснюють різноманітні патологічні ефекти на організм, включаючи еметичну дію, індукцію токсичного шоку та модуляцію імунної відповіді.

Вплив SE на стан слизових оболонок дихальних шляхів та алергічну патологію

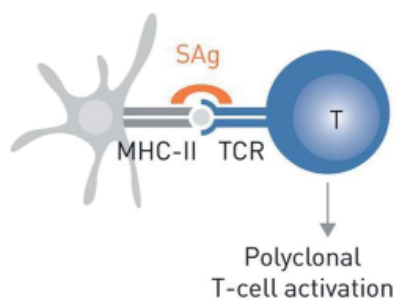
SE чинять комплексний вплив на слизову оболонку дихальних шляхів, що відіграє ключову роль у патогенезі АР. Механізми цього впливу багатогранні та включають:

1. Порушення цілісності епітеліального бар'єра, що полегшує проникнення алергенів у підслизовий шар та їх взаємодію з імунними клітинами. Це створює умови для посилення алергічної сенсibilізації та подальшого розвитку запалення.
 2. Модуляція імунної відповіді у напрямку Th2-поляризації через стимуляцію продукції IL-4, IL-5 та IL-13, що є характерним для алергічного запалення. Цей зсув у балансі Th1/Th2 імунної відповіді підтримує хронічне запалення слизових оболонок [29, 30].
 3. Індукція локального синтезу IgE безпосередньо в тканинах слизової оболонки, що призводить до посилення IgE-опосередкованих алергічних реакцій навіть за відсутності системної сенсibilізації. Це може пояснювати розвиток та підтримання алергічного запалення у пацієнтів з локальною формою АР.
 4. Залучення та активація еозинофілів у слизових оболонках дихальних шляхів, що є ключовою ланкою патогенезу алергічного запалення. Активовані еозинофіли вивільняють цитотоксичні білки та медіатори, які пошкоджують епітелій та підтримують запальний процес [37–39].
- Таким чином, SE не просто виступають класичними алергенами, а є потужними модуляторами імунної відповіді, які впливають на численні патогенетичні механізми алергічного запалення слизових оболонок.

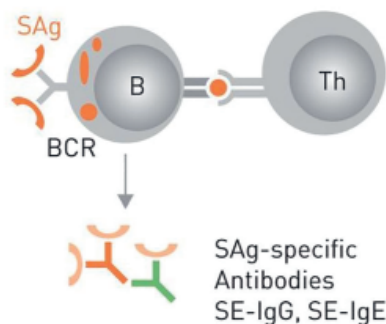
Суперантигенні властивості є ключовою характеристикою SE, що значною мірою визначають їхню патогенність. На відміну від звичайних антигенів, суперантигени здатні активувати значно більшу частку Т-клітин шляхом нетрадиційної взаємодії з молекулами МНС класу II та Т-клітинним рецептором (TCR). Суперантигени можуть обходити вимогу Т-клітин щодо розпізнавання антигену, безпосередньо перехресно зв'язуючи Т-клітинні рецептори, що використовують специфічні елементи V β , з молекулами МНС класу II, наприклад, на дендритних клітинах або В-клітинах, тим самим активуючи великі пропорції Т-клітин незалежно від їх специфічності до антигену (рис.) [20].

Staphylococcal enterotoxins (SEs)
acting as:

a) T-cell superantigen



b) Conventional antigen



Staphylococcal protein A (SpA)
acting as:

c) B-cell superantigen

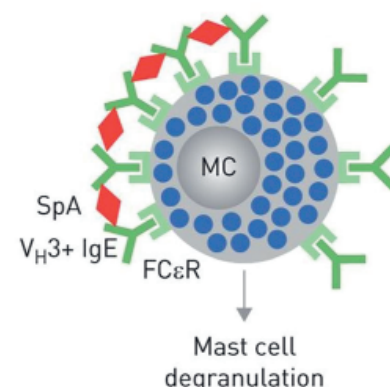


Рис. Потенційні суперантигенні властивості *S. aureus* в алергічному процесі [20].

Імунологічна відповідь на ентеротоксини характеризується підвищеним синтезом специфічних IgE-антитіл, що було продемонстровано у численних дослідженнях [39]. Порівняно з іншими алергенами, ентеротоксини *S. aureus* індукують більш потужну імунну відповідь, що може бути пов'язано з їх суперантигенними властивостями [33]. Специфічні IgE-антитіла до ентеротоксинів *S. aureus* відіграють важливу роль у патогенезі АР та інших респіраторних алергічних захворювань. Дослідження показують, що наявність специфічних IgE до ентеротоксинів *S. aureus* є незалежним фактором ризику розвитку БА. Цікаво, що ці антитіла виявляються навіть у пацієнтів з так званою «неатопічною» астмою, що вказує на можливість «прихованої» атопії у цих хворих [20, 33, 39].

Традиційні принципи терапії пацієнтів з АР

Лікування пацієнтів з АР базується на комплексі заходів, що включають елімінацію або мінімізацію контакту з алергенами, фармакотерапію та алерген-специфічну імунотерапію (АСІТ) [40, 41]. Визнані міжнародні настанови (наприклад, ARIA) рекомендують адаптувати інтенсивність терапії залежно від тривалості та важкості симптомів — від епізодичного застосування симптоматичних засобів при легкому перебігу до постійної протизапальної терапії при середньотяжкому/тяжкому перебігу [41]. Основна мета такого лікування полягає у контролі симптомів, відновленні якості життя пацієнта та запобіганні ускладненням (в тому числі прогресуванню риніту в астму).

Ключову роль у симптоматичному лікуванні АР відіграють інтраназальні глюкокортикостероїди (ІнГКС), оскільки вони мають доведену високу ефективність в контролі носових симптомів (ринореї, закладеності, чхання, свербіж) і характеризуються високою ефективністю та безпекою при тривалому застосуванні. Іншим базовим компонентом є антигістамінні препарати (АГП) другого покоління у вигляді пероральних або інтраназальних лікарських форм. АГП швидко зменшують чхання, свербіж, ринорею та очні симптоми, застосовуються при легких та середньотяжких формах АР, а також у комбінації з ІнГКС при більш тяжкому перебігу [40, 41].

Для посилення ефекту при вираженій закладеності носа короткочасно можуть додаватися інтраназальні деконгестанти (їх використання обмежено в часі через ризик медикаментозного риніту), антилейкотрієнові препарати (особливо у пацієнтів з поєднаною БА), та інтраназальні кромони (при легких проявах АР). Важливо також проводити регулярні промивання носа сольовими розчинами для механічного видалення алергенів та покращення функції слизової.

АСІТ — це єдиний метод патогенетичного лікування АР, який здатний змінити його природний перебіг. Класично застосовуються підшкірна ін'єкційна АСІТ або сублінгвальна імунотерапія з поступовим підвищенням дози причинного алергену [41]. АСІТ протягом 3–5 років приводить до індукції толерантності, оскільки при її проведенні знижується чутливість до причинного алергену, зменшується вираженість симптомів і

потреба в ліках, а ефект може зберігатися багато років після завершення курсу імунотерапії. За даними багатьох досліджень, АСИТ здатна запобігати розвитку нової сенсibiliзації та знизити ризик переходу риніту у БА особливо у дітей [41–43]. Таким чином, фармакотерапія та АСИТ доповнюють одна одну: перша забезпечує швидке полегшення симптомів, а друга — довготривалий вплив на імунну систему та модифікацію перебігу захворювання.

Сучасні підходи до вдосконалення АСИТ

Попри більш ніж 100-річний досвід застосування АСИТ, триває активний пошук шляхів підвищення її ефективності, безпеки та зручності для пацієнта. Сучасні напрями розвитку АСИТ включають як нові технології створення алергенних вакцин, так і інноваційні стратегії ведення пацієнтів. Завдяки компонентній алергодіагностиці стало можливим точно визначити, до яких саме молекул алергену сенсibiliзований пацієнт. Це дозволяє підбирати оптимальний склад вакцини (особливо у полісенсibiliзованих пацієнтів) і прогнозувати відповідь на АСИТ. Крім того, досліджуються біомаркери ефективності (наприклад, рівні специфічних IgG4, показники активації базофілів) для моніторингу перебігу лікування. Такий підхід підвищує результативність терапії шляхом її індивідуалізації [43].

Традиційні алергенні екстракти можуть замінюватися на сучасні препарати, отримані методами генної інженерії. У клінічних дослідженнях продемонстрована ефективність рекомбінантних алергенів для лікування, наприклад, пилової алергії на злаки та березу. Застосовуються як «нативний» тип молекули алергену, так і гіпоалергенні його варіанти чи пептидні фрагменти, які зменшують ризик побічних реакцій, але зберігають здатність стимулювати імунну систему. Рекомбінантні вакцини викликають більш спрямовану імунну відповідь (зокрема, показано, що сублінгвальна імунотерапія рекомбінантним Bet v 1 індукуює продукцію захисних IgG4-антитіл, які блокують зв'язування різних споріднених алергенів).

Новітні ад'юванти спрямовані на посилення потрібної імунної відповіді та підвищення толерантності до алергену. Досліджуються біорозкладні наночастки, що слугують носіями алергенів: вони можуть одночасно забезпечувати повільне вивільнення та захист від руйнування алергену, а також самі по собі виступати імуномодуляторами.

Перспективними напрямками досліджень є кон'югати алергенів з імуностимулюючими молекулами, ліпосоми, вірусоподібні частки, глікодендримери [41–43]. Ще один із сучасних напрямків — це поєднання АСИТ з таргетними біологічними препаратами, що впливають на ключові ланки імунної відповіді й можуть знайти своє місце як додаток до АСИТ у складних випадках. Мета всіх цих підходів полягає у скороченні кількості і дози алергенів, необхідних для досягнення толерантності, та зниженні ризику побічних ефектів імунотерапії.

Роль імунотерапії бактеріальними лізатами у лікуванні АР при носійстві *S. aureus*

Бактеріальні лізати (БЛ) — це суміші інактивованих бактеріальних антигенів, традиційно застосовували для профілактики рецидивуючих інфекцій дихальних шляхів шляхом активації вродженого імунітету. Останніми роками зростає інтерес до використання БЛ як імунотерапії при алергічних захворюваннях, зокрема при АР. Дані кількох клінічних досліджень і оглядів свідчать, що додавання БЛ до стандартного лікування АР може зменшити вираженість симптомів та потребу в протиалергічних препаратах як у дітей, так і у дорослих [30, 41–43]. Такий ефект зазвичай розвивається через 2–6 тижнів від початку прийому і зберігається щонайменше кілька місяців після завершення курсу. Важливо, що БЛ мають високий профіль безпеки: серйозні побічні реакції для них не характерні, що дозволяє застосовувати їх у педіатричній практиці.

Механізм дії БЛ при АР полягає у загальному імуностимулюючому впливі на слизову оболонку дихальних шляхів. Застосування БЛ здатне зсунути імунну відповідь у бік протизапального профілю: зокрема, в одному з рандомізованих досліджень пероральний полівалентний лізат у пацієнтів з АР достовірно знижував сумарний бал назальних симптомів (чхання, свербіж, ринореї) на фоні підвищення рівнів інтерферону-γ та зниження продукції IL-4 та IL-13 у носовій слизовій. Такий зсув від Th2-до Th1-типу відповіді потенційно сприяє зменшенню алергічного запалення. Цікаво, що ефективність БЛ при АР може реалізовуватися незалежно від його дії на бактеріальну флору носа. Наприклад, у дослідженні за участю дітей з сезонним АР було показано, що сублінгвальне застосування БЛ протягом 12 тижнів не призвело до ерадикації *S. aureus* з носоглотки порівняно з плацебо.

Однак, в тій же роботі відзначалося зменшення вираженості симптомів полінозу в групі БА, а отже, покращання клінічного стану досягалося іншими шляхами [30]. Таким чином, БА розглядаються як перспективний додаток до терапії АР, оскільки вони зміцнюють місцевий імунітет та можуть особливо стати корисними для пацієнтів з частими інфекціями або назофарингеальним носійством бактерій, не дивлячись на те, що безпосередньо *S. aureus* вони й не елімінують.

Ведення пацієнтів із сенсibilізацією до стафілококових ентеротоксинів

Все більше даних вказує на особливий фенотип пацієнтів з АР, у яких виявляються IgE-антитіла до SE — супер-антигенних токсинів, що продукуються *S. aureus*. Приблизно 30–50 % хворих на АР є носіями *S. aureus* у носі, а така колонізація асоціюється із тяжким перебігом риніту [30]. SE здатні діяти як коалергени (стимулюючи утворення специфічного IgE) та як супер-антигени, поліклонально активуючи до 20–30 % Т-лімфоцитів і запускаючи «цитокіновий шторм» у слизовій [33, 44]. У пацієнтів, сенсibilізованих до SE, виявляють підвищені рівні загального та специфічного IgE в дихальних шляхах, виражену еозинофілію та високі концентрації Th2-цитокінів (IL-4, IL-5, IL-13). Клінічно така сенсibilізація до SE проявляється більш тяжкими та резистентними до стандартного лікування формами АР, часто з поліпозним риносинуситом або БА в анамнезі. Наявність IgE до SE вважається незалежним фактором ризику розвитку астми та хронічних поліпозних синуситів у хворих на АР [33, 43].

Терапевтична тактика при такому фенотипі пацієнтів залишається до кінця не визначеною. Стандартні методи (фармакологічні, АСІТ) безумовно застосовуються, але часто бувають недостатньо ефективними через постійне підтримання запалення супер-антигенами *S. aureus*. Постає питання: чи слід цілеспрямовано впливати на колонізацію *S. aureus* або на самі ентеротоксини? На сьогодні немає чітких доказів, що ерадикація стафілококу покращує перебіг АР. Так, наприклад, курс місцевого антибіотика (мупіроцин у ніс) успішно знижував носійство *S. aureus* у пацієнтів з персистуючим АР, але не привів до покращення симптомів риніту [45].

Імуномодуляція може стати корисним напрямком, адже БА можуть зменшувати прояви АР і без усунення *S. aureus*, а отже, їх можна розглядати як варіант додаткової терапії у сенсibilізованих до SE

осіб [46]. Теоретично, нейтралізація самих ентеротоксинів могла б полегшити перебіг захворювання. Так, наразі ведуться дослідження щодо розробки вакцин проти стафілококових супер-антигенів, які містять детоксиковані токсини для стимуляції захисних антитіл [20]. Однак такі вакцини поки перебувають на стадії експериментальних випробувань і недоступні для клінічного застосування.

У тяжких випадках, рефрактерних до стандартної терапії, обговорюється використання біологічних препаратів, що пригнічують Th2-запалення. Зокрема, анти-IgE терапія (омалізумаб) може бути корисною у пацієнтів з полісенсibilізацією та високим рівнем IgE (в тому числі проти стафілококових антигенів) [44].

В цілому, ведення пацієнтів з АР та сенсibilізацією до SE потребує індивідуалізованого підходу. Необхідно забезпечити оптимальний базовий контроль алергічного запалення (максимально можливе усунення алергенів, регулярний прийом ІнгКС, підбір АСІТ за показаннями) та водночас розв'язувати питання додаткової терапії, спрямованої на зниження бактеріального навантаження у носоглотці й використання імуномодуляторів. На сьогодні залишаються відкритими питання щодо доцільності рутинного визначення IgE до стафілококових антигенів у хворих на АР та вибору найкращої стратегії лікування для таких пацієнтів. Подальші дослідження у цьому напрямку необхідні, аби виробити чіткі рекомендації для клінічної практики. Нові знання в цій області, особливо щодо поширеності гіперчутливості до ES серед пацієнтів з АР, інформативності різних методів діагностики, а також ефективності та безпечності АСІТ та БА у пацієнтів з поєднаною сенсibilізацією, мають потенціал для суттєвого покращення діагностики та лікування АР.

Висновки

1. Епідеміологічні дослідження демонструють підвищену частоту виявлення SE-IgE у пацієнтів з АР порівняно із загальною популяцією і зв'язок між SE-сенсibilізацією та тяжкістю захворювання. SE-IgE також асоціюється з підвищеним ризиком розвитку БА та інших проявів алергічної мультиморбідності.
2. Сенсibilізація до ентеротоксинів *Staphylococcus aureus* є важливим патогенетичним механізмом у розвитку та прогресуванні АР. Подвійна приро-

- да ентеротоксинів як алергенів і суперантигенів створює унікальний імунологічний профіль, що може пояснювати тяжкість перебігу захворювання у певних груп пацієнтів.
3. Патогенетичні механізми, через які ентеротоксини *S. aureus* впливають на алергічне запалення, включають: поліклональну активацію Т-клітин з підвищеною продукцією Th2-цитокінів, індукцію локального синтезу IgE, стимуляцію вивільнення епітеліальних алармів (особливо IL-33), активацію ILC2, а також порушення епітеліального бар'єра.
 4. Діагностика сенсibilізації до SE базується переважно на визначенні специфічного IgE у сироватці крові, хоча функціональні тести (активація базофілів) та визначення локальної продукції SE-IgE у назальному секреті можуть надати додаткову інформацію.
 5. Терапевтичні підходи для пацієнтів з АР з сенсibilізацією до SE включають стандартну протиалергічну терапію, контроль стафілококової колонізації, а також потенційне використання біологічних препаратів. Однак ефективність алергенспецифічної імунотерапії та БА у цій групі пацієнтів залишається недостатньо вивченою.
 6. Подальші дослідження в цій області, особливо щодо поширеності гіперчутливості до SE серед пацієнтів з АР, інформативності різних методів діагностики, ефективності та безпечності специфічної імунотерапії та БА у пацієнтів з поєднаною сенсibilізацією, створюють додаткові перспективи для суттєвого покращення діагностики та лікування АР.

THE RELATIONSHIP BETWEEN *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* CARRIER STATUS AND THE FEATURES OF ALLERGIC RHINITIS: A REVIEW OF PATHOGENETIC MECHANISMS

I. K. Kalikina¹, S. V. Zaikov^{*,1,2}

¹Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

²State organization «Yanovski National scientific center of phthisiatry, pulmonology and allergology National academy of medical sciences of Ukraine», Kyiv, Ukraine

Abstract. Allergic rhinitis (AR) is one of the most common allergic diseases, significantly affecting the quality of life of patients and creating a significant socioeconomic burden. This review summarizes current understanding of the role of *Staphylococcus aureus* and its enterotoxins in the pathogenesis of AR. Epidemiological studies have demonstrated an increased frequency of *S. aureus* carriage (30-50 %) in patients with AR compared to the general population, with the frequency of *S. aureus* colonization correlating with the severity of AR. Staphylococcal enterotoxins (SE) play a dual role, acting as classic allergens and superantigens. Their unique superantigenic properties allow them to activate up to 20-30 % of the total T cell population, leading to a "cytokine storm" and maintaining chronic inflammation. SE affect the respiratory mucosa via multiple mechanisms: disruption of the epithelial barrier, Th2 polarization of the immune response, induction of local IgE synthesis, and activation of eosinophils. The presence of specific IgE to SE is an independent risk factor for the development of bronchial asthma, AR, and comorbid diseases. The relationship between AR and *S. aureus* carriage is bidirectional: allergic inflammation promotes bacterial colonization, and SE further exacerbates and maintains it. Understanding these mechanisms opens up prospects for the development of new diagnostic and therapeutic strategies, especially for patients with severe disease resistant to standard therapy.

Key words: allergic rhinitis, *Staphylococcus aureus*, staphylococcal enterotoxins, superantigens, sensitization.

REFERENCES

1. Öçal R, Bayar Muluk N, Mullol J. Epidemiology of Allergic Rhinitis. In: Cingi C, Bayar Muluk N. (eds) All Around the Nose. Springer, Cham. 2020. https://doi.org/10.1007/978-3-030-21217-9_33.
2. Liu Y, Liu Z. Epidemiology, Prevention and Clinical Treatment of Allergic Rhinitis: More Understanding, Better Patient Care. J Clin Med. 2022;11(20):6062. doi: 10.3390/jcm11206062.
3. Nugmanova D, Feshchenko Y, Kheday Y, et al. The Prevalence of Allergic Rhinitis, its Triggers, and Associated Factors in Commonwealth of Independent States Countries (Ukraine, Kazakhstan, and Azerbaijan): Results of the CORE Study. Dubai Med J. 2021;4(2):81–92. <https://doi.org/10.1159/000514318>.
4. Fineman Stanley M. The burden of allergic rhinitis: beyond dollars and cents. Annals of Allergy, Asthma & Immunology. 2002;88(4):2-7. [https://doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)62022-4](https://doi.org/10.1016/S1081-1206(10)62022-4).
5. Komnos I, Michali M, Asimakopoulos A, et al. The Effect of Allergic Rhinitis on Quality of Life in Patients Suffering from the Disease: A Case Control Study. International Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery. 2019;8:121-131. doi: 10.4236/ijohns.2019.84014.
6. Dierick BJH, van der Molen T, Flokstra-de Blok BM, et al. Burden and socioeconomics of asthma, allergic rhinitis, atopic dermatitis and food allergy. Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research. 2020;20(5):437-453. <https://doi.org/10.1080/14737167.2020.1819793>.
7. Klimek L, Bachert C, Pfaar O, et al. ARIA guideline 2019: treatment of allergic rhinitis in the German health system. Allergo J Int. 2019;28:255-276. <https://doi.org/10.1007/s40629-019-00110-9>.

8. Small P, Keith PK, Kim H. Allergic rhinitis. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2018;14(2):51. <https://doi.org/10.1186/s13223-018-0280-7>.
9. Nur Husna SM, Hern-Tze TT, Norasniada MS, et al. Allergic Rhinitis: A Clinical and Pathophysiological Overview. *Front Med Pulmonary Medicine*. 2022;9. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.874114>.
10. Campo P, et al. Local Allergic Rhinitis. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2024;12(6):1430-1433.
11. Solé D, Kuschnir FC, Pastorino AC, et al. V Brazilian Consensus on Rhinitis — 2024. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*. 2025;91(1). <https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2024.101500>.
12. Ya-Ting Li, Qi-Qing Ye, Ya-Xin L. Allergen sensitization patterns: Allergic rhinitis with multimorbidity versus alone - A real-world study. *Clin Transl Allergy*. 2025. <https://doi.org/10.1002/clt2.70030>.
13. Cingi C, Gevaert P, Mösges R, et al. Multi-morbidities of allergic rhinitis in adults: European Academy of Allergy and Clinical Immunology Task Force Report. *Clin Transl Allergy*. 2017;7:17. <https://doi.org/10.1186/s13601-017-0153-z>.
14. Doo HH, Chae-Seo R. Allergic Diseases - Highlights in the Clinic, Mechanisms, and Treatment Chapter 11 Comorbidities of Allergic Rhinitis. 2012:240-253. DOI: 10.5772/26103.
15. Giavina-Bianchi P, Aun MV, Takejima P. United airway disease: current perspectives. *Journal of Asthma and Allergy*. 2016;9:93-100. <https://doi.org/10.2147/JAA.S81541>.
16. Naydenova K, Dimitrov V, Velikova T. Immunological and microRNA Features of Allergic Rhinitis in the Context of United Airway Disease. *Sinusitis*. 2021;5(1):45-52. <https://doi.org/10.3390/sinusitis5010005>.
17. Bergeron C, Hamid Q. Relationship between Asthma and Rhinitis: Epidemiologic, Pathophysiologic, and Therapeutic Aspects. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2005;1(2):81-7. doi: 10.1186/1710-1492-1-2-81.
18. Lakhundi S, Zhang K. Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*: Molecular Characterization, Evolution, and Epidemiology. *Clin Microbiol Rev*. 2018;31(4):e00020-18. <https://doi.org/10.1128/cmr.00020-18>.
19. Teufelberger AR, Bröker BM, Krysko DV, Bachert C, Krysko O. *Staphylococcus aureus* Orchestrates Type 2 Airway Diseases. *Trends Mol Med*. 2019;25(8):696-707.
20. Bachert C, Humbert M, Hanania NA. *Staphylococcus aureus* and its IgE-inducing enterotoxins in asthma: current knowledge. *Eur Respir J*. 2020;55:1901592. <https://doi.org/10.1183/13993003.01592-2019>.
21. Foster TJ. Surface Proteins of *Staphylococcus aureus*. *Microbiol Spectr*. 2019;7:10.1128/microbiolspec.gpp3-0046-2018. <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.gpp3-0046-2018>.
22. Michalik M, Podbielska-Kubera A, Dmowska-Korobkowska A. Antibiotic Resistance of *Staphylococcus aureus* Strains Searching for New Antimicrobial Agents (Review). *Pharmaceuticals*. 2025;18(1):81. <https://doi.org/10.3390/pathogens5010032>.
23. Foster TJ. Antibiotic resistance in *Staphylococcus aureus*. Current status and future prospects. *FEMS Microbiology Reviews*. 2017;41(3):430-449. <https://doi.org/10.1093/femsre/fux007>.
24. Pradhan P, Rajbhandari P, Nagaraja SB, Shrestha P, Grigoryan R, Satyanarayana S, et al. Prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a tertiary hospital in Nepal. *Public Health Action*. 2021;11(Suppl 1):46-51. doi: 10.5588/pha.21.0042.
25. Bencardino D, Amagliani G, Brandi G. Carriage of *Staphylococcus aureus* among food handlers: An ongoing challenge in public health. *Food Control*. 2021;130. <https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2021.108362>.
26. Gordon RJ, Lowy FD. Pathogenesis of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *Clin Infect Dis*. 2008;46(5):350-9. doi: 10.1086/533591.
27. Kluytmans J, van Belkum A, Verbrugh H. Nasal carriage of *Staphylococcus aureus*: epidemiology, underlying mechanisms, and associated risks. *Clin Microbiol Rev*. 1997;10(3):505-20. DOI: 10.1128/CMR.10.3.505.
28. Shoaib M, Aqib AI, Muzammil I, et al. MRSA compendium of epidemiology, transmission, pathophysiology, treatment, and prevention within one health framework. *Front Microbiol Sec. Antimicrobials, Resistance and Chemotherapy*. 2023;13:2022. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.1067284>.
29. Park HK, Yoo SJ, Kim TS, et al. Differences between *Staphylococcus aureus* nasal carriage and IgE-sensitization to *Staphylococcus aureus* enterotoxin on risk factors and effects in adult population. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2022;18:6. <https://doi.org/10.1186/s13223-022-00648-4>.
30. Janeczke K, Kaczyńska A, Emeryk A, Cingi C. Perspectives for the Use of Bacterial Lysates for the Treatment of Allergic Rhinitis: A Systematic Review. *J Asthma Allergy*. 2022;15:839-850. doi: 10.2147/JAA.S360828.
31. Rossi RE, Monasterolo G. Prevalence of serum IgE antibodies to the *Staphylococcus aureus* enterotoxins (SAE, SEB, SEC, SED, TSST-1) in patients with persistent allergic rhinitis. *Int Arch Allergy Immunol*. 2004;133(3):261-6. DOI: 10.1159/000076833.
32. Schoini P, Apollonatos V, Kallieri M, Blizou M, Sfika M, Koufopoulos N, et al. Sensitization to *Staphylococcus Enterotoxin*: Relationship with Aspects of Disease Severity. *J Clin Med*. 2024;13(19):5836. doi: 10.3390/jcm13195836.
33. Abdurrahman G, Schmiedekne F, Bachert C, Bröker BM, Holtfreter S. Allergy - A New Role for T-Cell Superantigens of *Staphylococcus aureus*? *Toxins*. 2020;12(3):176. <https://doi.org/10.3390/toxins12030176>.
34. Pinchuk IV, Beswick EJ, Reyes VE. *Staphylococcal enterotoxins*. *Toxins (Basel)*. 2010;2(8):2177-97. doi: 10.3390/toxins2082177.
35. Tanaka A, Suzuki S, Ohta S, et al. Association between specific IgE to *Staphylococcus aureus* enterotoxins A and B and asthma control. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2015;115(3):191-197.e2. DOI: 10.1016/j.anai.2015.06.017.
36. Omoe K, Hu DL, Takahashi-Omoe H, Nakane A, Shinagawa K. Identification and characterization of a new staphylococcal enterotoxin-related putative toxin encoded by two kinds of plasmids. *Infect Immun*. 2003;71(10):6088-94. doi: 10.1128/IAI.71.10.6088-6094.2003.
37. Liu JN, Shin YS, Yoo HS, Nam YH, Jin HJ, Ye YM, et al. The Prevalence of Serum Specific IgE to Superantigens in Asthma and Allergic Rhinitis Patients. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2014;6(3):263-266. <https://doi.org/10.4168/air.2014.6.3.263>.
38. Jorde I, Schreiber J, Stegemann-Koniszewski S. The Role of *Staphylococcus aureus* and Its Toxins in the Pathogenesis of Allergic Asthma. *Int J Mol Sci*. 2022;24(1):654. doi: 10.3390/ijms24010654.
39. Tomassen P, Jarvis D, Newson R, et al. *Staphylococcus aureus* enterotoxin-specific IgE is associated with asthma in the general population: a GA²LEN study. *Allergy*. 2013;68:1289-1297. <https://doi.org/10.1111/all.12230>.
40. Klimek L, Mullol J, Ellis AK, et al. Current Management of Allergic Rhinitis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2024;12(6):1399-1412. doi: 10.1016/j.jaip.2024.03.023.
41. ARIA Care pathways for allergen immunotherapy. *Allergy*. 2019;74(11):2087-2102. DOI: 10.1111/all.13805.
42. Marko M, Pawliczak R. Pharmacotherapy and immunotherapy of allergic rhinitis induced by house dust mite, grass, and birch pollen allergens: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Expert Review of Respiratory Medicine*. 2023;17(7):607-621. <https://doi.org/10.1080/17476348.2023.2241364>.
43. Zemelka-Wiacek M, Jutel M. AIT 2023: Current innovation and future outlook. *Allergol Select*. 2023;7:219-228. doi: 10.5414/ALX02379E.
44. Kariyawasam HH, James LK. Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps: Targeting IgE with Anti-IgE Omalizumab Therapy. *Drug Des Devel Ther*. 2020;14:5483-5494. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S226575>.
45. Zeldin Y, Weiler Z, Cohen A, et al. Efficacy of nasal *Staphylococcus aureus* eradication by topical nasal mupirocin in patients with perennial allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2008;100(6):608-11. DOI: 10.1016/S1081-1206(10)60053-1.
46. Janeczke K, Emeryk A, Zimmer L, Poleszak E, Ordak M. Nasal carriage of *Staphylococcus aureus* in children with grass pollen-induced allergic rhinitis and the effect of polyvalent mechanical bacterial lysate immunostimulation on carriage status: A randomized controlled trial. *Immun Inflamm Dis*. 2022;10(3):e584. doi: 10.1002/iid3.584.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Джерела фінансування. Робота виконувалась без жодної фінансової підтримки.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Funding. The work was not funded.

Цитування: Калікіна ІК, Зайков СВ. Взаємозв'язок між носійством *Staphylococcus aureus* та особливостями перебігу алергічного риніту: огляд патогенетичних механізмів. Астма та алергія. 2025;24(2):40–49. DOI: 10.31655/2307-3373-2025-24-2-40-49.

Cited: Kalikina IK, Zaikov SV. The relationship between *Staphylococcus aureus* carrier status and the features of allergic rhinitis: a review of pathogenetic mechanisms. Asthma and allergy (Ukraine). 2025;24(2):40–49. DOI: 10.31655/2307-3373-2025-24-2-40-49. Ukrainian.

Відомості про авторів

І. К. Калікіна

Аспірантка кафедри фтизіатрії і пульмонології Національного університету охорони здоров'я України ім. П. Л. Шупика 9, вул. Дорогожицька, м. Київ, 04112, Україна

e-mail: irakalikina@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0003-5234-6564>

С. В. Зайков*

Доктор медичних наук, професор, професор кафедри фтизіатрії і пульмонології Національного університету охорони здоров'я України ім. П. Л. Шупика 9, вул. Дорогожицька, м. Київ, 04112, Україна

e-mail: zaikov1960@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9276-0490>

Information about authors

I. K. Kalikina

Post-graduate student of the department of phthysiology and pulmonology National University of Healthcare of Ukraine named after P. L. Shupyk 9, Dorohozhytska str., Kyiv, 04112, Ukraine

e-mail: irakalikina@gmail.com

S. V. Zaikov

PhD in Medicine, Professor Professor of the department of phthysiology and pulmonology National University of Healthcare of Ukraine named after P. L. Shupyk 9, Dorohozhytska str., Kyiv, 04112, Ukraine

e-mail: zaikov1960@gmail.com

Надійшла до редакції / Received: 19.05.2025 р.

Після доопрацювання / Revised: 26.05.2025 р.

Прийнято до друку / Accepted: 20.05.2025 р.