

СЕНСИБІЛІЗАЦІЯ ДО СТАФІЛОКОКОВИХ ЕНТЕРОТОКСИНІВ ЯК МАРКЕР ТЯЖКОСТІ ПЕРЕБІГУ АЛЕРГІЧНОГО РИНИТУ

I. К. Калікіна^{A,B,C,D}

Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, 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) залишається одним із найпоширеніших алергічних захворювань, проте механізми, що визначають тяжкість його перебігу, залишаються недостатньо вивченими. Останніми роками зростає інтерес до ролі мікробіому слизової оболонки носа, зокрема колонізації *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) та сенсibilізації до його ентеротоксинів (SE), у формуванні різних фенотипів риніту.

Мета дослідження: оцінити частоту носійства *S. aureus* та сенсibilізації до його ентеротоксинів у пацієнтів з АР та неалергічним ринітом (НАР), визначити відмінності між групами за імунологічними показниками та ідентифікувати потенційні предиктори тяжкого перебігу АР.

Матеріали та методи. Проведено ретроспективний аналіз медичних карт 109 пацієнтів з хронічним рецидивуючим ринітом, які звернулися до алергологічної клініки протягом 2020-2025 років. Усім пацієнтам проводилося комплексне обстеження: шкірні прик-тести, визначення специфічних IgE (sIgE) до інгаляційних алергенів методом ImmunoCAP, бактеріологічний посів з носа, визначення специфічних IgE до SE (SEA, SEB, SEC, TSST), загального IgE, сироваткових імуноглобулінів класів A, M, G та секреторного IgA слини (sIgA). Пацієнти були розподілені на чотири групи: АР+SE (n = 22), АР-SE (n = 34), НАР+SE (n = 16) та НАР-SE (n = 37).

Результати. Носійство *S. aureus* виявлено у 64,2 % обстежених (69,6 % пацієнтів з АР та 56,6 % з НАР). Сенсibilізація до SE спостерігалася у 34,9 % випадків: у 39,3 % пацієнтів з АР та 30,2 % з НАР. Група АР+SE характеризувалася достовірно вищими рівнями загального IgE порівняно з АР-SE (медіана 202 проти 89,9 kU/L, $p < 0,05$), частішою полісенсibilізацією до інгаляційних алергенів (≥ 5 алергенів: 27,3 % проти 5,0 %) та множинною сенсibilізацією до SE (68,2 % мали IgE до 2-х і більше типів SE). У групі НАР+SE переважала моносенсibilізація до SE (62,5 %). Рівні сироваткових імуноглобулінів A, M, G суттєво не відрізнялися між групами. Проте виявлено зниження sIgA у пацієнтів НАР+SE порівняно з НАР-SE (274,9 проти 347,2 мг/л, $p < 0,05$), тоді як при АР ця різниця була несуттєвою. Високий рівень sIgA (≥ 600 мг/л) частіше виявлявся у пацієнтів без SAE-сенсibilізації, особливо в групі АР-SE (32,0 % проти 18,8 % в АР+SE).

Висновки. Носійство *S. aureus* не завжди супроводжується розвитком сенсibilізації до його ентеротоксинів. Сенсibilізація до SE при АР асоціюється з тяжчим перебігом захворювання, що проявляється вищими рівнями загального IgE, частішою полісенсibilізацією до аероалергенів та персистуючим характером симптомів. Дефіцит локального імунітету, зокрема зниження sIgA слини, може бути важливим фактором розвитку SAE-сенсibilізації при НАР. Визначення сенсibilізації до SE може розглядатися як додатковий маркер тяжкості перебігу АР та ризику прогресування захворювання.

Ключові слова: алергічний риніт, неалергічний риніт, *Staphylococcus aureus*, стафілококові ентеротоксини, секреторний IgA, полісенсibilізація.

Алергічний риніт (АР) є IgE-опосередкованою реакцією гіперчутливості 1 типу, що розвивається у слизових оболонках носа внаслідок впливу алергенів у сенсibilізованих до них осіб [1]. Класичні симптоми АР включають чхання, ринорею, свербіж у носі та назальну обструкцію. АР класифікують за тривалістю симптомів (інтермітуючий та персистуючий) та його тяжкістю (легкий та середньотяжкий/тяжкий) [1, 2]. Поширеність АР у світі коливається від 5 % до 50 %,

залежно від методу діагностики, віку учасників та регіону дослідження [1]. В Україні, за результатами дослідження CORE, поширеність АР становить 33,4 на 1000 населення [3].

Неалергічний риніт (НАР) визначається як симптоматичне запалення слизової оболонки носа з наявністю щонайменше двох носових симптомів (закладеність, ринорея, чхання, свербіж) без клінічних ознак ендоназальної інфекції та без системної

сенсibilізації до інгаляційних алергенів [4]. Попри подібність клінічних проявів, АР та НАР відрізняються за патофізіологічними механізмами, перебігом та відповіддю на терапію.

Сучасні дослідження демонструють існування різних фенотипів та ендотипів риніту, які базуються на особливостях імунної відповіді, тканинних біомаркерах та клінічних характеристиках. Однак пошук надійних біомаркерів для диференціації цих фенотипів та прогнозування перебігу захворювання залишається актуальним.

Патофізіологічні механізми алергічних захворювань верхніх і нижніх дихальних шляхів мають спільні риси, що знайшло відображення в концепції «єдиних дихальних шляхів» [5]. Ця концепція базується на розумінні анатомічної безперервності, подібної гістологічної структури, функціональної взаємодії та спільних механізмів регуляції дихальних шляхів. У пацієнтів з АР та бронхіальною астмою (БА) може тривало підтримуватися субклінічне запалення слизових оболонок навіть при відсутності явних клінічних проявів, що сприяє прогресуванню захворювання та загостренню при мінімальному контакті з алергенами та тригерними факторами [6]. Міжнародні рекомендації ARIA підкреслюють взаємозв'язок між ринітом та астмою, а раннє виявлення та лікування риніту розглядається як стратегія профілактики астми [2, 7].

Останніми роками зростає інтерес до ролі мікробіому слизової оболонки носа у модуляції імунної відповіді при риніті. Особливу увагу привертає колонізація слизової оболонки носа *S. aureus*, який не лише є патогеном, але й здатний виступати як імуномодулятор через продукцію ентеротоксинів (SE) з властивостями суперантигенів [8, 9]. Епідеміологічні дослідження демонструють підвищену частоту носійства *S. aureus* (30-50 % випадків) у пацієнтів з АР порівняно із загальною популяцією (20-30 % спостережень), причому частота такої колонізації корелює з тяжкістю захворювання [10].

SE відіграють подвійну роль, виступаючи і як класичні алергени, і як суперантигени [11]. На сьогодні ідентифіковано понад 20 різних серотипів SE (SEA, SEB, SEC, SED, SEE, TSST-1 тощо), які є одноланцюговими глобулярними білками з молекулярною масою 22–30 кДа та характеризуються високою стабільністю до температурних впливів, низького рН та протеолітичних ферментів [12]. Їх унікальні суперантигенні властивості дозволяють активувати до 20–30 % всіх Т-клітин шляхом нетрадиційної вза-

ємодії з молекулами МНС класу II та варіабельними β-доменами Т-клітинного рецептора, що призводить до масивного вивільнення цитокінів та підтримки хронічного запалення [13].

Імунологічна відповідь на ентеротоксини характеризується підвищеним синтезом специфічних IgE-антитіл, що було продемонстровано у дослідженнях [14]. Порівняно з іншими алергенами, ентеротоксини *S. aureus* індукують більш потужну імунну відповідь, що може бути пов'язано з їх суперантигенними властивостями [12]. Наявність специфічних IgE до SE є незалежним фактором ризику розвитку БА, тяжкого перебігу АР та коморбідних захворювань [13–15].

Хоча інтерес до ролі *S. aureus* та його ентеротоксинів у патогенезі алергічних захворювань дихальних шляхів зростає, досі існує обмежена кількість досліджень, що порівнюють групи пацієнтів з АР та НАР за наявністю або відсутністю сенсibilізації до SE. Залишається нез'ясованим, чи відрізняються ці групи за клінічними характеристиками, тяжкістю перебігу, відповіддю на терапію та ризиком прогресування захворювання. Розуміння ролі SE-сенсibilізації у формуванні різних фенотипів риніту може відкрити додаткові перспективи для розробки нових діагностичних та терапевтичних стратегій, особливо для пацієнтів з тяжким перебігом АР, резистентним до стандартної терапії.

Мета дослідження: оцінити частоту носійства *S. aureus* та сенсibilізації до його ентеротоксинів у пацієнтів з АР та НАР, визначити відмінності між ними за імунологічними показниками (загальний IgE, sIgE до аероалергенів та SE, сироваткові імуноглобуліни, sIgA слини) та ідентифікувати потенційні предиктори тяжкого перебігу АР.

Об'єкт та методи дослідження. Проведено ретроспективний аналіз медичних карт 109 пацієнтів, які звернулися до алергологічної клініки «Форпост» (м. Київ) протягом 2020–2025 років зі скаргами на хронічний рецидивуючий риніт. При зверненні у пацієнтів була отримана поінформована згода на обробку персональних даних.

Критерії включення:

- симптоми хронічного риніту (назальна обструкція, ринорея, чхання, свербіж носа);
- помірно-тяжкий/тяжкий перебіг АР згідно з класифікацією ARIA 2019 [2];
- відсутність застосування інтраназальних глюкокортикостероїдів протягом щонайменше 2 тиж-

- нів до проведення бактеріологічного дослідження (для пацієнтів з персистуючим перебігом АР);
- проведення бактеріологічного посіву поза сезоном пилювання (для пацієнтів з інтермітуючим АР).

Критерії виключення:

- гострі респіраторні інфекції на момент обстеження;
- застосування системних антибіотиків протягом останнього місяця.

У всіх пацієнтів був зібраний детальний алергологічний анамнез, проведено фізикальне та комплексне алергологічне та імунологічне обстеження з використанням наступних методів:

1. Шкірні прик-тести зі стандартизованими екстрактами інгаляційних алергенів (при відсутності протипоказань); визначення sIgE до екстрактів алергенів та/або їх компонентів методом ImmunoCAP (Thermo Fisher Scientific, Uppsala, Sweden) додатково або в разі неможливості проведення прик-тестів, наявних протипоказках. Результат вважався позитивним при рівні $\geq 0,35$ kU/L.
2. Пацієнтам з негативними результатами прик-тестів додатково проводилося визначення IgE до сумішей інгаляційних алергенів Phadiator (суміш основних інгаляційних алергенів) та mx2 (суміш алергенів пліснявих грибів).
3. Визначення загального IgE у сироватці крові методом ImmunoCAP (Thermo Fisher Scientific, Uppsala, Sweden).
4. Визначення сироваткових імуноглобулінів класів А, М, G методом імунотурбідиметрії.
5. Визначення секреторного IgA у слині методом імуноферментного аналізу (ІФА).
6. Бактеріологічний посів з носа та/або зіву при підозрі на інфекційний характер хронічного риніту та для диференційної діагностики.
7. При виявленні носійства *S. aureus* додатково визначали наявність sIgE до SE (SEA, SEB, SEC та TSST) методом ImmunoCAP (Thermo Fisher Scientific, Uppsala, Sweden). Результат вважався позитивним при рівні $\geq 0,1$ kU/L.

Діагноз АР встановлювався на основі характерного анамнезу та клінічної картини, позитивних результатів прик-тестів та підвищених рівнів sIgE до інгаляційних алергенів.

Діагноз НАР встановлювався у пацієнтів з характерними симптомами риніту, негативними результатами прик-тестів, негативними результатами визначення

sIgE до панелей Phadiator та mx2, відсутністю клінічних ознак гострого інфекційного процесу.

Для порівняльного аналізу пацієнти були розподілені на чотири групи:

- Група 1 (АР+SE): пацієнти з АР та наявністю sIgE до SE ($n = 22$);
- Група 2 (АР-SE): пацієнти з АР без sIgE до SE ($n = 34$);
- Група 3 (НАР+SE): пацієнти з НАР та наявністю sIgE до SE ($n = 16$);
- Група 4 (НАР-SE): пацієнти з НАР без sIgE до SE ($n = 37$).

Статистичний аналіз проводився за допомогою програм «Statistica 6.0» та «Microsoft Excel 2007». Кількісні дані з нормальним розподілом представлені як середнє $\pm$ стандартне відхилення ($M \pm SD$), з ненормальним – як медіана та інтерквартильний розмах [$Q1; Q3$]. Для порівняння груп використовувались відповідні параметричні (t -критерій Ст'юдента) або непараметричні (критерій Манна-Уїтні) тести. Категоріальні дані представлені як абсолютні значення та відсотки, для їх порівняння застосовувався критерій χ^2 або точний тест Фішера. Статистично значущими вважались відмінності при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

Середній вік пацієнтів становив ($34 \pm 12,7$) років у групі АР+SE, ($36,9 \pm 8,6$) років у групі АР-SE, ($40 \pm 8,5$) років у групі НАР+SE та ($38,5 \pm 10,8$) років у групі НАР-SE. Більш детально характеристика обстежених пацієнтів наведена в таблиці 1. Серед пацієнтів з АР переважали жінки ($59,1$ % у групі АР+SE та $47,1$ % у групі АР-SE), тоді як серед пацієнтів з НАР частіше зустрічалися чоловіки ($56,3$ % у групі НАР+SE та $62,2$ % у групі НАР-SE). У групі АР+SE виявлено коморбідність з БА у 3 ($13,6$ %) пацієнтів та atopічним дерматитом (АД) у 1 ($4,6$ %) пацієнта.

Бактеріологічне дослідження виявило носійство *S. aureus* у 70 ($64,2$ %) зі 109 обстежених пацієнтів. Колонізація слизових оболонок була поширеною у всіх групах: у $69,6$ % пацієнтів з АР (13/22 з АР+SE та 27/34 з АР-SE) та у $56,6$ % пацієнтів з НАР (9/16 з НАР+SE та 21/37 з НАР-SE).

Важливо зазначити, що носійство *S. aureus* не завжди супроводжувалося розвитком сенсibilізації до його ентеротоксинів. Наявність sIgE була виявлена у 38 ($34,9$ %) обстежених, а саме: у 22 ($39,3$ %) пацієнтів з АР та у 16 ($30,2$ %) пацієнтів з НАР.

Аналіз рівнів загального IgE, результати якого наведені в таблиці 2, виявив суттєві відмінності між

Таблиця 1. Характеристика груп пацієнтів з АР та НАР за віком, статтю та коморбідністю

Показник	АР+SAE (n = 22)	АР-SAE (n = 34)	НАР+SAE (n = 16)	НАР-SAE (n = 37)
Вік (Mean $\pm$ SD)	34 $\pm$ 12,7	36,9 $\pm$ 8,6	40 $\pm$ 8,5	38,5 $\pm$ 10,8
Чоловіки, n (%)	9 (40,9 %)	18 (52,9 %)	9 (56,3 %)	23 (62,2 %)
Жінки, n (%)	13 (59,1 %)	16 (47,1 %)	7 (43,7 %)	14 (37,8 %)
Коморбідність:				
АР+БА	3 (13,6 %)	–	–	–
АР+АД	1 (4,6 %)	–	–	–

групами осіб з ринітом. Найвищі значення спостерігалися у групі АР+SE (202 [127; 322,9] kU/L), що було значно вище порівняно з групою АР-SE (89,9 [52,88; 126] kU/L, $p < 0,05$). У групах пацієнтів з НАР рівні загального IgE були значно нижчими та суттєво не відрізнялися між собою: 37,2 [22,4; 95,88] kU/L у групі НАР+SE та 38,2 [16,7; 60,4] kU/L у групі НАР-SE.

Серед пацієнтів з АР спостерігалися відмінності у структурі сенсibilізації до інгаляційних алергенів. У групі АР+SE частіше виявлялася полісенсibilізація до 5 і більше алергенів (27,3 % проти 5,0 % у групі АР-SE). Сенсibilізація до 2-4 алергенів мала приблизно однакову частоту в обох групах (45,4 % проти 47,05 %), тоді як моносенсibilізація частіше спостерігалася у групі АР-SE (47,1 % проти 27,3 %).

За характером перебігу у групі АР+SE переважав персистуючий риніт (63,6 % проти 35,3 % у групі АР-SE), тоді як інтермітуючий перебіг частіше відмічався у групі АР-SE (64,7 % проти 36,4 % у групі АР+SE).

Аналіз частоти сенсibilізації до окремих типів ентеротоксинів, результати якого наведені в таблиці 3, виявив певні розбіжності між групами обстежених. У групі АР+SE найчастіше виявлялися sIgE до TSST (63,6 %), SEB (59,1 %), SEC (54,5 %) та SEA

(40,9 %). У групі НАР+SE частота сенсibilізації до різних типів SE була більш рівномірною: SEA та SEB по 43,8 %, SEC 43,8 %, TSST 31,3 %.

Характерною особливістю групи АР+SE була висока частота полісенсibilізації до множинних типів SE: до 2-х типів у 31,8 %, до 3-х — у 22,7 %, до 4-х — у 13,7 % пацієнтів. Натомість у групі НАР+SE переважала моносенсibilізація до одного типу SE (62,5%), а частота сенсibilізації до 2-х, 3-х та 4-х типів SE була значно нижчою (25,0 %, 6,3 % та 6,3 % випадків відповідно).

Рівні sIgE до SE також відрізнялися між групами. У пацієнтів з АР спостерігалися вищі медіани рівнів IgE до усіх типів SE порівняно з групою НАР, що може свідчити про більш виражену імунну відповідь на суперантигени стафілокока на тлі алергічного запалення.

Аналіз рівнів сироваткових Ig класів А, М та G не виявив статистично значущих відмінностей між групами пацієнтів з наявністю та відсутністю сенсibilізації до SE як при АР, так і при НАР. Усі показники знаходилися в межах референтних значень.

Визначення рівнів sIgA у слині виявило важливі відмінності між групами. Рівень sIgA в слині був дещо нижчим у групі АР+SE порівняно з АР-SE (342,5 $\pm$ 120,3) мг/л проти (401,5 $\pm$ 145,2) мг/л,

Таблиця 2. Рівні загального IgE та структура сенсibilізації до інгаляційних алергенів

Показник	АР+SAE (n = 22)	АР-SAE (n = 34)	НАР+SAE (n = 16)	НАР-SAE (n = 37)
IgE загальний (Mediana $\pm$ [Q1; Q3])	202 [127; 322,9]	89,9 [52,88; 126]	37,2 [22,4; 95,88]	38,2 [16,7; 60,4]
Сенсibilізація:				
- до 1-го аероалергену	6 (27,3 %)	16 (47,1 %)	–	–
- до 2-4 алергенів	10 (45,4 %)	16 (47,1 %)	–	–
≥ 5 алергенів	6 (27,3 %)	2 (5,0 %)	–	–
Інтермітуючий риніт	8 (36,4 %)	22 (64,7 %)	–	–
Персистуючий риніт	14 (63,6 %)	12 (35,3 %)	–	–

Таблиця 3. Структура сенсibilізації до стафілококових ентеротоксинів (SE)

Показник	AP+SAE (n = 22)	HAP+SAE (n = 16)
SEA, n (%)	9 (40,9 %)	6 (37,5 %)
SEB, n (%)	13 (59,1 %)	7 (43,8 %)
SEC, n (%)	12 (54,5 %)	7 (43,8 %)
TSST, n (%)	14 (63,6 %)	5 (31,3 %)
Сенсibilізація до 1-го SE	7 (31,8 %)	10 (62,5 %)
Сенсibilізація до 2-х SE	7 (31,8 %)	4 (25,0 %)
Сенсibilізація до 3-х SE	5 (22,7 %)	1 (6,3 %)
Сенсibilізація до 4-х SE	3 (13,7 %)	1 (6,3 %)

проте різниця не досягла статистичної значущості ($p=0,18$). Частота зниженого рівня sIgA (<170 мг/л) була подібною в обох групах AP (12,5 % проти 12,0 % спостережень, $p>0,05$).

На противагу, у пацієнтів з HAP спостерігалася інша картина. Так, у групі осіб з HAP+SE виявлений достовірно нижчий рівень sIgA порівняно з групою HAP-SE ($274,9 \pm 68,5$ мг/л проти $347,2 \pm 92,4$ мг/л, ($p<0,05$), а частота зниженого рівня sIgA була більш ніж вдвічі вищою (37,5 % проти 16,1 %, $p<0,05$).

Аналіз даних також показав частіше виявлення високих рівнів sIgA (≥ 600 мг/л, верхня межа вимірювання) у групах без SE-сенсibilізації. При AP високий рівень sIgA слини спостерігався частіше у групі AP-SE порівняно з AP+SE (32,0 % проти 18,8 %), що може вказувати на захисну роль sIgA у запобіганні сенсibilізації до SE навіть за умов алергічного запалення та колонізації *S. aureus*. Подібна тенденція, хоч і менш виражена, спостерігалася у групах HAP (28,6 % vs 18,8%).

Отримані результати демонструють, що носійство *S. aureus* є поширеним як серед пацієнтів з AP, так і з HAP (69,6 % та 56,6 % випадків відповідно), проте не завжди призводить до розвитку сенсibilізації до його ентеротоксинів. Це узгоджується з даними літератури про високу частоту асимптоматичного носійства стафілокока у загальній популяції та підтверджує, що для розвитку сенсibilізації необхідні додаткові чинники, які порушують імунологічний баланс слизової оболонки.

Важливим результатом дослідження є виявлення суттєвих відмінностей у структурі сенсibilізації між групами AP+SE та HAP+SE. Пацієнти з AP та сенсibilізацією до SE характеризувалися значно вищими рівнями загального IgE, частішою полісенсibilізацією як до інгаляційних алергенів (≥ 5 алергенів у

27,3 % vs 5,0 % у групі AP-SE), так і до множинних типів SE (68,2 % мали IgE до 2-х і більше типів SE). Це може свідчити про те, що хронічне алергічне запалення створює сприятливі умови для розвитку імунної відповіді на суперантигени стафілокока.

Можна припустити, що у пацієнтів з AP існує синергічний ефект між алергічним запаленням, носійством *S. aureus* та полісенсibilізацією до аероалергенів. Th2-орієнтована імунна відповідь при AP може сприяти порушенню епітеліального бар'єра та колонізації слизової стафілококом, а суперантигенні властивості SE, своєю чергою, посилюють алергічне запалення шляхом поліклональної активації Т-лімфоцитів та індукції масивного вивільнення прозапальних цитокінів. Вищі рівні специфічних IgE до ентеротоксинів у групі AP порівняно з HAP підтверджують цю гіпотезу.

Цікавою знахідкою є і те, що навіть серед пацієнтів з HAP виявлена сенсibilізація до SE у 30,2 % випадків, хоча рівні як загального, так і специфічних IgE були значно нижчими. Це може вказувати на те, що SE здатні індукувати імунну відповідь навіть за відсутності класичної IgE-опосередкованої алергії, можливо, через альтернативні механізми, пов'язані з їх суперантигенними властивостями.

Відомо, що sIgA є основним компонентом місцевого імунного захисту слизових оболонок, забезпечуючи першу лінію захисту від патогенів шляхом запобігання їх адгезії до епітелію та підтримки мукоциліарного кліренсу [16]. При AP головним фактором ризику розвитку SE-сенсibilізації виявилась наявність полісенсibilізації до 4-х і більше аероалергенів, тоді як рівні sIgA слини суттєво не відрізнялися між групами з та без SE-сенсibilізації. Це вказує на те, що при алергічному запаленні ушкодження епітеліального бар'єра відбувається переважно внаслідок

лідок алерген-опосередкованих механізмів (Th2-запалення, дегрануляція тучних клітин, вивільнення медіаторів запалення), а не первинного дефіциту локального імунітету.

На противагу, при НАР низький рівень sIgA (особливо <150 мг/л) асоціювався з підвищеним ризиком SE-сенсibilізації (37,5 % пацієнтів НАР+SE мали знижений рівень sIgA порівняно з 16,1 % у групі НАР-SE). Це може вказувати на дефіцит локального імунного захисту як ключового фактору розвитку колонізації та подальшої сенсibilізації до SE у цієї категорії пацієнтів. Недостатність sIgA призводить до порушення елімінації бактерій, що створює умови для персистуючої колонізації *S. aureus* та тривалої експозиції ентеротоксинів.

Високий рівень sIgA (≥ 600 мг/л) навпаки частіше виявлявся у пацієнтів без SE-сенсibilізації, особливо виражено в групі AP-SE (32,0 % проти 18,8 % у AP+SE). Це може свідчити про те, що достатній рівень sIgA здатний забезпечити захист від сенсibilізації до ентеротоксинів навіть за умов порушеного епітеліального бар'єра внаслідок алергічного запалення. Таким чином, sIgA слини може виступати як компенсаторний захисний механізм, а його дефіцит — як додатковий фактор ризику розвитку SE-сенсibilізації при хронічному риніті.

Виявлений зв'язок між сенсibilізацією до SE та тяжким перебігом AP (персистуючий характер у 63,6 % випадків, полісенсibilізація, вищі рівні загального IgE) підтверджує доцільність визначення sIgE до SE у пацієнтів з тяжким перебігом AP. Це може допомогти у виборі оптимальної терапевтичної стратегії та прогнозуванні перебігу захворювання.

Наявність коморбідності з БА у 13,6 % пацієнтів групи AP+SE узгоджується з концепцією «єдиних дихальних шляхів» та підтверджує той факт, що сенсibilізація до SE може бути фактором ризику не лише тяжкого перебігу AP, але й розвитку астми.

Відсутність суттєвих змін у рівнях сироваткових імуноглобулінів класів A, M, G між групами підтверджує, що патогенез SE-сенсibilізації пов'язаний переважно з локальними, а не системними порушеннями імунітету. Це підкреслює важливість оцінки саме показників місцевого імунітету, зокрема sIgA, для розуміння механізмів розвитку сенсibilізації.

Виявлені особливості локального імунітету та ролі дефіциту sIgA у розвитку SE-сенсibilізації відкривають перспективи для розробки нових терапевтичних підходів. Зокрема, застосування бактеріальних лізатів (БЛ), які стимулюють локальну продукцію sIgA та модулюють

імунну відповідь слизових оболонок, може бути перспективним напрямком у комплексному лікуванні пацієнтів з AP та SE-сенсibilізацією. Особливий інтерес представляє потенційний вплив БЛ на ефективність алерген-специфічної імунотерапії (АСІТ) у пацієнтів з тяжким перебігом AP та сенсibilізацією до SE. Враховуючи, що SE-сенсibilізація асоціюється з посиленням Th2-запалення та може потенційно впливати на формування толерантності при АСІТ, корекція локального імунітету за допомогою БЛ може сприяти оптимізації результатів АСІТ. Проте ці гіпотези потребують проведення проспективних контрольованих досліджень для оцінки динаміки рівнів sIgA, профілю сенсibilізації до SE та клінічної ефективності комбінованої терапії у пацієнтів з різними фенотипами риніту.

Висновки

1. Носійство *S. aureus* є поширеним як серед пацієнтів з AP (69,6 %), так і НАР (56,6 %), проте не завжди супроводжується розвитком сенсibilізації до його ентеротоксинів. Сенсibilізація до SE виявляється у 39,3 % пацієнтів з AP та 30,2 % пацієнтів з НАР.

2. Сенсibilізація до SE при AP асоціюється з тяжким перебігом захворювання, що проявляється достовірно вищими рівнями загального IgE (медіана 202 проти 89,9 kU/L, $p < 0,05$), частішою полісенсibilізацією до інгаляційних алергенів (≥ 5 алергенів у 27,3 % vs 5,0 % спостережень) та персистуючим характером симптомів (63,6 % проти 35,3 % випадків).

3. Пацієнти з AP та сенсibilізацією до SE характеризуються вищою частотою полісенсibilізації до множинних типів ентеротоксинів (68,2 % обстежених мають наявність sIgE до 2-х і більше типів SE) та вищими рівнями специфічних IgE порівняно з пацієнтами з НАР, що може свідчити про синергізм між алергічним запаленням та суперантигенною дією ентеротоксинів.

4. Дефіцит локального імунітету, зокрема зниження рівня sIgA слини, є важливим фактором розвитку SE-сенсibilізації при НАР (274,9 проти 347,2 мг/л, $p < 0,05$), тоді як при AP провідну роль відіграє атопія з полісенсibilізацією до аероалергенів. Високі рівні sIgA можуть забезпечувати захист від сенсibilізації до ентеротоксинів навіть за умов алергічного запалення.

5. Визначення сенсibilізації до SE може розглядатися як додатковий маркер тяжкості перебігу AP та ризику прогресування захворювання, що має важливе значення для персоніфікованого підходу до діагностики та терапії пацієнтів.

SENSITIZATION TO STAPHYLOCOCCAL ENTEROTOXINS AS A MARKER OF THE SEVERITY OF ALLERGIC RHINITIS

I. K. Kalikina

Shupyk National University of Healthcare of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Abstract: Allergic rhinitis (AR) remains one of the most common allergic diseases, but the mechanisms that determine its severity remain poorly understood. In recent years, there has been growing interest in the role of the nasal mucosal microbiome, in particular *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) colonization and sensitization to its enterotoxins (SE), in the formation of different rhinitis phenotypes.

Objective. The aim of the study was to assess the frequency of *S. aureus* carriage and sensitization to its enterotoxins in patients with AR and non-allergic rhinitis (NAR), to determine differences between groups in immunological parameters, and to identify potential predictors of severe AR.

Materials and methods. A retrospective analysis of medical records of 109 patients with chronic recurrent rhinitis who visited the allergy clinic during 2020-2025 was conducted. All patients underwent a comprehensive examination including skin prick tests, measurement of specific IgE (sIgE) to inhalant allergens by the ImmunoCAP method, bacteriological culture from the nose, determination of specific IgE to SE (SEA, SEB, SEC, TSST), total IgE, serum immunoglobulins A, M, G and salivary secretory IgA (sIgA). Patients were divided into four groups: AR+SE (n = 22), AR-SE (n = 34), NAR+SE (n = 16) and NAR-SE (n = 37).

Results. *S. aureus* carriage was detected in 64.2 % of the examined patients (69.6 % of those with AR and 56.6 % with NAR). Sensitization to SE was observed in 34.9 % of cases: in 39.3 % of patients with AR and 30.2 % with NAR. The AR+SE group demonstrated significantly higher levels of total IgE compared to the AR-SE group (median 202 vs. 89.9 kU/L, $p < 0.05$), more frequent polysensitization to inhalant allergens (≥ 5 allergens: 27.3 % vs. 5.0 %) and multiple sensitization to SE (68.2 % had IgE to 2 or more types of SE). In the NAR+SE group, monosensitization to SE prevailed (62.5 %). Serum levels of immunoglobulins A, M, G levels did not differ significantly between the groups. However, a decrease in sIgA was found in patients with NAR+SE compared to NAR-SE (274.9 vs. 347.2 mg/L, $p < 0.05$), while in patients with AR this difference was not significant. High sIgA levels (≥ 600 mg/L) were more frequently found in patients without SE sensitization, especially in the AR-SE group (32.0 % vs. 18.8 % in AR+SE).

Conclusions. *S. aureus* carriage is not always accompanied by the development of sensitization to its enterotoxins. Sensitization to SE in AR is associated with a more severe course of the disease, manifested by higher levels of total IgE, more frequent polysensitization to aeroallergens, and persistent symptoms. Local immune deficiency, in particular a decrease in salivary sIgA, may be an important factor in the development of SE sensitization in NAR. Sensitization to SE may be considered as an additional marker of the severity of AR and the risk of disease progression.

Key words: allergic rhinitis, non-allergic rhinitis, *Staphylococcus aureus*, staphylococcal enterotoxins, secretory IgA, polysensitization.

Декларація етики. Під час збору, аналізу та оприлюднення даних забезпечено конфіденційність пацієнтів, які надали добровільну письмову згоду на використання їх даних у науковій публікації.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Джерела фінансування. Робота виконувалась без жодної фінансової підтримки.

Ethics Declaration. During the collection, analysis, and publication of data, the confidentiality of patients who provided voluntary written consent to the use of their data in a scientific publication was ensured.

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

Funding. The work was not funded.

REFERENCES

1. Wise SK, Damask C, Roland LT, et al. International consensus statement on allergy and rhinology: Allergic rhinitis – 2023. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2023;13(4):293-859. <https://doi.org/10.1002/alr.23090>.
2. 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>.
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. Hellings PW, Klimek L, Cingi C, et al. Non-allergic rhinitis: Position paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology Allergy. 2017;72:1657-1665. <https://doi.org/10.1111/all.13200>.
5. 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>.
6. Canonica GW, Compalati E. Minimal persistent inflammation in allergic rhinitis: implications for current treatment strategies. *Clin Exp Immunol.* 2009;158(3):260-71. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2009.04017.x>.
7. 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.
8. Lakhundi S, Zhang K. Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*: Molecular Characterization, Evolution, and Epidemiology. *Clin Microbiol Rev.* 2018;31:10.1128/cmr.00020-18. <https://doi.org/10.1128/cmr.00020-18>.
9. Teufelberger AR, Bröcker BM, Krysko DV, Bachert C, Krysko O. *Staphylococcus aureus* Orchestrates Type 2 Airway Diseases. *Trends Mol Med.* 2019;25(8):696-707. DOI: 10.1016/j.molmed.2019.05.003.
10. Bencardino D, Amagliani G, Brandi G. Carriage of *Staphylococcus aureus* among food handlers: An ongoing challenge in public health. *Food Control.* 2021;130:108362. <https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2021.108362>.
11. 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. <https://doi.org/10.1159/000076833>.

12. Pinchuk IV, Beswick EJ, Reyes VE. Staphylococcal enterotoxins. *Toxins* (Basel). 2010;2(8):2177-97. <https://doi.org/10.3390/toxins2082177>.
13. Abdurrahman G, Schmiedeke 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>.
14. 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>.
15. 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>.
16. Lönnqvist E, Gröndahl-Yli-Hannuksela K, Loimaranta V, Vuopio J. Low rate of asymptomatic carriage and salivary immunoglobulin A response to Group A Streptococci in the healthy adult population in Finland. *Med Microbiol Immunol*. 2022;211(S-6):261-267. DOI:10.1007/s00430-022-00750-9.

Цитування: Калікіна ІК, Сенсibilізація до стафілококових ентеротоксинів як маркер тяжкості перебігу алергічного риніту. Астма та алергія. 2025;24(4):28-35. DOI: 10.31655/2307-3373-2025-24-4-28-35.

Cited: Kalikina IK, Zaikov SV. Sensitization to staphylococcal enterotoxins as a marker of the severity of allergic rhinitis. *Asthma and allergy* (Ukraine). 2025;24(4):28-35. DOI: 10.31655/2307-3373-2025-24-4-28-35. 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>

Information about authors

I. K. Kalikina

Post-graduate student of the department of phthisiology and pulmonology National University of Healthcare of Ukraine named after P. L. Shupyk 9, Dorohozhytska str., Kyiv, 04112, Ukraine
e-mail: irakalikina@gmail.com

Надійшла до редакції / Received: 30.06.2025 р.
Після доопрацювання / Revised: 17.10.2025 р.
Прийнято до друку / Accepted: 10.11.2025 р.