

ПРОЄКТ INTEGRA — ІННОВАЦІЙНИЙ ПІДХІД ДО ВЕДЕННЯ ПАЦІЄНТІВ З РЕСПІРАТОРНОЮ АЛЕРГОПАТОЛОГІЄЮ. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

С. В. Зайков^{*1,2,A,B,E,F}, М. А. Ликова^{1,B,D,E}, В. Д. Бабаджан^{3,B,C}

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

²Державна установа «Національний науковий центр фтизіатрії, пульмонології та алергології імені Ф. Г. Яновського НАМН України», Київ, Україна

³Харківський національний медичний університет, Харків, 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. Впровадження молекулярної діагностики в рутинну клінічну практику значно покращило діагностику та лікування пацієнтів з алергією, зокрема з респіраторними її проявами, дозволяючи точно ідентифікувати первинне джерело IgE-опосередкованої сенсibilізації, а, отже, і надати коректні рекомендації щодо заходів елімінаційної терапії та алергенспецифічної імунотерапії. Часто інтерпретація результатів молекулярних тестів може викликати труднощі. У зв'язку з цим група експертів з великим досвідом інтерпретації результатів алерготестування *in vitro* переглянула наявні наукові дані та відібрала серію репрезентативних тематичних досліджень, щоб продемонструвати, як визначення рівня алергенспецифічних і загального IgE та взаємозв'язку між ними (аналіз співвідношення) може покращити діагностичний процес та більш точно визначити профіль сенсibilізації пацієнта. Експерти розробили ряд рекомендацій щодо клінічного застосування аналізу співвідношень для оптимізації та доповнення класичного підходу до діагностики алергічної патології.

Ключові слова: алергічна патологія, IgE, співвідношення між загальним та алергенспецифічними IgE, молекулярна діагностика, рекомендації щодо алергенспецифічної імунотерапії.

Вступ

Алергічні захворювання (АЗ) є найпоширенішими хронічними захворюваннями в країнах Європи, оскільки на них страждає понад 150 мільйонів людей. Очікується, що до 2025 року 50 % населення Європи матиме ту чи іншу алергопатологію [23]. Враховуючи збільшення частоти АЗ та зростаючу складність визначення основних причинно-значущих алергенів [11], на сьогодні, як ніколи, важливо забезпечити точність діагностики алергічної патології для вибору методів найбільш ефективного лікування відповідних категорій пацієнтів. Традиційно цей діагностичний процес складається з двох основних компонентів: детальна оцінка даних історії хвороби пацієнта та діагностичне тестування з алергенами методами *in vivo* та *in vitro* [1, 25].

Найважливішими діагностичними тестами *in vitro* є визначення рівня загального імуноглобуліну E (tIgE) і специфічного IgE (sIgE) до екстракту

(we-sIgE) або окремих молекул алергену (c-sIgE) в сироватці крові. Традиційно рівні антитіл класу IgE порівнюють із стандартною кривою, розробленою Всесвітньою організацією охорони здоров'я, у Міжнародному довідковому препараті для IgE людини [15]. На додаток до вимірювання та оцінки клінічної значущості кожної змінної величини (sIgE та tIgE) окремо, аналізують взаємозв'язок між ними (аналіз співвідношення), який також може надати цінну інформацію для покращення клінічної інтерпретації результатів алергодіагностики [20]. Аналогічно визначається співвідношення алергенспецифічних we-sIgE та c-sIgE антитіл [5]. Саме для цього експертами було запропоновано визначення двох співвідношень:

- **Співвідношення 1** (we-sIgE/tIgE): аналіз співвідношення специфічних сироваткових IgE до екстракту алергену до рівня загального IgE [20], що дозволяє визначити сенсibilізацію, пов'язану з усім екстрактом, виражену у відсотках або у

відношенні. Це співвідношення є особливо цінним у двох клінічних сценаріях: (1) для пацієнтів з atopією з надзвичайно низькими значеннями tIgE (<20 кО/л) та (2) для пацієнтів з надзвичайно високими значеннями tIgE [20].

- **Співвідношення 2** (c-sIgE/we-sIgE): аналіз співвідношення специфічних сироваткових IgE до молекул алергену до рівня специфічних сироваткових IgE до екстракту алергену [20], що дозволяє визначити ступінь, в якій даний алергенний компонент відповідає за сенсibilізацію до цілого екстракту. Коефіцієнт 2 також корисний у двох клінічних сценаріях: (1) коли sIgE позитивний для всього екстракту, але негативний для всіх основних компонентів, то цей результат свідчить про те, що пацієнт може бути сенсibilізованим до неперевіреного або невідомого компонента; (2) коли sIgE негативний для всього екстракту, але позитивний для окремого компонента, то цей висновок зазвичай спостерігається тоді, коли певний компонент (наприклад, ліпофільні компоненти, такі як олеозини, дефензини та інші) недостатньо представлений у цілому екстракті [25]. Крім того, оскільки можуть бути кількісні відмінності у результатах дослідження, то буде корисним розрахувати та проаналізувати ці співвідношення з метою уточнення етіологічного діагнозу.

Слід підкреслити, що при оцінці обох співвідношень для визначення різних значень IgE слід використовувати одну і ту ж методику.

Класичний підхід до специфічної діагностики АЗ

Діагностика АЗ починається з детального збору анамнезу та фізикального обстеження, результати якого можуть підтвердити діагностичну підозру про алергію у пацієнта. На додаток до звичайних тестів (тестування легеневої функції, променеві, ультразвукові, інші інструментальні тести тощо) і специфічних додаткових тестів на алергопатологію, до яких відносяться шкірні прик-тести (ШПТ) і, рідше, внутрішньошкірні проби (наприклад, з отрутою перепончатокрилих комах). Результати шкірних алерготестів можуть допомогти з діагностичною орієнтацією (визначенням етіології АЗ) і таким чином обрати найбільш раціональні тести *in vitro* для визначення sIgE в сироватці крові. У деяких випадках, наприклад, при медикаментозній або інсектній алергії інші тести, такі як тест активації базофілів (ВАТ) або

вимірювання рівня триптази в сироватці крові, також можуть надати цінну діагностичну інформацію. Останнім етапом діагностики у частини пацієнтів можуть бути провокаційні тести з алергенами.

Хоча описана вище послідовність діагностики застосовується у більшості осіб з АЗ, діагностичний процес слід адаптувати до кожного конкретного клінічного спостереження. Наприклад, у випадках анафілаксії важливо визначити основний алерген та виключити синдром активації тучних клітин (MCAS) шляхом визначення рівнів триптази в сироватці крові на початковому етапі розвитку анафілаксії та під час її гострої фази. Також можуть знадобитися інші додаткові тести. При цьому визначення рівня сироваткових sIgE призначене саме для виявлення та вимірювання концентрації IgE до певного алергену [5]. Позитивні результати тестів з визначенням sIgE вказують на причинно-значущі алергени та допомагають рекомендувати пацієнтові раціональні елімінаційні заходи, які часто полегшують симптоми АЗ, а також відібрати тих осіб, у яких буде ефективною алергенспецифічна імунотерапія (АСІТ) [14]. Також ці тести дозволяють надавати оцінку результатам лікування осіб з АЗ.

Проблеми в інтерпретації результатів алергодіагностики *in vitro*

Лікарю завжди важливо зібрати якомога більше даних для встановлення точного діагнозу у пацієнта. Проте окремі результати алерготестування слід розглядати в загальному контексті всіх виконаних тестів [6], хоча це може бути дуже складним процесом. Наприклад, експерименти з алергенним білком *Der p 2* продемонстрували, що декілька різних факторів (рівні sIgE, спорідненість, клональність і співвідношення sIgE/tIgE) впливають на відповідь ефекторних клітин [7]. Таким чином, визначення лише sIgE (у порівнянні з we-sIgE або c-sIgE) може бути недостатнім для встановлення точного етіологічного діагнозу. У деяких випадках було б корисно оцінити інші фактори (спорідненість, клональність та інші), але через обмеженість витрат і часу це, як правило, неможливе в звичайній клінічній практиці. Наприклад, у багатьох випадках tIgE не вимірюється через витрати, пов'язані з таким тестуванням [2], та обмежене значення tIgE як предиктора сенсibilізації до найбільш поширених аероалергенів [19].

Однак для діагностичних цілей взаємозв'язок між tIgE та sIgE важливий, оскільки клінічне значення рівня sIgE залежить від його часткового співвід-

ношення до tIgE при визначенні рівня заповненості рецепторів ефекторних клітин [16]. Наприклад, рівень алергенспецифічного IgE (sIgE), що складає лише 1 % загального (tIgE) може бути достатнім для запуску половини максимальної дегрануляційної реакції ефекторних клітин [7], що може бути цілком достатньо для пояснення розвитку клінічних симптомів у пацієнта. Іншою проблемою є складність диференціації між перехресною реактивністю та справжньою сенсibilізацією. У цьому випадку молекулярна діагностика разом із порівняльною оцінкою значень IgE може допомогти визначити, чи спричинена сенсibilізація перехресною реактивністю або ні та визначити її клінічне значення [20]. У деяких випадках важливо визначити специфічний(-і) алерген(и) та алергенні компонент(и), до якого(их) пацієнт сенсibilізований, щоб обрати відповідну тактику АСИТ і передбачити можливі побічні ефекти лікування [24].

Консенсус експертів мав на меті зібрати наявні докази щодо значення двох співвідношень — we-sIgE/tIgE (співвідношення 1) і c-sIgE/ we-sIgE (співвідношення 2) для розробки ряду рекомендацій щодо застосування цих співвідношень та обговорити їх корисність у щоденній клінічній практиці. Саме ці два співвідношення можуть надати цінну інформацію для оптимізації проведення алергодіагностики у пацієнтів та доповнити стандартні діагностичні процедури.

Матеріали і методи дослідження, що використані в проєкті INTEGRA

У червні 2019 року експертна група клініцистів (авторів майбутнього проєкту INTEGRA) збиралася, щоб провести систематичний бібліографічний пошук у PubMed, щоб визначити відповідні статті, опубліковані англійською та іспанською мовами за останні 10 років. Були використані такі пошукові терміни: (1) специфічний IgE; (2) загальний IgE; (3) цільний екстракт; (4) співвідношення IgE; (5) алергія; (6) IgE *in vitro*. Щоб визначити інші релевантні дослідження, автори переглянули посилання на статті, виявлені за допомогою пошуку PubMed, і, нарешті, додали ті статті, що представляють інтерес, але не були не визначені за допомогою вищезгаданого процесу пошуку. Потім фахівці вибрали серію репрезентативних тематичних досліджень, щоб проілюструвати, як аналіз співвідношення IgE може покращити діагностичний процес. Після аналізу та узагальнення доказів експерти розробили та підтвердили низку

рекомендацій, які були перевірені зовнішньою незалежною групою з 28 спеціалістів з лікування АЗ та молекулярної діагностики за допомогою двораундової методики Delphi. При цьому зовнішню групу спеціалістів попросили вказати рівень своєї згоди із запропонованими рекомендаціями за чотирибальною шкалою Лайкерта від 1 (повністю не згоден) до 4 (повністю згоден). Рекомендації, які підтримали ≥ 70 % респондентів (3 і 4 бали), в подальшому й були схвалені. Одна рекомендація не досягла 70 %-вого порогу в першому раунді і була розглянута експертною групою та змінена на основі пропозицій, зроблених спеціалістами зовнішньої групи. Змінена рекомендація була повторно оцінена в другому раунді за тими ж критеріями та процедурою, що описана вище. Рівень схвалення в першому раунді склав 85 % (6/7) і 100 % (1/1) у другому турі.

Результати та їх дослідження

Такі респіраторні АЗ, як алергічна астма та алергічний ринокон'юнктивіт у більшості випадків не становлять ризику для життя пацієнта, хоча часто негативно впливають на якість життя (QoL) пацієнтів та на продуктивність навчання і праці [36]. Вплив алергопатології на якість життя в основному пояснюється хронічним характером цих захворювань та частою (>50 % випадків) відсутністю контролю над їх перебігом [35]. Крім того, у 80 % пацієнтів астма пов'язана з коморбідним ринітом, риносинуситом та кон'юнктивітом. При цьому частота супутніх захворювань збільшується залежно від тяжкості основної патології [13]. Хоча такі заходи, як уникнення контакту з алергенами, що не завжди можливе, та відмова від куріння, можуть полегшити симптоми, основним методом лікування осіб з астмою залишається фармакотерапія. Але не слід забувати, що у багатьох випадках гіперчутливість до алергену може бути зменшена саме за допомогою проведення АСИТ [26, 36, 42].

У випадках тяжкого перебігу респіраторних АЗ слід визначити в процесі діагностики їх фенотип, оскільки він може обумовлювати вибір підходу до лікування (наприклад, призначення біологічних препаратів) та прогноз захворювання [8]. Так, у 60–90 % випадків розвиток астми пов'язаний саме з впливом алергенів [33]. Отже, лікарю вкрай важливо визначити у пацієнта наявність сенсibilізації до інгаляційних алергенів та оцінити клінічну значущість результатів алерготестування [21].

Розвиток респіраторної алергопатології зумовлений сенсibilізацією до інгаляційних алергенів, до

яких традиційно відносяться кліщі побутового пилу, спори плісняви, рослинний пилок, продукти життєдіяльності домашніх тварин та тарганів. У зв'язку з цим специфічна алергодіагностика та АСИТ пацієнтів набувають особливого значення. Слід відзначити, що у деяких випадках первинна сенсibiliзуюча молекула алергену може не бути включена в препарат для АСИТ з алергенами пилових кліщів або плісняви, тому вкрай важливо визначити основний сенсibiliзуючий компонент, щоб вибрати найбільш ефективний препарат алергену для проведення АСИТ [24, 27, 37]. Так, у дослідженні за участю пацієнтів, які отримували АСИТ, що містить *Alternaria alternata* або екстракти пилових кліщів, di Lorenzo et al. [10] показали, що значення співвідношення 1 (we-sIgE/tIgE) > 16,2 у моносенсibiliзованих пацієнтів асоціювалося з кращою відповіддю на АСИТ. Цей висновок демонструє цінність оцінки цього співвідношення порівняно з лише результатами визначення sIgE або tIgE.

У клінічній практиці багато пацієнтів дають позитивний результат тестування на різні види кліщів домашнього пилу [12]. Пилові кліщі можуть перехресно реагувати з іншими джерелами алергії, такими як ракоподібні, завдяки наявності в їх складі тропоміозину та інших поширених алергенів [41]. Клінічне значення цієї перехресної реактивності

може бути визначеним шляхом оцінки співвідношення 2 (c-sIgE/we-sIgE), яке враховує значення тропоміозину c-sIgE щодо we-sIgE для даного виду кліщів [17]. Іншим хорошим прикладом, який підкреслює корисність співвідношення 2, є призначення АСИТ для лікування алергії на *Alternaria alternata*. У цих випадках важливо продемонструвати сенсibiliзацію до Alt a 1 і забезпечити відповідність цієї сенсibiliзації, оцінивши співвідношення алергену sIgE (Alt a 1) до we-sIgE (*Alternaria alternata*) [38]. Інші співвідношення також виявилися цінними як предиктори реакції на АСИТ. Так, Li et al. [22] виявили, що співвідношення c-sIgE/tIgE для Der p 2 і Der f 2 було тісно пов'язане зі сприятливою клінічною відповіддю пацієнтів при проведенні АСИТ. При цьому кілька інших факторів (tIgE, вплив тютюнового диму та сімейний анамнез атопії) також виявилися суттєвими провісниками відповіді на АСИТ. Ілюстрацією цих двох клінічних сценаріїв є дані, що наведені в таблиці 1.

Коментар до таблиці 1.

У хворого має місце алергічний ринокон'юнктивіт та астма, асоційовані з сенсibiliзацією до кліщів домашнього пилу. Співвідношення 1 (we-sIgE/tIgE) є високим, що підтверджує етіопатогенетичну роль пилових кліщів. Крім того, у цьому випадку рівні sIgE проти алергенів груп 1 і 2 є досить низькими

Таблиця 1. Ілюстрація клінічного випадку сенсibiliзації до кліщів домашнього пилу [29]

Клінічний випадок	
Хворий 25 років із стійким помірним ринокон'юнктивітом та легкою інтермітуючою бронхіальною астмою із загостреннями у вологих регіонах з весняно-осінньою сезонністю	
Шкірні прик-тести	
Позитивні з кліщами побутового пилу (<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> and <i>D. farinae</i>).	
Результати серологічних тестів	
<ul style="list-style-type: none"> • tIgE: 152 kU/L • we-sIgE <i>D. pteronyssinus</i>: 130 kU_A/L • sIgE Der p 1: 1.8 kU_A/L • sIgE Der p 2: 3.2 kU_A/L • sIgE Der p 23: 68 kU_A/L 	
Аналіз співвідношень	
Співвідношення 1 we-sIgE/tIgE	Це співвідношення близьке до одиниці, а це означає, що сенсibiliзація пацієнта в основному зумовлена <i>D. pteronyssinus</i> .
Співвідношення 2 c-sIgE/we-sIgE	Якщо Der p 1 і Der p 2 розглядати окремо, позитивні значення можуть свідчити про те, що сенсibiliзація до кліщів пов'язана з цими компонентами. Однак, коли ми розраховуємо коефіцієнт 2, низький їх відсоток по відношенню до всього екстракту – 1,38% та 2,46% відповідно – свідчить про те, що сенсibiliзація повинна бути пов'язана з іншими молекулярними компонентами. Подальше дослідження продемонструвало, що у пацієнта сенсibiliзація до Der p 23 (співвідношення 2 = 52%), результат, який дозволяє прогнозувати відповідь пацієнта на АІТ.

порівняно з рівнями *we-sIgE* (співвідношення 2), що свідчить про те, що пацієнт може бути чутливим до інших алергенів. Отже, пацієнту потрібне проведення більш комплексної молекулярної діагностики. В подальшому у цьому випадку було виявлено підвищені рівні *sIgE* до *Der p 23*, що є важливим для вибору препарату алергену для АСІТ.

Щоб визначити основний алерген у випадках гіперчутливості до алергенів домашніх тварин також слід оцінити співвідношення 2 (*c-sIgE/we-sIgE*). Так, у разі гіперчутливості до алергенів собаки, якщо аналіз співвідношення *Can f 5* до екстракту лупи собак показує, що сенсibilізація до собак в основному пов'язана з *Can f 5*, пацієнтам слід порадити уникати контакту з собаками-самцями, оскільки цей білок походить із передміхурової залози [9]. Багато пацієнтів виявили позитивний результат до лупи домашніх тварин, в основному через наявність *sIgE* до сироваткових альбумінів та ліпокалінів, зазвичай пов'язаних з більш важкими формами захворювання [9]. При виборі найбільш відповідного препарату для

АСІТ, важливо мати на увазі, що не всі екстракти для АСІТ містять усі можливі алергенні молекули, тому клінічно важливо оцінити співвідношення 2 для визначення первинного сенсibilізуючого компоненту алергену [40].

Ілюстрацією цього клінічного сценарію є дані, що наведені в таблиці 2.

Коментар до таблиці 2.

У пацієнта спостерігався персистуючий перебіг бронхіальної астми з гіперчутливістю до алергенів собак та алергічний ринокон'юнктивіт з сенсibilізацією до пиляку трав. У цьому випадку співвідношення 1 (*we-sIgE/tIgE*) виявляє явну сенсibilізацію до шерсті собак. Сенсibilізація до *Can f 5* свідчить про те, що пацієнт може мати алергію лише на самців собак (і, отже, може не реагувати на самок). Проте низьке значення коефіцієнта 2 для цього компонента свідчить про те, що пацієнт, ймовірно, був сенсibilізований і до інших алергенних молекул, зокрема до ліпокаліну *Can f 6*. Виходячи з цих результатів, пацієнту слід порадити уникати як самців, так і самок собак.

Таблиця 2. Ілюстрація клінічного випадку сенсibilізації до алергенів собаки [29]

Клінічний випадок

Пацієнт 15 років із стійкою астмою та сезонним (весняним) ринокон'юнктивітом. У хворого вдома є собака. Він звернувся в клініку з підозрою на алергію на собак.

Шкірні прик-тести

Позитивні з екстрактами собаки та тимофіївки.

Результати серологічних тестів

- *tIgE*: 112 kU/L
- *we-sIgE D. pteronyssinus*: 0.1 kU_A/L
- *we-sIgE* Тимофіївка: 8.36 kU_A/L
- *we-sIgE* лупа собаки: 35 kU_A/L
- *sIgE Can f 1*: 0.00 kU_A/L
- *sIgE Can f 2*: 0.00 kU_A/L
- *sIgE Can f 3*: 0.00 kU_A/L
- *sIgE Can f 4*: 0.51 kU_A/L
- *sIgE Can f 5*: 4.20 kU_A/L
- *sIgE Can f 6*: 18.5 kU_A/L

Аналіз співвідношень

Співвідношення 1 *we-sIgE/tIgE*

У цьому випадку співвідношення 1 для лупи собак становило 31%, що вказує на достатню сенсibilізацію для підтримки діагностичної орієнтації – респіраторна алергія – на основі історії хвороби пацієнта та шкірної проби

Співвідношення 2 *c-sIgE/we-sIgE*

Співвідношення 2 для компонента (*Can f 5*) і цільного екстракту (собачої лупи) становить лише 12%; навпаки, коефіцієнт 2 для *Can f 6* становить 53%, що вказує на те, що сенсibilізація до лупи собаки в першу чергу пов'язана з цим ліпокаліном. Низький коефіцієнт 2 для *Can f 5* (12%) свідчить про високу ймовірність того, що інша молекула була основним сенсibilізатором, гіпотеза, яка згодом була підтверджена (*Can f 6*)

Таблиця 3. Ілюстрація клінічного випадку сенсibilізації до пилоквих алергенів [29]

Клінічний випадок	
45-річний чоловік, який проживає в Кордові, Іспанія, страждає на тривалий сезонний ринокон'юнктивіт і бронхіальну астму навесні. Він добре переносить рослину їжу	
Аеробіологічне дослідження та шкірні прик-тести	
Через сезонність та географічне розташування пацієнта, ймовірна сенсibilізація до пилку оливи та/або трав. ШПТ позитивний на пилок оливок і полину, негативний на трави.	
Результати серологічних тестів	
<ul style="list-style-type: none"> • tlgE: 640 kU/L • we-slgE Олива: 125 kU_A/L • we-slgE Полин: 6 kU_A/L • slgE Ole e 1: 18.1 kU_A/L • slgE Ole e 7: 115 kU_A/L • slgE Ole e 9: 20 kU_A/L 	
Аналіз співвідношень	
Співвідношення 1 we-slgE/tlgE	У пацієнта виявлено позитивний результат на два види пилку (оливи та полину). Комбінація різних факторів – географічний район, сезонність та значення коефіцієнта 1 – вказує на пилок оливкових дерев як тригер симптому. Однак важливо визначити конкретні сенсibilізуючі компоненти-алергени. Оскільки пилок оливок є клінічно значущим (співвідношення 1 = 19% проти <1% для полину), цей результат є вибором алергії АПТ як частини загальної схеми лікування з високою ймовірністю отримання хорошої відповіді на лікування. .
Співвідношення 2 c-slgE/we-slgE	Якби клініцист замовив лише тести slgE до Ole e 1 (основний алерген у більшості районів із низькою експозицією пилку) і не врахував зв'язок між значеннями slgE та we-slgE (співвідношення 2), логічним висновком було б, що сенсibilізація, ймовірно, пов'язана з цим алергеном. Якщо цей висновок змушує клініциста припустити, що подальші тести не потрібні, він/вона може в кінцевому підсумку не помітити інші важливі сенсibilізуючі алергени. У цьому випадку сенсibilізація здебільшого була зумовлена білком-переносником ліпідів (LTP) цього пилку, Ole e 7, про що свідчить високе значення співвідношення 2 (92%). Компонентна діагностика надає додаткову клінічну цінність, підвищуючи ймовірність того, що сенсibilізація до пилку полину була пов'язана з перехресною реактивністю між LTP полину (Art v 3) та Ole e 7, як було продемонстровано раніше між Ole e7 і LTP персика (Pru p 3).[43]

Не менш важливе значення в розвитку респіраторних АЗ відіграє гіперчутливість пацієнтів до пилоквих алергенів [3, 32, 34]. Так, сенсibilізація до пилку рослин дуже поширена та має місце у 10-30 % населення різних країн світу [39]. З цієї причини календарі пикування є важливою частиною алергологічної діагностики [31]. Як і у випадку з іншими алергенами, для отримання ширшої та точнішої картини профілю сенсibilізації пацієнта важливо визначити tlgE та we-slgE та провести компонентну алергодіагностику. Дослідження моносенсibilізованих пацієнтів (до пилку оливи або до пилку трав), що проходили АСИТ, виявили, що значення співвідношення 1 (we-slgE/tlgE) > 16,2 асоціюється з кращою відповіддю на лікування. Крім того, аналіз співвідношення slgE до tlgE покращив діагностичну чутливість і специфічність у порівнянні з тими самими результатами дослідження, які розглядалися окремо [10]. Результати

одного з досліджень [28] показали, що співвідношення 2 (c-slgE/we-slgE) було дуже корисним для встановлення діагнозу сенсibilізації до таких паналергенів, як профілін, полькальцин або перехресно-реактивні вуглеводні детермінанти (CCD) у пацієнтів, сенсibilізованих до будь-якого з основних пилоквих алергенів. У цьому дослідженні особи зі співвідношенням 2 (Art v 1/полин -slgE) < 0,5 частіше мали IgE до Amb a 1, профіліну, полкальцину та CCD, ніж суб'єкти зі співвідношенням > 0,5 [28]. Ці результати свідчать про те, що сенсibilізація до іншого пилку може формувати вторинну перехресну реактивність і, таким чином, не має клінічного значення, знахідка, яка може бути важливою в географічних регіонах зі складним сезоном пикування рослин, де існує значне перекриття запилення кількома різними видами рослин.

У таблиці 3 наведено приклад випадку для ілюстрації цього клінічного сценарію.

Коментар до таблиці 3.

Призначаючи АСИТ в цьому випадку, важливо мати на увазі, що Ole e 7 не визначається кількісно в більшості комерційних екстрактів. Більше того, сенсифікація до цього компонента зазвичай пов'язана з побічними ефектами, пов'язаними з лікуванням [30]. Так, за даними Calderón et al. [4], одночасне проведення АСИТ двома препаратами алергенів може бути клінічно ефективною. Однак у цьому конкретному випадку важливо визначити, чи необхідно це з огляду на відмінності в сенсифікації до кожного виду пилку.

Обговорення матеріалів дослідження

Молекулярна діагностика представляє прогресивний напрямок у лікуванні пацієнтів з АЗ. У звичайній клінічній практиці оптимальне використання цих діагностичних інструментів не завжди може бути зрозумілим через відсутність перевірених протоколів, недостатній клінічний досвід роботи з цими інструментами, а також через те, що результати тестів часто потрібно інтерпретувати без зв'язку з клінікою. Як і всі методи, молекулярна діагностика має обмеження. Одне з істотних обмежень полягає в тому, що, незважаючи на те, що багато різних алергенів можуть спровокувати алергічну реакцію, тестувати можна лише їх обмежену кількість. Іншим

обмеженням є діагностична складність, пов'язана з молекулярною діагностикою. Хоча здатність виявляти специфічні алергенні компоненти, мабуть, є найбільш помітною інновацією в цій галузі за останні роки, яка істотно підвищила ефективність алергодіагностики, все ж таки слід констатувати, що це також в певній мірі ускладнило діагностичний процес. Більше того, наявність певної алергенної молекули не завжди пояснює весь профіль сенсифікації пацієнта, а у багатьох випадках профіль сенсифікації та клінічні прояви алергії не корелюють між собою [18].

У зв'язку з цим зрозуміло, що нові інструменти, засновані на доказах, необхідні для подолання існуючих обмежень, пов'язаних з молекулярною діагностикою. Отже, аналіз співвідношення є важливим інструментом для виявлення тих алергенних компонентів, які дійсно лежать в основі клінічних проявів алергічної реакції. Це означає необхідність використання двостороннього підходу до діагностики, який об'єднує детальний аналіз історії хвороби та комплексне діагностичне тестування *in vitro*. Такий підхід значно покращить точність діагностики і позитивно вплине на результати лікування та якість життя пацієнтів. Незважаючи на появу молекулярної діагностики та її безперервний розвиток, все ще важливо оцінити рівень *we-sIgE*, оскільки результати молеку-

Алгоритм діагностики на основі співвідношення¹

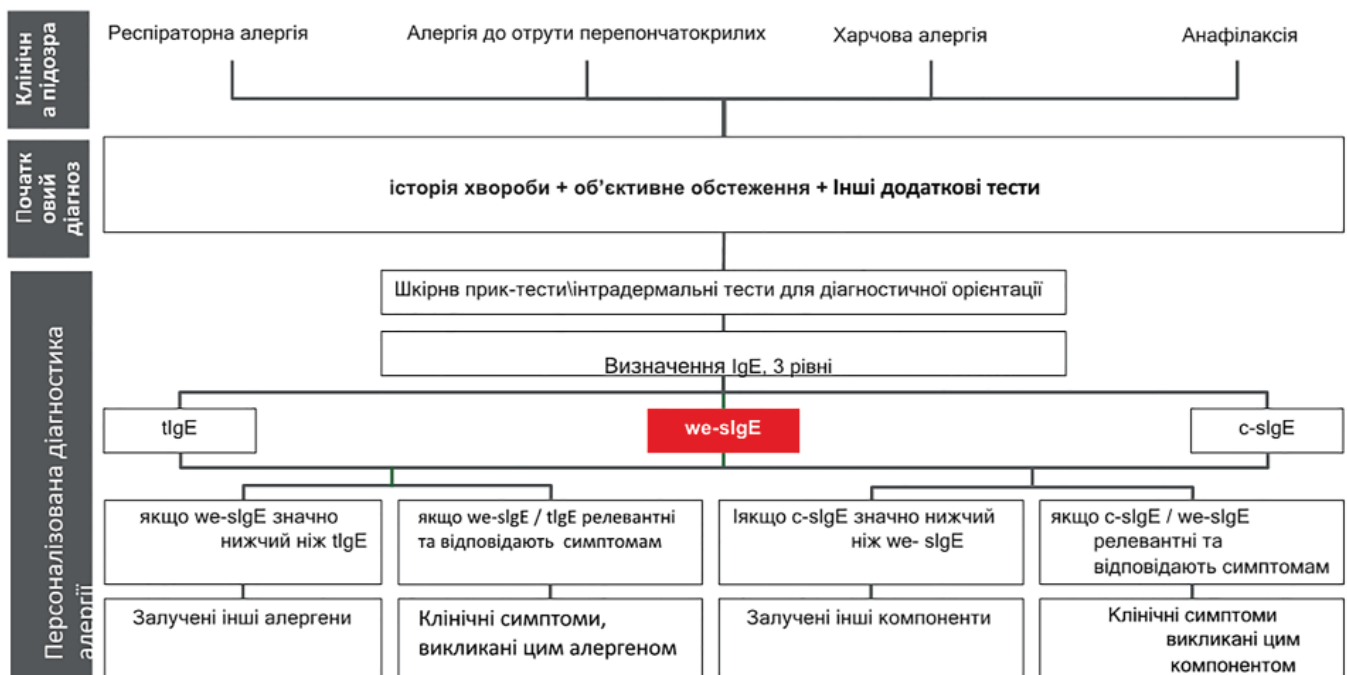


Рис. 1. Реалізація аналізу співвідношення в персоналізованому алгоритмі діагностики АЗ.

лярної діагностики втрачають цінність, якщо їх не аналізувати в контексті IgE-сенсibilізації до всього екстракту алергену.

Щоб полегшити клінічне застосування описаних вище співвідношень, експерти розробили діагностичний алгоритм (рисунок 1) з кінцевою метою покращення результатів лікування пацієнтів з АЗ в рутинній клінічній практиці. Важливо підкреслити, що для цих коефіцієнтів не встановлено певних граничних точок, тобто немає чітких числових значень, які б однозначно вказували на те, що даний екстракт алергену або його компоненти є основною причиною розвитку алергічної реакції. Хоча граничні значення не завжди є необхідними, оскільки оцінка індивідуальних результатів тесту (sIgE і tIgE) і співвідношення між цими значеннями разом з клінічною історією пацієнта надає важливу інформацію,

майбутні дослідження для встановлення граничних значень здатні покращити точність діагностики [29].

Таким чином, аналіз співвідношення дає можливість покращити як діагностику, так і лікування пацієнтів з АЗ. Слід ще раз підкреслити, що клінічна значущість співвідношень була підтверджена 28 міжнародними експертами з алергопатології, які брали участь у методі Delphi, що дозволяє рекомендувати цей підхід для більш широкого впровадження у реальну клінічну практику.

Примітка: при наявності клінічної підозри на АЗ початкова діагностика починається зі збору скарг, аналізу історії хвороби, життя, фізичного огляду та інших додаткових тестів. Попереднє використання аналізу співвідношення дозволяє визначити персоналізований підхід до ведення пацієнта з АЗ.

THE INTEGRA PROJECT IS AN INNOVATIVE APPROACH TO THE MANAGEMENT OF PATIENTS WITH RESPIRATORY ALLERGY. LITERATURE REVIEW

S. V. Zaikov^{1,2}, M. A. Lykova¹, V. D. Babadzhani³

¹Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

²State organization "Yanovskyi National scientific center of phthiisiatry, pulmonology and allergology NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine

³Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

Abstract. The introduction of molecular diagnostics into routine clinical practice has significantly improved the diagnosis and treatment of patients with allergies, particularly those with respiratory manifestations, allowing to accurately identify the primary source of IgE-mediated sensitization, and, therefore, to provide correct recommendations for measures of elimination therapy and allergen-specific immunotherapy. Interpretation of molecular test results can often be difficult. Therefore, a group of experts with extensive experience in interpreting the results of in vitro allergy testing reviewed the available scientific evidence and selected a series of representative case studies to demonstrate how to determine the level of allergen-specific and total IgE and the relationship between them (ratio analysis) can improve the diagnostic process and more accurately determine the patient's sensitization profile. Experts have developed a number of recommendations for the clinical application of ratio analysis to optimize and complement the classical approach to the diagnosis of allergic pathology.

Key words: allergic pathology, IgE, ratio between general and allergen-specific IgE, molecular diagnostics, recommendations for allergen-specific immunotherapy.

ЛІТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Agache I, Bilò M, Braunstahl GJ, et al. In vivo diagnosis of allergic diseases – allergen provocation tests. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2015;70(4):355-365. doi:10.1111/all.12586.
2. Barbee RA, Halonen M, Lebowitz M, Burrows B. Distribution of IgE in a community population sample: correlations with age, sex, and allergen skin test reactivity. *J Allergy Clin Immunol.* 1981;68(2):106-111. doi:10.1016/0091-6749(81)90167-6.
3. Busse WW, Morgan WJ, Gergen PJ, et al. Randomized trial of omalizumab (Anti-IgE) for asthma in inner-city children. *N Engl J Med.* 2011;364(11):1005-1015. doi:10.1056/nejmoa1009705.
4. Calderón MA, Cox L, Casale TB, Moingeon P, Demoly P. Multiple allergen and single-allergen immunotherapy strategies in polysensitized patients: Looking at the published evidence. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129(4):929-934. doi:10.1016/j.jaci.2011.11.019.
5. Casas ML, Esteban Á, González-Muñoz M, Labrador-Horrillo M, Pascal M, Teniente-Serra A. VALIDA project: validation of allergy in vitro diagnostics assays (tools and recommendations for the assessment of in vitro tests in the diagnosis of allergy). *Adv Lab.* 2020;0(0):20200051. doi:10.1515/almed-2020-0051.
6. Chivato-Pérez T. Precision medicine and the allergic patient. *An Rann.* 2018;135(01):28-32. doi:10.32440/ar.2018.135.01.rev04.
7. Christensen LH, Holm J, Lund G, Riise E, Lund K. Several distinct properties of the IgE repertoire determine effector cell degranulation in response to allergen challenge. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;122(2):298-304. doi:10.1016/j.jaci.2008.05.026.
8. Cisneros Serrano C, Melero Moreno C, Almonacid Sánchez C, et al. Normativa sobre asma grave no controlada. *Arch Bronconeumol.* 2015;51(5):235-246. doi:10.1016/j.arbres.2014.12.007.
9. Curin M, Hilger C. Allergy to pets and new allergies to uncommon pets. *Allergol Sel.* 2017;1(2):214-222. doi:10.5414/alex01842e.

10. Di Lorenzo G, Mansueto P, Pacor ML, et al. Evaluation of serum sIgE/total IgE ratio in predicting clinical response to allergen-specific immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;123(5):1103-1110.e4. doi:10.1016/j.jaci.2009.02.012.
11. Dottorini ML, Bruni B, Peccini F, et al. Skin prick-test reactivity to aeroallergens and allergic symptoms in an urban population of central Italy: a longitudinal study. *Clin Exp Allergy.* 2007;37(2):188-196. doi:10.1111/j.1365-2222.2007.02652.x.
12. Ebner C, Feldner H, Ebner H, Kraft D. Sensitization to storage mites in house dust mite (*Dermatophagoides pteronyssinus*) allergic patients. Comparison of a rural and an urban population. *Clin Exp Allergy.* 1994;24(4):347-352. doi:10.1111/j.1365-2222.1994.tb00245.x.
13. Egan M, Bunyavanich S. Allergic rhinitis: the 'Ghost Diagnosis' in patients with asthma. *Asthma Res Pract.* 2015;1(1). doi:10.1186/s40733-015-0008-0.
14. Gutiérrez FJA, Cohen VB, Maldonado FC, et al. Documento de consenso sobre asma bronquial en Andalucía. *Rev Neumosur.* 2009;21(4):201-235.
15. Hamilton RG, Oppenheimer J. Serological IgE analyses in the diagnostic algorithm for allergic disease. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2015;3(6):833-840. doi:10.1016/j.jaip.2015.08.016.
16. Hamilton RG, Williams PB. Human IgE antibody serology: a primer for the practicing North American allergist/immunologist. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126(1):33-38. doi:10.1016/j.jaci.2010.03.014.
17. Hernández-Moreno KE, Muñoz M, Calvo V, Diez-Zuluaga LS, Sánchez J. Relationship between the sensitization to shrimp and mites. Exploration of cross-reactivity due tropomyosin. *Rev Alerg Mex.* 2019;66(2):205-216. doi:10.29262/ram.v66i2.402.
18. Jakob T, Forstenlechner P, Matricardi P, Kleine-Tebbe J. Molecular allergy diagnostics using multiplex assays: methodological and practical considerations for use in research and clinical routine. *Allergo J Int.* 2015;24:320-332.
19. Kerkhof M, Dubois AEJ, Postma DS, Schouten JP, De Monchy JGR. Role and interpretation of total serum IgE measurements in the diagnosis of allergic airway disease in adults. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2003;58(9):905-911. doi:10.1034/j.1398-9995.2003.00230.x.
20. Kleine-Tebbe J, Jakob T. Molecular allergy diagnostics using IgE singleplex determinations: methodological and practical considerations for use in clinical routine: Part 18 of the Series Molecular Allergology. *Allergo J Int.* 2015;24(6):185-197. doi:10.1007/s40629-015-0067-z.
21. Leynaert B, Sunyer J, Garcia-Esteban R, et al. Gender differences in prevalence, diagnosis and incidence of allergic and non-allergic asthma: a population-based cohort. *Thorax.* 2012;67(7):625-631. doi:10.1136/thoraxjnl-2011-201249.
22. Li Q, Li M, Yue W, et al. Predictive factors for clinical response to allergy immunotherapy in children with asthma and rhinitis. *Int Arch Allergy Immunol.* 2014;164(3):210-217. doi:10.1159/000365630.
23. Manifiesto EAACI Advocacy. Tackling the Allergy Crisis in Europe – Concerted Policy Action Needed. European Academy of Allergy and Clinical Immunology. 2018.
24. Martínez-Cañavate Burgos A, Torres-Borrego J, Molina Terán AB, et al. Molecular sensitization patterns and influence of molecular diagnosis in immunotherapy prescription in children sensitized to both grass and olive pollen. *Pediatr Allergy Immunol.* 2018;29(4):369-374. doi:10.1111/pai.12866.
25. Matricardi PM, Kleine-Tebbe J, Hoffmann HJ, et al. EAACI molecular allergology user's guide. *Pediatr Allergy Immunol.* 2016;27(Suppl 23):1-250. doi:10.1111/pai.12563.
26. Molinari G, Colombo G, Celenza C. Respiratory allergies: a general overview of remedies, delivery systems, and the need to progress. *ISRN Allergy.* 2014;2014:1-15. doi:10.1155/2014/326980.
27. Moreno C, Justicia JL, Quiralte J, et al. Olive, grass or both? Molecular diagnosis for the allergen immunotherapy selection in polysensitized pollinic patients. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2014;69(10):1357-1363. doi:10.1111/all.12474.
28. Movérare R, Larsson H, Carlsson R, Holmquist I. Mugwort-sensitized individuals from north Europe, south Europe and north America show different IgE reactivity patterns. *Int Arch Allergy Immunol.* 2011;154(2):164-172. doi:10.1159/000320231.
29. Pascal M, Moreno C, Dávila I, Tabar AI, Bartra J, Labrador M, et al. Integration of in vitro allergy test results and ratio analysis for the diagnosis and treatment of allergic patients (INTEGRA). *Clin Transl Allergy.* 2021;11(7):e12052. doi:10.1002/ctt2.12052.
30. Peñuelas E, Serrano P, Barasona MJ, Saiz V, Fernandez L, Moreno C. Sensitization to minor allergens has a direct influence on the outcome of subcutaneous immunotherapy in olive-allergic patients. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2016;26(3):202-204. doi:10.18176/jiaci.0059.
31. Pérez-Badía R, Rapp A, Morales C, Sardinero S, Galán C, García-Mozo H. Pollen spectrum and risk of pollen allergy in central Spain. *Ann Agric Environ Med.* 2010;17(1):139-151. PMID: 20684492.
32. Perkin MR, Bader T, Rudnicka AR, Strachan DP, Owen CG. Interrelationship between rhinitis and conjunctivitis in allergic rhinoconjunctivitis and associated risk factors in rural UK children. *PLoS One.* 2015;10(11):e0143651. doi:10.1371/journal.pone.0143651.
33. Plaza V. GEMA4.0. Guía española para el manejo del asma. *Arch Bronconeumología.* 2015;51:2-54. doi:10.1016/S0300-2896(15)32812-X.
34. Pola-Bibian B, Dominguez-Ortega J, Vilà-Nadal G, et al. Asthma exacerbations in a tertiary hospital: clinical features, triggers, and risk factors for hospitalization. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2017;27(4):238-245. doi:10.18176/jiaci.0128.
35. Price D, Fletcher M, Van Der Molen T. Asthma control and management in 8,000 European patients: the REcognise Asthma and LInk to Symptoms and Experience (REALISE) survey. *NPJ Prim Care Respir Med.* 2014;24. doi:10.1038/npjpcrm.2014.9.
36. Roxbury CR, Lin SY. Efficacy and safety of subcutaneous and sublingual immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis and asthma. *Otolaryngol Clin North Am.* 2017;50(6):1111-1119. doi:10.1016/j.otc.2017.08.011.
37. Sastre J, Sastre-Ibañez M. Molecular diagnosis and immunotherapy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2016;16(6):565-570. doi:10.1097/ACI.0000000000000318.
38. Tabar AI, Prieto L, Alba P, et al. Double-blind, randomized, placebocontrolled trial of allergen-specific immunotherapy with the major allergen Alt a 1. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;144(1):216-223.e3. doi:10.1016/j.jaci.2019.02.029.
39. Su Y, Romeu-Bonilla E, Heiland T. Next generation immunotherapy for tree pollen allergies. *Hum Vaccines Immunother.* 2017;13(10):2402-2415. doi:10.1080/21645515.2017.1367882.
40. Virtanen T. Immunotherapy for pet allergies. *Hum Vaccines Immunother.* 2018;14(4):807-814. doi:10.1080/21645515.2017.1409315.
41. Wong L, Huang CH, Lee BW. Shellfish and house dust mite allergies: is the link tropomyosin? *Allergy Asthma Immunol Res.* 2016;8(2):101-106. doi:10.4168/aaair.2016.8.2.101.
42. Yacoub MR, Incorvaia C, Caminati M, Colombo G. Immune mechanisms of allergen-specific immunotherapy. *Open Allergy J.* 2012;5(1):47-52. doi:10.2174/1874838401205010047.

Цитування: Зайков СВ, Ликова МА, Бабаджан ВД. Проєкт INTEGRA – інноваційний підхід до ведення пацієнтів з респіраторною алергопатологією. *Огляд літератури. Астма та алергія.* 2024;4:48–57. DOI: 10.31655/2307-3373-2024-4-48-57.

Cited: Zaikov SV, Lykova MA, Babadzhan VD. The INTEGRA project is an innovative approach to the management of patients with respiratory allergy. *Literature review. Asthma and allergy (Ukraine).* 2024;4:48–57. DOI: 10.31655/2307-3373-2024-4-48-57. Ukrainian.

Відомості про авторів

С. В. Зайков*

доктор медичних наук, професор, кафедра фтизіатрії і пульмонології,
Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика,
Адреса: вул. Дорогожицька, 9, Київ, Україна 04112.
Тел.: +380 68 340 15 61
E-mail: zaikov1960@gmail.com
ORCID ID – <https://orcid.org/0000-0002-9276-0490>

М. А. Ликова

аспірантка кафедри фтизіатрії і пульмонології, Національний університет
охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика, м. Київ, Україна,
Адреса: вул. Дорогожицька, 9, Київ, Україна 04112.
Тел.: +380 97 701 16 69
E-mail: maryana_lykova@ukr.net
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0943-404>

В. Д. Бабаджан

Доктор медичних наук, професор, Харківський національний медичний
університет, кафедра внутрішньої медицини №2, клінічної імунології та
алергології імені академіка Л.Т. Малої, м. Харків, Україна
Адреса: просп. Науки, 4, м. Харків, Україна, 61022.
Тел.: +380 67 573 23 38
E-mail: vd.babadzhan@knmu.edu.ua
ORCID ID – <https://orcid.org/0000-0002-3939-4209>

Information about authors

S. V. Zaikov

Doctor of Medical Sciences, professor, department of phthysiology and pulmonol-
ogy, National University of Healthcare of Ukraine named after P.L. Shupyk, Kyiv,
Ukraine
Address: St. Dorohozhitska, 9, Kyiv, Ukraine 04112.
E-mail: zaikov1960@gmail.com

M. A. Lykova

Post-graduate student of the department of phthysiology and pulmonology,
National University of Healthcare of Ukraine named after P.L. Shupyk, Kyiv,
Ukraine
Address: St. Dorohozhitska, 9, Kyiv, Ukraine 04112.
E-mail: maryana_lykova@ukr.net

V. D. Babadzhan

Doctor of Medical Sciences, professor, Kharkiv National Medical University,
Department of Internal Medicine No. 2 and of Clinical Immunology and
Allergology named after Academician L.T. Mala, Kharkiv, Ukraine
Address: Nauky avenue, 4, Kharkiv, Ukraine, 61022.
E-mail: vd.babadzhan@knmu.edu.ua

Надійшла до редакції: 26.11.2024 р.

Прийнято до друку: 04.12.2024 р.