

ІНТЕГРАЦІЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ТЕСТУ НА АЛЕРГІЮ *IN VITRO* Й АНАЛІЗ СПІВВІДНОШЕНЬ ЦИХ РЕЗУЛЬТАТІВ У ДІАГНОСТИЦІ ТА ЛІКУВАННІ ПАЦІЄНТІВ З АЛЕРГІЄЮ (INTEGRA)

Переклала й адаптувала д-р мед. наук Лариса Стрільчук

Алергічні захворювання (АЗ) є найпоширенішими хронічними хворобами в Європі: на них страждають близько 150 млн людей. Очікується, що до 2025 р. понад 50% населення Європи матиме той чи інший вид алергії. Враховуючи зростання частоти АЗ та складність визначення основних сенсibiliзуювальних алергенів, для оптимального лікування пацієнтів із алергією важливо забезпечити точність діагностики. Діагностичний процес при АЗ складається з двох основних компонентів: ґрунтовної оцінки анамнезу пацієнта та діагностичного тестування *in vivo* й *in vitro*.

Найважливішими діагностичними тестами *in vitro* є визначення рівня загального сироваткового імуноглобуліну Е (tIgE) та специфічного сироваткового IgE (sIgE) до цільного екстракту (we-sIgE) або молекул алергену (c-sIgE). Крім оцінки рівня sIgE та tIgE окремо, аналізують також взаємозв'язок між ними, який може надати цінну інформацію для подальшої клінічної інтерпретації. Із цією метою було запропоновано два співвідношення: we-sIgE/tIgE та c-sIgE/we-sIgE. Аналіз співвідношення специфічних сироваткових IgE до цільного екстракту алергену й загального IgE (we-sIgE/tIgE) дає змогу визначити ступінь сенсibiliзації до цільного екстракту, виражений у відсотках або у формі частки. Це співвідношення є особливо цінним для пацієнтів із надзвичайно низькими (<20 кОд/л) і надзвичайно високими значеннями tIgE. Варто зазначити, що для розрахунку коефіцієнтів дуже важливо для всіх досліджень користуватися одним методом і всі показники мають бути представлені в однакових одиницях вимірювання. Своєю чергою, співвідношення c-sIgE/we-sIgE дає змогу визначити міру, якою конкретний алерген відповідає за сенсibiliзацію до цільного екстракту. Цей

коефіцієнт корисний у випадку, коли sIgE позитивні для цільного екстракту, але негативні для всіх основних компонентів (такий результат свідчить про те, що пацієнт сенсibiliзований до неперевіреного або невідомого компонента), а також у випадку, коли sIgE негативний для всього екстракту, але позитивний для окремого компонента (таке зазвичай спостерігається, коли певний компонент (наприклад, ліпофільні компоненти: олеозини, дефензини тощо) недостатньо представлений у цільному екстракті).



*Класичний підхід
до діагностики алергії*

Діагностика алергії починається з ретельного збору анамнезу та фізикального обстеження. На додачу до звичайних тестів (визначення функції легень, рентгенологічне обстеження тощо) та специфічних додаткових тестів на алергію можуть проводитися шкірні прик-тести й рідше внутрішньошкірні проби (наприклад, за підозри на алергію на отруту перетинчастокрилих комах).

Результати цих обстежень можуть допомогти з вибором найвідповідніших тестів на sIgE. У деяких випадках, наприклад у разі алергії на певні ліки або отруту перетинчастокрилих комах, можуть бути доцільними інші обстеження: тест активації базофілів або визначення рівня триптази в сироватці крові, а при анафілаксії важливо визначити основний алерген і виключити синдром активації небезпечних клітин шляхом визначення вихідного рівня триптази в сироватці крові та рівня під час гострої фази анафілактичної реакції.

Для встановлення точного діагнозу важливо зібрати якомога більше даних, розглядаючи окремі результати обстежень у загальному контексті діагностичного процесу.

Цей консенсус експертів мав на меті узагальнити доказову базу щодо співвідношень we-sIgE/tIgE та c-sIgE/we-sIgE, здатних допомогти в підвищенні точності діагностики. Ці рекомендації було створено експертною групою клініцистів із великим досвідом лікування та діагностики АЗ на основі систематичного огляду літературних даних у базі PubMed за останні 10 років. Розроблені рекомендації було перевірено зовнішньою групою спеціалістів із молекулярної діагностики

та лікування АЗ, визначення tIgE, sIgE до екстракту та компонента в дослідженні проводилися методом ImmunoCAP.

Респіраторна алергія (астма та ринокон'юнктивіт)

Респіраторна алергія в більшості випадків не становить ризику для життя пацієнта, проте негативно впливає на якість життя та продуктивність у школі й на роботі. У більшості пацієнтів (80%) астма пов'язана з коморбідним ринітом або риносинуситом і в багатьох випадках кон'юнктивітом.

Хоча уникнення алергенів (не завжди можливе) та відмова від куріння можуть полегшити симптоми, основним методом лікування респіраторної алергії є фармакологічний. У багатьох випадках гіперчутливість до алергену може бути зменшена за допомогою алергеноспецифічної імунотерапії (АСІТ). За тяжкого респіраторного АЗ слід установити фенотип, оскільки він може обумовлювати підхід до лікування та прогностичні наслідки. Отже, потрібно визначити сенсибілізацію до інгаляційних алергенів і оцінити клінічну значущість отриманих результатів.



Респіраторна алергія (астма й ринокон'юнктивіт) на кліщів побутового пилу та спори грибів

У деяких випадках первинна сенсibilізувальна молекула алергену може не бути включена в АСІТ при алергії на пилових кліщів, тому для вибору оптимального складу АСІТ важливо визначити основний сенсibilізувальний компонент. Дослідження di Lorenzo та співавт. (2009) показало, що в моносенсibilізованих пацієнтів значення співвідношення $we\text{-}slgE/tlgE > 16,2$ асоціювалося з кращою відповіддю на АСІТ. Цей результат демонструє цінність оцінки вказаного співвідношення.

У зв'язку з наявністю тропоміозину й інших поширених алергенів при алергії на пилових кліщів може спостерігатися перехресна реакція на ракоподібних. Клінічне значення цієї перехресної реактивності можна визначити шляхом оцінки співвідношення $c\text{-}slgE/we\text{-}slgE$.

Респіраторна алергія (астма й ринокон'юнктивіт) на лупу тварин

Дослідження за участю пацієнтів з алергією на котів, які отримували АСІТ, показало, що пацієнти зі співвідношенням $we\text{-}slgE/tlgE < 1\%$ частіше мали нижчу реакційну здатність за результатами тесту активації базофілів, аніж пацієнти з коефіцієнтом $> 3\%$.

Щоб визначити основний сенсibilізатор, можна оцінити співвідношення $c\text{-}slgE/we\text{-}slgE$. Зокрема, при алергії на собак, якщо аналіз співвідношення IgE до білка Can f 5 / IgE до цільного екстракту лупи собак показує, що сенсibilізація до собак переважно пов'язана з Can f 5, пацієнтам слід порадити уникати контакту із собаками-самцями, оскільки цей білок походить із передміхурової залози. Вибираючи оптимальну АСІТ, важливо враховувати, що не всі екстракти для АСІТ містять усі можливі алергенні молекули, тому для визначення первинного сенсibilізувального білка клінічно важливо оцінити співвідношення $c\text{-}slgE/we\text{-}slgE$.

Респіраторна алергія (астма й ринокон'юнктивіт) на пилок рослин

Хоча чинники ризику загострень астми остаточно не встановлені, сезонні коливання частоти пов'язаних з астмою госпіталізацій відповідають сезонним закономірностям при алергічному ринокон'юнктивіті.

Сенсibilізація до пилку дуже поширена: вона спостерігається в 10-30% населення світу, тому календарі пилкування є важливою частиною діагностичного процесу. Для отримання точнішого профілю сенсibilізації пацієнта важливо визначити $tlgE$ та $we\text{-}slgE$. Дослідження моносенсibilізованих (до пилку оливи або пилку трав) пацієнтів, які проходили АСІТ, виявили, що рівень співвідношення $we\text{-}slgE/tlgE > 16,2$ асоціюється з кращою відповіддю на лікування. Крім того, аналіз співвідношення $slgE/tlgE$ покращував діагностичну чутливість і специфічність порівняно з окремим розглядом тих самих показників.

Співвідношення $c\text{-}slgE/we\text{-}slgE$ може бути корисним для встановлення діагнозу сенсibilізації до таких паналергенів, як профілін, полкальцин або перехресно-реактивні вуглеводні детермінанти в пацієнтів, сенсibilізованих до будь-якого з основних пилових алергенів. Визначення цього співвідношення є особливо важливим у географічних регіонах зі значним перекриттям сезонів запилення кількох різних видів рослин.

Алергія на отрути перетинчастокрилих комах

У деяких популяціях анафілаксія у відповідь на укуси перетинчастокрилих комах може становити до 42,8% усіх випадків анафілаксії. Склад отрути таких комах дуже неоднорідний через низьку молекулярну масу компонентів, що відповідають за місцеві реакції.

При цьому типі алергії в деяких пацієнтів є позитивним внутрішньошкірний тест і визначення $we\text{-}slgE$ до *Apis*, *Vespula* та *Polistes*, навіть якщо вони не були вжалені жодною із цих комах. Ці висновки можна пояснити наявністю перехресно-реактивних вуглеводних детермінант, а також інших компонентів, які мають перехресну реактивність. У цих випадках справжню сенсibilізацію та перехресну реактивність можна розрізнити шляхом визначення співвідношення $we\text{-}slgE/tlgE$ щодо цільних екстрактів різних видів. На практиці високі рівні антитіл $we\text{-}slgE$ зазвичай зумовлені справжньою сенсibilізацією, але верифіковані порогові значення наразі не встановлені. Ретроспективне дослідження 54 випадків алергії на отруту *Apis mellifera* підтвердило, що співвідношення $we\text{-}slgE/tlgE$ для отрути медоносних бджіл прямо пропорційно корелює з тяжкістю реакції. Натомість низьке співвідношення $slgE/tlgE$ може свідчити про клінічно безсимптомну сенсibilізацію до отрути перетинчастокрилих або її компонентів.

Діагностична користь співвідношення $c\text{-}slgE/we\text{-}slgE$ при алергії на отруту перетинчастокрилих комах не досліджувалася, проте автори рекомендують оцінити й це співвідношення.



Харчова алергія

В Іспанії більшість харчових алергічних реакцій спричиняються коров'ячим молоком, яйцями, пшеницею, соєю, фруктами, горіхами, рибою та молюсками. У розвитку харчової алергії значну роль відіграють генетична схильність та екологічні й географічні чинники, які обумовлюють харчові звички.

Для оцінки сенсibilізації до певної їжі доцільним є визначення співвідношення $we\text{-}sIgE/tIgE$. Цей коефіцієнт може виступати предиктором результатів орального провокаційного тесту за підозри на алергію на арахіс і сухофрукти, але ретроспективне дослідження не виявило його предикторної цінності в діагностиці алергії на коров'яче молоко, яйця, пшеницю або сою.

Визначення співвідношення $c\text{-}sIgE/we\text{-}sIgE$ цінне при алергії на продукти, що містять алергени, недостатньо представлені в цільному екстракті. Наприклад, алергени Tri a 14 та Tri a 19 лише в невеликих кількостях входять до цільноекстрактних алергенів пшениці, тому в разі негативного результату тесту із цільним екстрактом доцільно провести компонентну діагностику.

Інші співвідношення також можуть надати цінні дані для пацієнтів із харчовою алергією. А. Machinena та співавт. (2013) показали, що співвідношення $tIgE/c\text{-}sIgE \geq 3,75$ для білка коров'ячого молока виступало надійним предиктором толерантності, потенційно усуваючи необхідність дотримання елімінаційної дієти. В інших дослідженнях було встановлено, що співвідношення $sIgE/tIgE > 2,12\%$ передбачає алергію на м'ясо з імовірністю 95%, співвідношення $c\text{-}sIgE/sIgG4$ до компонентів яйця й казеїну та β -лактоглобуліну дає можливість передбачити толерантність у пацієнтів з алергією на яйця та коров'яче молоко відповідно.



Анафілаксія

Надійна доказова база щодо діагностики та лікування анафілаксії дотепер відсутня. Щорічна захворюваність на анафілаксію коливається від 50 до 112 епізодів на 100 тис. осіб, причому захворюваність у дітей віком до 4 років утричі вища, ніж загалом серед населення. Основними причинами анафілаксії в дорослих виступають ліки, продукти харчування, отрута перетинчастокрилих комах, аероалергени та латекс.

Для діагностики харчової анафілаксії або анафілаксії на отруту перетинчастокрилих варто дотримуватися кроків, описаних у попередніх розділах. Окрім того, потрібно визначити вихідний і піковий сироваткові рівні триптази в гострій фазі анафілаксії. Підвищення триптази на $>20\%$ від вихідного рівня є біомаркером активації опасистих клітин.

Як зазначалося в розділі про харчову алергію, співвідношення $c\text{-}sIgE/we\text{-}sIgE$ може надати цінну інформацію в разі анафілактичних реакцій на компоненти, недостатньо представлені в цільних екстрактах.



Обговорення

Молекулярна діагностика є прогресивним напрямом у веденні пацієнтів з АЗ, однак у рутинній клінічній практиці використання цих діагностичних інструментів не завжди є зрозумілим у зв'язку з відсутністю перевірених протоколів, недостатнім клінічним досвідом роботи з ними, а також через те, що результати тестів часто потрібно інтерпретувати опосередковано.

Як і всі методи, молекулярна діагностика має обмеження. Одне з істотних обмежень полягає в тому, що, незважаючи на те що алергічну реакцію можуть провокувати багато різних алергенів, тестувати можна лише певну кількість. Іншим обмеженням є діагностична складність. Окрім того, наявність певної алергенної молекули не завжди пояснює весь профіль сенсibilізації пацієнта, тому аналіз співвідношень є важливим інструментом для виявлення алергенів, які дійсно лежать у основі АЗ пацієнта. Щоб полегшити роботу лікарів, автори цього огляду розробили алгоритм дій, спрямований на покращення діагностики АЗ у реальній клінічній практиці (рис.).

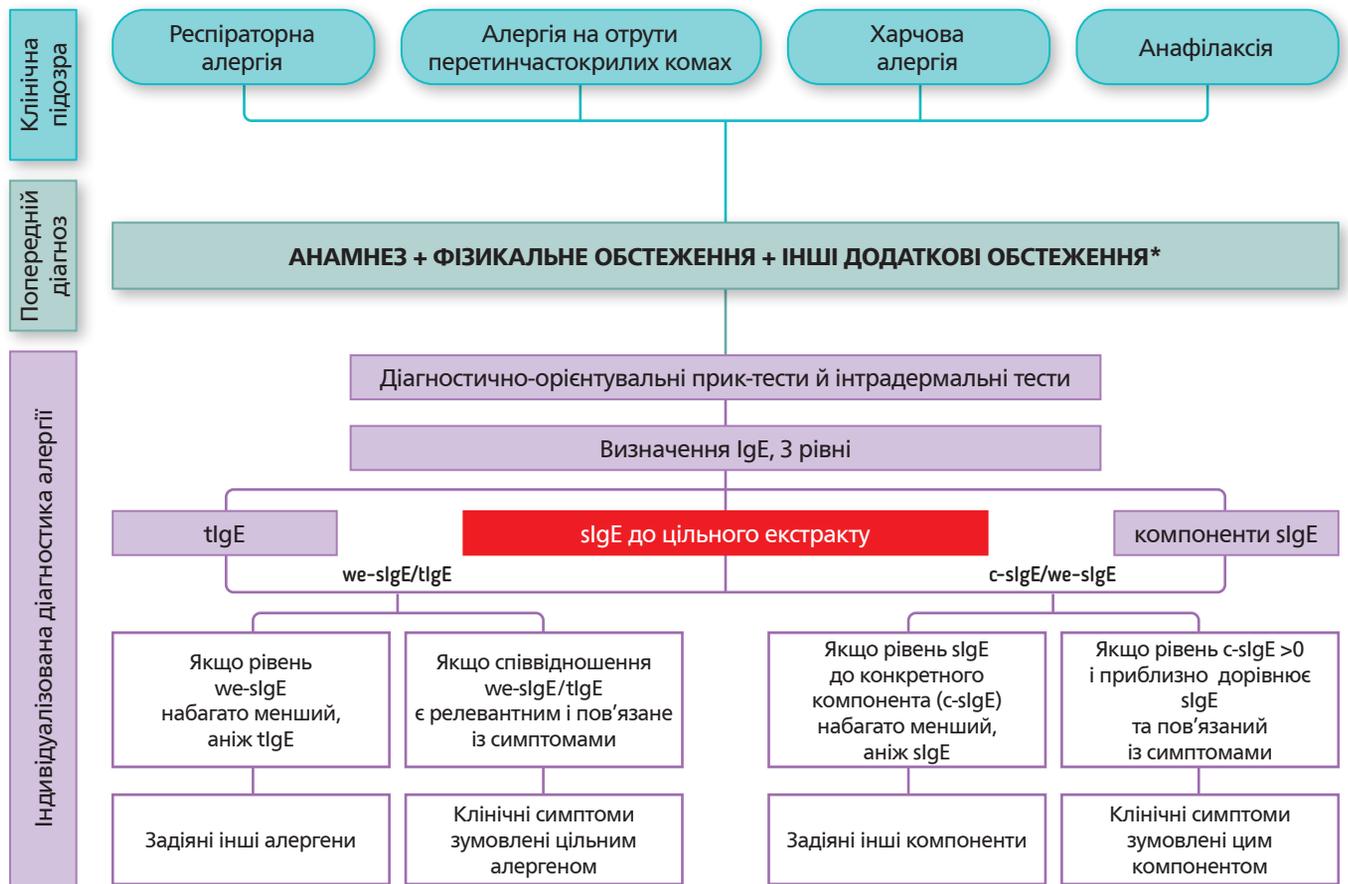


Рис. Упровадження аналізу співвідношень в індивідуалізованій алгоритм діагностики АЗ

Примітки: * додаткові обстеження потрібні для встановлення повного діагнозу. *tlgE* – загальний сироватковий імуноглобулін; *slgE* – сироватковий специфічний імуноглобулін; *we-slgE* – сироватковий специфічний імуноглобулін до цільного екстракту; *c-slgE* – сироватковий специфічний імуноглобулін до окремих молекул алергену.

Література

Pascal M., Moreno C., Dávila I., 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; e12052. doi: 10.1002/ctlt.12052.