

**Міністерство охорони здоров'я України
Національна академія медичних наук України
Український центр наукової інформації
і патентно-ліцензійної роботи**

**АЛГОРИТМ ВІДБОРУ ПАЦІЄНТІВ ТА МОНІТОРИНГ
ЕФЕКТИВНОСТІ АЛЕРГЕН СПЕЦИФІЧНОЇ
ІМУНОТЕРАПІЇ (АСІТ)**

(Методичні рекомендації)

Київ - 2011

**Міністерство охорони здоров'я України
Національна академія медичних наук України
Український центр наукової інформації
і патентно-ліцензійної роботи**

"УЗГОДЖЕНО

Директор Департаменту розвитку
медичної допомоги МОЗ України

_____ М.К.Хобзей

_____ 2011 р.

**АЛГОРИТМ ВІДБОРУ ПАЦІЄНТІВ ТА МОНІТОРІНГ
ЕФЕКТИВНОСТІ АЛЕРГЕН СПЕЦИФІЧНОЇ ІМУНОТЕРАПІЇ (АСІТ)**

(Методичні рекомендації)

Установа розробник: Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л.Шупика МОЗ України

Укладачі:

Кузнецова Л.В., д.мед.н., професор (044) 286-19-95

Назаренко О.П., канд.мед.н. (044)502-22-65

Фролов В.М., д.мед.н., професор (064) 242-22-42

Осипова Л.С., канд. мед.н., доцент (044) 418-57-44

Пілецький А.М., д.мед.н., доцент (044) 502-64-00

Романюк Л.І., канд.мед.н., доцент (044) 418-57-44

Назаренко Г.І., канд.мед.н. (044) 502-22-63

Рецензенти:

Мельников О.Ф.- завідувач лабораторії патофізіології та імунології ДУ "Інститут отоларингології імені О.С.Коломійченко АМН України". Доктор медичних наук, професор

Видиборець С.В.- завідувач кафедри гематології та трансфузіології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л.Шупика МОЗ України, доктор медичних наук, професор

Голова проблемної комісії: "Клінічна імунологія і алергологія" МОЗ та НАМН України, доктор медичних наук, професор Драннік Г.М.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АСІТ- алерген специфічна імуноterapia

ССД- перехресно реактивні карбогідратні детермінанти.

МД- Молекулярна діагностика

РА- Рекомбінантні алергени

ЗМІСТ

1. Вступ
2. Стан проблема забезпечення алерген специфічної імунотерапії (АСІТ)
3. Використання компонентів алергенів у клініці
4. Важливі родини алергенів
5. Первинний скринінг алергічних захворювань
6. Визначення заключного діагнозу
7. Відбір пацієнтів для АСІТ
8. Алгоритм прогнозу ефективності АСІТ екстрактом пилку різних трав
9. Алгоритм прогнозу ефективності АСІТ екстрактом пилку різних дерев
10. Алгоритм прогнозу ефективності АСІТ екстрактом пилку різних бур`янів
11. Алгоритм прогнозу ефективності АСІТ екстрактом лупи кішки
12. Алгоритм прогнозу ефективності АСІТ екстрактом лупи собаки
13. Алгоритм прогнозу ефективності АСІТ кліщами домашнього пилу
14. Оцінка безпеки проведення АСІТ
15. Моніторинг ефективності АСІТ
16. Оцінка ефективності АСІТ
17. Висновок
- 18.Список літератури

1. Вступ

Згідно з офіційними рекомендаціями ВОЗ лікування алергічних захворювань повинно включати фармакотерапію, елімінаційну терапію та алерген специфічну імунотерапію. Фармакологічна терапія дає можливість контролювати перебіг алергічних захворювань, та зберігати повноцінну фізичну та соціальну активність. Але медикаментозна терапія діє на окремі ланки патогенезу, не попереджає прогресування алергічного захворювання, та після закінчення вживання ліків симптоми алергії знову поновлюються. Алерген специфічна імунотерапія, на відміну від фармакотерапії, спроможна попереджати розширення спектра «винних» алергенів та запобігати прогресуванню захворювання. Здійснення алерген специфічної імунотерапії (АСІТ) складається з введення в організм пацієнта зростаючих доз водно-сольового екстракту того алергену, до якого у хворого виявлена підвищена чутливість і який відповідальний за клінічні прояви захворювання. Метою лікування є зниження чутливості до винного алергену. Алерген-специфічна імунотерапія стала одним з найбільш науково виправданих і широко використовуваних ефективних методів лікування алергічних захворювань, в першу чергу тих, які пов'язані з IgE-опосередкованим механізмом алергії. Такі водно-сольові екстракти крім алергенних містять також і інші компоненти, які впливають на якість препарату. Тому алергенні препарати піддають спеціальній очищенню, методи якої весь час удосконалюються. Найважливіша проблема якості алергенних препаратів, яка не вирішена до цього часу, полягає в їх стандартизації. В різних станах існують свої принципи і методи стандартизації алергенів. Тому в даний час формується загальна всесвітня стратегія стандартизації алергенних препаратів, що передбачає обов'язкову стандартизацію алергенів за наступними трьома ознаками:

- сумарна алергенна активність;
- біологічна активність;
- вміст у препараті головних та допоміжних алергенів в одиниці маси.

Нові технології у алергології дозволяють не тільки виявити специфічні IgE, а визначити структуру алергенних протеїнів винних у сенсibilізації організму до тих чи інших алергенів. Така нова технологія допоможе у стандартизації алергенних препаратів, дозволяє кількісно визначити головні та мінорні алергени у виробничих серіях лікарських форм.

Метод класичного підшкірного введення причинного алергену довів свою ефективність, однак проблема відбору пацієнтів, підвищення ефективності, безпеки, зручності методики як для лікаря, так і для пацієнта потребує подальших досліджень. Нові розробки з застосуванням рекомбінантних алергенів дозволили розробити нову концепцію алергодіагностики – молекулярну діагностику.

Врахування цих важливих аспектів дозволяє успішно вирішувати наступні важливі питання:

1. Відбір пацієнтів для алерген специфічної імунотерапії (АСІТ)
2. Алгоритм прогнозу ефективності АСІТ
3. Моніторинг ефективності АСІТ
4. Оцінка ефективності АСІТ
5. Оцінка безпеки проведення АСІТ

Авторами на підставі проведених особистих досліджень та аналізу літературних даних вперше в Україні обґрунтовано і запропоновано алгоритм відбору пацієнтів та моніторинг ефективності алерген специфічної імунотерапії (АСІТ). Методичні рекомендації призначені для лікарів алергологів. Також вони будуть корисні медичним працівникам сімейної медицини та представникам інших напрямків охорони здоров'я.

2. Стан проблема забезпечення алерген специфічної імунотерапії (АСІТ)

Проведено перспективне дослідження пацієнтів з алергологічними захворюваннями (полінозом, цілорічним алергічним ринітом), які проходили обстеження та лікування (АСІТ) на клінічній базі кафедри клінічної, лабораторної імунології та алергології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л.Шупика в «Клініці імунології та алергології Форпост» у 2010-2011 роках.

З травня 2010-року по травень 2011 року пройшли обстеження **275** пацієнтів. Серед них у **253** пацієнтів позитивний тест Phadiator (скринінг інгаляційної алергії), у **22** пацієнтів тест Phadiator був негативний.

Серед 253 пацієнтів з позитивним тестом проводиться кількісне вимірювання рівня специфічного IgE у сироватці пацієнта до відповідного алергену.

Кількість пацієнтів з підвищеним вмістом Ig E

Пилок дерев		
№	Джерело	Кількість пацієнтів
1	Береза бородавчата	120
2	Тополя	46
3	Вільха сіра	24
4	Ліщина	19
5	Граб	20
Пилок трав		
6	Тимофіївка лугова	98
7	Костер	32
8	Єжа збірна	17
9	Овес посівний	25
10	Рож посівна	33
11	Райграс високий	16
12	Овсяниця лугова	63
13	Лисохвіст луговий	29
14	Мятлик луговий	18
Пилок бур'янів		
15	Кульбаба	43
16	Мар	14
17	Соняшник	27
18	Лобода сочевице видна	54

19	Полин	73
20	Амброзія висока	18
Епідермальні білки		
21	Хвилястий папуга	12
22	Кішка, лупа	49
23	Кролик, епітелій	9
24	Собака, лупа	37
Кліщі домашнього пилу		
25	Dermatophagoides Pteronyssinus	98
26	Dermatophagoides Farinae	81

Визначали наступні алерген компоненти (білкові молекули) у 249 пацієнтів:

- основні (мажорні) компоненти, які є маркером видоспецифічної сенсibilізації та містяться у алерго вакцинах (екстрактах для лікування) в достатній терапевтичній дозі були виявлені у **210** пацієнтів.
- мінорні алерген компоненти, які є маркером перехресної чутливості та майже відсутні у алерго вакцинах (екстрактах для лікування) були виявлені у **39** пацієнтів.

Обстеження алерген компонентних протеїнів до пилку різних трав

- Основних (мажорних) алерген компонентів пилку:
Алерген rPhl p 1, rPhl p 5b у **72** пацієнтів.
- Мінорних перехресно-реагуючих компонентів:
Алерген rPhl p 7, rPhl p 12 у **22** пацієнтів.

Основні протеїни	rPhl p 1, 5	у 72 пацієнтів
Мінорні протеїни	rPhl p 7, 12	у 22 пацієнтів

Обстеження алерген компонентних протеїнів до пилку різних дерев

- Основних (мажорних) алерген компонентів пилку:
Алерген rBet v 1 у **92** пацієнтів
- Мінорних перехресно-реагуючих компонентів:
Алерген rBet v 2, rBet v 4 у **29** пацієнтів

Основні протеїни	rBet v 1	у 92 пацієнтів
Мінорні протеїни	rBet v 2, rBet v 4	у 29 пацієнтів

Обстеження алерген компонентних протеїнів до пилку різних бур'янів

- Мінорних перехресно-реагуючих компонентів пилку:
Алерген rPhl p 7 (Са- зв'язуючі протеїни), rPhl p 12 (профіліни) у **22** пацієнтів

Мінорні протеїни	rPhl p 7, 12	у 22 пацієнтів
------------------	--------------	-----------------------

Обстеження алерген компонентних протеїнів до лупи кішки

- Мінорних перехресно-реагуючих компонентів:
Алерген Fel d 2 альбумін сироватки кішки у **14** пацієнтів

Мінорні протеїни	Fel d 2	у 14 пацієнтів
------------------	---------	-----------------------

Обстеження алерген компонентних протеїнів до лупи собаки

- Мінорних перехресно-реагуючих компонентів:
Алерген Can f 3 - альбумін сироватки собаки у **9** пацієнтів

Мінорні протеїни	Can f 3	У 9 пацієнтів
------------------	---------	----------------------

Обстеження алерген- компонентних протеїнів до кліщів домашнього пилу

- Мінорних перехресно-реагуючих компонентів:
Алерген rDer p 10 – Тропоміозин у **26** пацієнтів

Мінорні протеїни	rDer p 10	у 26 пацієнтів
------------------	-----------	-----------------------

Оцінка безпеки проведення АСІТ

Перед проведенням АСІТ перевірялась загальна неспецифічна реактивність задля оцінки ймовірності розвитку гострих реакцій.

У якості маркера застосовується триптаза крові пацієнта,
норма якої складає $\leq 10 \mu\text{g/l}$ у **230** пацієнтів
складає $\geq 10 \mu\text{g/l}$ у **21** пацієнтів

Ймовірність розвитку гострих реакцій при АСІТ	Триптаза крові $> 10 \mu\text{g/l}$	Триптаза крові $\leq 10 \mu\text{g/l}$
Кількість пацієнтів	у 21 пацієнтів	у 230 пацієнтів

Моніторинг ефективності АСІТ

Перед початком АСІТ визначали початковий рівень специфічного IgG4 до відповідного алергену. Виявлено у діапазоні 0 - 30 mgA/L у **210** пацієнтів
В процесі АСІТ рівень sIgG4 $\geq 30 \text{ mgA/L}$ у **206** пацієнтів

Оцінка ефективності АСІТ

Після завершення курсу АСІТ зниження рівня sIgE до відповідного алергену у порівнянні з початковим рівнем до лікування знизилось у **203** пацієнтів
Залишилось на попередньому рівні у **3** пацієнтів

3. Використання компонентів алергенів у клініці

Для того, щоб почати використовувати компоненти алергенів та правильно інтерпретувати результати тестів у клініці, корисно вивчити деяку базову інформацію про компоненти алергенів та їхнє клінічне застосування. По-перше, важливо знати назви компонентів алергенів, включаючи їхній науковий акронім (наприклад, Ole e 1 означає

алерген 1 з *Olea europea*, або ж оливкового дерева). По-друге, важливо розуміти деякі властивості компонентів алергенів. Практично все, що містить білки, може бути джерелом алергенів. Кожне джерело алергенів включає в себе різні алергенні білки (компоненти алергену). У кожного компонента алергену є, як правило, кілька різних епітопів. Епітоп – зазвичай тривимірний сайт зв'язування для відповідного антитіла. На сьогоднішній день нам невідома структура, спільна для всіх компонентів алергенів чи епітопів, тобто немає спільних властивостей, завдяки яким речовина стає алергеном або ні. З іншого боку, кожен вид містить видоспецифічні алергенні епітопи, і антитіла, сформовані до цих структур, зв'язуються лише з алергенними епітопами окремих видів. У той же час, у біологічно споріднених видів часто присутні білки зі спільною структурою. Антитіла, сформовані проти цих білкових структур, можуть звичайно зв'язуватися з такими ж або подібними структурами білків кількох різних видів організмів, викликаючи таким чином перехресну реактивність. По-третє, ще одним важливим аспектом є стабільність білку. Алергени, нечутливі до нагрівання або розщеплення, з більшою вірогідністю викликають сильну клінічну реакцію, у той час, як алергени, чутливі до нагрівання та розщеплення, з вищою ймовірністю будуть толерантними або викликать лише незначні або локальні симптоми. Виходячи з цього, важливо знати структуру білку та належність алергену до білкової родини, так само як стабільність під час нагрівання та розщеплення, оскільки ці властивості можуть впливати на чутливість до різної їжі та силу клінічних реакцій. Деякі харчові алергени можуть не викликати реакції у сирому вигляді, інші потрібно готувати. Деякі алергени можуть викликати клінічні реакції різного ступеню, починаючи від незначних до реакцій середньої сили і досить сильних, у той час, як інші викликають чутливість без клінічних проявів.

Сьогодні існують кілька баз даних алергенів, що містять вичерпну інформацію про алергени та білкові родини, такі як офіційна база даних з номенклатури алергенів Міжнародного союзу імунологічних спільнот – <http://www.allergen.org> або база даних літератури з алергенів Allergome – <http://www.allergome.org>, або ж база даних, що згрупує алергени за білковими родинками, Allfam – <http://www.meduniwien.ac.at/allergens/allfam/>.

Видоспецифічні компоненти алергенів є унікальними маркерами для джерела цих алергенів. Цінність виявлення видоспецифічних компонентів алергенів у можливості відокремити первинний сенсibilізатор, що індукує обмежені реакції лише до одного специфічного джерела, приміром, kota. Інші компоненти алергенів класифікують як маркери для перехресної реактивності завдяки їхнім подібним білковим структурам та властивостям зв'язувати IgE. Вони можуть бути присутні у багатьох різних джерелах алергенів, іноді навіть не близькоспоріднених. З іншого боку, виявлення маркерів для перехресної реактивності дає цінну інформацію щодо можливої чутливості до різних джерел алергенів, наприклад, сироваткових альбумінів шерстистих тварин, таких як кіт, собака або кінь. Однією з найважливіших клінічних властивостей МД алергій є можливість виявлення алергенів, які викликають чутливість у пацієнтів, включаючи первинні, видоспецифічні алергени та маркери перехресної реактивності чи паналергени. Визначення, чи є чутливість природною (первинною, видоспецифічною) чи виникає внаслідок перехресної реактивності до білків із подібною структурою може допомогти в оцінці ризику виникнення реакції до різних джерел алергенів (Табл. 1).

Використання тестів на основі мікроматриць уможливорює визначення профілю IgE-реактивності пацієнтів та оцінки їхнього типу клінічної чутливості. Повний профіль може надати додаткову інформацію до результатів, отриманих шляхом аналізу компонентів одного алергену або тестів на основі екстрактів. Вибір компонентів алергену для тестів має базуватися на клінічній історії пацієнта, перевірці фізичного стану, результатах попередніх тестів та інших факторах, таких як вік, географічне місце проживання та прояви в інших пацієнтів. Результати тестів *in vitro* завжди мають оцінюватися без відриву від клінічної історії, оскільки чутливість алергену не обов'язково викликає клінічні прояви. Використання великої кількості заздалегідь визначених компонентів алергену у мікроматрицях може полегшити цю задачу, хоча такий підхід висуває більші вимоги до інтерпретації даних.

Інший напрямок досліджень – визначення, наскільки інформація, отримана внаслідок МД, може використовуватися для розрахунку шансів розвитку толерантності або

персистентності алергії (наприклад, підвищення ймовірності постійної алергії на яйця у випадку чутливості хворого до овомукоїду).

МД також може бути допоміжним інструментом для стратегії адаптивної терапії до особливостей кожного пацієнта у певному часовому проміжку – використання МД відкриває можливість персоналізувати дії медиків. Деякі з таких персоналізованих заходів можуть включати рекомендації за зниженням проявів алергену-мішені, вибір відповідних алергенів для специфічної імунотерапії (СИТ) або зміну дієти.

Таблиця 1. Важливі компоненти алергенів за їхньою здатністю викликати первинну чутливість чи пояснювати перехресну реактивність

<i>Алергени</i>	<i>Первинна чутливість</i>	<i>Перехресна реактивність</i>
Арахіс	Ara h 1, Ara h 2, Ara h 3, Ara h 6, Ara h 9	Ara h 8
Соя	Gly m 5, Gly m 6, Gly m 2S	Gly m 4
Пшениця	Tri a aA_T1, Tri a гліадин, Tri a 19, омега-5 гліадин, високомолекулярний глютенін, Tri a 14	
Гречка	Fag e 16kD	
Яблуко		Mal d 1
Персик	Pru p 3	Pru p 1, Pru p 4
Лісовий горіх	Cor a 8, Cor a 9	Cor a 1, Cor a 2, Cor a 11, Cor a 8
Ківі	Act d 1, Act d 2, Act d 5	Act d 8, Act d 1
Селера	Api g1	Api g1
Морква	Dau c 1	Dau c 1, Dau c 4
Кунжут	Ses i 1	Ses i 1
Бразильський горіх	Ber e 1	Ber e 1
Волоський горіх	Jug r 1, Jug r 2, Jug r 3, Jug r 4	
<i>Пилок</i>		
Амброзія	Amb a 1	
Полин	Art v 1, Art v 3	Art v 3
Паріетарія	Par j 2	
Курай	Sal k 1	
Марь	Che a 1	
Подорожник	Pla l 1	
Тимофіївка	Phl p 1, Phl p 5, Phl p 6	Phl p 4, Phl p 7, Phl p 11, Phl p 12
Бермудська трава	Cyn d 1	
Береза	Bet v 1, Bet v 6	Bet v 1, Bet v 2, Bet v 4
Вільха	Aln g 1	Aln g 1
Дуб	Que a 1	Que a 1
Олива	Ole e 1, Ole e 7, Ole e 9	Ole e 2, Ole e 7, Ole e 9
Японський кедр, кипарис	Cry j 1Z, Cup a 1	
Тутове дерево	Pla a 1, Pla a 2	
Латекс	Hev b 1, Hev b 3, Hev b, 5, Hev b 6	Hev b 5, Hev b 6, Hev b 8
Ячний білок	Gal d 1, Gal d 2, Gal d 3, Gal d 4,	Gal d 5
Ячний жовток	Gal d 5	
Молоко	Bos d 4, 5, 6, 8, лактоферин	Bos d 6
Креветка	Pen a 1, Pen m 2, Lit v3, Lit v 4	Pen a 1
Тріска та короп	Gad c 1, Cyp c 1	Gad c 1, Cyp c 1

Кліщі домашнього пилу, <i>pyroglyphidae</i>	Der p 1, Der p 2, Der f 1, Der f 2	Der p 10
<i>Blomia tropicalis</i>	Blo t 5	
<i>Euroglyphus mannei</i>	Eur m 2	
<i>Lepidoglyphys destructor</i>	Lep d 2	
Кіт	Fel d 1, Fel d 4	Fel d 2, Fel d 4
Собака	Can f 1, Can f 2, Can f 5	Can f 3, Can f 5
Кінь	Equ c 1	Equ c 3
<i>Alternaria alternata</i>	Alt a 1, Alt a 6	Alt a 6
<i>Aspergillus fumigatus</i>	Asp f 1, Asp f 2, Asp f, 3 Asp f 4, Asp f 6	Asp f 6
<i>Anisakis simplex</i>	Ani s1	Ani s 3
Тарган	Bla g 1, 2, 4, 5	Bla g 7
Моль	Plo i 1	
Бджола	Api m 1, Api m 4	CCD
Оса	Pol d 5, Ves v 1, 5	Ves v 2- CCD

CCD – перехресно реактивні карбогідратні детермінанти

4. Важливі родини алергенів

Компоненти алергенів можна класифікувати за їхньою належністю до різних білкових родин, виходячи з їхніх структури та функцій, як показано у таблиці 2. Останнім часом стало зрозумілим, що більшість алергенів та їхніх компонентів належать до обмеженої кількості білкових родин [8, 9]. Як уже зазначалося, антитіла IgE у межах однієї родини білків часто виявляють перехресну реактивність, а класифікація компонентів алергенів за родинами білків може допомогти відповісти на питання перехресної реактивності.

Перехресна реактивність між близькоспорідненими молекулами може пролити світло на деякі клінічні синдроми, наприклад, оральний алергічний синдром (oral allergy syndrome, OAS), синдром алергії на латекс та фрукти, синдром алергії на селеру салатну, спеції, моркву та полин, а також широко відому перехресну реактивність між фруктами з родини розоцвітих або між горіхами, що ростуть на деревах. Наприклад, профіліни – білки з висококонсервативною будовою та дуже подібною первинною структурою – послідовністю амінокислот – присутні не лише у практично всіх рослинах та пилку, сприяючи виникненню перехресних реакцій між ботанічно-неспорідненими видами, але й у всіх еукаріотичних клітинах.

Таблиця 2. Компоненти алергенів, що належать до різних білкових родин

Родини білків	Характеристики	Алергени
Білки – неспецифічні переносники ліпідів	Нечутливі до нагрівання та розщеплення, також викликаючи реакції на готову їжу. Часто асоційовані з системними і сильними реакціями на додаток до орального алергічного синдрому (OAS) та алергічними реакціями на фрукти та овочі у Південній Європі (не застосовується до Par j 2 та Art v 3)	Ara h 9, Cor a 8, Pru p 3, Par j 2, Art v 3
Запасні білки	Знайдені у насінні і слугують джерелом матеріалу під час росту нової рослини. Часто стабільні та нечутливі до нагрівання і викликають реакції й до готової їжі	<i>2S альбуміни:</i> Ara h 2, 6 and 7, Ber e 1 <i>7S альбуміни:</i> Ara h 1, Gly m 5 <i>11S albumins:</i> Ara h 3, Gly m 6, Cor a 9 <i>Гліадини:</i> Tri a 19
Патогенез-асоційована	Білки, лабільні до нагрівання, тому алергії до готової їжі як правило не виникає.	Bet v 1, Ara h 8, Gly m 4, Cor a 1,

родина білків 10 ((PR-10))	Це гомологи Bet v 1, часто асоційовані з локальними симптомами, такими як OAS та алергічними реакціями на фрукти й овочі у Північній Європі. Можуть викликати схильність до алергічних реакцій на фрукти з родини розоцвітих, лісового горіху, моркви та селери	Pru p 1, Api g 1.01, Mal d 1, Act d 8, Dau c 1
Профіліни	Актин-зв'язуючі білки, що виявляють значну гомологію та перехресну реактивність навіть між слабоспорідненими видами. Упізнаються в якості мінорного алергену рослин та харчових продуктів рослинного походження. Профіліни рідко асоційовані з клінічними симптомами, але можуть викликати видимі або навіть сильні реакції у невеликої кількості пацієнтів. Чутливість до профілінів може призводити до множинної позитивної реакції під час тестів на основі екстрактів пилку та рослин, однак у більшості випадків вона не має істотної клінічної значущості	Bet v 2, Pru p 4, Hev b 8, Phl p 12
CCD	Можуть використовуватись як маркер чутливості до карбогідратних часток білків (пилки, гіменоптера і т. д.) Рідко асоційовані з клінічними симптомами, але можуть викликати несприятливі реакції в обмеженої кількості пацієнтів	CCD;MuxF3, Ana c 2
Кальцій-зв'язуючі білки	Білки із високим ступенем перехресної реактивності, присутні у пилку багатьох рослин, але не у харчових продуктах рослинного походження	Bet v 4, Phl p 7
Сироваткові альбуміни	Широко розповсюджені білки, присутні у різних біологічних рідинах та тканинах, наприклад, коров'ячому молоці, яловичині, яйцях та курятині. Чутливість до сироваткових альбумінів може призводити до реакцій дихальних шляхів на ссавців, а також харчових реакцій на м'ясо та молоко	Fel d 2, Can f 3, Bos d 6, Sus PSA, Equ c 3
Парвальбуміни	Основні алергени риби. Також є маркерами перехресної реактивності різних видів риб та амфібій. Парвальбуміни стабільні до нагрівання та розщеплення протеазами, тому можуть викликати реакції на готову їжу	Cyp c 1, Gad c 1
Тропоміозини	Актин-зв'язуючі білки фібрил м'язів. Можуть використовуватися як маркери перехресної реактивності між ракоподібними, кліщами, тарганами та нематодами	Pen a 1, Der p 10, Ani s 3
Ліпокаліни	Стабільні білки, що є важливими алергенами тварин. Компоненти алергенів, які належать до родини білків ліпокалінів, виявляють лише обмежену перехресну реактивність між видами	Fel d 1, Fel d 4, Can f 1, Can f 2, Equ c 1, Mus m 1

CCD – перехресно - реактивні карбогідратні детермінанти

Перехресно - реактивні карбогідратні детермінанти (CCD) є карбогідратними молекулами, що приєднуються до білків, присутніх у клітинах всіх рослин, деяких комах і кліщів. IgE-антитіла до CCD також можуть допомогти пояснити перехресну реактивність.

Важливі компоненти алергенів

На сьогоднішній день вченими уже виявлено та охарактеризовано велику кількість компонентів алергенів із різних джерел і цей перелік постійно зростає одночасно з науковим прогресом. Інтерпретація інформації, отриманої внаслідок тестів компонентів алергену, була значним кроком вперед і поклала початок новій ері у галузі

алергодіагностики. У наступному розділі висвітлюватимуться такі важливі аспекти, що допоможуть більше дізнатися про клінічні властивості окремих компонентів алергенів. Найвідоміші компоненти алергенів перераховані за рослинним, тваринним або іншим походженням у Таблиці 1 та за родинами білків у Таблиці 2. Обидві таблиці мають на меті дати короткий огляд базової інформації про компоненти алергенів, включаючи назви, білкові родини та їхні функції, схильність до первинної чутливості та перехресної реактивності. Таблиці містять компоненти, що є комерційно доступними у форматі мікроматриць (ImmunoCAP, ISAC, Phadia Уппсала, Швеція) або будуть доступні у найближчий час.

5. Первинний скринінг алергічних захворювань

Скринінг алергічних захворювань слід проводити із застосуванням шкіряних тестів згідно з Наказом МОЗ АМН України від 02.04.02 №_127/18

Протипоказання до їх застосування:

- діти до 5 років та люди похилого віку
- вживання пацієнтом антигістамінних препаратів
- вживання пацієнтом гормональних препаратів
- виражений дермографізм

Завжди розглядайте можливість застосування більш чутливих, більш специфічних та менш травматичних методів скринінгу специфічного IgE сироватки:

1. Тести типу Phadiator (скринінг інгаляційної алергії)
2. Тести типу Phadiator infant (скринінг алергічних станів у дітей молодшого віку до 4-х років)

Ці методи є методами вибору для лікарів суміжних спеціальностей (не алергологів), бо не потребують спеціальних навичок проведення чи інтерпретації результатів.

Усі скринінгові тести є якісними, тобто у разі позитивного результату, постає необхідність кількісного вимірювання рівня специфічного IgE у сироватці пацієнта (див. визначення заключного діагнозу)

Якщо скринінгові тести показали негативний результат, алергічну етіологію захворювання виключати не слід. Але із великою долею ймовірності треба розглянути інші можливі етіологічні чинники.

У будь-якому разі остаточне рішення належить лікарю, базуючись на його досвіді та професіоналізмі.

6. Визначення заключного діагнозу

У разі позитивного скринінг тесту постає необхідність кількісного вимірювання рівня специфічного IgE у сироватці пацієнта до відповідного алергену.

Мета дослідження: верифікація діагнозу, отримання кількісних показників задля визначення гостроти захворювання до початку терапії.

Примітка: Згідно з *WHO International Reference 75/502* єдиною стандартизованою одиницею вимірювання специфічного IgE є: **kU_A/L**

1 kU_A/L = 0,994 kU/L

1 kU IgE = 2.42 µg білка людського IgE

Діапазон вимірювання від 0 до 100 kU_A/L

Тест вважається позитивним у разі перевищення показника більш ніж 0,35 kU_A/L

Найбільш поширені в Україні атопічні алергени та їх кодування згідно з міжнародною класифікацією:

Пилок дерев		
№	Джерело	Код
1	Береза бородавчата	t3

2	Тополя	t14
3	Вільха сіра	t2
4	Ліщина	t4
5	Граб	t209
Пилок трав		
6	Тимофіївка лугова	g6
7	Костер	g11
8	Єжа збірна	g3
9	Овес посівний	g14
10	Рож посівна	g12
11	Райграс високий	g204
12	Овсяниця лугова	g4
13	Лисохвіст луговий	g16
14	Мятлик луговий	g8
Пилок бур`янів		
15	Кульбаба	w8
16	Мар	w10
17	Соняшник	w204
18	Лобода сочевице видна	w15
19	Полин	w6
20	Амброзія висока	w1
Епідермальні білки		
21	Хвилястий папуга	e78
22	Кішка, лупа	e1
23	Кролик, епітелій	e82
24	Собака, лупа	e5
Кліщі домашнього пилу		
25	Dermatophagoides Pteronyssinus	d1
26	Dermatophagoides Farinae	d2

7. Відбір пацієнтів для алерген специфічної імунотерапії (АСІТ)

Традиційні алергени є комплексом білкових молекул, що у різному ступені відповідальні за сенсibilізацію пацієнтів.

Визначають наступні алерген компоненти (білкові молекули):

- основні (мажорні) компоненти, які є маркером видоспецифічної сенсibilізації та містяться у алерго-вакцинах (екстрактах для лікування) в достатній терапевтичній дозі;
- та мінорні алерген компоненти, які є маркером перехресної чутливості та майже відсутні у алерговакцинах (екстрактах для лікування).

Тому при підтвердженні сенсibilізації пацієнта (sIgE > 0,35 kU_A/L), – необхідно провести алерген- компонентний аналіз для визначення прогнозу ефективності АСІТ згідно з відповідними алгоритмами

8. Алгоритм прогнозу ефективності АСІТ екстрактом пилку різних трав

Діагностика реактивності до алерген компонентів за допомогою вимірювання sIgE сироватки пацієнта до :

- Основних (мажорних) алерген компонентів пилку:

Алерген g213 - rPhl p 1, rPhl p 5b

- Мінорних перехресно-реагуючих компонентів:

Алерген g214 - rPhl p 7, rPhl p 12

Прогноз ефективності АСІТ	rPhl p 1, 5 «+»	rPhl p 1, 5 «+»	rPhl p 1, 5 «-»
	rPhl p 7, 12 «-»	rPhl p 7, 12 «+»	rPhl p 7, 12 «+/-»
	ВИСОКА	СЕРЕДНЯ	НИЗЬКА

9. Алгоритм прогнозу ефективності АСІТ екстрактом пилку різних дерев

Діагностика реактивності до алерген компонентів за допомогою вимірювання sIgE сироватки пацієнта до :

- Основних (мажорних) алерген компонентів пилку:

Алерген t215 - rBet v 1

- Мінорних перехресно-реагуючих компонентів:

Алерген t221 - rBet v 2, rBet v 4

Прогноз ефективності АСІТ	rBet v 1 «+»	rBet v 1 «+»	rBet v 1 «-»
	rBet v 2, rBet v 4 «-»	rBet v 2, rBet v 4 «+»	rBet v 2, rBet v 4 «+/-»
	ВИСОКА	СЕРЕДНЯ	НИЗЬКА

10. Алгоритм прогнозу ефективності АСІТ екстрактом пилку різних бур'янів

Діагностика реактивності до алерген компонентів за допомогою вимірювання sIgE сироватки пацієнта до :

- Мінорних перехресно-реагуючих компонентів пилку:

Алерген g214 - rPhl p 7 (Са- зв'язуючі протеїни), rPhl p 12 (профіліни)

Прогноз ефективності АСІТ	rPhl p 7, 12 «-»	rPhl p 7, 12 «+»
	ВИСОКА	СЕРЕДНЯ НИЗЬКА

11. Алгоритм прогнозу ефективності АСІТ екстрактом лупи кішки

Діагностика реактивності до алерген компонентів за допомогою вимірювання sIgE сироватки пацієнта до :

- Мінорних перехресно-реагуючих компонентів:

Алерген e220 - Fel d 2 альбумін сироватки кішки

Прогноз ефективності АСІТ	Fel d2 «-»	Fel d2 «+»
	ВИСОКА	НИЗЬКА

12. Алгоритм прогнозу ефективності АСІТ екстрактом лупи собаки

Діагностика реактивності до алерген компонентів за допомогою вимірювання sIgE сироватки пацієнта до :

- Мінорних перехресно-реагуючих компонентів:

Алерген e221 - Can f 3 - альбумін сироватки собаки

Прогноз ефективності АСИТ	Can f 3 «-»»	Can f 3 «+»»
	ВИСОКА	НИЗЬКА

13. Алгоритм прогнозу ефективності АСИТ кліщами домашнього пилу

Діагностика реактивності до алерген компонентів за допомогою вимірювання sIgE сироватки пацієнта до :

- Мінорних перехресно-реагуючих компонентів:
Алерген d205 – rDer p 10 - Тропоміозин

Прогноз ефективності АСИТ	rDer p 10 «-»»	rDer p 10 «+»»
	ВИСОКА	НИЗЬКА

14. Оцінка безпеки проведення АСИТ

Перед проведенням АСИТ обов`язково перевірте загальну неспецифічну реактивність пацієнта задля оцінки ймовірності розвитку гострих реакцій.

У якості маркера застосовується триптаза крові пацієнта, норма якої складає $\leq 10 \mu\text{g/l}$

Імовірність розвитку гострих реакцій при АСИТ	Триптаза крові $> 10 \mu\text{g/l}$	Триптаза крові $\leq 10 \mu\text{g/l}$
	ВИСОКА	НИЗЬКА

15. Моніторинг ефективності АСИТ

Перед початком АСИТ визначте початковий рівень специфічного IgG4 до відповідного алергену у діапазоні 0 - 30 mgA/L.

Підвищення рівня sIgG4 в процесі АСИТ засвідчує ефективність терапії, тобто вакцинації пацієнта причинним алергеном. Відсутність підйому, слід трактувати як: або недостатньо терапевтичну дозу, або як невірно обрану вакцину для лікування.

16. Оцінка ефективності АСИТ

Після завершення курсу АСИТ маркером його ефективності поряд з регресією симптоматики є зниження рівня sIgE до відповідного алергену у порівнянні з початковим рівнем до лікування.

Періодичний моніторинг цього показника призначається лікарем згідно з його бачення перебігу хвороби для контролю реактивності пацієнта, бо підвищення рівня специфічного IgE спостерігається набагато раніше розвитку клінічних симптомів.

17. Висновки

Ця методична рекомендація надає лікарям інформацію щодо можливого використання молекулярної діагностики алергії для відбору пацієнтів, моніторингу ефективності, що дозволяє значно підвищити ефективність та уникнути можливих ускладнень при проведенні алерген специфічної імунотерапії (АСІТ).

18. Список літератури

1. Jahn-Schmid B, Harwanegg C, Hiller R et al. Allergen microarray: comparison of microarray using recombinant allergens with conventional diagnostic methods to detect allergen- specific serum immunoglobulin E. *Clin Exp Allergy* 2003; 33:1443–9.
2. Wohrl S, Vigl K, Zehetmayer S et al. The performance of a component-based allergen-microarray in clinical practice. *Allergy* 2006; 61:633–9.
3. Ott H, Baron JM, Heise R et al. Clinical usefulness of microarray-based IgE detection in children with suspected food allergy. *Allergy* 2008; 63:1521–8.
4. Ebo DG, Hagendorens MM, De Knop KJ et al. Componentresolved diagnosis from latex allergy by microarray. *Clin Exp Allergy* 40:348–58.
- 5 Ferrer M, Sanz ML, Sastre J et al. Molecular diagnosis in allergology: application of the microarray technique. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2009; 19 (Suppl. 1):19–24.
- 6 Lidholm J, Ballmer-Weber BK, Mari A, Vieths S. Componentresolved diagnostics in food allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2006; 6:234–40.
- 7 Lin J, Bardina L, Shreffler WG et al. Development of a novel peptide microarray for large-scale epitope mapping of food allergens. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124:315–22.