

IMMUNOLOGY

Молекулярна алергодіагностика як метод диференційного підходу до вибору алергоімунотерапії при алергії на домашніх тварин

С. О. Зубченко¹, С. Д. Юр'єв², С. Р. Маруняк¹¹ Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна² Українська школа молекулярної алергології та імунології, м. Київ, Україна

*Corresponding author. E-mail: svitlana_zu@meta.ua

Paper received 13.06.2016; Accepted for publication 25.06.2016.

Анотація. Поширеність алергічних захворювань з кожним роком зростає. Однією з актуальних проблем є алергія до домашніх тварин, а саме - до kota і собаки, яка зустрічається серед дорослого населення у 5-15%. Серед дітей з atopічним анамнезом сенсibilізація алергенами kota і собаки є потенційним тригером розвитку тяжких форм алергопатології. Сьогодні проблема вибору ефективної терапії даних пацієнтів може вирішитись завдяки алергокомпонентної діагностики. Вибрати адекватну терапію та оцінити прогноз її ефективності у пацієнтів із сенсibilізацією і клінічними проявами алергії до kota та собаки. Досліджено 22 пацієнтів віком 16-36 років з підозрою на алергію до домашніх тварин. Верифікацію діагнозу проводили на підставі об'єктивних і суб'єктивних даних, загальних лабораторних та інструментальних досліджень, прік-тестів екстрактами алергенів, визначення загального та специфічних IgE. Дослідження компонентів алергенів проводили імунофлуоресцентним методом ImmunoCAP. За результатами шкірних прік тестів Diater Laboratorios (Іспанія) сенсibilізація до kota виявлена у 18 (81,8%) осіб, з них – моносенсibilізація у п'яти (27,8%), асоціація алергенів kota з іншими видами алергенів у 72,2%, найчастіше (33,3%) це – кіт+собака. Підвищені рівні загального IgE були у 17 (77,3%) пацієнтів. Специфічні IgE лише до kota виявлені у 3-х (16,6%), у решти 83,4% пацієнтів – наявні специфічні IgE до kota в комбінації з різними побутовими алергенами, в т.ч. алергенами домашніх тварин, що утруднювало вибір терапії. За результатами компонентного аналізу пацієнтам з наявністю лише мажорного алергену kota Fel d 1 чи в комбінації з міноним алергеном Fel d 2 призначено алергоімунотерапію з високим/середнім прогнозом її ефективності. Особам з наявністю паналергії – рекомендовано поетапну терапію. Пацієнтам з виявленими лише міноними алергенами проведення алергоімунотерапії не рекомендовано. На підставі алергокомпонентного аналізу алергоімунотерапія рекомендована лише 58,8% пацієнтам, а для 23,5% вміст алергоімунотерапії був змінений. Диференційний підхід до вибору тактики лікування і прогнозу її ефективності диктує необхідність проведення молекулярних досліджень методом ImmunoCAP і/або ImmunoCAP ISAC.

Ключові слова: алергія до домашніх тварин, алергокомпонентна діагностика, алергоімунотерапія.

Вступ. Незважаючи на значний прогрес у галузі медицини щодо сучасної діагностики і лікування алергічних хвороб, поширеність цієї патології з кожним роком зростає. Прояви алергічних реакцій на домашній пил, пилок рослин, продукти харчування, медикаменти вносять застережливі корективи у поведінку і спосіб життя пацієнтів-алергіків, а, відтак – знижується якість їх життя і їхніх близьких. Особливо трагічно це виглядає стосовно дитячого населення, коли проблема торкається алергічних реакцій до улюблених ними домашніх тварин. За літературними даними сенсibilізація до домашніх тварин (кіт, собака) виявлена у 30-57,3% хворих з бронхіальною астмою (БА), алергічним риносинуситом чи екземою [19]. Поширеність серед дорослих алергії до kota сягає 10-15%, до собаки – 5-10%, причому має регіональні особливості і щорічну тенденцію до росту [25].

Клінічна симптоматика алергії до домашніх тварин буває різною: від легкої форми ринокон'юнктивіту до тяжких проявів астми. Клінічні прояви не завжди пов'язані з прямим контактом з котом/собакою і лінійно не залежать від концентрації алергену, наприклад, одяг власників котів є засобом переносу головного алергену kota Fel d 1 у будь-яке інше середовище [23]. Наочним прикладом були дослідження Luczynska та ін., в яких проаналізовано рівень Fel d 1 у віварії, де проживало 12 котів. Визначено, що концентрація цього алергену сягала в середньому 40 нг/м³. Для порівняння, у житлових будинках з котами виявлено широкий діапазон концентрації Fel d 1 у повітрі – від 0,7 до 468,5 нг/м³. Цікаво, що алергени

kota були також наявними в будинках без котів, правда рівні Fel d 1 у них були значно меншими (0,24-1,78 нг/м³) [20]. Відтак, більшість авторів дійшли висновку, що навіть низькі рівні в повітрі Fel d 1 (нг в м³) здатні викликати алергічні симптоми в чутливих до kota пацієнтів [26].

Побутує думка, що для формування алергії має значення стать, вік, окрас і вид домашніх тварин, зокрема, менш алергенними вважаються коти породи «Сфінкс», «Девон-Рекс», «Ашеру», «Корниш-Рекс», «Бомбей». Однак, не існує 100% доказових даних, що перелічені породи котів не зумовляють сенсibilізацію у людини, а результати молекулярних досліджень, що головний алерген kota міститься у лупі, секреті сальних залоз і сечі цієї тварини взагалі спростовують дану думку [11]. Аналогічно, як і після обробки kota гіпоалергенними миючими гігієнічними засобами – рівень головного алергену Fel d 1 вже через 24 години відповідає вихідному. Щодо собаки, то міф про гіпоалергенні породи «Labradoodle», «Poodle», «Spanish Waterdog», «Airedale terrier» також підлягає «розсіюванню» через доведені факти наявності однаково високих рівнів головного алергену собак Can f 1 у зразках шерсті як звичайних, так і «гіпоалергенних» порід. Однак, щодо статі, то у 2009 році шведським вченим вдалося виділити із сечі тварини новий мажорний алерген – Can f 5 – калікреїн простати, відтак – наявний лише у самців [27]. Антитіла до Can f 5 виявляли у 70% пацієнтів з алергією до собаки, причому близько третини осіб були моносенсibilізовані цим алергеном. Таким чином, Can f 5 є важ-

ливим доповненням до діагностичної панелі інших відомих алергенів собак. Цікавий той факт, що гомологічність між калікреїном простати собаки та простатспецифічним алергеном людини (PSA) становить від 55 до 60%. Цілком можливо, що сенсibiliзація до Can f 5 підвищує ризик розвитку алергічних реакцій до сперми чоловіків. Зокрема, у дослідженні Basagana et al. було виявлено, що калікреїн простати собаки здатний зв'язувати IgE у пацієнтів з алергією до сперми. Таким чином, IgE-опосередковані реакції на даний алерген собаки можуть відігравати тригерну роль у деяких випадках подружнього неплоддя [3].

У цілому, результати наукового пошуку за даним напрямком досліджень показують, що залишаються відкритими питання залежності рівня і тривалості експозиції алергенів домашніх тварин щодо формування специфічної сенсibiliзації, питання превентивної ролі перехресних контактів між різними домашніми тваринами (зокрема, кіт-собака) та іншими тваринами (кіт-кінь), перехресних реакцій алергенів kota та харчових алергенів (синдром свинина-кішка, алергія на олігосахарид альфа-гал), а також грамотної діагностики (in vivo/in vitro) даного виду алергії для вибору ефективних підходів до лікування тощо [8].

Сьогодні одна з цих проблем може вирішитись завдяки розвитку компонентної (молекулярної) діагностики (МА) [9]. Впродовж останніх 40 років науковцями різних країн виділено та охарактеризовано значну кількість алергенів, які класифікують за їхньою здатністю викликати первинну чутливість (мажорні) чи опосередковану перехресну реактивність (частіше мінорні) до білків із подібною структурою.

Щодо собаки, то поряд з калікреїном простати самців Can f 5 (28 кДа), значну кількість алергенних і не алергенних білків виявлено в екстрактах собачої шерсті і лупи. На сьогоднішній день детально вивченими є Can f 1, Can f 2 та Can f 3. Can f 1 – мажорний компонент з молекулярною масою 18-25 кДа, належать до сімейства білків-ліпокалінів. За даними досліджень, специфічні IgE до Can f 1 виявляються у 52-75% пацієнтів з алергією до собак. Can f 2 – важливий мінорний білок-ліпокалін з молекулярною масою 19-27 кДа, сенсibiliзація до якого виявляється у 20-30% пацієнтів з алергією до собак. На основі Can f 1 і Can f 2 створені рекомбінантні алергени. Сироватковий альбумін собаки Can f 3 (66 кДа) є мінорним білком з перехресною здатністю реагувати з іншими альбумінами ссавців. IgE до Can f 3 виявляються у 30-40% дорослих осіб з алергією до собак, а їхнє клінічне значення потребує подальших досліджень [6]. Іншими мінорними білками сімейства ліпокалінів є Can f 4 (16-18 кДа), Can f 6 (27-29 кДа). Can f 6 зустрічається у 23-61% пацієнтів з сенсibiliзацією до собаки, виявлена його перехресна реактивність з Can f 2, а також вивчаються можливості специфічних IgE цієї молекули реагувати з ліпокалінами інших видів тварин, а саме kota (Fel d 4), коня (Equ s 1), миші (Mus m 1). Специфічні IgE до Can f 4 визначено у 35-60% пацієнтів, виявлена їх значна гомологічність з білком корови Bos d 23. За даними Bjerg et al, 2015 р. виявлена у пацієнтів сенсibiliзація до різних алергенів собаки, зокрема Can f 1, Can f 2 і Can f 5 корелювала з тяжкими

клінічними ознаками алергічних порушень [4].

На даний момент описано 12 алергенних компонентів kota, з яких біля 10 можуть зв'язуватися з IgE. Головним алергеном є секретоглобулін Fel d 1, який виявлений у багатьох перелічених вище біологічних середовищах kota, на шерсть потрапляє здебільшого з виділеннями слинних і слюзних залоз при облизуванні [22]. У висушеному виді білок розмірами 3-4 мікрона легко поширюється у довкілля з частинками шерсті [31]. Визначено, що Fel d 1 належить до сімейства утероглобулінів, має молекулярну масу 35-39 кДа і на 10-20% пов'язаний з вуглеводневим комплексом [15].

Іншим мажорним алергеном kota виступає ліпокаїн Fel d 4 (20 кДа), який виявляється приблизно в 60% осіб з алергією до котів, в основному з низькими рівнями IgE. Найбільше його продукується у підщелепній слинній залозі і в подальшому при облизуванні він наноситься на шерсть. Можливі перехресні реакції даної молекули з основними алергенами коня, собаки та корови [14]. Загалом, ліпокаїни тварин мають низьку схожість між собою. Водночас, за даними шведських досліджень, наявність у пацієнтів сенсibiliзації до Fel d 4 і ліпокаїнів собаки Can f 1 і Can f 2 є предиктором формування тяжкої неконтрольованої астми, або астми, ускладненої екземою [4].

Домінантним білком у лупі є кислий сироватковий альбумін kota – Fel d 2 з молекулярною масою 67 кДа. Альбумін kota є мінорним алергеном, сенсibiliзація до якого виявлена у 25% пацієнтів з алергією до цієї тварини. Його наявність добре виявляється як у сироватці крові, так і в епітеліальному екстракті. Визначено, що специфічна сенсibiliзація до котячого альбуміну буває частіше серед пацієнтів з atopічним дерматитом, ніж з проявами риносинуситу. За рахунок значної гомології сироваткових альбумінів ссавців, можуть виникати перехресні реакції на свинину (Sus s), яловичину (Bos d 6), баранину, конину (Equ s 3), що отримало назву «rogk-cat» синдрому [10].

Серед інших алергенів, знайдених у лупі kota, немалий інтерес представляє еволюційно збережений інгібітор цистеїнової протеази (цистатин) – Fel d 3, який визначається щонайменше у 10% пацієнтів з алергією до kota. Fel d 3 має молекулярну масу 11 кДа і містить 98 амінокислотних залишків. Близько 80% амінокислотної послідовності Fel d 3 є ідентичною бичачому чи людському цистатину А. Виявлена також значна гомологія Fel d 3 з алергенами собаки Can f 1 і Can f 2 [18].

Алергени Fel d 5 та Fel d 6 є імуноглобулінами kota класів IgA та IgM відповідно, що також виявляються у лупі. Особливістю цих імуноглобулінів є наявність на важкому ланцюзі антитіла до вуглеводного епітопу галактоза- α -1,3-галактози (Alpha-gal). Alpha-gal – це олігосахарид ссавців (не приматів), визнаний як причинний фактор пізніх (відтермінованих) анафілактичних реакцій до м'яса ссавців (яловичина, свинина, баранина, оленина). Окрім цього, даний вуглеводний епітоп присутній у молоці, продуктах тваринного походження (желатин, желеїні цукерки), медикаментах (креон, моноклональне антитіло – цетуксимаб) [16]. Па-

тогенез даної реакції тісно пов'язують зі споживанням жирних видів м'яса і попередніми укусами кліщів [12].

Fel d 7 – білок залоз Ебнера з молекулярною масою 18 кДа, виділений з язика kota. Виявлено, що гомологічність з головним алергеном собаки Can f 1 становить 63%. Обидва алергени є димерами. За даними різних досліджень Fel d 7 може зв'язуватися зі специфічними IgE осіб з алергією до собак від 52 до 75% [7].

Fel d 8 – латерин-подібний білок з молекулярною масою 24 кДа, виділений з підщелепної залози kota. Доведено його гомологію до мінорних алергенів коня Equ c 4 та Equ c 5. Дані латерин-подібні білки володіють поверхнево-активними властивостями і продукуються шкірою і слинними залозами коней. Визначено також, що Fel d 8 може зв'язуватися з IgE до Equ c 4 в 77% пацієнтів з алергією до коня [17].

Отже, широкий діапазон молекулярних даних про алергенні компоненти собаки/kota з однієї сторони дає можливість з високою точністю розібратись у причинно-наслідкових питаннях при виявленні клінічної симптоматики, яка анамнестично пов'язана (чи не пов'язана!) з цими тваринами, а з іншої сторони – вказує на необхідність високоточних підходів до діагностики цього виду алергії для вибору ефективного лікування.

Метою нашого дослідження було вибрати правильний підхід до АІТ та оцінити прогноз її ефективності у пацієнтів із сенсibiliзацією і клінічними проявами алергії до kota та собаки на підставі алергокомпонентної діагностики.

Методика. Під нашим спостереженням знаходилось 22 пацієнтів, які звернулись на консультативний прийом у Регіональний центр клінічної імунології на алергологію впродовж 2014-2015 року з підозрою на алергію до домашніх тварин. Вік пацієнтів був 16-36 років, з них 63,6% жінок, 36,4% чоловіків. Верифікацію діагнозу проводили на підставі клінічної картини захворювання, даних анамнезу, в т.ч. алергічного. Пацієнтам проводились загальні лабораторні та інструментальні дослідження, цитологічні дослідження мазка відбитка зі слизової порожнини носа, прік-тести екстрактами алергенів (Diater, Іспанія), визначення загального і специфічних IgE (sIgE) методом імуноферментного аналізу з використанням тест-систем «Euroimmun» згідно з інструкцією фірми виробника. Для виявлення видоспецифічних компонентів алергенів використовували імунофлюоресцентний метод ImmunoCAP («Phadia AB», Швеція). Матеріалом дослідження була сироватка крові.

Результати дослідження та їх обговорення. Скарги у пацієнтів були наступними: закладеність носа і утруднене дихання (100%), ринорея, сльозотеча, яка періодично супроводжувалась свербіжем, часте чхання, особливо при перебуванні у закритих приміщеннях. 31,8% відзначали кашель, який набував приступоподібного характеру і часто супроводжувався утрудненим диханням при контакті з тваринами. Об'єктивно у 27,3% пацієнтів на момент обстеження виявлені шкірні прояви у вигляді почервоніння, сухості з локалізацією на відкритих ділянках рук, в області плечей та обличчя. 45,5% осіб відмічали, що на тлі приймання антигістамінних засобів стан їх

покращувався, однак виникало відчуття загострення нюху на будь-який запах і, як результат – відновлення клінічної симптоматики. Про наявність обтяженого алергологічного анамнезу констатували 27,3% пацієнтів. Результати опитування на наявність домашніх тварин були наступними: 3 особи проживали у приміщенні з котом (один з них утримував двох котів), 2 особи мали собак, а в 7 осіб собаки і коти утримувались на території біля будинку. Троє пацієнтів мали різних тварин у дитинстві. Отже, за анамнестичними даними можна стверджувати, що безпосередню експозицію алергенами домашніх тварин мали 68,2% пацієнтів (50,0% – з котами). Аналіз результатів загальних лабораторних даних показав, що у розгорнутому аналізі крові у 31,8% осіб виявлена абсолютна еозинофілія легкого ступеня, у 22,7% абсолютний лімфоцитоз, у біохімічних показниках особливих відхилень не спостерігалось. У мазку-відбитку слизової порожнини носа у 8 (36,4%) осіб виявлена підвищена кількість еозинофілів (від 19% до 82% у полі зору), що вказує на алергічний характер ринореї. Пацієнтам зі скаргами на періодичну задишку проведена оцінка функціонального стану легень на підставі спірографії, за результатами якої у 2-х (9,1%) осіб виявлено незначне зниження об'єму форсованого видиху (ОФВ1) та життєвої ємності легень, що вказувало на порушення бронхіальної прохідності та потребувало подальших досліджень.

Результати обстеження на наявність гельмінтів (ІФА на наявність імуноглобулінів А, М, G до антигенів лямблій, аскариди, токсокари («+»-≥0,35) + кал на яйця гельмінтів і найпростіші) були наступними: токсокароз – одна особа, аскаридоз – дві, лямбліоз – три, аскаридоз+лямбліоз – 2 особи). Загалом, паразитарна інвазія виявлена у 36,4% пацієнтів.

Таким чином, отримані попередні результати суб'єктивних і об'єктивних даних з високою вірогідністю вказували на формування у пацієнтів алергії до домашніх тварин і диктували необхідність проведення наступних етапів алергодіагностики, які ми здійснювали на підставі Консенсусу з молекулярної алергодіагностики (A WAO-ARIA-GA2LEN consensus document on molecular-based allergy diagnostics, 2013) [9]. Окрім цього, виникла потреба диференційної діагностики з іншими ймовірними побутовими алергенами, зокрема цвілевими грибами і кліщами домашнього пилу. З цієї метою було проведено прік-тестування всіх пацієнтів екстрактами kota – *Felis domesticus*, собаки *Canis familiaris*, кліща *Dermatophagoides pteronyssinus*, кліща *Dermatophagoides farinae*, цвілевих грибків – *Alternaria alternate*, *Aspergillus fumigates*, *Candida albicans*, *Cladosporium herbarum* (Diater, Іспанія).

Результати другого етапу обстеження наведено в таблиці 1. За результатами шкірних тестів виявлено, що у всіх пацієнтів була підвищена шкірна реакція на різні види домашніх алергенів, причому з різним ступенем сенсibiliзації від «+» до «++++», з них у 9 (40,9%) пацієнтів – моно сенсibiliзація, у 13 (59,1%) – полісенсibiliзація. Сенсibiliзація до kota виявлена у 18 (81,8%) осіб, з них – моносенсibiliзація у п'яти (27,8%),

асоціація алергенів kota з іншими видами алергенів у 72,2%, найчастіше це – кіт+собака (33,3%).

За результатами наступного етапу досліджень виявлено, що у 17 (77,3%) пацієнтів загальний сир-

ватковий IgE був підвищений і коливався в межах від 117 до 1755 МО/мл, що вказувало на формування істинної алергії (таблиця 1). На підставі досліджень специфічних IgE (ІФА > 0,35 kU/l) сенсibilізацію до

Таблиця 1. Результати визначення прік-тестів, загального та специфічних IgE (ІФА), n=22

№ п. № пац	Вік, Роки	Стать	Прік-тести	Гельмінти	Заг. IgE (МО/мл)	sIgE ≥ 0,35 KU/l						
						Кіт	Собако	Сум. кліщі D.p. D.f.	альтернарія	кінь	морська свинка	Кролик
1	32	Ч	Суміш кіт +++ Суміш собака+ Суміш кліщів ++	Токс	314	32,1	0,75	1,9	0	0	0,75	0
2	18	Ч	Суміш кіт+++ Суміш собака+	Аск	215	19,5	1,76	0	0	0,36	0	0,42
3	30	Ж	Суміш кліщів+++	Лямб	954	0	0	24,8	0	0	0	0
4	31	Ж	Суміш кіт+++ Суміш собака++	0	56	15,8	13,2	0	0	0	0	0
5	24	Ж	Суміш кіт+++	0	89	41,6	0	0	0	0	2,1	0
6	22	Ч	Суміш грибки+++	0	652	0	0	0	67,5	0	0	0
7	16	Ж	Суміш кіт + Суміш грибки+++	0	117	0,36	0	0	39,6	0	0	0
8	17	Ж	Суміш кіт+ Суміш собака+	0	110	1,2	1,93	0	0	0	0	0
9	20	Ж	Суміш кіт ++++ Суміш собака++	0	1265	>100	22,1	0	0	0	0	0
10	17	Ч	Суміш кіт+ Суміш кліщів++++	Аск	412	1,1	0	>100	0	0	0	0
11	25	Ж	Суміш кіт+ Суміш кліщів+	Лямб	212	1,08	0	1,3	0	0	0	0
12	18	Ч	Суміш кіт+++ Суміш грибки++ Суміш собака++ Суміш кліщів+	Лямб	311	19,86	5,8	1,9	12,3	0,36	0	0,36
13	36	Ч	Суміш кіт+ Суміш собака+	0	65	0,5	0,36	0	0	12,9	0	0
14	20	Ж	Суміш кліщів++	лямб+аск	957	0	0	21,3	0	0	0	0
15	22	Ж	Суміш кіт+++ Суміш собака+++ Суміш кліщів++	лямб+аск	453	65,2	31,5	12,9	0	0	0	0
16	25	Ж	Суміш кіт ++++	0	56	47,5	1,45	0	0	0	1,01	0
17	29	Ч	Суміш кіт ++ Суміш собака+++ Суміш грибки++	0	265	3,25	19,7	0	0,36	0	0	0
18	30	Ж	Суміш собака+++	0	211	-	62,7	0	0	0	0	0
19	19	Ж	Суміш кіт+++	0	201	54,2	0	0	0	0	0	0
20	18	Ж	Суміш кіт+++ Суміш собака++	0	1755	41,0	1,13	0	0	0	0	0
21	33	Ж	Суміш кіт++++	0	64	11,2	0	0	0	0	0	0
22	31	Ч	Суміш кіт+++	0	301	45,5	0	0	0	0	0	0

кота виявлено у 18 (81,8%) осіб, з них – моно-сенсibilізацію у 3-х (16,6%), у решти 83,4% пацієнтів – наявні специфічні IgE до kota у комбінації з різними алергенами, в. т.ч. – з алергенами різних тварин (собака, морська свинка, кінь, кролик). Як і слідувало очікувати – результати шкірних прік тестів і вияв-

лення специфічних IgE мали відмінності. Однак, найбільше труднощів для вибору адекватного лікування складали пацієнти з полісенсibilізацією, що і стало визначальним критерієм для проведення компонентних досліджень. При наявності у пацієнта сенсibilізації лише до первинних видоспецифічних

(мажорних) алергенів ефект від АІТ складає 85-90%. Водночас, виявлення значних титрів IgE до мінорних алергенів на тлі сенсibilізації до головного алергену є предиктором відсутності ефекту АІТ.

Оскільки метою нашої роботи було оцінити прогноз ефективності АІТ у пацієнтів із сенсibilізацією і клінічними проявами алергії до kota, ми проаналізували результати алергокомпонентного дослідження саме даної групи пацієнтів – 18 осіб (таблиця 2).

Таблиця 2. Результати алергокомпонентних досліджень (Immuno CAP, sIg E ≥ 0,35 KU/l), n=20

№ пац	rFel d 1	rFel d 2	rCan f 1	rCan f 2	rCan f 3	rDer p 1, rDer p 2	rDer p 10	Alt a 1	Рекомендовано
	Маж	мін	Маж	Мін	мін	Маж	мін	маж	
1	20,3	0	5,1	0	0	0	0,75	0	SLIT кіт → еф. висока + протигельмінтна терапія
2	10,3	17,5	0	1,35	4,0	0	0	0	SLIT кіт → еф. середня
3/4	11,5	3,6	0	0	3,75	0	0	0	SLIT кіт → еф. середня
4/5	13,7	0	0	0	0	0	0	0	SLIT кіт → еф. Висока
5/7	0	5,35	0	0	0	0	0	15,6	SLIT альтернатива → еф. висока до Alt a 1
6/8	2,0	0	26,5	0	0	0	0	0	АІТ собака → еф. Висока
7/9	28,5	1,5	14,7	1,5	1,5	0	0	0	SLIT кіт + АІТ собака → еф. Середня
8/10	0	2,5	0	0	0	27,8	14,3	0	SLIT кліщ → еф. висока
9/11	22,5	0	0	0	0	0	1,6	0	SLIT кіт → еф. висока + протигельмінтна терапія
10/12	11,6	9,3	0	10,5	5,4	0	2,3	0	SLIT кіт → еф. середня + протигельмінтна терапія
11/13	0	0	0	0	0	0	0	0	SLIT (-), необхідно ISAC
12/15	1,3	6,3	0	0	1,64	0	0,96	0	спостереження + протигельмінтна терапія
13/16	-	2,4	0	0	1,5	0	0	0	SLIT (-)
14/17	0,9	3,5	0	1,7	2,0	0	0	0	SLIT (-)
15/19	23,9	0	0	0	0	0	0	0	SLIT кіт → еф. Висока
16/20	1,3	8,5	33,5	0	0	0	0	0	АІТ собака → еф. висока
17/21	7,5	2,3	0	0	0	0	0	0	SLIT кіт → еф. Середня
18/22	30,7	0	0	0	0	0	0	0	SLIT кіт → еф. Висока

На підставі алергокомпонентної діагностики сенсibilізація алергенами kota була підтверджена у 17 (94,4%) пацієнтів з позитивними шкірними тестами до екстракту лупи kota (Diater, Іспанія), що вказувало на високу чутливість даних епідермальних алергенів. Серед вказаних пацієнтів моносенсibilізація до kota виявлена у 5-ти (29,4%) осіб, що підтверджувалась наявністю молекули головного білку Fel d 1, або мінорного маркера перехресної алергії Fel d 2, або їх сукупності. В інших 12 випадках (70,6%) виявлена полісенсibilізація різними видами алергенних компонентів, здебільшого – асоціація різних алергенів kota і собаки. Загалом, за даними компонентних досліджень головний алерген kota Fel d 1 виявлено у 14 (82,4%) пацієнтів, з них у «чистому виді» у 3-х (21,4%) осіб. Акцентуємо також увагу, що у більшості (78,6%) пацієнтів з виявленим Fel d 1 алергічна реакція була IgE опосередкованою.

Для вибору методу лікування і прогнозу його ефективності проведений детальний аналіз отриманих даних компонентної діагностики, що дозволив поділити пацієнтів на наступні групи:

1 група – пацієнти 5, 11, 19, 22 – з моносенсibilізацією до мажорного алергену kota Fel d 1. Даним пацієнтам рекомендовано проведення сублінгвальної алергенспецифічної імунотерапії (SLIT) «Суміш кіт» (Diater, Іспанія)», причому з прогнозом її високої ефективності. Щодо пацієнта 11, у якого виявлено Fel d 1 в асоціації з Der p 10 (тропоміозином) – мінорним алергеном кліщів домашнього пилу. Відомо, що тропоміозин входить до складу клітин всіх представників тваринного світу. Ступінь перехресної реактивності

між тропоміозином кліщів та іншими джерелами сягає 75-80%, а найбільша перехресна реактивність проявляється з морепродуктами, тарганами і нематодами [2]. Оскільки в даного пацієнта виявлені лямблії, то очевидно саме вони були причиною наявності даного компонента. Тому пацієнту 11 рекомендовано додатково антипаразитарне лікування, дотримання елімінаційної дієти з виключенням морепродуктів, гігієнічних рекомендацій щодо побутових умов і періодичного моніторингу за паразитарними інвазіями тощо.

2 група – пацієнт 21 з сенсibilізацією до мажорного компонента kota Fel d 1 і мінорного сироваткового альбуміну Fel d 2. Пацієнту рекомендовано проведення SLIT «Суміш кіт» (Diater, Іспанія)», прогноз її ефективності очікуємо середній.

3 група – пацієнти 2, 4, 12, 15, 17 з сенсibilізацією до головного алергену kota на тлі мінорних алергенів kota і собаки. У даних пацієнтів має місце перехресна реакція між сироватковими альбумінами kota і собаки (Fel d 2, Can f 3). Якщо пацієнтам 2, 4, 12 з високим рівнем Fel d 1 запропоновано SLIT «Суміш кіт» (Diater, Іспанія)» з прогнозом середньої її ефективності, то пацієнтам 15 і 17 з низьким рівнем Fel d 1 рекомендовано спостереження і протигельмінтна терапія, уникнення контакту з відповідними тваринами.

4 група – пацієнти 1, 8 – з паралельної сенсibilізацією до головних алергенів kota Fel d 1 і собаки Can f 1. Пацієнту 1 рекомендовано SLIT «Суміш кіт» (Diater, Іспанія)», оскільки рівень Fel d 1 є значно вищий, ніж Can f 1 (відповідно, 20,3 KU/l, 5,1 KU/l) і додатково протигельмінтне лікування з низькою гігієнічних настанов. Пацієнт 8 за анамнестичними дани-

ми не міг точно визначити причину алергічної симптоматики, однак у дитинстві мав собаку. Йому запропоновано АІТ до собаки, оскільки переважала концентрація Can f 1 (26,5 KU/l проти 2,0 KU/l - Fel d 1). Прогноз ефективності специфічної терапії до вказаних тварин в обох пацієнтів високий.

5 група – пацієнт 20 – з паралельною сенсibiliзацією до головних алергенів kota і собаки на тлі мiнорного сироваткового альбумiну kota Fel d 2. За анамнестичними даними вiдомо, що даний пацiєнт нiколи не утримував домашнiх тварин, мав ускладнений спадковий анамнез, перiодичнi шкiрнi прояви були ще з раннього дитинства, якi помилково асоцiювали з реакцiєю на продукти харчування. З 14-ти рокiв додалися симптоми ринокон'юнктивiту. Пацiєнту рекомендовано АІТ до собаки, оскільки концентрацiя даного компонента є вищою (33,5 KU/l проти 1,3 KU/l - Fel d 1) та уникнення контакту з тваринами. Прогноз ефективностi АІТ високий. Щодо чутливостi до kota і виявленого мажорного алергену Fel d 1, то варіант етапного додавання SLIT «Суміш кіт» необхідно розглядати за умов наявностi клiнiчної симптоматики у майбутньому.

6 група – пацієнт 9 з сенсibiliзацією до головних алергенів kota і собаки на тлі мiнорних алергенів цих тварин Fel d 2, Can f 2, Can f 3. За анамнестичними вiн тривалий перiод утримував обох тварин на прибудинковiй територiї. Пацiєнту рекомендовано поетапну терапiю з вибором сумiші для початку лiкування залежно вiд концентрацiї мажорного алергена. Прогноз ефективностi терапiї середнiй.

7 група – пацієнти 7, 10 16 з сенсibiliзацією лише до мiнорного алергену kota Fel d 2:

У пацiєнта 16 даної групи виявлено сироватковi альбумiни kota і собаки Fel d 2 і Can f 3. На пiдставi детально зiбраного анамнезу вияснили про наявнiсть перiодичних проявiв алергiчної реакцiї у виглядi оро-фарингiальної кропив'янки пiсля вживання свинини, при цьому – чим бiльше вживалось свинини в поєднаннi з алкоголем, тим сильнiшою була алергiчна реакцiя. На пiдставi отриманих анамнестичних і специфiчних алергологiчних досліджень можна стверджувати про наявнiсть у пацiєнта «fork-sat» синдрому. Пацiєнту рекомендовано пройти обстеження ISAC з метою виявлення додаткових алергенних компонентiв, зокрема – альбумiну свинини Sus s і дотримуватись вiдповiдної дiєти. SLIT «Сумiш кіт» даному пацiєнту не рекомендована, оскільки вона не буде ефективною.

Пацiєнту 7 SLIT «Сумiш кіт» не рекомендовано, вiдтак запропоновано SLIT «Сумiш цвiлевих грибкiв» через наявнiсть у нього мажорного алергену альтернативної альтернати Alt a 1, ефективностi якої буде високою. Щодо мiнорного алергену kota Fel d 2, то можливо багатоконпонентна дiагностика ISAC допоможе знайти головне джерело появи цього маркера перехресних реакцiй.

Пацiєнту 10 зi сенсibiliзацією до мажорних і мiнорних алергенiв клiщiв домашнього пилу рекомендовано SLIT «Сумiш клiщiв домашнього пилу», ефективностi якої буде високою за умов лiкування

наявного аскаридозу, дотримання гiгiєнiчних рекомендацiй у побутi і дiєти з вилученням морепродуктiв. Аналогiчно, як і пацiєнту 7 – йому рекомендовано дослідження ISAC.

8 група – пацієнт 13, у якого алергенкомпонентний аналіз виявився негативним. З детального анамнезу стало вiдомо, що два рази мав алергiчну симптоматику при контактi з конем, причому – якщо перший раз у виглядi покашлювання і проявiв ринореї, то другий раз на тлі кашлю додалось утруднене дихання. Вочевидь, є пiдозра на наявнiсть у даного пацiєнта сенсibiliзацiї до Fel d 8, який має високу гомологiю з мiнорними алергенами коня Equ c 4 та Equ c 5. Вiдповiдно, для верифiкацiї дiагнозу пацiєнту першочергово рекомендовано пройти обстеження ISAC.

Таким чином, на пiдставi проведеного алергокомпонентного аналізу – SLIT до kota з високим/середнім прогнозом її ефективностi була рекомендована лише 10-ти (58,8%) пацiєнтам, а для 23,5% вміст алергоiмунотерапiї був змiнений. Рiзниця у 41,2% мiж першими етапами алергодiагностики і компонентним дослідженням пояснюється наявнiстю паналергенної сенсibiliзацiї. Диференцiйний пiдхiд до вибору тактики лiкування і прогнозу її ефективностi диктує необхiднiсть проведення молекулярних досліджень методом ImmunoCAP і/або ImmunoCAP ISAC.

Висновки.

1. Серед пацiєнтiв з сенсibiliзацією до побутових алергенiв визначено абсолютну еозинофiлію у 31,8%, пiдвищений рiвень еозинофiлiв у цитологiчних дослідженнях слизової носової порожнини у 36,4%, пiдвищений рiвень загального сироваткового IgE у 77,3%, порушення функцiонального стану легень у 9,1%, паразитарна iнвазiя у 36,4%.

2. Сенсibiliзацiя алергенами kota на пiдставi алергенкомпонентної дiагностики пiдтверджена у 17 (94,4%) пацiєнтiв з позитивними шкiрними тестами до екстрактiв лупи kota (Diater, Iспанiя), що вказувало на високу чутливiсть даних епiдермальних алергенiв.

3. Моносенсибилизација до kota виявлена у 29,4% осiб, що пiдтверджувалась наявнiстю молекули головного бiлку Fel d 1, або мiнорного маркера перехресної алергiї Fel d 2, або їх сукупностi.

4. У 70,6% осiб виявлена полiсенсibiliзацiя, здебiльшого – асоцiацiя рiзних алергенiв kota і собаки.

5. У 78,6% пацiєнтiв з виявленим головним алергеном kota Fel d 1 алергiчна реакцiя була IgE опосередкованою.

6. Компонентне визначення сенсibiliзуючого профiлю згiдно Консенсусу з молекулярної алергодiагностики та висока чутливiсть даного метода дозволяє виявити iстинний бiлок, який є першопричиною виникнення алергiї та призначити етiотропну алерген-специфiчну iмунотерапiю саме тим алергеном, до якого виявлена сенсibiliзацiя.

7. У лiкуваннi пацiєнтiв важливо використовувати стандартизованi за активнiстю алергени, якi контролюванi на наявнiсть мажорних компонентiв, що дозволяє досягнути максимально високого ефекту лiкування.

ЛІТЕРАТУРА

- Anderson MC, Baer H, Ohman JL Jr. A comparative study of the allergens of cat urine, serum, saliva, and pelt. *J Allergy Clin Immunol.* 1985;76:563-9.
- Asyuso R, Reese G, Leong-Kee S, Plante M, Lehrer SB. Molecular basis of arthropod cross-reactivity: IgE-binding cross-reactive epitopes of shrimp, house-dust mite and cockroach tropomyosins. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2002;129:38-48.
- Basagana M, Bartolome B, Pastor C, Torres F, Alonso R, Vivanco F, et al. Allergy to human seminal fluid: cross-reactivity with dog dander. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;121:233-9.
- Bjerg A, Winberg A, Berthold M, Mattsson L, Borres MP, Rönmark E. A population-based study of animal component sensitization, asthma, and rhinitis in school-children. *Pediatr Allergy Immunol.* 2015;26(6):557-63.
- Bousquet J, Michel FB, Creticos PS. Sublingual immunotherapy for cat allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 1995;95:920-1.
- Boutin Y, Hebert H, Vrancken ER, Mourad W. Allergenicity and cross-reactivity of cat and dog allergenic extracts. *Clin Allergy.* 1988;18:287-93.
- Brandt R, Ponterius G, Yman L. The allergens of cat epithelia and cat serum. Comparative studies based on the radioallergosorbent technique (RAST). *Int Arch Allergy Appl Immunol.* 1973;45:447-55.
- Cabanas R, Lopez-Serrano MC, Carreira J, Ventas P, Polo F, Caballero MT, et al. Importance of albumin in cross-reactivity among cat, dog and horse allergens. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2000;10:71-7.
- Canonica GW, Ansotegui IJ, Pawankar R, Schmid-Grendelmeier P, van Hage M, Baena-Cagnani CE, et al. A WAO-ARIA-GA2LEN consensus document on molecular-based allergy diagnostics. *World Allergy Organ J.* 2013;6(1):17.
- Custovic A, Simpson B, Simpson A, Hallam C, Craven M, Woodcock A. Relationship between mite, cat, and dog allergens in reservoir dust and ambient air. *Allergy.* 1999;54:612-6.
- D'Amato G, Liccardi G, Russo M, Barber D, D'Amato M, Carreira J. Clothing is a carrier of cat allergens. *J Allergy Clin Immunol.* 1997;99:577-8.
- Fuentes AV, Sanchez MI, Perez MA, Baeza ML, de Barrio FM. Allergy to mammal's meat in adult life: immunologic and follow-up study. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2005;15(3):228-31.
- Gordon S. Allergy to furred animals. *Clin Exp Allergy.* 1997;27:479-81.
- Goubran Botros H, Poncet P, Rabillon J, Fontaine T, Laval JM, David B. Biochemical characterization and surfactant properties of horse allergens. *Eur J Biochem.* 2001;268:3126-36.
- Griffith IJ, Craig S, Pollock J, Yu XB, Morgenstern JP, Rogers BL. Expression and genomic structure of the genes encoding FdI, the major allergen from the domestic cat. *Gene.* 1992;113:263-8.
- Gronlund H, Adedoyin J, Commins SP, Platts-Mills TA, van Hage M. The carbohydrate galactose-alpha-1,3-galactose is a major IgE-binding epitope on cat IgA. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;123:1189-91.
- Guerin B, Hewitt B. A comparative study of allergen extracts from cat fur, cat pelt and cat saliva. *Ann Allergy.* 1981;46:127-31.
- Konieczny A, Morgenstern JP, Bizinkauskas CB, Lilley CH, Brauer AW, Bond JF, et al. The major dog allergens, Can f 1 and Can f 2, are salivary lipocalin proteins: cloning and immunological characterization of the recombinant forms. *Immunology.* 1997;92:577-86.
- Lau S, Illi S, Sommerfeld C, Niggemann B, Bergmann R, von Mutius E, et al. Early exposure to house-dust mite and cat allergens and development of childhood asthma: a cohort study. *Multicentre Allergy Study Group. Lancet.* 2000;356:1392-7.
- Luczynska CM, Li Y, Chapman MD, Platts-Mills TA. Airborne concentrations and particle size distribution of allergen derived from domestic cats (*Felis domesticus*). Measurements using cascade impactor, liquid impinger, and a two-site monoclonal antibody assay for Fel d I. *Am Rev Respir Dis.* 1990;14:361-7.
- Nelson HS, Oppenheimer J, Vatsia GA, Buchmeier A. A double-blind, placebocontrolled evaluation of sublingual IT with standardized cat extract. *J Allergy Clin Immunol.* 1993;92:229-36.
- Ohman JL Jr, Lowell FC. IgE antibody to cat allergens in an allergic population. *J Allergy Clin Immunol.* 1977;60:317-23.
- Ohman JL Jr, Lowell FC, Bloch KJ. Allergens of mammalian origin. Properties of a major feline allergen. *J Immunol.* 1974;113:1668-77.
- Patelis A, Gunnbjörnsdóttir M, Malinowski A, Mattsson P, Onell A, Högmán M, et al. Population-based study of multiplexed IgE sensitization in relation to asthma, exhaled nitric oxide, and bronchial responsiveness. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;130(2):397-402.
- Perzanowski MS, Runmark E, Platts-Mills TA, Lundbeck B. Effect of cat and dog ownership on sensitization and development of asthma among preteenage children. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166:696-702.
- Sicherer SH, Wood RA, Eggleston PA. Determinants of airway responses to cat allergen: comparison of environmental challenge to quantitative nasal and bronchial allergen challenge. *J Allergy Clin Immunol.* 1997;99:798-805.
- Spitzauer S, Schweiger C, Anrather J, Ebner C, Scheiner O, Kraft D, et al. Characterisation of dog allergens by means of immunoblotting. *Int Arch Allergy Immunol.* 1993;100:60-7.

Molecular allergodiagnosics as a method of differential approaches to selection immunotherapy of allergy to pets

Zubchenko S., Yuryev S., Maruniak S.

Abstract. One of the topical problems is allergy to home pets, viz. to cat and dog that occurs among adults at the rate of 5-15%. To choose an adequate therapy and to make the prognosis of its efficacy in patients with sensitization and clinical manifestations of allergy to cat and dog. 22 patients aged 16-36 have been studied. The diagnosis was verified on the basis of objective and subjective data, overall laboratory and instrumental tools, prick tests, general and specific IgE determination. The study of allergen components was made by immunofluorescence method ImmunoCAP. According to the results of skin prick tests sensitization to cat was traced in 81.8% persons, of whom monosensitization was traced in 27.8%, association of cat allergens with other types of allergens – in 72.2%, most frequently this being – cat+dog. Higher levels of general IgE were traced in 77.3% patients. Specific IgE only to cat was traced in 16.6% ones, while the rest 83.4% of patients had specific IgE to cat in the combination with different domestic allergens. Patients with major cat allergen Fel d 1 alone or in combination with minor allergen Fel d 2 were prescribed allergen immunotherapy with high/medium efficacy prognosis. People with panallergy were prescribed a stage-by-stage therapy. Patients with only minor allergens traced were not recommended to undergo allergen immunotherapy. On the basis of allergen-component analysis allergen immunotherapy was recommended for 58.8% of patients only, and for 23.5% the content of allergen immunotherapy was modified.

Keywords: allergy to home pets, allergen-component diagnostics, allergen immunotherapy.

Молекулярная диагностика как метод дифференцированного подхода при выборе аллергоиммунотерапии при аллергии к домашним животным

С. О. Зубченко, С. Д. Юрнев, С. Р. Маруняк

Аннотация. Распространение аллергических заболеваний с каждым годом увеличивается. Одной из актуальных проблем является аллергия на домашних животных, а именно на наиболее распространенных – кошку и собаку, которая встречается у 5-15% взрослого населения. Среди детей с atopическим анамнезом сенсибилизация аллергенами кошки и собаки является потенциальным триггером развития тяжелых форм аллергопатологии. Сегодня проблема выбора эффективной терапии указанных пациентов может решиться с помощью аллергокомпонентной диагностики. Определить адекватный подход к терапии и оценить прогноз ее эффективности у сенсибилизированных пациентов с клиническими проявлениями аллергии на домашних животных. Проведено исследование 22 пациентов 16-36 лет с подозрением на аллергию к домашним животным. Верификацию диагноза проводили на основании объективных и субъективных данных, общих лабораторных и инструментальных исследований, прик-тестов экстрактами аллергенов, определения общего и специфических IgE. Исследование компонентов аллергенов проводили иммунофлюоресцентным методом ImmunoCAP. По результатам кожных прик-тестов Diater Laboratorios (Испания) сенсибилизация к кошке выявлена у 18 (81,8%) лиц, из них – моносенсибилизация у пяти (27,8%), ассоциация аллергенов кошки с другими видами аллергенов у 72,2%, чаще всего (33,3%) это – кот+собака. Повышенные уровни общего IgE выявлены у 17 (77,3%) пациентов. Специфические IgE только к кошке были у 3-х (16,6%) лиц, в остальных 83,4% – присутствовали специфические IgE к кошке в комбинации с различными бытовыми аллергенами, в т.ч. аллергенами домашних животных, что осложняло выбор терапии. По результатам компонентного анализа пациентам с наличием только мажорных аллергенов кошки Fel d 1 или в комбинации с минорным аллергеном Fel d 2 назначено аллергоиммунотерапию с высоким/средним прогнозом ее эффективности. Лицам с выявленной паналлергией – рекомендовано поэтапную терапию. Пациентам с наличием только минорных аллергенов проведение аллергоиммунотерапии не рекомендовано. На основании аллергокомпонентного анализа аллергоиммунотерапия рекомендована только 58,8% пациентам, а для 23,5% содержание аллергоиммунотерапии было изменено. Дифференцированный подход к выбору терапевтической тактики и прогноз ее эффективности диктует необходимость проведения молекулярных исследований методом ImmunoCAP и/или ImmunoCAP ISAC.

Ключевые слова: аллергия к домашним животным, аллергокомпонентная диагностика, аллергоиммунотерапия.