

Анализ роли аллергокомпонентов в комплексной диагностике поллиноза и прогнозировании эффективности аллерген-специфической иммунотерапии

К.м.н. Л.Р. Хабибулина¹, к.б.н. Н.В. Власова², д.м.н. М.В. Манжос¹, профессор Л.М. Кавеленова²

¹Медицинский университет «Реавиз», Самара
²Самарский университет

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: определение особенностей профиля специфических IgE (sIgE) у пациентов с сенсibilизацией к сорным травам в г. Самаре и выяснение причин недостаточной эффективности аллерген-специфической иммунотерапии (АСИТ) с помощью компонентной аллергодиагностики.

Материал и методы: у 50 пациентов с сенсibilизацией к сорным травам и недостаточной эффективностью АСИТ проведено определение sIgE к мажорным аллергокомпонентам амброзии и полыни *Amb a 1*, *Art v 1*, к минорному аллергену полыни *Art v 3* и определение IgE к нативному аллергенному экстракту амброзии трехраздельной (*Ambrosia trifida*). Исследование проведено с помощью диагностической тест-системы ImmunoCap ISAC (Швеция).

Результаты исследования: при определении sIgE-профиля было установлено наличие сенсibilизации к мажорному аллергену полыни *Art v 1* у 74% (37/50) пациентов, минорному аллергену полыни *Art v 3* — у 18% (9/50), мажорному аллергену амброзии полынно-листной *Amb a 1* — у 34% (17/50), аллергенному экстракту *A. trifida* — у 78% пациентов (39/50).

При исследовании 26 пациентов с низкой эффективностью терапии оказалось, что у 11,5% (3/26) пациентов показано лечение только аллергеном полыни, у 65,4% (17/26) — АСИТ двумя аллергенами — полыни и амброзии, у 11,5% (3/26) — аллергеном амброзии, у 11,5% (3/26) — АСИТ не показана.

Заключение: проведение АСИТ аллергеном полыни без учета дополнительного сенсibilизирующего фактора (амброзия трехраздельная) приводит к недостаточной эффективности специфической терапии. Сочетание данных аллергологического анамнеза пациента, клинических проявлений, результатов кожного тестирования и диагностики с помощью метода ImmunoCap позволяет решать вопросы диагностики истинной аллергии и выбора препарата для проведения АСИТ.

Ключевые слова: поллиноз, *Ambrosia trifida*, иммунотерапия, АСИТ, компонентная аллергодиагностика, аэропаллинология, полынь.
Для цитирования: Хабибулина Л.Р., Власова Н.В., Манжос М.В., Кавеленова Л.М. Анализ роли аллергокомпонентов в комплексной диагностике поллиноза и прогнозировании эффективности аллерген-специфической иммунотерапии. РМЖ. 2019;3:7–10.

ABSTRACT

The role of allergen components in the complex diagnosis of pollinosis and prediction of allergen-specific immunotherapy efficacy
L.R. Khabibulina¹, N.V. Vlasova², M.V. Manzhos¹, L.M. Kavelenova²

¹Medical University "Reaviz", Samara

²Samara University

Aim: to determine the profile of specific IgEs in patients with weed pollen sensitization in Samara and to identify the causes of poor efficacy of allergen-specific immunotherapy (ASIT) by means of component-based allergy diagnostic testing.

Patients and Methods: specific IgEs to the major allergens of *Ambrosia* and *Artemisia* (*Amb a 1* and *Art v 1*, respectively), minor allergen of *Artemisia* (*Art v 3*), and native allergenic extract of *Ambrosia trifida* were tested in 50 patients with weed pollen sensitization and poor efficacy of ASIT with *Artemisia* allergen. The testing was performed using ImmunoCAP ISAC system (Sweden).

Results: 74% of patients (n=37) were sensitized to *Art v 1*, 18% (n=9) to *Art v 3*, 34% (n=17) to *Amb a 1*, and 78% (n=39) to the allergenic extract of *Ambrosia trifida*. In 26 patients with poor efficacy of ASIT, 11.5% (n=3) required ASIT with *Artemisia* allergen only, 65.4% (n=17) required ASIT with *Artemisia* and *Ambrosia* allergens, 11.5% (n=3) required ASIT with *Ambrosia* allergen, and 11.5% (n=3) did not require ASIT.

Conclusion: ASIT with *Artemisia* allergen without considering additional sensitizing factor (*Ambrosia trifida*) results in poor efficacy of ASIT. The diagnosis of true allergy and medication choice for ASIT should be based on careful allergy history, clinical manifestations, skin testing, and ImmunoCAP ISAC testing.

Keywords: pollinosis, *Ambrosia trifida*, immunotherapy, ASIT, component-based allergy diagnostic testing, aeropalinology, *Artemisia*.

For citation: Khabibulina L.R., Vlasova N.V., Manzhos M.V., Kavelenova L.M. The role of allergen components in the complex diagnosis of pollinosis and prediction of allergen-specific immunotherapy efficacy. RMJ. 2019;3:7–10.

ВВЕДЕНИЕ

Аллергические заболевания в общей структуре нозологий в данное время занимают ведущие позиции и характе-

ризуются глобальным ростом. По данным ВОЗ, 5% взрослых и 15% детей имеют какую-либо аллергическую патологию [1]. Ключевую роль в патогенезе поллиноза и бронхиальной

астмы играют аэроаллергены и этому аспекту во всем мире уделяется повышенное внимание [1–3]. Данные о пылении аллергенных растений позволяют разрабатывать календари с указанием периодов цветения растений в данной местности, что помогает прогнозировать пик концентрации пыльцы на разных территориях [4].

Город Самара находится в лесостепной полосе Среднего Поволжья и характеризуется широким флористическим разнообразием, наличием в воздухе пыльцы деревьев, злаков и сорных трав. Доля населения, страдающего поллинозами, в Самаре составляет 12–25% по результатам обследования 2013 г. [5]. Основным источником пыльцы в летне-осенний период на территории Самары являются полынь и амброзия. По официальным данным Россельхознадзора, на 46% земель в Самарской области и на 86% в г. Самаре распространен особый вид амброзии — амброзия трехраздельная (*Ambrosia trifida*), а не амброзия полыннолистная (*Ambrosia artemisiifolia*), преобладающая в южных районах РФ [6]. Распространенность *Ambrosia trifida* на территории РФ показана на рисунке 1.

Диагноз «поллиноз» устанавливается на основании аллергологического анамнеза пациента, характерной клинической картины, данных кожного тестирования, обнаружения специфических IgE (sIgE). С введением в практику молекулярных биотехнологий (диагностическая система ImmunoCap ISAC, Швеция) стала возможна молекулярная идентификация отдельных компонентов аллергенов, отвечающих за развитие заболевания [7–9]. Суть метода состоит в использовании микроскопических доз мажорных и минорных аллергенных компонентов, помещенных в гель на чипе. Далее после нанесения капли сыворотки крови с помощью флюорометрического метода определяют sIgE к различным молекулам.

При проведении подобного уточняющего диагностического исследования можно более точно назначить аллерген-специфическую иммунотерапию (АСИТ), не полагаясь в выборе лишь на анамнестические данные и реакцию при постановке кожных проб [10].

Amb a 1 является доминирующим аллергеном амброзии полыннолистной. Основываясь на сенсибилизации, превышающей 95%, в настоящее время данный аллерген считается маркером истинного амброзийного поллиноза [11]. Выделено несколько основных аллергенов разных видов амброзии, данные о перекрестной реактивности между которыми разнятся у разных исследователей [12, 13].

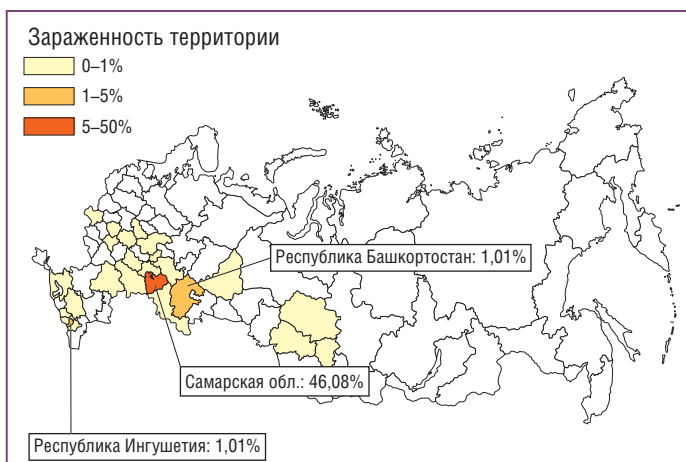


Рис. 1. Распределение амброзии трехраздельной в РФ

Цель исследования: определение особенностей профиля sIgE у пациентов с сенсибилизацией к сорным травам в г. Самаре и выяснение причин недостаточной эффективности АСИТ с помощью компонентной аллергодиагностики.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В нашей работе 50 пациентам была проведена компонентная аллергодиагностика методом ImmunoCap, из них 34 больных были отобраны из группы, получавшей АСИТ в течение двух лет аллергеном полыни с удовлетворительными или неудовлетворительными результатами [14]. *Критериями включения* в исследование служили наличие клинических проявлений аллергического ринита в период пыления этиологически-значимых видов растений, положительные результаты специфического тестирования с экстрактом полыни и других сорных трав в виде кожных проб, выявление sIgE к одному из указанных аллергокомпонентов и отсутствие положительной динамики при проведении АСИТ в течение двухлетнего периода аллергенами «Осенняя смесь трав» (Чехия) пероральным предсезонным методом. У остальных 16 пациентов был выявлен диагноз первичного поллиноза, и АСИТ им еще не проводилась. С целью установления причинных факторов низкой результативности АСИТ у пациентов, кроме установления особенностей профиля sIgE, была проведена аллергодиагностика с помощью определения аллергокомпонентов.

Определяли sIgE в сыворотке крови данных пациентов к аллергокомпонентам пыльцы амброзии и полыни: амброзии полыннолистной (*A. artemisiifolia*) — nAmb a 1, полыни обыкновенной (*Artemisia vulgaris*) — nArt v 1, а также определяли sIgE к аллергенному экстракту амброзии трехраздельной (*A. trifida*). Исследование проводилось на аппарате Phadia 250 при помощи диагностической системы ImmunoCap ISAC (Швеция).

Статистическая обработка данных проводилась с использованием общепринятых методов вариационной статистики. Применялся непараметрический метод статистического анализа — ранговый корреляционный анализ по Спирмену. Значимость различия для частотных показателей анализировали с помощью таблиц сопряженности с применением критерия χ^2 .

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенного исследования была установлена сенсибилизация к аллергокомпоненту полыни nArt v 1 у 74% (37/50) пациентов, nArt v 3 — у 14% (7/50), амброзии полыннолистной nAmb a 1 — у 34% (17/50), аллергенному экстракту *A. trifida* — у 78% (39/50) пациентов. Изолированная сенсибилизация к компоненту nArt v 1 выявлена у 6% (3/50) пациентов.

Частота нахождения sIgE к nArt v 1 и аллергенному экстракту *A. trifida* оказалась одинаковой — 78% ($\chi^2=0,1$, $p=0,9292$), что превышало в 2,3 раза частоту установления sIgE к аллергокомпоненту nAmb a 1 — 78 и 34% соответственно ($\chi^2=19,6$, $p=0,0001$).

У пациентов с установленной чувствительностью к пыльце полыни найдено преобладание аллергореактивности высокой степени (более 3+ в таблице 1, что означает резко положительную пробу с наличием гиперемии с папулой 6–10 мм) к аллергокомпонентам nArt v 1 и nArt v 3, что определялось в 2,6 раза чаще, чем сенсибилизация средней степени (2+ или менее в таблице 1, что означает рез-

INVITRO

Размер имеет значение

Девять современных лабораторных комплексов мирового уровня и сеть из более чем 1200 медицинских офисов делают ИНВИТРО гигантской фабрикой по производству медицинских анализов.



*На правах рекламы

Размеры бизнеса обеспечивают возможность использования роботизированного оборудования и импортных реагентов, а также работу современной системы контроля качества на всех этапах технологического процесса. Рекомендуем вашим пациентам выполнение лабораторных анализов в медицинской компании ИНВИТРО,

вы можете не сомневаться в достоверности результатов.

Высокие стандарты качества работы медицинских офисов ООО «ИНВИТРО» подтверждены Премией Правительства РФ в 2017 году и международным сертификатом «Шесть сигм» компании Westgard QS в 2018 году.

ООО «ИНВИТРО». Подробная информация о видах услуг, сроках, порядке их оказания и ценах, об адресах мест нахождения медицинских офисов приведена на сайте www.invitro.ru, а также предоставляется по телефону 8 (800) 200-363-0.

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМО ПОЛУЧЕНИЕ КОНСУЛЬТАЦИИ СПЕЦИАЛИСТА.

Таблица 1. Классы аллергореактивности у пациентов с чувствительностью к разным аллергенам

slgE	Аллергореактивность 2+ и менее	Аллергореактивность 3+ и более	χ^2	p
nArt v 1, nArt v 3	28% (11/39)	72% (28/39)	14,8	0,0006
nAmb a 1	35% (6/17)	65% (11/17)	2,9	0,2298
<i>A. trifida</i>	36% (14/39)	64% (25/39)	2,9	0,2298

ко положительную пробу с наличием гиперемии с папулой 3–5 мм) — 72 и 28% соответственно ($\chi^2=13,8$, $p=0,0006$).

У пациентов с чувствительностью к пыльцевым зернам амброзии не различалась частота выявления аллергореактивности высокой и средней степени — slgE к компоненту nAmb a 1 и аллергенному экстракту *A. trifida* (табл. 1).

У 42% (21 из 50) больных с чувствительностью к пыльце полыни (nArt v 1) определялись только slgE к аллергенному экстракту *A. trifida*, а slgE к аллергокомпоненту nAmb a 1 выявлены не были.

Корреляционная связь в ходе нашего исследования между эффективностью иммунотерапии и уровнем slgE к аллергокомпоненту nArt v 1 не установлена ($r_s=0,02$, $p=0,5590$). Не выявлена и корреляционная связь между содержанием slgE к аллергенному экстракту *A. trifida* и эффективностью проведенной АСИТ ($r_s=0,03$, $p=0,5622$).

Для установления факторов большой частоты неудовлетворительных результатов иммунотерапии аллергенами полыни был задействован метод аллергокомпонентной диагностики с определением slgE у 26 пациентов, показавших недостаточный эффект от предшествующей терапии. По результатам исследования было установлено, что 11,5% (3/26) пациентов необходима терапия только аллергеном полыни, 65,4% (17/26) пациентов — АСИТ аллергенами двух причинно-значимых растений — полыни и амброзии, 11,5% (3/26) пациентов — только аллергеном амброзии, а 11,5% (3/26) пациентов АСИТ не была показана (табл. 2).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведение иммунотерапии только аллергеном пыльцы полыни в г. Самаре без учета особенного для данной территории причинно-значимого фактора сенсibilизации — амброзии приводит к низкой эффективности АСИТ. Учет всех данных в совокупности: анамнеза пациента, клинических особенностей течения заболевания, результатов кожного специфического тестирования с экстрактами аллергенов и результатов аллергокомпонентной диагностики — предоставляет возможность оптимизировать отбор пациентов для АСИТ и повысить эффективность специфической иммунотерапии.

Литература

1. Лусс Л.В. Аллергия — болезнь цивилизации: эпидемиология, факторы риска, этиология, классификация, механизмы развития. Consilium Medicum. 2002;4(4):3–13. [Luss L.V. Allergy — a disease of civilization: epidemiology, risk factors, etiology, classification, developmental mechanisms. Consilium Medicum. 2002;4(4):3–13 (in Russ.).]
2. Ширяева Д.М., Минаева Н.В., Бессонова Т.А. Анализ пыльцевой сенсibilизации детей из разных ботанико-географических районов Пермского края. В сб.: Актуальные вопросы педиатрии. Матер. межрегиональной науч.-практ. конф. с междунар. участием. 2015;146–150. [Shiryayeva D.M., Minaeva N.V., Bessonova T.A. Analysis of pollen sensitization of children from different botanical and geographical areas of the Perm region. In the collection: Actual questions of pediatrics. Materials of the interregional scientific-practical conference with international participation. 2015;146–150 (in Russ.).]
3. Farrokhi S., Gheybi M.K., Movahed A. et al. Common aeroallergens in patients with asthma and allergic rhinitis living in southwestern part of Iran: based on skin prick test reactivity. Iran J Allergy Asthma Immunol. 2015;14(2):133–138.
4. D'Amato G., Cecchi L., Bonini S. et al. Allergenic pollen and pollen allergy in Europe. Allergy. 2007;62:976–990.
5. Манжос М.В., Блащенко К.В., Хабибулина Л.Р. и др. Результаты пыльцевого мониторинга и особенности течения сезонного аллергического ринита в г. Самаре. Рос. аллергологический журнал. 2014;2:32–36. [Manzhos M.V., Blashentsev K.V., Khabibulina L.R. et al. Results of pollen monitoring and characteristics of seasonal allergic rhinitis in Samara. Russian allergological J. 2014;2:32–36 (in Russ.).]
6. Национальный доклад о карантинном фитосанитарном состоянии территории Российской Федерации, 2016. (Электронный ресурс). URL: <http://mcx.ru/upload/iblock/cee/ceec61ca7e4c50c7af67e00eada64190.pdf> (дата обращения: 27.06.2018). [National report on the quarantine phytosanitary condition of the territory of the Russian Federation, 2016. (Electronic resource). URL: <http://mcx.ru/upload/iblock/cee/ceec61ca7e4c50c7af67e00eada64190.pdf> (access date: 27.06.2018) (in Russ.).]
7. Canonica G.W., Ansotegui I.J., Pawankar R. и др. Консенсус WAO — ARIA — GALEN по молекулярной диагностике аллергии. Аллергология и иммунология. 2014;15(1):6–17. [Caponica G.W., Ansotegui I.J., Pawankar R. et al. WAO — ARIA — GALEN Consensus on Molecular Allergy Diagnostics. Allergology and immunology. 2014;15(1):6–17 (in Russ.).]
8. Агафонова Е.В., Решетникова И.Д., Фассахов Р.С. Компонентная аллергодиагностика: возможности прогнозирования эффективности аллерген-специфической иммунотерапии. Практическая медицина. 2016;3(95):7–12. [Agafonova E.V., Reshetnikova I.D., Fassakhov R.S. Component allergic diagnosis: the possibility of predicting the effectiveness of allergen-specific immunotherapy. Practical medicine. 2016;3(95):7–12 (in Russ.).]
9. Hamilton R.G., Kleine-Tebbe J. Molecular allergy diagnostics: analytical features that support clinical decisions. Current Allergy and Asthma Reports. 2015;1(9):57.
10. Stringari G., Tripodi S., Caffarelli C. et al. The effect of component-resolved diagnosis on specific immunotherapy prescription in children with hay fever. J. Allergy Clin Immunol. 2014;134(1):75–81.
11. Gadermaier G., Hauser M., Ferreira F. Allergens of weed pollen: an overview on recombinant and natural molecules. Methods. 2014;66(1):55–66.
12. Bernstein I.L., Perera M., Gallagher J. et al. In vitro cross-allergenicity of major aeroallergenic pollens by the radioallergosorbent technique. J. Allergy Clin Immunol. 1976;57:141–152.
13. Asero R., Weber B., Mistrello G. et al. Giant ragweed specific immunotherapy is not effective in a proportion of patients sensitized to short ragweed: analysis of the allergenic differences between short and giant ragweed. J. Allergy Clin Immunol. 2005;116(5):1036–1041.
14. Хабибулина Л.Р., Манжос М.В., Мазоха К.С. и др. Сравнительная характеристика эффективности иммунотерапии аллергеном «Осенняя смесь трав». Медицинская иммунология. 2017;19:100–101. [Khabibulina L.R., Manzhos M.V., Masocha K.S. and others. Comparative characteristics of the effectiveness of the allergen allergy immunotherapy “Autumn Herbal Mixture”. Medical immunology. 2017;19:100–101 (in Russ.).]

Таблица 2. Выбор оптимального состава АСИТ в зависимости от профиля сенсibilизации пациентов

Необходимый аллерген в составе для АСИТ	Пациенты (n=26)		Диагностические аллергены			
	n	%	nAmb a 1	Amb. trifida	nArt v 1	nArt v 3
Таких пациентов не оказалось	0	0,0	полож.	отр.	отр.	отр.
Амброзия полыннолистная и амброзия трехраздельная	2	7,7	полож.	полож.	отр.	отр.
Амброзия полыннолистная, амброзия трехраздельная и полынь	6	23,1	полож.	полож.	полож.	полож.
АСИТ не требуется	3	11,5	отр.	отр.	отр.	отр.
Полынь	3	11,5	отр.	отр.	полож.	полож.
Амброзия полыннолистная и амброзия трехраздельная	1	3,9	полож.	полож.	отр.	полож.
Амброзия трехраздельная и полынь	11	42,3	отр.	полож.	полож.	полож.