

## **Возможности молекулярной алергодиагностики у пациентов с аллергическим ринитом**

*Санникова Н. Н.*

*Государственное учреждение образования «Белорусская медицинская  
академия последипломного образования»,*

*г. Минск, Республика Беларусь;*

*Учреждение здравоохранения «Солигорская центральная районная больница»,*

*г. Солигорск, Республика Беларусь*

**Реферат.** Статья посвящена использованию молекулярной алергодиагностики у пациентов с аллергическим ринитом, вызванным аллергией к пыльце растений. Были обследованы 40 пациентов. По результатам молекулярной алергодиагностики сенсibilизация к мажорной молекуле березы (специфический IgE к rBet v 1) выявлен у 69,6 % пациентов, сенсibilизированных к пыльце деревьев (анамнез и кожные алергопробы); сенсibilизация к мажорной молекуле тимофеевки (специфический IgE к rPhl p 1 и rPhl p 5) — у 97 % пациентов, сенсibilизированных к пыльце злаковых трав; сенсibilизация к мажорной молекуле полыни (специфический IgE к nArt v 1) — только у 48 % пациентов, сенсibilизированных к пыльце полыни. Таким образом, молекулярная алергодиагностика помогает врачу-аллергологу отобрать пациентов для специфической иммунотерапии и выбрать алерген для лечения. Приведенный клинический случай подтверждает этот вывод.

**Ключевые слова:** аллерген, мажорная молекула, молекулярная аллергодиагностика, аллергический ринит, пыльца растений, специфический IgE, специфическая иммунотерапия.

**Введение.** Иммуноглобулин E был открыт независимо друг от друга двумя исследовательскими группами: Кимишиге Ишизака и Теруко Ишизака (США) и С. Г. О. Йоханссон и Х. Бенних (Швеция). В 1969 г. ученые опубликовали в «Journal of Immunology» совместную статью «Histamine release from human leukocytes by anti-gamma E antibodies» о новом классе иммуноглобулинов [1].

Иммуноглобулин E (IgE) — специфический биологический маркер, который используют в диагностике атопических аллергических заболеваний. IgE к аллергенам определяют лабораторно в крови и при проведении кожных аллертестов (скарификационных и прик-тестов). Традиционно для диагностики используют экстракты, полученные из источника аллергенов и содержащие как аллергенные, так и неаллергенные молекулы (или компоненты).

С помощью ДНК-технологий в конце 1980-х гг. были охарактеризованы и клонированы алергенные молекулы. Р. Валента указал на практическое значение этого открытия [2]. На конец 2019 г. известно около 600 молекул аллергенов. Они представлены в номенклатуре аллергенов WHO/IUIS [3].

Выделяют алергенные молекулы естественные (натуральные), полученные из алергенных экстрактов, и рекомбинантные, полученные методом генной инженерии. По значимости для развития алергических реакций молекулы алергенов подразделяют на мажорные и минорные. IgE к мажорным компонентам алергена выявляют более чем у 50 % пациентов, чувствительных к экстракту данного алергена. У большинства людей с алергией мажорная молекула — это первичная сенсibiliзирующая молекула, ответственная за появление клинических симптомов. При сезонном алергическом рините мажорными алергенами являются «специфические» или маркерные алергены для алергенного источника. IgE к минорным компонентам обнаруживаются менее чем у 50 % пациентов, сенсibiliзированных к экстракту алергена. Минорные молекулы часто встречаются в экстрактах разных алергенов и ответственны за развитие перекрестных реакций [4].

Алергический ринит — классическое IgE-опосредованное алергическое заболевание. Одной из возможных причин ринита являются пыльцевые алергены. Для Беларуси характерны три периода цветения растений. Весной цветут деревья семейства букоцветных — береза, ольха, орешник и др. В первую половину лета пылят злаковые травы (семейство злаковых, или мятликовых) — тимофеевка, овсяница, мятлик, рожь и др. Семейство астровых, или сложноцветных (полынь, подсолнечник и др.) цветут во вторую половину лета — начало осени. Это деление условно, периоды плавно перетекают один в другой, могут смещаться из-за погодных условий и климатических изменений.

В каждой из этих групп растений определены первичные сенсibiliзирующие молекулы, которые являются мажорными.

Так, более 25 лет назад впервые был клонирован ген мажорного алергена пыльцы березы rBet v 1 и охарактеризован его белковый продукт. С того времени обнаружены и классифицированы по номенклатуре WHO/IUIS 53 алергена пыльцы деревьев. Но именно наличие специфического IgE к rBet v 1 подтверждает истинную сенсibiliзацию к пыльце букоцветных и является необходимым прогностическим маркером при решении вопроса о проведении специфической иммунотерапии [5].

На истинную сенсibiliзацию к пыльце злаковых трав указывает повышенный уровень специфического IgE к компонентам rPhl p 1 и rPhl p 5, которые и являются мажорными молекулами [5].

Так, nArt v 1 полыни представляет собой специфический маркер алергии, подходящий для разграничения истинной сенсibiliзации к полыни и перекрестной реактивности. Примерно 79–95 % пациентов с алергией на полынь сенсibiliзированы к nArt v 1 — мажорному алергену полыни [5].

**Цель работы** — выявление актуальности молекулярной алергодиагностики для пациентов с алергическим ринитом, сенсibiliзированным пылью растений.

**Материалы и методы.** Случайным образом отобрано 40 пациентов с алергическим ринитом из обратившихся на прием к врачу-алергологу поликлиники УЗ «Солигорская ЦРБ». Все пациенты дали письменное информированное согласие на участие в научном исследовании и разрешили использовать результаты их лабораторных, инструментальных и алергологических обследований из амбулаторных карт. Исследование одобрено Комитетом по биоэтике БелМАПО.

Диагноз «алергический ринит» каждому из пациентов выставлен после подробного сбора жалоб, анамнеза болезни и жизни, алергологического анамнеза, объективного клинического осмотра, консультации врача-оториноларинголога, проведения общего анализа крови с лейкоцитарной фор-

мулой и кожного аллергологического обследования методом прик-тест с водно-солевыми растворами аллергенов производства ООО «Иммунолог» (г. Винница, Украина).

Из 40 пациентов с аллергическим ринитом 24 — мужчины (60 %), 16 — женщины (40 %). Возраст пациентов от 22 до 57 лет, из них до 30 лет — 11 человек (27,5 %), от 30 до 39 лет — 17 человек (42,5 %), от 40 до 49 лет — 10 человек (25 %) и старше 50 лет — 2 человека (5 %). Длительность болезни до момента включения в исследования составляла от 1 до 41 года. Меньше 5 лет болели аллергическим ринитом 12 человек (30 %), от 6 до 10 лет — 9 человек (22,5 %), от 11 до 15 лет — 9 человек (22,5 %), от 16 до 20 лет — 3 человека (7,5 %), от 21 до 25 лет — 2 человека (5 %), от 26 до 30 лет — 1 человек (2,5 %), от 30 до 35 лет — 3 человека (7,5 %), дольше 36 лет — 1 человек (2,5 %).

Аллергический ринит, интермиттирующий легкое течение, диагностирован у 2 пациентов (5 %), интермиттирующий средней тяжести — у 1 пациента (2,5 %), легкий персистирующий ринит — у 12 пациентов (30 %), персистирующий среднетяжелый — у 25 пациентов (62,5 %).

Наследственность по аллергопатологии отягощена у 13 человек (32,5 %): 6 женщин (46,2 %) и 7 мужчин (53,8 %). Из них родители болели у 7 человек (58 %), братья — у 2 человек (12,7 %), сыновья — у 2 (12,7 %), дочь — у 1 (8,3 %), бабушка — у 1 человека (8,3 %).

Все пациенты имели сопутствующие заболевания, самое частое — аллергический конъюнктивит — 37 человек (92,5 %). Бронхиальная астма была у 2 пациентов (5 %). Перекрестная пищевая аллергия с клиническим проявлением орального синдрома выявлена у 10 человек (25 %), из них: 7 — женщины (70 %) и 3 — мужчины (30 %). Реакция на укус насекомого в виде большой местной реакции диагностирована у 3 пациентов (7,5 %): у 1 женщины (33,4 %) и 2 мужчин (66,6 %), лекарственная гиперчувствительность — 1 мужчина (2,5 %). Смещение носовой перегородки обнаружено у 12 человек (30 %), хронический фарингит и хронический тонзиллит — по 4 человека (по 10 %), артериальная гипертензия — у 3 (7,5 %), хронический гастрит — 3 (7,5 %), псориаз — у 2 (5 %), аутоиммунный тиреоидит — у 2 пациентов (5 %), синдром Жильбера, желчекаменная болезнь и мочекаменная болезнь — по 1 человеку (по 2,5 %).

Каждому пациенту были проведены кожные прик-тесты с водно-солевыми растворами пыльцевых аллергенов производства ООО «Иммунолог» (г. Винница, Украина). Прик-тесты выполнялись на коже предплечья с положительным (0,1%-й раствор гистамина) и отрицательным (тест-контрольная жидкость) контролями, с отменой антигистаминных препаратов за 7 и больше дней до исследования. Выполнены пробы с аллергеном пыльцы березы, тимофеевки, полыни. Оценка прик-теста проводилась через 15 мин после его выполнения, оценивалась гиперемия и волдырь в месте прокола кожи. Размер волдыря измерялся в миллиметрах и фиксировался. Положительным считался волдырь после прик-теста диаметром 3 и больше мм.

Исследуемым пациентам планировалось проведение специфической иммунотерапии (СИТ), поэтому при выявлении положительного прик-теста определяли специфический IgE к мажорному компоненту соответствующего аллергена. Определение специфического IgE проводилось методом ImmunoCAP в медицинской лаборатории Синлаб на аппарате Phadia 250. Положительным считали уровень специфического IgE более 0,35 KU/l.

При положительном прик-тесте с пылью березы определялся специфический IgE к rBet v 1, с пылью тимофеевки — к rPhl p 1 и rPhl p 5, с пылью полыни — к nArt v 1.

**Результаты и их обсуждение.** Положительный прик-тест (волдырь 3 и более мм) к пыльце березы определен у 23 пациентов (57,5 %). Специфический IgE к rBet v1 больше 0,35 KU/l выявлен у 16 человек (40 %), т. е. реакция на мажорную молекулу обнаружена у 69,6 % пациентов с сенсibilизацией к пыльце березы.

К пыльце тимофеевки положительный прик-тест у 33 пациентов (82,5 %), специфический IgE к rPhl p 1 и rPhl p 5 — у 32 (80 %). Следовательно, 97 % сенсibilизированных к пыльце тимофеевки реагируют на ее мажорные молекулы.

Пыльца полыни дала положительную реакцию при прик-тесте у 25 человек (62,5 %), специфический IgE к nArt v 1 обнаружен у 12 пациентов (30 %). Таким образом, только у 48 % реагирующих на пыльцу полыни реакция обусловлена мажорной молекулой полыни.

По результатам прик-тестов сенсibilизированны к 3 группам пыльцы 11 человек (27,5 %), к двум — 18 (45 %), моносенсibilизация — у 11 пациентов (27,5 %). Молекулярная аллергодиагностика уточнила полученный результат: моносенсibilизированны 26 человек (65 %). IgE к двум мажорным молекулам выявлены у 10 пациентов (25 %), к трем — у 4 (10 %).

Можно предположить, что у части наблюдаемых пациентов положительный прик-тест обусловлен IgE-реакцией на минорные компоненты аллергенов. Эта информация важна при планировании

СИТ. У пациентов, сенсibilизированных к пыльце, но не имеющих Ig E-реакции на мажорную молекулу аллергена, СИТ не будет эффективна.

Важно учитывать степень выраженности Ig E-реакции к мажорным молекулам и выбирать для лечения аллерген, на который реакция больше [6].

**Клинический случай.** Мужчина В., 33 года. Впервые к врачу-аллергологу обратился в ноябре 2017 г. по направлению терапевта. Пациента беспокоили слезотечение, насморк, чихание с конца мая до начала августа в течение 4 лет, хуже было самочувствие в жаркую погоду. Лечился антигистаминным препаратом «Парлазин», назальным спреем «Авамис» и глазными каплями «Лекролин» с положительным эффектом.

**Анамнез жизни:** болел простудными заболеваниями. В детстве прооперирован по поводу лимфаденита.

**Аллергоанамнез:** родная сестра матери болеет поллинозом. Лекарственные препараты, пищевые продукты, вакцины переносились хорошо. Реакции на пыль, животных не отмечал.

На момент обращения жалоб не было. При объективном осмотре: кожные покровы чистые. Носовое дыхание свободное. Грудная клетка правильной формы. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. При перкуссии — легочной звук. Число дыханий — 16 в минуту. Сердечные тоны ритмичные, чистые. Пульс — 72 в минуту. АД — 120/80 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный.

ФВД не нарушена.

Общий анализ крови с лейкоцитарной формулой — без патологических изменений.

Проведено аллергообследование — скарификационные кожные пробы с аллергенными экстрактами производства ООО «Иммунолог» (г. Винница, Украина):

Тест-контроль — отр.

Раствор гистамина — ++.

Береза — отр.

Тимофеевка — ++.

Ежа — ++.

Мятлик — ++.

Райграс — ++.

Лисохвост — ++.

Костер — ++.

Рожь — ++.

Полынь — ++.

На основании жалоб, анамнеза, аллергоанамнеза, данных аллергообследования выставлен диагноз: аллергический ринит персистирующий средней тяжести. Аллергический конъюнктивит. Сенсibilизация к пыльце злаковых трав. Латентная сенсibilизация к пыльце полыни. Назначен и проведен один курс подкожной специфической иммунотерапии пыльцой злаков. СИТ переносился хорошо, побочных реакций не было. За время лечения (с декабря 2017 г. до середины мая 2018 г.) набрана доза 11 300 PNU. Летом 2018 г. самочувствие лучше не стало. Пациент принимал антигистаминный препарат «Цетрин», назальный спрей «Авамис», глазные капли «Лекролин» в том же количестве, что и летом 2017 г. Длительность сезона обострения риноконъюнктивита не изменилась. Эффект одного курса подкожной СИТ пыльцой злаковых трав — удовлетворительный.

В ноябре 2018 г. повторно выполнено кожное аллергообследование методом прик-тест с аллергенными экстрактами производства ООО «Иммунолог» (г. Винница, Украина):

Тест-контроль — отр.

Раствор гистамина — 5 мм.

Береза — 3 мм.

Тимофеевка — 8 мм.

Овсяница — 8 мм.

Ежа — 8 мм.

Мятлик — 8 мм.

Райграс — 8 мм.

Лисохвост — 8 мм.

Костер — 8 мм.

Рожь — 8 мм.

Полынь — 15 мм.

Учитывая отсутствие улучшения самочувствия от проведенной СИТ пылью злаковых трав, выраженную реакцию на пыльцу полыни при кожном тестировании решено провести молекулярную аллергодиагностику. В лаборатории «Синлаб» на анализаторе Phadia 250 определен специфический IgE к мажорным молекулам тимофеевки rPhl p 1 и rPhl p 5 и полыни nArt v 1:

rPhl p 1 и rPhl p 5 — 0,56 KuA/l;

nArt v 1 — 31,3 KuA/l.

Полученный результат послужил причиной смены аллергена для специфической иммунотерапии. С декабря 2018 г. до середины июня 2019 г. пациент получал подкожно СИТ пылью полыни, доза — 10 650 PNU. Лечение переносилось хорошо, побочных реакций не было. Летом 2019 г. самочувствие у пациента было значительно лучше, слезотечение, насморк, чихание беспокоили редко, периодически принимал антигистаминный препарат «Цетрин», глазные капли «Опатанол». Эффект одного курса подкожной СИТ пылью полыни — хороший.

В ноябре 2019 г. проведено кожное аллергообследование методом прик-тест с аллергенными экстрактами производства ООО «Иммунолог» (г. Винница, Украина):

Тест-контроль — отр.

Раствор гистамина — 5 мм.

Береза — отр.

Тимофеевка — отр.

Овсяница — отр.

Ежа — отр.

Мятлик — отр.

Райграс — отр.

Лисохвост — 3 мм.

Костер — отр.

Рожь — отр.

Полынь — 10 мм.

В лаборатории «Синлаб» на анализаторе Phadia 250 повторно определен специфический IgE к мажорной молекуле полыни nArt v 1 — 19,5 KuA/l. Пациенту назначен второй курс подкожной СИТ пылью полыни.

Данный клинический случай подтверждает необходимость определения специфического IgE не только к экстрактам аллергенов (в кожных тестах или лабораторно), но и к их компонентам перед началом специфической иммунотерапии. Особенно актуально проведение молекулярной аллергодиагностики у пациентов с сенсibilизацией к более чем одной группе аллергенов.

**Заключение.** На основании изложенного выше можно сделать следующие выводы:

1. Молекулярная аллергодиагностика является полезным и доступным диагностическим методом для врача-аллерголога.
2. Определение специфических IgE к мажорным молекулам пыльцы позволяет выявить причинно-значимый аллерген у полисенсibilизированных пациентов и провести эффективную специфическую иммунотерапию.
3. Возможности молекулярной аллергодиагностики позволяют врачам-аллергологам Республики Беларусь улучшить лечение пациентов с аллергическим ринитом.

### Литература

1. Histamine release from human leukocytes by anti-gamma E antibodies / T. Ishizaka [et al.] // J. Immunol. — 1969. — № 102(4). — P. 884–892.
2. The recombinant allergen-based concept of component-resolved diagnostics and immunotherapy (CRD and CRIT) / R. Valenta [et al.] // Clin. Exp. Allergy. — 1999. — № 29. — P. 896–904.
3. Согласительный документ WAO-ARIA-GAILEN по молекулярной аллергодиагностике // Российский Аллергологический журнал / Фармарус Принт Медиа. — М., 2011. — 20 с.
4. Грищенко, Е. А. Базовые понятия аллергологии. Ч. 1 / Е. А. Грищенко // Аллергология и иммунология в педиатрии. — 2016. — № 4. — С. 37–44.
5. Грищенко, Е. А. Базовые понятия аллергологии. Ч. 2 / Е. А. Грищенко // Аллергология и иммунология в педиатрии. — 2017. — № 1. — С. 36–48.
6. Molecular Allergology Users Guide Published by the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. — 2016. — P. 21–35.

## Possibilities of molecular allergodiagnosis in allergic rhinitis patients

*Sannikova N. N.*

*State Educational Institution «The Belarusian Medical Academy of Post-graduate Education»,  
Minsk, Republic of Belarus;  
Health Care Institution «Soligorsk Central District Hospital»,  
Soligorsk, Republic of Belarus*

The article is devoted to the use of molecular allergy diagnostics in patients with allergic rhinitis caused by allergy to pollen. The study involved 40 patients. According to the results of molecular allergy diagnostics, sensitization to the major birch molecule (specific IgE to rBet v 1) was detected in 69.6 % of patients sensitized to tree pollen; sensitization to the major molecule of timothy (specific IgE to rPhl p 1 and rPhl p 5) — in 97 % of patients sensitized to grass pollen; sensitization to the major molecule of wormwood (specific IgE to nArt v 1) — only in 48 % of patients sensitized to wormwood pollen. Thus, molecular allergy diagnostics helps the allergist to select patients for specific immunotherapy and to select an allergen for treatment. The given clinical case confirms this conclusion.

**Keywords:** allergen, major molecule, molecular allergy diagnostics, allergic rhinitis, plant pollen, specific IgE, specific immunotherapy.

*Поступила 20.10.2020*