

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1572>

Место молекулярной алергодиагностики при проведении алергенспецифической иммунотерапии

Д.О. Тимошенко¹, К.С. Павлова¹, О.М. Курбачёва^{1, 2}, Н.И. Ильина^{1, 2, 3}¹ Государственный научный центр «Институт иммунологии», Москва, Российская Федерация² Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова, Москва, Российская Федерация³ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Лабораторные методы диагностики аллергии являются неотъемлемым инструментом в ежедневной практике врача-аллерголога. Молекулярная алергодиагностика — передовой метод обследования, позволяющий выявлять сенсibilизацию пациента к отдельным алергокомпонентам. Основная область её применения — прогнозирование рисков развития тяжёлых алергических реакций, а также создание персонализированных диетических рекомендаций для пациентов с пищевой алергией. В определении показаний к назначению алергенспецифической иммунотерапии основополагающими являются клиничко-анамнестические данные, дополненные результатами традиционных методов алергообследования (кожные тесты и/или уровень специфических IgE к цельным алергенам). Массовое использование такого ресурсоёмкого обследования, как молекулярная алергодиагностика, перед назначением алергенспецифической иммунотерапии не является обоснованным, равно как и не может быть принято решение о продолжении или прекращении терапии на основании данных об изменении уровня специфических IgE к причинно-значимым алергокомпонентам. В то же время её использование в качестве диагностического метода третьей линии поможет в решении непростых клинических задач, связанных с идентификацией причинно-значимого алергена у пациентов с симптомами респираторной алергии в сезоны одновременного пыления нескольких растений, а также дифференцировать истинную и перекрёстную сенсibilизацию у полисенсibilизированных пациентов. В случае решения вопроса о назначении рекомбинантного лечебного алергена использование молекулярной алергодиагностики будет являться обязательным ввиду необходимости персонифицированного выбора препарата.

Ключевые слова: молекулярная алергология; молекулярная алергодиагностика; компонентная алергодиагностика; алергенспецифическая иммунотерапия; АСИТ; сублингвальная алергенспецифическая иммунотерапия; СЛИТ.

Как цитировать

Тимошенко Д.О., Павлова К.С., Курбачёва О.М., Ильина Н.И. Место молекулярной алергодиагностики при проведении алергенспецифической иммунотерапии // *Российский алергологический журнал*. 2022. Т. 19, № 3. С. 336–345. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1572>

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1572>

Molecular allergology place in allergen-specific immunotherapy

Daria O. Timoshenko¹, Ksenia S. Pavlova¹, Oksana M. Kurbacheva^{1, 2}, Natalia I. Ilina^{1, 2, 3}

¹ National Research Center — Institute of Immunology Federal Medical-Biological Agency of Russia, Moscow, Russian Federation

² Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov, Moscow, Russian Federation

³ The Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Laboratory methods of allergy diagnosis are an essential tool in the allergist's daily practice. Molecular allergodiagnosics is an advanced examination method that detects individual allergocomponent sensitization. The risk prediction of severe allergic reactions is the main area of its application, as well as the creation of personalized dietary recommendations for patients with food allergies. Clinical and anamnesis data are fundamental, supplemented by the results of traditional methods of allergy examination (skin prick tests or the specific immunoglobulin E level to whole allergens), in determining the appointment of allergen immunotherapy indications. The widespread use of such resource-intensive examination as molecular allergodiagnosics for all patients is unjustified before prescribing allergen immunotherapy. Additionally, decisions on the allergen immunotherapy continue or the termination cannot be made based on the change data in the level of clinically relevant specific IgE. Concurrently, its use as a third-line diagnostic method can help in solving difficult clinical tasks related to the identification of a causally significant allergen in patients with respiratory allergy symptoms during the seasons of the simultaneous dusting of several plants, as well as differentiate the true from the cross-sensitization in polysensitized patients. The use of molecular allergodiagnosics will be mandatory in prescribing recombinant therapeutic allergens, due to the need for a personalized choice of the drug.

Keywords: molecular allergology; molecular allergy diagnosis; component resolved diagnosis; allergen immunotherapy; AIT; sublingual allergen immunotherapy; SLIT.

To cite this article

Timoshenko DO, Pavlova KS, Kurbacheva OM, Ilina NI. Molecular allergology place in allergen-specific immunotherapy. *Russian Journal of Allergy*. 2022;19(3):336–345. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1572>

ВВЕДЕНИЕ

Аллергология является быстро развивающейся отраслью медицины, в которой новые методы диагностики и лечения успешно переходят из области научных исследований в рутинную клиническую практику. Молекулярная аллергодиагностика, являясь одним из примеров достижений медицинской биологии, стала неотъемлемым инструментом в руках врача-аллерголога, позволяющим решать непростые клинические задачи.

Метод молекулярной аллергодиагностики основан на определении специфических IgE-антител (sIgE) к отдельным аллергокомпонентам. Экстракты аллергенов, хорошо известные и широко применяемые в диагностических и терапевтических целях, состоят из множества компонентов, большинство из которых не играют роли в развитии аллергических реакций. В свою очередь, те компоненты, к которым образуются sIgE, несут особую диагностическую ценность. Среди аллергокомпонентов для каждого аллергенного источника выделяют мажорные и минорные аллергены (рис. 1) [1, 2]. Мажорными аллергенами называют те аллергокомпоненты, к которым sIgE обнаруживаются более чем у 50% пациентов, имеющих аллергию к исследуемому аллергенному источнику. Согласно актуальной дефиниции настоящего термина, именно мажорные аллергены, как правило, связывают большую часть всех sIgE к аллергенному экстракту и имеют наибольшую клиническую значимость. Соответственно,

минорными аллергенами считаются те молекулы, к которым sIgE обнаруживаются менее чем у 50% пациентов, они связывают небольшую фракцию sIgE сыворотки крови, и, вероятно, менее клинически значимы [1].

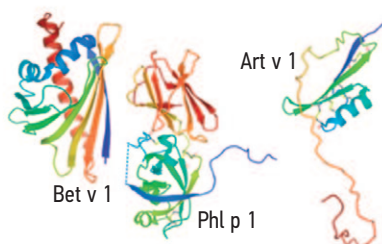
Благодаря стремительному развитию молекулярной биологии за последние несколько десятков лет было описано и охарактеризовано более 4900 аллергокомпонентов (молекул), выделенных из различных аллергенных источников, почти 1500 молекул воспроизведены в виде рекомбинантных белков с помощью генно-инженерных технологий [3]. Информация по описанным аллергокомпонентам содержится в структурированных базах данных, доступных к просмотру в научных и клинических целях (www.allergen.org; www.allergome.org) [4]. Возможность определения sIgE к отдельным аллергенным молекулам ознаменовала создание точной молекулярной аллергодиагностики (precision allergy molecular diagnostic applications, PAMD@) — качественно нового подхода, называемого ранее «компонентной диагностикой» (component-resolved diagnosis, CRD) [2].

В настоящее время методы молекулярной аллергодиагностики широко применяются как в виде тестов с индивидуальными аллергенными молекулами, так и в виде чипов с одновременным определением sIgE более чем к 100 аллергокомпонентам. Доступность методов молекулярной аллергодиагностики сделала возможным её применение как в научных целях, так и в ежедневной практике врача-аллерголога. В настоящее время отмечается тенденция

Аллергенные источники



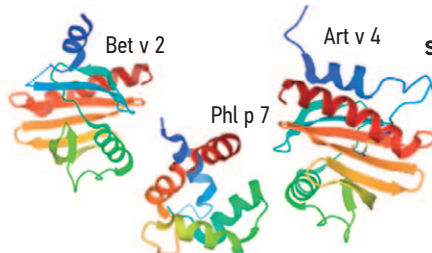
Мажорные аллергены



sIgE обнаруживаются у >50% пациентов с аллергией к аллергенному источнику



Минорные аллергены



sIgE обнаруживаются у <50% пациентов с аллергией к аллергенному источнику



Рис. 1. Мажорные и минорные аллергены (составлено по материалам открытых источников).

Примечание. Bet v 1 — мажорный аллерген пыльцы берёзы; Phl p 1 — мажорный аллерген пыльцы тимфеевки; Art v 1 — мажорный аллерген пыльцы полыни; Bet v 2 — минорный аллерген пыльцы берёзы; Phl p 7 — минорный аллерген пыльцы тимфеевки; Art v 4 — минорный аллерген пыльцы полыни; sIgE — специфические IgE-антитела.

Fig. 1. Major and minor allergens (based on materials from open sources).

Note: Bet v 1 — major allergen of birch pollen; Phl p 1 — major allergen of timothy pollen; Art v 1 — major allergen of mugwort pollen; Bet v 2 — minor allergen of birch pollen; Phl p 7 — minor allergen of timothy pollen; Art v 4 — minor allergen of mugwort pollen; sIgE — specific IgE antibodies.

к внедрению методов молекулярной аллергодиагностики в процесс отбора пациентов для проведения аллерген-специфической иммунотерапии (АСИТ). АСИТ является единственным патогенетически обоснованным методом лечения IgE-опосредованных аллергических заболеваний, в связи с чем широко применяется в клинической практике врачами-аллергологами [5, 6]. В то же время АСИТ остаётся относительно дорогостоящим методом лечения, как правило, не входящим в программы социальных гарантий, в связи с чем сохраняется необходимость в корректном и точном отборе пациентов для его проведения.

Молекулярная аллергодиагностика открыла перед практикующими врачами более широкие возможности, однако вместе с высокой доступностью данного диагностического метода стали очевидны и некоторые «острые углы». Возросшая частота необоснованного назначения дорогостоящего и ресурсоёмкого обследования, трудности в интерпретации полученных результатов и, как следствие, принятие неверных врачебных решений, в том числе при отборе пациентов и проведении АСИТ, указали на необходимость чёткого определения точки приложения молекулярной аллергодиагностики в клинической практике врача-аллерголога.

ОЦЕНКА РИСКОВ У ПАЦИЕНТОВ С ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИЕЙ И ТЯЖЁЛЫМИ АЛЛЕРГИЧЕСКИМИ РЕАКЦИЯМИ В АНАМНЕЗЕ

Основной областью применения молекулярной аллергодиагностики в клинической практике стала оценка рисков тяжёлых аллергических реакций. Чёткое понимание спектра сенсибилизации у пациента с анафилаксией в анамнезе, в том числе среди пациентов с пищевой аллергией, может помочь в создании персонализированных

диетических рекомендаций с учётом вероятности развития системных реакций. При этом строгие ограничения будут обоснованы только при выявлении sIgE к соответствующим аллергокомпонентам. В настоящее время известен ряд стабильных аллергокомпонентов, ассоциированных с развитием тяжёлых аллергических реакций и анафилаксии [7]. Известно, что пациенты с аллергией на арахис и сенсибилизацией к аллергокомпонентам Ara h 1, 2, 3, 6 (белки запаса) имеют большую вероятность развития анафилаксии, чем пациенты с сенсибилизацией к лабильному компоненту Ara h 8 (белок PR-10), для которых характерно развитие локальных реакций в виде орального аллергического синдрома (рис. 2) [1].

Определение вероятности развития системных аллергических реакций предполагает обоснованное назначение препаратов экстренной помощи, включая эпинефрин для самостоятельного введения, минимизируя тем самым его нецелесообразное применение [2]. Более того, идентифицируя причинно-значимый аллергокомпонент с помощью молекулярной аллергодиагностики, можно установить, сохраняется ли аллергенность продукта при его термической обработке. Так, овальбумин яичного белка является термолабильным компонентом, и пациенты с аллергией к нему могут употреблять в пищу термически обработанные яйца, в то время как у пациентов с аллергией на овомукоид (термостабильный аллергокомпонент) реакции развиваются при употреблении как сырых, так и термически обработанных яиц [1].

Осуществляя аллергодиагностику, необходимо учитывать также, что определённые компоненты представлены в аллергенных экстрактах в небольшом количестве или обладают низкой стабильностью. К таким молекулам относят некоторые белки-гомологи Bet v 1 пищевых продуктов (PR-10: белок сои Gly m 4, белок фундука Cor a 1), омега-5-глиадин пшеницы Tri a 19, кислый белок латекса Hev b 5. Указанные аллергокомпоненты



Рис. 2. Риск развития тяжёлых аллергических реакций для различных растительных аллергокомпонентов (адаптировано из К. Hoffmann и соавт. [1]).

Примечание. CCD — перекрёстно-реагирующие карбогидратные детерминанты; LTPs — белки-переносчики липидов.

Fig. 2. The risk of developing severe allergic reactions to various plant allergen components (adapted from K. Hoffmann et al. [1]).

Note: CCD — cross-reactive carbohydrate determinants; LTPs — lipid transfer proteins.

имеют принципиальную диагностическую значимость и во многом определяют тактику ведения пациента. Например, выявление slgE к Tri a 19 у детей ассоциировано с риском развития тяжёлых аллергических реакций немедленного типа на пшеницу. Необходимо учитывать, что аллергодиагностика с использованием цельных аллергенов может давать ложноотрицательные результаты, поэтому при обследовании пациента в случае необходимости следует рассмотреть применение молекулярной аллергодиагностики [1, 2].

Таким образом, комплексный персонифицированный подход к пациентам с тяжёлыми аллергическими реакциями в анамнезе и пищевой аллергией является основой индивидуальных элиминационных рекомендаций, исключающих необоснованные ограничительные меры, и обеспечивает целесообразное назначение рецептурных препаратов экстренной помощи для самостоятельного применения.

КОРРЕКТНЫЙ ОТБОР ПАЦИЕНТОВ ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ АЛЛЕРГЕН- СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ИММУНОТЕРАПИИ

Наиболее актуальным с практической точки зрения является вопрос использования методов молекулярной аллергодиагностики с целью корректного отбора пациентов для проведения АСИТ. Согласно международным согласительным документам, а также российским методическим рекомендациям, основополагающим фактором к принятию решения о назначении АСИТ является уверенность в том, что пациенту показана данная терапия, а за развитие у него клинических симптомов отвечают именно предполагаемые аллергены [5, 6, 8]. Эта уверенность достигается, в первую очередь, анализом клинико-анамнестических данных [9]. Назначение АСИТ пациентам с респираторной аллергией показано при соблюдении следующих условий:

- анамнез аллергического ринита средней или тяжёлой степени проявлений в сочетании или без аллергического конъюнктивита и/или анамнез атопической бронхиальной астмы лёгкой и среднетяжёлой степени;
- продолжительность заболевания не менее 2 лет для пациентов с пыльцевой аллергией и не менее 12 мес для пациентов с круглогодичной аллергией;
- чёткая связь обострения заболевания и контакта с причинно-значимым аллергеном (например, сезонные обострения, соответствующие региональному календарю пыления причинно-значимых растений для пыльцевой сенсibilизации);
- потребность в симптоматической терапии в период обострения/контакта с аллергеном.

Подробного и тщательного сбора аллергоанамнеза часто бывает достаточно для определения спектра причинно-значимых аллергенов, однако предполагаемая

сенсibilизация должна быть подтверждена диагностическими тестами. В качестве первичной аллергодиагностики применяются кожное прик-тестирование, а также определение slgE к экстрактам аллергенов в сыворотке крови [8]. В ограниченном исследовании, проведённом на базе клиники Института иммунологии, при отборе пациентов для проведения АСИТ на основе указанных критериев вероятность выявления сенсibilизации к мажорным аллергенам составила 100% [10]. Полученные результаты подтверждают тот факт, что в большинстве клинических случаев такой объём обследования позволяет точно идентифицировать спектр причинно-значимой сенсibilизации, на основании которого может быть выбран корректный лечебный аллерген. Однако существует ряд случаев, когда при обследовании полисенсibilизированного пациента ни анамнестические данные, ни результаты традиционной аллергодиагностики не могут помочь в выявлении клинически значимой/первичной сенсibilизации. В таких ситуациях методы молекулярной аллергодиагностики становятся инструментом, позволяющим определить, какой препарат для АСИТ должен быть назначен пациенту (рис. 3).

Чаще всего описанная клиническая задача встаёт при обследовании пациентов с поллинозом. Во многих регионах России сезоны пыления причинных растений совпадают (например, в конце мая и начале июня на фоне старта сезона палинации злаковых трав заканчивается цветение деревьев; в июле и августе возможно одновременное пыление злаковых и сорных трав, в южных регионах одновременно цветут полынь и амброзия). При развитии у пациента симптомов респираторной аллергии в такие периоды для корректного назначения АСИТ необходимо идентифицировать клинически значимую сенсibilизацию [5].

У многих пациентов, страдающих пыльцевой аллергией, при кожном аллергологическом обследовании возможно проявление полисенсibilизации, когда кожные пробы со всеми экстрактами пыльцевых аллергенов оказываются положительными. В ряде случаев такая картина может быть обусловлена истинной полисенсibilизацией пациента. Однако причиной может служить перекрёстная реактивность разного вида пыльцы за счёт содержания в её экстрактах перекрёстно-реагирующих компонентов, таких как профилины, полкальцины, карбогидратные детерминанты. В описанных клинических ситуациях для решения вопроса о выборе лечебного аллергена возможным представляется использование молекулярной аллергодиагностики с определением slgE к специфичным для того или иного вида пыльцы аллергокомпонентам для идентификации первичной сенсibilизации [3]. Выявление slgE к специфичным аллергенам при соответствующей симптоматике с большей долей вероятности будет свидетельствовать о клинически значимой сенсibilизации (рис. 4). Выявление slgE только к неспецифичным аллергенам (профилинам, полкальцинам) при отсутствии



Рис. 3. Алгоритм аллергодиагностики с целью выбора лечебного аллергена.

Fig. 3. Allergic diagnosis algorithm in order to select therapeutic allergen.

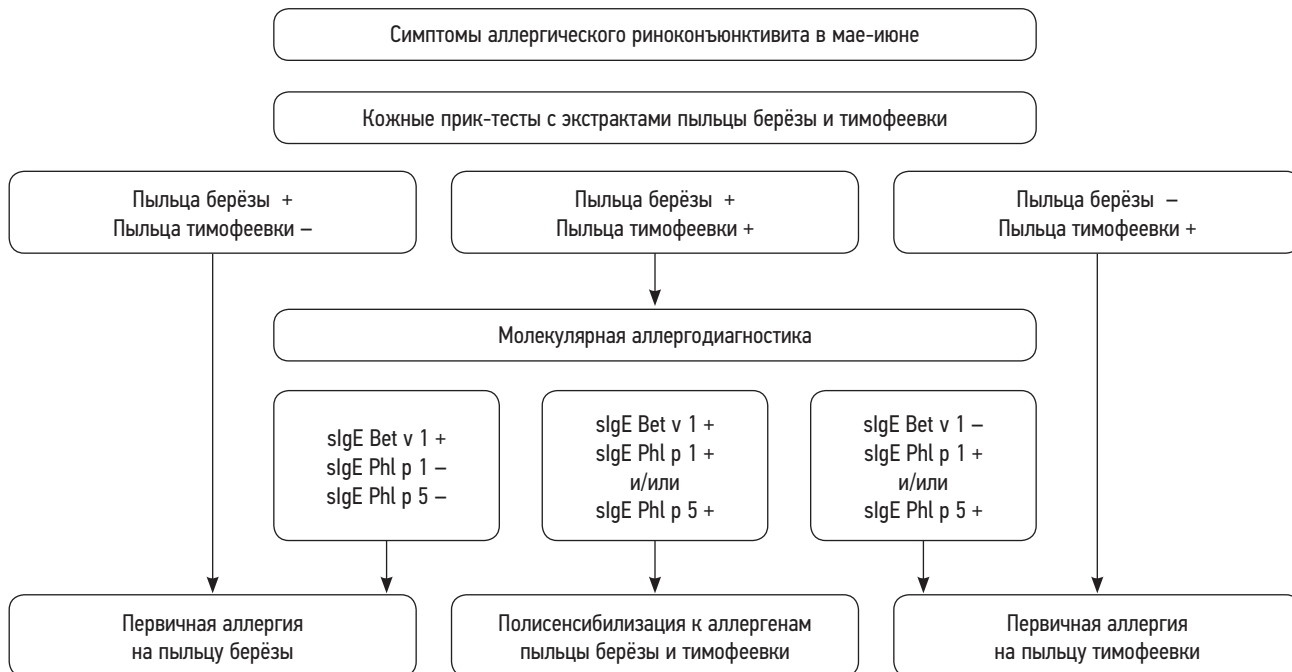


Рис. 4. Применение молекулярной аллергодиагностики для идентификации первичной сенсibilizatsii у пациента с проявлениями сезонной аллергии.

Примечание. Bet v 1 — мажорный аллерген пыльцы берёзы; Phl p 1 — мажорный аллерген пыльцы тимофеевки; Phl p 5 — мажорный аллерген пыльцы тимофеевки; sIgE — специфические IgE-антитела.

Fig. 4. The use of molecular allergy diagnosis to identify primary sensitization in a patient with seasonal allergy symptoms.

Note: Bet v 1 — major allergen of birch pollen; Phl p 1 — major allergen of timothy pollen; Phl p 5 — major allergen of timothy pollen; sIgE — specific IgE antibodies.

сенсibilизации к специфичным аллергенам будет свидетельствовать о перекрёстной сенсibilизации.

Всё вышесказанное справедливо для традиционной АСИТ, проводимой натуральными экстрактами аллергенов. Разработка и внедрение рекомбинантных лечебных аллергенов, в свою очередь, не может существовать без молекулярной аллeргодиагностики, так как АСИТ рекомбинантными аллeргeнами предполагает селективное введение генно-инженерного причинно-значимого аллeргокомпонента [11]. Первое плацебоконтролируемое исследование препарата для подкожной АСИТ на основе рекомбинантных аллeргeнов тимофеевки Phl p 1, Phl p 2, Phl p 5a, Phl p 5b и Phl p 6 показало эффективность препарата по сравнению с плацебо, однако в дальнейших исследованиях препарата полученные результаты не были воспроизведены, в связи с чем исследование данной аллeрговакцины было остановлено [12].

В исследовании G. Pauli и соавт. [13], изучавших эффективность АСИТ рекомбинантным аллeргeном Bet v 1 у пациентов с аллeргией на пыльцу берёзы, было отмечено, что пациенты, сенсibilизированные к Bet v 1, имели хороший ответ на лечение рекомбинантным Bet v 1, в отличие от пациентов, не имевших сенсibilизацию к Bet v 1. Таким образом, несмотря на то, что исследования по данному направлению ведутся более 20 лет, в настоящее время не зарегистрировано ни одной рекомбинантной аллeрговакцины для клинического применения [14]. Производство и внедрение данного вида препаратов осложняется не только недостаточностью клинического эффекта в проведённых исследованиях, но и экономическими причинами. В отличие от препаратов на основе натуральных экстрактов, которые могут различаться в зависимости от пути введения, биологической активности и содержания мажорных аллeргeнов, создание рекомбинантной вакцины требует также отдельного изучения каждой молекулы или комбинации молекул для каждого аллeргенного источника [14].

При проведении молекулярной аллeргодиагностики следует учитывать и тот факт, что номенклатура причинно-значимых аллeргeнов в настоящее время продолжает пополняться. Так, мажорный аллeрген клещей домашней пыли Der p 23, имеющий принципиальную клиническую значимость, был идентифицирован только в 2012 г. [15]. Данный фактор может способствовать получению ложноотрицательного результата при преждевременном использовании молекулярного метода на первой ступени аллeргодиагностики. Кроме того, ложноотрицательные результаты могут быть получены при использовании мультиплексных систем для молекулярной аллeргодиагностики. Несмотря на широкий диагностический диапазон аллeргодиагностики, данный метод имеет более низкую чувствительность по сравнению с определением IgE к экстрактам и отдельным молекулам методом ImmunoCAP, который в настоящее время остаётся золотым стандартом аллeргодиагностики [1].

Возможности молекулярной аллeргодиагностики с целью корректного отбора пациентов для проведения АСИТ продемонстрированы на примере следующих клинических случаев.

Клинический пример 1

Пациент А., 27 лет, обратился в клинику в декабре 2022 г. с жалобами на заложенность носа, чихание, слизистое отделяемое из носа, зуд век и слезотечение ежегодно в мае-июне. Настоящие симптомы отмечает в течение последних 10 лет. Самостоятельно принимал антигистаминные препараты второго поколения, использовал интраназальные глюкокортикоиды с положительным эффектом. В течение последних 2 лет отмечает тенденцию к усилению интенсивности симптомов, снижение эффективности проводимой симптоматической терапии.

На основании клинико-anamnestических данных выставлен диагноз: «Аллергический ринит, персистирующая форма, средней степени тяжести, ремиссия. Аллергический конъюнктивит, персистирующая форма, средней степени тяжести, ремиссия. Сенсibilизация к аллeргeнам из пыльцы деревьев, злаковых трав (клинически)».

Пациенту проведено кожное прик-тестирование, по результатам которого подтверждена сенсibilизация к аллeргeнам из пыльцы деревьев и злаковых трав (береза+++; ольха++, орешник++, тимофеевка++++; овсяница++, ежа++).

Учитывая нечёткий сезон появления симптомов у пациента (май-июнь), характерный для цветения как деревьев, так и злаковых трав, а также выявленную полисенсibilизацию по результатам кожных проб, в целях идентификации первичной сенсibilизации и корректного выбора лечебного аллeргeна пациенту проведено исследование уровня IgE к специфичным аллeргокомпонентам пыльцы берёзы (Bet v 1) и тимофеевки (Phl p 1, Phl p 5). В результате проведённого исследования выявлена сенсibilизация ко всем исследуемым аллeргокомпонентам (rBet v 1 — 19,1 kUA/l, 4-й класс реакции; rPhl p 1 — 15,3 kUA/l, 3-й класс реакции; rPhl p 5 — 20,2 kUA/l, 4-й класс реакции), что указывает на наличие первичной (истинной) причинно-значимой сенсibilизации как к аллeргeнам пыльцы деревьев, так и аллeргeнам пыльцы злаковых трав. В связи с этим пациенту назначена сочетанная предсезонно-сезонная АСИТ сублингвальными аллeргeнами из пыльцы берёзы (январь-май — Сталораль «Аллeрген пыльцы берёзы») и пыльцы луговых трав (середина марта-середина июня — Оралейр).

Клинический пример 2

Пациент В., 7 лет, обратился в клинику (в сопровождении родителей) в июне 2019 г. с жалобами на заложенность носа, чихание, зуд век и слезотечение, отмечаемыми ежегодно в мае с трёхлетнего возраста. Наблюдалась тенденция к утяжелению проявлений, в мае 2019 г. впервые отметил эпизоды приступообразного сухого кашля. Педиатром по месту жительства назначались антигистаминные

препараты второго поколения, деконгестанты с кратковременным эффектом.

На момент объективного осмотра носовое дыхание свободное, покраснение глаз отсутствует, дыхание над всеми полями аускультации везикулярное, хрипов нет. Пациенту проведено кожное прик-тестирование, выявлена сенсibilизация к аллергенам из пыльцы деревьев, злаковых трав (береза+++, орешник +++++, ольха++++, тимофеевка++++, овсяница++++). Родители предоставили данные ранее проведенного исследования на уровень IgE к мажорным аллергенам пыльцы берёзы и тимофеевки.

По результатам молекулярной алергодиагностики выявлена сенсibilизация как к мажорному аллергену берёзы Bet v 1 (12,1 kUA/l — 3-й класс реакции), так и к мажорным аллергенам тимофеевки Phl p 1/Phl p 5b (4,41 kUA/l — 3-й класс реакции). Несмотря на выявленную сенсibilизацию к мажорным аллергенам берёзы и тимофеевки, учитывая анамнестические данные, указывающие на обострение только в сезон пыления деревьев, и данные объективного осмотра, проводимого в сезон активного пыления злаковых трав, принято решение о проведении АСИТ только аллергенами пыльцы деревьев (Сталораль «Аллерген пыльцы берёзы»). К настоящему времени пациенту проведено три курса сублингвальной АСИТ данным препаратом с отличным эффектом: появления симптомов в июне-июле не отмечено.

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ МОЛЕКУЛЯРНОЙ АЛЕРГОДИАГНОСТИКИ ПРИ АЛЛЕРГЕНСПЕЦИФИЧЕСКОЙ ИММУНОТЕРАПИИ

Наряду с теми возможностями, которые уже стали доступными благодаря внедрению методов молекулярной алергодиагностики в клиническую практику, остаётся ряд перспективных направлений, требующих дальнейшего изучения. Одним из них является оптимизация процесса производства и стандартизации лечебных аллергенов. В настоящее время все препараты, используемые для АСИТ, должны иметь маркировку об их биологической активности [6]. Учитывая тот факт, что большая часть пациентов, имеющих аллергию к тому или иному аллергенному источнику, сенсibilизирована к мажорным аллергенам, предполагается, что маркировка препаратов по их содержанию может оптимизировать процесс выбора эффективной и безопасной дозы аллергена [16].

Другой проблемой, которая может быть решена с использованием молекулярной алергодиагностики, является прогнозирование риска развития системных реакций на фоне проведения АСИТ. Наиболее изученной в данной контексте моделью является лечение аллергии на пыльцу луговых трав. Была показана

корреляция между увеличением риска развития как местных, так и системных реакций при проведении подкожной АСИТ аллергенами из пыльцы луговых трав с числом молекул, к которым пациент сенсibilизирован ($Phl p 1+5+12 > Phl p 1+5 > Phl p 1/5$), однако требуется дальнейшее изучение данной проблемы, в том числе при проведении АСИТ другими аллергенами [17].

Обсуждается также возможность использования данных молекулярной алергодиагностики для прогнозирования и оценки эффективности АСИТ [18]. В настоящее время широко предоставляемые с этой целью коммерческие услуги, основанные на определении сенсibilизации к мажорным аллергенам, имеют лишь вероятностный характер. Следует подчеркнуть, что моносенсibilизация к минорным аллергенам остаётся, скорее, казуистичной клинической ситуацией, в то время как сенсibilизация к мажорным аллергенам, а также сочетанная сенсibilизация как к мажорным, так и минорным аллергенам превалирует в популяции, что следует из определения данных понятий [1]. Широкое использование дорогостоящих молекулярных методов диагностики перед назначением АСИТ в настоящее время является необоснованным и нецелесообразным, в то время как основная роль должна отводиться традиционным методам алергодиагностики с экстрактами. Нецелесообразным является и использование данных об изменении уровня IgE к причинному алергокомпоненту для принятия решения о прекращении или продолжении АСИТ. Эффект АСИТ реализуется за счёт сложных механизмов, включающих не только гуморальное звено иммунного ответа, но и множественные межклеточные взаимодействия, что в настоящее время невозможно оценить в рутинной практике [19]. Решение о продолжении или прекращении АСИТ может быть принято только на основании наличия или отсутствия клинического эффекта, что в свою очередь должно регулярно оцениваться на основании субъективных данных пациента, с помощью объективных методов обследования (физикальный осмотр, спирометрия и т.д.) и с учётом потребности в медикаментах.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Молекулярная алергодиагностика представляет собой важный инструмент в руках врача-аллерголога, который играет значимую роль не только в актуальных научных исследованиях, но и в каждодневной клинической работе. Однако избыточное и нецелесообразное использование в рутинной практике такого сложного в интерпретации метода может приводить к принятию неверных решений, в то время как его рациональное применение, напротив, отвечает на непростые диагностические вопросы, а также обеспечивает персонализированный подход к терапии пациента. Говоря об отборе пациентов для проведения АСИТ, согласно позиционным документам международных и отечественных профессиональных сообществ, молекулярная алергодиагностика рассматривается методом алергодиагностики третьей линии, который применяется

после традиционных диагностических методов с экстрактами с учётом клинических проявлений/анамнестических данных, что подчёркивает необходимость осознанного назначения данного ресурсоёмкого исследования.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Исследование и подготовка публикации проведены при поддержке компании Stallergenes Greer.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с проведением исследования и публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределён следующим образом: Д.О. Тимошенко, К.С. Павлова — поиск и анализ литературных источников, написание текста статьи и подготовка к публикации; О.М. Курбачёва, Н.И. Ильина — анализ литературных данных, редактирование рукописи.

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие пациентов и их законных представителей на публикацию медицинских данных в Российском аллергологическом журнале.

ADDITIONAL INFORMATION

Funding source. This study was supported by Stallergenes Greer.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Authors' contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work. D.O. Timoshenko, K.S. Pavlova — search and analysis of literary sources, writing the text and preparation for publication; O.M. Kurbacheva, N.I. Ilyina — analysis of literary sources and editing an article.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients and their legal representatives for publication of relevant medical information within the manuscript in Russian Journal of Allergy.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Hoffmann-Sommergruber K., de las Vecillas L., Hilger C., et al. Molecular allergology user's guide 2.0. EAACI, 2022. Режим доступа: https://hub.eaaci.org/resources_guidelines/molecular-allergology-users-guide-2-0/. Дата обращения: 15.08.2022.
- Ansotegui I., Melioli G., Canonica G., et al. A WAO-ARIA-GA2LEN consensus document on molecular-based allergy diagnosis (PAMD@): Update 2020 // *World Allergy Org J.* 2020. Vol. 13, N 2. P. 100091. doi: 10.1016/j.waojou.2019.100091
- Barber D., Diaz-Perales A., Escribese M., et al. Molecular allergology and its impact in specific allergy diagnosis and therapy // *Allergy.* 2021. Vol. 76, N 12. P. 3642–3658. doi: 10.1111/all.14969
- Pomés A., Davies J., Gadermaier G., et al. WHO/IUIS Allergen Nomenclature: providing a common language // *Mol Immunol.* 2018. Vol. 100. P. 3–13. doi: 10.1016/J.MOLIMM.2018.03.003
- Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов. Федеральные клинические рекомендации по проведению аллерген-специфической иммунотерапии. Москва, 2013. 13 с.
- Alvaro-Lozano M., Akdis C., Akdis M., et al. EAACI Allergen immunotherapy user's guide // *Pediatr Allergy Immunol.* 2020. Vol. 31, Suppl. 25. P. 1–101. doi: 10.1111/pai.13189
- Luengo O., Cardona V. Component resolved diagnosis: when should it be used? // *Clin Transl Allergy.* 2014. N 4. P. 28. doi: 10.1186/2045-7022-4-28
- Allergen Immunotherapy Guidelines. Part 2: Recommendations. Translating knowledge into clinical practice. EAACI, 2017. Режим доступа: https://allergy.net/uploads/ck/Part_II_-_AIT_Guidelines_-_web_edition.pdf. Дата обращения: 15.08.2022.
- Гущин И.С., Курбачева О.М. Аллергия и аллерген-специфическая иммунотерапия. Москва: Фармус Принт Медиа, 2010. 228 с.
- Козулина И.Е., Павлова К.С., Курбачева О.М. Клиническая эффективность подкожной и сублингвальной аллерген-специфической иммунотерапии аллергического ринита и конъюнктивита // *Российский аллергологический журнал.* 2016. Т. 13, № 6. С. 63–69. doi:10.36691/RJA389
- Ferreira F., Briza P., Infuhr D., et al. Modified recombinant allergens for safer immunotherapy // *Inflamm Allergy Drug Targets.* 2006. Vol. 5, N 1. P. 5–14. doi: 10.2174/187152806775269295
- Jutel M., Jaeger L., Suck R., et al. Allergen-specific immunotherapy with recombinant grass pollen allergens // *J Allergy Clin Immunol.* 2005. Vol. 116, N 3. P. 608–613. doi: 10.1016/J.JACI.2005.06.004
- Pauli G., Larsen T., Rak S., et al. Efficacy of recombinant birch pollen vaccine for the treatment of birch-allergic rhinoconjunctivitis // *J Allergy Clin Immunol.* 2008. Vol. 122, N 5. P. 951–960. doi: 10.1016/J.JACI.2008.09.017
- Cromwell O., Häfner D., Nandy A. Recombinant allergens for specific immunotherapy // *J Allergy Clin Immunol.* 2011. Vol. 127, N 4. P. 865–872. doi: 10.1016/J.JACI.2011.01.047
- Weghofer M., Grote M., Resch Y., et al. Identification of Der p 23, a peritrophin-like protein, as a new major dermatophagoides pteronyssinus allergen associated with the peritrophic matrix of mite fecal pellets // *J Immunol.* 2013. Vol. 190, N 7. P. 3059–3067. doi: 10.4049/JIMMUNOL.1202288
- Bonertz A., Mahler V., Vieths S. New guidance on the regulation of allergen products: key aspects and outcomes // *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2020. Vol. 20, N 6. P. 624–630. doi: 10.1097/ACI.0000000000000687
- Sastre J., Rodríguez F., Campo P., et al. Adverse reactions to immunotherapy are associated with different patterns of sensitization to grass allergens // *Allergy.* 2015. Vol. 70, N 5. P. 598–600. doi: 10.1111/ALL.12575
- Valenta R., Twaroch T., Swoboda I. Component-resolved diagnosis to optimize allergen-specific immunotherapy in the mediterranean area // *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2007. Vol. 17, Suppl. 1. P. 88–92.
- Shamji M., Kappen J., Akdis M., et al. Biomarkers for monitoring clinical efficacy of allergen immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis and allergic asthma: an EAACI Position Paper // *Allergy.* 2017. Vol. 72, N 8. P. 1156–1173. doi:10.1111/ALL.13138

REFERENCES

- Hoffmann-Sommergruber K, de las Vecillas L, Hilger C, et al. Molecular allergology user's guide 2.0. EAACI; 2022. Available from: https://hub.eaaci.org/resources_guidelines/molecular-allergology-users-guide-2-0/. Accessed: 15.08.2022.
- Ansotegui I, Melioli G, Canonica G, et al. A WAO-ARIA-GA2LEN consensus document on molecular-based allergy diagnosis (PAMD@): Update 2020. *World Allergy Org J*. 2020;13(2):100091. doi: 10.1016/j.waojou.2019.100091
- Barber D, Diaz-Perales A, Escribese M, et al. Molecular allergology and its impact in specific allergy diagnosis and therapy. *Allergy*. 2021;76(12):3642–3658. doi: 10.1111/all.14969
- Poméas A, Davies J, Gadermaier G, et al. WHO/IUIS Allergen Nomenclature: providing a common language. *Mol Immunol*. 2018;100:3–13. doi: 10.1016/J.MOLIMM.2018.03.003
- Russian Association of Allergists and Clinical Immunologists. Federal clinical guidelines for allergen-specific immunotherapy. Moscow; 2013. 13 p. (In Russ.)
- Alvaro-Lozano M, Akdis C, Akdis M, et al. EAACI Allergen immunotherapy user's guide. *Pediatr Allergy Immunol*. 2020;31(S25): 1–101. doi: 10.1111/pai.13189
- Luengo O, Cardona V. Component resolved diagnosis: when should it be used? *Clin Transl Allergy*. 2014;(4):28. doi: 10.1186/2045-7022-4-28
- Allergen Immunotherapy Guidelines. Part 2: Recommendations. Translating knowledge into clinical practice. EAACI; 2017. Available from: https://allergy.net/uploads/ck/Part_II_-_AIT_Guidelines_-_web_edition.pdf. Accessed: 15.08.2022.
- Gushchin IS, Kurbacheva OM. Allergy and allergen-specific immunotherapy. Moscow: Farmus Print Media; 2010. 228 p. (In Russ.)
- Kozulina IE, Pavlova KS, Kurbacheva OM. Clinical efficacy of subcutaneous and sublingual allergen-specific immunotherapy of allergic rhinitis and conjunctivitis. *Russian Journal of Allergy*. 2016;13(6):63–69. doi: 10.36691/RJA389
- Ferreira F, Briza P, Infuhr D, et al. Modified recombinant allergens for safer immunotherapy. *Inflamm Allergy Drug Targets*. 2006;5(1):5–14. doi: 10.2174/187152806775269295
- Jutel M, Jaeger L, Suck R, et al. Allergen-specific immunotherapy with recombinant grass pollen allergens. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;116(3):608–613. doi: 10.1016/J.JACI.2005.06.004
- Pauli G, Larsen T, Rak S, et al. Efficacy of recombinant birch pollen vaccine for the treatment of birch-allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122(5):951–960. doi: 10.1016/J.JACI.2008.09.017
- Cromwell O, Häfner D, Nandy A. Recombinant allergens for specific immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(4): 865–872. doi: 10.1016/J.JACI.2011.01.047
- Weghofer M, Grote M, Resch Y, et al. Identification of Der p 23, a peritrophin-like protein, as a new major dermatophagoides pteronyssinus allergen associated with the peritrophic matrix of mite fecal pellets. *J Immunol*. 2013;190(7):3059–3067. doi: 10.4049/JIMMUNOL.1202288
- Bonertz A, Mahler V, Vieths S. New guidance on the regulation of allergen products: key aspects and outcomes. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2020;20(6):624–630. doi: 10.1097/ACI.0000000000000687
- Sastre J, Rodríguez F, Campo P, et al. Adverse reactions to immunotherapy are associated with different patterns of sensitization to grass allergens. *Allergy*. 2015;70(5):598–600. doi: 10.1111/ALL.12575
- Valenta R, Twaroch T, Swoboda I. Component-resolved diagnosis to optimize allergen-specific immunotherapy in the mediterranean area. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2007;17(Suppl 1):88–92.
- Shamji M, Kappen J, Akdis M, et al. Biomarkers for monitoring clinical efficacy of allergen immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis and allergic asthma: an EAACI Position Paper. *Allergy*. 2017;72(8):1156–1173. doi:10.1111/ALL.13138

ОБ АВТОРАХ

* Тимошенко Дарья Олеговна;

адрес: Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, д. 24;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7585-1390>;
eLibrary SPIN: 2714-0906; e-mail: d.o.timoshenko@gmail.com

Павлова Ксения Сергеевна, к.м.н.;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4164-4094>;
eLibrary SPIN: 7593-0838; e-mail: ksenimedical@gmail.com

Курбачёва Оксана Михайловна, д.м.н., профессор;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3250-0694>;
eLibrary SPIN: 5698-6436; e-mail: kurbacheva@gmail.com

Ильина Наталья Ивановна, д.м.н., профессор;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3556-969X>;
eLibrary SPIN: 6715-5650; e-mail: instimmun@yandex.ru

AUTHORS' INFO

* Daria O. Timoshenko, MD;

address: 24 Kashirskoe shosse, Moscow, 115522, Russia;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7585-1390>;
eLibrary SPIN: 2714-0906; e-mail: d.o.timoshenko@gmail.com

Ksenia S. Pavlova, MD, Cand. Sci. (Med.);

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4164-4094>;
eLibrary SPIN: 7593-0838; e-mail: ksenimedical@gmail.com

Oksana M. Kurbacheva, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3250-0694>;
eLibrary SPIN: 5698-6436; e-mail: kurbacheva@gmail.com

Natalia I. Ilina, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3556-969X>;
eLibrary SPIN: 6715-5650; e-mail: instimmun@yandex.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author