

УДК 616-035.1

https://doi.org/10.33619/2414-2948/106/20

ОПЫТ МОЛЕКУЛЯРНОЙ АЛЛЕРГОДИАГНОСТИКИ В КЫРГЫЗСТАНЕ

- ©*Тураатбекова К. Т.*, ORCID: 0009-0008-0596-5967, Национальный центр охраны материнства и детства, г. Бишкек, Кыргызстан, *kelli.kg@mail.ru*
- ©*Сулайманов Ш. А.*, ORCID: 0000-0002-0980-0501, SPIN-код: 4905-2140, д-р мед. наук, Национальный центр охраны материнства и детства, г. Бишкек, Кыргызстан, *sh.sulaimanov.omokb@gmail.com*
- ©*Ашералиев М. Е.*, SPIN-код: 7775-6010, д-р мед. наук, Национальный центр охраны материнства и детства, г. Бишкек, Кыргызстан, *masheraliev@mail.ru*
- ©*Муратова Ж. К.*, SPIN-код: 7469-1154, канд. мед. наук, Кыргызская государственная медицинская академия им. И. К. Ахунбаева, г. Бишкек, Кыргызстан

EXPERIENCE OF MOLECULAR ALLERGY DIAGNOSIS IN KYRGYZSTAN

- ©*Turatbekova K.*, ORCID: 0009-0008-0596-5967, National Center for Maternal and Child Protection, Bishkek, Kyrgyzstan, *kelli.kg@mail.ru*
- ©*Sulaimanov Sh.*, ORCID: 0000-0002-0980-0501, SPIN-code: 4905-2140, Dr. habil., National Center for Maternal and Child Health, Bishkek, Kyrgyzstan, *sh.sulaimanov.omokb@gmail.com*
- ©*Asheraliev M.*, SPIN-code: 7775-6010, Dr. habil., National Center for Maternal and Child Health, Bishkek, Kyrgyzstan, *masheraliev@mail.ru*
- ©*Muratova Zh.*, SPIN-code: 7469-1154, M.D., Kyrgyz State Medical Academy named after I.K. Akhunbaev, Bishkek, Kyrgyzstan

Аннотация. Изучен спектр аллергенной сенсибилизации детей КР с помощью современного молекулярного аллергологического теста — ALEX. Исследование проводилось у 45 пациентов, обратившихся за медицинской помощью. По результатам полученных данных можно сделать вывод, что молекулярная диагностика позволяет с высокой точностью различать истинную и перекрестную реактивность, что имеет значительное клиническое значение для адекватной диагностики широкого спектра сенсибилизации к аллергенам и обоснованного выбора патогенетической терапии.

Abstract. Spectrum of allergenic sensitization in children of the Kyrgyz Republic using a modern molecular allergy test — ALEX. The study was conducted on 45 patients seeking medical help. Based on the results of the data obtained, we can conclude that molecular diagnostics make it possible to distinguish with high accuracy between true and cross-reactivity, which has significant clinical significance for adequate diagnosis of a wide range of sensitization to allergens and an informed choice of pathogenetic therapy.

Ключевые слова: аллергические заболевания, дети, аллергодиагностика, полисенсибилизация, молекулярная диагностика, АСИТ.

Keywords: allergic diseases, children, allergy diagnostics, polysensitization, molecular diagnostics, ASIT.

Аллергические заболевания (АЗ) верифицируются у 10–30% населения планеты [7].



Эпидемиологическими исследованиями по программе ISAAC (International Study of Asthma and Allergy in Childhood/Международному исследованию астмы и аллергии в детском возрасте) показано, что распространенность симптомов бронхиальной астмы (БА) и аллергического ринита (АР) у детей в Кыргызской Республике (КР), соответственно, составляют 4,37% и 31,8% [2, 5].

Полученные в 2001 г данные нуждаются в обновлении в течение 2024-2025 годов [5].

Национальный центр охраны материнства и детства зарегистрирован в Окленде (Новая Зеландия) как центр ISAAC для городов Бишкек, Ош, Каракол и Нарын.

С учетом данных приведенных выше крайне актуальны их ранняя диагностика и профилактика. Сегодня аллергологическая диагностика располагает широким спектром эффективных инструментов, позволяющих максимально персонализировать диагноз и спрогнозировать эффективность проводимого лечения [1, 4].

В патогенезе аллергических реакций принимают участие многие клетки, в том числе иммуноглобулины класса E (IgE), которые отвечают за немедленный тип аллергии и верифицируются при применении различных диагностических алгоритмов [4].

В связи с гиподиагностикой, недоступностью аллергологической помощи и неадекватностью проводимой терапии детей с АЗ, на передовую позицию выходят коморбидные состояния, связанные с поражением нескольких органов и систем и полисенсibilизацией к аллергенам [3, 6].

Современная диагностика АЗ требует использования адекватной и тщательной методологии, основанной на демонстрации соответствия между данными аллергологического анамнеза болезни и документированной сенсibilизацией. Ведение пациентов с полисенсibilизацией должно быть основано на тщательном обследовании с использованием возможностей молекулярной аллергодиагностики. Мультиплексные системы, наиболее прорывной метод на сегодня, дает полное представление о профиле сенсibilизации, которая является ключевым аспектом при диагностике АЗ [1, 3, 6].

Автоматические методы исследований предпочтительнее в связи с отсутствием риска персональных ошибок и абсолютной стандартизацией всех параметров технологии. В идеальной методике должна быть исключена вероятность перекрестной реактивности с иммуноглобулинами других классов. Калибровка системы должна соответствовать «золотому стандарту» общего IgE (IgE референс-стандарт 75/502). Согласно требованию ВОЗ, 1 kU/l соответствует 2,4 нг/мл IgE. Особое значение в диагностике аллергии *in vivo* и *in vitro* имеет и стандартизация аллергенов в соответствии с позиционным документом, разработанным Международным комитетом по стандартизации аллергенов и кожных тестов (впервые принят на Конгрессе Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии (ЕААСI) в 1992 г.), которая относится к международным стандартам ВОЗ. Характеристика аллергенной активности препаратов выражается в международных единицах (International Units, IU) [1, 3, 6].

В практическом здравоохранении нашла применение компонентная диагностика (Component resolved diagnostic), или молекулярная аллергодиагностика (МА) — подход, используемый для картирования аллергенной сенсibilизации пациента на молекулярном уровне, с применением очищенных натуральных или рекомбинантных аллергенных молекул вместо экстрактов аллергенов.

На сегодняшний день более 600 аллергенных молекул для выявления специфических sIgE *in vitro* доступны для рутинного использования (Таблица 1).

Таблица 1

ВОЗМОЖНОСТИ МОЛЕКУЛЯРНОЙ АЛЛЕРГОДИАГНОСТИКИ

Преимущества МА

Получение общей информации о сенсibiliзирующем профиле.

Дифференцирование доминирующей сенсibiliзации к мажорным компонентам и клинически незначимых реакций на минорные компоненты, дающих ложноположительные результаты при проведении кожного тестирования.

Оценка, в отдельных случаях, риска развития острых системных реакций вместо слабых и местных при пищевой аллергии, что уменьшает необоснованное волнение пациента и необходимость проведения пищевых провокационных тестов.

Выявление пациентов и причинных аллергенов для прогнозирования целесообразности и эффективности проведения аллерген-специфической иммунотерапии (АСИТ) (в случае некорректно проведенного лечения есть опасения, что АСИТ с аллергенными компонентами, к которым пациент не чувствителен, может вызвать развитие новой сенсibiliзации (неосенсибилизации) и привести к ухудшению симптомов).

Мониторинг изменения сенсibiliзации и развития толерантности после проведения АСИТ.

Для единичных и множественных тестов МА доступны разные платформы. Мультиплексный подход в виде одновременного множественного исследования позволяет охарактеризовать IgE-ответ на широкий спектр заранее отобранных компонентов аллергенов независимо от данных истории болезни. Мультиплексный подход в диагностике аллергии основан на использовании аллергенов в фиксированной панели. При формировании подобных комплексных решений для диагностики используются не только нативные (очищенные) аллергенные молекулы, но и рекомбинантные - полученные методом генной инженерии.

Одним из первых был разработан и описан микрочип (Immuno Solid-Phase Allergen Chip, ISAC) в 2002 г. В настоящий момент он является наиболее широко распространенным мультиплексным исследованием в клинической практике. Были также разработаны и описаны другие платформы: MeDALL и Microtest [1, 3, 6].

Альтернативой ISAC представляется микрочип Allergy explorer (ALEX), который представлен в качестве инновационного набора алергокомпонентов для исследования расширенного IgE-профиля. ALEX — это новое поколение тестов в диагностике (in vitro) аллергических реакций 1 типа. ALEX доступен для обследования пациентов в странах Европы. Он стал доступным и в Кыргызской Республике с апреля месяца 2024 г.

Таблица 2

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА Allergy explorer

- Полная панель аллергенов, индивидуально оптимизирована
- Количественный анализ отдельных аллергенов
- Высокая чувствительность и специфичность метода
- Мультикомпонентный анализ с составлением панели в зависимости от потребностей пациента
- Интегрированный CCD ингибитор
- Нет необходимости проводить дополнительные анализы на аллергены

Тест ALEX разработан на основе уникальных нанотехнологий. Каждый аллерген (экстракт) может быть подобран в индивидуальном порядке. Он оснащен гибким программным обеспечением, что позволяет анализировать индивидуальные панели аллергенов в соответствии клиническим потребностям — технология мультиплекс (по требованию).

Результаты теста позволяют определиться с направлением АСИТ, разработать рекомендации по диете и элиминационные мероприятия.

Ниже приводим предварительные результаты научного анализа материалов, собранных по уникальному методу аллергодиагностики — ALEX-2 (Allergy Explorer2). Его отличительной особенностью является наиболее широкий спектр (295) аллергокомпонентов, доступных для диагностики при одновременном определении общего IgE в рамках одного теста. Такой диагностический спектр позволит охватить более чем 99% всех диагностических потребностей [6].

Цель исследования — анализ влияния компонентной аллергодиагностики на эффективность назначения аллерген-специфической иммунотерапии, а также определение преимуществ и ограничений компонентной диагностики аллергии и аллерген-специфической иммунотерапии.

Материал и методы

Исследование проведено у 45 детей в Аллергоцентре «Сезим» в г. Бишкек, куда дети обращались с клиническими проявлениями сезонного аллергического ринита, конъюнктивита и бронхиальной астмы (БА). Возраст детей колебался от 3 до 14 лет. Длительность заболевания варьировал от 1 до 7 лет. По результатам твердофазного иммуноферментного анализа на аллергочипе ALEX-2 (Allergy Explorer2) Macro-Array Diagnostics GmbH (Австрия) на основе нанотехнологий, у данных пациентов верифицировалась поливалентная сенсibilизация и по результатам молекулярной аллергодиагностики установлены мажорные аллергены. Пациенты нередко сообщали о перекрестных аллергических реакциях, таких как оральная аллергический синдром.

Предварительные результаты компонентной аллергодиагностики позволили с убедительной точностью определить истинные и кросс-реактивные аллергические сенсibilизации, что облегчило выбор аллергена для эффективного назначения АСИТ.

Клинический случай. Пациент Н., 4 года. Родители обратились на прием к врачу с жалобами на возникающие круглый год заложенность носа, чихание, зуд в носу, покраснение глаз, ринорею. Указанные симптомы присутствовали в течении одного года. Ребенок наблюдался у педиатра, назначались антигистаминные препараты без заметного положительного эффекта. Последние 2 месяца ребенка начали беспокоит кашель в ночное время суток, усиливающийся во время физической нагрузки. Мать отметила, что у ребенка был отек глаз на прием арахиса.

В июле 2024 г. проведена аллергодиагностика с помощью твердофазного иммуноферментного анализа на аллергочипе ALEX-2 (Allergy Explorer 2) Macro-Array Diagnostics GmbH, что выявила поливалентную сенсibilизацию у данного ребенка (Таблица 3, 4, 5).

Таблица 3

СТРУКТУРА АЛЛЕРГЕННОЙ СЕНСIBILИЗАЦИИ РЕБЕНКА Н., 4 г.

<i>Аллергены</i>	<i>Аллергокомпоненты</i>	<i>Результаты, kUA/L</i>
Тимофеевка луговая	Phl p 12, Profilin	32,60
Берёза повислая	Bet v 2, Profilin	9,85
Дыня	Cuc m 2 Profilin	43,70
Латекс	Hev b 8 Profilin	7,11
Пролесник однолетний	Mer a 1 Profilin	38,06
Финиковая пальма	Pho d 2 Profilin	46,15

Отметим, что профилины — белки, которые присутствуют во всех эукариотических клетках и ответственны за перекрестную реактивность между растительной пыльцой, фруктами, овощами и латексом. При этом, сенсibilизация к профилину может вызвать симптомы со стороны органов дыхания, желудочно-кишечного тракта (синдром оральной аллергии).

Таблица 4

СТРУКТУРА АЛЛЕРГЕННОЙ СЕНСIBILИЗАЦИИ У РЕБЕНКА Н., 4 г.

<i>Аллергены</i>	<i>Аллергокомпоненты</i>	<i>Результаты, kUA/L</i>
Арахис	Ara h 9 nsLTP	12,73
Виноград	Vit v 1 nsLTP	0,54
Грецкий орех	Jug r 3 nsLTP	0,38
Конопля	Can s 3 nsLTP	6,64
Кукуруза	Zea m 14 nsLTP	18,57
Персик	Pru p 3 nsLTP	9,18
Платан кленолистный	Pla a 3 nsLTP	5,21
Полынь	Art v 3 nsLTP	24,70
Сельдерей	Api g 2 nsLTP	6,81
	Api g 6 nsLTP	4,33
Фундук	Cor a 8 nsLTP	21,86
Яблоко	Mal d 3 nsLTP	12,62

Как видно из Таблицы 4, аллергокомпонент nsLTP демонстрирует высокую степень перекрестной реактивности в пределах одного семейства растений (например, косточковые, розоцветные). nsLTP являются наиболее распространенными растительными аллергенами в Южной Европе. Клинические реакции могут быть системными и тяжелыми, особенно если они не связаны с березовым поллинозом. Pru p 3, главный аллерген персика, играет роль прекурсора в сенсibilизации к другим nsLTP. Соответствующие nsLTP, содержащие растительные продукты, относятся не только к семейству Розовых (включая косточковые и семечковые плоды), но также к группе орехов и бобовых, а также к злакам, таким как пшеница, кукуруза и рис. nsLTP устойчивы к термообработке.

Таблица 5

СТРУКТУРА АЛЛЕРГЕННОЙ СЕНСIBILИЗАЦИИ У РЕБЕНКА Н., 4 г.

<i>Аллергены</i>	<i>Аллергокомпоненты</i>	<i>Результаты, kUA/L</i>
Американский клещ домашней пыли	Der f 2 NPC2 Family	46,96
Европейский клещ домашней пыли	Der p 2 NPC2 Family	≥ 50,00

Свойство аллергена NPC2 способствует на ограниченную степень перекрестной реактивности. Белки семейства NPC2 присутствуют в клещах домашней пыли. Часто отмечается перекрестная реактивность между антигенами Der f 2 и Der p 2. Аллергены NPC2 клещей хранения проявляют лишь ограниченную степень перекрестной реактивности с аллергенами NPC2 клещей домашней пыли.

Таблица 6

СТРУКТУРА АЛЛЕРГЕННОЙ СЕНСIBILИЗАЦИИ У РЕБЕНКА Н., 4 г.

<i>Аллергены</i>	<i>Аллергокомпоненты</i>	<i>Результаты, kUA/L</i>
Лошадь, эпителий	Equ s 1 Lipocalin	37,03
Собака	Can f 6 Lipocalin	12,49

Липокалины (Таблица 6) демонстрируют ограниченную степень перекрестной реактивности. Липокалины находятся в воздухе и легко распространяются в закрытых помещениях. Они являются фактором риска развития респираторных симптомов и БА. Следовательно, по результатам данного исследования у ребенка с атопической формой БА установлена сенсibilизация к аллергенам домашней пыли; перекрестная пищевая аллергия к орехам, дыня, персик, виноград, яблоко с клинической картиной отека Квинке; латентная сенсibilизация к аллергенам пыльцы березы, тимофеевки луговой, полыни. Симптомы пищевой аллергии связаны с перекрестной реакцией на пыльцу березы, тимофеевки луговой, полыни, что подтверждается отсутствием реакций на термически обработанный продукт. Применение монокомпонентного лечения снижает риск различных реакций.

Из представленных выше материалов можно сделать вывод, что молекулярная диагностика позволяет с высокой точностью различать истинную и перекрестную реактивность, что имеет значительное клиническое значение для адекватной диагностики широкого спектра сенсibilизации к аллергенам и обоснованного выбора патогенетической терапии.

Список литературы:

1. Мокроносова М. А. Алгоритм аллергодиагностики с позиций доказательной медицины // Астма и аллергия. 2015. №2. С. 3-5.
2. Муратова Ж. К., Бримкулов Н. Н., Сулайманов Ш. А. Распространенность атопического дерматита среди школьников, проживающих в г. Жалал-абад по данным ISAAC // Вестник КГМА им. ИК Ахунбаева. 2016. №4. С. 16-18.
3. Рубина А. Ю. и др. Мультиплексный анализ аллерген-специфических и общих иммуноглобулинов е и г в формате биочипа // Доклады Академии наук. 2012. Т. 447. №4. С. 461-461.
4. Сулайманов Ш. А., Ашералиев М. Е., Муратова Ж. К., Автандилов А. А., Сулайманова А. Ш. GINA-2024: ключевые изменения и подходы к таргетной терапии // Бюллетень науки и практики. 2024. Т. 10. №7. С. 259-268. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/104/27>
5. Сулайманов Ш. А., Тороев Н. А., Бримкулов Н. Н. ISAAC в Кыргызстане // Центрально-азиатский медицинский журнал. 2003. Т. 9. №2. С. 10-11.
6. Ferrer M., Sanz M. L., Sastre J., Bartra J., Del Cuvillo A., Montoro J., Valero A. Molecular diagnosis in allergology: application of the microarray technique // J Investig Allergol Clin Immunol. 2009. V. 19. №Suppl 1. P. 19-24.
7. Lv J. J., Kong X. M., Zhao Y., Li X. Y., Guo Z. L., Zhang Y. J., Cheng Z. H. Global, regional and national epidemiology of allergic disorders in children from 1990 to 2019: findings from the Global Burden of Disease study 2019 // BMJ open. 2024. V. 14. №4. P. e080612. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2023-080612>

References:

1. Mokronosova, M. A. (2015). Algoritm allergodiagnostiki s pozitsii dokazatel'noi meditsiny. *Astma i allergiya*, (2), 3-5. (in Russian).
2. Muratova, Zh. K., Brimkulov, N. N., & Sulaimanov, Sh. A. (2016). Rasprostranennost' atopicheskogo dermatita sredi shkol'nikov, prozhivayushchikh v g. Zhalal-abad po dannym ISAAC. *Vestnik KGMA im. IK Akhunbaeva*, (4), 16-18. (in Russian).
3. Rubina, A. Yu., Feizkhanova, G. U., Filippova, M. A., Talibov, V. O., Fooke-Akhterrat, M., & Zasedatelev, A. S. (2012). Mul'tipleksnyi analiz allergen-spetsificheskikh i obshchikh

immunoglobulinov e i g v formate biochipa. In *Doklady Akademii nauk*, 447(4), 461-461. (in Russian).

4. Sulaimanov, Sh., Asheraliev, M., Muratova, Zh., Avtandilov, A., & Sulaimanova, A. (2024). GINA-2024: Key Modifications and Strategic Implementations for Targeted Therapeutic Interventions. *Bulletin of Science and Practice*, 10(7), 259-268. (in Russian). <https://doi.org/10.33619/2414-2948/104/27>

5. Sulaimanov, Sh. A., Toroev, N. A., & Brimkulov, N. N. (2003). ISAAC v Кыргызстане. *Tsentral'no-aziatskii meditsinskii zhurnal*, 9(2), 10-11. (in Russian).

6. Ferrer, M., Sanz, M. L., Sastre, J., Bartra, J., Del Cuvillo, A., Montoro, J., ... & Valero, A. (2009). Molecular diagnosis in allergology: application of the microarray technique. *J Investig Allergol Clin Immunol*, 19(Suppl 1), 19-24.

7. Lv, J. J., Kong, X. M., Zhao, Y., Li, X. Y., Guo, Z. L., Zhang, Y. J., & Cheng, Z. H. (2024). Global, regional and national epidemiology of allergic disorders in children from 1990 to 2019: findings from the Global Burden of Disease study 2019. *BMJ open*, 14(4), e080612. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2023-080612>

Работа поступила
в редакцию 26.07.2024 г.

Принята к публикации
04.08.2024 г.

Ссылка для цитирования:

Туратбекова К. Т., Сулайманов Ш. А., Ашералиев М. Е., Муратова Ж. К. Опыт молекулярной алергодиагностики в Кыргызстане // Бюллетень науки и практики. 2024. Т. 10. №9. С. 173-179. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/106/20>

Cite as (APA):

Turatbekova, K., Sulaimanov, Sh., Asheraliev, M., Muratova, Zh. (2024). Experience of Molecular Allergy Diagnosis in Kyrgyzstan. *Bulletin of Science and Practice*, 10(9), 173-179. (in Russian). <https://doi.org/10.33619/2414-2948/106/20>