В. М. Калинюк

КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦІЄНТІВ З АЛЕРГІЧНИМ РИНІТОМ ТА СЕНСИБІЛІЗАЦІЄЮ ДО ALT A 1

«Інститут отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка Національної академії медичних наук України», Київ, Україна, Київ, Україна

КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦІЄНТІВ З АЛЕРГІЧНИМ РИНІТОМ ТА СЕНСИБІЛІЗАЦІЄЮ ДО ALT A 1

В. М. Калинюк

Резюме

Алергічний риніт є одним із найпоширеніших хронічних атопічних захворювань у світі. В залежності від регіону, за даними ARIA 2019, захворюваність на АР варіюється в межах від 10 до 40% дорослого населення. Серед численних факторів, що провокують його маніфестацію, плісняві грибки роду *Alternaria* посідають особливе місце. Діагностика сенсибілізації до *A. alternata* традиційно зводиться до первинного проведення шкірного прік-тесту або молекулярної алергодіагностики, що дозволяє визначити рівень сенсибілізації та виявити асоціації з клінічними проявами.

Мета. Визначити клінічний профіль сенсибілізації у пацієнтів з алергічним ринітом і підтвердженою чутливістю до мажорного алергену *A. alternata*

Матеріали та методи. Проведено проспективне дослідження за участю 80 пацієнтів віком від 18 до 70 років, які були розподілені на 2 групи за типом лікування (симптоматичне або АСІТ). Всі пацієнти обстежувались клінічно та їм також проводились шкірні прик-тести і молекулярна алергодіагностика. Визначались рівні сенсибілізації та їх асоціації з коморбідними станами та клінічними проявами алергічного риніту. Статистичний аналіз проводився у програмі R версії 4.4.2.

Результати. Серед всіх пацієнтів досліджуваної вибірки осіб чоловічої статі 51 (63,7%) та 29 жіночої (36,3 %). Медіана віку склала 24,0 [21,0–28,0] роки. Більшість пацієнтів (45 осіб, 56,2 %) мали легкий АР, середньотяжкий перебіг АР виявлений у 31 хворого (38,8%), тяжкий — у 4 (5,0 %). Медіана рівня Alt a 1 у всій вибірці становила 16,3 [6,6–28,7] kU/L. При аналізі класів сенсибілізації до альтернарії клас 2 мали 13 пацієнтів (16%), клас 3 — 26 (32 %), клас 4+ — 41 (51 %).

Висновки. Пацієнти із середньотяжким і тяжким АР потребують скринінгу коморбідних атопічних станів, оскільки частота супутньої БА у цих підгрупах сягає 32,3 % і 50,0 % відповідно. Окремо слід зважати на діагностичні обмеження ШПТ з екстрактами, бо за отриманими результатами у 12,5 % сенсибілізованих пацієнтів прік-тест дав хибнонегативний результат, а отже, молекулярна алергодіагностика в таких випадках, особливо при підозрі на сенсибілізацію до Alt a 1, є обов'язковою. При цьому рівень специфічного IgE до Alt a 1 за даними молекулярної діагностики має високу прогностичну цінність - чим вищий його клас, тим тяжчий перебіг АР і тим вища ймовірність коморбідної атопічної патології.

Ключові слова: алергічний риніт, *Альтернарія*, Alt a1, грибки, алергія, молекулярна алергодіагностика, шкірний прік-тест.

Укр. пульмонол. журнал. 2026;34(3):27–34.

Калинюк Вікторія Миколаївна
ДУ «Інститут отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка НАМН України»
Лікар-алерголог, молодший науковий співробітник
1, вул. Зоологічна, Київ
Тел.: 380(50) 388-05-59, Vikalina159@ukr.net
ORSID ID: 0009-0002-9792-6100

CLINICAL CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH ALLERGIC RHINITIS AND SENSITIZATION TO ALT A 1

V. M. Kalynyuk

Abstract

Allergic rhinitis is one of the most common chronic atopic diseases in the world. Depending on the region, according to ARIA 2019, the incidence of AR varies from 10 to 40 % of the adult population. Among the numerous factors that provoke its manifestation, mold fungi of the genus *Alternaria* occupy a special place. Diagnosis of sensitization to *A. alternata* traditionally comes down to the initial skin prick test or molecular allergy diagnostics, which allows determining the level of sensitization and identifying associations with clinical manifestations.

Objective. To determine the clinical profile of sensitization in patients with allergic rhinitis and confirmed sensitivity to the major allergen *A. alternata.*

Materials and methods. A prospective study was conducted with the participation of 80 patients aged 18 to 70 years, who were divided into 2 groups according to the type of treatment (symptomatic or ASIT). All patients were examined clinically and also underwent skin prick tests and molecular allergy diagnostics. The levels of sensitization and their associations with comorbid conditions and clinical manifestations of allergic rhinitis were determined. Statistical analysis was performed in software R version 4.4.2.

Results. Among all patients in the study sample, 51 were male (63,7 %) and 29 were female (36,3 %). The median age was 24.0 [21.0–28.0] years. Most patients (45 patients, 56, 2%) had mild AR, moderate AR was detected in 31 patients (38, 8 %), severe - in 4 (5,0 %). The median Alt a 1 level in the entire sample was 16.3 [6.6-28.7] kU/L. When analyzing the classes of sensitization to Alternaria, 13 patients (16 %) had class 2, 26 (32 %) had class 3, and 41 (51 %) had class 4+.

Conclusions. Patients with moderate and severe AR require screening for comorbid atopic conditions, since the frequency of concomitant asthma in these subgroups reaches 32,3 % and 50,0 %, respectively. Separately, the diagnostic limitations of SPT with extracts should be taken into account, because according to the results obtained, the prick test gave a false negative result in 12,5 % of sensitized patients, and therefore, molecular allergy diagnostics in such cases, especially when sensitization to Alt a 1 is suspected, is mandatory. At the same time, the level of specific IgE to Alt a 1 according to molecular diagnostics has a high prognostic value — the higher its class, the more severe the course of AR and the higher the probability of comorbid atopic pathology.

Keywords: allergic rhinitis, Alternaria, Alt a1, fungi, allergy, molecular allergy diagnostics, skin prick test.

Ukr. Pulmonol. J. 2026;34(3):27–34.

Victoriya Kalynyuk
State Institution «O.S. Kolomiychenko Institute of Otolaryngology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»
Allergist, Junior Researcher
1, Zoolohichna St., Kyiv
Phone: +380 (50) 388-05-59, Vikalina159@ukr.net
ORCID ID: 0009-0002-9792-6100

Вступ

Алергічний риніт (АР) є одним із найпоширеніших хронічних атопічних захворювань у світі. В залежності від регіону, за даними ARIA 2019, захворюваність на АР варіює в межах від 10 до 40 % дорослого населення [1]. Серед численних факторів, що провокують його маніфестацію, плісняві грибки посідають унікальне місце. Це пов'язано не з частотою ураження, а з клінічним характером спричиненої ними сенсибілізації.

www.search.crossref.org
DOI: 10.31215/2306-4927-2026-34-3-27-34

На сьогодні відомо понад 80 видів цвілевих грибків, здатних викликати клінічно значиму IgE-опосередковану алергічну реакцію. Традиційно «велику четвірку» таких грибкових агентів формують *Cladosporium*, *Aspergillus*, *Penicillium* та *Alternaria*. Хоча в атмосферному повітрі спор грибка роду *Cladosporium* зазвичай кількісно більше (перевищує концентрацію інших грибків у десятки разів), лідерство за агресивністю та тяжкістю спричинених симптомів належить саме *Alternaria alternata*. Невідповідність між антигенним навантаженням та клінічною маніфестацією пояснюється тим, що *Альтернарія*

має молекули з високою ферментативною активністю. Ці молекули здатні розщеплювати білки щільних контактів епітелію дихальних шляхів, що в свою чергу спричиняє вивільнення великої кількості прозапальних цитокінів (IL-33, TSLP) ще до початку класичної імунної відповіді [16]. Тому одночасні пряме руйнування епітелію дихальних шляхів та потужна IgE-стимуляція робить грибки роду *Alternaria* одним із найбільш агресивних з поміж грибкових алергенів [3, 4].

На відміну від мінорних молекул, що зазнають перехресної реактивності з іншими видами грибків, мажорний алерген Alt a 1 є маркером первинної сенсибілізації до *Alternaria*. Сенсибілізація саме до цього білка асоціюється з тяжчим перебігом АР та підвищеним ризиком розвитку бронхіальної астми (БА) [3, 4]. Спори *A. alternata* мають розміри 20–60 мкм і затримуються переважно у носовій порожнині, де спричиняють локальний запальний процес. Однак при їх механічному чи осмотичному руйнуванні, що часто відбувається під час злив, грози, збиранні зернових культур, тощо, вивільняються великі об'єми мікронних фрагментів, збагачених Alt a 1, які легко проникають до бронхіального дерева. При цьому концентрація конідій (спор розмноження, які локалізовані на кінцях гіф грибка) *A. alternata* в повітрі може досягати 10^6–10^7/м^3. Саме цим пояснюється нетипова здатність альтернарії спричиняти виражене бронхіальне запалення й погіршення легеневої функції навіть у пацієнтів без діагностованої БА [3]. В контексті даного факту набуває значної актуальності феномен так званої «епідемії грозової астми», коли внаслідок шквального вітру та зміни вологості й атмосферного тиску конідії *A. alternata* руйнуються і вивільняють величезну кількість мажорних алергенів Alt a 1, що за лічені години призводить до рецидиву БА у жителів міст та відповідно їх звернень до лікувально-профілактичних закладів. Один із таких наймасовіших інцидентів стався у Мельбурні в 2016 році, де за офіційними даними відбулось 3365 звернень з приводу рецидиву БА за добу при майже 4,5 млн населення, що на 672 % вище звичайного рівня. При цьому пропорційно та значно збільшилась частота госпіталізацій з приводу БА — на 992 % (на 476 більше звичайного рівня для штату Вікторія, до якого входять міста Мельбурн та Джілонг). Із всіх госпіталізованих 10 випадків мали летальний наслідок [9]. Згадки про потенційну дію грози як тригера руйнування конідій *A. alternata* та як наслідок більш частих звернень до відділень невідкладної допомоги, були і раніше. Як приклад, ще в 2007 році T.B. Pulimood та співавт. опублікували роботу, в якій продемонстровано, що серед 26 пацієнтів, госпіталізованих після такої грози, 23 мали підтверджену IgE-сенсибілізацію до *Alternaria*, а відношення шансів (Odds ratio) розвинути грозову астму при сенсибілізації до цього гриба становило 9,31 (тобто більш ніж в 9 разів частіше) [10].

Поширеність АР залежить від низки факторів до яких належать географічний регіон, діагностичні можливості системи охорони здоров'я, економічний фактор та інші. Так, в Іспанії грибки посідають четверте місце у пацієнтів з алергічними респіраторними захворюваннями, поступаючись лише пилку рослин, кліщам домашнього пилу та алергенам тваринного епідермісу [2]. Серед усіх цвілевих грибків *A. alternata* виділяється як клінічно найзначиміший вид, а її мажорний алерген Alt a 1 є водночас провідним та особливим грибковим алергеном у світі [2, 3]. Поширеність сенсибілізації *A. alternata* суттєво варіює в залежності від географічного регіону. За результатами шкірних прік-тестів (ШПТ) в Європі сенсибілізація до *A. alternata* становить близько 5 % загальної популяції, проте серед пацієнтів алергологічних центрів вона значно вища [4]. Зокрема, у Греції цей показник серед пацієнтів таких центрів сягає 23,8 %, у Німеччині — 10,6 % [4].

Спостерігаються і зміни в часовій перспективі. Наприклад, в Німеччині між 1998-2007 та 2008-2017 роками частота сенсибілізації зросла з 8,6 % до 11,7 % з переважанням збільшення частоти серед молодших вікових груп [4]. Для України до 2020 року популяційні дані про поширеність сенсибілізації до молекулярних компонентів *A. alternata* були обмежені та представлені в невеликій кількості обсерваційних досліджень. Цю прогалину заповнило наше попереднє дослідження, проведене на вибірці 3349 пацієнтів 17 регіонів України, обстежених методом молекулярної алергодіагностики. За цими ж даними серед осіб чутливих до грибків, сенсибілізація до Alt a 1 виявлена в 79,3 % . Більше того, сенсибілізація до Alt a 1 виявилась домінуючим чинником розвитку ко-сенсибілізації [2]. Ці популяційні дані вперше окреслили масштаб проблеми. Проте невирішеним залишилось питання щодо того, яким чином рівень Alt a 1-специфічного IgE корелює з тяжкістю алергічного риніту, коморбідностями та результатами стандартної шкірної діагностики в реальній когорті хворих.

Клінічна діагностика сенсибілізації до *A. alternata* традиційно зводиться до первинного проведення шкірного прік-тесту (ШПТ) із грибковим екстрактом. Однак сам екстракт є біологічно нестандартизованим продуктом. Вміст Alt a 1 у комерційних препаратах варіює між виробниками і саме цей білок є термолабільним, що знижує його концентрацію при неналежному зберіганні [3, 4]. У дослідженні A. Klain та співавт. [4] описано, що чутливість ШПТ до *Alternaria* є помірною, а N. Fuiano та співавт. [5] показали, що з 56 дітей з АР, ШПТ був позитивним лише в 37,5 % випадків, при цьому 80,3 % із них мали підвищений рівень назального IgE. В цей же час 64,3 % дітей із негативним ШПТ також мали місцеву IgE-відповідь.

Окремого інтересу викликає взаємозв'язок між БА та сенсибілізацією до *A. alternata*. Ще у 2011 році P. Kuna та співавт. [6] у рандомізованому контрольованому дослідженні ефективності алерген-специфічної імунотерапії (ACIT) при АР з сенсибілізацією до *A. alternata* із залученням 50 дітей та підлітків підтвердили зв'язок рівня специфічних IgE до *A. alternata* з контролем БА [4]. Повертаючись до міжнародних рекомендацій, згідно з концепцією «єдиних дихальних шляхів», що закріплено в рекомендаціях ARIA та GINA, АР та БА мають взаємообтяжуючий перебіг [1, 7]. За даними A. Licari та співавт., АР наявний у 40 % дорослих пацієнтів з БА та у 65 % пацієнтів з тяжким перебігом БА. Більше того, в дитячій популяції із неконтрольованою БА (465 дітей) 90 % мали супутній АР [7]. Однак, питання про те, чи визначає рівень алергену Alt a 1 тяжкість АР та більший ризик коморбідної БА залишається без чіткої відповіді.

Наразі ACIT є єдиним методом лікування респіраторної алергії, який дозволяє модифікувати перебіг захво-

рювання. Проте ефективний відбір пацієнтів для неї потребує обов'язкового молекулярного підтвердження сенсибілізації, зокрема позитивного Alt a 1 [3]. Про що вказують і S. Arasi та співавт. [8], які в дослідженні «@IT2020» показали, що алгоритм призначення ACIT із використанням молекулярної алергодіагностики дає значно кращі результати порівняно з традиційним підходом на основі алергенних екстрактів (ШПТ та визначення IgE до екстракту гриба), проте обізнаність лікарів в цьому питанні досі залишається низькою.

Отже, опираючись на все вищезгадане, визначення рівня алергену, тяжкість захворювання, коморбідність та профіль ко-сенсибілізації є необхідними компонентами досліджень для обґрунтування призначення ACIT, особливо у пацієнтів з підозрою на сенсибілізацію до альтернарії.

Мета дослідження — визначити клінічний профіль сенсибілізації у пацієнтів з алергічним ринітом і підтвердженою чутливістю до мажорного алергену *A. alternata*.

Матеріали та методи

Проспективне когортне дослідження було проведено на базі Алергологічного центру верхніх дихальних шляхів та вуха Державної установи «Інститут отоларингології ім. проф. О. С. Коломійченка НАМН України» (Київ, Україна) у 2023-2025 роках. До дослідження залучались дорослі пацієнти із підтвердженим АР та сенсибілізацією до Alt a 1 за даними ALEX2-тесту. Критерії включення: (1) вік 18-70 років; (2) діагноз АР будь-якої тяжкості, визначений у відповідності до критеріїв ARIA; (3) підтверджена сенсибілізація до *A. alternata* на підставі анамнестичних даних, позитивного шкірного прік-тесту та/або виявленого рівня специфічного IgE до *A. alternata*; (4) наявність результатів ALEX2-тесту з позитивним компонентом Alt a 1 (sIgE ≥ 0,35 kU/L).

Критерії виключення: (1) нездатність пацієнта дотримуватися процедур дослідження; (2) тяжкі неконтрольовані супутні захворювання, в тому числі серцево-судинна, ниркова чи печінкова недостатність, онкологічна патологія, гострі соматичні стани; (3) відмова від підписання інформованої згоди; (4) лабораторно підтверджена сенсибілізація до пилку бур'янів (*Ambrosia artemisiifolia* і *Artemisia vulgaris*), з метою виключення пилкового фенотипу як основної причини полісенсибілізації. Таким чином всього до дослідження було включено 80 пацієнтів.

Ступінь тяжкості АР визначали за чинними рекомендаціями ARIA 2019. Всі залучені до дослідження пацієнти проходили стандартизоване клінічне дослідження. Особлива увага приділялась збору анамнезу і виявленню коморбідних станів, в тому числі БА, АД та хронічної спонтанної кропив'янки (ХСК), за відсутності попереднього діагнозу для яких, використовувались критерії GINA, ETFAD/EADV та EAACI/GA2LEN/EDF/WAO відповідно.

Всім пацієнтам ШПТ проводили стандартизованими комерційними екстрактами *A. alternata* та панеллю інгаляційних алергенів: кліщі домашнього пилу (*Dermatophagoides pteronyssinus* і *D. farinae*), кіт (*Felis domesticus*), собака (*Canis familiaris*), береза (*Betula pendula*) і тимофіївка (*Phleum pratense*), у відповідності до рекомендацій EAACI. Позитивним вважали папулу діаметром ≥ 3 мм. Гістамін (10 мг/мл) служив позитивним контролем, фізіологічний розчин негативним.

Рівень специфічного IgE до окремих алергенних компонентів визначали методом молекулярного аналізу ALEX2-тесту (MacroArray Diagnostics, Австрія), який дозволяє одночасно вимірювати sIgE до 295 алергенних компонентів і екстрактів. Тестування та аналіз виконували в Медичному центрі DIVERO (Київ, Україна) з використанням аналізатора ImageXplorer і програмного забезпечення MADx Raptor. Результати виражали в kU/L. Порогом сенсибілізації вважали рівень sIgE ≥ 0,35 kU/L відповідно до референтних значень ALEX2. Аналізували такі алергенні компоненти: Alt a 1 (мажорний алерген *Alternaria alternata*), компоненти кліщів домашнього пилу (Der p 1, Der p 2, Der p 23, Der f 1, Der f 2), кота (Fel d 1), собаки (Can f 1), берези (Bet v 1) і тимофіївки (Phl p 1, Phl p 2). Клас сенсибілізації до Alt a 1 встановлювали за шкалою ALEX2: клас 2 (1,0-5,0 kU/L), клас 3 (5,0-15,0 kU/L), клас 4+ (≥ 15,0 kU/L).

Дискордантністю (невідповідністю лабораторних показників) вважали ситуацію, за якої ШПТ на *A. alternata* був негативним, а рівень Alt a 1 sIgE за ALEX2 позитивним (≥ 0,35 kU/L). За еталонний метод прийнято ALEX2-тест. Для характеристики діагностичних властивостей ШПТ розраховували чутливість, специфічність і точність діагностики. Узгодженість між методами оцінювали за допомогою коефіцієнта Коена з такою інтерпретацією: слабка (K < 0,20), задовільна (0,21–0,40), помірна (0,41–0,60), добра (0,61–0,80) і дуже добра (> 0,80).

Статистичний аналіз проводили у програмі R версії 4.4.2 (R Foundation for Statistical Computing, Відень, Австрія) із пакетами coin (v1.4.3), rstatix (v0.7.3), dunn.test, ggplot2, ggpubr і openxlsx. Нормальність розподілу перевіряли тестом Шапіро-Вілка. Всі неперервні змінні (вік, рівень Alt a 1, загальний IgE, кількість ко-сенсибілізацій) мали ненормальний розподіл ($p < 0,05$ за Шапіро-Вілком, коефіцієнт асиметрії 0,96–2,24); їх описували медіаною та міжквартильним розмахом [Q1–Q3]. Категоріальні змінні подано як частоти та відсотки. Відмінності між двома незалежними групами оцінювали критерієм Манна-Уїтні (U). Для категоріальних змінних у всіх випадках використовували точний критерій Фішера. Відмінності в рівнях Alt a 1 між трьома групами за тяжкістю оцінювали тестом Краскела-Волліса з попарними порівняннями за методом Данна (поправка Бонферроні). Зв'язки між неперервними змінними оцінювали за допомогою кореляції Спірмена. Для контролю похибки першого роду в попередньо визначених кореляційних гіпотезах застосовували поправку Бонферроні (скоригований рівень значущості $\alpha = 0,05/7 = 0,0071$). Для x^2-тестів обчислювали V-критерій Крамера. Рівень статистичної значущості $p = 0,05$. Довірчі інтервали наведено на рівні 95 % .

Дослідження схвалено Комісією з біоетики та деонтології Державної установи «Інститут отоларингології ім. проф. О. С. Коломійченка НАМН України» (протокол № 1/22-1 від 3 червня 2022 р.). Всі учасники підписали інформовану згоду до початку дослідження, у тому числі погодилися з можливим використанням анонімізованих даних у наукових цілях. Дослідження проведено відповідно до Гельсінської декларації та чинного законодавства України.

Результати дослідження

При аналізі результатів обстеження 80 пацієнтів, які були розподілені на дві групи по 40 осіб у відповідності до лікувальної тактики (перша група — пацієнти, які проходили симптоматичне лікування та друга група — пацієнти, які проходили АСІТ). Серед всіх пацієнтів досліджуваної вибірки 51 особа була чоловічої статі (63,7 %) та 29 — жіночої (36,3 %). Медіана віку склала 24,0 [21,0–28,0] роки. Більшість пацієнтів (45 осіб, 56,2 %) мали легкий АР, середньотяжкий перебіг АР виявлений у 31 хворого (38,8 %), тяжкий — у 4 (5,0 %). Повна клінічна характеристика вибірки наведена в табл. 1.

Як видно з даних табл. 1, групи симптоматичної терапії (n = 40) та АСІТ (n = 40) не відрізнялися за віком, статтю, тяжкістю АР, рівнем Alt a 1, кількістю ко-сенсибілізацій і частотою БА (p > 0,05 за точним тестом Вілкоксона та критерієм Фішера). Однак рівень загального IgE між групами різнився. Медіана рівня загального IgE була в межах 151,0 [98,0-580,5] kU/L у групі симптоматичної терапії, в той час як у групі АСІТ дещо менше — 105,5 [78,2–205,0] kU/L (U = 1008, p = 0,045).

Медіана рівня Alt a 1 у всій вибірці становила 16,3 [6,6–28,7] kU/L. При аналізі класів сенсибілізації до альтернарії клас 2 мали 13 пацієнтів (16 %), клас 3 — 26 (32 %), клас 4+ — 41 (51 %). Більше половини вибірки, таким чином, мали дуже високу молекулярну сенсибілізацію. Згідно з тестом Краскела-Волліса виявлено статистично значимі відмінності в рівнях Alt a 1 для всієї вибірки за тяжкістю АР (p < 0,001). Після проведеного аналізу за Данном з поправкою Бонферроні, достовірна різниця між легким і середньотяжким АР була додатково підтверджена (Z = –3,791, p < 0,001). Порівняння легкий/тяжкий та середньотяжкий/тяжкий АР не досягли порогу значимості після корекції на поправку Бонферроні (p = 0,072 і p = 1,000 відповідно). Дані по групах і результати порівнянь наведені в табл. 2.

На рис. 1 також ілюстровано гістограму розподілу сенсибілізації до Alt a 1, коробкові діаграми розподілу за тяжкістю АР та розподіл за класами сенсибілізації.

До кореляційного аналізу Спірмена увійшло 7 попередньо визначених пар змінних із поправкою Бонферроні (α = 0,0071). Із них п'ять досягли статистичної значущості після корекції. Відтак, рівень Alt a 1 корелював з тяжкістю АР (rs = 0,462, p < 0,001), загальним IgE (rs = 0,572, p < 0,001) і кількістю ко-сенсибілізацій (rs = 0,401, p = 0,002). Зв'язку між Alt a 1 і сумою ВАШ виявлено не було (rs = –0,087, p = 1,000 після корекції). Тяжкість АР корелювала з наявністю БА (rs = 0,442, p < 0,001) і загальним IgE (rs = 0,451, p < 0,001), але взаємозв'язок був відсутній з ВАШ (rs = –0,119, p = 1,000). Більш детально показники описано в табл. 3, а на рис. 2 наочно ілюстровано графіки розсіювання для трьох найбільш значимих кореляцій Alt a 1.

При аналізі отриманих даних встановлено, що 42 пацієнти (52,5 %) у профілі молекулярної сенсибілізації мали лише Alt a 1. Решта 38 осіб (47,5 %) мали принаймні одну додаткову ко-сенсибілізацію. Медіана кількості ко-сенсибілізацій всієї вибірки склала 0,0 [0,0–1,0], тобто у більшості осіб цієї вибірки не було додаткової сенсибілізації, а у тих пацієнтів, які її мали, переважно виявляли одну додаткову сенсибілізація до алергенів. Найчастіший додатковий алерген трави/тимофіївка (Phl p), до якого виявлено ко-сенсибілізацію у 18 пацієнтів (22,5 %). Далі за частотою дерева/береза (Bet v1) — 16 пацієнтів (20,0 %), кліщі домашнього пилу (Der p/f) — 14 (17,5%), кіт (Fel d1) — 10

Таблиця 1

Загальна клінічна характеристика вибірки

Показник	Всі (n=80)	Симптоматична терапія (n=40)	АСІТ (n=40)
Демографічні характеристики			
Вік, Медіана [Q1-Q3], роки	24,0 [21,0-28,0]	23,0 [21,0-26,2]	24,0 [22,8-28,0]
Чоловіки, n (%)	51 (63,7 %)	25 (62,5 %)	26 (65,0 %)
Тяжкість АР			
Легкий	45 (56,2 %)	22 (55,0 %)	23 (57,5 %)
Середньотяжкий	31 (38,8 %)	15 (37,5 %)	16 (40,0 %)
Тяжкий	4 (5,0 %)	3 (7,5 %)	1 (2,5 %)
Alt a1 (kU/L) та IgE			
Alt a1, Медіана [Q1-Q3], kU/L	16,3 [6,6-28,7]	15,6 [6,6-28,0]	16,3 [7,0-31,2]
IgE заг., Медіана [Q1-Q3], kU/L	122,5 [91,2-320,8]	151,0 [98,0-580,5]*	105,5 [78,2-205,0]
Класи Alt a1			
Клас 2 (1,0-5,0 kU/L)	13 (16,2 %)	6 (15,0 %)	7 (17,5 %)
Клас 3 (5,0-15,0 kU/L)	26 (32,5 %)	14 (35,0 %)	12 (30,0 %)
Клас 4+ (≥15,0 kU/L)	41 (51,2 %)	20 (50,0 %)	21 (52,5 %)
Ко-сенсибілізація			
Моносенсибілізовані (лише Alt a1)	42 (52,5 %)	17 (42,5 %)	25 (62,5 %)
Трави/тимофіївка (Phl p)	18 (22,5 %)	11 (27,5 %)	7 (17,5 %)
Дерева/береза (Bet v1)	16 (20,0%)	10 (25,0 %)	6 (15,0 %)
Кліщі домашнього пилу (Der p/f)	14 (17,5 %)	8 (20,0 %)	6 (15,0 %)
Кіт (Fel d1)	10 (12,5 %)	3 (7,5 %)	7 (17,5 %)
Дискордантність ШПТ(-) / ALEX2(+)	10 (12,5 %)	3 (7,5 %)	7 (17,5 %)
Супутня патологія			
Бронхіальна астма	13 (16,2%)	7 (17,5 %)	6 (15,0 %)
Атопічний дерматит	5 (6,2%)	1 (2,5 %)	4 (10,0 %)
Кропив'янка/ХСК	4 (5,0%)	0 (0,0 %)	4 (10,0 %)

Примітка: медіана [Q1-Q3] при ненормально розподілених змінних; n (%) для категоріальних. *p = 0,045 між групами.

Таблиця 2

Рівні Alt a 1 (kU/L) за тяжкістю АР

Тяжкість АР	n	Медіана	Q1-Q3	Мін-Макс	Середнє±SD
Легкий***	45	9,0	5,2-20,3	1,2-60,9	14,1±13,7
Середньотяжкий***	31	26,3	15,4-38,7	2,2-100,0	29,2±20,2
Тяжкий	4	28,8	22,5-38,2	21,5-48,8	32,0±12,7

Примітка: p<0,001; інші порівняння вибірки за тяжкістю — p>0,07

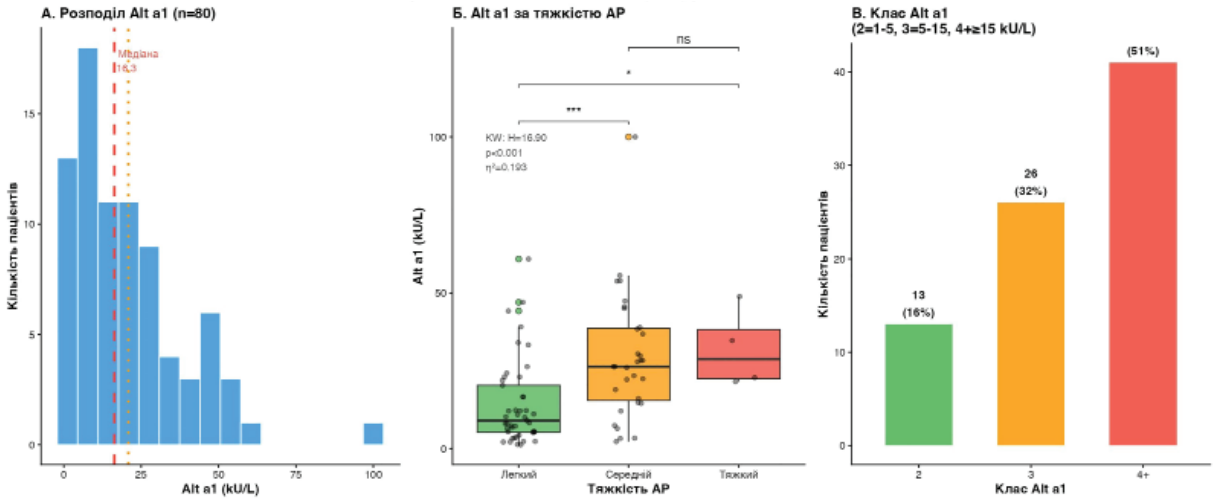


Рис. 1. Розподіл рівнів Alt a 1 (kU/L) у 80 пацієнтів з АР
А — гістограма (пунктирна лінія: медіана 16,3 kU/L); Б — коробкові діаграми тяжкості АР з позначками значущості згідно з пост-хок тестом Данна; В — стовпчикова діаграма класів Alt a 1. KW — Тест Краскела-Уоліса

(12,5%), інші види грибків — 4 (5,0 %). В табл. 4 та на рис. 3 продемонстровано частоту ко-сенсибілізацій у всій вибірці та в підгрупах за тяжкістю АР наочно. При статистичній обробці результатів за тестом Фішера з поправкою Бонферроні (6 тестів, α=0,0083) статистично значимих відмінностей у частоті жодного з додаткових алергенів між підгрупами за тяжкістю АР не виявлено (p-скориговане ≥ 0,224 для всіх пар порівнянь). Однак слід зазначити, що при обробці результатів нами була виявлена тенденція до більшої частоти ко-сенсибілізацій при тяжкому АР, яка в результаті не була статистично підтверджена, на нашу думку, через малий розмір підгрупи (n=4).

Крім очікуваних результатів, у 10 пацієнтів (12,5 %) нами було виявлено певне неспівпадіння в лабораторних даних, а саме негативний результат ШПТ при позитивній сенсибілізації до Alt a 1 за молекулярним тестом ALEX2 (≥0,35 kU/L). Тобто в цих пацієнтів спостерігалась дискордантність цих показників. Медіана рівня IgE Alt a 1 у них складала 5,3 [2,5-10,6] kU/L при діапазоні 1,20–53,90 kU/L. Двоє з десяти пацієнтів з дискордантністю лабораторних показників мали рівень IgE Alt a 1 ≥15 kU/L, тобто 4+ клас сенсибілізації при негативному ШПТ. При статистичному порівнянні рівнів IgE Alt a 1 у дискордантних (n=10, негативний ШПТ при позитивному ALEX-2) та конкордантних (n = 70, позитивний ШПТ та позитивний ALEX-2) пацієнтів виявлено, що він достовірно нижчий саме у пацієнтів з негативним ШПТ (медіана 19,3 [8,0–30,4] kU/L, p = 0,027). При цьому чутливість ШПТ відносно ALEX2 як референтного методу склала 87,5 % . Однак специфічність ШПТ розрахувати було неможливо, оскільки за одним із критеріїв включення до дослідження відбирались лише пацієнти з позитивним ALEX2, тому ALEX2-негативних випадків у вибірці немає. Повні дані дискордантності у 10 осіб вибірки наведено в табл. 5, а на рис. 4Б наочно продемонстровано порівняння рівнів Alt a 1 між групами.

Обговорення результатів дослідження

Дане дослідження допомогло заповнити наукові прогалини в клінічній характеристиці та діагностиці пацієнтів з АР та сенсибілізацією до Alt a 1 в Україні. До нього було

Таблиця 3

Результати кореляційного аналізу клінічних даних пацієнтів з АР

Змінна X	Змінна Y	n	rs	p (первинно)	p Бонферроні α = 0,0071
Alt a1 (kU/L)	Тяжкість АР (1-3)	80	0,462	< 0,001***	< 0,001*** ✓
Alt a1 (kU/L)	IgE загальний (kU/L)	80	0,572	< 0,001***	< 0,001*** ✓
Alt a1 (kU/L)	К-сть ко-сенсибілізацій	80	0,401	< 0,001***	0,002** ✓
Alt a1 (kU/L)	ВАШ сума до лікування	80	–0,087	0,443	1,000 --
Тяжкість АР	Є астма (0/1)	80	0,442	< 0,001***	< 0,001*** ✓
Тяжкість АР	IgE загальний (kU/L)	80	0,451	< 0,001***	< 0,001*** ✓
Тяжкість АР	ВАШ сума до лікування	80	–0,119	0,292	1,000 --

Примітка: rs — коефіцієнт Спірмена; ✓ — значуще після поправки Бонферроні; -- — незначуще; medium ≥ 0,30; великий ефект ≥ 0,50.

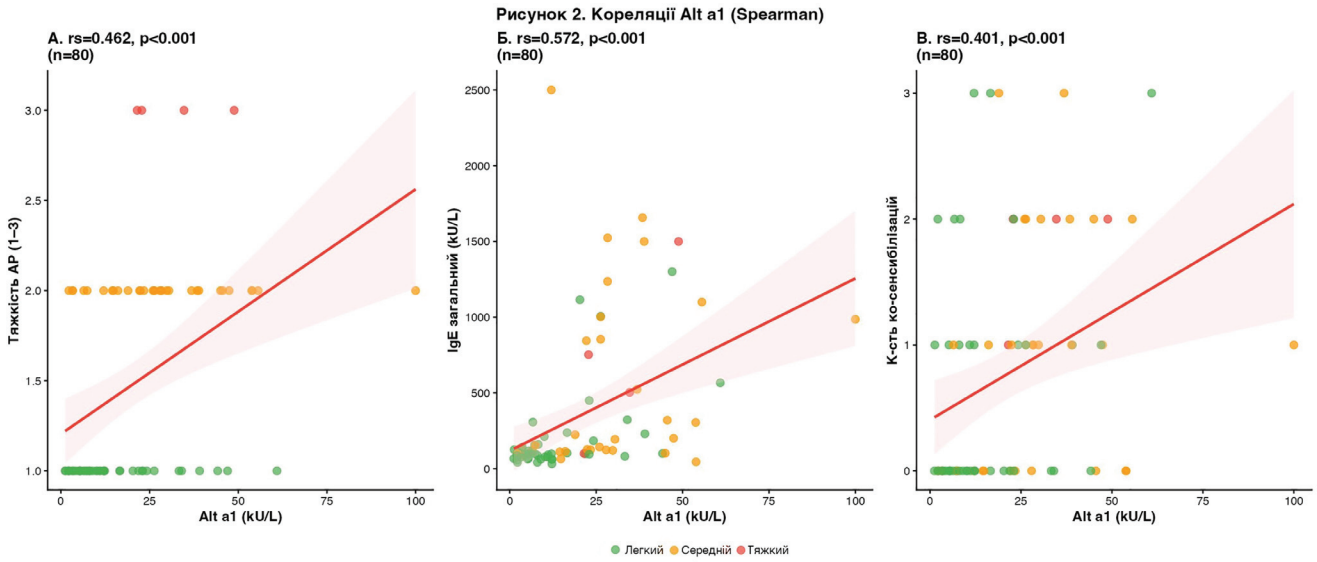


Рис. 2. Кореляційні зв'язки показника Alt a 1 у пацієнтів з АР.
А — Alt a 1 та тяжкість АР; Б — Alt a 1 та загальний IgE; В — Alt a 1 та кількість ко-сенсибілізацій. Червона лінія — лінія регресії з 95% ДІ. Кольори крапок: зелений — легкий АР, помаранчевий — середньотяжкий АР, червоний — тяжкий АР

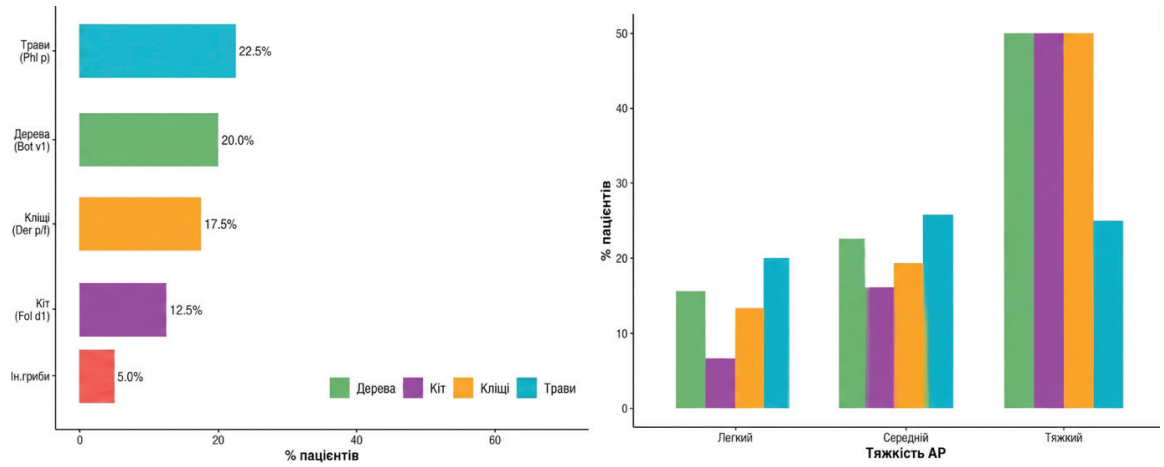


Рис. 3. Профіль ко-сенсибілізації у 80 пацієнтів з Alt a 1-сенсибілізованим АР
А — загальна частота ко-сенсибілізацій (%, n=80); Б — частота за тяжкістю АР

залучено 80 пацієнтів з медіаною віку пацієнтів 24,0 [21,0–28,0] роки. Такий вік є досить характерним безпосередньо для АР, та навіть для сенсибілізації до *Alternaria*, на що вказують дані Y. Zheng та E.V. Dang, які показали, що пік IgE-сенсибілізації припадає на пацієнтів у віці 21–40 років [11]. Більше того, навіть гендерний розподіл відповідає загальній світовій тенденції щодо захворюваності на АР та сенсибілізації до грибків. В нашій вибірці чоловіки частіше мали полісенсибілізацію до кількох алергенів відразу, подібні дані наведені і в дослідженні H. Ahmed та співавт., де було залучено когорту пацієнтів, які лікувались в алергологічних центрах Едмонтона (Канада) [12]. Тому, не зважаючи на наш об'єм вибірки, можна сказати, що АР з сенсибілізацією до Alt a 1 має стабільну демографічну характеристику, яка не змінюється або має мінімальні зміни в залежності від регіону дослідження.

В цілому, найбільш значимим результатом проведеного дослідження є встановлення достовірного зв'язку між рівнем специфічного IgE до Alt a 1 та тяжкістю перебігу АР (rs = 0,462, p < 0,001). Так, медіана Alt a 1 при легкому АР становила 9,0 [5,2–20,3] kU/L, а при середньотяжкому АР — вже 26,3 [15,4–38,7] kU/L. Подібні результати були продемонстровані польськими колегами в 2021 році, в другій частині дослідження ECAP. В їх вибірці рівень специфічного IgE до *A. alternata* (m6) у сироватці крові так само корелював із клінічними симптомами АР, навіть при негативно-

Таблиця 4

Супутня атопічна патологія в залежності від тяжкості АР

Патологія	Легкий (n=45)	Середній (n=31)	Тяжкий (n=4)	Бонферoні
Бронхіальна астма	1 (2,2 %)	10 (32,3 %)	2 (50,0 %)	< 0,001*** V=0,443
Атопічний дерматит	1 (2,2 %)	2 (6,5 %)	2 (50,0 %)	0,028* V=0,423
Кропив'янка/ХСК	3 (6,7 %)	1 (3,2 %)	0 (0,0 %)	1,000

Примітка: V = V Крамера; Бонферoні α=0,0167 (3 тести). * p < 0,05; *** p < 0,001 після корекції

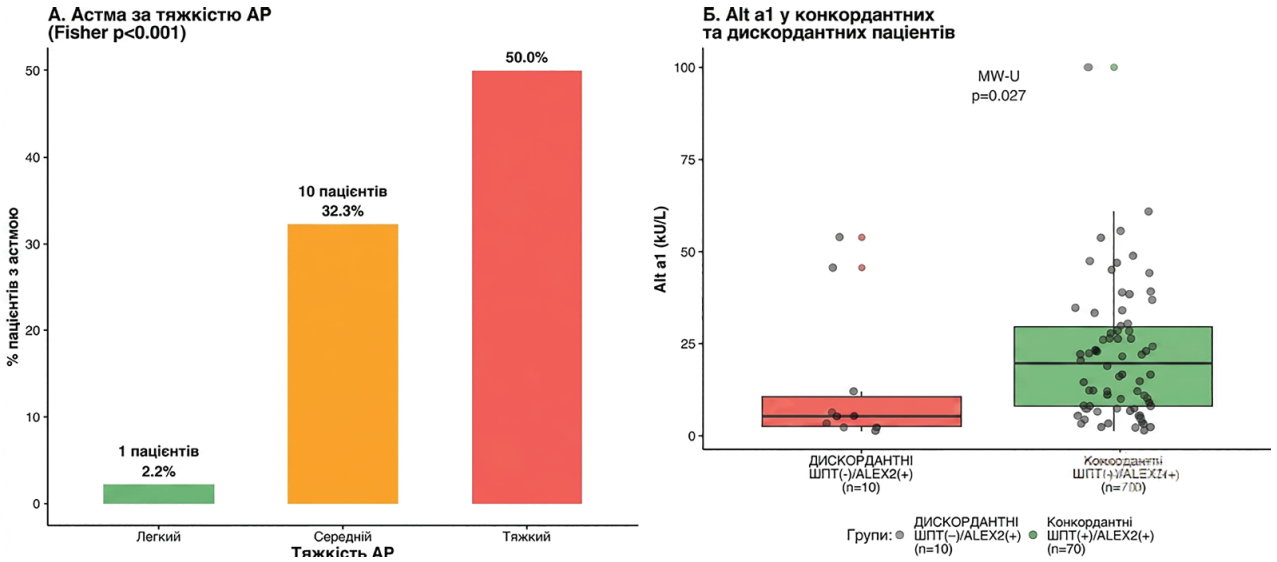


Рис. 4. Коморбідність та дискордантність СПТ/ALEX2
А — частка пацієнтів з бронхіальною астмою за тяжкістю АР. Б — рівні Alt a 1 у дискордантних (ШПТ-/ALEX2+, n=10) та конкордантних (ШПТ+/ALEX2+, n=70) пацієнтів (MW-U p=0,027)

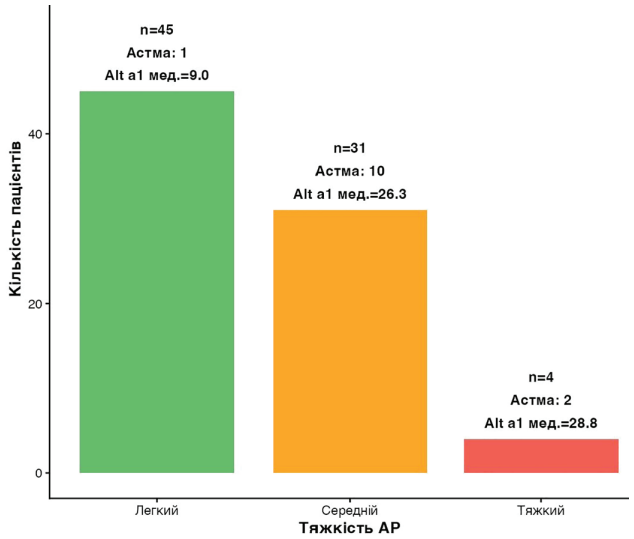


Рис. 5. Розподіл пацієнтів за тяжкістю АР, частотою астми та медіаною Alt a 1
Числа над стовпчиками: n, кількість пацієнтів з астмою, медіана Alt a 1 для підгрупи за тяжкістю АР

му ШПТ [13]. Проте, незважаючи на відносно невеликий об'єм нашої вибірки, в цьому контексті наше дослідження більш досконале, оскільки показує не лише факт сенсибілізації, а й зміну молекулярного навантаження в залежності від ступеня тяжкості захворювання (результат виявився прогностично значущим).

Крім асоціацій рівня сенсибілізації до тяжкості АР, нами також була виявлена і закономірність щодо коморбідної БА. Так, за легкого перебігу АР бронхіальну астму виявили лише у 1 пацієнта з 45 (2,2 %), при середньотяжкому — у 10 з 31 (32,3 %), при тяжкому — у 2 з 4 (50,0 %), кореляційний зв'язок був статистично значимий (p < 0,001). Для порівняння Ü.K. Akca та співавт. наводять дані дитячої популяції (n=120) з АР і позитивним ШПТ, де коморбідна БА спостерігалась на рівні 46 %, вираженість клінічних проявів АР та БА були значно вищі у дітей сенсибілізованих до *Alternaria*, Der f та Der p [14]. Подібна ситуація в нас спостерігається і з АД, частота якого зростала із тяжкістю АР — від

Таблиця 5

Дискордантність ШПТ/ALEX2 у когорті Alt a 1-сенсибілізованих пацієнтів

Показник	Значення
Дискордантні СПТ(-)/ALEX2(+), n (%)	10 (12,5%)
Alt a1 у дискордантних, Медіана [Q1-Q3], kU/L	5,3 [2,5-10,6]
Alt a1 у дискордантних, діапазон	1,20-53,90 kU/L
Alt a1 ≥15 kU/L при від'ємному ІПТ, n	2
Чутливість ШПТ, %	87,5 %
Mann-Whitney U (дискорд. та конкорд. Alt a1)	p=0,027

Примітка: специфічність не розраховувалась: всі включені пацієнти ALEX2(+) за критерієм включення. ALEX2 прийнято за референтний показник. MW-U = Манн–Уітні U.

2,2 % при легкому до 50,0 % при тяжкому (p=0,028). Тобто в нашій дорослій популяції та в дитячій когорті турецьких досліджень фактично опосередковано йде мова про, так званий, «атопічний марш».

Пізніше польські науковці в продовженні дослідження ECAP (частина п'ять) продемонстрували, що рівень sIgE до *A. alternata* є достовірно вищим у пацієнтів із позитивним або навіть слабо-позитивним ШПТ та інтермітуючим (сезонним) АР порівняно зі здоровими особами [15]. Показово, що в цьому дослідженні sIgE до *A. alternata* також була присутня у 9,9 % практично здорових осіб (класи 1-6). Тобто, йде мова про латентну субклінічну форму без клінічних проявів. У нашій когорті такі пацієнти були апріорі виключені (одне із критерій виключення), однак високий рівень медіани загального IgE (122,5 [91,2–320,8] kU/L) і його сильний зв'язок з рівнем Alt a 1 дозволяють припустити, що Alt a 1 у виступає маркером сенсибілізації до *Alternaria* та одним із провідних чинників загальної атопічної відповіді.

Щодо полісенсибілізації, то в нашому дослідженні найчастіше зустрічалась ко-сенсибілізація до тимофіївки Phl p (22,5%), берези Bet v1 (20,0%) та кліщів домашнього пилу Der p/f (17,5%). Це відповідає даним нашого попереднього дослідження, де Phl p 2 посідав перше місце за частотою ко-сенсибілізації з Alt a 1 [2]. В тому ж вищезга-

даному дослідженні в Едмонтоні профіль сенсибілізації був подібним. Моносенсибілізація зустрічалась у 27,3 % пацієнтів, а олігосенсибілізація — у 45,4 %, при цьому частота ко-сенсибілізації серед чоловіків була достовірно значно вищою [12]. Наше ж дослідження показало, що полісенсибілізація також частіше зустрічалась у чоловіків. Водночас ми виявили й позитивний кореляційний зв'язок між рівнем специфічного IgE до Alt a 1 та кількістю ко-сенсибілізацій (rs = 0,401, p = 0,002). В даному контексті це може свідчити, що специфічний IgE до Alt a 1 є потенційним маркером полісенсибілізації, або фактором, який може сприяти розвитку полісенсибілізації у пацієнтів з АР.

Обмеження дослідження. Обговорюючи обмеження проведеного дослідження, першочергово хотілось би сказати про одноцентровий дизайн та вибірку з алергологічного центру. Тобто отримані дані пацієнтів є досить специфічними і відтворення результатів в інших центрах може бути ускладненим. Також, внаслідок відсутності групи пацієнтів з негативною сенсибілізацією (згідно з молекулярною діагностикою), наше дослідження не дало відповідь на питання щодо специфічності ШПТ. Окремо варто виділити і питання малого об'єму вибірки підгрупи з тяжким перебігом АР (n=4), що в свою чергу обмежує статистичну потужність попарних порівнянь за тяжкістю, особливо зазначеної підгрупи пацієнтів.

Перспективи подальших досліджень. Проте саме ці обмеження окреслюють напрями подальших досліджень. Так, в перспективі проведення проспективного дослідження дозволить визначити порогові значення Alt a 1 у якості фактору ризику коморбідної БА у дорослих пацієнтів з АР.

Висновки

1. У когорті 80 дорослих пацієнтів з АР та сенсибілізацією до Alt a 1 переважали особи молодого віку (медіана 24,0 [21,0-28,0] роки) чоловічої статі (63,7%). Більше половини пацієнтів (56,2 %) мали легкий перебіг АР, проте незважаючи на тяжкість перебігу, 51,2 % пацієнтів мали 4+ клас сенсибілізації до Alt a 1 (≥ 15,0 kU/L).

2. Рівень специфічного IgE до Alt a 1 достовірно корелює із тяжкістю АР (rs=0,462, p < 0,001). Медіана Alt a 1 при легкому АР склала 9,0 [5,2-20,3] kU/L, при середньотяжкому — 26,3 [15,4-38,7] kU/L. Рівень Alt a 1 також корелював із загальним IgE (rs=0,572, p < 0,001) та кількістю ко-сенсибілізацій (rs=0,401, p=0,002).

3. Частота коморбідної БА зростає паралельно з тяжкістю АР — від 2,2 % при легкому до 32,3 % при середньотяжкому і 50,0 % при тяжкому перебігу (p<0,001, V Крамера=0,443). Аналогічна залежність наявна для атопічного дерматиту (p=0,028, V=0,423).

4. Невідповідність (дискордантність) між шкірним прік-тестом і молекулярною алергодіагностикою ALEX2 зафіксована у 10 пацієнтів (12,5 %). Дискордантні пацієнти мали достовірно нижчий рівень Alt a 1 (медіана 5,3 [2,5-10,6] kU/L) порівняно з конкордантними (19,3 [8,0-30,4] kU/L, p=0,027).

5. Профіль ко-сенсибілізації відзначався переважанням пилкових алергенів: Phl p (22,5 %), Bet v1 (20,0 %) та кліщів домашнього пилу Der p/f (17,5 %); 52,5 % пацієнтів мали моносенсибілізацію лише до Alt a 1.

Таким чином, пацієнти із середньотяжким і тяжким АР потребують скринінгу коморбідних атопічних станів, оскільки частота супутньої БА у цих підгрупах сягає 32,3 % і 50,0 % відповідно. Окремо слід зважати на діагностичні обмеження ШПТ з екстрактами, бо за отриманими результатами у 12,5 % сенсибілізованих пацієнтів прік-тест дав хибнонегативний результат, а отже, молекулярна алергодіагностика в таких випадках, особливо при підозрі на сенсибілізацію до Alt a 1, є обов'язковою. При цьому рівень специфічного IgE до Alt a 1 за даними молекулярної діагностики має високу прогностичну цінність — чим вищий його клас, тим тяжчий перебіг АР і вища ймовірність коморбідної атопічної патології.

ЛІТЕРАТУРА/ REFERENCES

1. Bousquet J, Pfaar O, Togias A, et al. 2019 ARIA Care pathways for allergen immunotherapy. Allergy. 2019;74(11):2087-2102. DOI:10.1111/all.13805.
2. Kalyniuk V, Rodinkova V, Yuriev S, et al. Fungi-sensitized individuals have unique profiles where Alt a 1 dominates promoting response to grass, ragweed and cat allergens. Front Allergy. 2024;5:1438393. DOI:10.3389/falgy.2024.1438393/.
3. Torres-Borrego J, Suárez-Pérez J, Aliaga-Mazas Y, Martínez-Cañavate Burgos A, Nevot-Falcó S. Allergy to *Alternaria alternata*: Comprehensive review from the origin to the therapeutic approach. Allergol Immunopathol (Madr). 2025;53(5):179-188. DOI:10.15586/aei.v53i5.1454.
4. Klain A, Giovannini M, Arasi S, et al. *Alternaria* Allergy and Asthma in Children. Medicina. 2025;61(9):1639. doi:10.3390/medicina61091639.
5. Fuiano N, Fusilli S, Incorvaia C. A role for measurement of nasal IgE antibodies in diagnosis of Alternaria-induced rhinitis in children. Allergol Immunopathol (Madr). 2012;40(2):71-4. DOI: 10.1016/j.aller.2011.03.010.
6. Kuna P, Kaczmarek J, Kupczyk M. Efficacy and safety of immunotherapy for allergies to Alternaria alternata in children. J Allergy Clin Immun. 2011;127(2):502-508.e1-6. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.11.036.
7. Licari A, Andrenacci B, Di Cicco ME, et al. Respiratory comorbidities in severe asthma: focus on the pediatric age. Expert Rev Respir Med. 2023;17(1):1-13. DOI:10.1080/17476348.2023.2168261.
8. Arasi S, Castelli S, Di Fraia M, et al. @IT2020: An innovative algorithm for allergen immunotherapy prescription in seasonal allergic rhinitis. Clin Exp Allergy. 2021;51(6):821-828. DOI:10.1111/cea.13867/
9. Thien F, Beggs PJ, Csutoros D, et al. The Melbourne epidemic thunderstorm asthma event 2016. Lancet Planet Health. 2018;2(6):e255-e263. DOI:10.1016/S2542-5196(18)30120-7.
10. Pulimood TB, Corden JM, Bryden C, et al. Epidemic asthma and the role of the fungal mold *Alternaria alternata*. J Allergy Clin Immunol. 2007;120(3):610-617. DOI:10.1016/j.jaci.2007.04.045.
11. Zheng Y, Dang EV. Novel mechanistic insights underlying fungal allergic inflammation. PLoS Pathog. 2024;20(5):e1011623. DOI: 10.1371/journal.ppat.1011623.
12. Ahmed H, Ospina MB, Sideri K, Vliagoftis H. Retrospective analysis of aeroallergen's sensitization patterns in Edmonton, Canada. Allergy Asthma Clin Immunol. 2019;15:6. DOI:10.1186/s13223-019-0320-y.
13. Namysłowski A, Lipiec A, Zieliński W, et al. Stimulation of an immune system by different types of allergens causes seasonal (late spring and summer) factors to increase probability of allergic rhinitis symptoms. The Epidemiology of Allergic Diseases in Poland (ECAP) survey: part two. Adv Dermatol Allergol. 2021;38(3):384-390. DOI:10.5114/ada.2019.91445.
14. Akca ÜK, Başaran A, Usta Guc B, et al. Risk factors for asthma and comorbidities in allergic rhinitis patients with positive skin prick test. Turk Arch Pediatr. 2022;57(4):391-397. DOI:10.5152/TurkArchPediatr.2022.21382.
15. Namysłowski A, Lipiec A, Zieliński W, et al. The importance of specific IgE antibodies in the epidemiology of allergic rhinitis and asthma (ECAP survey): part five. The relationship between the concentrations of specific IgE antibodies in serum and types of rhinitis. Adv Dermatol Allergol. 2023;40(5):617-624. DOI:10.5114/ada.2023.131706.
16. Kouzaki H, O'Grady SM, Lawrence CB, Kita H. Proteases induce production of thymic stromal lymphopoietin by airway epithelial cells through protease-activated receptor-2. J Immunol. 2009;183(2):1427-34. DOI: 10.4049/jimmunol.0900904.

Конфлікт інтересів. Автори декларують, що не мають конфлікту інтересів стосовно даного дослідження, в тому числі фінансового, особистісного характеру, авторства чи іншого характеру, що міг би вплинути на дослідження та його результати, представлені в даній статті.

Фінансування. Дослідження проводилось без фінансової підтримки.

Доступність даних. Дані будуть надані за обґрунтованим запитом.

Використання засобів штучного інтелекту. Автори підтверджують, що не використовували технології штучного інтелекту при створенні представленої роботи.

Надійшла до редакції / Received: xx.09.2026 р.
Після доопрацювання / Revised: xx.xx.2026 р.
Прийнято до друку / Accepted: xx.xx.2026 р.