

**НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНА УСТАНОВА
«НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ ФТИЗІАТРІЇ І ПУЛЬМОНОЛОГІЇ
ІМ. Ф. Г. ЯНОВСЬКОГО
НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ»**

БОГОМОЛОВ АРТЕМІЙ ЄВГЕНІЙОВИЧ

УДК 612.017.3:616-079

**ОПТИМІЗАЦІЯ СПЕЦИФІЧНОЇ АЛЕРГОЛОГІЧНОЇ ДІАГНОСТИКИ
БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ ТА АЛЕРГІЧНОГО РИНИТУ**

14.01.29 – клінічна алергологія

АВТОРЕФЕРАТ
дисертації на здобуття наукового ступеня
доктора медичних наук



Київ – 2020

Дисертацією є рукопис

Робота виконана у Вінницькому національному медичному університеті імені М.І. Пирогова МОЗ України

Науковий консультант:

доктор медичних наук, професор

Зайков Сергій Вікторович,

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, професор кафедри фтизіатрії і пульмонології

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук

Уманець Тетяна Рудольфівна, головний науковий співробітник відділення захворювань органів дихання та респіраторних алергозів у дітей, ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України»;

доктор медичних наук, професор

Курченко Андрій Ігорович, завідувач кафедри клінічної імунології та алергології з секцією медичної генетики Національного медичного університету імені О.О. Богомольця МОЗ України;

доктор медичних наук, професор

Господарський Ігор Ярославович, завідувач кафедри клінічної імунології, алергології та загального догляду за хворими Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України

Захист дисертації відбудеться «25» січня 2021 р. о 10 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.552.01 при Державній установі «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України» (03038, м. Київ, вул. М. Амосова, 10)

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Державної установи «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України» (03038, м. Київ, вул. М. Амосова, 10)

Автореферат розісланий «24» грудня 2020 р.

Учений секретар
спеціалізованої вченої ради



О. О. Речкіна

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Розповсюдженість алергічних захворювань (АЗ) в світі продовжує зростати і поступово набуває характер епідемії (Bousquet J., 2015; Tejedor A. et al., 2015; Loftus P. et al., 2016; Lambrecht B. et al., 2017; Заболотний Д.І. та співавт., 2017; Incorvaia C. et al., 2018; Bousquet J., 2019). За прогнозом Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) протягом ХХІ століття алергічні захворювання займуть друге місце, поступаючись за поширеністю в світі лише психічним захворюванням (Custovic A., 2017). Одними із найбільш розповсюджених є респіраторні алергічні хвороби, серед яких чільне місце належить бронхіальній астмі (БА) та алергічному риніту (АР) (Vercelli D., 2013; Martinez F. et al., 2017; Incorvaia C. et al., 2018; Wise S. et al., 2018; Кайдашев І.П. та співавт., 2019; Sompornrattanaphan M. et al., 2020).

В Україні АЗ продовжують залишатись значною соціально-економічною проблемою через високу захворюваність, яка продовжує зростати, невідповідність офіційних статистичних даних реальній картині розповсюдженості, а також часто несвоєчасну діагностику даних захворювань і неадекватне лікування відповідних категорій хворих (Зайков С.В. та співавт., 2016; Яшина Л.О. та співавт., 2018; Барзилович В. та співавт., 2019; Феценко Ю.І. та співавт., 2020).

На тлі збільшення кількості АЗ в спеціалізованій літературі все частіше піднімаються питання відносно специфічності діагностичних алергенів та стандартизації екстрактів препаратів алергенів (Наумова О.О., 2015; Matricardi P. et al., 2016; Carnés J. et al., 2017; Valenta R. et al., 2018; Larsen J., Dreborg S., 2019). Необхідність стандартизації алергенних екстрактів не викликає сумнівів. Без стандартизації екстрактів неможливо ефективно здійснювати специфічну алергологічну діагностику та контроль за проведенням алерген-специфічної імунотерапії (Blank S. et al., 2017; Kanni P. et al., 2017; Mortuaire G. et al., 2017; Беш О.М., 2017; Wise S. et al., 2018).

Лабораторні методи специфічної алергологічної діагностики при всіх своїх перевагах також мають ряд недоліків. Так, різна точність процедур приготування стріпів для імуноблотів, калібрування, оцінки результату на етапі завершення тесту призводять до невідповідності з результатами шкірних прик-тестів (ШПТ) та між собою (Chauveau A. et al., 2017; Bignardi D. et al., 2019; Gogunskaya I. et al., 2020). Поряд з тим, специфічна алергодіагностика є невід'ємною складовою сучасної алергології (O'Hehir R. et al., 2016; Incorvaia C. et al., 2018, Зубченко С.О. та співавт., 2019; Akhoury T. et al., 2020). Так, визначення профілю сенсibiliзації пацієнта дозволяє не лише включати елімінаційні заходи в лікування, досягаючи його комплексності, а й проводити єдине доступне патогенетичне лікування IgE-опосередкованої алергії – алерген-специфічну імунотерапію (АСІТ).

Таким чином, існуюче різноманіття методів специфічної алергологічної діагностики АЗ та постійне їх вдосконалення (кроки до стандартизації екстрактів діагностичних алергенів, поява калібрувальних кривих імуноблотів, розширення використання і подальший розвиток молекулярного компонентного тестування) зумовлюють зміни класичних підходів до визначення сенсibiliзації у пацієнтів з IgE-опосередкованими АЗ. Втім, відсутність чітких єдиних підходів до

стандартизації методів специфічної алергодіагностики та розробка внутрішніх стандартів кожного виробника, з іншого боку, несе в собі можливість різної діагностичної цінності таких методів в клінічній практиці, що, безумовно, потребує поглибленого дослідження. З іншого боку, розробка оптимальних діагностичних алгоритмів для пацієнтів із сенсibilізацією до алергенів різних груп може дозволити скоротити маршрут пацієнта, зменшуючи економічні витрати та призводячи до більш раннього виставлення клінічного діагнозу.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконана в рамках науково-дослідної роботи кафедри фтизіатрії з курсом клінічної імунології та алергології Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова «Удосконалити, апробувати нові форми алергенів для місцевої специфічної імунотерапії алергічних захворювань (пероральні, назальні) і запровадити їх у практику» (номер державної реєстрації 0100U0004687).

Мета дослідження: удосконалити специфічну алергологічну діагностику алергічного риніту та бронхіальної астми шляхом компонентного аналізу екстрактів діагностичних алергенів, визначення їх регіональних особливостей, аналізу результатів застосування екстрактів алергенів різних виробників, використання медичної термографії для підвищення об'єктивності оцінки результатів шкірних прик-тестів з алергенами, проведення порівняльного дослідження різних методів визначення сенсibilізації до алергенів, комплексного клінічного та лабораторного аналізу діагностичної значущості екстрактів різних груп алергенів, оптимізації підходів до визначення профілю сенсibilізації у відповідних категорій пацієнтів.

Завдання дослідження:

1. Провести компонентний аналіз екстрактів діагностичних алергенів для визначення вмісту основних мажорних та мінорних білкових компонентів.
2. Провести компонентний аналіз та визначення експресії Vet v1 у пилку берези з різних регіонів України для визначення вмісту основних мажорних та мінорних білкових компонентів.
3. Провести аналіз існуючих підходів до стандартизації алергенних екстрактів та надати рекомендації для можливого удосконалення стандартизації алергенів в Україні.
4. Дослідити можливість використання медичної термографії для оцінки результатів ШПТ з екстрактами алергенів.
5. Провести порівняльне дослідження результатів ШПТ з екстрактами алергенів різних виробників у пацієнтів з АР та БА.
6. Провести порівняльне дослідження визначення сенсibilізації до алергенів різних груп у пацієнтів з АР та БА за допомогою ШПТ з екстрактами алергенів та визначенням кількості специфічних IgE каліброваним (К) імуноблотом.
7. Провести порівняльне дослідження визначення сенсibilізації до алергенів різних груп у пацієнтів з АР та БА за допомогою ШПТ з екстрактами алергенів та визначенням кількості специфічних IgE некаліброваним (НК) імуноблотом.
8. Провести порівняльне дослідження визначення сенсibilізації до алергенів різних груп у пацієнтів з АР та БА за допомогою імуноблоту та мультиплексного компонентного тестування (МКТ).
9. З метою оптимізації специфічної алергодіагностики розробити алгоритми дій

лікаря при підозрі у пацієнта наявності сенсibilізації до алергенів різних груп.

Об'єкт дослідження: бронхіальна астма та алергічний риніт.

Предмет дослідження: специфічність та діагностична цінність екстрактів алергенів різних виробників, компонентний склад екстрактів алергенів, регіональні особливості компонентного складу пилку берези, порівняльний аналіз алергологічних методів обстеження *in vitro* (імуноблоту та МКТ) та *in vivo* (ШПТ) у пацієнтів з АР та БА, оптимізація специфічної алергодіагностики БА та АР.

Методи дослідження: клініко-анамнестичні, термографічні (оцінка шкірного тестування методом прик-тесту (ШПТ) за допомогою медичного тепловізору), молекулярно-біологічні (визначення компонентного складу екстрактів алергенів за допомогою електрофорезу в поліакріламідному гелі, визначення експресії мажорного алергену берези Bet v1 за допомогою полімеразно-ланцюгової реакції), специфічні алергологічні (ШПТ з екстрактами діагностичних алергенів, визначення специфічних IgE за допомогою К-, НК- імуноблоту, МКТ) та аналітико-статистичні.

Наукова новизна отриманих результатів. Отримано нові наукові дані щодо компонентного складу екстрактів діагностичних алергенів, отримано їх електрофореграми та побудовано спектрограми складу. Показано, що у алергенах *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*, *Acarus siro*, берези, вільхи, грабу, полину, костриці, соняшника, пажитниці багаторічної, тимофіївки лугової, кукурудзи звичайної, амброзії, грястиці збірної, шерсті собаки та шерсті кішки присутні основні мажорні компоненти. Ряд діагностичних алергенів – шерсть собаки, *Dermatophagoides farinae*, *Dermatophagoides pteronyssinus*, береза, вільха, жито, костриця, соняшник, пажитниця, кукурудза, грястиця – містять в розчинах неалергенні баластні білки.

Вперше встановлено, що компонентний склад пилку берези з різних регіонів України має різний склад, відокремлено мажорні та мінорні білкові компоненти, визначено експресію Bet v1 для кожного з зразків.

Дійшло подальшого розвитку питання удосконалення діагностики результатів шкірного тестування у хворих на БА та АР шляхом використання медичного тепловізору UlirVisionTI-120, застосування якого сприяло об'єктивізації вимірювання діаметру папули при оцінці результатів ШПТ з екстрактами алергенів (виявлено високий коефіцієнт кореляції між візуальною та термографічною оцінкою тестів ($r = 0,9$), але різниця між розмірами папули становила в середньому 1,6 мм).

Вперше проведений порівняльний аналіз результатів ШПТ пацієнтів з АР та БА мікст-алергенами кліщової групи різного виробництва, що дозволило встановити наявність систематичної розбіжності між результатами тестування (середня різниця між вимірами склала 1,2 мм).

Отримало подальший розвиток питання невідповідності результатів ШПТ та імуноблотів для визначення сенсibilізації до алергенів різних груп. Встановлено, що різні лабораторні методи (К- і НК- імуноблоти) визначення сенсibilізації до алергенів різних груп при порівнянні їх результатів з даними ШПТ демонструють різну діагностичну значимість від задовільної до відмінної.

Одержані нові наукові дані щодо параметрів діагностичної цінності імуноблоту та МКТ, які у пацієнтів з БА та АР відрізняються в залежності від групи алергенів.

Представлено наукове обґрунтування та розроблені інноваційні алгоритми дій лікаря за підозри у пацієнта з АР та БА сенсibiliзації до різних груп алергенів.

Практичне значення отриманих результатів. Отримані дані поширюють існуючі знання про БА та АР, націлюють лікарів на даний контингент хворих, окреслюють проведення спеціалізованої поглибленої алергодіагностики, що в подальшому вплине на вибір методів їх лікування.

На основі компонентного дослідження складу екстрактів алергенів рекомендовано включення в процедуру стандартизації аналізу компонентного складу кожного з алергенів та кількісне визначення основних мажорних білкових компонентів, що може дозволити, при умові розробки внутрішніх стандартів виробництва, значно покращити діагностичні параметри екстрактів, призначених як для діагностики, так і для проведення АСИТ.

Визначено, що внаслідок відсутності єдиних системних підходів до стандартизації екстрактів діагностичних алергенів і, відповідно, можливого різного компонентного складу екстрактів різних виробників, доцільним є лише якісне порівняння результатів ШПТ такими алергенами у пацієнтів з БА та АР, що має істотне значення для пацієнтів, первинне і повторне обстеження яких було здійснене екстрактами різних виробників. Для оцінювання результатів ШПТ рекомендоване використання медичної термографії, що, в порівнянні з класичною візуальною оцінкою, має більшу точність та підвищує об'єктивність оцінки даних.

Розроблено алгоритми для оптимізації діагностичного пошуку у пацієнтів з БА та АР за підозри на сенсibiliзацію до алергенів різних груп. Це дозволить оптимізувати маршрут пацієнта з підозрою на БА та АР, що призведе до більш ранньої діагностики АЗ, призначення специфічного лікування (елімінаційні заходи та АСИТ).

Впровадження результатів досліджень у практику. Матеріали дисертаційної роботи впроваджені в практичну діяльність ТОВ «Алергоцентр – КПП», ТОВ «Клініка імунології та алергології «Форпост»», ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України», КНП «Київська міська клінічна лікарня №8», ДУ «Інститут отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка НАМН України», а також у навчальний процес кафедри фтизіатрії і пульмонології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика та кафедри фтизіатрії з курсом клінічної імунології та алергології Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова.

Особистий внесок здобувача. Формулювання ідеї, планування етапів дослідження, обговорення результатів, що були отримані, здійснено разом із науковим консультантом.

Дисертація є особистою роботою автора. На підставі аналізу даних літератури встановлена актуальність і доцільність проведення дослідження, сформульовані мета й задачі. Здобувачем самостійно розроблений алгоритм виконання роботи, що включав: аналіз літературних джерел і патентної інформації за темою дисертації, відбір тематичних хворих, їх розподіл на групи, клініко-функціональне обстеження та лікування хворих, аналіз отриманих результатів, статистична обробка даних, оформлення матеріалів дисертації проведені автором особисто. Наукові праці до друку підготовлені самостійно. Дисертантом особисто проведені аналіз медичної

документації, анкетування, клініко-анамнестичне та інструментальне обстеження хворих. Самостійно створені бази даних, проведений статистичний аналіз результатів. Автором особисто узагальнені результати досліджень, написані всі розділи дисертації, сформульовані висновки та практичні рекомендації, що знайшли відображення у наукових публікаціях та доповідях на фахових конгресах, з'їздах і конференціях. Забезпечено впровадження результатів дослідження у заклади охорони здоров'я та навчальний процес медичних вищих навчальних закладів.

Апробація результатів дисертації. Основні положення роботи доповідались на традиційній науково-практичній конференції алергологів України „Актуальні питання виявлення і лікування алергічних захворювань” (м. Вінниця, 2014), міжрегіональній науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасна діагностика, лікування та профілактика імунозалежних та алергологічних захворювань» (м. Київ, 2014), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Бронхіальна астма, алергія, імунологія – сучасні досягнення та перспективи розвитку» (м. Київ, 2015), Щорічному конгресі Європейської академії алергії та клінічної імунології (Амстердам, Нідерланди, 2015), Щорічному конгресі Європейської академії алергії та клінічної імунології (Лондон, Велика Британія, 2016), III Національному конгресі з імунології, алергології та імунореабілітації, присвяченому 50-річчю створення алергічної служби у Дніпропетровській області (м. Дніпро, 2018), традиційній науково-практичній конференції алергологів України «Актуальні питання виявлення і лікування алергічних захворювань» (м. Вінниця, 2018), науково-практичній конференції «Практичні аспекти та актуальні питання алергології» (м. Вінниця, 2019), науковій конференції «Кейс-орієнтована алергошкола Doctor Thinking: Allergy Case Medicine» (м. Вінниця, 2019), науково-практичній конференції «Актуальні питання респіраторної патології» (м. Луцьк, 2019), IV З'їзді лікарів – алергологів України (м. Вінниця, 2019), науково-практичній конференції «Сучасні питання алергології» (м. Дніпро, 2019), Щорічному конгресі Європейської академії алергії та клінічної імунології (Лісабон, Португалія, 2019), Щорічному конгресі Європейської академії алергії та клінічної імунології (Лондон, Велика Британія, 2020).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 28 наукових праць, з них 23 – у фахових виданнях, рекомендованих МОН України (серед них 15 – одноосібних, 13 – у співавторстві, 1 – в наукометричних базах Scopus, WoS, 6 – в закордонних виданнях), 5 тез в збірниках матеріалів з'їздів, конгресів, симпозіумів та науково-практичних конференцій.

Обсяг та структура дисертації. Матеріали дисертаційної роботи викладено на 353 сторінках друкованого тексту, ілюстровано 107 таблицями та 79 рисунками. Робота складається з анотації, змісту, переліку умовних позначень, вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів дослідження», 6 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, додатків. Список літератури налічує 278 найменувань (22 з них вітчизняні та 256 – іноземні).

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Об'єкт та методи дослідження. Дисертаційне дослідження складається з п'яти фрагментів:

1. За допомогою електрофорезу в поліакриламідному гелі було отримано електрофореграми наступних алергенів: кліщі *Acarus siro*, *Dermatophagoides farinae*, *Dermatophagoides pteronyssinus*, пилок дерев – вільха європейська (*Alnus glutinosa*), береза повисла (*Betula pendula*), граб звичайний (*Carpinus betulus*), пилок трав – амброзія полинолиста (*Ambrosia artemisiifolia*), полин гіркий (*Artemisia absinthium*), грястиця збірна (*Dactylis glomerata*), костриця лучна (*Festuca pratensis*), соняшник звичайний (*Helianthus annuus*), пажитниця багаторічна (*Lolium perenne*), тимофіївка лугова (*Phleum pratense*), тонконіг лучний (*Poa pratensis*), жито посівне (*Secale cereale*), кукурудза звичайна (*Zea mays*), епідермальні алергени тварин – шерсть кішки (*Lana felis*), собаки (*Lana canis*), вівці (*Lana ovis*), алерген пір'я подушок (*Pluma pulvini*).

Електрофорез діагностичних розчинів алергенів виконувався за методикою SDS-PAGE у колонках, рекомендованою Rockland Immunochemicals, Inc. (<https://rockland-inc.com/sds-page.aspx>). Отримані результати було відскановано та оброблено за допомогою Image Studio Lite Ver. 5.2 з наступною побудовою та аналізом спектрограм за допомогою програмного забезпечення Gel Analyzer 1.0. Для ідентифікації алергенних компонентів було використано базу даних веб-сайту www.allergen.org, що є офіційним сайтом для систематичної номенклатури алергенів, який затверджений Всесвітньою організацією охорони здоров'я та Міжнародним союзом імунологічних товариств (BOOЗ / MCIT).

2. Було оцінено компонентний склад та експресію Bet v1 (мажорний алерген берези) зразків пилку берези різних регіонів України. Для цього під час палінації берези було зібрано її пилок в 6 різних клімато-географічних регіонах України. Електрофорез діагностичних розчинів алергенів виконувався за методикою SDS-PAGE у колонках, рекомендованою Rockland Immunochemicals, Inc. (<https://rockland-inc.com/sds-page.aspx>). Отримані результати було відскановано та оброблено за допомогою Image Studio Lite Ver. 5.2 з наступною побудовою та аналізом спектрограм за допомогою програмного забезпечення Gel Analyzer 1.0.

Визначення експресії Bet v1 в порівнянні із стандартом (стандартний розчин алергену BOOЗ) було проведене за допомогою полімеразно-ланцюгової реакції. Для цього в реальному часі (RT – PCR) з використанням праймерів Tub-Bet-R, Transcr-Bet-R визначено експресію Bet v1 в порівнянні із стандартним екстрактом берези BOOЗ.

3. З метою вивчення конкордантності результатів ШПТ екстрактами мікст-алергенів кліщової групи двох різних виробників – МП «Імунолог» (Україна, Вінниця) та «Sevapharma, a.s.» (Чеська республіка, Прага) було проведене специфічне алергологічне та термографічне обстеження групи 20 пацієнтів з АР та БА. Чоловіків було 14 (70,0 %), жінок – 6 (30,0 %) у віці від 20 до 48 років, середній вік яких склав $(33,2 \pm 4,6)$ років. Серед них 12 пацієнтів (60,0 %) мали діагноз АР (12 осіб (100,0 %) персистуючий АР), 6 (30,0 %) – персистуючої БА, 2 (10,0 %) пацієнти – АР та БА. Діагноз БА було виставлено у відповідності до критеріїв GINA 2014 та протоколу діагностики й лікування БА, затвердженого Наказом № 868 МОЗ України від 08.10.2013 р. Діагноз АР було виставлено у відповідності до критеріїв ARIA (2010, 2016). Діагноз у вищевказаних осіб був верифікований ще до початку їх поглибленого алергологічного обстеження. Проведення шкірних тестів та

оцінювання результатів шкірного тестування здійснювали відповідно до наказу МОЗ і АМН України № 127/18 від 02.04.2002 р. «Про організаційні заходи по впровадженню сучасних технологій діагностики та лікування алергічних захворювань». Для термографії використовували камеру ULIRVision TI-120 (Zhejiang ULIRvision Technology Co., Ханчжоу, Китай), сертифіковану за діапазоном температур та чутливістю для медичного використання в Україні.

4. З метою визначення основних параметрів діагностичної цінності різних методів специфічної алергологічної діагностики проведено порівняння результатів визначення сенсibiliзації у 88 пацієнтів з АР та БА за допомогою ШПТ з екстрактами алергенів (МП «Імунолог», Україна) та визначення рівнів специфічного IgE до алергенів інгаляційними панелями імуноблоту двох різних виробників («R-BiopharmAG» (калібрований (К) імуноблот) та «Euroimmun» (некалібрований (НК) імуноблот), Федеративна Республіка Німеччина). Виконання імуноблотів було здійснено у відповідності до інструкцій виробників. Чоловіків було 43 (48,8 %), жінок – 45 (43,4 %) у віці від 18 до 50 років, середній вік яких склав $(31,3 \pm 3,1)$ років. Серед них 60 пацієнтів (68,1 %) мали діагноз АР (38 осіб (63,3 %) інтермітуючий, 22 (36,7 %) особи – персистуючий), 20 осіб (22,7 %) – БА (18 осіб (90,0 %) інтермітуючу, 2 (10,0 %) особи – персистуючу), 8 (9,0 %) пацієнтів – АР та БА.

5. З метою вивчення конкордантності результатів визначення сенсibiliзації у пацієнтів з АР та БА методами імуноблоту та МКТ було обстежено 40 пацієнтів. Чоловіків було 23 (57,5 %), жінок – 17 (42,5 %) у віці від 18 до 50 років, середній вік яких склав $(29,6 \pm 3,1)$ років. Серед них 30 пацієнтів (75,0 %) мали діагноз АР (20 осіб (66,7 %) інтермітуючий, 10 (33,3 %) особи – персистуючий), 10 осіб (25,0 %) – БА (8 осіб (80,0 %) інтермітуючу, 2 (20,0 %) особи – персистуючу). Кількісне визначення специфічних IgE в сироватці крові проводили за допомогою К-імуноблоту. МКТ було виконане методом ImmucapISAC (Phadia AB, Thermo Fisher Scientific, Швеція).

Дані результатів обстеження та лікування хворих зберігались, оброблювалися та обчислювалися за допомогою ліцензійних програмних продуктів, які входять в пакет Microsoft Office Professional 2013 (номер ліцензії 00218 – 04150 – 37156 – AA798). Для статистичної обробки результатів було використано статистичні пакети IBM SPSS Statistics 21 (номер ліцензії 2NXL7T9GB8ASSG5P4IYI9O9HJN1) та Statistica 5.0 (номер ліцензії 9GB8FDSG5).

Для статистичної обробки нами було використано різні непараметричні та параметричні методи. Вибір методу на пряму залежав від виду масиву даних отриманого нами при конкретному дослідженні, мети аналізу та нормальності розподілу даних всередині масивів даних. Для перевірки нормальності розподілу було застосовано критерій Колмогорова-Смирнова (K – test, KS – test), для підтвердження розподілу законам нормальності додатково будувались графіки вірогідності результатів (probability plot) для графічного зображення порівняння набору емпіричних даних з вірогідним нормальним розподілом.

Для вибірок з ненормальним розподілом ознаки, згідно з критерієм Шапіро-Уїлкі, вказували медіану, нижній і верхній квартилі для довірчого інтервалу 95 %, для порівняння двох незалежних вибірок нами було застосовано ранговий коефіцієнт кореляції Спірмена з наступною побудовою кореляційної матриці. Для

оцінки ступеня розходження результатів шкірного тестування з алергенами різних виробників та результатів імуноблоту між собою було застосовано побудову графіків аналізу методом Бленда-Альтмана з розрахунком середньої різниці значень, стандартного відхилення різниць та визначенням залежності відхилення від значень вимірювань.

Також було застосовано розрахунок коефіцієнту Каппа Коена з розрахунком асимптотичної помилки Каппи та нижньої і верхньої межі довірчого інтервалу, метод ROC – аналізу (ROC = receiver operating characteristic, який ще називають «кривою помилок»).

При порівнянні результатів К- імуноблоту з МКТ результати досліджень було конвертовано у номінальні шкали у відповідності до клінічно значимих рівнів кількості специфічних IgE, для було використано критерій Хі-квадрат та точний двосторонній критерій Фішера, які розраховувались для кожного порівняння окремо.

Результати відповідних досліджень стали основою для розробки алгоритмів обстеження пацієнтів з підозрою на сенсibilізацію до алергенів різних груп.

Результати досліджень та їх обговорення.

Встановлено, що аналізи спектрограм діагностичних алергенів показують наявність мажорних та мінорних компонентів в більшості проаналізованих випадків. Для алергенів кліщової групи визначено наявність у алергенах *Dermatophagoides pteronyssinus* – Der p1 з молекулярною масою 24 kDa, *Dermatophagoides farinae* – Der f1 з молекулярною вагою 27 kDa, *Acarus siro* – Aca s13 з молекулярною масою 15 kDa), у пилоквих алергенах дерев: берези – Bet v1 з молекулярною масою 17 kDa, мінорного компоненту Bet v3 (24 kDa), вільхи – Aln g1 з молекулярною масою 18 kDa, грабу – мажорного компоненту Car b1 (17 kDa).

Для пилоквих алергенів трав визначено наявність у алергенах жита – Sec c38 з молекулярною масою 13,5 kDa, мінорних компонентів Sec c5 (30 kDa) та Sec c20 (70 kDa), полину – Art v1 з молекулярною масою 28 kDa, костриці – Fes p4 з молекулярною масою 60 kDa, соняшника – Hel a1 з молекулярною масою 34 kDa, мінорних компонентів Hel a2 (14,7 kDa) та Hel a6 (42 kDa), пажитниці багаторічної – Lol p1 (27 kDa) та мінорних компонентів Lol p4 (57 kDa), Lol p11 (16 kDa), Lol p2-Lol p 3 (молекулярна маса 11 kDa), тимофіївки лугової – мажорного компоненту Phl p5 (32 kDa) та мінорних компонентів Phl p4 (55 kDa), Phl p2 (10-12 kDa), кукурудзи звичайної – мажорного компоненту Zea m1 (25-35 kDa) та мінорного компоненту Zea m12 (14 kDa), амброзії – мінорного компоненту Amb a3 (11 kDa), грястиці збірної – мажорного компоненту Dac g1 (32 kDa) та мінорних компонентів Dac g4 (60 kDa), Dac g2 та Dac g3 (11 kDa та 14 kDa).

Для епідермальних алергенів визначено, що у алергені шерсті собаки наявний мажорний компонент Can f1 (ліпокалін) з молекулярною масою 23kDa, мінорні компоненти Can f2 (19 kDa) та Can f3 (69 kDa), шерсті кішки – мажорний компонент Fel d1 з молекулярною масою 38kDa, мажорний компонент Fel d4 (22 kDa), мінорні компоненти Fel d2 (69 kDa) та Fel d3 (11 kDa).

Узагальнені результати компонентного аналізу наведено в табл. 1.

Узагальнені результати компонентного аналізу екстрактів діагностичних алергенів

Група	Алерген	Алергенні білкові компоненти	Баластні білки
Кліщові	<i>Dermatophagoides farinae</i>	Der f1	Так
	<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i>	Der p1	Так
	<i>Acarus siro</i>	Aca s13	Так
Пилкові	Береза	Bet v1, Bet v3	Ні
	Вільха	Aln g1	Так
	Жито	Sec c38, Sec c5	Так
	Полин	Arta b1	Ні
	Костриця лучна	Fesp4	Так
	Соняшник	Hel a1, Hel a2, Hel a6	Так
	Пажитниця багаторічна	Lol p1, Lol p4, Lol p11, Lol p2-Lol p3	Так
	Тимофіївка лугова	Phl p5, Phl p4, Phl p2	Ні
	Тонконіг лучний	--	Так
	Кукурудза	Zea m1, Zea m12	Так
	Амброзія	Amb a3	Ні
	Граб	Car b1	Ні
Грястиця збірна	Dac g1, Dac g4, Dac g2, Dac g3	Так	
Епідермальні	Собака	Can f1, Can f2, Can f3	Так
	Кішка	Fel d1, Fel d2, Fel d3, Fel d4	Ні
	Вівця	--	Так
	Пір'я подушки	--	Так

Для окремих алергенів – шерсть вівці, пір'я подушки, тонконіг луговий – за допомогою побудови спектрограми після електрофорезу розчинів в поліакріламідному гелі компонентний склад оцінити не є можливим, оскільки вони представляють собою суміш білків з близькими молекулярними масами. Окрім того, ряд діагностичних алергенів – шерсть собаки, *Dermatophagoides farinae*, *Dermatophagoides pteronyssinus*, береза, вільха, жито, костриця, соняшник, пажитниця, кукурудза, грястиця – містять в розчинах неалергенні баластні білки. Наприклад, одним із показових алергенів в цьому розрізі є *Dermatophagoides farinae*, спектрограма якого наведена на рис. 1.

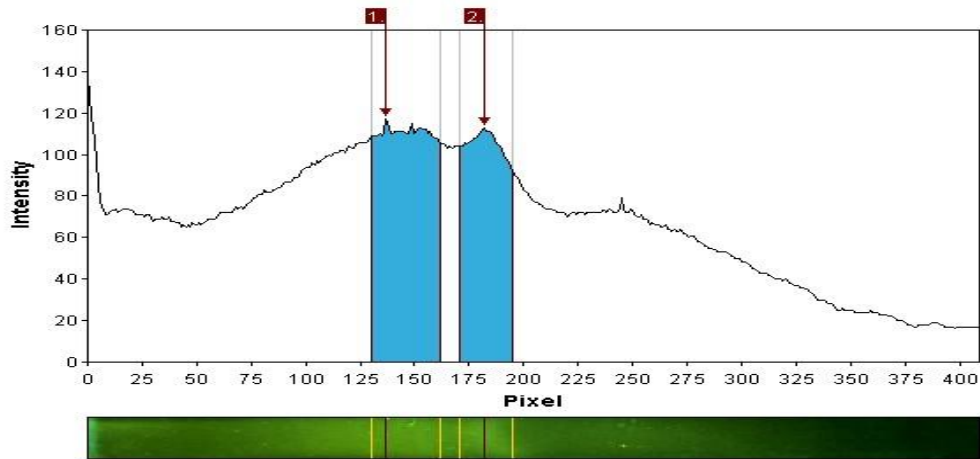


Рис. 1. Спектрограма білкового складу діагностичного алергену кліща *Dermatophagoides farinae*

Аналіз спектрограми показав, що в білковому складі алергену присутній мажорний компонент Der f1 з молекулярною масою 27 kDa – протеаза цистеїну (позначка 2). Поряд із тим, на спектрограмі немає чітко відокремленої молекулярної маси 15 kDa, яка відповідає другому важливому мажорному компоненту кліща *Dermatophagoides farinae* – Der f2 та присутні неалергенні баластні білкові компоненти молекулярною масою 29-33 kDa (позначка 1).

Для багатьох груп алергенів, особливо пилоквих, характерні певні регіональні особливості. Так, пилок берези, зібраний в різних точках України, містить різні мажорні і мінорні компоненти, а саме:

- зразок з м. Львова - Bet v1 (17 kDa), Bet v2 (15 kDa), Bet v3 (24 kDa), Bet v6 (35 kDa);
- зразок з м. Одеси - Bet v1 (17 kDa), Bet v2 (15 kDa), Bet v3 (24 kDa), Bet v6 (35 kDa);
- зразок з м. Києва - Bet v1 (17 kDa), Bet v2 (15 kDa), Bet v6 (35 kDa);
- зразок з м. Вінниці - Bet v1 (17 kDa), Bet v2 (15 kDa), Bet v3 (24 kDa), Bet v6 (35 kDa);
- зразок з м. Харкова - Bet v1 (17 kDa), Bet v3 (24 kDa), Bet v4 (8 kDa), Bet v6 (35 kDa);
- зразок з м. Запоріжжя - Bet v1 (17 kDa), Bet v2 (15 kDa), Bet v3 (24 kDa), Bet v6 (35 kDa).

При аналізі отриманих результатів виявлено, що в зразках присутні мажорні компоненти, проте мінорні білки в пилку берези різних регіонів присутні в різних комбінаціях. Оскільки абсолютна більшість сенсibilізованих до пилку берези пацієнтів реагує на Bet v1 (за даними деяких авторів – до 95 % обстежених (Köhler J. et al., 2014; Blank S. et al., 2017; Dodig S., Šepelak I., 2018; Eiringhaus K. et al., 2019), а отримані нами дані показали наявність цього мажорного компоненту у всіх зразках пилку з різних регіонів України, то вироблені з таких зразків екстракти алергенів будуть, безумовно, володіти здатністю викликати шкірну реакцію, а, отже, будуть придатними для застосування при шкірному тестуванні. Однак, баластні неалергенні білки та мінорні компоненти, не маючи суттєвого значення в діагностиці, здатні підвищувати загальний вміст білка в екстракті, підвищуючи таким чином і значення

PNU. Це має суттєве значення при стандартизації, і подальші кроки для стандартизації екстрактів алергенів за вмістом саме мажорних компонентів є безумовно необхідними.

За результатами полімеразно-ланцюгової реакції визначено, що в зразках з міст Вінниці та Харкова експресія Vet v1 становила в середньому 0,6 від калібратора (зразка стандартного екстракту алергену), з м. Львова – 0,7 від калібратора, з міст Києва та Одеси – 1,2 рівня експресії калібратора, а м. Запоріжжя – 1,3 рівня експресії калібратора. Різна кількість мажорного білка в екстракті алергену може бути причиною як хибнонегативних результатів тестування з таким екстрактом, так і, що найголовніше, невдачі застосування такого екстракту з лікувальною метою для алерген-специфічної імунотерапії.

При аналізі результатів ШПТ з екстрактами алергенів різного виробництва виявлено, що два екстракти мікст-алергенів кліщової групи є відтвореними і добре корелюють між собою (прямо пропорційна кореляція сильного ступеня зв'язку, значення коефіцієнта кореляції Спірмена 0,88). Обидва екстракти можна використовувати для діагностики сенсibilізації пацієнтів до кліщових алергенів. Між результатами ШПТ існує систематичне середнє розходження 1,2 мм на користь збільшення діаметра прик-тесту з алергеном українського виробництва. Це необхідно враховувати при оцінці проб у пацієнтів з сумнівними результатами тестування кліщовими мікст-алергенами (діаметром папули 1-2 мм). Систематичне розходження діаметрів папул після тестів може призводити до зсувів оцінки у випадках результатів слабого ступеня вираженості з позитивного до сумнівного. Це додатково доводить, що результати тестувань з комерційними екстрактами алергенів різних виробників недоцільно порівнювати між собою будь-яким чином, окрім категорійної оцінки, адже єдині вимоги до стандартизації таких екстрактів відсутні не лише в Україні, а й в усьому світі, на що чітко вказують міжнародні експерти та відповідні гайдлайни (Nevis I. et al., 2016; Frati F. et al., 2018).

Відомо, що оцінка результатів ШПТ з алергенами в певній мірі носить суб'єктивний характер. При порівнянні результатів візуального та термографічного вимірювань і розміру папули виявлено високий коефіцієнт кореляції між оцінкою тестів ($r = 0,9$), однак різниця між розмірами папули становила в середньому 1,6 мм. Десять тестів були візуально інтерпретовані як негативні, а термографічно – як сумнівні. Однак, результати візуального аналізу алергологом та термографічного вимірювання співпали лише в 70 % випадків. Абсолютну відповідність результатів клінічного та термічного зображення відзначено лише для негативних тестів. Отже, доповнення традиційної візуальної оцінки результатів ШПТ термографічним вимірюванням діаметру папули дозволяє об'єктивізувати вимірювання діаметру папули, таким чином підвищуючи точність вимірювання та коректність інтерпретації результатів тестування.

У результаті аналізу узгодженості ШПТ та двома різними імуноблотами для визначення сенсibilізації до алергенів різних груп визначено, що результати двох систем визначення специфічного IgE методами К- та НК- імуноблоту узгоджуються між собою, проте для певних алергенів мають систематичне розходження показників.

У результаті аналізу узгодженості тестування методом ШПТ та двома різними системами імуноблоту для визначення сенсibilізації до кліщової групи алергенів визначено, що результати двох систем визначення специфічного IgE до *Dermatophagoides pteronyssinus* та *Dermatophagoides farinae* методами К- та НК- імуноблоту узгоджуються між собою, проте мають систематичне розходження показників. Між даними ШПТ з алергенами *Dermatophagoides pteronyssinus* та виявленням специфічного IgE методом К- імуноблоту існує добра погодженість між результатами ($r = 0,740$), між даними ШПТ з алергенами *Dermatophagoides pteronyssinus* та виявленням специфічного IgE методом НК- імуноблоту існує задовільна погодженість між результатами досліджень ($r = 0,322$).

Між даними ШПТ з алергенами *Dermatophagoides farinae* та виявленням специфічного IgE методом К- імуноблоту існує добра погодженість між результатами ($r = 0,804$), між даними шкірного тестування з алергенами *Dermatophagoides farinae* та виявленням специфічного IgE методом НК- імуноблоту існує задовільна погодженість між результатами досліджень ($r = 0,375$).

У результаті аналізу узгодженості тестування методом ШПТ та двома різними системами імуноблоту для визначення сенсibilізації до пилкової групи алергенів визначено, що результати двох систем визначення специфічного IgE до алергену ліщини, дуба, подорожника методами К- та НК- імуноблоту узгоджуються між собою, проте мають систематичне розходження показників (систематична похибка результатів вимірювань склала 0,03-0,72 kU/l). Аналіз узгодженості тестування методом ШПТ та двома різними системами імуноблоту для визначення сенсibilізації до пилкової групи алергенів визначено, що результати двох систем визначення специфічного IgE до алергену вільхи, берези, жита, полину методами К- та НК- імуноблоту не дуже добре узгоджуються між собою внаслідок систематичного розходження показників (систематична похибка результатів вимірювань склала 1,4-3,0 kU/l).

Між даними ШПТ з алергенами вільхи та виявленням специфічного IgE методом К- імуноблоту існує добра погодженість між результатами досліджень ($r = 0,729$), між даними ШПТ з алергеном вільхи та виявленням специфічного IgE методом НК- імуноблоту існує задовільна погодженість між результатами досліджень ($r = 0,409$).

Між даними ШПТ з алергенами берези та виявленням специфічного IgE методом К- імуноблоту існує відмінна погодженість між результатами досліджень ($r = 0,820$), між даними ШПТ з алергену берези та виявленням специфічного IgE методом НК- імуноблоту існує помірна погодженість між результатами досліджень ($r = 0,502$).

Між даними ШПТ з алергенами ліщини та виявленням специфічного IgE методом К- імуноблоту існує добра погодженість між результатами досліджень ($r = 0,694$), між даними ШПТ з алергеном ліщини та виявленням специфічного IgE методом НК- імуноблоту існує помірна погодженість між результатами досліджень ($r = 0,506$).

Між даними ШПТ з алергенами дуба та виявленням специфічного IgE методом К- імуноблоту існує помірна погодженість між результатами досліджень ($r = 0,470$), між даними ШПТ з алергеном дуба та виявленням специфічного IgE

методом НК- імуноблоту існує задовільна погодженість між результатами досліджень ($r = 0,387$).

Між даними ШПТ з алергенами жита, подорожнику та виявленням специфічного IgE методом К- імуноблоту є помірна погодженість між результатами досліджень ($r = 0,661$ та $r = 0,792$, відповідно), між даними ШПТ з алергеном жита, подорожнику та виявленням специфічного IgE методом НК- імуноблоту присутня помірна погодженість між результатами досліджень ($r = 0,598$ та $r = 0,544$, для алергенів відповідно).

Між даними ШПТ з алергенами полину та виявленням специфічного IgE методом К- імуноблоту добра погодженість між результатами досліджень ($r = 0,544$), між даними ШПТ з алергеном полину та виявленням специфічного IgE методом НК- імуноблоту присутня помірна погодженість між результатами досліджень ($r = 0,485$).

У результаті аналізу узгодженості тестування методом ШПТ та двома різними системами імуноблоту для визначення сенсibiliзації до епідермальної групи алергенів визначено, що результати двох систем визначення специфічного IgE до алергену шерсті кішки, шерсті морської свинки, шерсті кролика методами К- та НК- імуноблоту узгоджуються між собою, проте мають невелике систематичне розходження показників (систематична похибка результатів вимірювань склала 0,01-0,1 kU/l). В результаті аналізу узгодженості тестування методом ШПТ та двома різними системами імуноблоту для визначення сенсibiliзації до епідермальної групи алергенів визначено, що результати двох систем визначення специфічного IgE до алергену лупи коня, шерсті собаки, шерсті хом'яка методами К- та НК- імуноблоту не досить добре узгоджуються між собою внаслідок систематичного розходження результатів (систематична похибка результатів вимірювань склала 0,10-1,08 kU/l).

Між даними ШПТ з алергенами шерсті кішки та виявленням специфічного IgE методом К- імуноблоту є відмінна погодженість між результатами досліджень ($r = 1,0$), між даними ШПТ з алергеном шерсті кішки та виявленням специфічного IgE методом НК- імуноблоту є відмінна погодженість між результатами досліджень ($r = 0,911$).

Між даними ШПТ з алергенами із лупи коня та виявленням специфічного IgE методом К- імуноблоту є добра погодженість між результатами досліджень ($r = 0,741$), між даними ШПТ з алергеном із лупи коня та виявленням специфічного IgE методом НК- імуноблоту відсутня погодженість між результатами досліджень ($r = 0,178$).

Між даними ШПТ з алергенами шерсті собаки та виявленням специфічного IgE методом К- імуноблоту є добра погодженість між результатами досліджень ($r = 0,778$), між даними ШПТ з алергеном шерсті собаки та виявленням специфічного IgE методом НК- імуноблоту існує задовільна погодженість між результатами досліджень ($r = 0,353$).

Між даними ШПТ з алергенами шерсті морської свинки, шерсті хом'яка, шерсті кролика та виявленням специфічного IgE методом К- імуноблоту відсутня погодженість між результатами досліджень ($r = 0-0,377$), між даними ШПТ з алергеном шерсті морської свинки, шерсті хом'яка, шерсті кролика та виявленням

специфічного IgE методом НК- імуноблоту немає погодженості між результатами досліджень ($r = 0-0,038$).

Визначення сенсibilізації до алергенів за допомогою К- імуноблоту в порівнянні з ШПТ володіє відмінною діагностичною значимістю (площа AUC 0,900-0,965) для кліщових алергенів *Dermatophagoides farinae*, *Dermatophagoides pteronissinus*, епідермальних алергенів шерсті кішки, собаки, хом'яка та лупи коня, пилоквих алергенів берези, ліщини, вільхи, подорожника, полину, дуже доброю діагностичною значимістю (площа AUC 0,8-0,9) для алергенів жита і дуба, незадовільною діагностичною значимістю (площа AUC менше 0,6) для алергенів шерсті морської свинки та кролика. Визначення сенсibilізації до алергенів за допомогою НК- імуноблоту в порівнянні з ШПТ володіє відмінною діагностичною значимістю (площа AUC 0,900-0,965) для алергенів подорожника та шерсті кішки, дуже доброю діагностичною значимістю (площа AUC 0,8-0,9) для алергенів жита і дуба, доброю діагностичною значимістю (площа AUC 0,8-0,7) для кліщових алергенів *Dermatophagoides farinae*, *Dermatophagoides pteronissinus*, епідермальних алергенів шерсті собаки та лупи коня, пилоквих алергенів берези, ліщини, вільхи, полину, незадовільною діагностичною значимістю (площа AUC менше 0,6) для алергенів шерсті морської свинки, хом'яка та кролика.

Аналогічним чином різні лабораторні методи визначення сенсibilізації до різних алергенів при порівнянні їх результатів між собою демонструють різну специфічність та чутливість. При визначенні сенсibilізації до алергену берези К-імуноблот в порівнянні з мультиплексним компонентним дослідженням виявляється високоспецифічним (96,8 %) і низькочутливим (77,8 %), до алергену полину – високоспецифічним (100 %) та високочутливим (96,7 %), до алергену вільхи – високочутливим (95,7 %) та помірносспецифічним (88,2 %), а для алергену ліщини – високочутливим (92,9 %) та низькоспецифічним (75 %). При визначенні сенсibilізації до алергену *Dermatophagoides pteronyssinus* К-імуноблот в порівнянні з мультиплексним компонентним дослідженням виявляється високоспецифічним (100 %) та низькочутливим (70,6 %), до алергену *Dermatophagoides farinae* високоспецифічним (100 %) та помірно чутливим (88,9 %), до шерсті собаки – високоспецифічним (100 %) та помірно чутливим (82,4 %), до шерсті кішки – високоспецифічним (100 %) та високочутливим (93,9 %). При визначенні сенсibilізації до алергену *Alternaria alternata* К-імуноблот в порівнянні з мультиплексним компонентним дослідженням виявився високоспецифічним (100 %) та високочутливим (100 %), до алергену *Aspergillus fumigatus* високоспецифічним (100 %) та низькочутливим (0 %), до алергену *Cladosporium sp.* високоспецифічним (100 %) та низькочутливим (20 %).

Виходячи з даних аналізу отриманих даних при підозрі на сенсibilізацію до алергенів кліщової групи (*Dermatophagoides pteronyssinus* та *Dermatophagoides farinae*), алергенів епідермальної групи (шерсті кішки та шерсті собаки) та алергену берези з метою оптимізації діагностики доцільно запропонувати алгоритм, наведений на рис. 2.

Суть вказаного алгоритму полягає в тому, що замість класичної діагностичної схеми у пацієнтів з підозрою на сенсibilізацію до алергенів кліщової та епідермальної групи пропонується використовувати модифіковану схему, в якій при

відсутності позитивного результату визначення сенсibilізації за допомогою прик-тестів або імуноблоту в якості первинного методу обстеження доцільно одразу переходити до молекулярного компонентного обстеження. Така схема ґрунтується на отриманих даних про вірогідність хибнонегативних результатів шкірного тестування з екстрактами алергенів та визначення специфічного IgE за допомогою імуноблоту.

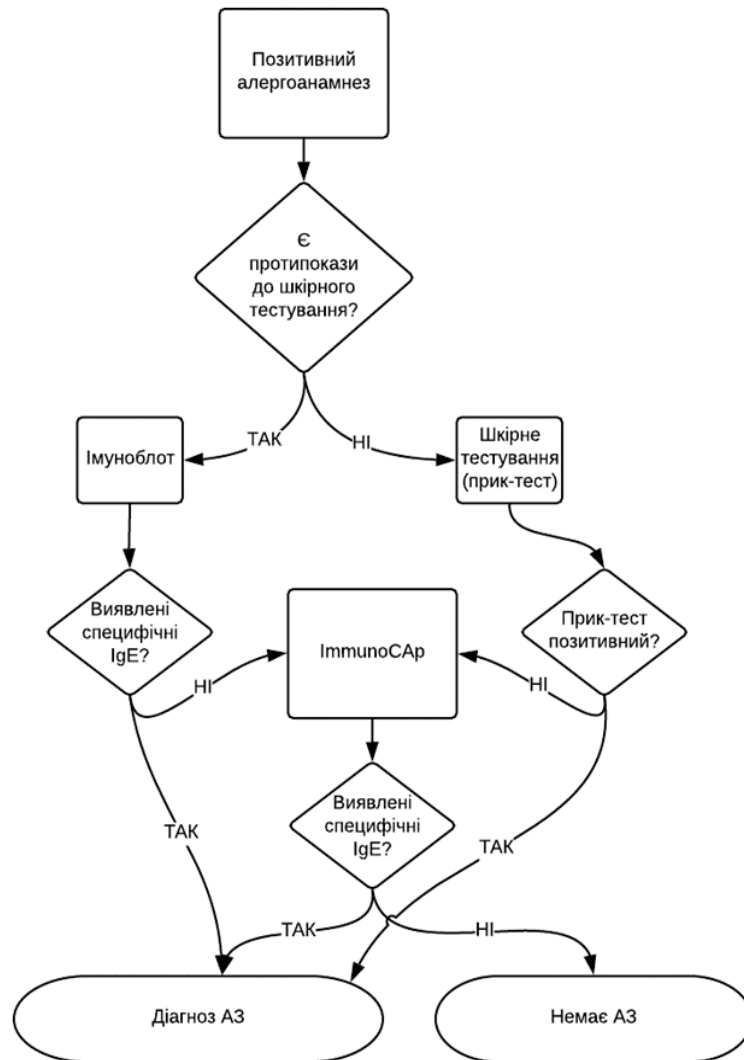


Рис. 2. Алгоритм дій лікаря при підозрі на сенсibilізацію до алергенів кліщової, епідермальної груп та алергену берези

Аналіз діагностичної значимості методів визначення сенсibilізації до алергенів грибової групи був обмеженим через відсутність на ринку України екстрактів діагностичних алергенів грибів для шкірного тестування. Отримані дані показали, що для визначення специфічних IgE до алергену *Alternaria alternata* імуноблот в порівнянні з МКТ має абсолютні значення чутливості, специфічності, прогностичності негативного результату та негативного результату, оскільки дані повністю співпали (100 %), а точність методу склала 100 % (95 % ДІ: 91,19; 100,00). Для визначення специфічних IgE до алергену *Aspergillus fumigatus* імуноблот в порівнянні з МКТ має високу специфічність (100 %), проте прогностичність негативного результату є нижчою – 87,5 % (95 % ДІ: 87,50; 87,50), а прогностичність

позитивного результату і чутливість рівні 0; точність методу склала 87,5 % (95 % ДІ: 73,20; 95,81). Для визначення специфічних IgE до алергену *Cladosporium sp.* імуноблот в порівнянні з МКТ має високу специфічність та прогностичність позитивного результату (100 %), проте прогностичність негативного результату є нижчою – 89,7 % (95 % ДІ: 84,95; 93,13), а чутливість рівна всього 20,0 %; точність методу склала 90,0 % (95 % ДІ: 76,34; 97,21).

Таким чином, для одного з досліджуваних алергенів (*Alternaria alternata*) дані імуноблоту та МКТ якісно повністю співпали, для одного – співпали лише частково (*Cladosporium sp.*), а для третього – повністю не співпали (*Aspergillus fumigatus*), причому неспівпадіння відбулись через хибнонегативні результати імуноблоту. Виходячи з аналізу, з метою оптимізації діагностичного пошуку при підозрі на сенсibilізацію до алергенів грибової групи (*Alternaria alternata*, *Cladosporium sp.*, *Aspergillus fumigatus*) пропонується використовувати так званий алгоритм «згорі вниз» (підхід «U»), коли в якості первинного методу обстеження одразу розпочинають з компонентної алергодіагностики (рис. 3).

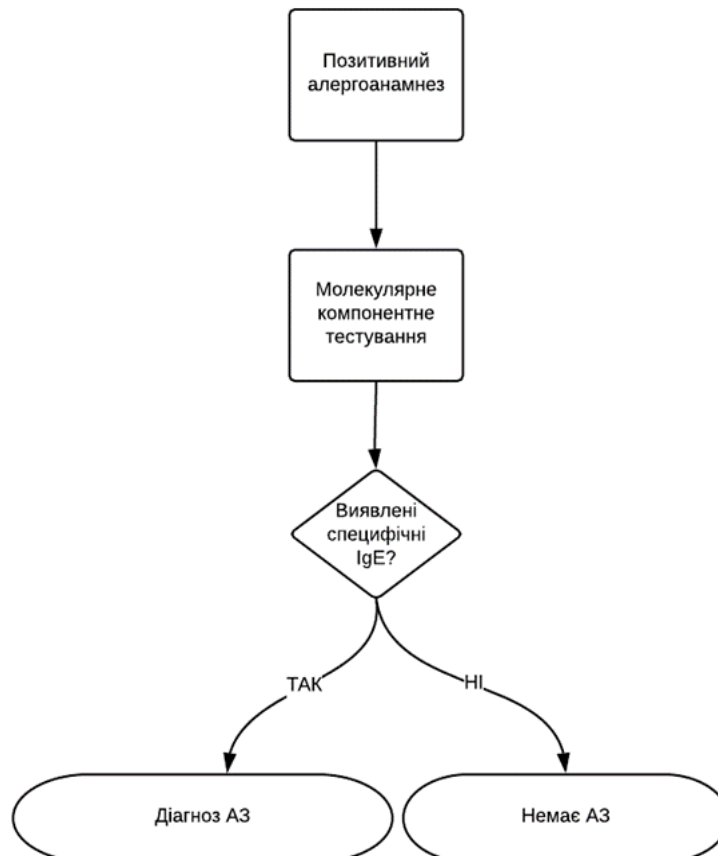


Рис. 3. Алгоритм дій лікаря при підозрі на сенсibilізацію до алергенів грибової групи

З метою оптимізації діагностичного пошуку при підозрі на сенсibilізацію до алергену полину пропонуємо використовувати класичний діагностичний пошук, який розпочинається з шкірного тестування методом прик-тесту (за наявності

протипоказів – з імуноблоту), за необхідності в подальшому виконується компонентний молекулярний тест (рис. 4).

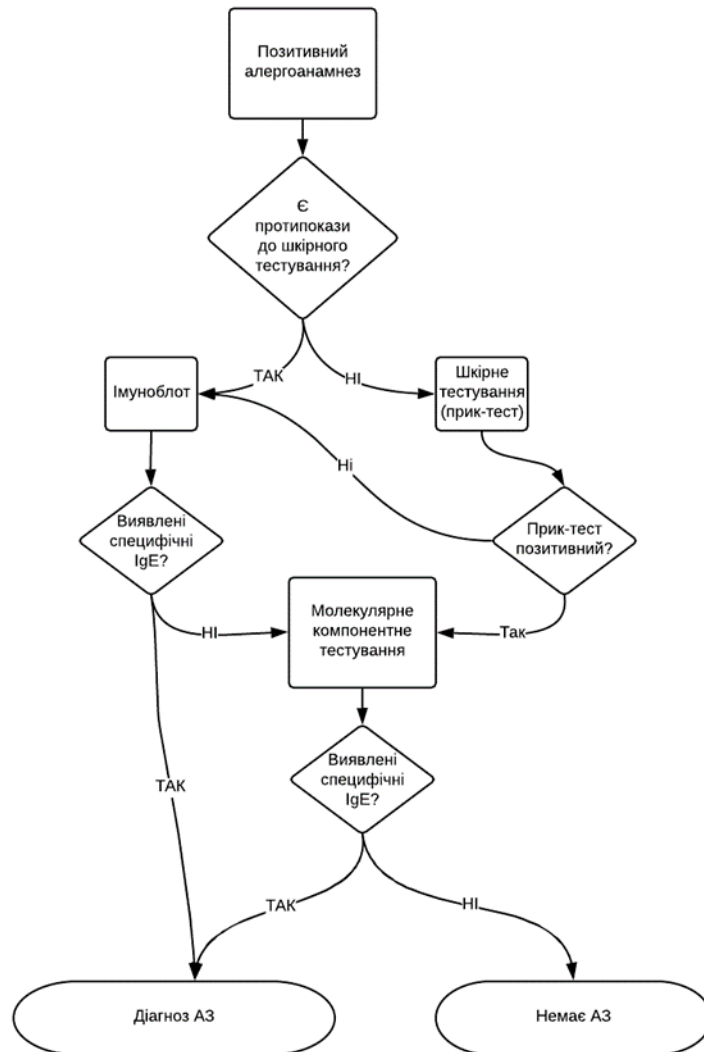


Рис. 4. Алгоритм дій лікаря при підозрі на сенсibilізацію до алергену полину

При підозрі на сенсibilізацію до алергену берези пропонується діагностичний алгоритм, аналогічний запропонованому для алергенів кліщової та епідермальної груп (рис. 2). При підозрі на сенсibilізацію до алергенів ліщини та вільхи оптимізований діагностичний алгоритм полягає у ШПТ у якості первинного обстеження та виконання в подальшому за необхідності компонентного молекулярного тесту (рис. 5).

Таким чином, в існуючих реаліях класична трьохрівнева схема специфічної алергологічної діагностики (шкірне тестування методом прик-тесту, лабораторні методи визначення специфічних IgE, мультиплексне компонентне тестування) може бути оптимізована, виходячи з наявних даних діагностичної цінності кожного з методів в порівнянні з іншими. Запропоновані нами алгоритми діагностичного пошуку при підозрі на сенсibilізацію до алергенів різних груп можуть дозволити

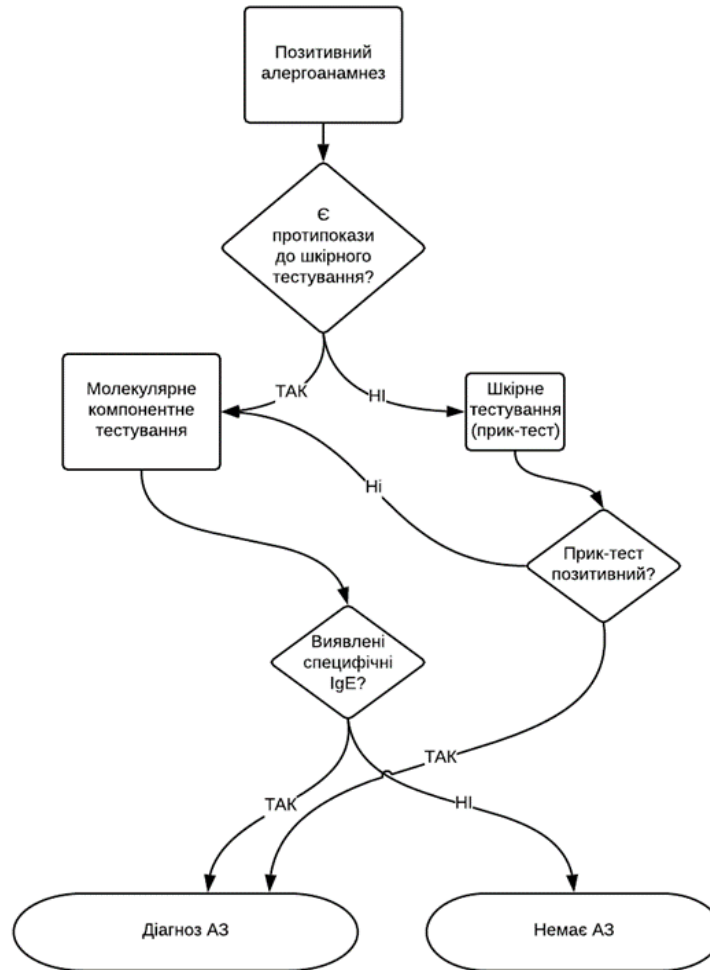


Рис. 5. Алгоритм дій лікаря при підозрі на сенсibiliзацію до алергенів ліщини та вільхи

суттєво удосконалити специфічну алергодіагностику, даючи можливість більш раннього встановлення профілю сенсibiliзації пацієнта та етіологічного підтвердження діагнозу, що веде за собою раннє призначення елімінаційної терапії та алерген-специфічної імунотерапії.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі на підставі даних клінічних, тестів *in vivo* та *in vitro*, математичних методів дослідження наведено теоретичне узагальнення та нове рішення актуальної проблеми сучасної алергології – удосконалення специфічної алергологічної діагностики бронхіальної астми та алергічного риніту шляхом оцінки компонентного складу екстрактів діагностичних алергенів різних груп, визначення їх регіональних особливостей, аналізу результатів застосування екстрактів алергенів різних виробників, впровадження в практику медичної термографії для об'єктивізації оцінки шкірного тестування з алергенами методом прик-тесту, проведення порівняльного дослідження різних методів визначення сенсibiliзації до алергенів, комплексного клінічного та лабораторного аналізу діагностичної

значущості екстрактів різних груп алергенів оптимізації підходів до визначення профілю сенсibilізації у відповідних категорій пацієнтів.

1. В більшості препаратів алергенів присутні мажорні та мінорні компоненти, які необхідні для проведення якісної специфічної алергологічної діагностики. Але для окремих алергенів – шерсть вівці, пір'я подушки, тонконіг лучний компонентний склад оцінити не є можливим, оскільки вони представляють собою суміш білків з близькими молекулярними масами. Ряд діагностичних алергенів – шерсть собаки, *Dermatophagoides farinae*, *Dermatophagoides pteronyssinus*, береза, вільха, жито, костриця, соняшник, пажитниця, кукурудза, грестиця містять неалергенні баластні білки, що негативно впливає на результати алергодіагностики.

2. Для екстрактів алергенів характерні регіональні особливості компонентного складу, оскільки пилок берези, зібраний в різних точках України, містить різні мажорні і мінорні компоненти: в зразках з міст Вінниці та Харкова експресія головного мажорного алергену берези Bet v1 становить в середньому 0,6 від калібратора (зразка стандартного екстракту алергену), з м. Львова – 0,7 від калібратора, з міст Києва та Одеси – 1,2 рівня експресії калібратора, а м. Запоріжжя – 1,3 рівня експресії калібратора, що має враховуватися при проведенні специфічної алергодіагностики та імунотерапії.

3. Результати визначення компонентного складу екстрактів алергенів тарегіональних особливостей пилку берези свідчать про необхідність розробки нових підходів до стандартизації алергенних екстрактів, які повинні включати оцінку їх компонентного складу та кількісне визначення мажорних білкових компонентів алергенів.

4. Використання медичної термографії для оцінки результатів шкірного тестування з алергенами методом прик-тесту дозволяє об'єктивізувати вимірювання діаметру папул. При порівнянні результатів візуального та термографічного вимірювань і розміру папули виявляється високий коефіцієнт кореляції між оцінкою тестів ($r = 0,9$), однак різниця між розмірами папули становить в середньому 1,6 мм. Результати візуального аналізу та термографічного вимірювання діаметру папул співпадають лише в 70 % випадків.

5. Результати прик-тесту з різними екстрактами мікст-алергенів кліщової групи відтворюються і добре корелюють між собою (прямо пропорційна кореляція сильного ступеня зв'язку, значення коефіцієнта кореляції Спірмена 0,88), але між результатами тестування алергенами різних виробників існує систематичне середнє розходження діаметру папули 1,2 мм на користь збільшення діаметра прик-тесту з алергеном вітчизняного виробництва, тому результати тестувань з комерційними екстрактами алергенів різних виробників недоцільно порівнювати будь-яким чином, окрім категорійної оцінки.

6. Визначення сенсibilізації до алергенів за допомогою каліброваного імуноблоту в порівнянні з шкірним прик-тестом володіє відмінною діагностичною значимістю (площа AUC 0,900 – 0,965) для кліщових алергенів *Dermatophagoides farinae*, *Dermatophagoides pteronissinus*, епідермальних алергенів шерсті кішки, собаки, хом'яка та лупи коня, пилкових алергенів берези, ліщини, вільхи, подорожника, полину, дуже доброю діагностичною значимістю (площа AUC 0,8-0,9) для алергенів жита і дуба, незадовільною діагностичною значимістю (площа AUC

менше 0,6) для алергенів шерсті морської свинки та кролика.

7. Визначення сенсibilізації до алергенів за допомогою некаліброваного імуноблоту в порівнянні з шкірним тестуванням методом прик-тесту володіє відмінною діагностичною значимістю (площа AUC 0,900-0,965) для алергенів подорожника та шерсті кішки, дуже доброю діагностичною значимістю (площа AUC 0,8-0,9) для алергенів жита і дуба, доброю діагностичною значимістю (площа AUC 0,8-0,7) для кліщових алергенів *Dermatophagoides farinae*, *Dermatophagoides pteronissinus*, епідермальних алергенів шерсті собаки та лупи коня, пилоквих алергенів берези, ліщини, вільхи, полину, незадовільною діагностичною значимістю (площа AUC менше 0,6) для алергенів шерсті морської свинки, хом'яка та кролика.

8. Різні лабораторні методи (калібрований, некалібрований імуноблоту, молекулярний компонентний тест) визначення гіперчутливості до алергенів різних груп при порівнянні їх результатів між собою демонструють різні специфічність та чутливість, що слід враховувати при виборі методу визначення рівня алерген-специфічних IgE.

9. З метою оптимізації специфічної алергодіагностики при алергічному риніті та бронхіальній астмі доцільно застосовувати модифіковані схеми діагностичного пошуку, які базуються на різній послідовності використання шкірних прик-тестів та лабораторних методів визначення гіперчутливості до алергенів різних груп.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. В процедуру стандартизації екстрактів діагностичних алергенів для шкірного тестування методом прик-тесту слід включити аналіз компонентного складу кожного з алергенів та кількісне визначення основних мажорних білкових компонентів.

2. Внаслідок відсутності єдиних системних підходів до стандартизації екстрактів діагностичних алергенів і різного компонентного складу екстрактів різних виробників, слід проводити лише якісне порівняння результатів шкірного тестування методом прик-тесту.

3. Для оцінювання результатів шкірного тестування методом прик-тесту рекомендоване використання медичної термографії (UlirVisionTI - 120), що в порівнянні з класичною візуальною оцінкою має більшу точність та підвищує об'єктивність оцінки даних шкірного тестування.

4. При підозрі на сенсibilізацію до алергенів кліщової, епідермальної груп та пилку берези у пацієнтів з бронхіальною астмою та алергічним ринітом замість класичної діагностичної методики використовується модифікована схема, за якою при відсутності позитивного результату визначення сенсibilізації за допомогою прик-тестів та/або імуноблоту в якості первинного методу обстеження здійснюється молекулярне компонентне дослідження методом ImmunoCapISAC.

5. При підозрі на сенсibilізацію до алергенів грибової групи (*Alternaria alternata*, *Cladosporium sp.*, *Aspergillus fumigatus*) використовується алгоритм «згори вниз», коли первинним методом обстеження стає компонентна алергодіагностика.

6. При підозрі на сенсibilізацію до алергену полину застосовується класичний діагностичний пошук, який розпочинається з шкірного тестування методом прик-тесту (за наявності протипоказів до нього – з імуноблоту), в подальшому за

необхідності виконується компонентний молекулярний тест; для алергенів ліщини та вільхи у якості первинного методу обстеження залишаються шкірне тестування з алергенами та виконання за необхідності компонентного молекулярного тесту.

ПЕРЕЛІК ОПУБЛІКОВАНИХ РОБІТ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Bogomolov A. E. Correlation between skin prick test and MAST-immunoblot results in patients with airway allergies // Астма та алергія. 2015. № 1. С. 39–44. *Журнал зареєстровано у міжнародній наукометричній системі Index Copernicus, Google Scholar.*
2. Bogomolov A. E. Disagreement between skin prick test and specific IgE levels in patients with respiratory allergy (literature review and our own research data) // Астма та алергія. 2015. № 3. С. 51–56. *Журнал зареєстровано у міжнародній наукометричній системі Index Copernicus, Google Scholar.*
3. Богомолів, А. Є. Узгодженість результатів шкірного тестування методом прик-тесту та імуноблоту у пацієнтів з респіраторними алергічними захворюваннями // Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика. 2016. Вип. 25. С. 152–158. *Журнал зареєстровано у міжнародній наукометричній системі Index Copernicus, Google Scholar.*
4. Bogomolov A. Ye. Usage of medical thermography to evaluate the results of skin prick testing of patients with allergic rhinitis // Астма та алергія. 2018. № 4. С. 25–28. *Журнал зареєстровано у міжнародній наукометричній системі Index Copernicus, Google Scholar.*
5. Bogomolov A. Ye. Diagnostic value of methods for sensitization determination in people with allergic rhinitis // Астма та алергія. 2019. № 1. С. 44–49. *Журнал зареєстровано у міжнародній наукометричній системі Index Copernicus, Google Scholar.*
6. Bogomolov A. Ye. Diagnostic value of methods for alder (*Alnus incana*) allergen sensitization determination in people with respiratory allergy // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2019. № 2. С. 72–77. *Журнал зареєстровано у міжнародній наукометричній системі Index Copernicus, Google Scholar.*
7. Bogomolov A. Ye. Different methods of *Dermatophagoides farinae* sensitization determination in patients with respiratory allergy // Астма та алергія. 2019. № 2. С. 24–28. *Журнал зареєстровано у міжнародній наукометричній системі Index Copernicus, Google Scholar.*
8. Bogomolov A. Ye. Skin prick test versus Western blot specificity and sensitivity for mugwort (*Artemisia*) pollen sensitization determination in patients with respiratory allergy // Астма та алергія. 2019. № 4. С. 50–54. *Журнал зареєстровано у міжнародній наукометричній системі Index Copernicus, Google Scholar.*
9. Богомолів, А. Є., Дубчак Л. І. Порівняння діагностичних параметрів методів визначення сенсibiliзації до алергену *D. Pteronyssinus* у хворих на респіраторні алергічні захворювання // Оториноларингологія. 2019. № 4-5 (2). С. 19–26. *Дисертантом здійснено огляд літератури, відбір та обстеження хворих, статистична обробка матеріалу і написання статті. Журнал зареєстровано у міжнародній наукометричній системі Index Copernicus, Google Scholar.*

10. Богомолів, А. Є. Порівняльний аналіз шкірного тестування методом прик-тесту та імуноблотінгу різних виробників у розрізі визначення сенсibilізації до алергену берези у пацієнтів з респіраторними алергічними захворюваннями // *Оториноларингологія*. 2019. № 6 (2). С. 20–27. *Журнал зареєстровано у міжнародній наукометричній системі Index Copernicus, Google Scholar.*
11. Богомолів А. Є., Клименко Т. І. Використання антигістамінних препаратів у пацієнтів зі сверблячими дерматозами в практиці дерматолога (огляд літератури та результати власних досліджень) // *Український журнал дерматології, венерології, косметології*. 2019. №4. С. 95–101. *Дисертантом здійснено огляд літератури, відбір та обстеження хворих, статистична обробка матеріалу і написання статті. Журнал зареєстровано у міжнародній наукометричній системі Index Copernicus, Google Scholar.*
12. Bogomolov A. Ye. The component composition of mite and epidermal diagnostic allergens // *Астма та алергія*. 2020. № 2. С. 50–56. *Журнал зареєстровано у міжнародній наукометричній системі Index Copernicus, Google Scholar.*
13. Bogomolov A. E., Zaikov S. V. Definition of sensitization to pollen allergens wormwood and hazel in patients with respiratory allergic diseases by immunoblot and multiplex component test // *Імунологія та алергологія: наука і практика*. 2020. № 1. С. 39–43. *Дисертантом здійснено огляд літератури, відбір та обстеження хворих, статистична обробка матеріалу і написання статті. Журнал зареєстровано у міжнародній наукометричній системі Index Copernicus, Google Scholar.*
14. Богомолів А. Є., Зайков С. В. Визначення сенсibilізації до пилоквих алергенів берези та вільхи у хворих на респіраторні алергічні захворювання за допомогою імуноблоту та мультиплексного компонентного тестування // *Український пульмонологічний журнал*. 2020. № 1. С. 15–18. *Дисертантом здійснено огляд літератури, відбір та обстеження хворих, статистична обробка матеріалу і написання статті. Журнал зареєстровано у міжнародній наукометричній системі Index Copernicus, Google Scholar.*
15. Богомолів, А. Є. Медична термографія в оцінці результатів шкірного тестування методом прик-тесту у пацієнтів з IgE-опосередкованими алергічними захворюваннями // *Український журнал дерматології, венерології, косметології*. 2020. № 1. С. 76–80. *Журнал зареєстровано у міжнародній наукометричній системі Index Copernicus, Google Scholar.*
16. Bogomolov A. E. The component composition of diagnostic pollen allergen extracts // *Український пульмонологічний журнал*. 2020. № 2. С. 45–49. *Журнал зареєстровано у міжнародній наукометричній системі Index Copernicus, Google Scholar.*
17. Gogunskaya I. Diagnostic parameters of in vivo (skin prick) and in vitro (ELISA) tests for determination of epidermal cat and dog allergens sensitization in patients with allergic rhinitis and atopic asthma / I. Gogunskaya, S. Zaikov, A. Bogomolov // *Georgian medical news*. 2020. №5. С. 76–81. *Дисертантом здійснено огляд літератури, відбір та обстеження хворих, статистична обробка матеріалу і написання статті. Журнал зареєстровано у міжнародній наукометричній системі Index Copernicus, Google Scholar та Scopus.*

18. Богомолів, А. Є., Зайков С. В. Аналіз діагностичних параметрів імуноблотінгу різних виробників для визначення сенсibiliзації до кліщових та епідермальних алергенів у пацієнтів з респіраторними алергічними захворюваннями // *Art of medicine*. 2020. №1. С. 36–42. *Дисертантом здійснено огляд літератури, відбір та обстеження хворих, статистична обробка матеріалу і написання статті. Журнал зареєстровано у міжнародній наукометричній системі Index Copernicus, Google Scholar.*
19. Богомолів, А. Є., Зайков С. В. Аналіз діагностичних параметрів імуноблотінгу різних виробників для визначення сенсibiliзації до пилоквих алергенів у пацієнтів з респіраторними алергічними захворюваннями // *Інфекційні хвороби*. №1. 2020. С. 32–36. *Дисертантом здійснено огляд літератури, відбір та обстеження хворих, статистична обробка матеріалу і написання статті. Журнал зареєстровано у міжнародній наукометричній системі Index Copernicus, Google Scholar.*
20. Богомолів А. Є. Визначення сенсibiliзації до алергену ліщини у пацієнтів з респіраторними алергічними захворюваннями: порівняння діагностичної цінності різних методів // *Клінічна та експериментальна патологія*. 2020. Том 19, №1. С. 16–19. *Журнал зареєстровано у міжнародній наукометричній системі Index Copernicus, Google Scholar.*
21. Богомолів А. Є. Сенсibiliзація до алергену жита у пацієнтів з алергічним ринітом та атопічною бронхіальною астмою: порівняння діагностичних параметрів // *Буковинський медичний вісник*. 2020. Т.24, №1 (93). С. 28–34. *Журнал зареєстровано у міжнародній наукометричній системі Index Copernicus, Google Scholar.*
22. Богомолів А. Є. Визначення сенсibiliзації до кліщових алергенів *D. pteronyssinus* та *D. farinae* у хворих на респіраторні алергічні захворювання за допомогою імуноблоту та мультиплексного компонентного тестування / А. Є. Богомолів, С. В. Зайков, О. П. Назаренко // *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ – інфекція*. 2020. №1. С. 43–48. *Дисертантом здійснено огляд літератури, відбір та обстеження хворих, статистична обробка матеріалу і написання статті. Журнал зареєстровано у міжнародній наукометричній системі Index Copernicus, Google Scholar.*
23. Богомолів, А.Є. Порівняльне дослідження шкірного тестування з екстрактами кліщових алергенів різних виробників для специфічної алергодіагностики у пацієнтів з респіраторними алергічними захворюваннями / А. Є. Богомолів, С. В. Зайков, Б. А. Стремедловський // *Астма та алергія*. 2020. № 1. С. 14–21. *Дисертантом здійснено огляд літератури, відбір та обстеження хворих, статистична обробка матеріалу і написання статті. Журнал зареєстровано у міжнародній наукометричній системі Index Copernicus, Google Scholar.*
24. Pukhlik B. Thermography imaging as an objective technique for evaluation of allergic skin tests / B. Pukhlik, A. Bogomolov, V. Rodinkova, S. Zaykov // *Allergy*. 2016. Vol. 71. Special issue. P. 377.
25. Bogomolov A. Changes in molecular structure of silver birch pollen allergen in different climatic areas of Ukraine / A. Bogomolov, S. Zaikov // *Allergy*. 2016. Vol. 71. Special issue. P. 465.

26. Rodinkova V. Assessment of allergen specific IgE to pollen allergens in allergic patients from Central Ukraine / V. Rodinkova, A. Bogomolov, O. Bobelo, L. DuBuske // *Allergy*. 2017. Vol. 72. Special issue. P. 547–548.
27. Bogomolov A. Alternative method in allergy diagnosis // *Allergy*. 2017. Vol. 72. Special issue. P. 345.
28. Zaikov S. Comparison of the determination of sensitization to the dust – mite allergens in patients with respiratory allergies using the multiplex microarray test and western-blot test / S. Zaikov, A. Bogomolov, A. Nazarenko // *Allergy*. 2020. Vol. 75. Supplement 109. P. 355.

АНОТАЦІЯ

Богомолов А. Є. Оптимізація специфічної алергологічної діагностики бронхіальної астми та алергічного риніту. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.29 – клінічна алергологія. – Державна установа «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України», Київ, 2020.

Дисертаційну роботу присвячено актуальній проблемі клінічної алергології – удосконаленню специфічної алергологічної діагностики алергічного риніту та бронхіальної астми шляхом компонентного аналізу екстрактів діагностичних алергенів, визначення їх регіональних особливостей, аналізу результатів застосування екстрактів алергенів різних виробників, використання медичної термографії для підвищення об'єктивності оцінки результатів шкірних прик-тестів з алергенами, проведення порівняльного дослідження різних методів визначення сенсibiliзації до алергенів, комплексного клінічного та лабораторного аналізу діагностичної значущості екстрактів різних груп алергенів, оптимізації підходів до визначення профілю сенсibiliзації у відповідних категорій пацієнтів.

В ході дисертаційної роботи розроблено алгоритми оптимізації діагностичного пошуку при підозрі на сенсibiliзацію до алергенів кліщової, епідермальної груп та пилку берези, коли замість класичної діагностичної схеми рекомендовано використовувати модифіковану схему, в якій при відсутності позитивного результату визначення сенсibiliзації за допомогою прик-тестів або імуноблоту в якості первинного методу рекомендується молекулярне компонентне обстеження. З метою оптимізації діагностичного пошуку при підозрі на сенсibiliзацію до алергенів грибової групи (*Alternaria alternata*, *Cladosporium sp.*, *Aspergillus fumigatus*) слід використовувати підхід “U”, коли в якості первинного методу обстеження одразу обирається компонентна алергодіагностика. Для оптимізації діагностичного пошуку при підозрі на сенсibiliзацію до алергену полину пропонується класичний діагностичний пошук, який розпочинається з шкірного тестування методом прик-тесту (за наявності протипоказів – з імуноблоту), за необхідності в подальшому виконується компонентний молекулярний тест; для алергенів ліщини та вільхи – шкірне тестування у якості первинного обстеження та виконання в подальшому за необхідності компонентного молекулярного тесту.

Ключові слова: бронхіальна астма, алергічний риніт, шкірне тестування, прик-тест, імуноблот, мультиплексне компонентне тестування.

АННОТАЦІЯ

Богомолів А. Е. Оптимізація специфічної алергологічної діагностики бронхіальної астми та алергічного риніта. – Рукопись.

Дисертація на соискание ученої ступені доктора медичинських наук по спеціальності 14.01.29 – клінічна алергологія. – Государственное учреждение «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф. Г. Яновского Национальной академии медицинских наук Украины», Киев, 2020.

Дисертаційна робота присвячена актуальній проблемі клінічної алергології – удосконаленню специфічної алергологічної діагностики алергічного риніта та бронхіальної астми шляхом компонентного аналізу екстрактів діагностических алергенів, визначення їх регіональних особливостей, аналізу результатів застосування екстрактів алергенів різних виробників, використання медичинської термографії для підвищення об'єктивності оцінки результатів кожных прик-тестів з алергенами, проведення порівняльного дослідження різних методів визначення сенсibiliзації к алергенам, комплексного клінічного та лабораторного аналізу діагностическої значимості екстрактів різних груп алергенів, оптимізації підходів к визначенню профіля сенсibiliзації у відповідуючих категорій пацієнтів.

В дисертаційному дослідженні проведено компонентний аналіз екстрактів алергенів з визначенням мажорних, мінорних та балластних компонентів. Установлено, що аналізи спектрограм діагностических препаратів алергенів показують наявність мажорних та мінорних компонентів в алергенах *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*, *Acarus siro*, берези, ольхи, граба, полини, костриці, подсолнечника, райграса багаторічного, тимофеевки лугової, кукурузи звичайної, амброзії, ежі збірної, шерсті собаки та шерсті кошки. Ряд діагностических алергенів – шерсть собаки, *Dermatophagoides farinae*, *Dermatophagoides pteronyssinus*, береза, ольха, рожь, овсяниця, подсолнечник, плевел, кукуруза, ежа – містять в розчинах неалергенні балластні білки.

В виконаній роботі був оцінений компонентний склад та експресія Bet v1 (мажорний алерген берези) зразків пиліці берези різних регіонів України. Установлено, що мінорні компоненти в складі пиліці можуть варіювати в залежності від екології місця вирощування дерева та кліматогеографічних умов росту рослин. Крім того, всі зразки містили різну експресію Bet v1 (в зразках з міст Винниці та Харків експресія Bet v1 складала в середньому 0,6 від калібатора (зразок стандартного екстракта алергена), з м. Львова – 0,7 від калібатора, з міст Києва та Одеси – 1,2 рівня експресії калібатора, а г. Запоріжжя – 1,3 рівня експресії калібатора) – головного мажорного білка алергена берези, що свідчить про їх різну алергенність.

Установлено, що визначення сенсibiliзації к алергенам з допомогою каліброваного (К) імуноблота порівняно з кожным тестуванням методом

прик-теста обладает отличной диагностической значимостью (площадь AUC 0,900 - 0,965) для клещевых аллергенов *Dermatophagoides farinae*, *Dermatophagoides pteronissinus*, эпидермальных аллергенов шерсти кошки, собаки, хомяка и перхоти лошади, пыльцевых аллергенов березы, орешника, ольхи, подорожника, полыни, очень хорошей диагностической значимостью (площадь AUC 0,8 - 0,9) для аллергенов ржи и дуба, неудовлетворительной диагностической значимости (площадь AUC менее 0,6) для аллергенов шерсти морской свинки и кролика.

Определение сенсibilизации к аллергенам с помощью некалиброванного (НК) иммуноблота по сравнению с кожным тестированием методом прик-теста обладает отличной диагностической значимостью (площадь AUC 0,900 - 0,965) для аллергенов подорожника и шерсти кошки, очень хорошей диагностической значимостью (площадь AUC 0,8 - 0,9) для аллергенов ржи и дуба, хорошей диагностической значимостью (площадь AUC 0,8 - 0,7) для клещевых аллергенов *Dermatophagoides farinae*, *Dermatophagoides pteronissinus*, эпидермальных аллергенов шерсти собаки и перхоти лошади, пыльцевых аллергенов березы, орешника, ольхи, полыни, неудовлетворительной диагностической значимостью (площадь AUC менее 0,6) для аллергенов шерсти морской свинки, хомяка и кролика.

При определении сенсibilизации к аллергену березы К - иммуноблот по сравнению с молекулярным компонентным обследованием оказывается высокоспецифичным (96,8 %) и низкочувствительным (77,8 %), к аллергену полыни – высокоспецифичным (100 %) и высокочувствительным (96,7 %), к аллергену ольхи – высокочувствительным (95,7 %) и умеренноспецифичным (88,2 %), а для аллергена орешника – высокочувствительным (92,9 %) и низкоспецифичным (75 %), к аллергену *Dermatophagoides pteronyssinus* – высокоспецифичным (100 %) и низкочувствительным (70,6 %), к аллергену *Dermatophagoides farinae* – высокоспецифичным (100 %) и умеренночувствительным (88,9 %), к шерсти собаки – высокоспецифичным (100 %) и умеренночувствительным (82,4 %), к шерсти кошки – высокоспецифичным (100 %) и высокочувствительным (93,9 %), к аллергену *Alternaria alternata* – высокоспецифичным (100 %) и высокочувствительным (100 %), к аллергену *Aspergillus fumigatus* – высокоспецифичным (100 %) и нечувствительным (0 %) к аллергену *Cladosporium sp.* – высокоспецифичным (100 %) и низкочувствительным (20 %).

В ходе диссертационной работы разработаны алгоритмы оптимизации диагностического поиска при подозрении на сенсibilизации к аллергенам клещевой, эпидермальной групп и пыльцы березы, когда вместо классической диагностической схемы рекомендуется использовать модифицированную схему, в которой при отсутствии положительного результата определения сенсibilизации с помощью прик-тестов или иммуноблота в качестве первичного метода рекомендуется молекулярное компонентное обследования. С целью оптимизации диагностического поиска при подозрении на сенсibilизации к аллергенам грибковой группы (*Alternaria alternata*, *Cladosporium sp.*, *Aspergillus fumigatus*) следует использовать подход "U", когда в качестве первичного метода обследования сразу избирается компонентная аллергодиагностика. Для оптимизации диагностического поиска при подозрении на сенсibilизации к аллергену полыни

предлагается классический диагностический поиск, который начинается с кожного тестирования методом прик-теста (при наличии противопоказаний – с иммуноблота), при необходимости в дальнейшем выполняется компонентный молекулярный тест; для аллергенов орешника и ольхи – кожное тестирование в качестве первичного обследования и выполнения в дальнейшем при необходимости компонентного молекулярного теста.

Ключевые слова: бронхиальная астма, аллергический ринит, кожное тестирование, прик-тест, иммуноблот, мультиплексное компонентное тестирование.

THESIS BRIEF

A.Ye. Bogomolov. Optimization of specific allergological diagnostics of bronchial asthma and allergic rhinitis. – Manuscript.

Doctoral dissertation in the specialty 14.01.29 - Clinical Allergology - State Organization “National Institute of Phthysiology and Pulmonology Named after F.G. Yanovsky of National Academy of Medical Sciences of Ukraine”, Kyiv, 2020.

The thesis is dedicated to a topical problem of clinical allergology consisting in improving the specific allergological diagnostics of allergic rhinitis and bronchial asthma using the component-resolved analysis of diagnostic allergen extracts; determining regional differences; analyzing the results of administering allergen extracts from different manufacturers; using the medical thermography for better objectivity of evaluation of allergen skin prick test results; comparative evaluation of different methods of allergen sensitization; comprehensive clinical and laboratory analysis of diagnostic significance of different groups of allergen extracts; and optimization of approaches to determining the sensitization profile of certain patient categories.

In the course of the thesis work, diagnostic sourcing optimization algorithms applied in case of suspicion of sensitization to allergens of mite, epidermal and birch pollen groups, when a modified scheme is recommended instead of classical diagnostic scheme in which molecular component examination is recommended in the absence of positive result of sensitization prick test or immunoblot as a primary method. In order to optimize the diagnostic sourcing in case of suspicion of sensitization to fungal allergens (*Alternaria alternata*, *Cladosporium sp.*, *Aspergillus fumigatus*), a so-called U approach should be used, when the component-resolved allergological diagnostics is immediately opted as the primary examination method. To optimize the diagnostic sourcing of suspected sensitization to wormwood allergen, a classic diagnostic search is proposed, which starts with a skin prick test (immunoblot in the event of contraindications), followed by a component-resolved molecular test, if necessary; skin test as an initial examination and subsequent component-resolved molecular test for hazelnut and alder allergens, if necessary.

The diagnostic search optimization algorithms suitable for improvement of the specific diagnostics of allergic rhinitis and bronchial asthma, timely diagnosis and prescription of case-specific treatment to target patients were developed.

Key words: bronchial asthma, allergic rhinitis, skin test, prick test, immunoblot, multiplex component-resolved testing.

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ,
СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ**

АЗ	- алергічні захворювання
АР	- алергічний риніт
АСІТ	- алерген-специфічна імунотерапія
БА	- бронхіальна астма
ВООЗ	- Всесвітня організація охорони здоров'я
ІФА	- імуноферментний аналіз
К-імуноблот	- калібрований імуноблот
МКТ	- мультикомпонентне тестування
МСІТ	- міжнародний союз імунологічних товариств
НК-імуноблот	- некалібрований імуноблот
ШПТ	- шкірний прик-тест
ARIA	- allergic rhinitis and its impact on asthma
sIgE	- специфічні IgE