

**ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ
В. Н. КАРАЗІНА
МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ**

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

КУРТОВА МАРІАННА МИКОЛАЇВНА

УДК 616-056.43-07-085.37

**ДИСЕРТАЦІЯ
ОПТИМІЗАЦІЯ АЛГОРИТМУ СЕРОЛОГІЧНОЇ ДІАГНОСТИКИ
АЛЕРГІЙНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ У ПАЦІЄНТІВ З
ПОЛІСЕНСИБІЛІЗАЦІЄЮ**

Спеціальність 14.03.08 – «імунологія та алергологія»
(Медичні науки)

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело.



М.М. Куртова

Науковий керівник Кольцова Ірина Геннадіївна, кандидат медичних наук,
Доцент

Харків 2020

АНОТАЦІЯ

Куртова М.М. Оптимізація алгоритму серологічної діагностики алергійних захворювань у пацієнтів з полісенсibiliзацією.–

Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.08 – імунологія та алергологія (Медичні науки) – Одеський національний медичний університет Міністерства охорони здоров'я України; Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України, Харків, 2020.

Алергія є однією з найбільш поширених патологій у сучасному світі. У зв'язку з майже всесвітнім погіршенням екологічної ситуації та бурхливим розвитком індустрії і впровадженням хімічних продуктів майже в усі сфери життя людини, алергія охоплює всі вікові верстви. Більш ніж 25% населення в промислово розвинених країнах страждає від різноманітних алергійних проявів. Відомо, що на епідеміологію алергічних захворювань впливають багато факторів: профілі сенсibiliзації до рослинних, тваринних та інсектних алергенів обумовлені ареалами їх розповсюдженості; а сенсibiliзація до побутових та харчових алергенів – соціально-побутовими умовами та характером харчових звичок специфічної популяції.

Крім того, під впливом вищевказаних факторів у різних вікових групах можуть змінюватися профілі сенсibiliзації до різноманітних алергенів, як з тенденцією до збільшення такої, так і до зменшення впродовж життя. З огляду на це, важливо мати епідеміологічні дані, що характеризують сукупність алергенів для кожного конкретного географічного регіону. Це дозволить лікарям звузити коло пошуків причинно-значущих алергенів та призначити специфічне лікування.

Були проаналізовані результати обстежень 4596 пацієнтів на респіраторні і харчові алергени та виявлено спектр алергенів, які мають пріоритетне значення у Південному регіоні України. Так, серед алергенів рослин раннього цвітіння частіше зустрічалися антитіла до кульбаби та

культивованого жита – $21,4 \pm 1,8\%$ та $16,3 \pm 0,8\%$, до алергенів пізнього цвітіння – до до амброзії полинолистої короткої ($35,7 \pm 1,7\%$) та амброзії полинолистої ($32,8 \pm 1,1\%$). Серед алергенів, які спричиняють алергію протягом року, антитіла частіше виявлялися до плісняви *Alternaria alternate* ($33,3 \pm 1,0\%$) та до кліщів *Ascarus siro* ($30,6 \pm 1,3\%$).

Також були проаналізовані особливості динаміки вікових змін сенсibilізації до всіх респіраторних алергенів. Всі пацієнти були розділені на вікові групи з інтервалом в 5 років від народження до 40 років та більше. Перший приріст антитіл до *Alternaria alternata* був зареєстрований у вікових групах 1-5 та 5-10 ($36,7\% \pm 2,2\%$ до $48,8\% \pm 2,5\%$ відповідно, $p < 0,05$), а потім поступово зменшувалися до вікової групи 20-25 і залишалися на тому ж рівні протягом життя. З віком поступово зменшувалися рівні антитіл до кліщів домашнього пилу та епітелію kota, в той самий час як відсоток антитіл до мучного кліща навпаки збільшувався та досягав найвищого значення у віці 25-30 років ($45,0\% \pm 4,2\%$). Наше дослідження показало, що в Південному регіоні України антитіла до епітелію миші та шурів реєструвалися з раннього віку на високих рівнях: $22,7 \pm 2,3\%$ та $32,7 \pm 2,5\%$ відповідно.

У структурі серопозитивності харчових алергенів найчастіше реєструвалися антитіла до коров'ячого молока $35,7 \pm 1,6\%$ ($p = 0,01$). Наступними за частотою виявлення були антитіла до білку яйця – $29,9 \pm 1,5\%$, суміші сирів – $27,1 \pm 1,9\%$, пшеничного та кукурудзяного борошна – $24,5 \pm 1,4\%$ та $22,5 \pm 1,8\%$ відповідно. Аналіз загального відсотка серопозитивності до всіх харчових алергенів в різних вікових групах у України показав, що з 7 років достовірно ($p = 0,002$) знижувалась кількість позитивно реагуючих пацієнтів. Детальний аналіз характеру вікових змін сенсibilізації до кожного з харчових алергенів дозволив розподілити всі результати на 3 групи: в першій групі (картопля, морква, томати, цибуля, перець, селера, полуниця, суміш цитрусових, ківі, борошно ячмінне, рисове та кукурудзяне, волоський горіхи, фундук, мигдаль, креветки, кунжут та соєві боби) відмічалось достовірне підвищення серопозитивності до

харчових алергенів у віці від 3 до 13 років і старше ($p < 0,05$); в другій групі (яєчний білок, коров'яче молоко, казеїн та суміш сирів) з віком реєструвалося достовірне зниження серопозитивності ($p < 0,05$); в третій групі (яловичина, жовток яйця, рибна суміш, фісташка, арахіс, борошно пшеничне, банан, какао) рівні серопозитивності суттєво не змінювались впродовж життя. На підставі наших даних можуть бути запропоновані основні алергени-мішені для обстеження хворих різного віку з респіраторною та харчовою алергією.

Для призначення специфічного лікування необхідно виявити істинну сенсibiliзацію пацієнта. Як відомо, екстрактні алергени мають кілька складових компонентів протеїнових (мінорні і мажорні частин) та вуглеводних. Мажорні компоненти присутні лише в певних алергенах, в той час як мінорні компоненти (полкальцин, профілін) - у багатьох алергенах. Також деякі алергени мають у своєму складі один чи декілька карбогідратних ланцюгів, зв'язаних з специфічним поліпептидом, які можуть індукувати синтез IgE-антитіл, але їх клінічне значення остаточно не визначено. Ці гліко-епітопи мають значні структурні гомології серед різних білкових сімей, схильні до великої перехрестної реактивності, і називаються перехресними реактивними вуглеводними детермінантами або CCDs (Cross-reactive Carbohydrate Determinants) та можуть приводити до неспецифічних хибнопозитивних реакцій. Залежно від того, до якого компоненту алергену будуть прикріплюватися антитіла, можна прогнозувати перебіг захворювання, та необхідність призначення специфічної імунотерапії. Тому *метою дисертаційної роботи є оптимізація алгоритму серологічної діагностики алергійних захворювань у пацієнтів з полісенсibiliзацією.*

Проаналізовані результати обстежень 500 пацієнтів з встановленим діагнозом сезонного алергічного риніту на наявність специфічних антитіл до респіраторних алергенів методом імуноблотінгу. До складу блоту входив CCD маркер, який складався з суміші трьох CCD-вмісних компонентів: бромелайну, аскорбат оксидази та пероксидази хрому. Встановлено, що серед 500 обстежених пацієнтів 418 ($83,6 \pm 1,7\%$) мали антитіла хоча б до одного з

алергенів, представлених на блотах. 89 пацієнтів з 500 ($17,8 \pm 1,7\%$) були позитивними по відношенню до CCD-маркеру. Існував кореляційний зв'язок ($r=0,88$) між кількістю позитивних реакцій на досліджувані алергени та відсотком пацієнтів, які реагували позитивно на CCD-маркер. Відсоток виявлення антитіл до CCD у пацієнтів з наявністю від одного до чотирьох маркерів на блоті або їх відсутності в середньому становив $5,7 \pm 3,1\%$ та не мав достовірних відмінностей в цих групах. Відсоток виявлення антитіл до CCD достовірно збільшувався у пацієнтів з 5 та більше маркерами на одному блоті ($p<0,05$) і складав від $22,7\% \pm 6,3\%$ у пацієнтів з 5 маркерами до $54,8\% \pm 0,1\%$ при визначенні 10 і більше.

Сформовано дві групи пацієнтів для визначення наявності антитіл до трьох CCD маркерів: бромелайну, пероксидази хрому та аскорбат оксидази на лінійному CCD-блоті з роздільними CCD-ланцюгами, що був запропонований нами (деклараційний патент на корисну модель u 2017 10413): перша група - 34 пацієнта з підтвердженою наявністю антитіл до сумарного CCD-маркеру та різною кількістю специфічних позитивних алергенів на блоті; друга група - 38 пацієнтів з множинними реакціями на алергени (>10 позитивних смужок на блоті), які були обстежені іншими тест-системами того ж виробника, але на яких відсутній CCD-маркер. В групі пацієнтів, обстежених на алергоблотах без CCD маркеру, але з множинними реакціями на алергени, 28 з 38 ($73,7 \pm 7,1\%$) також демонстрували при додатковому обстеженні на лінійному CCD блоті позитивні реакції до різних CCD ланцюгів. При роздільному аналізі CCD-позитивних пацієнтів на лінійному CCD блоті було показано, що антитіла до пероксидази хрому реєструвалися достовірно вище ніж до бромелайну ($p<0,01$) та аскорбат оксидази ($p<0,05$). Така ж закономірність відмічалась у пацієнтів з множинними реакціями на алергени.

Наявність антитіл до CCD може бути причиною хибно позитивних результатів до багатьох алергенів рослинного та інсектного походження.

Для вивчення впливу антитіл до CCD на профілі сенсibilізації пацієнтів вирішено розподілити всі алергени на CCD-вмісні та такі, що не містили CCD. Отримані результати демонструють, що у CCD-позитивних пацієнтів достовірно ($p < 0,01$; $p < 0,05$) зростає кількість позитивних реакцій саме на алергени, у складі яких присутні бокові карбогідратні ланцюги, в той час як профіль сенсibilізації на алергени без бокових карбогідратних ланцюгів практично не відрізнявся від профілю CCD-негативних пацієнтів.

У полісенсibilізованих CCD-позитивних пацієнтів реєструвалося зростання відсотку позитивних реакцій в основному до CCD-вмісних алергенів, в той час як у CCD-негативних пацієнтів відмічалось рівномірне зростання відсотку позитивних реакцій до всіх алергенів. Тобто, пацієнти з наявністю анти-CCD антитіл значно змінюють епідеміологічну картину сенсibilізації популяції за рахунок підвищення проценту позитивності до рослинних та інсектних алергенів, а також латексу.

Вперше проаналізовано вплив антитіл до CCD-вмісних харчових продуктів на епідеміологічні показники сенсibilізації до харчових алергенів. У полісенсibilізованих пацієнтів збільшення кількості позитивних маркерів на блоті відбувалося за рахунок саме CCD-вмісних антигенів. Для боротьби з неспецифічними реакціями, обумовленими антитілами до карбогідратних ланцюгів, пропонується комерційний CCD-блокатор, що містить суміш із декількох CCD.

Зважаючи на вищевказане, повторно перевірені 84 полісенсibilізованих пацієнта з 10 та більше маркерами на блоті на наявність антитіл до 30 алергенів з попереднім блокуванням їх сироваток крові комерційним CCD-блокатором з метою усунення неспецифічних результатів, обумовлених наявністю антитіл до бокових карбогідратних ланцюгів. Блокування сироватки крові полісенсibilізованих пацієнтів CCD-блокатором достовірно знижувало частоту виявлення антитіл до CCD-вмісних алергенів. Детальний якісний аналіз характеру зникнення позитивних маркерів показав, що найбільший відсоток блокування в розрізі груп алергенів за походженням

посідали рослинні алергени (близько 63%), алергени інсектного походження та латекс (близько 28%). Характер змін після використання CCD-блокеру відрізнявся для кожного пацієнта та залежав від індивідуальної сенсibilізації: А) на деяких блотах спостерігалось повне зникнення позитивних маркерів, що могло свідчити про відсутність антитіл до протеїнових епітопів, які представлені на блоті; В) майже незмінні результати до та після використання CCD-блокеру, що може вказувати на наявність сенсibilізації лише до протеїнових епітопів; С) часткове зникнення піків, що могло свідчити про наявність як антитіл до протеїнових так і до карбогідратних епітопів, або про високий титр антитіл до CCD, що перевищувало ємність буферу.

З метою перевірки нашого припущення про причини різних варіантів змін 33 пацієнта були додатково обстежені на молекулярних блотах на наявність антитіл до двох пилкових CCD-вмісних алергенів - берези і тимофіївки. На блотах були присутні як екстракти алергенів, так і рекомбінантні мажорні і мінорні компоненти. Крім алергенів на кожному блоті був присутній CCD-маркер, що містив бічні карбогідратні ланцюги бромелайну. Результати обстежень пацієнтів були проаналізовані окремо за двома алергенами – береза (Б) і тимофіївка (Т). У кожному разі пацієнти були розділені на 2 групи: в першій групі (1Б і 1Т) після блокування позитивні результати на екстракти зазначених алергенів не зникали взагалі, або дещо знижувались, у другій групі (2Б і 2Т) – знижувалися до нульового значення. У пацієнтів, які демонстрували незмінні позитивні результати до та після використання CCD-блокера на екстрактних блотах, визначалися антитіла до мажорних та/або мінорних компонентів від $84,2 \pm 8,4\%$ до 100% випадків (береза та тимофіївка відповідно). У пацієнтів, які демонстрували повне зникнення позитивних маркерів на екстрактних блотах після блокування, при проведенні компонентної діагностики були відсутні антитіла до мажорних і мінорних білків (у $85,7 \pm 9,4\%$ по відношенню до алергенів берези та $86,7 \pm 8,8\%$ по відношенню до алергенів тимофіївки).

Отже, можна зробити висновок, що пацієнти з 5 та більше позитивними реакціями на блоті потребують повторного обстеження з використанням CCD блокеру, що дозволить подолати проблему полісенсibilізації, яка обумовлена антитілами до бокових карбогідратних ланцюгів та оптимізувати доцільність використання молекулярної діагностики для призначення раціональної специфічної імунотерапії.

Ключові слова: CCD, алергени, алергічні захворювання, полісенсibilізація, серологічна діагностика.

ABSTRACT

Kurtova M.M. Optimization of the algorithm for serological diagnosis of allergic diseases in patients with polysensitization. – Qualifying scientific work as a manuscript.

Thesis for a Candidate Degree in Medicine: Speciality 14.03.08 - Allergy and Immunology (Medical Sciences). -Odessa National Medical University, the Ministry of Health of Ukraine, V. N. Karazin Kharkiv National University, the Ministry of Education and Science of Ukraine, Kharkiv, 2020.

Allergy is one of the most common pathologies in the world today. Due to the almost worldwide deterioration of the environmental situation and rapid development of the industry of chemical products and using it in almost every area of human life, allergy covers all ages. More than 25% of the population in industrialized countries suffers from a variety of allergic manifestations. It is known that the epidemiology of allergic diseases is influenced by many factors: the profiles of sensitization to plant, animal and insect allergens are due to the range of their distribution; and sensitization to household and food allergens - social and living conditions and the nature of eating habits of a specific population. In addition, under the influence of the above factors, different sensitization profiles for various allergens may change in different age groups, both with a tendency to increase and to decrease over the course of life. It is important to have epidemiological data that characterize allergens for each of specific geographical

region. This will allow doctors to narrow down the search for cause-and-effect allergens and prescribe specific treatment.

Surveys of 4596 patients for respiratory and food allergens were analyzed and a spectrum of allergens of priority importance was identified in the Southern region of Ukraine; among allergens of early flowering plants were more common antibodies to dandelion and cultured rye – $21,4 \pm 1,8\%$ and $16,3 \pm 0,8\%$, to late-flowering allergens - short-leaved Ambrosia ($35,7 \pm 1,7\%$) and Ambrosia artemisiifolia ($32,8 \pm 1,1\%$). Among allergens causing allergy during the year, antibodies were more frequently found to mold *Alternaria alternata* ($33.3 \pm 1.0\%$) and to ticks *Acarus siro* ($30.6 \pm 1.3\%$). The dynamics of age-related changes in sensitization to all respiratory allergens were also analyzed. All patients were divided into age groups with intervals of 5 years from birth to 40 years and older.

The first increase in antibodies to *Alternaria alternata* was recorded in the age groups 1-5 and 5-10 ($36.7\% \pm 2.2\%$ to $48.8\% \pm 2.5\%$, respectively, $p < 0.05$), and then gradually decreased to the age group 20-25 and remained at the same level throughout their lives. Antibody levels to pollen mites and cat epithelium gradually decreased during first years, while the percentage of antibodies to mites increased on the contrary and reached its highest value at 25-30 years of age ($45.0\% \pm 4.2\%$). Our study showed that antibodies to mouse and rat epithelium were detected in early age at high levels in the southern region of Ukraine: $22.7 \pm 2.3\%$ and $32.7 \pm 2.5\%$, respectively. In structure of seropositivity of food allergens antibodies to cow's milk were most frequently detected $35.7 \pm 1.6\%$, egg white - $29.9 \pm 1.5\%$, mix of cheeses - $27.1 \pm 1.9\%$ wheat and corn flour - $24.5 \pm 1.4\%$ and $22.5 \pm 1, 8\%$ respectively. The analysis of the total percentage of seropositivity to all food allergens in different age groups in Ukraine showed that since 7 years the number of positively responsive patients has been significantly decreased ($p = 0.002$). A detailed analysis of the nature of age-related changes in sensitization to each of the food allergens allowed us to divide all the results into 3 groups: in the first group (potatoes, carrots, tomatoes, onions, peppers, celery, strawberries, mix of citrus, kiwi, barley, rice and corn, corn nuts, hazelnuts, almonds, shrimps, sesame and soy

beans) showed a significant increase in seropositivity to food allergens aged 3 to 13 years and older ($p < 0.05$); in the second group (egg white, cow's milk, casein and mix of cheeses), a significant decrease in seropositivity was recorded with age ($p < 0.05$); in the third group (beef, egg yolk, fish mix, pistachio, peanut, wheat flour, banana, cocoa), the seropositivity levels did not change significantly during life. Based on our data, major target allergens may be suggested for the examination of patients of all ages with respiratory and food allergies.

For prescription of specific treatment, it is necessary to find true sensitization of the patient. It is known, extract allergens have several components: protein (minor and major parts) and carbohydrates. Major components are present only in some allergens, while minor components (polcalcine, profilin) are present in many allergens. Also, some allergens have one or more carbohydrate chains linked to a specific polypeptide that can induce synthesis of IgE antibody, but their clinical significance is not yet fully established. These glyco-epitopes have significant structural homologies among different protein families, are high cross-reactiveness, and are called cross-reactive Carbohydrate Determinants (CCDs) and can lead to nonspecific false-positive reactions. Depending on to which component of the allergen the antibodies will be attached to, it is possible to predict the course of the disease and necessity of specific immunotherapy. Therefore, the aim of the dissertation is to optimize the algorithm for serological diagnosis of allergic diseases in patients with polysensitization for the purpose of adequate molecular diagnostics.

The results of investigations of 500 patients with allergic rhinitis were analyzed for the presence of specific antibodies to respiratory allergens by immunoblotting. The blot included a CCD marker consisting of a mixture of three CCD-containing components: bromelain, ascorbate oxidase and horseradish peroxidase. The results of investigation of 500 patients showed that 418 ($83.6 \pm 1.7\%$) were found to have antibodies to at least one of the allergens presented on the blots. 89 patients out of 500 ($17.8 \pm 1.7\%$) were positive for the CCD marker. There was a correlation ($r = 0.88$) between the number of positive reactions to the

allergens tested and the percentage of patients who responded positively to the CCD marker. The percentage of detection of antibodies to CCD in patients with one to four markers or their absence on the blot averaged 5.7–3.1% and had no significant differences in these groups. The percentage of detection of antibodies to CCD was significantly increased in patients with 5 or more markers on one blot ($p < 0.05$) and ranged from $22.7\% \pm 6.3\%$ in patients with 5 markers to $54.8\% \pm 0.1\%$ when determining 10 or more.

Two groups of patients were formed to determine the presence of antibodies to three CCD markers: bromelain, horseradish peroxidase, and oxidase ascorbate on a linear CCD blot with split CCD chains, which we proposed (utility patent u 2017 10413): first group - 34 patients with confirmed presence of antibodies to the total CCD marker and different amounts of specific positive allergens on the blot; the second group consisted of 38 patients with polysensitization (> 10 positive stripes on the blot) who were examined by other test systems from the same manufacturer but without a CCD marker. 28 of 38 ($73.7 \pm 7.1\%$) in the group of patients that was examined on allergic blots without CCD marker, but with multiple reactions to allergens, also showed positive reactions to different CCD chains when examined on the CCD blot. In a separate analysis of CCD-positive patients on linear CCD blots, it was shown that antibodies to horseradish peroxidase were detected significantly higher than to bromelain and oxidase ascorbate. The same pattern was observed in patients with multiple reactions to allergens.

The presence of antibodies to CCD can cause false positive reaction to plants and insects allergens.

To study the effect of antibodies to CCD on patients' sensitization profiles, we decided to distribute all allergens to CCD-containing and that noncontaining-CCD. The results show that CCD-positive patients significantly increased the number of positive reactions specifically to allergens, which include carbohydrate chains, while the profiles of sensitization to allergens without carbohydrate chains were virtually indistinguishable from the profile of CCD-negative patients.

Polysensitized CCD-positive patients showed increase in the percentage of positive reactions mainly to CCD-containing allergens, while CCD-negative patients showed increase in the percentage of positive reactions to all allergens. That is, patients with the presence of anti-CCD antibodies significantly change the epidemiological picture of sensitization of the population by increasing the percentage of positivity to plant and insect allergens, as well as latex.

For the first time, the impact of antibodies to CCD-containing food allergens on the epidemiology of sensitization to food has been analyzed. In polysensitized patients, an increase of positive markers on the blot was due to CCD-containing antigens. To avoid nonspecific reactions due to antibodies to carbohydrate chains, a commercial CCD blocker, containing a mixture of several CCD, is offered.

84 polysensitized patients, with 10 or more positive markers on the blot, were retested for antibodies to 30 allergens with pre-blocking of their sera by a commercial CCD-blocker to eliminate nonspecific antibodies to the cross reactive carbohydrates. Blocking the serum of polysensitized patients with a CCD-blocker significantly reduced the detection level of antibodies to CCD-containing allergens. A detailed qualitative analysis of the disappearance of positive markers showed that plant allergens (about 63%) and insect-borne and latex allergens (about 28%) had the largest blockade in allergen groups by origin. The pattern of changes after using a CCD blocker differed for each patient and depended on individual sensitization: A) some blots showed complete disappearance of positive markers, which could indicate the absence of antibodies to the protein epitopes presented on the blot; B) almost unchanged results before and after using the CCD blocker, which may indicate sensitization only to protein epitopes; C) partial disappearance of peaks, which could indicate the presence of both antibodies to protein and carbohydrate epitopes, or a high titer of antibodies to CCD, which exceeded the capacity of the buffer.

To test our assumption about the causes of different variants of change, 33 patients were examined on molecular blots for the presence of antibodies to two pollen CCD-containing allergens - birch and timothy. The blots contained allergen

extracts and recombinant major and minor components. In addition to allergens, there was a CCD marker on each blot containing the carbohydrate chains of bromelain. The results of the patient examinations were analyzed separately for two allergens - birch (B) and timothy (T). In each case, patients were divided into 2 groups: in the first group (1B and 1T) after blocking, the positive results to extracts of these allergens did not disappear at all, or decreased slightly, in the second group (2B and 2T) - decreased to zero. Patients with positive results before and after using the CCD blocker on extract blots showed antibodies level from $84.2 \pm 8.4\%$ to 100% of cases (birch and timothy, respectively) to major and / or minor components. Patients, who showed complete disappearance of positive markers on extract blots after blocking, demonstrate antibodies level $85.7 \pm 9.4\%$ against birch allergens and $86.7 \pm 8.8\%$ against timothy allergens.

For the optimization of serological examination of polysensitized patients, the algorithm based on the using of CCD-blockers was substantiated: patients with 5 or more positive reactions on the blot need re-examination with CCD blocker, which will overcome the problem of multiple sensitization caused by antibodies to the cross-reactive carbohydrate chains and optimized prescription of molecular diagnostics for the rational specific immunotherapy.

Keywords: allergens, allergic diseases, CCD, polysensitization, serological reaction.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці у наукових фахових виданнях України:

1. Куртова М.М., Кольцова І.Г., Боровик А.П., Тарасов Є.В. Вивчення профілю сенсibilізації до інгаляційних алергенів у пацієнтів Південного регіону України. *Досягнення біології та медицини*. 2017. Т. 2(30). С. 45-49. (Дисертантом сформовано групи обстеження, аналіз літератури, написання статті) Наукометрична база –GoogleScholar,

2. Куртова М.М., Кольцова І.Г., Боровик А.П., Тарасов Є.В. Епідеміологічні аспекти CCD-позитивності у пацієнтів з клінічними проявами алергії у Південно-Західному регіоні України. *Клінічна та експериментальна патологія*. 2018. Т. 3(65). С. 56-62. (Дисертантом проведено підбір, аналіз та систематизація матеріалу) Наукометрична база – GoogleScholar, Crossref.

3. Куртова М.М., Кольцова І.Г., Тарасов Є.В., Боровик А.П. Вивчення впливу антитіл до бокових карбогідратних ланцюгів алергенів (CCD) на популяційний профіль сенсibilізації пацієнтів у Південно-Західному регіоні України. *Одеський медичний журнал*. 2018. Т. 6(170). С.21-26. (Дисертантом проведено аналіз літератури, проведені серологічні дослідження та формування висновків). Наукометрична база –GoogleScholar.

4. Куртова М.М., Кольцова І.Г., Тарасов Є.В., Боровик А.П. Ефективність використання CCD-блокерів у пацієнтів з множинною сенсibilізацією. *Буковинський медичний вісник*. 2018. Т. 4(88). С. 71-79 (Дисертант приймав участь у теоретичному обґрунтуванні, формулюванні задач дослідження та інтерпретації результатів) Наукометрична база – GoogleScholar, Crossref.

5. Kurtova M.M., Koltsova I.H., Tarasov Ye.V., Blazhevich O.O. Age-related changes of sensibilization profiles to indoor inhalation allergens in the patients of the Southern region of Ukraine. *Annals of Mechnikov Institute*. 2018. Т. 4. Р. 48-53. (Дисертантом поставлені задачі дослідження, проведено усі

серологічні дослідження, підготовка статті до друку). Наукометрична база –GoogleScholar.

Наукові праці у зарубіжних виданнях:

6. **Куртова М.М.,** Кольцова І.Г., Тарасов Є.В., Боровик А.П. Оптимизация назначения молекулярной диагностики аллергических заболеваний за счет использования CCD-блокеров. *Гродненский медицинский журнал.* 2019. Т. 17(2). С. 164-170. (Дисертантом проведено лабораторні дослідження, систематизація матеріалу, підготовка статті до друку). Наукометрична база – Index Copernicus.

Наукові праці апробаційного характеру

(тези доповідей на наукових конференціях) за темою дисертації:

7. **Куртова М.М.,** Кольцова І.Г., Боровик А.П. Виявлення антитіл до інгаляційних алергенів у пацієнтів з проявами респіраторної алергії у Південному регіоні України // Пріоритетні напрями вирішення проблем медицини: матеріали міжнар. наук.-практ. конф., м. Дніпро, 9-10.10.2016 р., Дніпро. 2016. С.36-38. (Дисертантом проведено підбір матеріалу та написання тез)

8. **Куртова М.М.,** Кольцова І.Г., Боровик А.П. Особливості діагностики алергійних станів у пацієнтів з множинними позитивними реакціями на алергени // Медична наука та практика: актуальні питання взаємодії: матеріали міжнар. наук.-практ. конф, м. Київ, 2-3.09.2016 р., Київ. 2016. С.64-65. (Дисертантом проведено підбір, аналіз та систематизація матеріалу)

9. **Куртова М.М.,** Кольцова І.Г., Боровик А.П. Виявлення антитіл до інгаляційних алергенів у пацієнтів з проявами респіраторної алергії протягом року у Південному регіоні України // Пріоритетні наукові напрями у медицині: від теорії до практики: матеріали міжнар. наук.-практ. конф, м.

Одеса, 16.09.2016 р., м. Одеса. 2016. С.55-57. *(Дисертантом сформовані групи обстеження, аналіз та систематизація матеріалу)*

10. **Куртова М.М.,** Тарасов Є.В. Використання CCD-блокерів з метою підвищення специфічності алергодіагностики // Молодь – медицини майбутнього: матеріали міжнар. наук.-практ. конф., м. Одеса, 28-29 квітня 2017 р. Одеса, 2017. С.33. *(Дисертантом проведені серологічні дослідження методом імуноблотінгу)*

11. **Куртова М.М.,** Тарасов Є.В. Обґрунтування доцільності використання CCD-блокерів у пацієнтів з респіраторною алергією та множинною сенсibiliзацією // Innovative technology in medicine: experience of Poland and Ukraine: International research and practice conference. м. Люблін, Польща, 28-29.04.2017 р., м. Люблін, 2017. С.44-47. *(Дисертантом відібрані пацієнти з повсенсibiliзацією та проведені серологічні дослідження методом імуноблотінгу)*

12. **Куртова М.М.** Кудря Д.В. Аналіз актуальних алергенів на Півдні України у хворих з респіраторною алергією // Молодь – медицини майбутнього : матеріали міжнар. наук.-практ. конф., м. Одеса, 28-29 квітня 2016 р. Одеса, 2017. С. 39. *(Дисертантом сформовано основну ідею та проведені серологічні дослідження методом імуноблотінгу)*

13. Блажевич О. О., **Куртова М.М.,** Тарасов Є.В. Спектр алергенів, які мають пріоритетне значення у пацієнтів з респіраторною алергією у Південному регіоні України // Молодь – медицини майбутнього: матеріали міжнар. наук.-практ. конф., м. Одеса, 19-20 квітня 2018 р. Одеса, 2018. С.36*(Дисертантом сформовано групи обстеження та підготовка тез до друку)*

14. Кудря Д.В., **Куртова М.М.,** Тарасов Є.В. Порівняльна характеристика тест-систем для діагностики алергійних захворювань // Молодь – медицини майбутнього: матеріали міжнар. наук.-практ. конф., м. Одеса, 19-20 квітня 2018 р. Одеса, 2018. С. 37. *(Дисертантом сформовано основну ідею та проведені серологічні дослідження)*

15. Блажевич О.О., Куртова М.М., Тарасов Є.В. Профіль сенсibilізації до харчових алергенів у Південному регіоні України // Молодь – медицини майбутнього: матеріали міжнар. наук.-практ. конф., м. Одеса, 18-19 квітня 2019 р. Одеса, 2019. С. 34. *(Дисертантом проведено аналіз літератури та проведені серологічні дослідження)*

ЗМІСТ

ЗМІСТ	18
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ	20
ВСТУП	21
РОЗДІЛ 1	28
АЛЕРГІЙНІ ЗАХВОРЮВАННЯ - АКТУАЛЬНА ПРОБЛЕМА В УКРАЇНІ ТА В СВІТІ	28
1.1. Міжнародна номенклатура алергенів	30
1.2. Чинники респіраторних алергійних захворювань	31
1.3. Чинники харчової алергії	34
1.4. Основні аспекти діагностики пацієнтів з АЗ	41
1.5. Перехрестно-реагуючі карбогідратні детермінанти та їх роль у серологічній діагностиці АЗ	43
1.6. Компонентна алергодіагностика та її роль у призначенні СІТ	45
РОЗДІЛ 2	49
МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	49
РОЗДІЛ 3	58
ВИВЧЕННЯ ПРОФІЛЮ СЕНСИБІЛІЗАЦІЇ У ПАЦІЄНТІВ З УСКЛАДНЕНИМ АЛЕРГОЛОГІЧНИМ АНАМНЕЗОМ У ПІВДЕННОМУ РЕГІОНІ УКРАЇНИ	58
3.1. Профілі сенсibilізації до респіраторних алергенів	58
3.1.1 Структура сенсibilізації до сезонних рослинних алергенів	66
3.1.2. Структура сенсibilізації до побутових алергенів, які викликають алергію протягом року	71
3.1.3. Вікові зміни сенсibilізації до респіраторних алергенів	78
3.2. Профілі сенсibilізації до отрути комах та латексу	86
3.3. Профілі сенсibilізації до харчових алергенів	89
РОЗДІЛ 4	100
ЕПІДЕМІОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ССД-ПОЗИТИВНОСТІ У ПАЦІЄНТІВ З СЕЗОННИМ АЛЕРГІЧНИМ РИНИТОМ	100
РОЗДІЛ 5	108
ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ АНТИТІЛ ДО БОКОВИХ КАРБОГІДРАТНИХ ЛАНЦЮГІВ АЛЕРГЕНІВ (ССД) НА ПОПУЛЯЦІЙНИЙ ПРОФІЛЬ СЕНСИБІЛІЗАЦІЇ ПАЦІЄНТІВ У ПІВДЕННОМУ РЕГІОНІ УКРАЇНИ	108
РОЗДІЛ 6	120
ЕФЕКТИВНІСТЬ ВИКОРИСТАННЯ ССД-БЛОКЕРІВ У ПАЦІЄНТІВ З ПОЛІСЕНСИБІЛІЗАЦІЄЮ	120
РОЗДІЛ 7	128

ОПТИМІЗАЦІЯ ПРИЗНАЧЕННЯ МОЛЕКУЛЯРНОЇ ДІАГНОСТИКИ АЛЕРГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ЗА РАХУНОК ВИКОРИСТАННЯ ССD-БЛОКЕРІВ	128
ВИСНОВКИ	135
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	137
ПЕРЕЛІК ПОСИЛАНЬ	138
ДОДАТОК 1	162
ДОДАТОК 2	166
ДОДАТОК 3	171

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

AЗ – алергійні захворювання

АР – алергічний риніт

Б – береза

МО/мл – міжнародні одиниці на мілілітр

СІТ – специфічна імунотерапія

Т- тимофіївка

ХА – харчова алергія

CCD – (cross-carbohydrate determinants) перехресно-реагуючі вуглеводи

D. farinae – кліщ домашнього пилу *Dermatophagoides farinae*

D. pteronyssinus – кліщ домашнього пилу *Dermatophagoides pteronyssinus*

EAACI – European Academy of Allergy and Clinical Immunology

ISAAC – International Study of Asthma and Allergies in Childhood

IgE – імуноглобуліни класу E

Indoor алергени – побутові алергени, які викликають респіраторні прояви алергічних захворювань протягом року

Outdoor алергени – алергени, що викликають сезонну алергію

RAST – radioallergosorbent test

sIgE – специфічні імуноглобуліни класу E

WAO – World Allergy Organization

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження.

Поширеність алергійних захворювань набуває глобального характеру, як в розвинених країнах так і в країнах, що розвиваються. Згідно прогнозів WHO масштаби алергії будуть розповсюджуватись у зв'язку з забрудненням повітря та глобальним потеплінням [39]. Більш ніж 25% населення в промислово розвинених країнах страждає від різноманітних алергійних проявів. Серед алергійних захворювань найбільш розповсюдженими є atopічна бронхіальна астма та алергічний риніт (відомі як «респіраторна алергія») [8]. Дедалі частіше алергійний компонент супроводжує основний діагноз у терапевтичній практиці, що зазвичай ускладнює діагностику та визначення основної патології. Зокрема, гострі респіраторні захворювання можуть бути тригером, що індукує алергійний компонент приблизно у 25% дітей. Це потребує широкої обізнаності лікарів практично всіх спеціальностей в області алергології.

Клінічні прояви алергії характеризуються індивідуальністю і мінливістю, у деяких пацієнтів з плином часу стан погіршується, що вимагає постійного коригування лікування, в той час як у інших - з віком настає період ремісії.

Сучасні наукові дослідження, розробка нових методів діагностики та лікування дозволять в найближчому майбутньому поліпшити прогнози та якість життя пацієнтів.

Одним з найбільших досягнень в алергології останнім часом є створення нових високоочищених та рекомбінантних алергенів на базі нативних [15]. Такі алергени дозволяють швидко і якісно визначити причину алергії, а найголовніше - призначити специфічне лікування. Одним із основних завдань діагностики в алергології є визначення істинної та перехресної сенсibiliзації.

Як відомо, алергени мають кілька складових компонентів: мінорні, мажорні частини, а також карбогідратні детермінанти, які присутні у рослинних та інсектних алергенах. Мажорні компоненти присутні лише в певних алергенах, в той час як мінорні компоненти (полкальцин, профілін) - у багатьох алергенах. Також деякі алергени мають у своєму складі один чи декілька карбогідратних ланцюгів, зв'язаних з специфічним поліпептидом, які можуть індукувати синтез IgE-антитіл, але їх клінічне значення остаточно не визначено [79].

Залежно від того, з яким компонентом алергену будуть специфічно реагувати антитіла, можна прогнозувати перебіг захворювання та необхідність призначення специфічної імунотерапії або постійного прийому лікарських засобів. Тільки специфічна імунотерапія є методом, який здатний індукувати толерантність, пригнічувати специфічну реактивність та модифікувати таким чином імунну відповідь на дію алергену [110, 185]. Тому визначення причинного алергену (мажорного компоненту) є вкрай важливим, оскільки саме знання специфічного алергену, відповідального за істинну сенсibilізацію, дозволить вибрати і призначити раціональну специфічну імунотерапію [9, 166, 181].

На даний час офіційно зареєстровано понад 800 різних нативних та рекомбінантних молекул алергенів. Кожна з них потенційно може бути використана для виявлення наявності до неї сенсibilізації. Такий детальний підхід до діагностики алергії є вельми корисним для пацієнтів та для лікарів – алергологів [33, 106].

Молекулярні методи алергодіагностики, дають підстави потенційно краще оцінювати ризик розвитку системних алергічних реакцій у порівнянні з розвитком локальних алергічних реакцій. Відомо, що молекулярні відмінності в профілях сенсibilізації пацієнтів, а саме наявність сенсibilізації до мажорних і/або мінорних алергенів, можуть співвідноситися з проявами і тяжкістю алергії [8]. Очевидно, ці знання в майбутньому дозволять уникнути в ряді випадків таких потенційно небезпечних

діагностичних процедур, як провокаційні тести, а також удосконалити терапевтичні рекомендації для хворих з харчовою та респіраторною алергією. На жаль, відомості про мажорні та мінорні компоненти алергенів і відповідний ризик важкого перебігу алергії не є універсальними, і можуть бути застосовані тільки для популяції, яка була досліджена [93]. Такі відмінності обумовлені тим, що профіль сенсibilізації як до харчових, так і до інгаляційних алергенів, а разом з тим і клінічні прояви, значною мірою залежать від особливостей місцевих факторів навколишнього середовища конкретного регіону [135]. З огляду на це, важливо мати епідеміологічні дані, що характеризують сукупність алергенів для кожного конкретного географічного регіону. Це дозволить лікарям швидше встановити діагноз, звужати коло пошуків причинно-значущих алергенів та призначити специфічне лікування.

У зв'язку з тим, що специфічна імунотерапія (CIT) є довготривалою та дорогою, дуже важливим є визначення маркерів, які дозволять виявити істину сенсibilізацію та виключити групи пацієнтів, для яких призначення специфічної імунотерапії є недоцільним.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Робота виконана в рамках науково-дослідної роботи кафедри мікробіології, вірусології та імунології Одеського національного медичного університету «Оптимізація діагностики алергійних станів для призначення раціональної специфічної імунотерапії» (номер держреєстрації 0115U006644).

Мета дослідження

Оптимізація алгоритму серологічної діагностики алергійних захворювань у пацієнтів з полісенсibilізацією.

Задачі дослідження

- 1) Виявити алергени, що найчастіше спричиняють інгаляційну та харчову алергію у пацієнтів у Південному регіоні України у різних вікових групах.
- 2) Визначити відсоток полісенсibilізованих серед пацієнтів з ускладненим алергологічним анамнезом.
- 3) Визначити епідеміологічні аспекти CCD-позитивності та вплив антитіл до бокових карбогідратних ланцюгів алергенів (CCD) на профілі сенсibilізації пацієнтів із сезонним алергічним ринітом.
- 4) Вивчити ефективність використання CCD-блокерів у пацієнтів з полісенсibilізацією для оптимізації алгоритму серологічного обстеження таких пацієнтів.
- 5) Визначити критерії необхідності призначення молекулярної діагностики на базі використання CCD-блокерів.

Об'єкт дослідження: пацієнти з сезонним алергічним ринітом та полісенсibilізацією.

Предмет дослідження: комплекс імунологічних, серологічних та клінічних характеристик у хворих на сезонний алергічний риніт.

Методи дослідження: загальноклінічні (обстеження пацієнтів з клінічними проявами інгаляційної та харчової алергії у пацієнтів Південного регіону України), імунологічні та серологічні (вивчення спектру алергенів, рівню антитіл до перехресних вуглеводних детермінант алергенів (CCD) у пацієнтів з полісенсibilізацією, визначення вмісту антитіл до мінорних та мажорних компонентів у пацієнтів з полісенсibilізацією), статистичні (обчислення значення середньої арифметичної величини і її стандартного квадратичного відхилення ($M \pm m$), визначення достовірності отриманих результатів за критерієм достовірної відмінності величин χ^2 Пірсона (різниця вважалась достовірною при $p < 0,05$).

Наукова новизна одержаних результатів

Вперше на базі обстеження 4596 пацієнтів з ускладненим алергологічним анамнезом на широкий спектр алергенів (35 респіраторних і 30 харчових) та виявлені алергени, які мають пріоритетне значення у Південному регіоні України. Так, серед алергенів рослин раннього цвітіння частіше зустрічалися антитіла до кульбаби та культивованого жита ($21,4 \pm 1,8\%$ та $16,3 \pm 0,8\%$), серед алергенів пізнього цвітіння – до амброзії полинолистої короткої ($35,7 \pm 1,7\%$) та амброзії полинолистої ($32,8 \pm 1,1\%$). Серед алергенів, які спричиняють алергію протягом року, антитіла частіше виявлялися до плісняви *Alternaria alternate* ($33,3 \pm 1,0\%$) та до кліщів *Acarus siro* ($30,6 \pm 1,3\%$). У структурі серопозитивності до харчових алергенів найчастіше реєструвалися антитіла до коров'ячого молока ($35,67 \pm 1,6\%$).

Вперше визначено частоту виявлення антитіл до CCD ($17,8 \pm 1,7\%$) у пацієнтів з сезонним алергічним ринітом та виявлено прямий кореляційний зв'язок ($r=0,88$) між кількістю позитивних реакцій на досліджувані алергени та відсотком пацієнтів, які реагували позитивно на CCD-маркер: відсоток виявлення антитіл до CCD достовірно збільшувався у пацієнтів з 5-ма та більше маркерами на одному блоті ($p<0,05$) і складав від $22,7 \pm 6,3\%$ у пацієнтів з 5-ма маркерами до $54,8 \pm 0,1\%$ при визначенні 10 і більше.

Вперше встановлено, що пацієнти з наявністю анти-CCD антитіл значно змінюють епідеміологічну картину сенсibilізації за рахунок підвищення проценту позитивності до рослинних та інсектних алергенів, а також латексу.

Обґрунтовано доцільність використання CCD-блокеру та виявлено найбільший відсоток блокування в розрізі груп алергенів за походженням: рослинні алергени (близько 63%), алергени інсектного походження та латекс (близько 28%).

На базі використання CCD-блокерів запропоновані критерії для подальшого призначення молекулярної діагностики.

Практичне значення отриманих результатів

Отримані дані дозволять лікарям точніше виявляти харчові та респіраторні алергени, які мають пріоритетне значення у Південному регіоні України та визначати ключові алергени у різних вікових групах.

На основі отриманих епідеміологічних даних про CCD-позитивність та її вплив на профілі сенсibilізації: був виготовлений лінійний CCD-блот (деклараційний патент на корисну модель №124792) для виявлення антитіл до трьох видів CCD (бромелайну, пероксидази хрону та аскорбат оксидази); та сформована тактика серологічної діагностики алергійних захворювань: пацієнти з 5 та більше позитивними реакціями на блоті потребують повторного обстеження з використанням CCD блокеру, що дозволить подолати проблему полісенсibilізації, яка обумовлена антитілами до бокових карбогідратних ланцюгів та оптимізувати необхідність використання молекулярної діагностики для призначення раціональної специфічної імунотерапії (інформаційний лист).

Результати роботи впроваджено: у науково-дослідний процес Інституту експериментальної і клінічної медицини НМУ імені О.О. Богомольця (акт впровадження від 18.03.2019 р.); до лабораторії клінічної імунології та алергології ДУ "Інститут мікробіології та імунології ім. І.І.Мечникова НАМН України" (акт впровадження від 01.09.2019 р.). Результати дослідження впроваджено: в навчальний процес на кафедрі клінічної, лабораторної імунології та алергології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика (акт впровадження від 20.03.2019 р.); до кафедри клінічної імунології та мікробіології Харківської медичної академії післядипломної освіти (акт впровадження від 01.09.2019 р.); до кафедри клінічної імунології, генетики та медичної біології (акт впровадження від 01.09.2019 р.); до кафедри загальної та клінічної патологічної фізіології (акт впровадження від 01.09.2019 р.) Одеського національного медичного університету.

Особистий внесок здобувача

Особистий внесок дисертанта полягає у самостійному узагальненому аналізі літератури з обраної тематики та патентної інформації за темою дисертації, вибору методологічного підґрунтя започаткованого дослідження. Автором самостійно проведені серологічні дослідження пацієнтів з ускладненим алергологічним анамнезом, систематизація результатів та їх аналіз. Оформлення матеріалів дисертації проведені автором особисто. Сумісно з науковим керівником к.мед.н., доцентом Кольцовою І.Г. сформульовані мета і завдання роботи, окреслені об'єкт та предмет дослідження, обговорені наукові положення дисертації, висновки, практичні рекомендації та запатентована корисна модель (патент №124792).

Апробація результатів дисертації

Міжнародна науково-практична конференція: «Молодь – медицини майбутнього» (Одеса, 2017); Міжнародна науково-практична конференція: «Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини» присвячена 100-річчю з дня народження С.І. Корхова (Одеса, 2018); Науково-практичний семінар «Нові досягнення в діагностиці алергії та сучасний стан досліджень захворювань імунної системи» (Київ, 2018); Міжнародна науково-практична конференція: «Молодь – медицини майбутнього» (Одеса, 2019).

Публікації

За темою дисертації опубліковано 15 наукових праць, з них 6 статей (у тому числі 1 у міжнародному виданні, 5 у провідних фахових виданнях, атестованих ДАК України), 9 тез – у науково-практичних конференціях, 1 інформаційний лист та 1 патент на корисну модель.

Структура і обсяг дисертації

Робота викладена на 172 сторінках машинописного тексту, містить 18 таблиць, 39 рисунків і складається із основної частини: вступу, огляду літератури, матеріалів та методів досліджень, п'яти розділів результатів власних досліджень, висновків, практичних рекомендацій; списку використаних джерел, який налічує 205 посилань, та додатків.

РОЗДІЛ 1

АЛЕРГІЙНІ ЗАХВОРЮВАННЯ - АКТУАЛЬНА ПРОБЛЕМА В УКРАЇНІ ТА В СВІТІ

(літературний огляд)

В Україні, як і в інших європейських державах, алергійні захворювання (АЗ) є актуальною проблемою, адже збільшується кількість пацієнтів у всіх вікових групах, а також розширюється спектр клінічних проявів [8,33, 35, 39]. Одним з найбільш поширених АЗ є алергічний риніт (АР), яким хворіють приблизно 25% населення у розвинених країнах. У зв'язку з глобальною урбанізацією та підвищенням рівня життя населення вплив алергенів навколишнього середовища та різних забруднюючих речовин значно поширився [87, 158]. Забруднення повітря шкідливо впливає на слизову оболонку дихальних шляхів, викликаючи їх запалення, що сприяє більш швидкому проникненню алергена. Зміна клімату помітно впливає на розподіл, кількість та якість аероалергенів, що призводить до більш широкого розповсюдження та посилення тяжкості алергічних захворювань [171].

За даними ISAAC (International Study of Astma and Allergies in Childhood) розповсюдженість АР коливається від 1,6% до 45,1% у різних країнах [87].

В розширеному дослідженні дітей 7-12 років, яке проводилось у Норвегії з 1985 по 2008 роки, було виявлено значне зростання захворюваності на БА (з 7,3% до 17,6%) та АР (з 15,9% до 24,5%), в той самий час, як зростання поширеності екземи (з 12,2% до 19,3%) залишилась незмінною у останні роки (18,1% у 1995 році, 19,3% у 2008) [94].

У триетапному дослідженні, яке проводило ISAAC, у Тайланді з 1995 по 2001 роки, зокрема Бангкоку, поширеність астми зросла з 11% до 15%, АР з 32,6% до 43,2%, екземи з 12% до 13% [182].

Серед дітей, мешканців Бразилії, процент виявлення хворих на астму складав 4,6%, АР – 9,9%, екземи – 6,3% [197].

При рандомізованому опитуванні дітей 13-14 років (3 фаза дослідження ISAAC), які проживають на островах Океанії (Полінезія, Нова Каледонія, Фіджі та ін. острови) були виявлені наступні дані: хворіють на астму – 13,8%, сезонний алергічний риніт – 11,1%, на екзему – 16,3% [85].

На 3 фазі дослідження, проведене в Індії ISAAC серед дітей 6-7 років алергічний риніт зустрічався у 11,3%, в той самий час, як у дітей 13-14 років симптоми алергічного риніту складали 24,4%, що свідчить про зростання проценту хворих з віком. Автори пов'язують алергійні захворювання з високим рівнем забрудненості повітря табачним димом, частим використанням парацетамолу та антибіотиків, сезонними та цілорічними алергенами [178].

При вивченні даних ретроспективного аналізу захворюваності дітей України на БА різного віку за 2005 по 2014 роки спостерігається поступове зниження захворюваності на 17,5% та поширеності на 17,3% . У віковій групі до 6 років показники захворюваності та поширеності були найменшими [3]. За даними епідеміологічного дослідження, щодо поширеності та факторів ризику розвитку алергічних захворювань (бронхіальної астми, атопічного дерматиту та алергічного риніту), яке проводило ISAAC в м. Запоріжжя у підлітків, за період 2002 - 2005 рр. виявлено зростання захворюваності серед данної вікової верстви. Серед факторів розвитку основною причиною були контакт з алергенами та генетична схильність. [10, 32]. Також за програмою ISAAC проводились епідеміологічні дослідження у м. Харкові та області, по розповсюдженості симптомів АЗ і виявлені наступні результати: БА – 11,1%, АР – 17,8%, АД – 5,6% [32]. При вивченні даних автора Акоп'ян А.З., розповсюдженість АР за програмою ISAAC в дітей м. Києва віком 6-7 років становило 5,5 %, 13-14 років – 5,6 %, що в багато разів перевищувало дані офіційної медичної статистики [10, 205].

В Україні від полінозу страждає 4-6% дорослого населення, від цілорічного алергічного риніту 7-9%, від бронхіальної астми 5-7% та 6-10% від усіх видів алергічного дерматиту. У дітей ці показники, за винятком

дерматитів, трохи нижче [17]. Та, на жаль, в Україні приділяється недостатньо уваги алергопатології, у зв'язку з чим офіційні статистичні дані відрізняються від реальних. Але неможливо відхилити той факт, що рівень АЗ у країні зростає, і не відрізняється від європейських та загальносвітових даних.

1.1. Міжнародна номенклатура алергенів

Номенклатура алергенів вперше була створена WHO/IUIS Allergen Nomenclature Subcommittee [141] у 1986 році. База алергенів постійно оновлюється та розширюється. Поняття «алерген» включає будь яку молекулу, яка зв'язує IgE антитіла [45].

У номенклатурі алергенів були запропоновані поняття «мінорного» та «мажорного» компонентів алергенів. У тому випадку, коли в 50% і більше пацієнтів виявляють специфічні IgE антитіла до цього компоненту алергену, його ідентифікують як «мажорний» [33, 87]. Алергени позначають виходячи з таксономічної назви джерела походження рослинного чи тваринного виду, від якого алерген бере свій початок [157]. Наприклад, мажор алергену з пилку берези Bet v 1 названий від наукової назви дерева *Betula verrucosa*, де *Betula* це рід, а *verrucosa* – видовий епітет. Перші три букви роду (*Bet*) і перша літера виду (*v*) разом утворюють основу назви алергену з наступним числом в порядку виявлення, тому Bet v 1 був першим алергеном від пилку берези, що було виявлено. Також велика кількість алергенів демонструють перехресні реакції серед різних видів, родів, родин або навіть порядків. Ці алергени зазвичай отримують однаковий номер, якщо він ще доступний. Наприклад, гомолог Bet v 1 в ліщині – це Cor a 1, в яблуці – Mal d 1, а в арахісі – Ara h 8, оскільки числа 1 - 7 вже були зайняті раніше описаними компонентами арахису. Також в залежності від природи походження алергену назва позначається буквою «г» якщо алерген рекомбінантний, та «п» якщо нативний.

Мажорні компоненти присутні лише в певних алергенах: Bet v 1 – береза та всі букоцвітні дерева, Phl p 1, Phl p 5 – тимофіївка, Amb a 1 – амброзія, Art v 1 – полин. В той же час мінорні компоненти визначаються у багатьох алергенах. Наприклад, полкальцини (Bet v 4, Phl p 7) і профіліни (Bet v 2, Phl p 12) входять до складу багатьох пилкових алергенів [49, 170]. Залежно від того, до якого компоненту алергену будуть спрямовані антитіла, можна прогнозувати перебіг захворювання, ефективність призначення специфічної імунотерапії (CIT), або необхідність постійного прийому лікарських засобів [134, 118].

1.2. Чинники респіраторних алергійних захворювань

Розвиток АЗ пов'язаний з складною взаємодією різних факторів: генетичних, екологічних, економічних, а також стилем життя, який відіграє ключову роль в розвитку захворювання.

АР, обумовлений генетичним фактором, у частини дітей може проявлятися з раннього дитинства, при цьому процент пацієнтів з вираженими клінічними проявами збільшується з віком. Keil Т. та ін. звернули увагу на збільшення кількості дітей з клінічними проявами (впродовж щонайменше 12 місяців) з 6% до 24% у дітей, батьки яких не мають АЗ, та з 13% до 44% у дітей, у яких хоча б один з батьків має АЗ. При цьому хлопчики вражаються частіше, ніж дівчата. [87, 116]. При розширеному дослідженні у якому взяли участь 3525 дітей, проведеному у Швеції з використанням методів анкетування та ргіск-тестів вивчалися причини розвитку БА. Сімейний анамнез та алергійна сенсibilізація вважалися основними причинами розвитку БА в дитинстві, при чому алергійна сенсibilізація мала тенденцію до збільшення з віком [63,65]. У останні роки міжнародна група Genome-wide association studies (GWAS) ідентифікувала ряд ключових генів - MRPL4, BCAP, C11orf30/LRRC32 and FERD3L асоційованих з АР [87, 158].

Оскільки клімат впливає на всі популяції світу, екологічні дослідження ідеально підходять для вивчення взаємозв'язку між поширеністю захворювань та кліматичними умовами. Проте під час проведення розширених досліджень в двох зонах, які значно відрізняються кліматичними умовами, Латинській Америці [137] та Африці [46], не спостерігалось жодного зв'язку між поширеністю симптомів астми та географічними факторами – координатами, характером клімату або іншими географічними умовами.

Оскільки світ все більше піддається змінам клімату, існують деякі регіони, наприклад Західна Європа, де можна простежити поширеність захворювань в залежності від зміни деяких кліматичних факторів, таких як вологість та температура [57, 196].

Навпаки, антропогенні екологічні фактори, такі як забруднювачі повітря, можуть як безпосередньо впливати на здоров'я людини, так і модифікувати алергени таким чином, що це збільшує рівень сенситизації пацієнтів. Популяційні дослідження показують, що довгостроковий вплив забруднюючих речовин, таких як дизельні вихлопи, двоокис азоту та озон мають прямий вплив на симптоми АР. Рівень озону, який в нормі не має впливу на здоров'я людини, в той же час сприяє підвищенню алергенних властивостей пилок берези, важливого етіологічного алергену для розвитку АР. Крім того, тривале сезонне цвітіння та збільшення кількості пилок, як наслідок глобального потепління, може також збільшити захворюваність на АР [61, 87, 90].

Деякі дослідження показують зв'язок між економічним розвитком країни та змінами, які впливають на астму, риніт та екзему. У третьому етапі досліджень ISAAC, у якому використовували дані з 98 країн, показали, що поширеність симптомів корелює з ВНД (Валовий Національний Дохід) країни, але такий зв'язок не розповсюджується на поширеність важких симптомів [57, 124].

Зростання рівня алергізації населення у всьому світі може також бути пов'язане з "вестернізацією" стилю життя, який характеризується зростанням урбанізації, меншими розмірами сім'ї, з меншою кількістю братів і сестер, покращенням гігієнічних умов, змінами харчових звичок та надмірним застосуванням антибіотиків. Ця асоціація породила «гігієнічну гіпотезу» ("hygiene hypothesis"), яка стверджує, що контакт з мікроорганізмами у ранньому віці позитивно впливає на організм дитини та надає захист проти АЗ пізніше в житті. Деякі дослідження показали, що серед дітей, які мали декілька старших братів чи сестер, та ходили до садочків, хворіли в дитячому віці частіше. Однак, такий вплив захищав дітей від розвитку астми у більш старшому віці [58, 122]. Але, за даними ряду дослідників, «гігієнічна гіпотеза» спрацьовує лише при наявності певного генотипу. Наприклад, «захисний ефект» мікроорганізмів від АЗ, пов'язаних з фермерським молоком, виявлявся сильніше у дітей, що несуть поліморфізм гену CD14 (CD14 / 21721) [62, 77, 87, 142].

Також існують думки з приводу зв'язку інфекцій таких як гепатит А, кір, вакцинацією БЦЖ, та меншим розвитком atopії [43, 143, 173], але ці дані суперечливі [50, 51].

Алергени (антигени), які індукують синтез IgE антитіл, мають широкий діапазон походження: алергени тварин, комах, грибів, рослин, хімічних речовин та інших джерел. Алергія на домашніх тварин носить розповсюджений характер не тільки серед сімей, в яких вони живуть, але й у тих, в кого тварин ніколи не було. У 1999 році Hesselmar В. та ін стверджував, що люди, у яких немає домашніх тварин, мають більш високу вірогідність бути сенситивізованими [98]. Але на сьогодні не представлено вірогідних доказів, щодо впливу тварин на сенситивізацію дітей у ранньому віці [72].

1.3. Чинники харчової алергії

Термін "харчова алергія" (ХА) зумовлює специфічну імунну відповідь при вживанні певної їжі. Імунні відповіді можуть бути IgE-опосередковані (гіперчутливість типу 1), не-IgE опосередковані (клітинно-опосередковані реакції), або комбінація їх обох. Харчова непереносимість - це неімунні реакції, які можуть виникати у відповідь на вплив метаболічних речовин (лактозна непереносимість), токсинів (мікробне отруєння), фармакологічно активних компонентів (кофеїн, тирамін). Часто IgE-опосередковані харчові алергії неправильно інтерпретуються як непереносимість їжі [176]. Маштабні дослідження, як правило, базуються на основі опитування, де пацієнти мають відповісти на короткі запитання, які не розрізняють IgE-опосередкована чи IgE-не опосередкована алергія або непереносимість, тому відмічаються багато позитивних відповідей, які не підтверджуються подальшим дослідженням [121, 144, 200].

IgE-опосередковані харчові алергічні реакції опосередковані IgE антитілами, які розташовуються на тканинних мастоцитах та циркулюючих еозинофілах і базофілах та продукуються після первинного контакту з їжею. Після вторинного контакту із мастоцитів та інших клітин вивільняються медіатори (гістамін, лейкотрієни та інші), які дуже швидко викликають різноманітні симптоми від декількох хвилин до 2 годин. На сьогодні відома тільки одна IgE-опосередкована ХА, у якій характерні симптоми не розвиваються швидко, а через 4-6 годин після прийому їжі – це алергія на м'ясо ссавців (яловичина, свинина, бараніна), яке містить вуглеводний алерген галактозо-а-1,3-галактоза (alpha-gal). Можливо це пов'язано з часом необхідним для перетравлювання антигену. Альфа-галактоза це єдиний відомий алерген, в якому алергенний компонент являє собою вуглевод, а не білок [75, 168].

IgE-опосередкована ХА залишається однією з головних причин анафілаксії, особливо у дітей та підлітків. Серед пацієнтів, які отримували

негайну медичну допомогу від анафілаксії, половина випадків була асоційована з ХА [162, 165]. Діапазон клінічних симптомів анафілаксії дуже різноманітний та може призвести до патології дихальної, серцево-судинної систем і шкіри. Але найбільш загрозливим станом є гостра ХА, яка може призвести до смерті, без негайного лікування [168]. Хоча будь-яка їжа може викликати анафілаксію, найчастіше причиною є арахіс, лісові горіхи, молюски та риба [102, 174, 177]. Найпоширенішими продуктами, які були причетними до смертельної анафілаксії, слід вважати арахіс, лісові горіхи та коров'яче молоко [64, 156].

Зростання поширеності харчової алергії відбувається швидше, ніж можна пояснити популяційними змінами у генетичних послідовностях в популяції. Існує все більше доказів, що фактори навколишнього середовища відіграють важливу роль у розвитку харчової алергії у взаємодії з генетичною схильністю [121].

Однією з причин, яка ускладнює наше розуміння поширеності та факторів ризику харчової алергії, є те, що існує широкий спектр станів, які можна назвати харчовою алергією, але можуть мати різне клінічне підґрунтя. Пацієнти з харчовою алергією на молоко та яйця демонструють терпимість до термічно оброблених форм цих продуктів, чим змінюють популяційну оцінку хвороби [78]. Можливо більше значення має оральний алергічний синдром, який характеризується перехресними реакціями між рослинними алергенами та їжею (частіше фрукти, овочі, горіхи). Оскільки симптоми можуть бути помірними та виникають у другому десятилітті життя або пізніше, доволі часто оральний алергічний синдром відносять до харчової алергії. Поширеність орального алергічного синдрому залежить від віку та географічного положення і частіше виникає у період сезонного цвітіння. Також причинні алергени є термолабільними і пацієнти здатні переносити приготовлені фрукти та овочі, без ознак алергії [69, 112, 164, 168].

Ангіоневротичний набряк (набряк Квінке) та кропив'янка – одні з найпоширеніших симптомів IgE-опосередкованої ХА, які завжди асоційовані

з нещодавнім прийомом їжі. Хоча гостра кропив'янка виникає при ентеральному прийомі їжі, безпосередній контакт теж може призвести до локального висипу, який буде знаходитись тільки у місцях контакту з їжею. Якщо кропив'янка зберігається більше 6 тижнів, то вона класифікується як хронічна, й малоймовірно асоційована з ХА. Будь який харчовий продукт може бути причиною ангіоневротичного набряку та кропив'янки, але деякі продукти зустрічаються частіше: коров'яче молоко, яйця, арахіс, кунжут, соя, пшениця, риба та інше. Контактна кропив'янка може бути викликана не тільки цими продуктами, але й сирым м'ясом, сирими овочами і фруктами та рисом [119].

У всьому світі поширеність харчової алергії залежить від віку та частіше реєструється у дітей і підлітків і, з віком, має тенденцію до зниження. Наприклад, у Великобританії, де харчова алергія була підтверджена харчовою провокацією (oral food challenge), при проведенні епідеміологічних досліджень було показано, що поширеність ХА у віці 1 року складала 4%, 5 – 6 % у 3 роки, 2,5% у віці 6 років [189, 190, 191]. Подібні дослідження проводили у Данії, де поширеність харчової алергії у 18 місяців з народження складала 3,6% та 1,2% у віці 6 років [80].

Поширеність ХА в Азії характеризується нижчим рівнем ніж серед країн Європи. Проте, є мало даних щодо поширеності ХА серед населення Індії, особливо у дітей. У поточних дослідженнях, як правило, використовували анкетування, де, ймовірно, переоцінювали поширеність [76, 172]. Останнє дослідження EuroPrevall-INCO показало, що поширеність ХА серед дорослих на півдні Індії складала приблизно 1,2% [136]. Схожі дослідження проводились у Сінгапурі, де ХА у дітей реєструвалася в межах 4-5%, у Кореї – 10,9%, на північному сході Китаю – 4,98%, та найвищий показник був у Японії – 12,6%. [105, 127, 128, 194]. Поширеність ХА на території Китаю істотно збільшилася за 10 років – з 3,5% у 1999 році до 7,75% у 2009 [104]. За результатами анкетування пацієнтів Тайвані ХА

реєструвалась у 3,44% серед дітей до 3 років, 7,65% – у дітей віком від 4–18 років та 6,4% – у дорослих [201].

За даними Prescott et al. [2013], які провели масштабні дослідження для визначення географічного розповсюдження ХА у 89 країнах світу, методом опитування, сенсibilізація серед дітей грудного та дошкільного віку коливалася з 2,5% до 5% у Швеції, Франції, Японії та Тайвані до майже 10% у Фінляндії та Канаді. Серед дітей старше 5 років поширеність ХА була більш ніж 10% або навіть 15% в Італії, Гані, Колумбії, Литві, Ісландії, Танзанії, Мозамбіку та менше 5% у Кенії, Франції, Естонії, Ізраїлі та Австралії. Серед дорослих частота діагностованої лікарем ХА у Європі становила 4,4% в середньому, з коливанням даних – від 0,5% у Литві до 7,8% у Швейцарії [68, 155].

При вивченні розповсюдженості ХА у Фінляндії найвищі показники реєструвались до риби, citrusових, полуниці, томатів та яєць. Поширеність харчової алергії склала 19% у віці одного року, збільшилася до піку 27% через три роки, а згодом знизилася до 8% у шестирічному віці [111].

Кількість досліджень, де метод опитування пацієнтів з ХА далі підтверджувався методом харчової провокації, значно менше висвітлюється в світовій літературі. Серед новонароджених і дошкільнят показники коливалися від 1% у Таїланді до 3% у міському районі Китаю, від 5% у Великобританії до більше ніж 10% у Австралії [74, 89, 125, 150].

Алергія на арахіс є основною причиною пов'язаною з анафілаксією. Алергія на арахіс виявляється ще в дитинстві, і більшість дітей її не переростають [179]. Поширеність ХА серед опитуваних дорослих у США реєструвалась у межах 1,2 % до 2%, у дітей з 0,6% до 0,8% [91, 175].

Найбільш частими харчовими алергенами, до яких визначалися позитивні реакції серед дітей Швейцарії, в цілому були курячі яйця (23,7%), коров'яче молоко (20,1%), арахіс (14,0%), фундук (10,4%), пшениця (6,1%), риба (4,3%), ківі і соя (2,2% кожна). У ранньому дитячому віці коров'яче молоко, куряче яйце і пшениця були найбільш поширеними алергенами. На

другому і третьому році життя перші три харчові алергени були – куряче яйце, коров'яче молоко та арахіс, тоді як у віці старше 3 років, – арахіс був на першому місці, а потім яйця і риба [84].

Алергія на коров'яче молоко одна з найчастіших харчових алергій на ранніх етапах життя з поширеністю у розвинених країнах в межах від 0,5% до 3% у віці 1 року. Алергія на білок коров'ячого молока відноситься до імуно-опосередкованих реакцій, які включають як IgE-опосередковану, не IgE-опосередковану так і змішані алергічні реакції.

IgE-опосередкована алергія на білки коров'ячого молока призводить до різних симптомів, таких як кропив'янка, ангіоневротичний набряк, респіраторні симптоми (утруднене дихання, кашель і хрипи), шлунково-кишкові симптоми (біль у животі, блювота та діарея) і серцево-судинні симптоми (запаморочення, сплутаність свідомості і гіпотензія). Змішані та не-IgE опосередковані форми мають різні механізми, симптоми та наслідки, які ускладнюють оцінку епідеміології IgE-опосередкованої алергії. Змішані форми включають атопічний дерматит, алергічний еозинофільний езофагіт і еозинофільний гастрит. Враховуючи відсутність перевірених тестів, коров'яче молоко часто визначається як причинний алерген через анамнез та елімінаційну діету [61, 66, 78, 114, 131, 167, 188].

Не-IgE опосередковані форми алергії на коров'яче молоко включають білок-індуковану ентеропатію [163], білок-індукований проктоколіт [114], індукований харчовими білками ентероколітичний синдром (FPIES) [47] і синдром Хейнера [66].

На оцінку поширеності впливають також зміна толерантності, яка визначається типами вжитих молочних продуктів. Приблизно 70% пацієнтів з IgE-опосередкованою алергією на коров'яче молоко реагують на молочні продукти цільного коров'ячого молока (наприклад, молоко, морозиво, йогурт), але можуть вживати термічно оброблені молочні продукти (наприклад, печиво, кекс) [129], оскільки випічка призводить до втрати конформаційних епітопів та зниженню алергенності [148, 195]. На жаль,

епідеміологічні дослідження рідко розрізняють толерантність до цільного молока та термічно обробленого молока.

Існує декілька систематичних оглядів та мета-аналізів, які узагальнюють дані про алергію на коров'яче молоко, однак неоднорідність даних ускладнюють порівняння та оцінку поширеності. За даними Rona et al. [2007], які провели мета-аналіз робіт з алергії на харчові продукти, виявилось що за анкетуванням позитивні реакції коливалися від 1,2% до 17%, тільки за прік-тестами – від 0,2% до 2,5% і тільки за виявленням специфічного IgE – з 2% до 9%, в той час як дослідження з виявленою сенсibiliзацією та аналізом симптомів (прік-тестування ≥ 3 мм або sIgE $\geq 0,35$) – від 0% до 2,0%, а при проведенні харчової провокації чи подвійного сліпого плацебо-контрольованого метода харчового навантаження (OFC або DBPCFC) – від 0% до 3,0% [161]. Nwaru et al. провели масштабний мета-аналіз, за даними яких позитивні реакції при анкетуванні складали 2,3%, прік-тестуванні – 0,3%, при виявленні sIgE – 4,7%, при харчовій провокації – 0,6% [149].

Schoemaker et.al [2015] провели масштабне дослідження серед 12 000 дітей у дев'яти країнах Європи. Дослідження проводилися тільки методом подвійного сліпого плацебо-контрольованого метода харчового навантаження (DBPCFC), без урахування інших тестів та контролю вживання молока чи елімінаційної дієти. За результатами позитивні реакції зустрічалися у 0,59% пацієнтів, з коливанням від 0 до 1,3% у різних країнах [169].

У Гонконгу та Кореї алергія на коров'яче молоко виявлялася значно частіше ніж на інші харчові продукти. За даними Zeng et.al [2015] серед дітей Китаю частка позитивних реакцій становила 1,9%, та лише 0,1% у невеликому дослідженні немовлят з Турції [100, 152, 204, 205].

При анкетуванні дітей у Сполучених Штатах поширеність алергії на яйця серед усіх дітей коливався від 0,6% до 0,8%, при чому 1% припадав на дітей від 0 до 2 років, а 0,5% – серед дорослих [78].

Згідно EuroPrevall, яке проводило дослідження у 9 європейських країнах використовуючи стандартизований протокол (визначення специфічних IgE, прік-тестування та подвійне сліпе контрольоване плацебо випробування (DBPCFC)), були виявлені наступні результати: у Великобританії алергія на яйця зустрічалася у 2,18%, у Німеччині – 2%, у Польщі – 0,95%, у Іспанії – 1,25%, у Італії – 0,68%, у Ісландії – 1,29%, у Греції – 0,07% [202].

У дослідженні, яке проводило HelthNuts серед дітей до 4-х років, загальний рівень сенсибілізації з віком зменшувався з 11% у віці 1-го року до 3,8% у віці 4-х років, при чому основні зміни спостерігалися у групі пацієнтів, які реагували на яйця з 9,5% до 1,2%. Така ж тенденція спостерігалась з алергією на арахіс у віці з 1 до 4 років, опустившись з 3,1% до 1,9% [153].

У Південній Африці поширеність на ХА у дітей у віці від 12 до 36 місяців становила 2,5% в цілому, на яйця – 1,8%, до арахісу – 1,2% [60]. У Китаї ХА до будь яких продуктів серед немовлят у віці до 12 місяців становила 3,8% (95% ДІ, 2,5% - 5,9%), на яйця – 2,5% і 1,3% до коров'ячого молока [107]. Серед дітей Ірландії до 2 років ХА зустрічалася у 4,5% в цілому, до яєць - 2,9% та до арахісу – 1,8% [117].

У Сполучених Штатах алергія до молюсків у дітей коливалася з 0,5% до 2,0%, а серед доступних даних Європи алергія до ракоподібних коливалися від 0,1% у Литві до 5,5% у Франції, на молюсків від 0,5% у Португалії до 1,5% у Франції. Серед дорослого населення Данії алергія на креветки досягала 2,0% та 3,3% на Тайвані [146, 151, 174, 201].

Алергія на рибу теж становить актуальну проблему, та включає широкий спектр видів з різною перехресною реактивністю між ними. Епідеміологічні дослідження використовують дані ХА на тріску. При анкетуванні дітей у Сполучених Штатах було виявлено 0,2% хворих в телефонному опитуванні та 0,43% – за даними NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey), в той час як в Європі та на Близькому Сході за даними анкетування результати коливалися від 0% в Ізраїлі до 9% у

Фінляндії; в Азії, результати коливалися від 0,2% у Гонконгу та до 4,3% у Філіппінах. В деяких європейських дослідженнях проведених методом харчової провокації визначався рівень 0,2% і менше в Данії, Туреччині, Великобританії, та Фінляндія, та приблизно 0,3% дорослих у Данії та Таїланді, 21 т [86, 78, 111, 125, 144, 146, 153, 190].

За даними Гацької [2017], серед дітей та молоді Вінницької області визначалась сенсibilізація до казеїну коров'ячого молока (46,8%), до білка курячих яєць (38,0%), до злаків (пшениця, овес) (23,0 %), риби (18,9%), до соєвих бобів (18,5 %) [10].

Загалом, глобальні дані дещо не відповідають дійсності (confusing). Самооцінка ХА змінюються в широких межах і досягає невиправдано високих цифр у невеликих дослідженнях з різним методологічним підходом. У невеликій кількості досліджень, де використовувалась харчова провокація, виявилось що деякі країни можуть мати нижчі показники ХА. Вивчення розповсюдженості специфічних харчових продуктів може дати більш глибоке уявлення про географічні відмінності та вплив навколишнього середовища, що сприяють ХА [78].

1.4. Основні аспекти діагностики пацієнтів з АЗ

Встановлення діагнозу алергічного захворювання (полінозу, алергічного риніту, атопічного дерматиту та інших) має складний та поетапний процес, зумовлений комплексним підходом. Скарги, життєвий та сімейний анамнез, огляд, лабораторне та інструментальне обстеження – ключові етапи якісного детального підходу до кожного пацієнта. Кожний етап регламентується протоколами МОЗ України [34]. До етапу лабораторного обстеження входять декілька методів, які допомагають виявити істинну сенсibilізацію. До першого етапу обстеження входять традиційні методи лабораторної алергодіагностики - скаріфікаційні тести, ргік-тести та інше, але їх інформативність оцінюється по-різному. Одними з найважливіших недоліків

шкірних тестів є велика кількість протипоказань, інвазивність методики яка може привести до вираженої алергічної реакції. Інтерпретація результатів шкірних тестів залежить від реактивності шкіри (в особливості у дітей з atopічним дерматитом), підвищеної спонтанної дегрануляції тучних клітин, неправильно виконаної проби [14].

Варто пам'ятати, що негативний прік-тест з отрутою бджоли чи оси не виключає алергії, оскільки отрута використовується в низьких концентраціях, та навпаки, при високій концентрації отрути токсична активність алергену може призвести до хибного позитивного результату [82].

Наступний етап лабораторного обстеження – виявлення специфічних IgE антитіл методом твердофазного імуноферментного аналізу (ELISA, імуноблотинг) до екстрактів алергенів, які відносять до скринінгових методик. Важливими аспектами імунологічних досліджень є те, що це не інвазивна методика, тобто немає негативного впливу на пацієнта, абсолютна відсутність протипоказань (дослідження *in vitro*), можливість проведення в будь-якому, в тому числі ранньому дитячому віці, в сезон цвітіння рослин, при високому рівні сенсibilізації, визначення IgE антитіл на велику кількість алергенів під час лише одного дослідження, а лікування антигістамінними препаратами не впливає на результати обстеження [42]. Та на жаль, серологічні методи теж мають недоліки у вигляді хибно-позитивних множинних реакцій, які не відповідають клінічним проявам, наприклад, антитіла до бокових карбогідратних детермінант алергенів (CCD) [101].

В боротьбі з неспецифічними реакціями запропонована інша галузь алергодіагностики – молекулярна. Близько 18 років назад був вперше розроблений концепт використання молекулярної алергології у діагностиці та лікуванні алергії. Основа молекулярної алергодіагностики базується на виявленні сенсibilізації до компонентів алергенів очищених чи рекомбінантних, а не до цілого алергену (екстракту)[15, 184, 197].

1.5. Перехрестно-реагуючі карбогідратні детермінанти та їх роль у серологічній діагностиці АЗ

Багато алергенів - це глікопротеїни, тобто вони містять один або декілька складних олігосахаридних ланцюгів, зв'язаних з пептидною структурою білка. При вивченні структури алергенів та їх епітопів, що зв'язують IgE антитіла, багато дослідницьких груп намагалися визначити роль вуглеводних фракцій алергенних молекул. Ці гліко-епітопи мають значні структурні гомології серед різних білкових сімей, схильних до великої перехрестної реактивності, і називаються перехресними реактивними вуглеводними детермінантами або CCDs (Cross-reactive Carbohydrate Determinants). Відомо що CCD-молекули бувають трьох типів, але вперше ідентифіковані японськими вченими у 1979 році, як N-зв'язані олігоманоозподібні вуглеводні ланцюги з β 1,2-ксилозою та α 1-3-фукозою у складі бромелайну, тіолової протеази, присутньої в ананасі. Глікопротеїни бромелайну, пероксидази хрону та аскорбат оксидази мають схожі IgE зв'язуючі структури у різних рослинних CCD [67, 107]. Протягом останніх десятиліть у деяких наукових працях вивчалася клінічна значущість антитіл до CCD, однак немає достатніх доказів впливу останніх при алергії на отруту комах, пилок чи ХА [79, 52, 115]. З іншого боку деякі автори у своїх дослідженнях показали, що у пацієнтів з алергією на пилок дерев чи до рослинних харчових продуктів (наприклад, до пилку кіпарису, томату чи селери), антитіла до CCD можуть індукувати алергічні реакції [115].

Найчастіше для *in vitro* алергодіагностики виробники комерційних тест-систем у якості CCD пропонують бромелайн, пероксидазу хрону та аскорбат оксидазу, які дають змогу оцінити наявність сенсibilізації до останніх у пацієнта.

Є декілька варіантів уникнути впливу CCD-неспецифічних реакцій:

а) Антитіла до CCD виявляються лише при *in vitro* діагностиці і не викликають позитивних реакцій при використуванні шкірних prick-тестів чи харчових провокацій [44, 52];

б) Використовування тесту активації базофілів, на який не впливає CCD;

в) Компонентна діагностика *in vitro* за допомогою рекомбінантних алергенів або таких нативних, які не розпізнаються анти-CCD антитілами (такі, як nGly m 5, nGly m 6, nArt v 1, nAmb a 1, nJug r 1 and nJug r 3), тому що існують нативні компоненти, які можуть розпізнаватися анти-CCD антитілами (nPhl p 4, nCyn d 1, nJug r 2, nCry j 1, nCup a 1, nOle e 1 and nPla a 1). Зазвичай компонентна алергодіагностика використовується для моно- чи мультиплексного обстеження, а рекомбінантні алергени синтезуються *Escherichia coli*. Але найвідоміший виробник тест-систем для компонентної алергодіагностики ImmunoCAP відмічає наявність порогових значень антитіл до рекомбінантних алергенів при обстеженні CCD-позитивних пацієнтів. Це явище пов'язане з тим, що целюлоза, яка входить до складу тест системи, може містити CCD-епітопи [96].

г) для боротьби з неспецифічними реакціями різними компаніями розроблений блокуючий буфер (CCD-blocker), що адсорбує антитіла до CCD.

Слід підкреслити, що анти-CCD антитіла можуть відображати сенсibilізацію до рослинних алергенів або алергенів отрути комах та продуктів харчування, і це може призвести до хибного позитивного результату при серологічному обстеженні, тому результати таких тестів, особливо при наявності полісенсibilізації, слід інтерпретувати з обережністю [59, 97, 108, 140, 154, 160, 186, 198, 199].

Також виявлено, що сенсibilізація до CCD асоційована з етанолом. Споживання алкогольних напоїв є загальноприйнятою звичкою у розвинених країнах і може мати потенційний вплив як тригер або навіть фактор ризику алергічних захворювань. В деяких публікаціях показано у осіб з генетично

швидшим метаболізмом алкоголю сенсibilізація до CCD виявлялася значно частіше, що може свідчати про алкогольну індукцію CCD антитіл [132].

Дослідження показують, що опитування про споживання алкоголю повинно бути рутинною частиною під часбору алергоанамнезу. Крім того, результати sIgE повинні бути інтерпретовані з особливою увагою у пацієнтів зловживаючих алкогольні напої [88, 133].

1.6. Компонентна алергодіагностика та її роль у призначенні СІТ

Єдиним способом лікування, яке усуває причину алергії, є специфічна імунотерапія. У організм пацієнта вводять причинний алерген, який модулює імунологічну реактивність, зменшує специфічну гіперчутливість до алергену і, відповідно, симптоми хвороби.

Молекулярні методи алергодіагностики дають підстави потенційно краще оцінювати ризик розвитку системних алергічних реакцій у порівнянні з розвитком локальних алергічних реакцій [71]. Компонентна алергодіагностика дозволяє вести ретельний відбір пацієнтів та виділяти специфічні алергени для СІТ, зокрема при інгаляційній алергії. Однією з головних переваг молекулярної алергодіагностики є можливість відрізнити істинну сенсibilізацію від перехресної, та виявити первинну (видову) [15]. Але найбільш важливим аспектом є те, що результати будь яких діагностичних тестів, в тому числі і молекулярних, необхідно інтерпретувати з урахуванням алергологічного анамнезу, оскільки IgE-сенсibilізація у відношенні конкретного алергену не обов'язково включає клінічні прояви. Це має важливе значення, тому що кожен пацієнт з алергійними захворюваннями реагує на експозицію алергенів з різних джерел індивідуально, внаслідок формування унікального профілю IgE-антитіл на молекулярному рівні. [183] Крім того, профіль сенсibilізації впливає на вираженість клінічних проявів: множинна сенсibilізація до різних видів алергенів посилює симптоми алергії [15]. На сучасному етапі, нажаль, спектр

алергенів доступний для діагностичних цілей досить неповний. Більше того, витрати на виготовлення тест-систем з використанням компонентів алергенів на 10% вищі, порівняно з екстрактами алергенів, та ще вищі при виготовленні мультиплексних панелей, особливо з використанням 100 та більше компонентів алергенів на одному мікрочіпі. Отже використання компонентної алергодіагностики повинно бути обґрунтованим та відповідати потребам, що зумовлює економічну доцільність.

Показано, що за результатами молекулярної діагностики СІТ змінюється більш ніж в 50% випадків порівняно з СІТ підбраною за результатами шкірних prick-тестів, отже у групах з множинною сенсibilізацією ризик призначення неправильно (невірно) підбраної СІТ зростає [166, 181].

Алерген-специфічна імунотерапія є єдиним методом лікування алергії. СІТ може запобігти прогресуванню захворювання і має тривалий терапевтичний ефект, але ідентифікація алергену, що викликає алергію, є необхідною передумовою перед лікуванням [185]. Діагностичні тести на основі екстрактів алергену складаються з сумішей різних компонентів алергенів, деякі з них специфічні для джерела алергену, а інші представлені перехрестно-реактивними білками, які можуть бути спільними серед багатьох алергенів, не пов'язаних з причинними, особливо у пацієнтів з полісенсibilізацією.

Існування двох серологічних стратегій (екстрактна та молекулярна) може призвести до розбіжностей у результатах досліджень, хоча за правилами результати мають співпадати: позитивний результат екстрактних алергенів має відповідати одному чи декільком молекулярним компонентам, і навпаки, якщо результати екстрактних досліджень негативні, то і результат компонентної алергодіагностики має бути негативним. Невідповідні результати між екстрактною та молекулярною алергодіагностикою мають кілька характеристик та пояснень:

- 1) Екстракти алергенів позитивні, але їх молекули негативні. У відповідній ситуації антитіла можуть реєструватися до молекул в екстракті,

які ще недоступні до визначення при компонентній діагностиці, або рівень IgE антитіл до молекулярних компонентів нижчий за межу кількісної оцінки (Limit of Quantitation – LoQ) екстрактного алергену [120].

2) Екстракти алергенів негативні, але їх молекули позитивні. IgE антитіла можуть визначатися до молекулярних компонентів, які не достатньо представлені у екстрактних алергенах, або LoQ тест-систем з використанням екстрактних алергенів нижчий за LoQ молекулярних [181].

3) Екстракти алергенів позитивні, але їх головні (відові) молекули негативні. У таких випадках IgE антитіла визначаються до мінорних компонентів, які мають перехресну реактивність і виявляються у багатьох екстрактах алергенів, демонструючи хибно-позитивні результати та полісенсibilізацію. До аналогічної ситуації у результатах екстрактних алергенів можуть привести антитіла до CCD. Пацієнти, які сенсibilізовані до CCD, показують множинну реакцію на екстрактних тест-системах, та негативні результати до молекул [140, 181].

4) Екстракт алергену менш позитивний, ніж окремі молекули. Рівень IgE антитіл до екстрактних алергенів може бути значно нижчим, ніж сума рівнів його компонентів. Це пояснюється тим, що тест-системи на основі екстрактних алергенів можуть не містити, або містити невелику кількість конкретних компонентів, до яких чутливий пацієнт. Альтернативним варіантом є пояснення, що існує часткова перехресна реактивність між структурно не пов'язаними алергенами (наприклад, Ara h 1, h 2, h 3), різних білкових сімейств, що призводить до збільшення класу реакції, у порівнянні з екстрактною алергодіагностикою.[81].

Молекулярна діагностика підштовхнула алергологію до епохи «Точна медицина» («Precision medicine») концепцією, якої є індивідуальний план обстеження кожного пацієнта, та вибору правильно підібраної терапії. Тож узагальнюючи всі розбіжності між використанням екстрактів алергенів та молекулярної алергодіагностики, найбільш правильним буде комбінування «традиційного» і «сучасного» у серологічній діагностиці та вибору

збалансованої стратегії «Precision allergology» з «Choosing Wisely» («мудрий вибір») у галузі алергології. [145, 147].

На разі настає час для інтенсивного використання молекулярної діагностики та лікування АЗ лікарями-алергологами з використанням СІТ [55]. Відомості про мажорні та мінорні компоненти алергенів і відповідний їм ризик важкого перебігу алергії не є універсальними, і можуть бути застосовані тільки для популяції, яка була досліджена [93]. Такі відмінності обумовлені тим, що профіль сенсibilізації як до харчових, так і до інгаляційних алергенів, а разом з тим і клінічні прояви, значною мірою залежать від особливостей місцевих факторів навколишнього середовища конкретного регіону [54].

Висновки до розділу 1

З лабораторного обстеження пацієнтів з ускладненим алергологічним анамнезом (зокрема при обстеженні пацієнтів на рослинні та харчові алергени) у лікарів-алергологів виникає питання: на які алергени в першу чергу треба обстежити пацієнтів? У кожному кліматичному регіоні у пацієнтів будуть реєструватися антитіла до рослин, які розповсюджені в даній місцевості. Цей показник вивчається окремо у кожному регіоні та дозволяє лікарям звужити коло пошуків серед рослинних антигенів, що пришвидшує встановлення діагнозу та призначення лікування.

Діагностика алергійних захворювань це індивідуальний підхід до кожного пацієнта, який потребує достанької кваліфікації лікарів та наявність сучасних методів обстеження.

На жаль, в Україні молекулярна діагностика не досягла рівня рутинного використання в силу декількох причин: не обізнанність лікарів та вартість тестів. Тому пацієнти з полісенсibilізацією потребують оптимізації діагностичного алгоритму для якісного та економічно обґрунтованого плану алергообстеження.

Результати досліджень цього розділу наведено в таких публікаціях [123, 6,7, 18, 21-30]

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Упродовж 2014-2018 рр. було обстежено 4596 пацієнтів з ускладненим алергологічним анамнезом, які вперше звернулися до лікарів алергологів Міської лікарні №5 та Німецького діагностичного центру Св. Павла м. Одеси. На першому етапі дослідження всі пацієнти заповнювали анкету (наведену у додатку 3), в якій враховувалися такі дані: скарги, давність захворювання, сезонність загострення, алергічні реакції на домашніх тварин та отруту жалючих комах, контактні дерматити та наявність алергічних реакції на харчові продукти.

Пацієнти з підозрою на респіраторну алергію скаржились на закладеність, свербіж та виділення з носа – 1250 пацієнтів (57%), на свербіж очей та сльозотечу – 241 (11%), на кашель – 373 (17%), першіння в горлі – 461 (21%), на чхання – 823 (37,5%), на приступи задухи – 124 (5,7%), інші скарги (висипання на шкірі, головний біль, втомлюванність, порушення сну) – 634 (28,9%).

Пацієнти з підозрою на харчову алергію мали наступні скарги: біль в животі та метеоризм – 312 пацієнтів (13%), діарею – 168 (7%), запор – 456 (19%), висип на шкірі – 1729 (72%), нудоту – 216 (9%), набряк губ та язика – 744 (32 %), висип на слизовій оболонці рота – 72 (3%), головний біль – 696 (29%).

На другому етапі дослідження з метою клінічної верифікації діагнозів алергійних захворювань, респонденти були обстежені на наявність IgE антитіл до рослинних, побутових, харчових алергенів, отрути жалючих комах та латексу методом імуноблотінгу виробництва компанії Mediwiss (Німеччина), тип блоту AlleisaScreen. За результатами даних до групи дослідження були включені 500 пацієнтів з встановленим діагнозом сезонного алергічного риніту, середнього ступеня тяжкості, які були обстежені на імуноблотах, що містили CCD-маркер – суміш бромелайну,

пероксидази хрому та аскорбат оксидази – основних крос-реактивних карбогідратних ланцюгів. Серед обстежених було 275 пацієнтів чоловічої статі та 225 жіночої віком від 19 до 75 років.

Матеріалом для дослідження була сироватка крові пацієнтів, яка використовувалась у об'ємі 300 мкл. Дослідження проводилося у відповідності з інструкцією виробника методом імуноблотінгу. Считування результатів алергоблотів проводили за допомогою сканера BLOTrix Reader C 1 (виробництва BioSciTecGmbH, Німеччина).

До складу блотів AllergyScreen Panel 30 Resp LV, Panel 30 Mix A, Panel 30 Resp A та Panel 30 Food компанії MediWiss Analytic GmdH входили наступні маркери: рослинні (вільха, береза, дуб, ліщина, культивоване жито, полин, амброзія, суміш трав раннього цвітіння: тимофіївка, грястиця, пахуча трава звичайна) та подорожник, ромашка, кульбаба); тваринні (епітелій kota, собаки, коня, кроля, хом'яка, морської свинки, миші та пацюка); побутові (кліщі домашнього пилу: *D. pteronyssinus*, *D. farinae* та муки *Acarus siro*, плісєневі гриби: *Penicillium notatum*, *Cladosporium herbarum*, *Aspergillus fumigatus*, *Alternaria alternata*; отрути жалючих комах (бджоли та оси); тарганів, латексу та суміш пір'я папуг; харчові (молоко; казеїн; суміш молочних сирів: Рокфор, Чедар, Ементаль, Едам; білок та жовток яєць; яловичина; суміш морепродуктів: тріска, краб, устриці; креветка, насіння кунжуту; какао; борошно пшеничне; ячне; рисове та кукурудзяне; соя; морква; картопля; помідори; селера; банан; суміш цитрусових: апельсин, лайм, лимон; чорний перець, суниця, ківі, цибуля, арахіс, фундук, грецький горіх, мигдаль, фісташки).

Перед проведенням дослідження блоти та реагенти витримували 30 хвилин при кімнатній температурі. Перший етап включав приготування промивного буферу у розведенні 1:25 (1 мл концентрату промивного буферу та 24 мл дистильованої води). Кожний алергоблот отримував власний номер сироватки та кріпився на спеціальний тримач (рис. 2.1).



Рис. 2.1 – Спеціальний тримач та світлонепроникний кожух для алергоблотів

Далі блоти замочували у промивному буфері на 5 хвилин, після цього заливали цільною сироваткою пацієнта у об'ємі 300 мкл та інкубували на горизонтальному шейкері впродовж 45 хвилин.

Наступний етап включав промивку блотів у об'ємі 500 мкл промивним розчином 3 рази по 5 хвилин. Після промивки блоти інкубували 45 хвилин з детектором антитіл.

Далі знову етап промивки (3 рази по 5 хвилин), та додавання наступного компоненту – стрептавідіну (кон'югат), та інкубація 20 хвилин.

Після інкубації стрептавідін видаляли та повторювали етап промивки (3 рази по 5 хвили). Останній крок включав додавання субстрату та інкубацію

впродовж 20 хвилин без доступу світла (всередині кожуха). Далі блоти заливались дистильованою водою впродовж 5 хвилин, висушувалися та проводилось считування результатів за допомогою сканера.



Рис. 2.2 – Приклад алергоблотів

Оцінювання результатів блотінгу було виконано за допомогою сканеру Improvio Scanner Blotrix 1C та програмного забезпечення B4C, виробництва компанії BioSciTech, Німеччини, наданими виробником тест-систем.

Інтенсивність забарвлення маркерів була прямо пропорційною кількості специфічного IgE у сироватці крові пацієнта.

Визначення концентрації специфічних IgE базувалася на міжнародній стандартній калібрувальній кривій (WHO 75/502 Standard for Total IgE, аналітичні межі – від 0,35 МО/мл до 1000 МО/мл) та здійснювалось автоматично за допомогою програмного продукту B4C. Додатково визначався клас реакції відповідно до RAST (таблиця 2.1).

Таблиця 2.1

Відповідність класу реакції за RAST та концентрації sIgE (МО/мл)

Клас RAST	Концентрація IgE (МО/мл)	Коментар
0	<0,35	Відсутність IgE антитіл чи рівень поза межами детекції
1	0,35 – 0,69	Низька концентрація sIgE
2	0,7 – 3,49	Підвищений рівень sIgE
3	3,5 – 17,49	Значно підвищений рівень sIgE
4	17,5 – 49,9	Висока концентрація sIgE
5	50,0 – 100,0	Дуже висока концентрація sIgE
6	>100,0	Надзвичайно високий рівень sIgE

З метою визначення проти якого конкретно CCD-маркери (аскорбат оксидази, бромелайну або пероксидази хрону) спрямовані IgE антитіла був спеціально виготовлений лінійний CCD-блот (рис. 2.3). На нітроцелюлозну мембрану розміром 45x300 мм на відстані 20 мм від краю і на відстані 5 мм одна від одної наносили за допомогою автоматичного пристрою BioDot S\N: ZX 1010E0030 (виробництва США) контрольну та три тестові лінії з певними концентраціями розчинів антигенів: пероксидазу хрону (Peroxidase from horseradish Type I, essentially salt-free, lyophilized powder, 50-150 units/mg solid Sigma-Aldrich A8125), бромелайну (Bromelain, Ananas cosmosus, 0,25% Іспанія, Nataliza) та аскорбат оксидази (Ascorbate Oxidase from Cucurbita sp. - lyophilized powder, 1,001-3,000 units/mg protein Sigma-Aldrich A0157) в 0,01 М фосфатно-сольовому буферному розчині (ФСБР). В якості контролю використано IgE людини (WHO International Standart Immunoglobulin E human serum NIBSC code: 11\234).

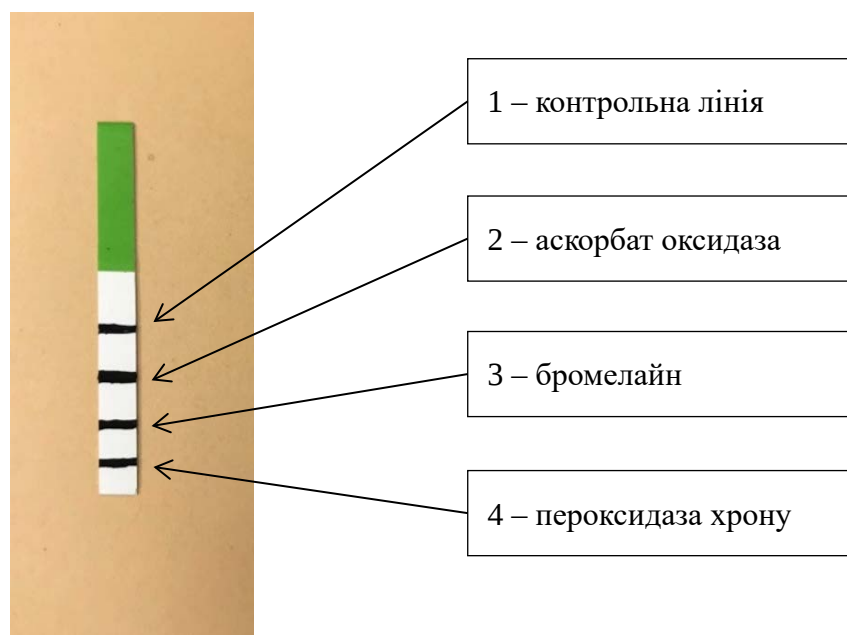


Рис. 2.3 – Формат CCD-блоту

Під час нанесення ліній використовували наступні параметри пристрою BioDot S\N: ZX 1010E0030: швидкість нанесення – 10 мм\с; подвійне нанесення кожної полоси; кількість нанесених антигенів 0,2 мкл на 3 мм лінії.

Мембрану висушували впродовж 2 годин у сухо-повітряному термостаті при температурі 25-26 °C і відносній вологості 25-30%. Потім мембрану блокували в 2% розчині бичого сироваткового альбуміну (Bovine Albumin - heat shock fraction, pH 7, Sigma-Aldrich A7906) упродовж години при кімнатній температурі на шейкері (ELMI SkyLine Shaker S-4). Заблоковану мембрану висушували впродовж 12 годин при кімнатній температурі та відносній вологості 25-30%. Після мембрану наклеювали на підкладку для лінійного блоту та нарізали на окремі полоси за допомогою автоматичного пристрою BioDot S/N: CM4000H0040 (США). Реакцію імуноблотінгу з системою подвійної мітки проводили з цільною сироваткою крові пацієнта.

84 пацієнтів з плісенсібілізацією були повторно обстежені після абсорбції сироватки крові CCD-блокером, до складу якого входили карбогідратні детермінанти бромелайну, пероксидази хрому та аскорбат

оксидази, кон'юговані з альбуміном, виробництва компанії MediWiss Analytic GmdH згідно до інструкції виробника.

33 пацієнта з 84 були перевірені на наявність антитіл до екстрактів алергенів берези (t3), тимофіївки (g6) та їх рекомбінантних компонентів за допомогою молекулярних блотів виробництва компанії Euroimmun AG, GmdH, Німеччина. Молекулярний блот включав: екстракт берези (t3) та компоненти Bet v 1, v 6 - мажорні, Bet v 2, v 4 – міnorні білки; екстракт тимофіївки (g6) та компоненти Phl p 1, p 5 - мажорні, Phl p 7, p 12 – міnorні білки (рис. 2.4).

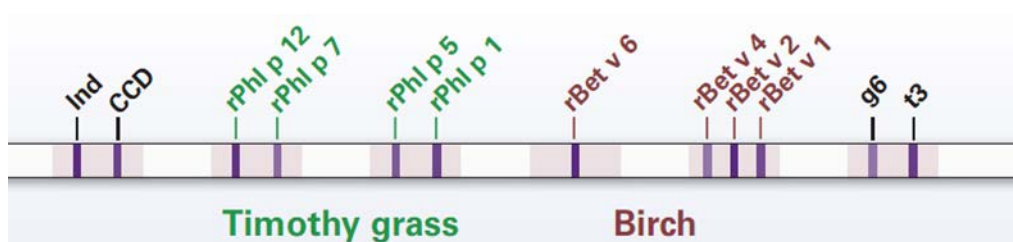


Рис. 2.4 - Молекулярний блот: екстракти алергенів берези (t3) і тимофіївки (g6); мажорні рекомбінантні компоненти берези - rBet v1 (білок PR-10), rBet v6 (ізофлавіон редуктаза); мажорні рекомбінантні компоненти тимофіївки - rPhl p1 (експансін), rPhl p 5 (рибонуклеаза); міnorні паналергени - профіліни (rBet v2, rPhl p 12), полкальціни (rBet v4, rPhl p 7).

Для проведення дослідження на молекулярних блотах компанії Euroimmun тест систему витримували при кімнатній температурі впродовж 30 хвилин. Перший етап включав приготування проминого розчину у концентрації 1:10 (9 мл дистильованої води та 1 мл концентрату промивного розчину), та розмочування блоту на горизонтальному шейкері в інкубаційній плашці впродовж 5 хвилин. Після видалення промивного розчину, цільна сироватка пацієнта в об'ємі 1 мл додавалась до блоту та інкубувалась впродовж 60 хвилин. Наступний етап включав промивку блотів 3 рази в об'ємі 1 мл промивного розчину протягом 5 хвилин кожна. Друга інкубація проводилась з кон'югатом впродовж 60 хвилин. Після видалення

кон'югату проводилась промивка блотів та додавання субстрату в об'ємі 1 мл у кожен інкубаційну плашку. Останній етап тривав 10 хвилин, після чого блоти заливались дистильованою водою для зупинення реакції. Считування проводилось за допомогою програми EurolineScan.

Статистична комп'ютерна обробка результатів проведена за допомогою програмного пакета StatPlus:mac, AnalystSoft Inc. - Версія 6. (StatSoft Inc, США) та Microsoft Excel.

Для оцінки нормальності розподілу даних було використано критерій Шапіро-Уїлка, який перевіряє гіпотезу H_0 : «випадкова величина X розподілена нормально» і є одним з найбільш ефективних критеріїв перевірки нормальності.

При аналізі вибірок, що не підлягають законам Гаусівського розподілу, використовували U -критерій Манна-Уїтні для незалежних вибірок. U -критерій Манна-Уїтні це непараметричний статистичний критерій, що використовується для оцінки різниці між двома вибірками за рівнем будь-якої ознаки, вимірюваної якісно. Дозволяє виявити відмінності в значенні параметра між малими вибірками [138].

Для оцінки ступеня взаємозв'язку між вибірками використовували коефіцієнт кореляції (r).

Для оцінки значущості відмінностей між незалежними показниками використовувався критерій χ^2 -квдрат Пірсона. Статистично значущими вважались відмінності при $p < 0,05$ (95% рівень значущості).

Для аналізу одночасних реакції до спорідених алергенів було використано діаграми Венна, які показують всі можливі логічні відношення для скінченного набору множин. Діаграми Венна складається з кіл, які перетинаються. Внутрішність кола символічно представляє елементи множини, а зовнішня частина - елементи, які не є членами множини [19, 187].

Квантилі для коробкових графіків визначені за Тюкі. Верхня горизонтальна лінія коробки – 75-а перцентиль; нижня горизонтальна лінія коробки – 25-а перцентиль горизонтальна лінія в середині коробки – медіана,

верхня та нижня точка графіку – 95-а та 5-а перцентиль, відповідно. Зелені точки – м'які викиди, чорні – екстремальні викиди.

Висновки до розділу 2

В данному розділі було використано наступні методи: Клінічні – аналіз скарг зі збором анамнезу захворювання, загальний огляд пацієнтів з підозрою або встановленим діагнозом АЗ, лабораторні (серологічні) – визначення загального IgE та специфічних імуноглобулінів методом імуноблоттінгу, статистичні – обчислення значення середньої арифметичної величини і її стандартного квадратичного відхилення ($M \pm m$), визначення достовірності отриманих результатів за критерієм достовірної відмінності величин χ^2 Пірсона (різниця важалась достовірною при $p < 0,05$).

Матеріали цього розділу були використані у наступних публікаціях: [123, 6, 7, 18, 21-30].

РОЗДІЛ 3

ВИВЧЕННЯ ПРОФІЛЮ СЕНСИБІЛІЗАЦІЇ У ПАЦІЄНТІВ З УСКЛАДНЕНИМ АЛЕРГОЛОГІЧНИМ АНАМНЕЗОМ У ПІВДЕННОМУ РЕГІОНІ УКРАЇНИ

Відомо, що на епідеміологію алергічних захворювань впливають багато факторів: профілі сенсibilізації до рослинних, тваринних та інсектних алергенів, які обумовлені ареалами їх розповсюдженості; сенсibilізація до побутових та харчових алергенів, що обумовлені соціально-побутовими умовами та характером харчових звичок специфічної популяції. Крім того, під впливом вищевказаних факторів у різних вікових групах можуть змінюватися профілі сенсibilізації до різноманітних алергенів, як з тенденцією до збільшення такої, так і до зменшення впродовж життя. З огляду на це, важливо мати епідеміологічні дані, що характеризують сукупність алергенів для кожного конкретного географічного регіону. Це дозволить лікарям звужити коло пошуків причинно-значущих алергенів та призначити лікування. Враховуючи вищевисловлене було вирішено визначити профілі сенсibilізації до indoor (побутові алергени, які викликають респіраторні прояви алергічних захворювань протягом року), до outdoor (алергени, які викликають сезонні прояви) та харчових алергенів у пацієнтів різних вікових груп у Південному регіоні України.

3.1. Профілі сенсibilізації до респіраторних алергенів

2194 пацієнтів, які проживають у Південному регіоні України (Одеська та Миколаївська області) з ускладненим алергологічним анамнезом були обстежені методом імуноблотінгу виробництва компанії Mediwiss (Німеччина) на наявність IgE антитіл до рослинних та побутових респіраторних алергенів. До складу блоту входили наступні маркери: рослинні (вільха, береза, дуб, ліщина, культивоване жито, полин, амброзія,

суміш трав раннього цвітіння – тимофіївка, грястиця, пахуча трава звичайна; подорожник, ромашка, кульбаба; тваринні (епітелій кота, собаки, коня, кроля, хом'яка, морської свинки, миші та пацюка); побутові – кліщі домашнього пилу – *D. pteronyssinus*, *D. farinae* та муки *Acarus siro*, антигени таргана, плісеневі гриби – *Penicillium notatum*, *Cladosporium herbarum*, *Aspergillus fumigatus*, *Alternaria alternata* та суміш пір'я папуг – папуга, хвилястий папужка та корела. Позитивними вважали пацієнтів, у яких виявлялися IgE антитіла на рівні 0,35 МО/мл, що відповідало 1 класу реакції згідно міжнародній класифікації RAST.

Серед 2194 обстежених пацієнтів $77,2 \pm 0,9\%$ мали антитіла принаймні до одного з алергенів, присутніх на блотах. Всі пацієнти були розділені на вікові групи з інтервалом в 5 років від народження до 40 років. У кожній групі розрахунок проводився наступним чином: в групі 1-5 були присутні особи від 6 місяців до 4 років 9 місяців, в групі 5-10 були присутні особи від 5 років і до 9 років 11 місяців, у групі 10-15 років входили діти з 10 років до 14 років та 11 місяців і так далі. До останньої групи увійшли пацієнти старші 40 років. Аналіз загальної серопозитивності до респіраторних алергенів в розрізі вікової динаміки показав, що частота виявлення антитіл значуще виростає після 5 років ($p < 0,001$) – з $65,8 \pm 2,2\%$ в середньому $80,3 \pm 1,0\%$ та залишається такою впродовж життя (мінімально $72,8 \pm 2,3\%$ після 40 років, максимально – $86,8 \pm 2,6\%$ в групі 25-30 років) – рис. 3.1

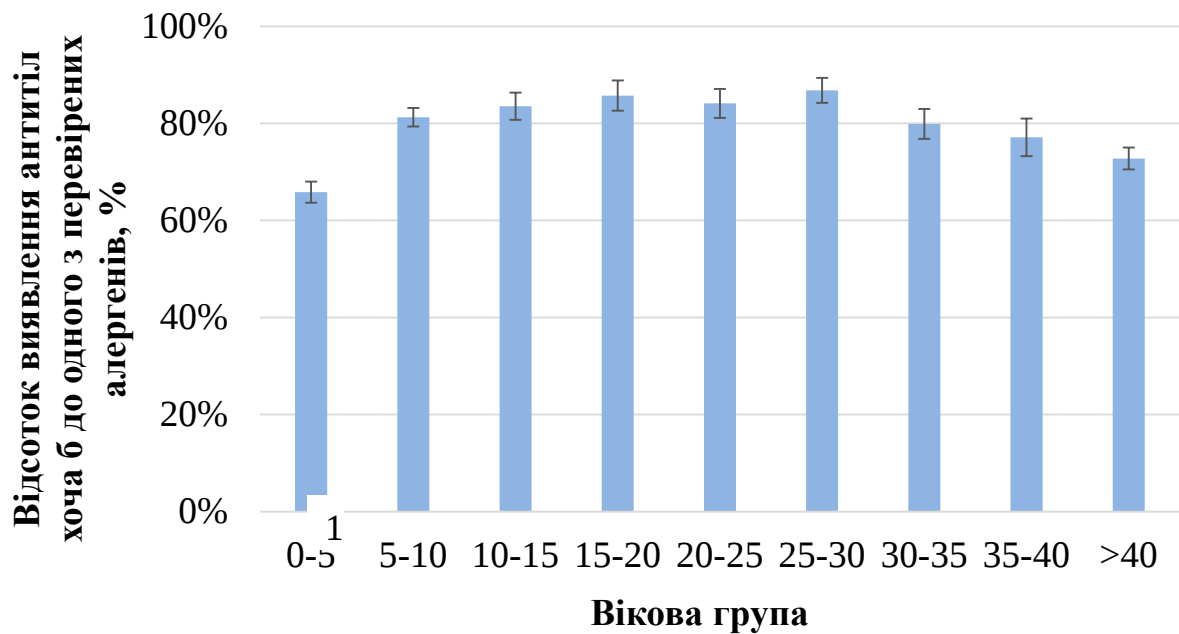


Рис. 3.1 – Відсоток позитивних пацієнтів у кожній віковій групі.

Відсотки виявлення специфічних IgE антитіл до побутових алергенів, які викликають прояви алергічних захворювань протягом року (так званих indoor алергенів) та таких, які викликають ці прояви сезонно (outdoor алергенів) у пацієнтів з ускладненим алергологічним анамнезом в Південному регіоні України представлені в таблиці 3.1.

Найбільший відсоток позитивних реакцій серед усіх обстежених пацієнтів реєструвався до амброзії полинолистної короткої ($35,7 \pm 1,7\%$), амброзії полинолистної ($32,8 \pm 1,1\%$), плісняви *Alternaria alternate* ($33,3 \pm 1,0\%$), кліщів *Acarus siro* ($30,6 \pm 1,3\%$), що було достовірно вище, ніж до усіх інших респіраторних алергенів ($p < 0,001$).

Приблизно в п'ятій частини пацієнтів були зареєстровані антитіла до кліща домашнього пилу *Dermatophagoides pteronyssinus* ($23,6 \pm 0,9\%$), королиці ($22,7 \pm 1,5\%$), епітелію щура ($22,4 \pm 1,8\%$) та до кульбаби ($21,4 \pm 1,8\%$). Антитіла до кліща *Dermatophagoides farinae*, полину звичайного, полину гіркого та до плісняви *Cladosporium herbarum* реєструвалися майже на однаковому рівні ($19,2 \pm 0,8\%$, $18,4 \pm 1,7\%$, $18,5 \pm 0,9\%$ та $17,8 \pm 0,8\%$ відповідно). Від $16,3 \pm 0,8\%$ до $10,2 \pm 0,7\%$ пацієнтів були серопозитивними до наступних алергенів: культивованого жита, епітелію миші та кота, суміші трав раннього

цвітіння, берези, вільхи, кропиви, епітелію собаки та ліщини. Від $7,8 \pm 0,6\%$ до $4,5 \pm 0,5\%$ пацієнтів були позитивними до алергенів плісняви

Aspergillus fumigatus, епітелію коня, таргана, ромашки, епітелію золотистого хом'яка, дубу та подорожника. Менше ніж у $3,7 \pm 0,4\%$ випадків реєструвалися антитіла до плісняви *Penicillium notatum*, суміші пір'я папуг, епітелію морської свинки та кролика.

Таблиця 3.1

Відсоток виявлення специфічних IgE антитіл до outdoor та indoor алергенів у пацієнтів з ускладненим алергологічним діагнозом, щодо респіраторної алергії в Південному регіоні України.

Алерген		Кількість позитивних	Кількість обстежених	%±m, %
Назва	Код			
Outdoor алергени				
Вільха	t2	288	2194	13,1±0,7
Береза	t3	307	2194	14,0±0,7
Ліщина	t4	223	2194	10,2±0,7
Дуб білий	t7	92	1694	5,4±0,6
Культивоване жито	g12	358	2194	16,3±0,8
Суміш трав раннього цвітіння	Gx	321	2194	14,6±0,8
Амброзія полинолиста	w1	556	1694	32,8±1,1*
Амброзія полинолиста коротка	w2	275	770	35,7±1,7*
Кропива	w20	85	770	11,0±1,1
Ромашка	w206	85	1270	6,7±0,7
Полин гіркий	w5	92	500	18,4±1,7
Полин звичайний	w6	314	1694	18,5±0,9
Королиця	w7	175	770	22,7±1,5
Кульбаба	w8	107	500	21,4±1,8
Подорожник	w9	76	1694	4,5±0,5
Indoor алергени				
Dermatophagoides pteronyssinus	d1	518	2194	23,6±0,9
Dermatophagoides farinae	d2	422	2194	19,2±0,8
Acarus siro	d70	389	1270	30,6±1,3*
Тарган	i6	88	1270	6,9±0,7
Епітелій кота	e1	338	2194	15,4±0,8
Епітелій коня	e3	155	2194	7,1±0,6
Епітелій собаки	e5	262	2194	11,9±0,7
Епітелій морської свинки	e6	21	2194	1,0±0,2
Епітелій кролика	e82	15	2194	0,7±0,2

Продовження таблиці 3.1

Відсоток виявлення специфічних IgE антитіл до outdoor та indoor алергенів у пацієнтів з ускладненим алергологічним діагнозом, щодо респіраторної алергії в Південному регіоні України.

Алерген		Кількість позитивних	Кількість обстежених	%±m, %
Назва	Код			
Indoor алергени				
Епітелій золотистого хом'яка	e84	133	2194	6,1±0,5
Епітелій щура	e87	112	500	22,4±1,8
Епітелій миші	e88	78	500	15,6±1,6
Суміш пір'я папуг	ex8	16	500	3,2±0,8
Penicillium notatum	m1	81	2194	3,7±0,4
Cladosporium herbarum	m2	391	2194	17,8±0,8
Aspergillus fumigatus	m3	170	2194	7,8±0,6
Alternaria alternate	m6	731	2194	33,3±1,0*

Примітки: * – $p < 0,001$ (по відношенню до всіх респіраторних алергенів).

При аналізі епідеміологічних даних зарубіжних видань щодо основних вивчених алергенів пізнього та раннього цвітіння у країнах Європи і світу встановлено, що позитивні реакції на антигени амброзії реєструвалися: від 2,3% до 9,0% у Фінляндії, Бельгії, Італії, Великобританії, Австрії, Франції; від 11,7% до 18,6% у Греції, Португалії, Німеччині, Канаді, Данії, Швейцарії, Нідерландах; 26,2% у США. Найвищі відсотки позитивних реакцій визначалися у сусідніх країнах: 38,0% у Польщі; 53% в Угорщині. Дані щодо полину були наступним (в порядку зростання): від 4,7% до 10,8% позитивних реакцій реєструвалися у Бельгії, Великобританії, Нідерландах, Італії, Франції, Польщі, від 16,3% до 17,6% – у Португалії, Греції, Швейцарії, Фінляндії, від 22,5% до 31% – у Німеччині, Данії, Італії. Найвищий відсоток реєструвався знову ж в Угорщині – 44% обстежених [73, 95].

В Україні, за даними літератури, до основних алергенів раннього цвітіння належать алергени берези, вільхи, ліщини та трав раннього цвітіння. Аналогічні дані стосовно вказаних вище алергенів були проаналізовані в країнах Європи та США. Позитивні реакції на антигени берези виявлено від 6,8% до 9,8% обстежених у Португалії, Франції, Італії, Греції; від 17,6% до

20,1% – у Бельгії, Великобританії, Австрії, Угорщині; від 26,9% до 27,7% – у Нідерландах, Польщі; від 34,0% до 37,6% – у Фінляндії та Німеччині. Найвищі показники реєструвалися у Швейцарії – 50,3% та у Данії – 57,4%. Кількість позитивних реакцій до антигенів вільхи розташувались наступним чином: від 3,1% до 10,4% – у Італії, Португалії, Греції, Франції; від 16,0% до 16,7% – в Угорщині, Бельгії, Англії; від 21,8 до 26,3% – в Австрії, Польщі, Фінляндії; від 34,8% до 47% – в Німеччині, Швейцарії, Данії. До ліщини позитивні реакції спостерігались від 7,4% до 10,3% обстежених у Португалії, Італії, Греції; від 11,9 до 20,2% – у Франції, Великобританії, Бельгії, Угорщині; від 22,3 до 24,8% – у Польщі, Нідерландах, Фінляндії, Австрії; від 35,9% до 51,7% Німеччині, Данії, Швейцарії [55, 56, 95].

За даними вчених сенсibilізація на території Німеччини до полину та амброзії становить 11,2%, до пилку дерев близько 19%. [92, 70, 126].

За даними обстежень 3107 дітей віком від 5 до 18 років, які проводилися на базі Львівського міського дитячого алергологічного центру та двох поліклінічних відділень м. Львова, етіологічна структура сезонної алергії демонструвала наступні результати: найчастіше реєструвалися антитіла до трав та злаків (30,8%), на другому місці були алергени пилку дерев (23,1%), найменші показники встановлені до бур'янів (15,4%). Щодо амброзії частота виявлення коливалася в межах від 6,6% у 1992 – 1993 рр. та до 13,5% у 2009 році, та мала тенденцію до зростання. Гіперчутливість до полину більша вищою та досягла 23,5% у 2008 році [5].

Серед пацієнтів обстежених в Полтавській області антитіла до пилку берези, тимофіївки та полину визначали у межах 7–13% [14]. При вивченні даних структури пилкової сенсibilізації у жителів Закарпаття найвищий показник встановлено до соняшника ($79,5 \pm 3,5\%$) та амброзії ($75,4 \pm 3,4\%$). До пилку дерев сенсibilізація визначалася зі значно меншою частотою [38]. В Луганській області за результатами досліджень у структурі алергенів основними місцевими алергенами були пилок полину і лободи (90%), амброзії (85%), польових трав (45%). У жителів Харківської області

найчастіше реєструвалися позитивні результати до амброзії (47%), тимофіївки (60,3%) та соняшника (66,1%). У Північному регіоні України, зокрема у м. Києві, найвищий рівень сенсibilізації реєструвався до різних злакових трав. Водночас для Вінниці характерні квітнево-травневі рослини (вільха, граб, береза, в'яз) та липа, тополя, цвітіння яких припадає на червень. З рослин пізнього цвітіння найвищі показники реєструвалися до лободи, амброзії та полину. При вивченні структури пилкової сенсibilізації серед дітей м. Дніпропетровськ віком від 6 до 18 років за період з 2005 до 2007 років у спектрі пилкової сенсibilізації найчастіше виявлялись алергени бур'янів (амброзія, полин, циклахена) [1,2, 4, 11, 12, 16, 36, 37, 40].

Згідно досліджень, які проводилися в світі, відсоток виявлення антитіл до кліщів домашнього пилу та мучного кліща коливалась у різних межах в різних частинах світу. Наприклад, у дітей, що живуть в Росії (Московська область), антитіла до кліщів домашнього пилу виявлялися лише у 7%, а у дітей від 13 до 17 років - до 16% [192]. Серед 1145 хворих на Тайвані в віковій групі з 3 до 6 років антитіла до *D. farinae* були зареєстровані у 63,3%, до *D. pteronyssinus* у 59%; у групі 7-18 років - до *D. farinae* у 64,1%, у *D. pteronyssinus* у 67%, у групі ≥ 19 років - до *D. farinae* у 59,4%, до *D. pteronyssinus* у 50,5% [203]. Серед дітей, що живуть у Нідерландах, антитіла до кліщів домашнього пилу виявилися у 22,2% [109]. У Китаї, Туреччині, антитіла до *Acarus siro* були зареєстровані у 13,79% пацієнтів. Діти, що проживають на території Єгипту, мали антитіла до *Acarus siro* тільки у 4%; пацієнти, які проживали на території Баварії у 7% [48, 103, 159]. Корейські автори виявили кореляцію sIgE між кліщами домашнього пилу (*D. pteronyssinus* та *D. farinae*) та мучними кліщами (*A. siro* та *T. putrescentiae*). Їх дані показали, що *D. farinae* є джерелом первинної сенсibilізації, а реактивність IgE до інших кліщів обумовлена перехресною реактивністю [180].

Серед дітей та молоді Вінницької області найчастіше виявлялась сенсibilізація до кліщів домашнього пилу (*D. pteronissinus* та *D. farinae*) - у

78,2% випадках; до пір'я подушки - у 42,0 %, епідермісу кішки - у 21,5 %, до шерсті собаки та вівці - у 13,4 % та 6,3 % відповідно. Слід зауважити, що в групах дітей в порівнянні з молоддю, сенсibilізація до шерсті собаки, кішки та дерматофагоїдних кліщів була вищою [13], що вказує на необхідність проведення алергологічного обстеження саме дітей і це є більш обґрунтованим, ніж в подальшому у дорослих [41].

Зважаючи на вищевказане, у наступних підрозділах нами проведено детальний аналіз структури та вікових змін сенсibilізації до респіраторних алергенів.

3.1.1 Структура сенсibilізації до сезонних рослинних алергенів

Проаналізована структура виявлення IgE антитіл до сезонних алергенів серед пацієнтів, які були позитивними на рослинні антигени. Розподіл рослин на період цвітіння був зроблений згідно з календарем цвітіння у Південному регіоні України.

Структура сенсibilізації серопозитивних до рослинних алергенів пацієнтів представлена в таблиці 3.2.

Таблиця 3.2

Структура виявлення IgE антитіл до рослинних алергенів у серопозитивних пацієнтів Південного регіону України

Сезон	Алерген		Кількість позитивних	Кількість обстежених	% $\pm m$
	Назва	Код			
Пізнє цвітіння	Амброзія полинолиста	w1	556	767	72,5 $\pm$ 1,6*
	Амброзія полинолиста коротка	w2	275	411	69,1 $\pm$ 2,3**
	Полин гіркий	w5	92	166	55,4 $\pm$ 3,9
	Королиця	w7	175	398	44,0 $\pm$ 2,5
	Полин звичайний	w6	314	780	40,9 $\pm$ 1,8
	Кропива	w20	85	398	21,4 $\pm$ 2,1

Структура виявлення IgE антитіл до рослинних алергенів у серопозитивних пацієнтів Південного регіону України

Раннє цвітіння	Алерген		Кількість позитивних	Кількість обстежених	% $\pm m$
	Назва	Код			
	Кульбаба	w8	107	166	64,5 $\pm$ 3,7***
	Культивоване жито	g12	358	933	38,4 $\pm$ 1,6
	Суміш трав раннього цвітіння	gx	321	933	34,4 $\pm$ 1,6
	Береза	t3	307	933	32,9 $\pm$ 1,5
	Вільха	t2	288	933	30,9 $\pm$ 1,5
	Ліщина	t4	223	933	23,9 $\pm$ 1,4
	Ромашка	w206	85	564	15,1 $\pm$ 1,5
	Дуб білий	t7	92	767	12,0 $\pm$ 1,2
	Подорожник	w9	76	767	9,9 $\pm$ 1,1

Примітки:

1. * – $p < 0,05$ (по відношенню до всіх рослин раннього і пізнього цвітіння);
2. ** – $p < 0,01$ (по відношенню до всіх рослин раннього і пізнього цвітіння, крім кульбаби);
3. *** – $p < 0,001$ (по відношенню до всіх рослин раннього цвітіння).

Слід відзначити, що серед 933 обстежених пацієнтів 46% були позитивними по відношенню як до алергенів рослин раннього, так і пізнього цвітіння (рис. 3.2).

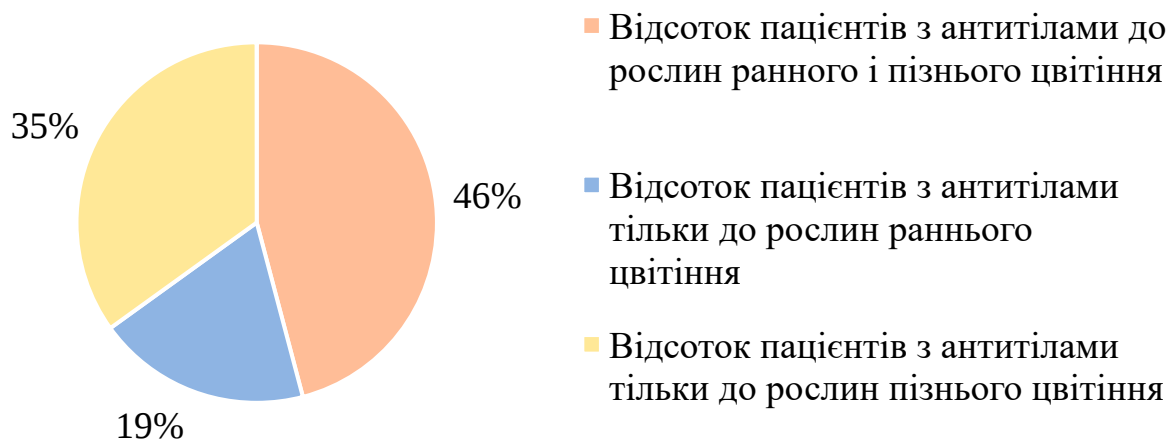


Рис. 3.2 Відсоток пацієнтів, що мали позитивні реакції до рослин раннього і пізнього цвітіння

В структурі позитивності антитіла до амброзії також реєструвалися у достовірно вищих відсотках, ніж до всіх інших рослин раннього і пізнього цвітіння ($p < 0,05$). Але відносно кульбаби відмічене значно більше зростання відсотка у структурі позитивності ($64,5 \pm 3,7\%$) по відношенню до загальної серопозитивності ($21,4 \pm 1,8\%$). Рівень антитіл до кульбаби був достовірно вищим, ніж до всіх інших рослин раннього цвітіння ($p < 0,001$), і реєструвався майже на рівні антитіл до амброзії.

На рис. 3.3 представлені результати обстеження 310 пацієнтів на алергени пилку 4 дерев (раннє цвітіння). Лише 102 пацієнти були позитивними тільки на один алерген, 56 – на 2 алергени, 74 – на 3 і 77 – на 4 алергени відповідно. Найбільша кількість пацієнтів була одночасно сенсibilізована до пилку вільхи та берези (189 пацієнтів). Це може свідчити про значимість цих рослин у розвитку алергізації населення Південного регіону України, а також про можливість перехресних реакцій на ці алергени. Відомо, що у пилку всіх цих дерев присутній не тільки мажорний компонент Bet v 1 (PR-10), який є так званим family member protein, протеїном, характерний для порядку Букоцвітних, а також мінорний компонент полкальцин (Bet v 4 та Aln g 4 відповідно).

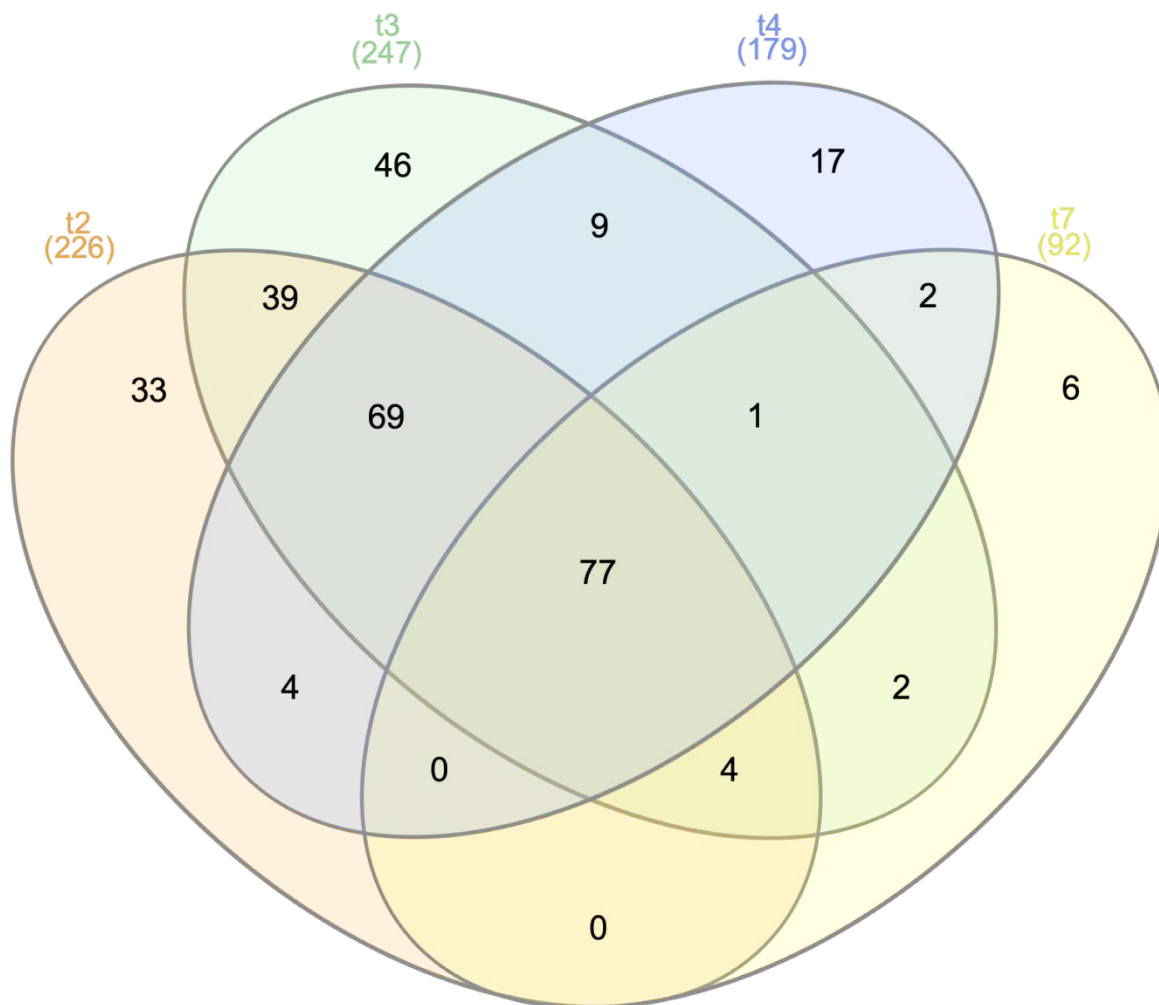


Рис. 3.3 Діаграма Венна, профіль сенсibilізації до пилку 4 дерев (t2 – вільха, t3 – береза, t4 – ліщина, t7 – дуб білий) серед 541 обстежених

На рис. 3.4 представлена аналогічна діаграма для пилку амброзії і полину (пізнє цвітіння). В даному випадку лише 66 (16,6±1,9%) пацієнтів були позитивними тільки на 1 алерген. 166 пацієнтів (41,7±2,5%) були позитивними на амброзію і полин, 261 (65,6±2,4%) мали перехресні реакції на обидва види амброзії, що складало 84,2±2,1% від тих, хто мав антитіла до амброзії. Ці перехресні реакції також можуть бути обумовлені присутністю як гомологічних мажорних (пектат ліаза – Amb a 1 та Art v 6) так і мінорних (профілін – Amb a 8, Art v 4, полкальцин – Amb a 9, Art v 5, дефензин-подібні молекули – Amb a 4, Art v 1, nsLTP – Amb a 6, Art v 3 амброзії та полину відповідно) компонентів у пилку цих рослин.

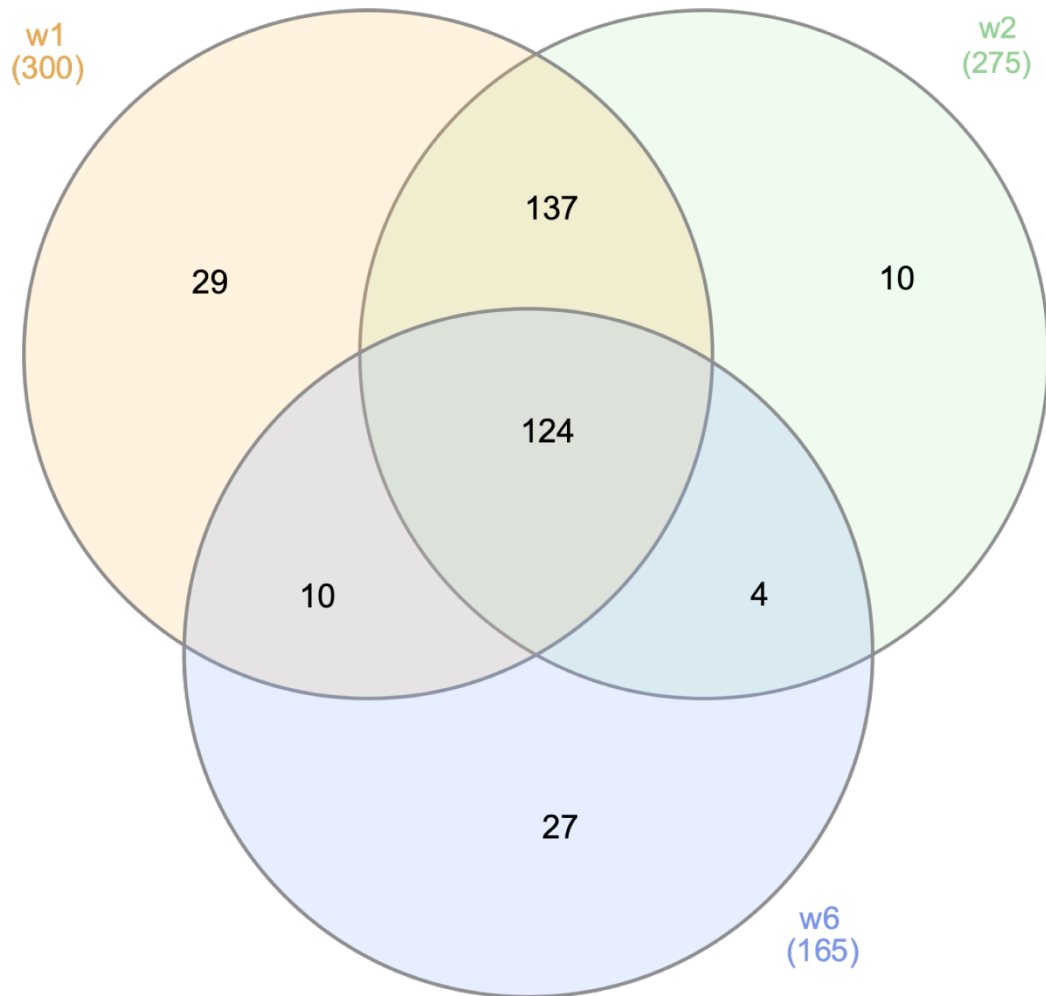


Рис. 3.4 Діаграма Венна, профіль сенсibiliзації до пилку амброзії та полину (w1 – амброзія полинолиста, w2 – амброзія полинолиста коротка, w6 – полин звичайний) серед 399 обстежених

Зважаючи на те, що майже половина обстежених пацієнтів мали антитіла до антигенів рослин як раннього, так і пізнього цвітіння, був проведений аналіз, щоб уточнити у яких співвідношеннях реєструвалися антитіла до основних сезонних причинно-значущих алергенів. Дані представлені на рисунку 3.5. Серед 342 позитивних хоча б на один з чотирьох алергенів пацієнтів $92,1 \pm 1,5\%$ мали антитіла до одного або двох видів амброзії (315 осіб), $48,8 \pm 2,7\%$ – до культивованого жита та суміші трав раннього цвітіння, $40,9 \pm 2,7\%$ до представників різних сезонів, що свідчить

про те, що значна кількість пацієнтів має алергічні прояви впродовж всього періоду цвітіння.

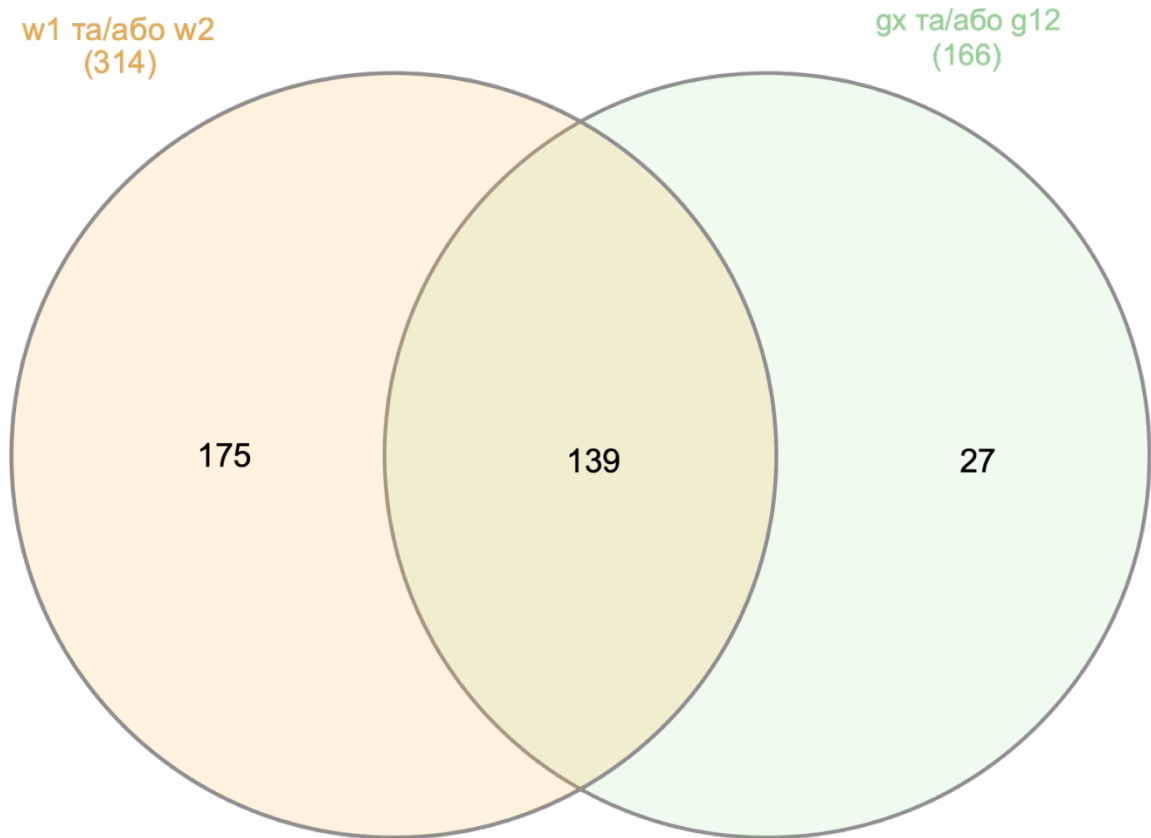


Рис. 3.5 Діаграма Венна, профіль сенсibilізації до пилку основних рослин раннього (g12 – культивоване жито, gx – суміш трав раннього цвітіння) та пізнього цвітіння (w1 – амброзія полинолиста, w2 – амброзія полинолиста коротка) у Південному регіоні України серед 342 обстежених

3.1.2. Структура сенсibilізації до побутових алергенів, які викликають алергію протягом року

При аналізі структури виявлення IgE антитіл до побутових (indoor) алергенів, які викликають алергічні прояви впродовж всього року були використані дані пацієнтів, які були позитивними на побутові алергени.

При вивченні структури сенсibiliзації до побутових алергенів найбільший відсоток позитивних реакцій серед усіх пацієнтів (як і у загальній серопозитивності – $33,3 \pm 1,0\%$ та $30,6 \pm 1,3\%$ відповідно, таблиця 3.3) реєструвався до плісняви *Alternaria alternata* ($49,4 \pm 1,3\%$) та мучного кліща *Acarus siro* ($44,6 \pm 1,7\%$), що було достовірно вище, ніж до усіх інших побутових алергенів ($p < 0,001$).

Таблиця 3.3 – Структура виявлення IgE антитіл до побутових (indoor) алергенів у серопозитивних пацієнтів Південного регіону України

Алерген		Кількість позитивних	Кількість обстежених	% $\pm m$
Назва	Код			
<i>Alternaria alternate</i>	m6	731	1479	$49,4 \pm 1,3^*$
<i>Acarus siro</i>	d70	389	873	$44,6 \pm 1,7^{**}$
<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i>	d1	518	1479	$35,0 \pm 1,2$
Епітелій щура	e87	112	343	$32,7 \pm 2,5$
<i>Dermatophagoides farinae</i>	d2	422	1479	$28,5 \pm 1,2$
<i>Cladosporium herbarum</i>	m2	391	1479	$26,4 \pm 1,1$
Епітелій кота	e1	338	1479	$22,9 \pm 1,1$
Епітелій миші	e88	78	343	$22,7 \pm 2,3$
Епітелій собаки	e5	262	1479	$17,7 \pm 1,0$
<i>Aspergillus fumigatus</i>	m3	170	1479	$11,5 \pm 0,8$
Епітелій коня	e3	155	1479	$10,5 \pm 0,8$
Тарган	i6	88	873	$10,1 \pm 1,0$
Епітелій золотистого хом'яка	e84	133	1479	$9,0 \pm 0,7$
<i>Penicillium notatum</i>	m1	81	1479	$5,5 \pm 0,6$
Суміш пір'я папуг	ex8	16	343	$4,7 \pm 1,1$
Епітелій морської свинки	e6	21	1479	$1,4 \pm 0,3$
Епітелій кролика	e82	15	1479	$1,0 \pm 0,3$

Примітки:

1. * – $p < 0,05$ (по відношенню до всіх побутових алергенів);
2. ** – $p < 0,001$ (по відношенню до всіх побутових алергенів, крім *Alternaria alternate*).

Рівень виявлення антитіл до цвілі *Alternaria alternata* (m6) в Південному регіоні України значно перевищував такий у інших країнах. Так, антитіла до *Alternaria alternata* були зареєстровані від 0,8% до 10,3% у Великобританії, Фінляндії, Італії, Бельгії, Швейцарії, Голландії, Польщі, Австрії, Данії, Португалії та Франції. У Німеччині вони виявлялися у 11% обстежених, в

Угорщині – у 18,8%. В Італії (область Шампань) у пацієнтів віком 14-18 років антитіла були зареєстровані в 8,1% випадків; а середній рівень антитіл на території Канади становив 10,3%, Малайзії - 17,6%, в Мексиці (Мехіко). Щодо виявлення побутових антитіл у дітей молодше 6 років то їх відсоток склав 11,3% і більше 6 років - 15,3%. Лише у Північно-Східній Греції серед школярів був виявлений відсоток позитивних осіб (34,6%), який був на рівні виявлення у Південному регіоні України, але на всій території Греції він був нижчим - 23,8% [73, 83, 95, 113, 129, 130, 191].

На рисунку 3.6. представлена діаграма, яка відображає структуру сенсibiliзації 857 пацієнтів до різних видів плісняви. На відміну від реакцій на пилокві алергени, де невелика кількість пацієнтів реагувала лише на один алерген, у даному випадку більшість пацієнтів мали позитивні реакції саме на один з представлених видів плісняви – 503 (58,7±1,7%), на два види реагували 220 (25,7±1,5), на три – 104 (12,1±1,1%) і лише 30 (3,5±0,6%) пацієнтів мали антитіла до всіх чотирьох видів.

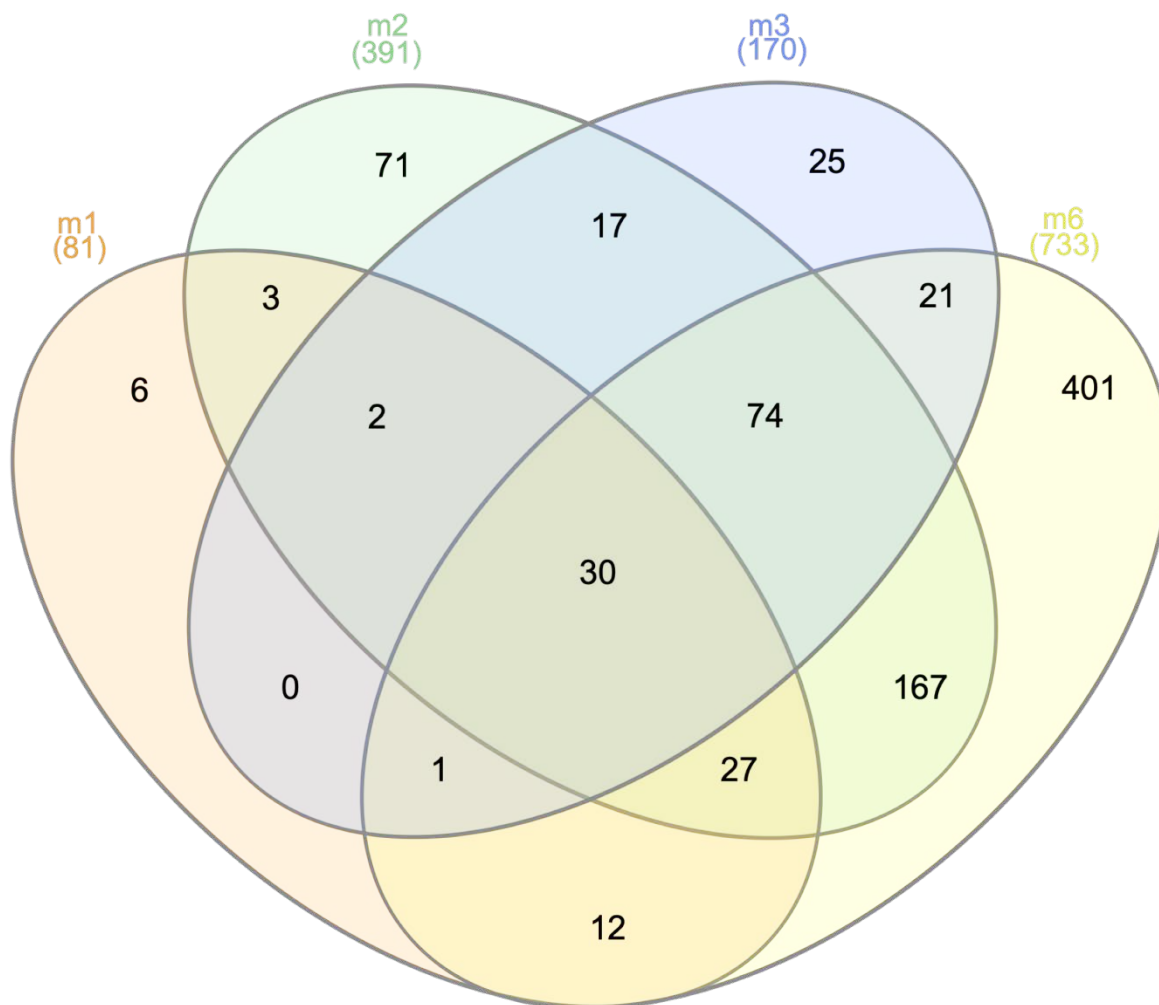


Рисунок 3.6 – Діаграма Венна, профіль сенсibiliзації до різних видів плісняви (m1 – *Penicillium notatum*, m2 – *Cladosporium herbarum*, m3 – *Aspergillus fumigatus*, m6 – *Alternaria alternate*) у 857 обстежених пацієнтів Південного регіону України

Рисунок 3.7. відображає структуру сенсibiliзації до алергенів, які можуть бути присутніми у домашньому пилу. Відносно алергенів кліщів та прусака зберігалась така ж тенденція, як і до алергенів плісняви. Найбільша кількість пацієнтів мала антитіла до одного з алергенів – 307 ($52,8 \pm 2,1\%$), на 2 алергени реагували 148 ($25,4 \pm 1,8\%$) пацієнтів, на 3 – 111 ($19,1 \pm 1,6\%$), на 4 лише 16 ($2,8 \pm 0,7\%$). Найбільша кількість перехресних реакцій відмічалась між двома дерматофагоїдами d1 і d2 - 204 особи, що складало $64,2 \pm 2,7\%$ від всіх позитивних на кліщі домашнього пилу.

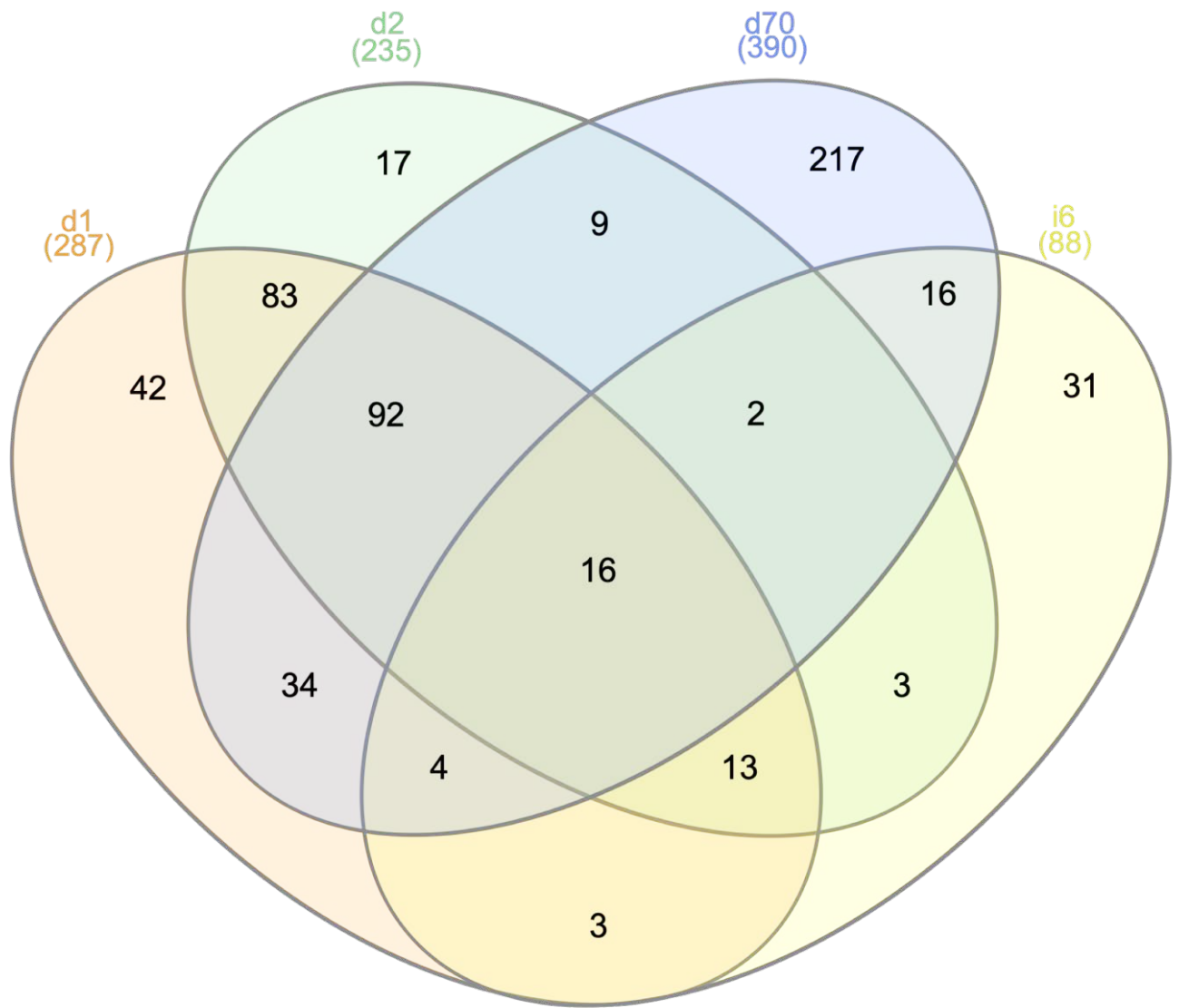


Рисунок 3.7 – Діаграма Венна, профіль сенсibilізації до кліщів домашнього пилу (d1 -*Dermatophagoides pteronyssinus*, d2 - *Dermatophagoides farinae*), борошняного кліща (d70 - *Acarus siro*) та таргана (i6 –*Blatella germanica*) у 582 обстежених пацієнтів Південного регіону України

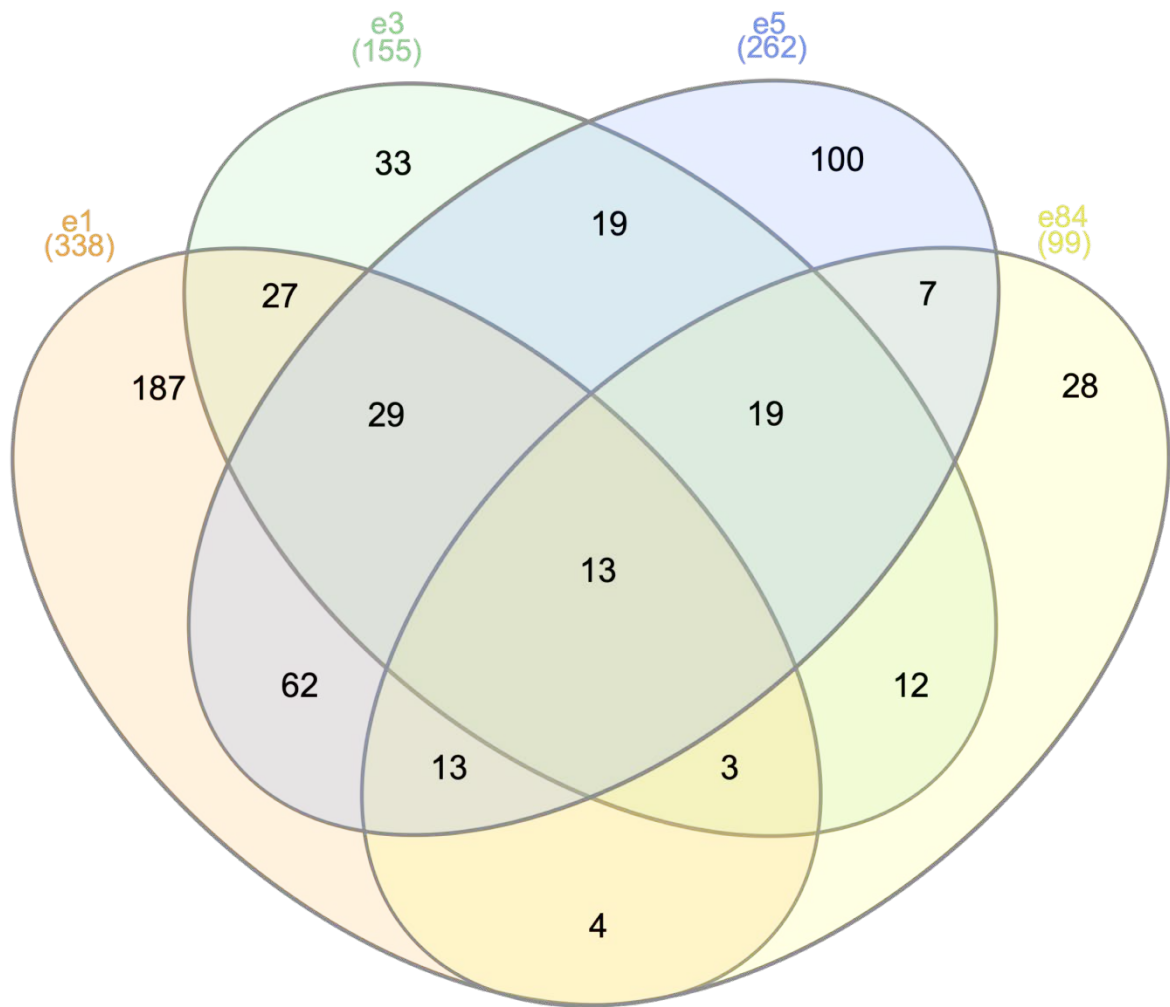


Рис. 3.8 Діаграма Венна, профіль сенсibilізації до епітелію домашніх тварин – kota (e1), коня (e3), собаки (e5) та золотистого хом'яка (e84) у 556 обстежених пацієнтів Південного регіону України

Рис. 3.8 відображає структуру сенсibilізації до епітелію домашніх тварин, а саме: kota, коня, собаки та золотистого хом'яка. Найбільша кількість пацієнтів мала антитіла лише до одного з алергенів – 348 (63,6±2,1%), на 2 алергени реагували 131 (23,6±1,8%) пацієнтів, на 3 – 64 (11,6±1,4%), на 4 лише 13 (2,3±0,7%). Відсоток перехресних реакцій між епітелієм коня та собаки, kota та собаки, і коня та золотистого хом'яка були приблизно однаковими та складали в середньому 23,8±1,3%. Така картина може бути обумовлена або одночасною сенсibilізацією до декількох з досліджених алергенів, або присутністю антитіл до гомологічних

компонентів різного ступеня крос-реактивності, а саме: ліпокалінів – Fel d 6, Can f 6, Cav p 6, Equ c 1 (45-67%), Fel d 7, Can f 1 (63%), Fel d 4, Can f 2 (25%); сироваткових альбумінів – Fel d 2, Can f 3, Cav p 4, Equ c 3 (70-87%) [99].

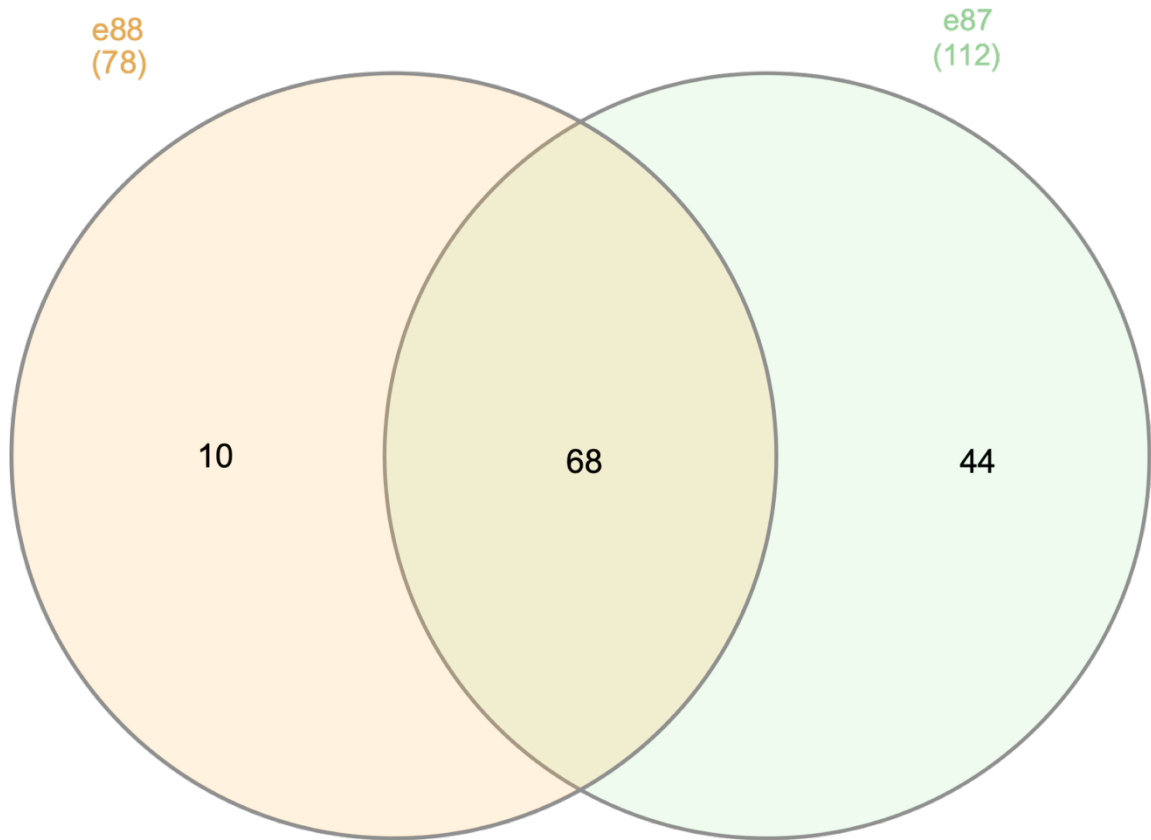


Рис. 3.9 Діаграма Венна, профіль сенсibilізації до епітелію лабораторних тварин – пацюка (e87) та миші (e88) у 122 обстежених пацієнтів Південного регіону України

Як видно з рисунку 3.9, що відображає структуру сенсibilізації до епітелію деяких лабораторних тварин, найбільша кількість пацієнтів мала антитіла до обох алергенів – 68 (55,7±4,5%) ($p<0.01$), антитіла тільки до антигенів пацюка реєструвалися у 36,1±4,4% пацієнтів, а до антигенів миші – у 8,2±2,5%. Така велика кількість перехресних реакцій також може бути

обумовлена або одночасною сенсibilізацією до обох алергенів, або антитілами до гомологічних молекул, наприклад, ліпокаліну – Mus m 1 та Rat n 1 [99]

3.1.3. Вікові зміни сенсibilізації до респіраторних алергенів

Аналіз особливості динаміки вікових змін сенсibilізації до всіх респіраторних алергенів представлено в табл. 3.4 і 3.5 та рис. 3.8 та 3.9.

Серед антигенів домашнього пилу - кліщів домашнього пилу *Dermatophagoides pteronyssinus* та *Dermatophagoides farinae* (d1 та d2 відповідно), борошняного кліща *Acarus siro* (d70) та таргана (i6) після 5 років реєструвалось значне підвищення частоти виявлення антитіл ($p < 0,05$), а подальша динаміка вікових змін різнилась для різних алергенів.

Так рівні антитіл до кліщів домашнього пилу досягають максимуму у віковій групі 10-15 років ($36,9 \pm 3,6\%$ та $37,5 \pm 3,7\%$, d1 та d2 відповідно), та знижувались впродовж життя. Варто зауважити, що рівень сенсibilізації до *Dermatophagoides farinae* драматично знижується після 15 років ($p = 0,027$), в той час як рівень антитіл до *Dermatophagoides pteronyssinus* спадає без різких змін.

Частота виявлення антитіл до *Acarus siro* після значного підвищення в 5 років ($p = 0,015$) повільно зростала до 20-25 років, де відбулося значне підвищення до $45,0 \pm 4,2\%$ (найвище значення) ($p = 0,044$). З 25-30 років спостерігалось поступове зниження рівня антитіл до $31,0 \pm 2,7\%$ після 40 років.

Антитіла до антигенів прусака, після підвищення в 5 років ($p = 0,022$), виявлялись з однаковою частотою впродовж життя – в середньому у $7,7 \pm 0,8\%$ пацієнтів.

Серед алергенів плісневих грибів *Penicillium notatum* (m1), *Cladosporium herbarum* (m2), *Aspergillus fumigatus* (m3), *Alternaria alternate* (m6) вікова динаміка різнилась.

Так рівні виявлення антитіл до *Penicillium notatum* та *Aspergillus fumigatus* незначно коливались впродовж життя, в середньому сягали $3,4 \pm 0,4\%$ та $7,8 \pm 0,6\%$ відповідно. Варто зауважити, що було зареєстровано різке підвищення частоти виявлення антитіл до *Penicillium notatum* у групі 10-15 років до $7,4 \pm 2,0\%$ ($p < 0,03$).

Сенсибілізація до *Alternaria alternate* після різкого підвищення в 5 років ($p < 0,001$) досягала найвищого значення ($48,8 \pm 2,5\%$), а потім поступово зменшувалась до $22,9 \pm 2,1\%$ після 40 років.

Частота виявлення антитіл до *Cladosporium herbarum* (m2) повільно зростала впродовж перших 10 років, потім спадала впродовж наступних 10 років, й далі незначно коливалась впродовж життя.

Рівень виявлення антитіл до епітелію кота (e1) збільшувався до 15 років, після чого йшов на спад. Так, вже після 5 років спостерігався різкий підйом частоти виявлення антитіл ($p < 0,001$), що досягнув максимального значення в групі 10-15 років ($26,1 \pm 3,3\%$). Подальше поступове зменшення рівня антитіл завершилось на рівні $5,7 \pm 1,2\%$ у пацієнтів старших 40 років.

Частота виявлення антитіл до епітелію коня перші 15 років життя трималася на рівні в середньому $9,4 \pm 0,9\%$, досягаючи найвищого рівня в 10-15 років ($11,9 \pm 2,4\%$). В наступні 25 років (з 15 до 40) частота виявлення антитіл значно не змінювалась й трималась в середньому на рівні $6,4 \pm 0,9\%$. Після 40 років відбувся значний спад рівня виявлення антитіл до $2,1 \pm 0,7\%$ ($p = 0,003$).

Частота реєстрації антитіл до епітелію собаки коливалась, проте значно не змінювалась до 20 років – в середньому ($15,6 \pm 1,1\%$), після чого незначно знижувались до $8,2 \pm 1,0\%$ (в середньому) й тримались на такому рівні до кінця життя, за винятком достовірного зниження до $4,7 \pm 1,6\%$ лише в групі пацієнтів 31-35 років ($p = 0,049$).

Частота виявлення антитіл до епітелію золотистого хом'ячка (e84) поступово знижується з віком – від $9,5 \pm 1,4\%$ у групі молодших від 5 років до $1,5 \pm 0,6\%$ після 40 років ($p < 0,001$). Відсоток виявлення антитіл був значно

меншим від такого у групі 1-5 років вже після 25 років ($p<0,05$), за виключенням групи пацієнтів віком від 35 до 40 років, де було зареєстровано незначне підвищення рівня виявлення антитіл.

Антитіла до епітелію кролика (e82) та морською свинки (e6) реєструвалися в дуже низькому відсотку випадків – $0,7\pm0,2\%$ та $1,0\pm0,2\%$, відповідно, та не змінювалась з віком.

Ми не знайшли жодної інформації про сенсibilізацію до епітелію миші та щурів, як в українській, так і у світовій літературі. Наше дослідження показало, що в Південному регіоні України рівень виявлення антитіл до даних алергенів був максимальним на початку життя, тримався на високому рівні до 15-25 років, а потім знижувався. Так антитіла до епітелію щура (e87) були зареєстровані в середньому у $33,2\pm2,1\%$ пацієнтів до 15 років, після чого виявлялись значно рідше до кінця життя – в середньому $13,3\pm2,1\%$. Що стосується антитіл до епітелію миші (e88), то їх рівень тримався на високому рівні до 25 років – в середньому $22,2\pm2,4\%$, після чого драматично знизився до $5,9\pm1,7\%$ ($p=0,005$).

Антитіла до суміші пір'я папуг (ex8) впродовж всього життя визначались на однаково низькому рівні – $3,2\pm0,8\%$.

Щодо динаміки вікових змін сенсibilізації до алергенів пилку вільхи (t2) та берези (t3), реєстрували незначний ріст в перші десять років життя, потім різкий підйом рівня виявлення антитіл ($p<0,05$), далі – незначний ріст до 15-20 років, після чого повільний спад рівня визначення антитіл.

Рівень антитіл до пилку ліщини (t4) зростав до 10-15 років з різкими підйомами від 1-5 років ($4,0\pm0,9\%$) до 5-10 ($7,2\pm1,3\%$) ($p=0,037$), та з 10 до 15 років ($14,8\pm2,7\%$) ($p=0,004$), після чого незначно коливався впродовж життя, в середньому – $13,4\pm0,9\%$.

Частота виявлення антитіл до пилку білого дубу (t7) після різкого підвищення у віці 5 років ($p=0,040$) продовжувала зростати до $9,3\pm3,0\%$ (15-20 років) та з незначними коливаннями трималась на такому рівні (в середньому – $8,1\pm0,9\%$) впродовж життя.

При аналізі частоти виявлення антитіл до пилку суміші трав раннього цвітіння (gx12) було виявлено, що після різкого підвищення у віці 5 років ($p < 0,001$) рівень антитіл до пилку тимофіївки, грястиці, пахучої трави поступово зростав до 25-30 років ($23,0 \pm 3,2\%$) та з незначними коливаннями тримався на такому рівні впродовж життя (в середньому – $20,0 \pm 1,4\%$).

Частота виявлення антитіл до пилку культивованого жита (g12) після двох послідовних різких підвищень у віці 5 ($p = 0,007$) та 10 років ($p = 0,008$) зросла до $20,5 \pm 3,0\%$ (10-15 років) та з незначними коливаннями трималась на такому рівні (в середньому – $21,2 \pm 1,1\%$) впродовж життя.

Рівень антитіл до амброзії полинолистої (w1) прогресивно зростав впродовж перших 25 років життя з $12,9 \pm 1,7\%$ до $51,1 \pm 4,3\%$ (максимальне значення), з незначним поступовим зниженням рівня антитіл в подальшому житті.

Частота виявлення антитіл до пилку амброзії полинолистої короткої (w2) зростав впродовж життя, досягнувши найвищого значення у віці 31-35 років ($47,9 \pm 5,2\%$), після чого різко знизився до $31,6 \pm 6,2\%$ ($p = 0,049$), з незначним подальшим ростом.

Рівень антитіл до полину гіркого (w5) в перші 10 років життя тримався на рівні $9,2 \pm 2,1\%$, після чого різко зріс до $31,1 \pm 6,9\%$ у групі 10-15 років. Далі впродовж життя частота виявлення антитіл до полину гіркого коливалась від $34,5 \pm 8,8\%$ (15-20 років) до $19,4 \pm 6,6\%$ (31-35 років), проте достовірних відмінностей між групами не спостерігалось.

Рівень антитіл до полину звичайного (w6) після різкого підйому у віці 5 років ($p < 0,001$) поступово зростав до $27,8 \pm 4,6\%$ у віці 15-20 років та незначно коливався впродовж життя після, в середньому $24,7 \pm 1,5\%$.

Рівень сенсibilізації до королиці (w7) з віком поступово підвищувався з $11,1 \pm 3,7\%$ (1-5 років) до $31,3 \pm 4,7\%$ (найвище значення) у віці 25-30 років ($p = 0,002$), після чого відмічався назначений спад в подальшому.

Частота виявлення антитіл до кульбаби (w8) залишалась незмінною впродовж перших 10 років життя (в середньому – $12,0 \pm 2,4\%$), після чого

різко зростала до $37,8 \pm 7,3\%$ в 10-15 років (найвище значення) ($p < 0,001$) та поступово спадала до $19,4 \pm 6,6\%$ (31-35 років), з незначним підвищенням в подальшому.

Рівень антитіл до пилку подорожника (w9) тримався на рівні $2,6 \pm 0,6\%$ впродовж перших 15 років життя, після чого достовірно підвищувався до $8,3 \pm 2,8\%$ у 15-20 років, далі незначно знижався та тримався на рівні $6,1 \pm 0,9\%$ продовж життя.

Частота виявлення антитіл до ромашки (w206) лікарської після різкого підйому у віці 5 років ($p = 0,038$), незначно коливалася впродовж життя та становила в середньому $7,5 \pm 0,8\%$.

Рівень антитіл до пилку кропиви (w20) незначно коливався впродовж життя та був на рівні $11,0 \pm 1,1\%$.

Виходячи з даних публікацій [55, 56, 95] та за нашими даними, можна зробити висновок, що на півдні України позитивні реакції на антигени рослин раннього цвітіння визначалися майже в тих же межах, як і у більшості країн Європи, а у значній частині європейських країн показники були, навіть, вищими. Навпаки показники виявлення антитіл до рослин пізнього цвітіння (амброзії та полину) в Південному регіоні України були вище, ніж у більшості країн Європи (за виключенням Польщі та Угорщини), а також США (табл.3.4 та 3.5).

Таблиця 3.4

Відсоток виявлення специфічних IgE антитіл до outdoor алергенів у різних вікових групах пацієнтів з ускладненим алергологічним анамнезом в Південному регіоні України

Групи алергенів	Алерген		Вікові когорти								
			1-5	5-10	10-15	15-20	20-25	25-30	31-35	35-40	>40
			%±m, % /n								
Дерева	t2	Вільха	6,3±1,2 474	9,9±1,5 416	15,9±2,8 176	22,2±3,7 126	19,9±3,3 151	13,2±2,6 174	14,8±2,7 169	16,1±3,4 118	16,5±1,9 389
	t3	Береза	8,0±1,3 474	11,5±1,5 416	18,2±2,9 176	21,4±3,7 126	20,5±3,3 151	13,2±2,6 174	13,6±2,6 169	16,12±3,4 118	17,0±1,9 389
	t4	Ліщина	4,0±0,9 474	7,2±1,3 416	14,8±2,7 176	17,5±3,4 126	15,2±2,9 151	10,3±2,3 174	11,2±2,4 169	16,1±3,4 118	12,1±1,7 389
	t7	Дуб білий	1,3±0,6 381	3,7±1,0 325	4,6±1,8 131	9,3±3,0 97	6,3±2,3 112	9,0±2,5 133	5,3±1,9 133	6,9±2,7 87	9,5±1,7 294
Трави та бур'яни	gx	Суміш трав раннього цвітіння	4,2±0,9 474	11,5±1,6 416	15,9±2,8 176	18,3±3,4 126	21,2±3,3 151	23,0±3,2 174	17,2±2,9 169	22,9±3,9 118	19,0±2,0 389
	g12	Культивоване жито	6,8±1,2 474	12,0±1,6 416	20,5±3,0 176	19,8±3,6 126	21,9±3,4 151	23,0±3,2 174	19,5±3,1 169	21,2±3,8 118	21,6±2,1 389
	w1	Амброзія полинолиста	12,9±1,7 381	24,0±2,4 325	32,1±4,1 131	44,3±5,0 97	42,9±4,7 112	51,1±4,3 133	49,6±4,3 133	41,4±5,3 87	42,9±2,9 294
	w2	Амброзія полинолиста коротка	16,7±4,4 72	24,7±4,8 81	32,1±6,4 53	34,0±6,5 53	40,6±5,9 69	45,5±5,0 99	47,9±5,2 94	31,6±6,2 57	37,5±3,5 192
	w5	Полин гіркий	8,6±2,9 93	9,9±3,1 91	31,1±6,9 45	34,5±8,8 29	23,1±6,8 39	19,5±6,2 41	19,4±6,2 36	22,6±7,5 31	21,1±4,2 95
	w6	Полин звичайний	7,1±1,3 381	15,4±2,0 325	20,0±3,5 130	27,8±4,6 97	21,4±3,9 112	27,8±3,9 133	26,3±3,8 133	21,8±4,4 87	23,5±2,5 294
	w7	Королиця	11,1±3,7 72	17,3±4,2 81	15,1±4,9 53	20,8±5,6 53	20,3±4,8 69	31,3±4,7 99	28,7±4,7 94	22,8±5,6 57	25,5±3,2 192
	w8	Кульбаба	11,8±3,4 93	12,1±3,4 91	37,8±7,2 45	31,0±8,6 29	28,2±7,2 39	24,4±6,7 41	19,4±6,6 36	25,8±7,9 31	24,2±4,4 95
	w9	Подорожник	2,4±0,8 381	3,1±1,0 325	2,3±1,3 131	8,3±2,8 97	4,5±2,0 112	6,8±2,2 133	3,8±1,7 133	4,6±2,3 87	7,8±1,6 294
	w20	Кропива	9,7±3,5 72	9,9±3,3 81	5,6±3,2 53	11,3±4,3 53	13,0±4,1 69	16,2±3,7 99	9,6±3,0 94	8,8±3,8 57	11,5±2,3 192
	w206	Ромашка	1,2±0,9 165	5,2±1,7 172	5,1±2,2 98	8,5±3,1 82	5,7±2,2 108	9,3±2,5 140	8,5±2,4 130	6,8±2,7 88	9,1±1,7 287

Таблиця 3.5

Відсоток виявлення специфічних IgE антитіл до indoor алергенів у різних вікових групах пацієнтів з ускладненим алергологічним анамнезом в Південному регіоні України

Групи алергенів	Алерген		Вікові когорти								
			1-5	5-10	10-15	15-20	20-25	25-30	31-35	35-40	>40
			%±m n								
Артоподи	d1	Dermatophagoides pteronyssinus	11,6±1,5 474	29,1±2,2 416	36,9±3,6 176	34,1±4,2 126	28,5±3,7 151	30,5±3,5 174	23,7±3,3 169	23,7±3,9 118	18,0±2,0 389
	d2	Dermatophagoides farinae	8,9±1,3 474	26,7±2,2 416	37,5±3,7 176	25,4±3,9 126	19,2±3,2 151	24,7±3,3 174	16,6±2,9 169	17,8±3,5 118	12,9±1,7 389
	d70	Acarus siro	16,4±2,9 165	27,3±3,4 172	26,5±4,5 98	29,3±5,0 82	32,4±4,5 108	45,0±4,2 140	35,4±4,2 130	37,5±5,2 88	31,0±2,7 287
	i6	Tapran	1,8±1,0 165	7,0±1,9 172	5,1±2,2 98	7,3±2,9 82	6,5±2,4 108	7,9±2,3 140	9,2±2,5 130	6,8±2,7 88	9,1±1,7 287
Пісенні гриби	m1	Penicillium notatum	3,4±0,8 474	3,4±0,9 416	7,4±2,0 176	1,6±1,1 126	2,7±1,3 151	2,3±1,1 174	2,4±1,2 169	3,4±1,7 118	5,1±1,1 389
	m2	Cladosporium herbarum	18,4±1,8 474	22,1±2,0 416	23,9±3,2 176	17,5±3,4 126	10,6±2,5 151	17,8±2,9 174	13,6±2,6 169	14,4±3,2 118	15,7±1,8 389
	m3	Aspergillus fumigatus	8,4±1,3 474	8,7±1,4 416	8,0±2,0 176	8,7±2,5 126	6,0±1,9 151	7,5±2,0 174	5,3±1,7 169	5,1±2,0 118	8,2±1,4 389
	m6	Alternaria alternate	36,7±2,2 474	48,8±2,5 416	40,9±3,7 176	35,7±4,3 126	27,8±3,7 151	24,7±3,3 174	23,4±3,3 169	21,2±3,8 118	22,9±2,1 389
Епітелій тварин	e1	Епітелій kota	12,0±1,5 474	22,4±2,0 416	26,1±3,3 176	22,2±3,7 126	18,5±3,2 151	16,1±2,8 174	15,4±2,8 169	8,5±2,6 118	5,7±2,1 389
	e3	Епітелій коня	8,2±1,3 474	9,6±1,5 416	11,9±2,4 176	7,1±2,3 126	7,3±2,1 151	5,2±1,7 174	5,3±1,7 169	7,6±2,4 118	2,1±0,7 389
	e5	Епітелій собаки	13,5±1,6 474	16,8±1,8 416	19,3±2,3 176	14,3±3,1 126	7,3±2,1 151	10,3±2,3 174	4,7±1,6 169	8,5±2,6 118	7,5±1,3 389
	e6	Епітелій морської свинки	0,2±0,2 474	0,7±0,4 416	0,6±0,6 176	2,4±1,4 126	1,3±0,9 151	0,6±0,6 174	2,4±1,2 169	3,4±1,7 118	0,5±0,4 389
	e82	Епітелій кролика	0,6±0,4 474	1,0±0,5 416	1,1±0,8 176	2,4±1,4 126	0,7±0,7 151	3,5±1,4 174	2,4±1,2 169	4,2±1,9 118	1,5±0,6 389
	e84	Епітелій золотистого хом'яка	9,5±1,4 474	8,7±1,4 416	7,4±2,0 176	6,4±2,0 126	6,6±2,0 151	3,5±1,4 174	2,4±1,2 169	4,2±1,9 118	1,5±0,6 389
	e87	Епітелій щура	32,3±4,9 93	34,0±5,0 91	33,3±7,0 45	13,8±6,4 29	23,1±6,8 39	12,2±5,1 41	8,3±4,6 36	12,9±6,0 31	11,6±3,3 95
	e88	Епітелій миші	19,4±4,1 93	28,6±4,7 91	17,8±5,7 45	17,2±7,0 29	23,1±6,8 39	2,4±2,4 41	8,3±4,6 36	3,2±3,2 31	7,4±2,7 95
	ex8	Суміш пір'я папуг	1,1±1,1 93	3,3±1,9 91	2,2±2,2 45	3,5±3,4 29	0,0±0,0 39	2,4±2,4 41	8,3±4,6 36	3,2±3,2 31	5,3±2,3 95

Таким чином, можна зробити наступні узагальнення:

1) Найбільший відсоток позитивних реакцій серед усіх обстежених пацієнтів реєструвався до амброзії полинолисткої короткої ($35,7 \pm 1,7\%$), амброзії полинолисткої ($32,8 \pm 1,1\%$), плісняви *Alternaria alternate* ($33,3 \pm 1,0\%$), кліщів *Acarus siro* ($30,6 \pm 1,3\%$), що було достовірно вище, ніж до усіх інших респіраторних алергенів ($p < 0,001$).

2) Показники виявлення IgE антитіл до алергенів основних рослин пізнього цвітіння (амброзії полинолисткої та амброзії полинолисткої короткої) у пацієнтів Південного регіону України складалі $32,8 \pm 1,1\%$ та $35,7 \pm 1,7\%$, відповідно ($84,2 \pm 2,1\%$ з них одночасно реагували на обидва види амброзії), та були достовірно вищими, ніж показники IgE антитіл до: а) всіх інших респіраторних алергенів ($p < 0,001$); б) всіх рослин раннього та пізнього цвітіння ($p < 0,05$). При детальному вивченні проценту виявлення антитіл до амброзії полинолисткої звичайної та короткої простежувалась тенденція до зростання рівня позитивності, пік якого припадав на 25-35 років.

3) Позитивні реакції на антигени рослин раннього цвітіння відповідали аналогічним даним в країнах Європи. Найвищі показники реєструвалися до кульбаби та культивованого жита – $21,4 \pm 1,8\%$ і $16,3 \pm 0,8\%$ (та $38,4 \pm 1,6\%$ в структурі позитивності до рослинних алергенів) відповідно. В структурі позитивності до рослинних алергенів, що спричиняли алергічні реакції, найвищий відсоток займали амброзія різних видів (w_1 – $72,5 \pm 1,6\%$, w_2 – $69,1 \pm 2,3\%$), кульбаба ($64,5 \pm 3,7\%$) та полин гіркий ($55,4 \pm 3,8$).

4) Серед пацієнтів, що сенсibilізовані до алергенів рослинного походження, 46% були позитивними по відношенню як до алергенів рослин раннього, так і пізнього цвітіння.

5) Перший приріст антитіл до *Alternaria alternata* був зареєстрований у вікових групах 1-5 та 5-10 років ($36,7\% \pm 2,2\%$ до $48,8\% \pm 2,5\%$ відповідно, $p < 0,05$), а потім поступово зменшувалися до вікової групи 20-25 і залишалися на тому ж рівні протягом життя.

6) З віком поступово зменшувалися рівні антитіл до кліщів домашнього пилю та епітелію kota, в той самий час як відсоток антитіл до мучного кліща навпаки збільшувався та досягав найвищого значення у віці 25-30 років ($45,0\% \pm 4,2\%$).

7) Вперше встановлено, що в Південному регіоні України антитіла до епітелію миші та щурів реєструвалися з раннього віку на високих рівнях: $22,7 \pm 2,3\%$ та $32,7 \pm 2,5\%$ відповідно.

8) На підставі проведених досліджень можуть бути запропоновані основні алергени-мішені для обстеження хворих різного віку з респіраторною алергією.

3.2. Профілі сенсibilізації до отрути комах та латексу

1270 пацієнтів, які проживають у Південному регіоні України (Одеська та Миколаївська області) з ускладненим алергологічним анамнезом були обстежені методом імуноблотінгу виробництва компанії Mediwiss (Німеччина) на наявність IgE антитіл до алергенів отрути жалючих комах – бджоли та оси, а також латексу. Позитивними вважали пацієнтів, у яких виявлялися IgE антитіла на рівні 0,35 МО/мл, що відповідало 1 класу реакції згідно міжнародній класифікації RAST. Результати представлені в табл. 3.6.

Таблиця 3.6

Відсоток виявлення специфічних IgE антитіл до отрути комах та латексу у пацієнтів з ускладненим алергологічним анамнезом в Південному регіоні України

Алерген		Кількість позитивних	Кількість обстежених	%±m
Назва	Код			
Латекс	k82	89	1270	$7,0 \pm 0,7$
Отрута комах				
Отрута бджоли	i1	107	1270	$8,4 \pm 0,8^*$
Отрута оси	i3	57	1270	$4,5 \pm 0,6$

Примітка:

1. * – $p < 0,001$

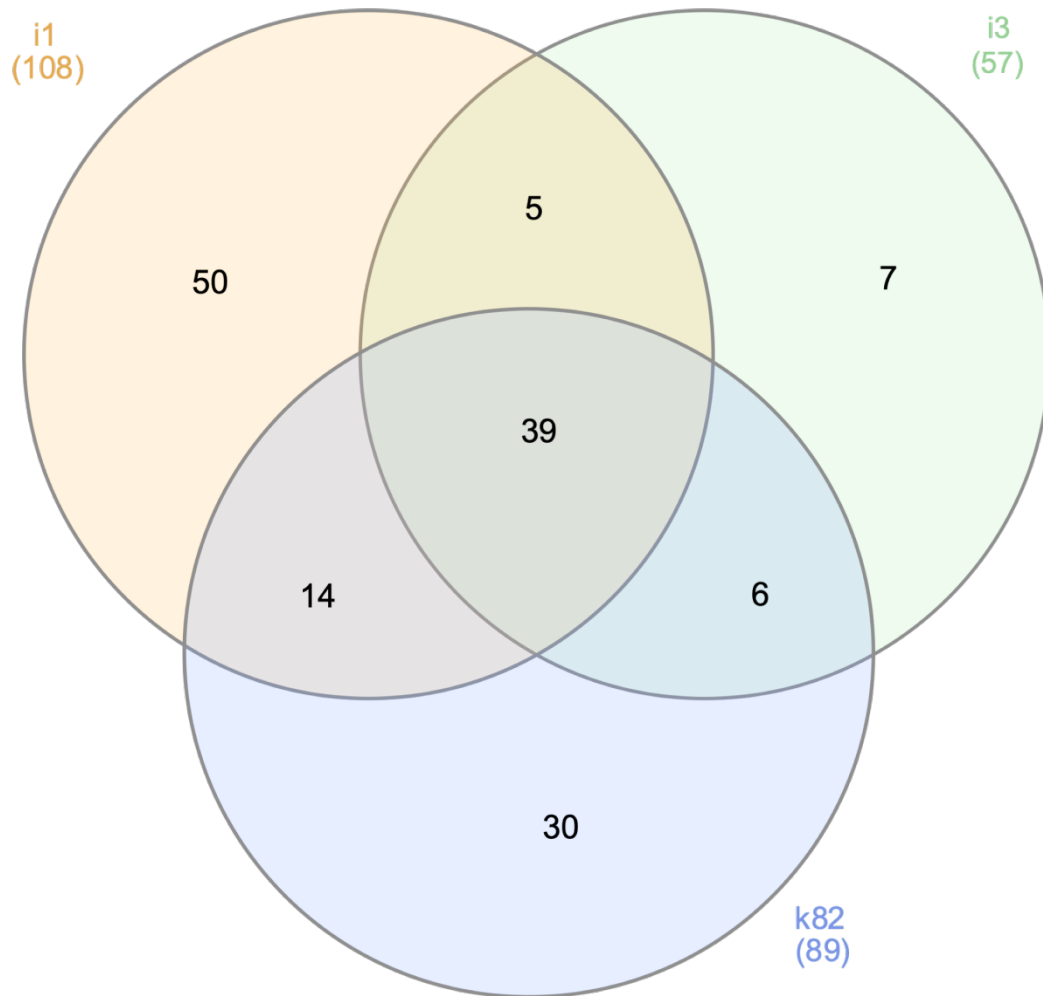


Рис. 3.10 Діаграма Венна, профіль сенсibilізації до отрути жалючих комах (i1 – бджола, i3 – оса) та латексу (k82) у 151 обстеженого пацієнта Південного регіону України

Детальний аналіз структури сенсibilізації до алергенів жалючих комах (рис. 3.10) – бджоли та ос, показав, що переважна більшість пацієнтів, що були сенсibilізовані до отрут комах (121 особа), мали антитіла до бджоли – $89,3 \pm 2,8\%$, проти $47,1 \pm 4,5\%$ до ос ($p < 0,001$), а $36,4 \pm 4,4\%$ пацієнтів мати антитіла до обох алергенів. Така кількість перехресних реакцій може бути обумовлена гомологічними протеїнами, які присутні в двох отрутах – гіалуронідазі (Aрі m 2 та Ves m 2, Ves v 2), діпептидилпептидазі та вітелогеніну (Aрі m 12 та Ves v 6), або антитілами до карбогідратних їх компонентів.

Дослідження динаміки вікових змін профілей сенсibilізації до отрут комах показав, що частота виявлення антитіл до отрути оси незначно коливалася впродовж всього життя від $1,2 \pm 4,5\%$ (1-5 років) до $8,0 \pm 2,9\%$ (35-40 років), в середньому $4,5 \pm 0,6\%$.

Антитіла до антигенів отрути бджоли з віком зростала. Так, частота виявлення антитіл достовірно зростала вже в групі 10-15 років у порівнянні з групою 1-5 років $6,1 \pm 2,4\%$ та $1,2 \pm 0,9\%$ відповідно, $p > 0,005$, після чого спостерігався повільний підйом рівня виявлення антитіл до $15,0 \pm 2,1\%$ у групі 40 років та старше.

Окремої уваги вимагає сенсibilізація до товарного латексу – матеріалу на основі молочного соку бразильської гевеї. Алергічні реакції на латекс були описані як при прямому контакті шкіри чи слизових оболонок з алергеном, так і при вдиханні алергену. Так, наприклад, медпрацівники можуть контактувати з алергеном обома способами: шкірний контакт при використанні латексних рукавичок чи іншого латекс-вмісного устаткування, а причиною респіраторної алергії на латекс є часточки присипки, необхідної для комфортного надягання рукавичок, до яких прикріплені молекули алергену. До групи ризику належать медичні працівники, пацієнти з великою кількістю оперативних втручань, а також працівники, які контактують з латексом (індустрія краси, прибиральники та гастрономія).

Велика кількість позитивних реакцій до латексу може бути обумовлена перехресними реакціями з алергенами інших груп. Так, наприклад, серед компонентів латексу є гомологічні молекули з молекулами плісневих грибів (енолаза та Mn-супероксиддисмутаза – Nev b 9 та Nev b 10 відповідно), алергенів рослинного походження (профілін та nsLTP – Nev b 8 та Nev b 12), а також карбогідратними компонентами. Тому 66,3% пацієнтів з антитілами до латексу реагують на отрути комах.

Сенсibilізація до латексу з віком не зазнає змін – близько 3% в перші 10 років життя та незначне підвищення до приблизно 8% в подальшому житті.

Таблиця 3.7

Відсоток виявлення специфічних IgE антитіл до отрут комах та латексу у різних вікових групах пацієнтів з ускладненим алергологічним анамнезом в Південному регіоні України

Група алергенів			Отрута комах		k82
Алерген			i1	i3	
			Отрута бджоли	Отрута оси	Латекс
Вікові когорти	1-5	%±m, % /n	1,2±0,9 165	1,8±1 165	3,6±1,5 165
	5-10		2,3±1,1 172	7±1,9 172	3,5±1,4 172
	10-15		4,1±2,0 98	5,1±2,2 98	7,1±2,6 98
	15-20		4,9±2,4 82	7,3±2,9 82	8,5±3,1 82
	20-25		4,6±2,0 108	6,5±2,4 108	6,5±2,4 108
	25-30		6,4±2,1 140	7,9±2,3 140	8,6±2,4 140
	31-35		3,8±1,7 130	9,2±2,5 130	8,5±2,4 130
	35-40		8±2,9 88	6,8±2,7 88	9,1±3,1 88
	>40		5,9±1,4 287	9,1±1,7 287	8,7±1,7 287

3.3. Профілі сенсibilізації до харчових алергенів

В останні десятиліття частота виявлення харчової алергії значно збільшується у всьому світі за рахунок впливу екологічних та соціально-економічних факторів, а профіль сенсibilізації у різних популяціях залежить від географічних, генетичних особливостей, а також харчових звичок населення [121].

Упродовж 2014-2018 рр. було обстежено 2402 пацієнта, які проживають у Південному регіоні України (Одеська та Миколаївська області) з ускладненим алергологічним анамнезом щодо харчової алергії були

обстежені на наявність IgE антитіл до наступних харчових алергенів: коров'яче молоко, казеїн, суміш сирів, білок курячого яйця, жовток курячого яйця, яловичина, рибна суміш, креветки, насіння кунжуту, какао, пшеничного борошна, ячмінного борошна, кукурудзяного борошна, соєвих бобів, моркви, картоплі, томату, селери, банану, цитрусової суміші, чорного перцю, полуниці, ківі, цибулі, арахісу, фундука, волоського горіха, мигдалю та фісташки. Дослідження проводилось методом імуноблотінгу (виробництво компанії Mediawiss (Німеччина).

Серед 2402 обстежених пацієнтів $37,5 \pm 1,0\%$ мали антитіла хоча б до одного алергену. Відсоток виявлення IgE антитіл до харчових алергенів у пацієнтів Південного регіону України та структура позитивності представлені в таблиці 3.8 та на рисунку 3.11.

Відсоток виявлення IgE антитіл до харчових алергенів у пацієнтів Південного регіону України був значно менше, ніж відсоток позитивних реакцій на респіраторні алергени ($77,2 \pm 0,9\%$, $p < 0,01$), що було відображено у попередньому підрозділі. Найбільший відсоток позитивності виявлявся до алергенів коров'ячого молока $13,7 \pm 0,7\%$, до білку яйця – $11,2 \pm 0,6\%$, міксту сирів – $10,4 \pm 0,8\%$ пшеничного та кукурудзяного борошна – $9,1 \pm 0,6\%$ та $8,7 \pm 0,7\%$ відповідно, при чому антитіла до алергенів коров'ячого молока реєструвалися достовірно частіше, ніж до усіх інших харчових алергенів ($p = 0,023$). Такий же розподіл алергенів за частотою зберігався також у структурі серопозитивності. Так, наприклад, антитіла до коров'ячого молока досягали рівня $35,7 \pm 1,6\%$, до білку яйця – $29,9 \pm 1,5\%$, міксту сирів – $27,1 \pm 1,9\%$ пшеничного та кукурудзяного борошна – $24,5 \pm 1,4\%$ та $22,5 \pm 1,8\%$ відповідно.

Таблиця 3.8

Відсоток виявлення IgE антитіл до харчових алергенів у пацієнтів
Південного регіону України

Алерген		Кількість позитивних	Кількість обстежених	% $\pm m$
Молоко коров'яче	f2	321	2402	13,36 $\pm$ 0,69*
Білок яйця	f1	269	2402	11,20 $\pm$ 0,64
Мікс сирів	fx400	154	1478	10,42 $\pm$ 0,79
Борошно пшеничне	f4	218	2402	9,08 $\pm$ 0,59
Борошно кукурудзяне	f8	128	1478	8,66 $\pm$ 0,73
Фундук	f17	175	2402	7,29 $\pm$ 0,53
Банан	f92	105	1478	7,10 $\pm$ 0,67
Арахіс	f13	165	2402	6,87 $\pm$ 0,52
Селера	f85	98	1478	6,63 $\pm$ 0,65
Казеїн	f78	93	1478	6,29 $\pm$ 0,63
Суміш цитрусових	fx10	92	1478	6,22 $\pm$ 0,63
Борошно рисове	f9	88	1478	5,95 $\pm$ 0,62
Морква	f31	137	2402	5,70 $\pm$ 0,47
Борошно ячмінне	f6	68	1478	4,60 $\pm$ 0,54
Картопля	f35	65	1478	4,40 $\pm$ 0,53
Рибна суміш	fx3	134	3326	4,03 $\pm$ 0,34
Томат	f25	57	1478	3,86 $\pm$ 0,50
Волоський горіх	f256	55	1478	3,72 $\pm$ 0,49
Фісташка	f203	53	1478	3,59 $\pm$ 0,48
Кунжут	f10	53	1478	3,59 $\pm$ 0,48
Ківі	f84	52	1478	3,52 $\pm$ 0,48
Жовток яйця	f75	52	1478	3,52 $\pm$ 0,48
Креветка	f24	43	1478	2,91 $\pm$ 0,44
Білок сої	f14pr	68	2402	2,83 $\pm$ 0,34
Яловичина	f27	40	1478	2,71 $\pm$ 0,42
Перець	f263	39	1478	2,64 $\pm$ 0,42
Цибуля	f48	36	1478	2,44 $\pm$ 0,40
Полуниця	f44	35	1478	2,37 $\pm$ 0,40
Какао	f93	31	1478	2,10 $\pm$ 0,37
Мигдаль	f20	26	1478	1,76 $\pm$ 0,34

*- $p = 0,023$

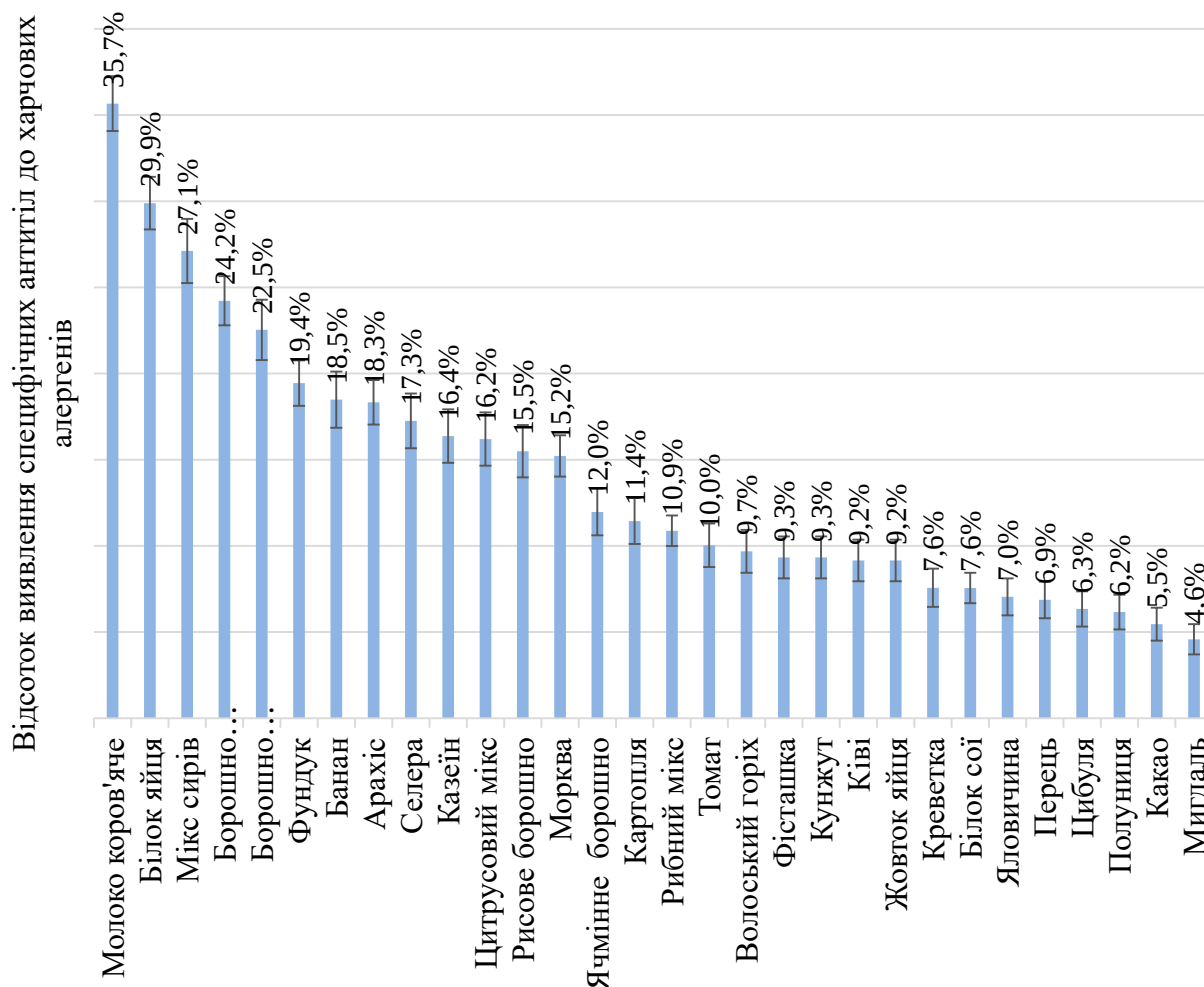
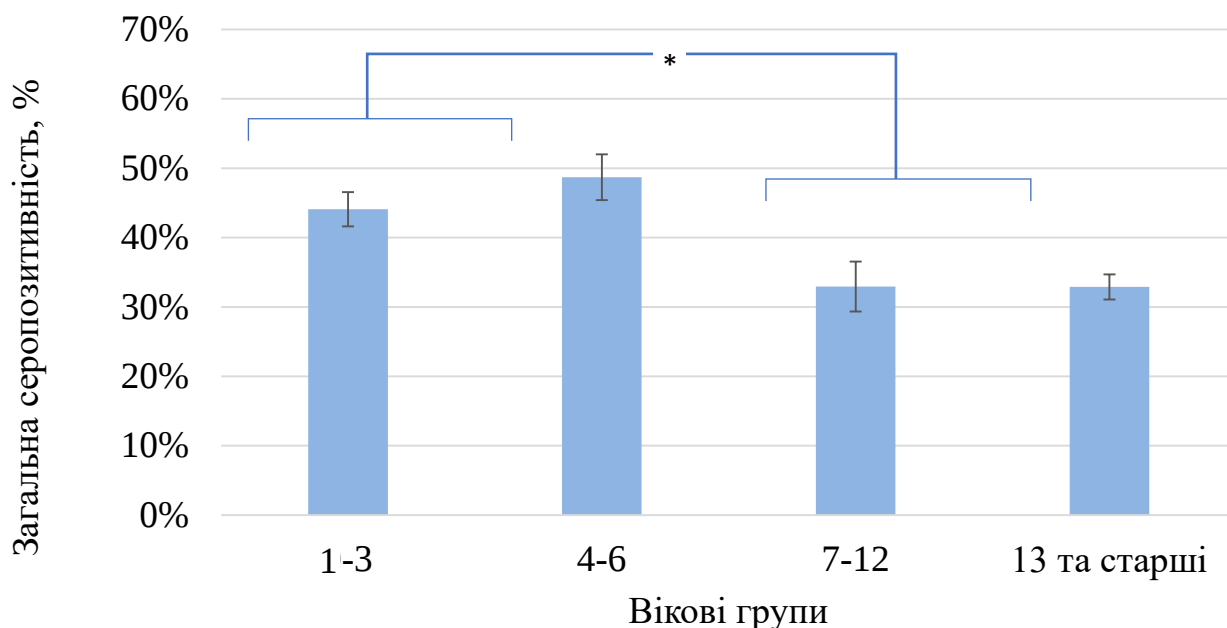


Рис. 3.11 - Структура позитивності до харчових алергенів у пацієнтів Південного регіону України

Усі пацієнти були поділені на 4 вікові групи: від 0 до 3 років, з 4 до 6, з 7 років до 12, та з 13 і більше, що, за нашою думкою, відповідно базовим змінам харчових режимів. Метою розподілу було виявлення відсотка загальної серопозитивності в цих групах, а також основних причинно-значущих алергенів у різному віці. Отримані результати представлені на рис. 3.11 та у табл. 3.8.

Аналіз загального відсотка серопозитивності до всіх харчових алергенів в різних вікових групах у пацієнтів Південного регіону України показав, що з 7 років достовірно ($p=0,002$) знижувалась кількість позитивно реагуючих пацієнтів (рис. 3.12). Але детальний аналіз характеру вікових змін

сенсibilізації до кожного з харчових алергенів дозволив нам розподілити всі результати на 3 групи (табл. 3.9, рис. 3.13).



Примітка: * – $p=0,002$

Рисунок 3.12 – Загальний процент серопозитивності в різних вікових групах у пацієнтів Південного регіону України

В першій групі, що була найбільшою, відмічалось достовірне підвищення серопозитивності до харчових алергенів у віці від 3 до 13 років і старше ($p<0,05$) (рисунок 3.13, група А, варіанти 1-6). До неї входили 18 алергенів – картопля, морква, томати, цибуля, перець, селера, полуниця, суміш цитрусових, ківі, борошно ячмінне, рисове та кукурудзяне, волоський горіхи, фундук, мигдаль, креветки, кунжут та соєві боби. Стосовно всіх вищезгаданих алергенів зберігалась ця тенденція, проте, динаміка зростання була неоднорідною, що наочно демонструється на рисунку 3.13 Вікові особливості серопозитивності в групі А розглянуто нижче.

В групі А1 (f24, f10, f6, f17, f256, f20, f44, f84, f14) відбувалось поступове підвищення частоти виявлення антитіл впродовж всього життя.

В групі А2 (f25, f31, fx10) частота виявлення антитіл значно відрізнялася між першими роками життя та періодом, починаючи зі шкільного віку (7 років та старші) ($p<0,05$). Варто зауважити, що у дітей від 4 до 6 років

антитіла виявлялися значно рідше, ніж у обстежених віком старше 13 років ($p < 0,05$).

В групі A3 (f35, f85, f263) після 3 років відбулося значне підвищення частоти виявлення антитіл, що залишилось таким же впродовж всього життя ($p < 0,05$).

В групі A4 (f9) у дітей перших трьох років життя антитіла виявлялися достовірно рідше, ніж у інших вікових групах ($p < 0,05$). У обстежених старше 13 років антитіла зустрічались значно частіше, ніж у дітей до 6 років ($p < 0,05$), а в період від 7 до 12 років частота не відрізнялася від такої у суміжних вікових групах.

В групі A5 (f8) у віці 3 та 6 років двічі відбулося достовірне підвищення частоти виявлення антитіл ($p < 0,01$, $p < 0,05$ відповідно), проте, починаючи з 13 років, частота виявлення антитіл незначно знизилась.

А групі A6 (f48) після 3 років відбулося достовірне підвищення частоти виявлення антитіл ($p < 0,05$) і трималося на одному рівні за виключенням незначного зниження в 7 – 12 років, яке не відрізнялось від перших трьох років життя.

В другу групу входило 4 алергени, до яких з віком реєструвалося достовірне (від $p < 0,001$ до $p < 0,05$) зниження серопозитивності, зокрема – яєчний білок, коров'яче молоко, казеїн та суміш сирів (рисунки 3.13, група В, варіанти 1-3).

У варіанті В1 рівні антитіл залишались незмінними до 6 років, але достовірно знизились після 7 років ($p < 0,01$) і залишались на такому рівні впродовж життя.

У групі В2 та В3 відмічалось поступове зростання рівня антитіл до 6 років, зі значним зниженням після 7 років у групі В2 ($p < 0,05$) та поступовим зниженням у групі В3. У обстежених після 13 років цей показник був достовірно нижчим ніж у дітей до 6 років у обох групах ($p < 0,01$).

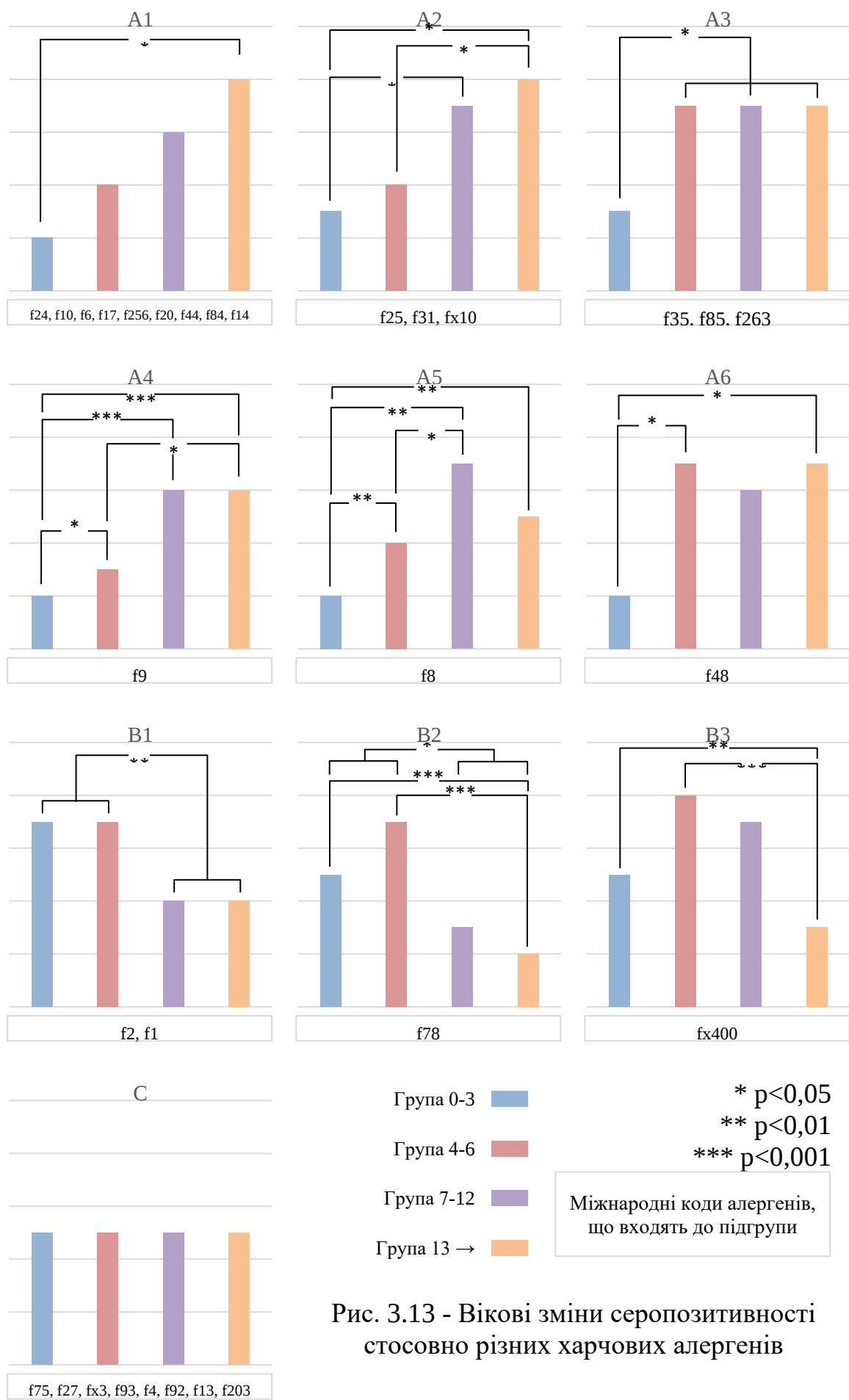


Рис. 3.13 - Вікові зміни серопозитивності стосовно різних харчових алергенів

Таблиця 3.9

Відсоток виявлення IgE антитіл до харчових алергенів у різних вікових групах пацієнтів Південного регіону України

Алергени			Вікові групи				Тип динаміки
			1-3, n=406	4-6, n=230	7-12, n=170	13..., n=672	
			%±m				
1	2	3	4	5	6	7	8
Алергени, що не містять CCD	f2	Молоко коров'яче	21,43±2,04	19,57±2,62	8,82±2,18	8,18±1,06	B1
	f1	Білок яйця	17,00±1,86	18,70±2,57	5,88±1,80	3,87±0,74	
	f78	Казеїн	8,62±1,39	10,87±2,05	4,71±1,62	3,72±0,73	B2
	fx400	Мікс сирів	12,81±1,66	16,52±2,45	10,00±2,30	6,99±0,98	B3
	f75	Жовток яйця	2,96±0,84	5,22±1,47	5,29±1,72	2,83±0,64	C
	f27	Яловичина	2,96±0,84	3,91±1,28	4,12±1,52	1,79±0,51	
	fx3	Рибний мікс	3,20±0,87	3,04±1,13	3,53±1,42	2,23±0,57	
CCD-вмісні алергени	f93	Какао	1,23±0,55	2,17±0,96	1,76±1,01	2,68±0,62	A1
	f4	Борошно пшеничне	8,62±1,39	11,74±2,12	10,59±2,36	9,38±1,12	
	f92	Банан	7,14±1,28	6,96±1,68	8,82±2,18	6,70±0,96	
	f13	Арахіс	5,91±1,17	7,39±1,73	5,29±1,72	6,10±0,92	
	f203	Фісташка	2,96±0,84	3,91±1,28	2,35±1,16	4,17±0,77	
	f24	Креветка	1,23±0,55	1,74±0,86	3,53±1,42	4,17±0,77	
	f10	Кунжут	1,23±0,55	3,48±1,21	2,35±1,16	5,36±0,87	
	f6	Борошно ячмінне	2,71±0,81	3,04±1,13	5,29±1,72	6,10±0,92	
	f17	Фундук	4,19±0,99	5,65±1,52	4,71±1,62	7,44±1,01	
	f256	Волоський горіх	1,97±0,69	3,48±1,21	4,12±1,52	4,76±0,82	
	f20	Мигдаль	0,49±0,35	1,30±0,75	1,76±1,01	2,68±0,62	
	f44	Полуниця	1,23±0,55	1,74±0,86	2,94±1,30	3,13±0,67	
	f84	Ківі	1,48±0,60	3,48±1,21	4,12±1,52	4,61±0,81	
	f14	Соеві боби	0,99±0,49	2,61±1,05	2,35±1,16	3,72±0,73	
	f25	Томат	0,74±0,43	2,17±0,96	2,94±1,30	6,55±0,95	A2
	f31	Морква	1,23±0,55	3,04±1,13	6,47±1,89	7,89±1,04	
	fx10	Цитрусовий мікс	2,22±0,73	4,35±1,34	8,82±2,18	8,63±1,08	A3
	f35	Картопля	1,23±0,55	3,91±1,28	4,12±1,52	6,55±0,95	
	f85	Селера	2,22±0,73	5,65±1,52	8,24±2,11	9,23±1,12	
	f263	Перець	0,25±0,25	3,04±1,13	2,35±1,16	4,02±0,76	A4
	f9	Борошно рисове	1,72±0,65	4,35±1,34	8,24±2,11	8,48±1,07	
	f8	Борошно кукурудзяне	2,71±0,81	7,39±1,73	14,12±2,67	11,31±1,22	A5
	f48	Цибуля	0,74±0,43	3,48±1,21	2,35±1,16	3,13±0,67	A6

До третьої групи належало 8 алергенів, рівні серопозитивності до яких суттєво не змінювались впродовж життя: яловичина, жовток яйця, рибна суміш, фісташка, арахіс, борошно пшеничне, банан, какао (рисунки 3.13, група C).

Аналіз світової і вітчизняної літератури показав, що дані стосовно основних причинно-значущих харчових алергенів, отримані нами на базі обстеження пацієнтів Південного регіону України, незважаючи на різноманітність використаних методів, в цілому співпадають. Алергія на коров'яче молоко одна з найчастіших харчових алергій на ранніх етапах життя з поширеністю у розвинених країнах в межах від 0,5% до 3% у віці 1 року. Алергія на білок коров'ячого молока відноситься до імуні-опосередкованих реакцій, які включають як IgE-опосередковану, так і не IgE-опосередковану і змішані алергічні реакції. У Гонконгу та Кореї алергія на коров'яче молоко виявлялася значно частіше ніж на інші харчові продукти. За даними Zeng et.al [2015] серед дітей Китаю частка позитивних реакцій становила 1,9% [100, 152, 204]. Найбільш частими харчовими алергенами, до яких визначалися позитивні реакції серед дітей Швейцарії в цілому були курячі яйця (23,7%), коров'яче молоко (20,1%), арахіс (14,0%), фундук (10,4%), пшениця (6,1%), риба (4,3%), ківі і соя (2,2% кожна). У ранньому дитячому віці коров'яче молоко, куряче яйце і пшениця були найбільш поширеними алергенами. На другому і третьому році життя перше місце займали харчові алергени – куряче яйце, коров'яче молоко та арахіс, тоді як у віці старше 3 років, арахіс був на першому місці, а потім яйця і риба [84].

При анкетуванні дітей у Сполучених Штатах поширеність алергії на яйця серед усіх дітей коливався від 0,6% до 0,8%, при чому 1% припадав на дітей від 0 до 2 років, а 0,5% серед дорослих [78].

За даними Гацької [2017], серед дітей та молоді Вінницької області визначалась сенсibiliзація до казеїну коров'ячого молока – 46,8%, до білка курячих яєць – 38,0%, до злаків (пшениця, овес) – 23,0% риби – 18,9%, до соєвих бобів – 18,5% [10].

При вивченні розповсюдженості ХА у Фінляндії найвищі показники реєструвались до риби, цитрусових, полуниці, томатів та яєць. Поширеність харчової алергії склала 19% у віці одного року, через три роки збільшилася до піку 27%, а згодом у шестирічному віці знизилася до 8% [111].

У всьому світі поширеність харчової алергії залежить від віку та частіше реєструється у дітей і підлітків та з віком має тенденцію до зниження. Наприклад, у Великобританії, де харчова алергія була підтверджена харчовою провокацією (oral food challenge), при проведенні епідеміологічних досліджень було показано, що поширеність ХА у віці 1 року складала 4%, у 3 роки 5 – 6 %, у віці 6 років 2,5% [189, 190, 191]. Подібні дослідження проводили у Данії, де поширеність харчової алергії у 18 місяців з народження складала 3,6% та 1,2% у віці 6 років [80].

Таким чином, завершуючи матеріали даних підрозділів можна зробити наступні узагальнення:

1) Серед пацієнтів з ускладненим алергологічним анамнезом харчової алергії у Південному регіоні України $37,5 \pm 1,0\%$ пацієнтів мали антитіла хоча б до одного алергену. У структурі серопозитивності найчастіше реєструвалися антитіла до коров'ячого молока у $35,7 \pm 1,6\%$ пацієнтів, ($p=0,01$). Наступними за частотою виявлення були антитіла до білку яйця – $29,9 \pm 1,5\%$, суміші сирів – $27,1 \pm 1,9\%$ пшеничного та кукурудзяного борошна – $24,5 \pm 1,4\%$ та $22,5 \pm 1,8\%$ відповідно.

2) Аналіз загального відсотка серопозитивності до всіх харчових алергенів в різних вікових групах у пацієнтів Південного регіону України показав, що з 7 років достовірно ($p=0,002$) знижувалась кількість позитивно реагуючих пацієнтів.

3) Детальний аналіз характеру вікових змін сенсibilізації до кожного з харчових алергенів дозволив розподілити всі алергени на 3 групи: в першій групі (картопля, морква, томати, цибуля, перець, селера, полуниця, суміш цитрусових, ківі, борошно ячмінне, рисове та кукурудзяне, волоський горіхи, фундук, мигдаль, креветки, кунжут та соєві боби) відмічалось достовірне підвищення серопозитивності у віці від 3 до 13 років і старше ($p<0,05$); в другій групі (яєчний білок, коров'яче молоко, казеїн та суміш сирів) з віком реєструвалось достовірне зниження серопозитивності ($p<0,05$); в третій групі (яловичина, жовток яйця, рибна суміш, фісташка, арахіс, борошно пшеничне,

банан, какао) рівні серопозитивності суттєво не змінювались впродовж життя.

Результати досліджень цього розділу наведено в публікаціях: [6, 7, 18, 20, 22, 28, 29,123].

РОЗДІЛ 4

ЕПІДЕМІОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ CCD-ПОЗИТИВНОСТІ У ПАЦІЄНТІВ З СЕЗОННИМ АЛЕРГІЧНИМ РИНИТОМ

З метою визначення взаємозв'язку між кількістю позитивних маркерів на блоті та CCD-позитивністю першим етапом був проаналізований відсоток виявлення різної кількості позитивних маркерів на одному блоті, тобто відсотка полісенсibilізованих пацієнтів. Було показано, що $13,4 \pm 0,73\%$ обстежених пацієнтів з ускладненим алергологічним анамнезом не мали позитивних реакцій на блотах. У $43,0 \pm 1,06\%$ пацієнтів виявлялись від одного до 4 позитивних маркерів на блоті, а $43,6 \pm 1,06\%$ пацієнтів мали 5 та більше позитивних маркерів (рис. 4.1).

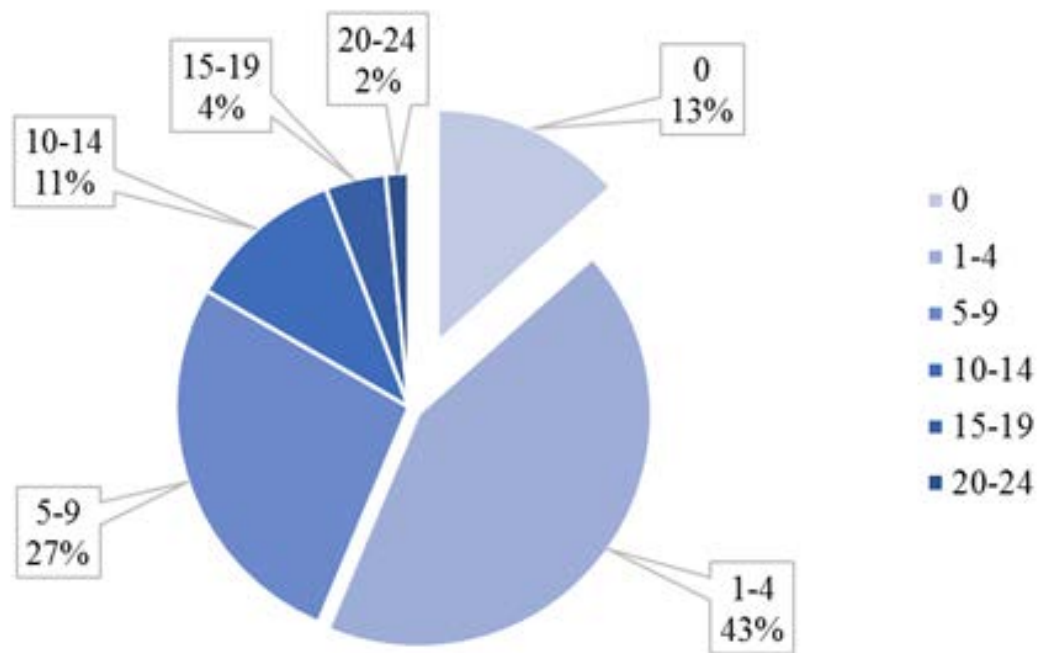


Рис 4.1 Аналіз кількості маркерів на блотах

Всі пацієнти були розподілені на вікові групи – від 1 до 18 років та 19 і старше, та був проведений порівняльний аналіз. Результати представлені на

рис 4.2. Між віковими групами не було достовірної різниці при аналізі кількості маркерів.

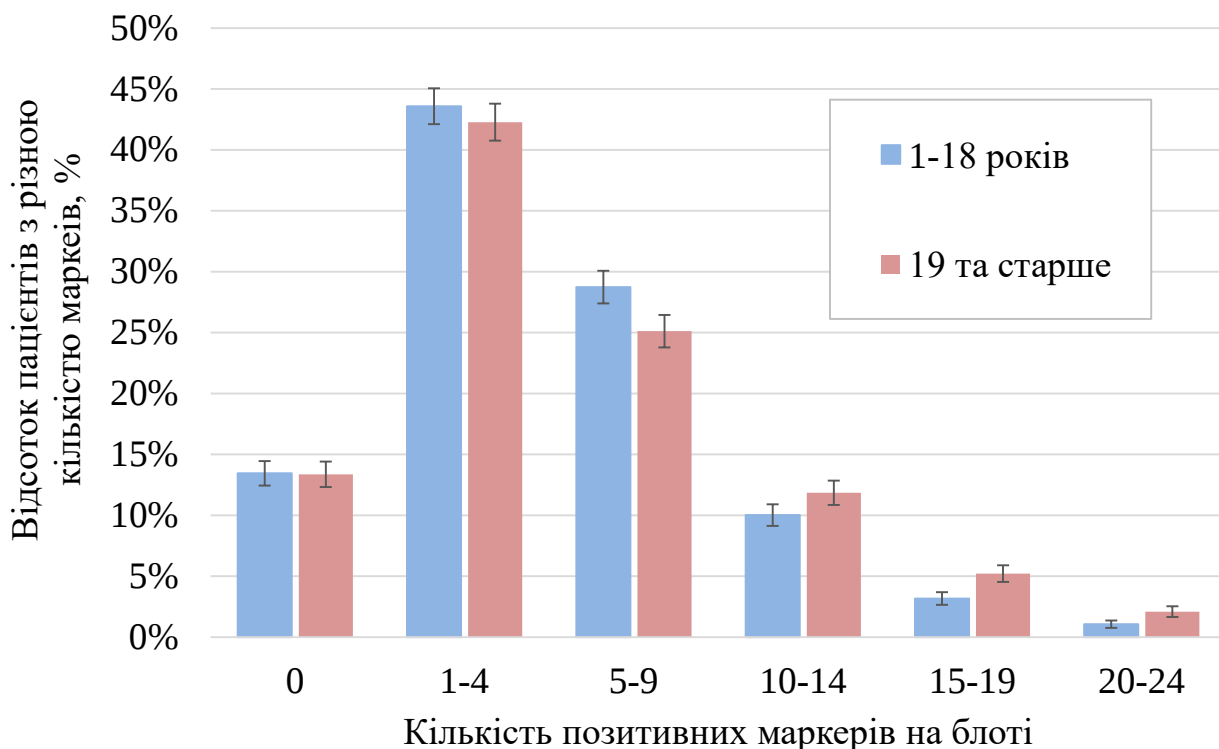


Рис 4.2 Аналіз кількості маркерів у вікових групах 1-18 та 19 і старше

Для визначення епідеміологічних аспектів CCD-позитивності 500 пацієнтів з встановленим діагнозом сезонного алергічного риніту були обстежені на наявність специфічних антитіл до респіраторних алергенів блотами AllergyScreen Panel 30 Resp LV виробництва компанії Mediwiss, Німеччина (до складу блоту входив CCD маркер, який складався з суміші трьох CCD-вмісних компонентів: бромелайну, аскорбат оксидази та пероксидази хрому). Встановлено, що серед 500 обстежених 418 ($83,6 \pm 1,7\%$) пацієнтів мали антитіла хоча б до одного з алергенів, представлених на блотах. Позитивними по відношенню до CCD-маркеру були 89 пацієнтів з 500 ($17,8 \pm 1,7\%$) (рис. 4.3), при чому у 88 пацієнтів реєструвалися також антитіла до різноманітних алергенів, і лише у одного пацієнта – антитіла тільки до CCD. Клас реакції до CCD складав від 1 до 6 згідно з міжнародною класифікацією RAST.

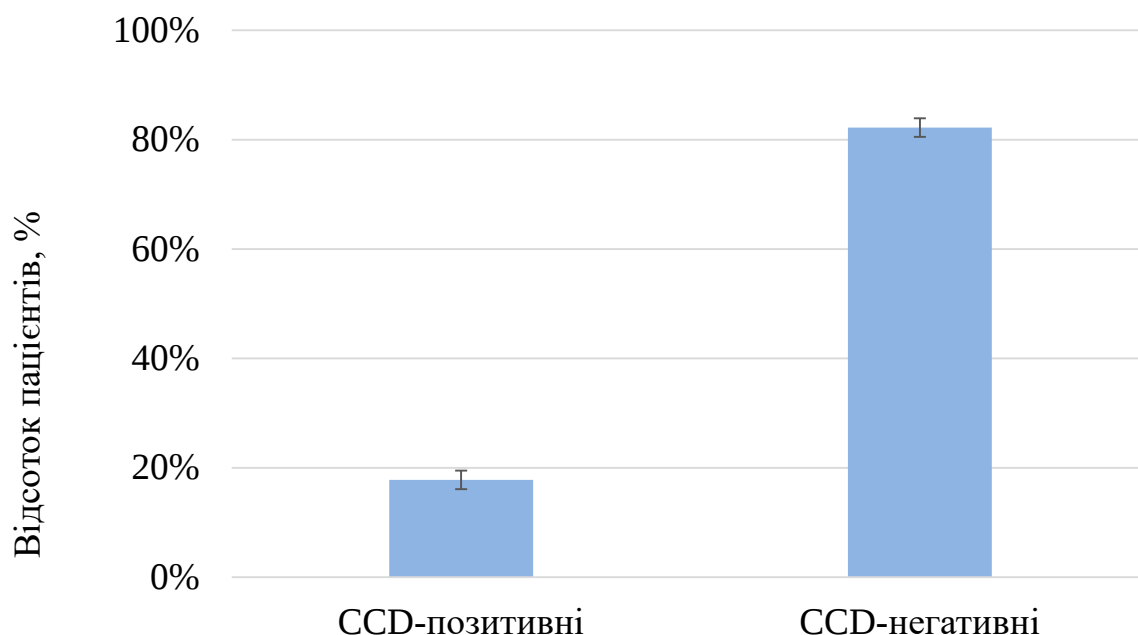
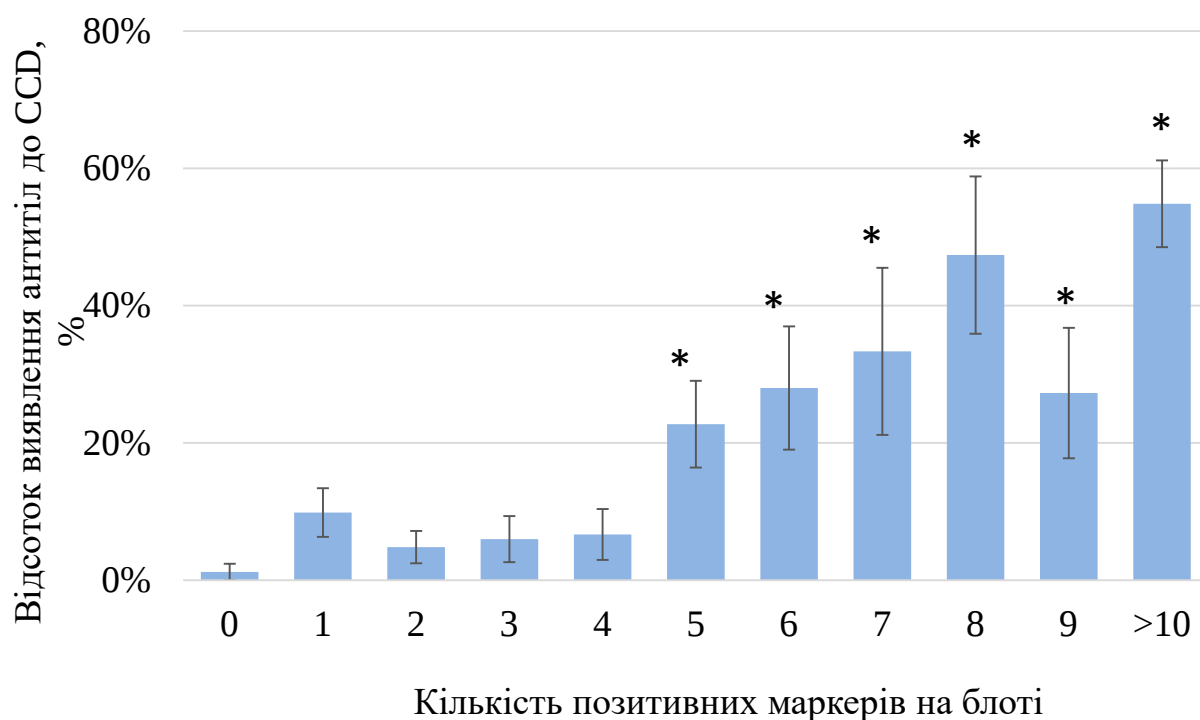


Рис. 4.3 Відсоток пацієнтів з позитивними реакціями на CCD-маркер

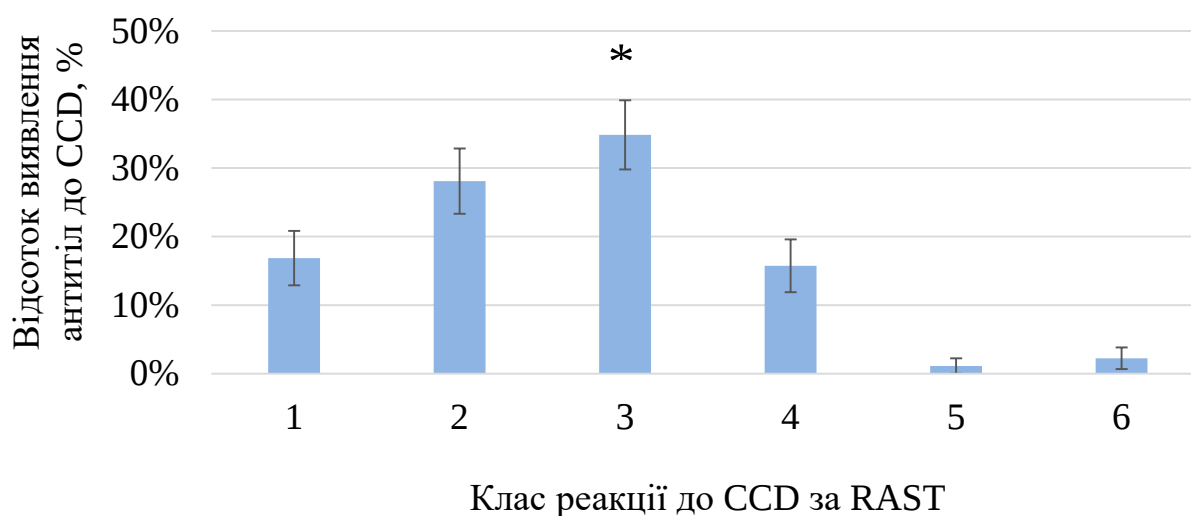
Існував кореляційний зв'язок ($r=0,88$) між кількістю позитивних реакцій на досліджувані алергени та відсотком пацієнтів, які реагували позитивно на CCD-маркер. Відсоток виявлення антитіл до CCD у пацієнтів з наявністю від одного до чотирьох маркерів на блоті або їх відсутності в середньому становив $5,7 \pm 3,1\%$ та не мав достовірних відмінностей в цих групах. Відсоток виявлення антитіл до CCD достовірно збільшувався у пацієнтів з 5 та більше маркерами на одному блоті ($p < 0,05$) і складав у пацієнтів з 5 маркерами від $22,7\% \pm 6,3\%$ а у пацієнтів з 10 і більше до $54,8\% \pm 0,1\%$ (рис. 4.4).



Примітка: -* $p < 0,05$

Рис. 4.4 Відсоток виявлення антитіл до CCD в залежності від кількості позитивних маркерів

Розподіл відсотку пацієнтів за класом реакції до CCD-маркеру був наступним: 1 клас – $16,9 \pm 4,0\%$; 2 клас – $28,1 \pm 4,8\%$; 3 клас – $34,8 \pm 5,1\%$; 4 клас – $15,7\% \pm 3,9\%$; 5 і 6 класи реєструвалися лише у незначній кількості пацієнтів (рис. 4.5).



Примітка: - * $p < 0,01$, крім групи 2

Рис. 4.5 Розподіл RAST-класів до CCD серед позитивних пацієнтів

Було сформовано дві групи пацієнтів для визначення наявності антитіл до трьох CCD маркерів: бромелайну, пероксидази хрону та аскорбат оксидази на лінійному CCD-блоті з роздільними CCD-ланцюгами, що був запропонований нами (деклараційний патент на корисну модель u 2017 10413): перша група - 34 пацієнта з підтвердженою наявністю антитіл до сумарного CCD-маркеру та різною кількістю специфічних позитивних алергенів на блоті; друга група - 38 пацієнтів з множинними реакціями на алергени (до 14-16 позитивних смужок на блоті, див. рис. 4.7), які були обстежені іншими тест-системами того ж виробника (AlleisaScreen Panel 30 Resp A, Panel 30 Mix A, Panel 30 Food IR), але на яких відсутній CCD-маркер.

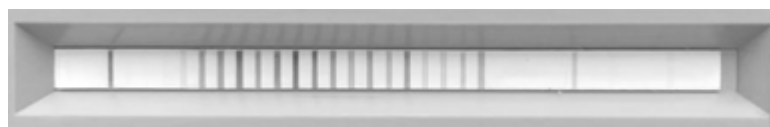


Рис. 4.6 Алергоблот з множинними реакціями на алергени

Вираженість реакції реєстрували за допомогою 4-х ступеневої шкали: +++, ++, + та (+). Інтенсивність забарвлення порівнювалась із інтенсивністю забарвлення внутрішнього контролю, який приймали за +++. Результати обстеження представлені в табл. 4.1 і 4.2.

Таблиця 4.1

Визначення антитіл до різних карбогідратних детермінант у пацієнтів Південного регіону України, які демонстрували позитивний результат до сумарного CCD-маркеру.

Тип CCD	Пероксидаза хрону (n=34)				Бромелайн (n=34)				Аскорбат Оксидаза (n=28)			
Інтенсивність	++ +	++	+	(+)	++ +	++	+	(+)	++ +	++	+	(+)
Кількість позитивних пацієнтів	13	9	6	1	1	4	3	6	1	5	4	6
абс./ %±m	38,2 ± 8,3	26,5 ± 7,6	26,5 ± 7,6	2,9 ± 2,9	2,9 ± 2,9	11,8 ± 5,5	8,8 ± 4,9	26,5 ± 7,6	3,6 ± 3,5	17,9 ± 7,2	14,3 ± 6,6	21,4 ± 7,8
Всього	29/85,3±6,1				14/41,2±8,4*				16/57,1±9,4**			

Примітка 1. * p<0,01

Примітка 2. ** p<0,05

При роздільному аналізі CCD-позитивних пацієнтів першої групи на лінійному CCD блоті було показано, що антитіла до пероксидази хрому реєструвалися достовірно вище ніж до бромелайну ($p<0,01$), та аскорбат оксидази ($p<0,05$). Щодо із 28 з 38 обстежених пацієнтів другої групи ($73,7\pm 7,1\%$), також демонстрували позитивні реакції до різних CCD-маркерів (таблиця 4.2).

Таблиця 4.2

Визначення антитіл до різних карбогідратних детермінант у пацієнтів Південного регіону України з полісенсibilізацією

Тип CCD	Пероксидаза хрону (n=28)				Бромелайн (n=28)				Аскорбат Оксидаза (n=28)			
Інтенсивність	++ +	++	+	(+)	++ +	++	+	(+)	++ +	++	+	(+)
Кількість позитив- них пацієнтів абс. / % %±m	13	11	3	0	1	2	3	5	0	5	10	1
	46, 4	39, 3	10, 7		3,6 ±	7,1 ±	10, 7	17, 9		17, 9	35, 7	3,6 ±
	±	±	±		±	±	±	±		±	±	±
	9,4	9,2	5,9		3,5	4,9	5,9	7,2		7,2	9,1	3,5
Всього	27/96,4±3,5				11/39,3±9,2*				16/57,1±9,4*			

Примітка 1. * $p<0,01$

Слід відзначити, що в групі пацієнтів з множинними реакціями на алергени відмічалась така ж закономірність як і у першій групі пацієнтів з підтвердженою наявністю антитіл до CCD і між групами не було достовірної різниці (рис. 4.8).

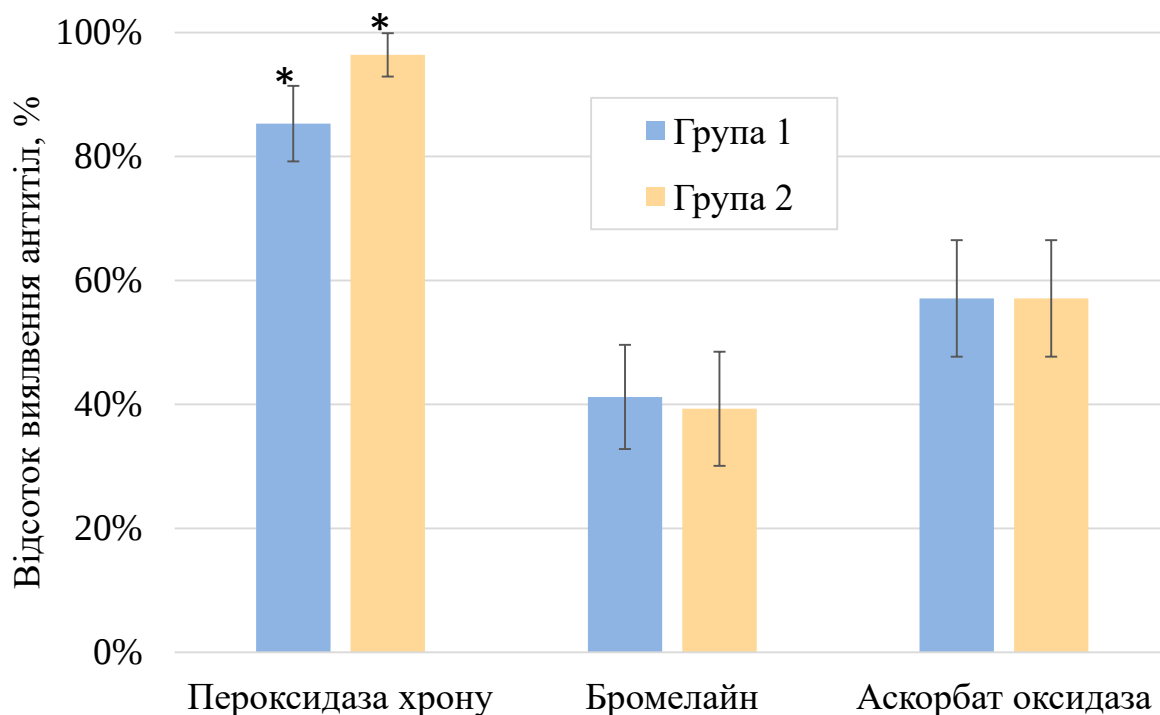


Рис. 4.7 Порівняння відсотку виявлення антитіл до окремих типів CCD в групі 1 та групі 2, $p < 0,01$

Таким чином, було встановлено, що майже 1/5 частина пацієнтів демонструють антитіла до перехресно реагуючих вуглеводних детермінант, причому відсоток CCD-позитивних пацієнтів, а також корелює з кількістю позитивних реакцій на алергени у пацієнтів в групах з 10 і більше маркерами та досягає 55%. Наявність антитіл до CCD може бути причиною хибно позитивних результатів до багатьох алергенів рослинного та інсектного походження. Існує компанія, яка пропонує комерційний CCD-блокатор, що містить суміш із декількох карбогідратних ланцюгів, але економічна доцільність його використання для пацієнтів, що мають сенсibilізацію лише до одного з видів CCD може бути сумнівною. Тобто, для оптимізації серологічної діагностики пацієнтів з алергійними захворюваннями було б раціональним визначати не тільки наявність антитіл до CCD, а й до карбогідратного ланцюга з метою адекватного блокування неспецифічних реакцій у таких пацієнтів. Актуальність теми та недостатній об'єм даних з цього питання роблять, на нашу думку, необхідним подальше продовження досліджень у цьому напрямку.

Завершуючи даний розділ можна сформулювати наступні висновки:

1. У $43,0 \pm 1,06\%$ пацієнтів визначалось від одного до 4 позитивних маркерів на блоті, а $43,6 \pm 1,06\%$ пацієнтів мали 5 та більше позитивних маркерів, при цьому не відмічалось різниці у вікових групах від 1 до 18 років та в групі 19 років та старше.
2. У $17,8 \pm 1,7\%$ пацієнтів з сезонним алергічним ринітом виявляються антитіла до перехресно реагуючих вуглеводних детермінант.
3. Визначено прямий кореляційний зв'язок ($r=0,88$) між кількістю позитивних реакцій до алергенів та наявністю CCD-маркеру.
4. Відсоток виявлення антитіл до CCD достовірно збільшується у пацієнтів з 5 та більше маркерами на одному блоті ($p<0,05$) і складає від $22,7\% \pm 6,3\%$ у пацієнтів з 5 маркерами до $54,8\% \pm 0,1\%$ у пацієнтів з 10 і більше маркерами.
5. В групі пацієнтів, обстежених на алергоблотах без CCD маркеру, але з множинними реакціями на алергени, 28 із 38 ($73,7 \pm 7,1\%$) пацієнтів також при додатковому обстеженні на лінійному CCD блоті демонстрували позитивні реакції до різних CCD ланцюгів.
6. При роздільному аналізі CCD-позитивних пацієнтів на лінійному CCD блоті встановлено, що антитіла до пероксидази хрому реєструвалися достовірно вище ніж до бромелайну ($p<0,01$) та аскорбат оксидази ($p<0,05$). Така ж закономірність відмічалась у пацієнтів з множинними реакціями на алергени.
7. Результати проведених досліджень свідчать про необхідність враховувати можливість неспецифічних реакцій, пов'язаних з перехресно реактивними вуглеводними детермінантами та додатково перевіряти пацієнтів на наявність антитіл до CCD, особливо у разі полісенсibiliзації.

Результати досліджень цього розділу наведено в публікаціях: [23, 24, 25]

РОЗДІЛ 5

ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ АНТИТІЛ ДО БОКОВИХ КАРБОГІДРАТНИХ ЛАНЦЮГІВ АЛЕРГЕНІВ (CCD) НА ПОПУЛЯЦІЙНИЙ ПРОФІЛЬ СЕНСИБІЛІЗАЦІ ПАЦІЄНТІВ У ПІВДЕННОМУ РЕГІОНІ УКРАЇНИ

Для вивчення впливу антитіл до CCD на профілі сенсibilізації у 500 пацієнтів з відомим CCD статусом (детальний опис у розділі 4), були розподілені на CCD-вмісні та такі, що не містили CCD. Серед пацієнтів, які мали позитивні реакції на CCD-вмісні алергени найвищий відсоток виявлення антитіл реєструвався до кульбаби ($26,0 \pm 2,0\%$), полину гіркого ($21,4 \pm 1,8\%$) та культивованого жита ($20,8 \pm 1,8\%$) (табл. 5.1). На жаль, на використаному для обстеження блоті були відсутні алергени амброзії, яка за нашими попередніми даними займала значне місце в структурі сенсibilізації населення (амброзія полинолиста – $72,5 \pm 1,6\%$, амброзія полинолиста коротка – $69,1 \pm 2,3\%$, розділ 3).

Таблиця 5.1

Відсоток виявлення IgE антитіл до CCD-вмісних алергенів у пацієнтів Південного регіону України

Походження	Алерген		Кількість позитивних/ n=500	%±m
	Назва	Код		
Рослинні	Кульбаба	w8	130	$26,0 \pm 1,96^*$
	Полин гіркий	w5	107	$21,4 \pm 1,83$
	Культивоване жито	g12	104	$20,8 \pm 1,82$
	Суміш трав раннього цвітіння	gx	88	$17,6 \pm 1,70$
	Береза	t3	78	$15,6 \pm 1,62$
	Вільха	t2	79	$15,8 \pm 1,63$
	Ліщина	t4	65	$13,0 \pm 1,50$
	Ромашка	w206	50	$10,0 \pm 1,34$

Продовження таблиці 5.1

Відсоток виявлення IgE антитіл до CCD-вмісних алергенів у пацієнтів Південного регіону України

Походження	Алерген		Кількість позитивних/ n=500	%±m
	Назва	Код		
Інсектні	Бджола	i1	57	11,4±1,42
	Оса	i3	35	7,0±1,14
	Тарган	i6	46	9,2±1,29
Латекс		k82	47	9,4±1,31

Примітка 1. * $p < 0,01$ (стосовно всіх алергенів, крім полину та культивованного жита)

Серед алергенів, що не містили CCD, найвищий відсоток виявлення антитіл у групі грибів реєструвався до *Alternaria alternata* (35,2±2,1%), в групі кліщів - до *Acarus siro* (31,0±2,1%), в групі алергенів тваринного походження – до антигенів пацюка (25,0±1,9%), при чому відсотки виявлення були достовірно вищими у своїх групах походження, $p < 0,01$ та $p < 0,05$ відповідно (табл. 5.2).

Таблиця 5.2

Відсоток виявлення IgE антитіл до алергенів, що не містять CCD у пацієнтів у Південному регіоні України

Походження	Алергени		Кількість позитивних х/ n=500	%±m
	Назва	Код		
Гриби	<i>Alternaria alternata</i>	m6	176	35,2±2,14*
	<i>Cladosporium herbarum</i>	m2	105	21,0±1,82
	<i>Aspergillus fumigatus</i>	m3	44	8,8±1,27
	<i>Penicillium notatum</i>	m1	29	5,8±1,05
Кліщі	<i>Acarus siro</i>	d70	155	31,0±2,07*
	<i>D. pteronyssinus</i>	d1	119	23,8±1,90
	<i>D. farinae</i>	d2	100	20,0±1,79
Епітелі й тварин	Пацюк	e87	125	25,0±1,94**
	Миша	e88	95	19,0±1,75
	Кіт	e1	85	17,0±1,68

Відсоток виявлення IgE антитіл до алергенів, що не містять CCD у пацієнтів у Південному регіоні України

Походження	Алерген		Кількість позитивних х/ n=500	%±m
	Назва	Код		
Епітелій тварин	Собака	e5	71	14,2±1,56
	Кінь	e3	52	10,4±1,37
	Хом'як	e84	37	7,4±1,17
	Суміш пір'я папуг	ex8	25	5,0±0,97
	Морська свинка	e6	17	3,4±0,81
	Кролик	e82	13	2,6±0,71

Примітка 1. * $p < 0,01$

Примітка 2. ** $p < 0,05$

При аналізі структури сенсibilізації на основі даних 418 серопозитивних пацієнтів встановлено 89 із 418 пацієнтів (21,2±2,0%), які мали антитіла до різноманітних алергенів, були позитивними по відношенню до CCD-маркеру, присутньому на блоті. У цій групі відсоток виявлення антитіл до CCD достовірно збільшувався у пацієнтів з 5 та більше маркерами на одному блоті ($p < 0,01$) і складав від 22,7±6,3% у пацієнтів з 5 маркерами до 54,8±0,1% у визначені 10 і більше маркерами [23].

Результати досліджень за рахунок власне яких алергенів збільшувалась кількість позитивних реакцій представлені в таблиці 5.3 та на рисунку 5.1, які наочно демонструють, що у CCD-позитивних пацієнтів достовірно ($p < 0,01$; $p < 0,05$) зростає кількість позитивних реакцій саме на алергени, у складі яких присутні бокові карбогідратні ланцюги, в той час як профіль сенсibilізації на алергени без бокових карбогідратних ланцюгів практично не відрізнявся від профілю CCD-негативних пацієнтів. Тобто, пацієнти з наявністю анти-CCD антитіл значно змінюють епідеміологічну картину сенсibilізації популяції за рахунок підвищення проценту позитивності до рослинних та інсектних алергенів, а також латексу.

Варто зауважити, що CCD-позитивність не тотожна полісенсibilізованості, так як більша частка полісенсibilізованих пацієнтів реєструвалася як раз серед CCD-негативних пацієнтів. З метою внутрішнього контролю проведено порівняння профілю сенсibilізації у полісенсibilізованих пацієнтів (5 та більше маркерів на блоті) по відношенню до профілю пацієнтів, у яких реєструвалося до 4 маркерів на блоті, як у групі CCD-негативних, так і у групі CCD-позитивних пацієнтів. Доцільність такого порівняння було зумовлене тим, що саме у групах з 5 маркерами на блоті і більше значно збільшується кількість позитивних пацієнтів по відношенню до CCD маркеру.

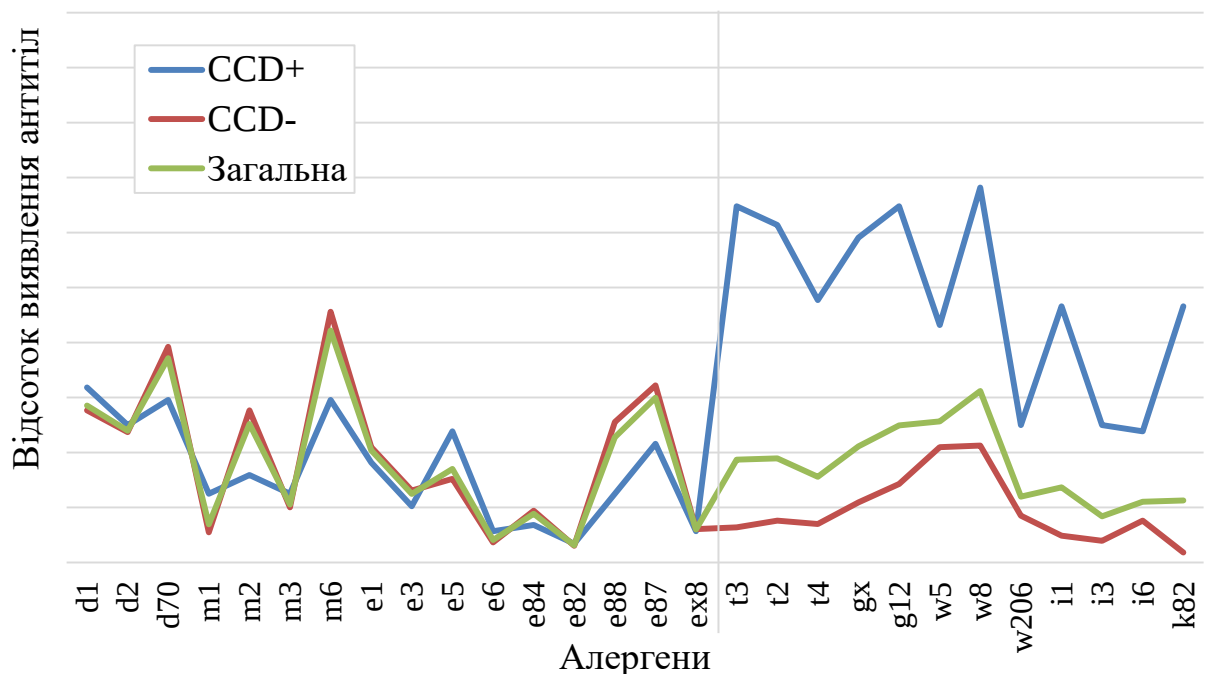


Рис. 5.1 Профілі сенсibilізації до різноманітних алергенів у групах CCD-позитивних (CCD+) та CCD-негативних (CCD-) пацієнтів у порівнянні з загальними даними

Для цього 417 пацієнтів, що були позитивними хоча б до одного алергену були розподілені на 4 групи з огляду на наявність чи відсутність антитіл до CCD, кількість позитивних маркерів на одному блоті у кожного пацієнта (1-4 або 5 і більше маркерів) та природи антигенів (алергени, що містять CCD, та ті, що не містять): група А – CCD+ пацієнти/алергени, що не

містять CCD; група В – CCD+ пацієнти/алергени, що містять CCD; група С – CCD- пацієнти/алергени, що не містять CCD; група D – CCD- пацієнти/алергени, що містять CCD (рис. 5.2).

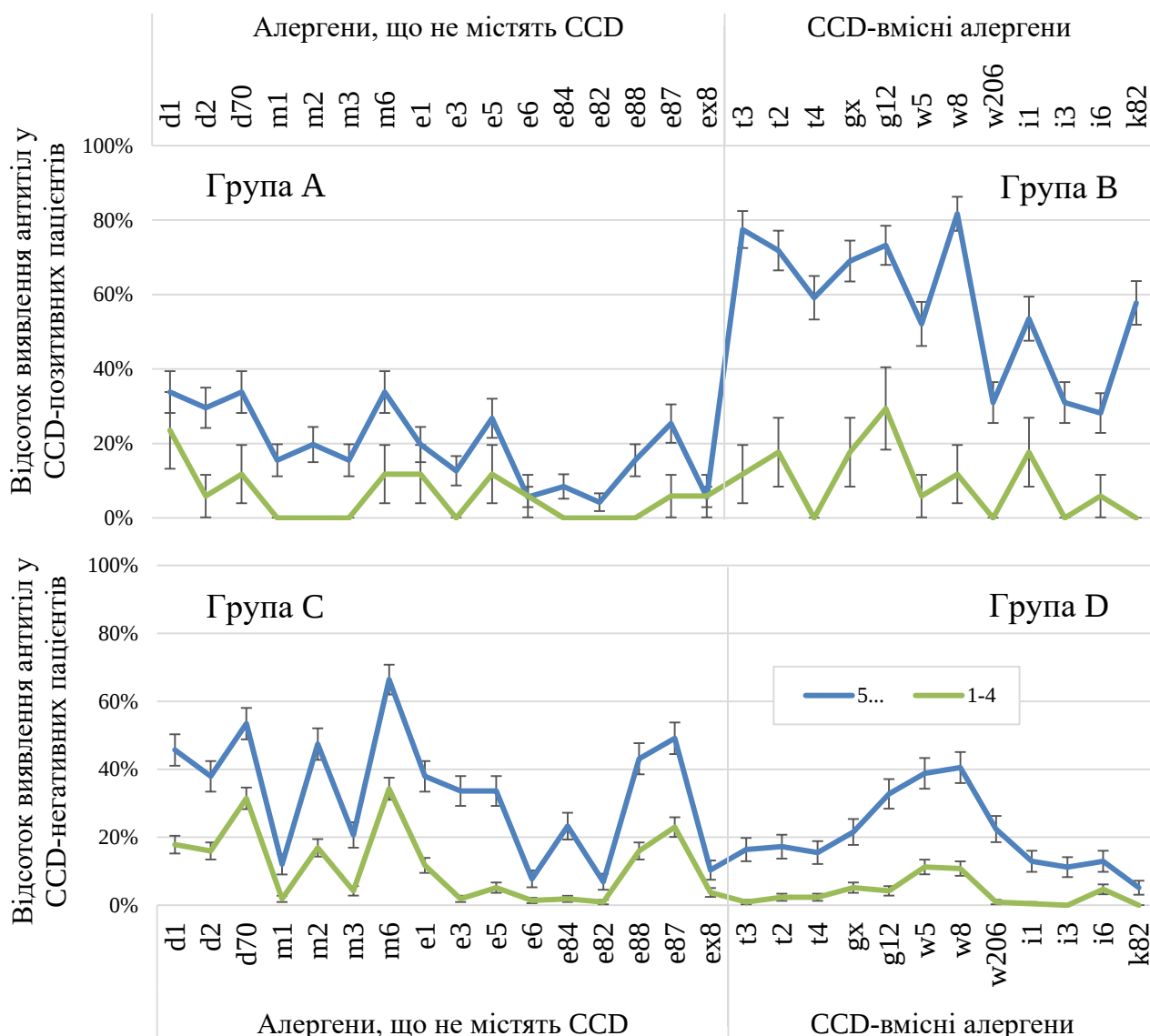


Рис. 5.2 Порівняння профілів сенсibilізації між групами пацієнтів з 5 маркерами і більше та групами пацієнтів до 4 маркерів на блоті у CCD-позитивних (CCD+) і CCD-негативних (CCD-)

При порівнянні відсотків виявлення антитіл у пацієнтів з 1-4 позитивними маркерами на блоті та у полісенсibilізованих пацієнтів (5 маркерів та більше) і обрахуванні різниці між ними у кожній групі встановлено, що рівень зростання виявлення антитіл у групах А та В становив в середньому $13,3\% \pm 1,9\%$ та $47,4\% \pm 4,5\%$, у групах С та D відповідно $21,3\% \pm 2,4\%$ та $17,0\% \pm 2,4\%$ (рисунок 5.3).

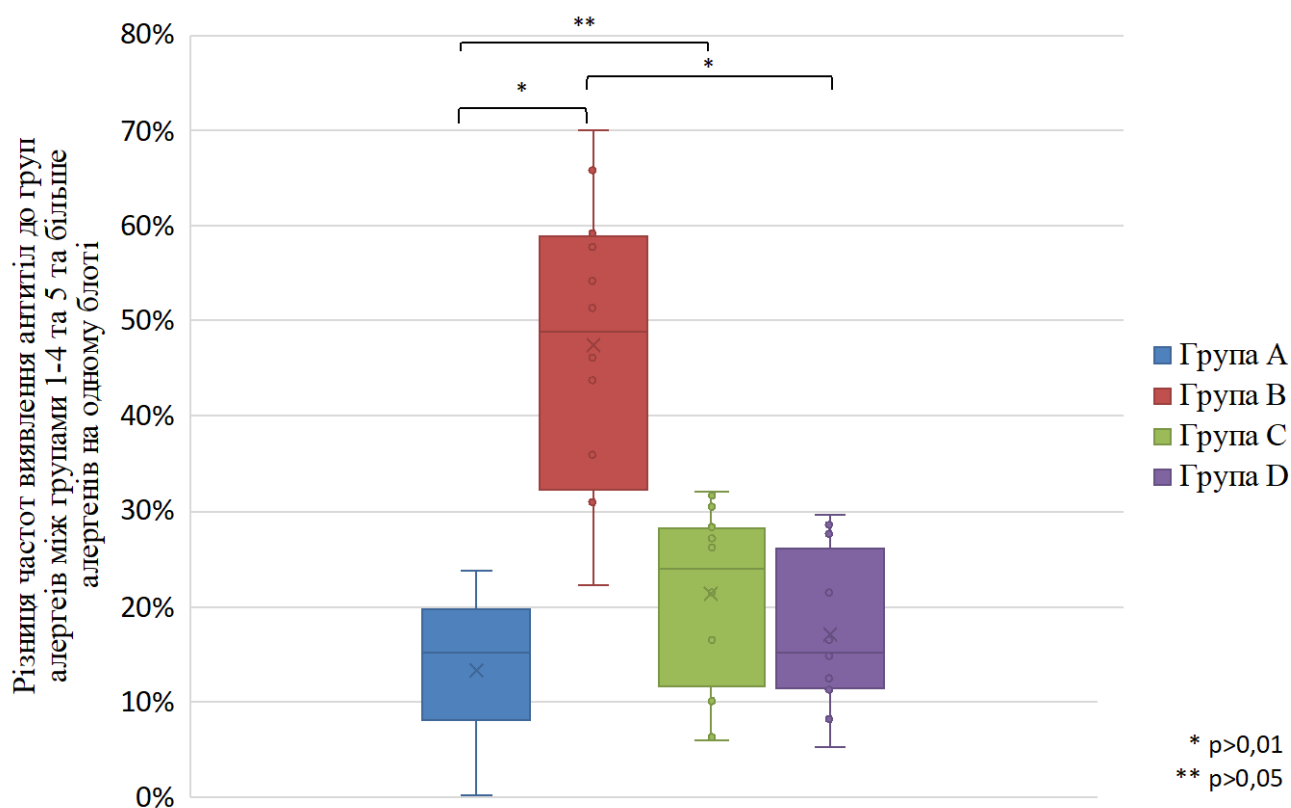


Рис. 5.3 Порівняння рівнів зростання частот виявлення антитіл у групах А – D

Зростання в групі В, було достовірно вище, у порівнянні з групами А та D ($p < 0,01$). Варто зауважити, що зростання відсотку виявлення антитіл до алергенів, які не мають в структурі CCD-ланцюгів, було достовірно вищим у пацієнтів без антитіл до бокових карбогідратних детермінант (група С), ніж у CCD-позитивних пацієнтів. Серед CCD-негативних пацієнтів зростання частоти виявлення антитіл не відрізнялося між CCD-вмісними алергенами та такими, що не містять CCD (групи С та D).

У полісенсibilізованих CCD-позитивних пацієнтів реєструвалося зростання відсотку позитивних реакцій в основному до CCD-вмісних алергенів, в той час як у CCD-негативних пацієнтів відмічалось рівномірне зростання відсотку позитивних реакцій до всіх алергенів.

Тобто, можна зробити припущення, що полісенсibilізація у пацієнтів з відсутністю антитіл до CCD могла бути зумовлена наявністю антитіл до білкових компонентів алергенів і була «істинною», в той час як у пацієнтів з наявністю антитіл до CCD полісенсibilізація залежала від перехресних

реакцій на неспецифічні бокові карбогідратні ланцюги рослинних та інсектних алергенів, а також латексу.

Зважаючи на вищевказане, проведена повторна перевірка 84 полісенсibilізованих пацієнтів з 10 та більше маркерами на блоті на наявність антитіл до 30 алергенів з попереднім блокуванням їх сироваток крові комерційним CCD-блокером виробництва компанії Mediwiss, Німеччина з метою усунення неспецифічних результатів, обумовлених наявністю антитіл до бокових карбогідратних ланцюгів. Порівняння отриманих даних представлено на рис. 5.4.

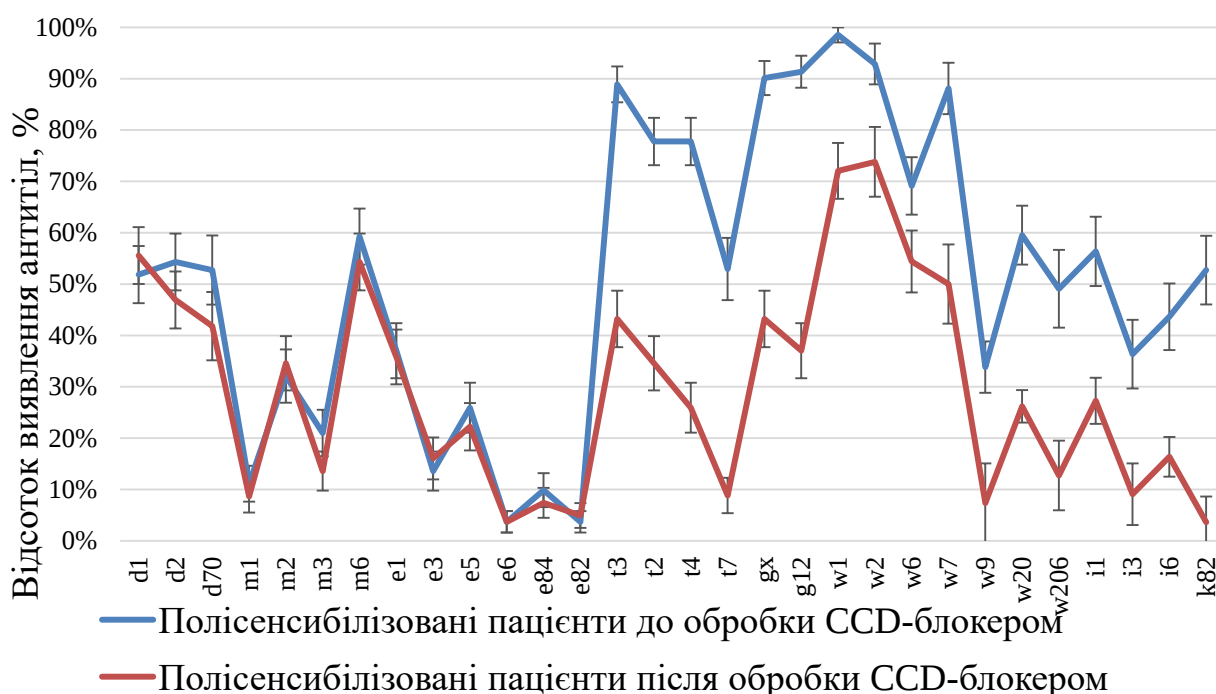


Рис. 5.4 Порівняння імунологічних профілів антитіл полісенсibilізованих пацієнтів до та після блокування їх сироваток крові CCD-блокером

Встановлено, що після блокування реєструвалось достовірне зниження частоти виявлення антитіл лише до CCD-вмісних алергенів ($p < 0,05$), що може свідчити про хибнопозитивні результати, отриманні при первинному обстеженні у частки полісенсibilізованих пацієнтів.

Таблиця 5.3

Профілі сенсibilізації до різноманітних алергенів у групах CCD-позитивних (CCD+) та CCD-негативних (CCD-) пацієнтів у порівнянні з загальними даними

Алерген	Кількість позитивних					
	Загальна, n=417		CCD+, n=88		CCD-, n=329	
	Абс.	%±m	Абс.	%±m	Абс.	%±m
1	2	3	4	5	6	7
d1	88	21,10±2,00	28	31,82±4,97	91	27,66±2,47
d2	100	23,98±2,09	22	25,00±4,62	78	23,71±2,34
d70	155	37,17±2,37	26	29,55±4,86	129	39,21±2,69
t3	78	18,71±1,91	57	64,77±5,09**	21	6,38±1,35
t2	79	18,94±1,92	54	61,36±5,19**	25	7,60±1,46
t4	65	15,59±1,78	42	47,73±5,32**	23	6,99±1,41
gx	88	21,10±2,00	52	59,09±5,24**	36	10,94±1,72
g12	104	24,94±2,12	57	64,77±5,09**	47	14,29±1,93
w5	107	25,66±2,14	38	43,18±5,28*	69	20,97±2,24
w8	130	31,18±2,27	60	68,18±4,97**	70	21,28±2,26
w206	50	11,99±1,59	22	25,00±4,62*	28	8,51±1,54
i1	57	13,67±1,68	41	46,59±5,32**	16	4,86±1,19
i3	35	8,39±1,36	22	25,00±4,62*	13	3,95±1,07
i6	46	11,03±1,53	21	23,86±4,54*	25	7,60±1,46
k82	47	11,27±1,55	41	46,59±5,32**	6	1,82±0,74
m1	29	6,95±1,25	11	12,50±3,53	18	5,47±1,25
m2	105	25,18±2,13	14	15,91±3,90	91	27,66±2,47
m3	44	10,55±1,50	11	12,50±3,53	33	10,03±1,66
m6	176	42,21±2,42	26	29,55±4,86	150	45,59±2,75
e1	85	20,38±1,97	16	18,18±4,11	69	20,97±2,24
e3	52	12,47±1,62	9	10,23±3,23	43	13,07±1,86
e5	71	17,03±1,84	21	23,86±4,54	50	15,20±1,98
e6	17	4,08±0,97	5	5,68±2,47	12	3,65±1,03
e84	37	8,87±1,39	6	6,82±2,69	31	9,42±1,61
e82	13	3,12±0,85	3	3,41±1,93	10	3,04±0,95
e88	95	22,78±2,05	11	12,50±3,53*	84	25,53±2,40
e87	125	29,98±2,24	19	21,59±4,39	106	32,22±2,58
ex8	25	6,00±1,16	5	5,68±2,47	20	6,08±1,32

Примітка 1. * p<0,05

Примітка 2. ** p<0,01

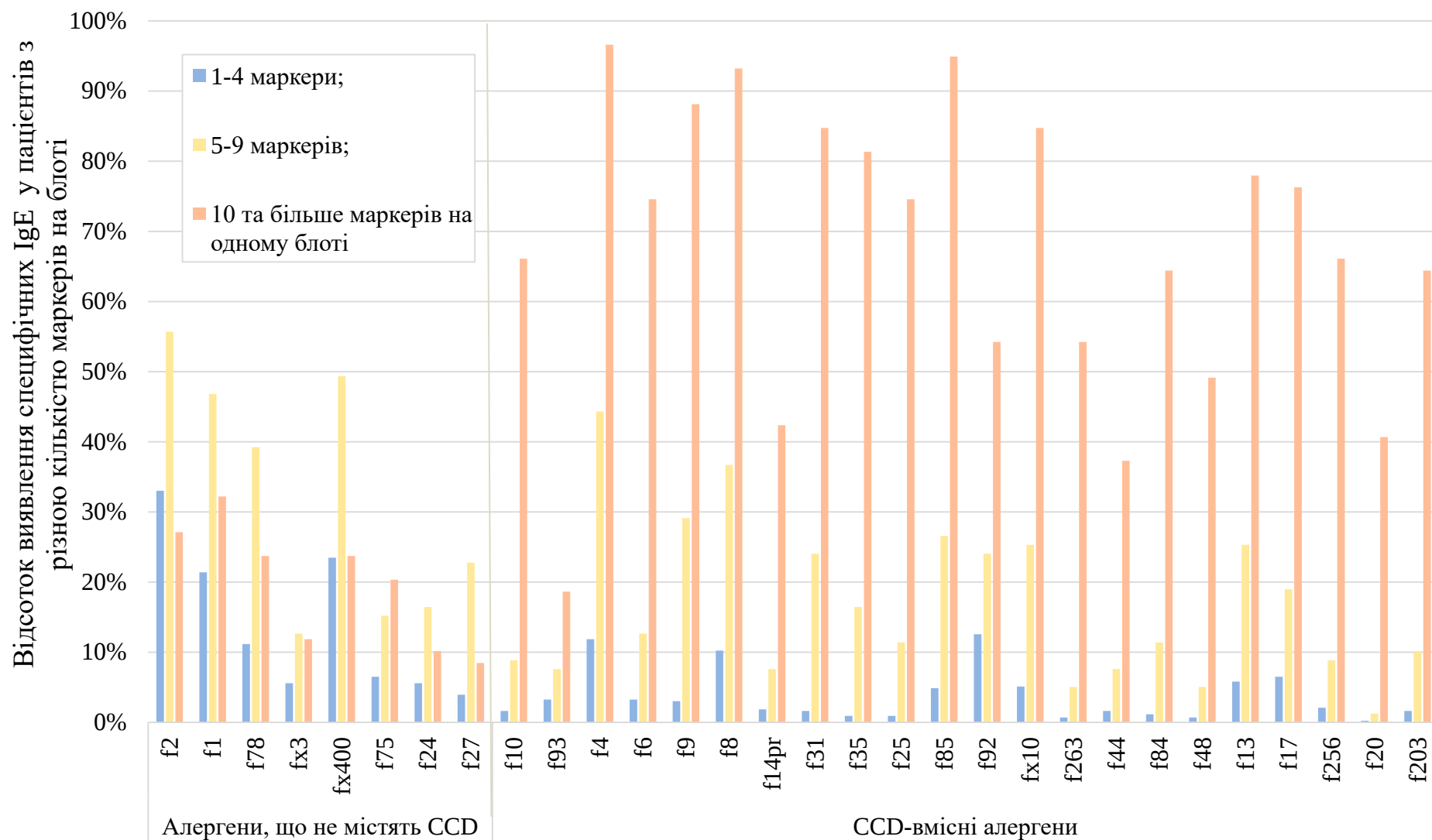


Рис. 5.5 Відсоток виявлення специфічних IgE до CCD – вмісних та алергенів, що не містять CCD у пацієнтів з різною кількістю маркерів на блоті

Вище було показано, що пацієнти з побутовою і пилковою алергією та наявністю анти-CCD антитіл значно змінюють епідеміологічну картину сенсibilізації популяції за рахунок підвищення проценту позитивності до рослинних та інсектних алергенів, а також латексу. Враховуючи, що велика кількість харчових алергенів має рослинне походження, ми припустили, що у відношенні серопозитивності до них буде зберігатися така ж закономірність. Між тим, нам не вдалося знайти літературних джерел щодо ролі антитіл до CCD при обстеженні пацієнтів на харчові алергени. Зважаючи на вищевказане, було проаналізовано профілі сенсibilізації пацієнтів з ускладненим алергологічним анамнезом щодо ХА в залежності від кількості позитивних маркерів на блоті. Було сформовано 3 групи, до яких увійшли пацієнти з 1-4, 5-9, 10 і більше позитивними маркерами на блоті відповідно. Аналіз проводився з метою з'ясування за рахунок власне яких алергенів збільшувалась кількість позитивних реакцій у полісенсibilізованих пацієнтів (рис. 5.5).

Рис. 5.5 наочно демонструє, що у групі пацієнтів з множинними позитивними реакціями на блоті (10 і більше) достовірно зростає відсоток виявлення антитіл саме на алергени, у складі яких присутні бокові карбогідратні ланцюги (за виключенням какао (f93), в той час як у групах з меншою кількістю позитивних реакцій сенсibilізація до харчових алергенів без бокових карбогідратних ланцюгів практично не відрізняється від профілю сенсibilізації до CCD-вмісних алергенів, тобто вони виявляються з такою ж частотою, а у ряді випадків навіть частіше, як, наприклад, антитіла до коров'ячого молока (f2), суміші сирів (fx 400) та яєчного білка (f1).

На рис. 5.6 відображені лінії тренду зростання кількості позитивних реакцій на CCD-вмісні алергени та до таких, що не містять CCD із збільшенням кількості позитивних маркерів на блоті (вісь абсцис). Лінія тренду позитивних реакцій на алергени, які не містять CCD розташовується паралельно осі абсцис, тобто їх кількість не збільшується із зростанням кількості позитивних маркерів на блоті, в той час як лінія тренду кількості

позитивних реакцій на CCD-вмісні алергени прогресивно зростає із зростанням кількості позитивних маркерів на блоті, що свідчить про можливість впливу антитіл до CCD на імунологічний профіль пацієнтів, а збільшення кількості позитивних маркерів на блоті – за рахунок саме CCD-вмісних алергенів.

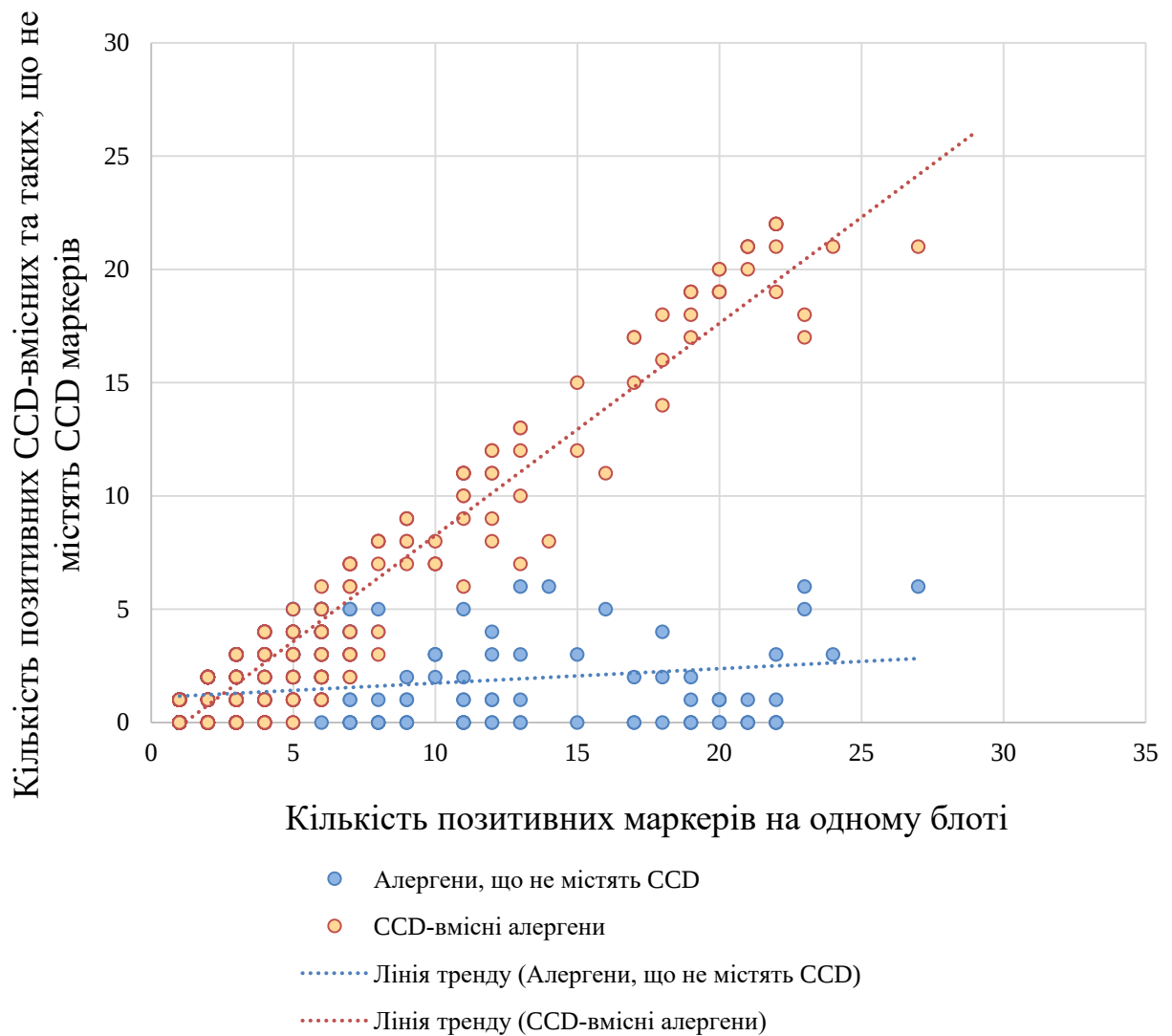


Рис. 5.6 Лінії тренду зростання кількості позитивних реакцій на CCD-вмісні алергени та до таких, що не містять CCD, із збільшенням кількості позитивних маркерів на блоті

Таким чином, завершуючи даний розділ можна сформулювати наступні висновки:

1. $21,1 \pm 2,0\%$ пацієнтів у пулі серопозитивних до різноманітних алергенів мали антитіла до CCD.

2. Пацієнти з наявністю анти-CCD антитіл значно змінювали епідеміологічну картину сенсibilізації популяції за рахунок підвищення проценту позитивності до рослинних та інсектних алергенів, а також латексу.

3. Блокування сироватки крові полісенсibilізованих пацієнтів CCD-блокeром достовірно знижувало частоту виявлення антитіл до CCD-вмісних алергенів.

4. Отримані дані свідчать про доцільність введення в рутинне лабораторне обстеження використання CCD-блокeра для усунення неспецифічних результатів, обумовлених наявністю антитіл до бокових карбогідратних ланцюгів, що потребує врахування при епідеміологічному аналізі сенсibilізації до алергенів та можливості розвитку неспецифічних реакцій.

5. Вперше проаналізовано вплив антитіл до CCD-вмісних харчових продуктів на епідеміологічні показники сенсibilізації до харчових алергенів. У полісенсibilізованих пацієнтів збільшення кількості позитивних маркерів на блоті відбувалося за рахунок саме CCD-вмісних харчових алергенів.

Результати досліджень цього розділу наведено в публікаціях: [23, 24, 25]

РОЗДІЛ 6

ЕФЕКТИВНІСТЬ ВИКОРИСТАННЯ CCD-БЛОКЕРІВ У ПАЦІЄНТІВ З ПОЛІСЕНСИБІЛІЗАЦІЄЮ

У зв'язку з впливом CCD на профілі сенсibilізації пацієнтів, для боротьби з неспецифічними реакціями на алергоблоті, було запропоновано використання CCD-блокєру.

З обстежених 2194 пацієнта у 1876 (85,4±0,8%) реєстрували позитивні результати хоча б до одного з алергенів. Незалежно від класу реакції провели наступний розподіл кількості позитивних маркерів: від 1 до 4 алергенів на блоті у 42,9±1,1% (943 пацієнт); від 5 до 9 – у 26,9±1,0% (592 пацієнт); 10 та більше маркерів – 16,8±0,8% (368 пацієнтів). Про розподіл кількості позитивних маркерів на блоті свідчать наступні показники: діапазон – 29; дисперсія – 22,79; середнє значення – 4 маркера (рис. 6.1)

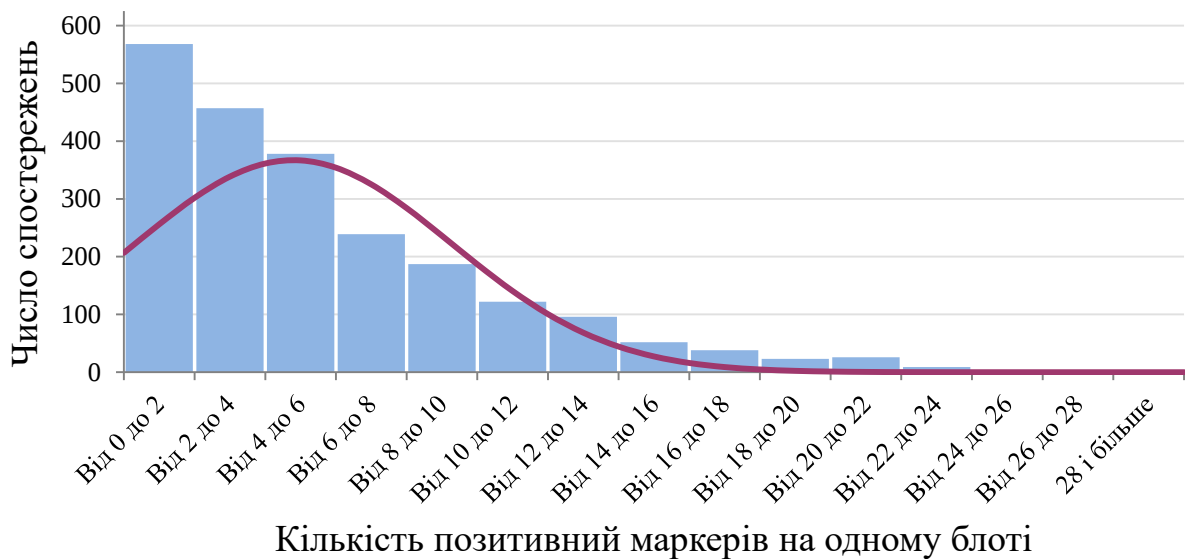


Рис. 6.1 - Розподіл кількості позитивних маркерів у обстежених пацієнтів

У 89 із 500 пацієнтів (17,8±1,7%), які були обстежені за допомогою блоту з CCD-маркером (Panel 30 Resp LV), реєструвалися антитіла до CCD, із них 34 пацієнта (38,2±5,2%) демонстрували результати з 10 та більше позитивними маркерами.

Група пацієнтів обстежених з використанням Panel 30 Resp LV була розділена на 2 групи. 89 осіб з наявністю антитіл до CCD (CCD+), та 411 осіб без антитіл до карбогідратних детермінант (CCD-). В першу чергу пацієнтів кожної групи було розподілено в залежності від кількості маркерів на блоті (з інтервалом в два маркери: 0-2, 2-4, 4-6 etc.) і оцінено характер розподілу даних. Результати порівняння представлені на рисунках 6.2-А та 6.2-В, а також у табл. 6.1.

Таблиця 6.1

Середнє значення кількості позитивних маркерів у пацієнтів з антитілами до CCD та без таких.

Групи пацієнтів	Показники		
	Середнє значення кількості позитивних маркерів	Стандартне відхилення	Дисперсія
CCD-	3,4±0,2	4,78	22,82
CCD+	8,3±0,5	3,33	11,09

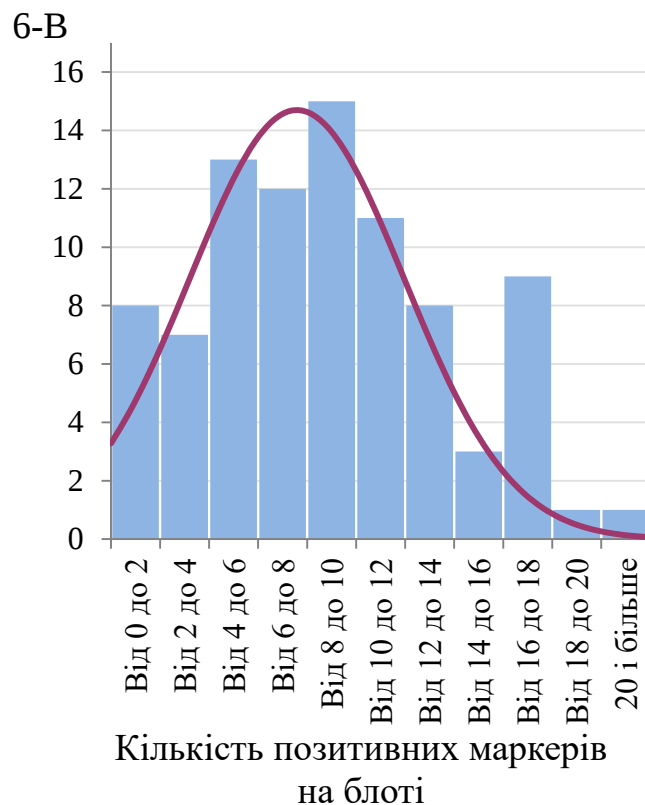
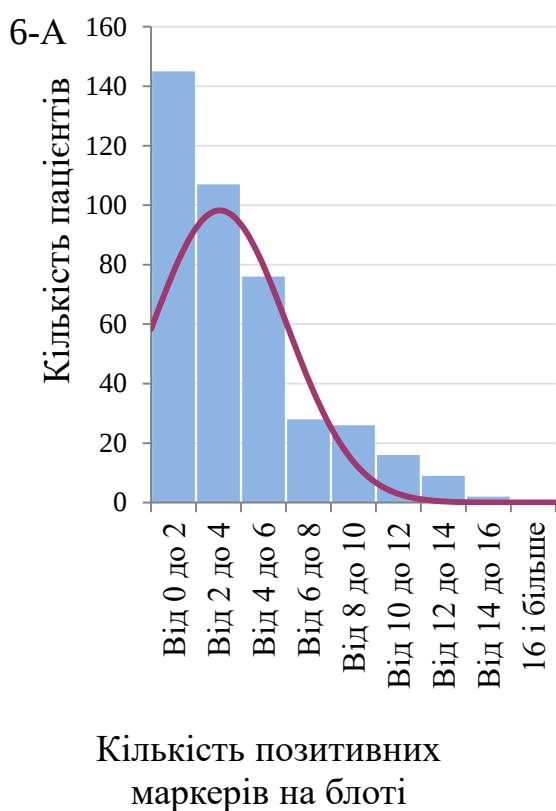


Рис. 6.2 Розподіл кількості позитивних маркерів у обстежених пацієнтів без наявності антитіл до CCD (А) та у пацієнтів з наявністю антитіл до CCD (В).

На підставі проведених досліджень встановлено вплив антитіл до CCD на кількість позитивних маркерів на блоті (критерій Манна-Уїтні, $p < 0,001$), оскільки у пацієнтів з наявністю антитіл до CCD частіше реєструвались більша кількість позитивних маркерів.

Раніше для групи пацієнтів, що були обстежені з використанням Panel 30 Resp LV, був встановлений кореляційний зв'язок ($r=0,88$) між кількістю позитивних реакцій на досліджувані алергени та відсотком пацієнтів, які реагували позитивно на CCD-маркер (розділ 4, рис. 4.2).

Зважаючи на те, що більш ніж половина пацієнтів з полісенсibiliзацією (10 та більше маркерів на одному блоті) мали антитіла до CCD, була проведена повторна перевірка полісенсibiliзованих пацієнтів на аналогічних блотах, але з попереднім блокуванням антитіл до CCD за допомогою CCD-блокатору виробництва компанії MediWiss Analytic GmdH (Німеччина). З цією метою були обстежені 84 пацієнти, як перевірені на наявність антитіл до CCD (37 пацієнтів: 29 CCD+, 8 CCD-), так і з невідомим CCD статусом (47 пацієнтів). Після блокування сироваток CCD-блокатором отримано наступні результати: А) на деяких блотах спостерігалось повне зникнення позитивних маркерів, що могло свідчити про відсутність антитіл до протеїнових епітопів, які представлені на блоті (рисунок 6.3 – А); В) майже незмінні результати до та після використання CCD-блокатору, що може вказувати на наявність сенсibiliзації лише до протеїнових епітопів (рис. 6.3 – В); С) часткове зникнення піків, що могло свідчити про наявність як антитіл до протеїнових так і до карбогідратних епітопів, або про високий титр антитіл до CCD, що перевищувало ємність буферу (рис. 6.3 – С). У частини пацієнтів після блокування CCD-блокатором збільшувались існуючі класи реакції або з'являлися нові маркери. В середньому реєструвалося збільшення класу на $0,8 \pm 0,4$, максимальне зафіксоване збільшення класу – 4,4. Згідно з коментарями виробника ці феномени можуть бути обумовлені властивістю блокатора очищати сироватку крові, що призводить до підвищення класу

реакцій. У деяких пацієнтів з'являлися поодинокі маркери із значенням 2 або 3 класу, що потребує додаткових досліджень у цьому напрямку.

З огляду на це, під час аналізу даних вважали позитивні реакції від 1 класу та вище, а також виключали пари значень, в яких після блокування з'являвся позитивний результат, незважаючи на те, що процедури маркер був негативним.

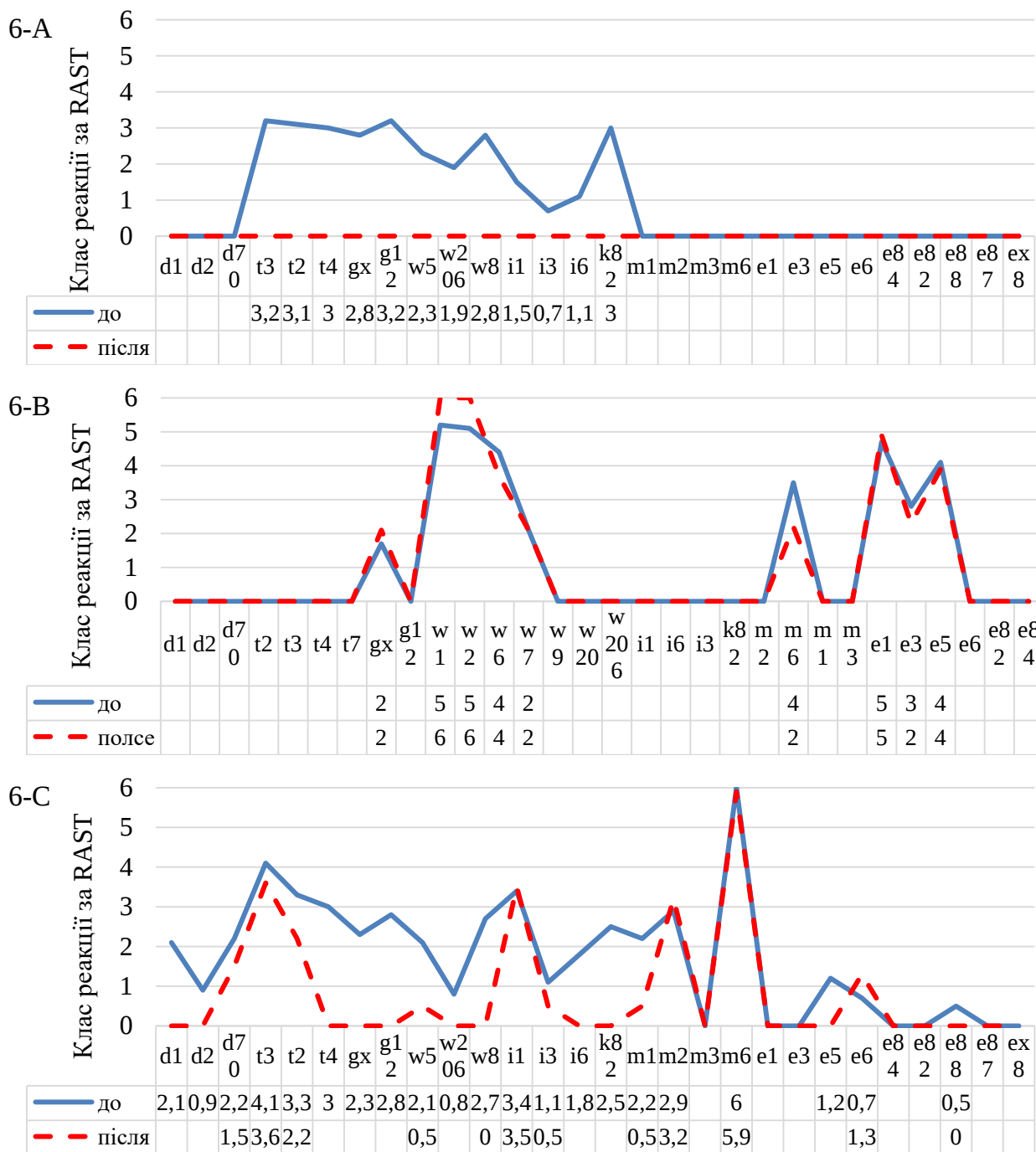


Рис. 6.3 Варіанти змін імунологічного профілю пацієнтів після блокування сироваток крові CCD-блокатором: А – повне зникнення позитивних

маркерів; В – незмінний профіль сенсibiliзації; С – часткове зникнення позитивних маркерів.

На рис. 6.4 представлені дані, які характеризують частки пацієнтів з різним відсотком повного зникнення позитивних маркерів. Пацієнти розподілені у групи за наступним принципом: незмінні результати, до 20% повного зникнення, від 21% до 40% и так далі. Кількість пацієнтів у кожній із груп, за виключенням групи з незмінними результатами, була майже однаковою.

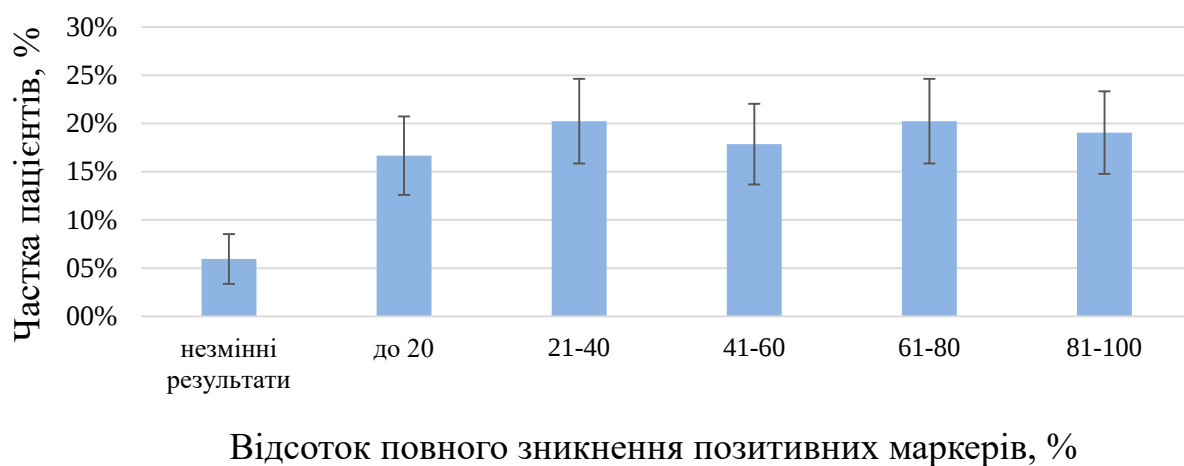


Рис. 6.4 Кількість пацієнтів у групах з різними відсотками повного зникнення позитивних маркерів після блокування сироваток крові CCD-блокером

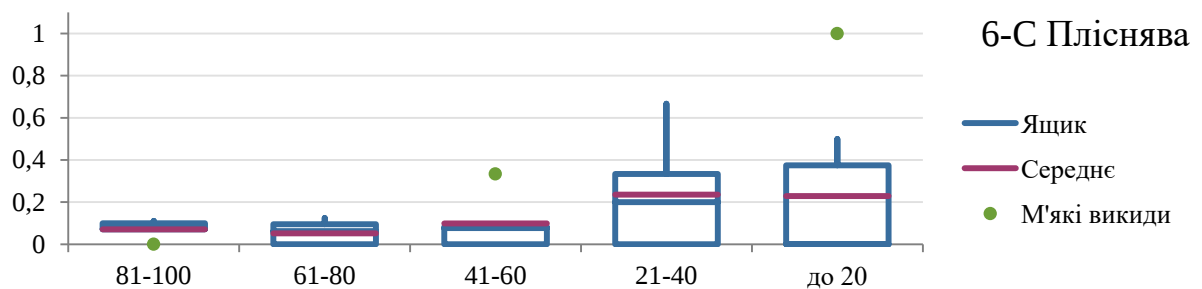
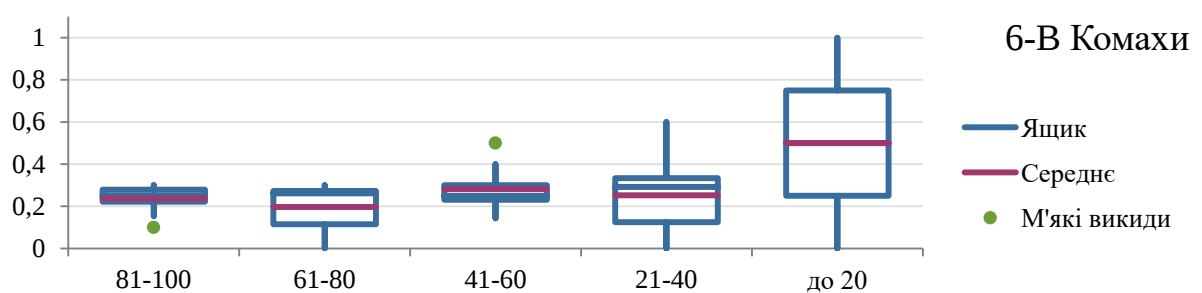
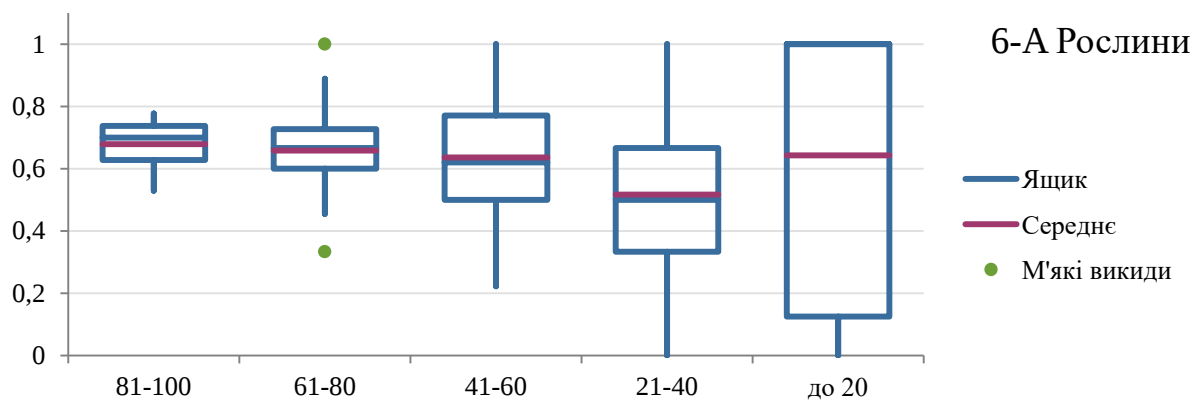
Таблиця 6.2

Середній відсоток зникнення позитивних маркерів у групах алергенів за походженням

Групи пацієнтів за відсотком зникнення	Середній відсоток зникнення позитивних маркерів у групах алергенів (стандартне відхилення), %				
	Рослини	Плісневі гриби	Епітелій	Кліщі	Комахи та латекс
Незмінні результати	-	-	-	-	-
до 20 %	64,29 (40,82)	22,92 (28,65)	0,00	9,09 (16,53)	50,00 (33,33)

Середній відсоток зникнення позитивних маркерів у групах алергенів за походженням

Групи пацієнтів за відсотком зникнення	Середній відсоток зникнення позитивних маркерів у групах алергенів (стандартне відхилення), %				
	Рослини	Пілісневi гриби	Епітелій	Кліщі	Комахи та латекс
21-40 %	51,70 (19,64)	23,56 (20,24)	10,61 (13,50)	2,94 (7,47)	25,21 (14,79)
41-60 %	64,73 (15,70)	7,72 (9,38)	7,60 (9,99)	4,53 (6,61)	23,44 (8,24)
61-80 %	68,59 (9,67)	5,21 (4,67)	7,77 (10,35)	3,44 (4,68)	19,67 (9,51)
81-100 %	67,89 (6,50)	7,08 (2,83)	8,10 (1,27)	5,49 (2,20)	23,72 (4,55)



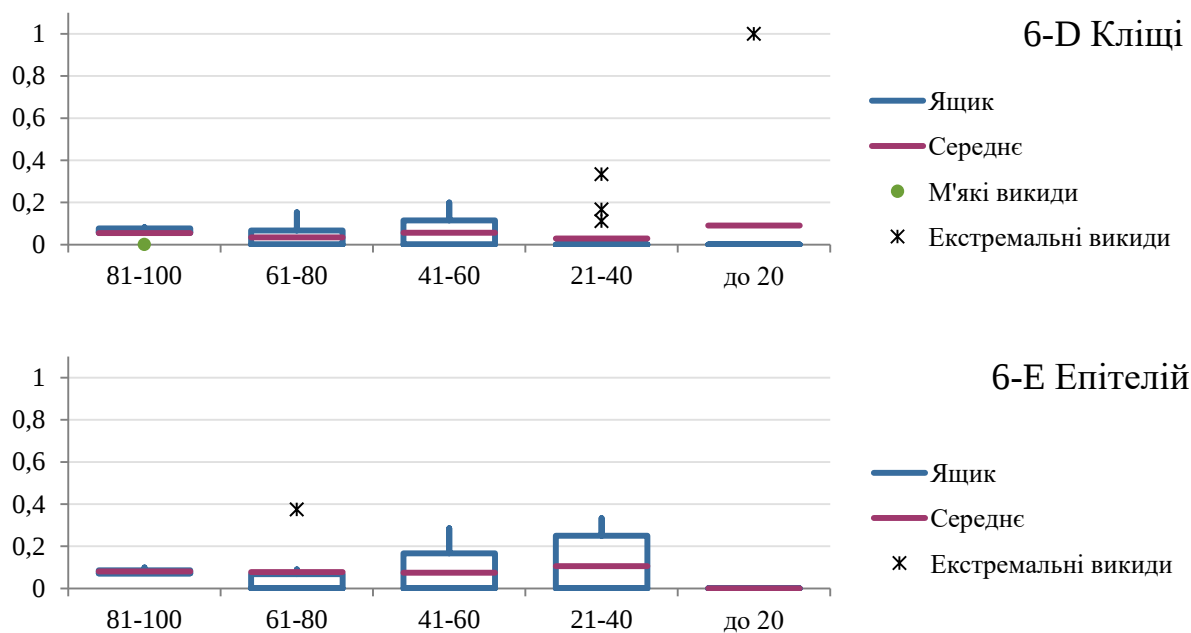


Рис. 6.5 Коробкові графіки відсотку зникнення позитивних маркерів різних груп алергенів (А-Е). На осі абсцис – групи за відсотком загального зникнення позитивних маркерів, на осі ординат – частка зникнення позитивних маркерів у групах алергенів за походження.

Детальний якісний аналіз характеру зникнення позитивних маркерів показав, що найбільший відсоток блокування в розрізі груп алергенів за походженням посідали рослинні алергени (близько 63%) та алергени інсектного походження та латекс (близько 28%) (таблиця 6.2; рисунок 6.5).

Варто зауважити, що у всіх групах пацієнтів відмічалась наступна закономірність: у пацієнтів з низьким відсотком зникнення позитивних маркерів на блоті блокування було випадковою подією, в той час як у пацієнтів із високим відсотком зникнення маркерів – закономірним процесом. Про це свідчить зменшення мінливості показників з підвищенням відсотку блокування (табл. 6.2). Так, для рослинних алергенів, якщо загальне зникнення маркерів було від 81 до 100% частки рослинних алергенів, що зникали, то блокування складало в середньому 67,9%, а відхилення дорівнювало 6,5%. При цьому, якщо зникало до 20% маркерів, то середнє значення рослинних алергенів у групі, які зникли, теж було значним – 64,3%, але відхилення збільшувалось до 40,8%, тому що у групах із низьким

відсотком загального зникнення були як незмінні результати, так і повне зникнення маркерів, в той час як зі збільшенням відсотку загального зникнення дані ставали більш однорідними.

Таким чином, дослідження показали доцільність використання CCD блокеру у пацієнтів з полісенсibilізацією переважно до рослинних та інсектних алергенів, що дозволяє подолати неспецифічні реакції, обумовлені антитілами до карбогідратних ланцюгів, обрати значущі алергени для подальшої молекулярної діагностики та призначити адекватну специфічну імунотерапію.

У заключенні можна сформулювати наступні висновки:

1. Встановлено вплив антитіл до CCD на кількість позитивних маркерів на блоті (критерій Манна-Уїтні, $p < 0,001$). Оскільки у пацієнтів з наявністю антитіл до CCD частіше реєструвалась більша кількість позитивних маркерів.

2. Характер змін після використання CCD-блокеру відрізнявся у кожного пацієнта та залежав від індивідуальної сенсibilізації: 1) повне зникнення позитивних маркерів ймовірно при сенсibilізації лише до карбогідратних ланцюгів; 2) незмінні результати ймовірно лише при сенсibilізації до протеїнових епітопів; 3) сенсibilізація до обох складових одночасно може бути обумовлена, як антитілами до протеїнових, так і до карбогідратних епітопів, або при високому титрі антитіл до CCD, що перевищувало ємність буферу.

3. В розрізі груп алергенів за походженням найбільший відсоток блокування посідали рослинні алергени (близько 63%) та алергени інсектного походження і латекс (близько 28%)

4. Показано доцільність використання CCD блокеру у пацієнтів з полісенсibilізацією переважно до рослинних та інсектних алергенів.

Результати досліджень цього розділу наведено в публікаціях: [23, 24, 25, 28, 29]

РОЗДІЛ 7

ОПТИМІЗАЦІЯ ПРИЗНАЧЕННЯ МОЛЕКУЛЯРНОЇ ДІАГНОСТИКИ АЛЕРГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ЗА РАХУНОК ВИКОРИСТАННЯ CCD-БЛОКЕРІВ

Встановлено, що після блокування достовірно знижується частота виявлення антитіл лише до алергенів, що містять CCD ($p < 0,05$), що могло свідчити про наявність хибнопозитивних результатів, отриманих при первинному обстеженні у частині полісенсібілізованих пацієнтів, обумовлених наявністю антитіл до бічних карбогідратних ланцюгів.

Зроблено припущення, що характер індивідуальних змін результатів пацієнтів після блокування сироваток CCD-блокером міг залежати від присутності: 1) антитіл тільки до протеїнових епітопів; 2) антитіл тільки до карбогідратних ланцюгів; 3) як до протеїнових, так і до бічних карбогідратних ланцюгів.

З метою перевірки нашого припущення про причини різних варіантів змін 33 пацієнта були додатково обстежені на молекулярних блотах на наявність антитіл до двох пилкових CCD-вмісних алергенів - берези і тимофіївки. На блотах були присутні як екстракти алергенів, так і рекомбінантні мажорні і мінорні компоненти. Крім алергенів на кожному блоті був присутній CCD-маркер, що містив бічні карбогідратні ланцюги бромелайну.

Результати обстежень пацієнтів були проаналізовані окремо за двома алергенами – береза (Б) і тимофіївка (Т) (таблиця 7.1). У кожному разі пацієнти були розділені на 2 групи: в першій групі (1Б і 1Т) після блокування позитивні результати на екстракти зазначених алергенів не зникали взагалі, або дещо знижувались (рис. 7.1), у другій групі (2Б і 2Т) – знижувалися до нульового значення (рис. 7.2).

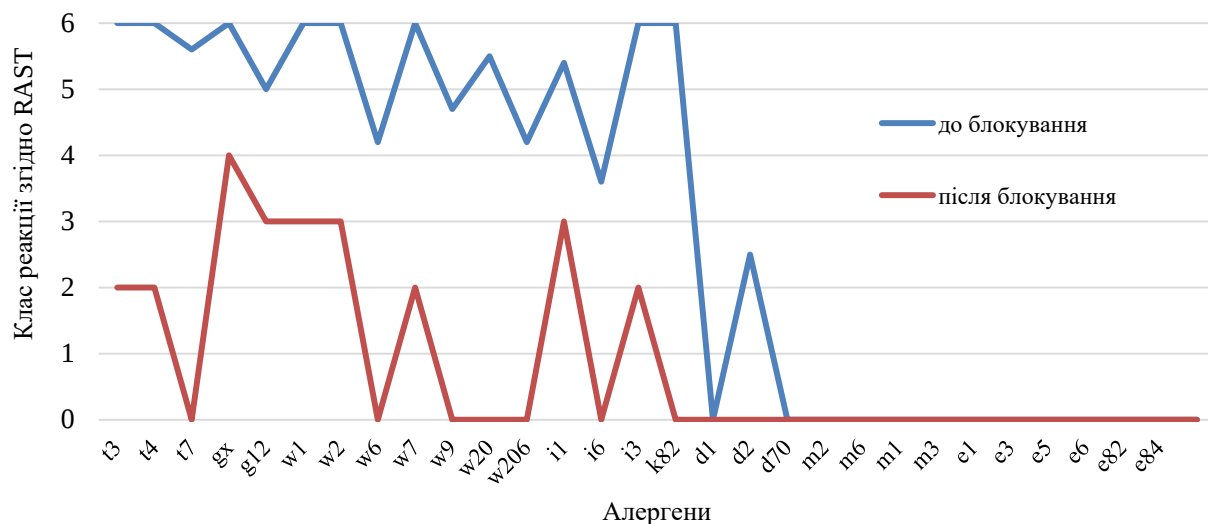


Рис. 7.1 – Порівняння імунологічних профілів пацієнта №5537 з групи 1 (Б, Т) до і після блокування сироватки крові CCD-блокатором

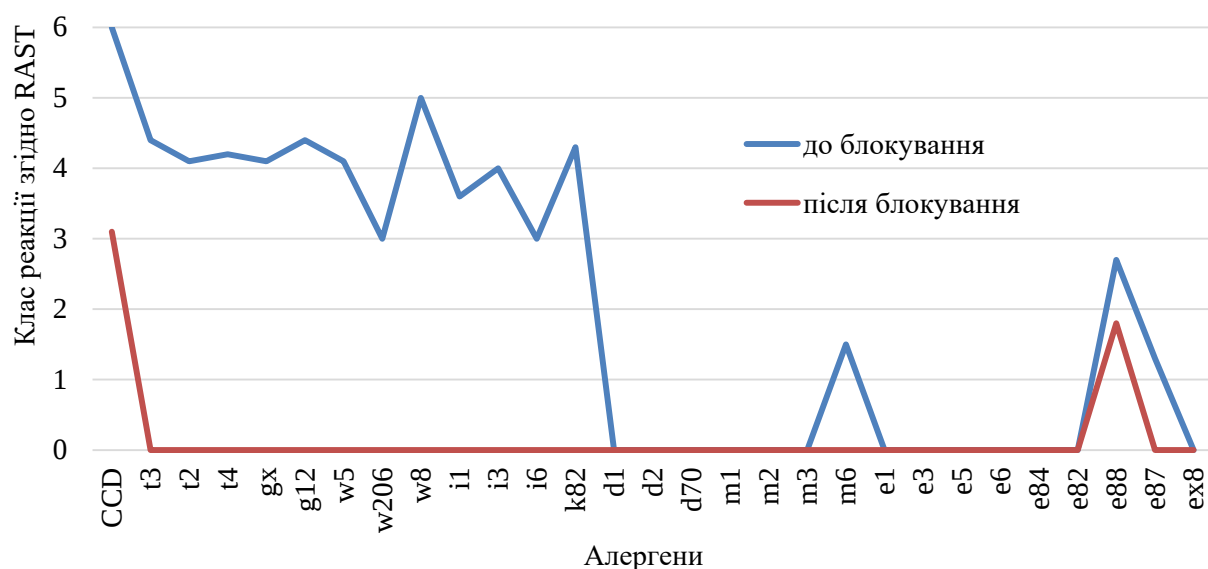


Рис. 7.2 Порівняння імунологічних профілів пацієнта №3207 з групи 2 (Б, Т) до і після блокування сироватки крові CCD- блокатором

Слід зазначити, що з 33 полісенсibilізованих пацієнтів у 27 були присутні антитіла до CCD ($81,8 \pm 6,7\%$). До групи 1Б (алерген берези) входило 19 осіб; в групу 2Б – 14; в групу 1Т (алерген тимофіївки) – 18; в групу 2Т – 15 пацієнтів відповідно (таблиця 7.1). У жодному разі не були зареєстровані антитіла до rBet v 4, rBet v 6 і до rPhl p 7, тому дані за цими компонентами відсутні у таблиці.

Таблиця 7.1

Результати виявлення антитіл до мажорних та мінорних компонентів у пацієнтів груп 1Т, 1Б, 2Т, 2Б.

Береза							
Номер пацієнта	Клас CCD	Mediwiss		Euroimmun			
		t3 (до)	→	t3 (після)	t3	Мажори	Мінори
						rBet v1	rBet v2
1584	6	4	→	3,2	3	0	4
2120	2	4,1	→	3,6	5	5	0
2539	2	3,8	→	3,2	5	5	0
2189	2	2,1	→	3,8	2	2	5
1890	4	3,1	→	3,2	3	0	2
3270	4	6	→	3,6	4	0	4
5743	4	5	→	3,9	5	5	4
2276	1	2,1	→	3	1	0	4
2277	0	3	→	3,3	3	3	1
2179	3	2	→	2,4	2	0	4
1229	2	6	→	6	5	5	0
1744	5	2,3	→	1,7	2	0	4
4786	0	2,3	→	3,3	1	0	5
4800	3	3	→	0,9	4	0	2
4799	3	3,5	→	5,2	3	0	5
5537	6	6	→	2	5	2	1
* 3221	0	2,9	→	2,1	0	0	2
* 2053	4	4,1	→	1,3	3	0	0
* 1492	0	3	→	2,8	0	0	0
Група 2 Б							
3208	4	3,2	→	0	2	0	0
3207	5	4,4	→	0	4	0	0
3073	4	3,2	→	0	2	0	0
4724	5	4,3	→	0	3	0	0
1357	5	4	→	0	3	0	0
2046	5	2,9	→	0	2	0	0
714	0	1	→	0	1	0	0
1401	5	4	→	0	3	0	0
1414	4	4	→	0	2	0	0
4195	1	0,5	→	0	0	0	0
4929	5	4,3	→	0	3	0	0
3706	0	1,5	→	0	0	0	0
* 2054	5	3,1	→	0	4	2	2
* 2222	4	2,6	→	0	2	0	3
Тимофіївка							
Номер пацієнта	Клас CCD	Mediwiss		Euroimmun			
		g _x (до)	→	g _x (після)	g ₆	Мажори	Мінори
						rPhl p1	rPhl p5 rPhl p12
2539	2	2,1	→	1,4	3	5	2 1
2189	2	3,2	→	4	5	6	5 5
1890	4	1,7	→	1,7	5	5	6 5
3270	4	4,3	→	2,4	4	0	5 4
2276	1	3	→	4	3	0	5 1
2277	0	3	→	3,3	2	0	5 0
2179	3	4,2	→	6	6	0	6 3
714	0	2	→	2	2	5	0 0
1401	5	5	→	6	5	6	0 0
1744	5	2,2	→	2,4	6	6	6 3
4195	1	1,9	→	3	3	5	0 0
4786	0	2,5	→	4	5	6	0 4
4799	3	2,2	→	3	4	6	0 4
3706	0	4,4	→	5,9	2	5	0 0
3221	0	2,9	→	1,5	1	5	0 0
5537	6	6	→	4	5	6	0 0
5743	4	3,7	→	3	4	5	0 3
1584	6	6	→	6	6	6	6 3
Група 2 Т							
3208	4	3,1	→	0	3	0	0 0
3207	5	4,1	→	0	5	0	0 0
3073	4	2,5	→	0	2	0	0 0
4724	5	3,4	→	0	4	0	0 0
1357	5	3,4	→	0	4	0	0 0
2046	5	3	→	0	3	0	0 0
1414	4	4,1	→	0	4	0	0 0
4929	5	3,9	→	0	4	0	0 0
4800	3	3	→	0	2	0	0 0
2053	4	4,2	→	0	4	0	5 0
1229	2	2,1	→	0	0	0	0 0
2120	2	2,3	→	0	0	0	0 0
1492	0	0	→	0	0	0	0 0
2054	5	2	→	0	5	0	5 1
2222	4	2,9	→	0	3	0	6 1

Встановлено, що з 19 осіб групи 1Б у 16 (84,2±8,4%) реєструвалися, як і передбачалося, не лише антитіла до екстракту берези, а й до мажорних (3 пацієнта), мінорних (9 пацієнтів) і до обох (4 пацієнта) компонентів. Результат молекулярного блоту пацієнта з групи 1Б представлено на рис. 7.3

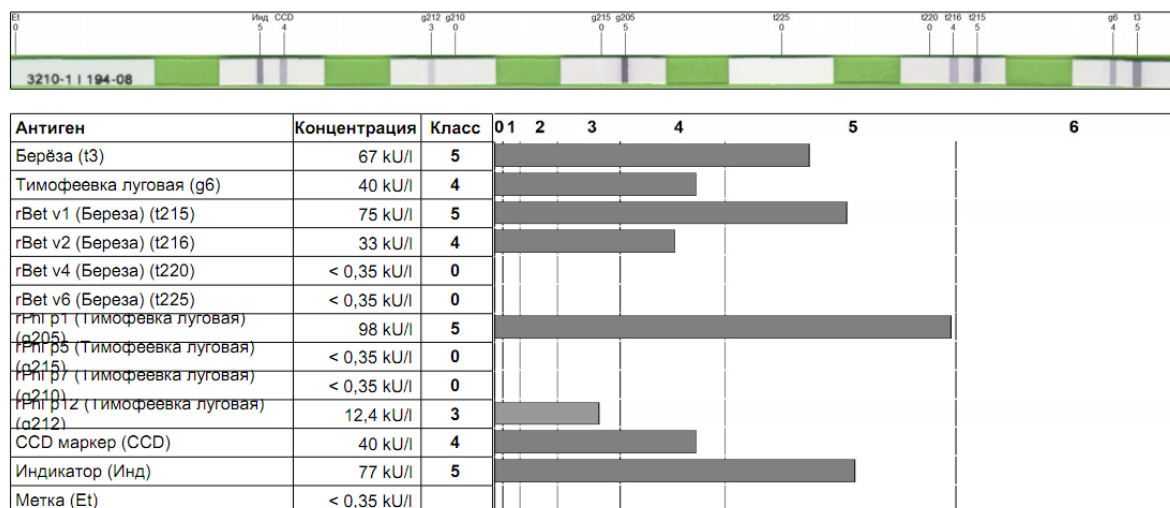


Рис. 7.3 – Молекулярний блот пацієнта з групи 1Б №5537

В той же час, у двох обстежених були відсутні антитіла до екстракту берези, при тому, що на блоті Mediwiss у обох реєструвалися класи RAST 2,9 і 3,0 до блокування, а також 2,1 і 2,8 – після блокування відповідно. При цьому в одного з них визначався мінорний компонент rBet v 2 (2 клас), а у другого – були відсутні і мажори і мінори. Ще у одного пацієнта реєструвалося значне зниження класу реакції на березу – від 4,1 до 1,3, а на молекулярному блоті визначався 3 клас реакції – тільки на екстракт берези. Слід сказати, що на даному блоті присутні основні мажорні і мінорні білки алергену берези, і, можливо, що у цього пацієнта могли бути антитіла до інших компонентів, відсутніх на блоті.

У 12 із 14 (85,7±9,4%) пацієнтів з групи 2Б на молекулярних блотах при наявності антитіл до екстракту берези повністю були відсутні антитіла до мажорних і мінорних білків, зразок блоту представлений на рисунку 7.4.

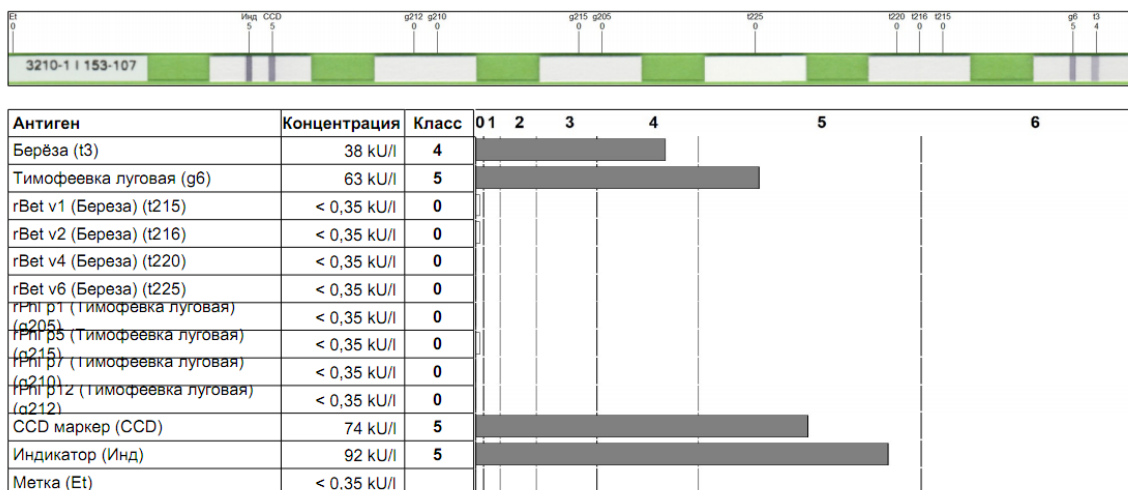


Рис. 7.4 - Молекулярний блот пацієнта з групи 2Б (№3207)

У двох випадках, незважаючи на повне зникнення реакцій після блокування, були виявлені антитіла до компонентів берези. Так, у пацієнта №2054 були присутні антитіла до мажорного білку в мінімальних концентраціях (1,7 кU/l). У цього ж пацієнта і у пацієнта №2222 виявлялися антитіла до мінорного профіліну берези rBet v 2, при цьому у них же визначалися антитіла до мажорних білків тимофіївки і до профіліну тимофіївки rPhl p 12, тобто мали місце перехресні реакції.

При визначенні антитіл до алергенів тимофіївки ситуація була наступною: у всіх 18 пацієнтів з незмінним класом реакції на екстракт тимофіївки на молекулярному блоті були виявлені антитіла до екстракту тимофіївки, так і до мажорних і/або мінорних компонентів (табл. 7.1, група 1Т); однак, з 15 пацієнтів з повним зникненням позитивного маркера на мультиплексному блоті у 13 не було виявлено антитіл до присутніх компонентів тимофіївки при наявності/відсутності антитіл до екстракту, а у 2 пацієнтів були виявлені антитіла до екстракту і до мажорного компоненту rPhl p 5 в високих класах (таблиця 7.1, група 1Т). Важливо зауважити, що на мультиплексному блоті Mediwiss використовувався маркер gx - суміш трав раннього цвітіння, який включав в себе тимофіївку (g6), їжу збірну (g3) і солодку весняну траву (g1), а на блоті Euroimmun тільки екстракт тимофіївки (g6). Таким чином, розбіжність результатів між двома тест-системами можна

пояснити наявністю різних антигенних субстратів і більш високою чутливістю рекомбінантних компонентів.

Наші дані показали, що прогностична цінність відсутності ефекту блокування досягає 91,9%, тобто, при незмінному класі реакції після блокування сироватки CCD-блокером з ймовірністю 91,9% будуть виявлятися антитіла до компонентів алергенів. Прогностична цінність повного зникнення маркера після блокування 86,2%, тобто лише у 13,8% можуть виявлятися антитіла до рекомбінантних алергенів.

Висновки:

1. У пацієнтів, які демонстрували незмінні позитивні результати до та після використання CCD-блокера на екстрактних блотах, визначалися антитіла до мажорних та/або мінорних компонентів від $84,2 \pm 8,4\%$ до 100% випадків (береза та тимофіївка відповідно).

2. У пацієнтів, які демонстрували повне зникнення позитивних маркерів на екстрактних блотах після блокування, при проведенні компонентної діагностики були відсутні антитіла до мажорних і мінорних білків (у $85,7 \pm 9,4\%$ по відношенню до алергенів берези та $86,7 \pm 8,8\%$ по відношенню до алергенів тимофіївки).

3. Прогностична цінність відсутності ефекту блокування CCD-блокером досягала 91,9%, а повного зникнення маркера після блокування - 86,2%.

4. Для оптимізації діагностичного алгоритму у пацієнтів з полісенсibiliзацією та для подальшого призначення адекватної молекулярної діагностики рекомендується наступний алгоритм:

1. Проведення серологічного обстеження на лінійному алергоблоті з екстрактними алергенами.
2. При виявленні більше 5 позитивних маркерів на блоті повторне обстеження на лінійному алергоблоті з використанням CCD-блокера.

3. При відсутності блокування позитивних маркерів рекомендована молекулярна алергодіагностика, при блокуванні – молекулярна діагностика недоцільна.

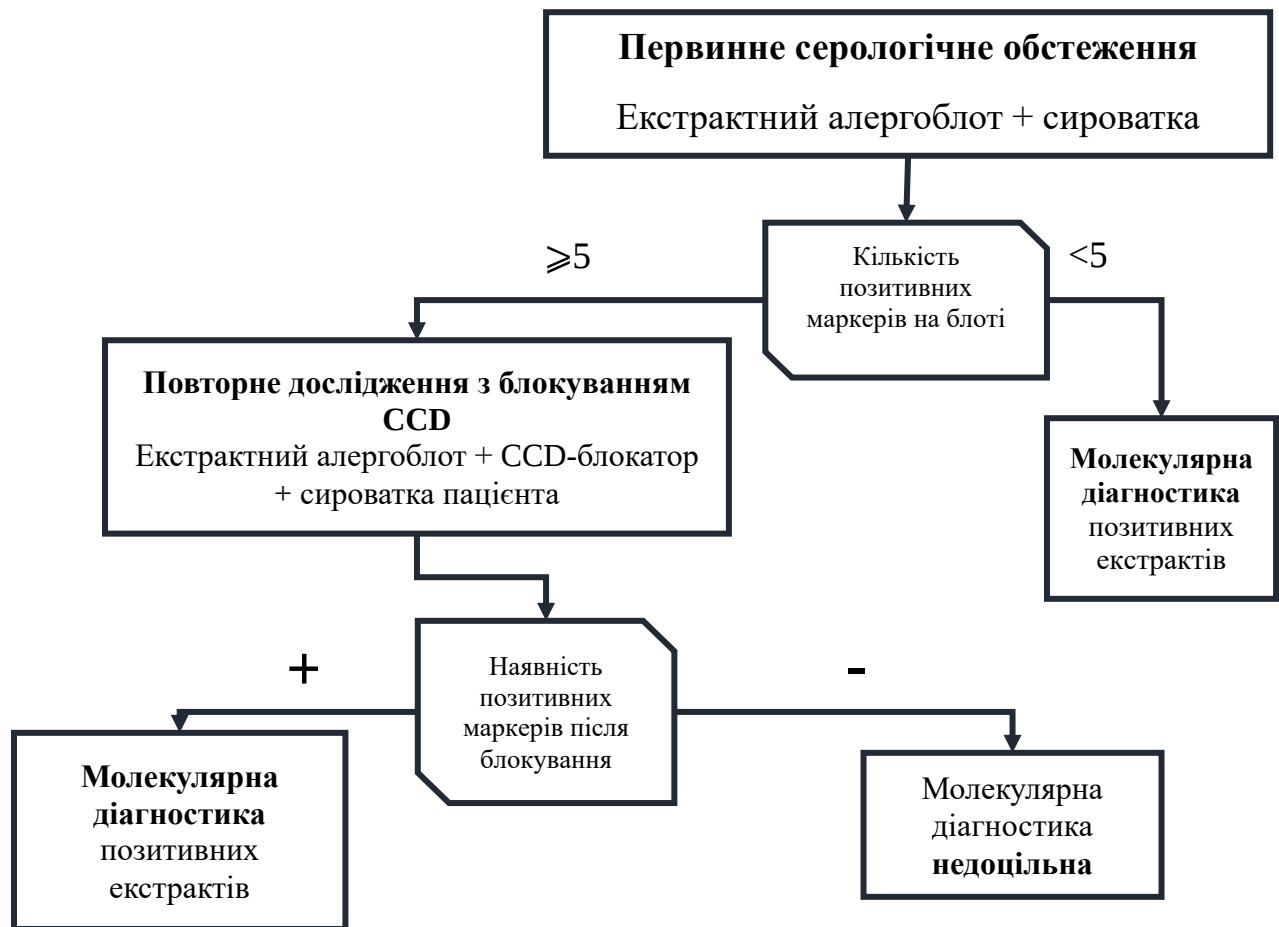


Рис. 7.5 – Алгоритм серологічного обстеження пацієнтів з полісенсibiliзацією.

Результати досліджень цього розділу наведено в публікаціях: [23, 24, 25, 26, 28, 29]

ВИСНОВКИ

У дисертації наведене теоретичне обґрунтування та запропоноване нове вирішення актуального наукового завдання імунології та алергології – оптимізації алгоритму серологічної діагностики алергійних захворювань у пацієнтів з полісенсibiliзацією.

1) Проведене масштабне дослідження профілів сенсibiliзації до 35 респіраторних та 30 харчових алергенів у 4596 пацієнтів з ускладненим алергологічним анамнезом з виявленням спектру алергенів, які мають пріоритетне значення у Південному регіоні України. У пацієнтів, які реагували на рослини раннього цвітіння, частіше зустрічалися антитіла до кульбаби та культивованого жита ($21,4 \pm 1,8\%$ та $16,3 \pm 0,8\%$), на алергени пізнього цвітіння – до амброзії полинолистної короткої ($35,7 \pm 1,7\%$) та амброзії полинолистної ($32,8 \pm 1,1\%$). У пацієнтів, що мали сенсibiliзацію до побутових алергенів, антитіла частіше виявлялися до плісняви *Alternaria alternate* ($33,3 \pm 1,0\%$) та до кліщів *Acarus siro* ($30,6 \pm 1,3\%$). Вперше показано, що антитіла до епітелію миші та щурів реєструвалися з раннього віку на високих рівнях: $15,6 \pm 1,6\%$ та $22,4 \pm 1,8\%$ відповідно. У структурі серопозитивності до харчових алергенів найчастіше реєструвалися антитіла до коров'ячого молока $35,67 \pm 1,60\%$ ($p=0,01$). Отримані результати дозволять лікарям звужити коло пошуків причинних алергенів.

2) Серед пацієнтів з ускладненим алергологічним анамнезом у $43,0 \pm 1,06\%$ визначалось від одного до 4 позитивних маркерів на блоті, а $43,6 \pm 1,06\%$ пацієнтів мали 5 та більше позитивних маркерів.

3) Антитіла до перехресно реагуючих вуглеводних детермінант були виявлені у $17,8 \pm 1,7\%$ пацієнтів з сезонним алергічним ринітом. Відсоток виявлення антитіл до CCD достовірно збільшувався від $22,7 \pm 6,3\%$, у пацієнтів з 5-ма та більше маркерами на одному блоті ($p<0,05$), до $54,8 \pm 0,1\%$ при визначенні 10-ти і більше ($r=0,88$). Пацієнти з наявністю анти-CCD

антитіл значно змінювали епідеміологічну картину сенсibilізації популяції за рахунок підвищення проценту позитивності до рослинних та інсектних алергенів, а також латексу. Вперше було проаналізовано вплив антитіл до CCD-вмісних харчових продуктів на епідеміологічні показники сенсibilізації до харчових алергенів. У полісенсibilізованих пацієнтів збільшення кількості позитивних маркерів на блоті відбувалося за рахунок саме CCD-вмісних харчових антигенів.

4) Найбільший відсоток блокування CCD антитіл в розрізі груп алергенів за походженням посідали рослинні алергени (близько 63%) та алергени інсектного походження і латексу (близько 28%). Встановлено, якщо після використання CCD-блокери спостерігалися незмінні позитивні результати, то антитіла до мажорних та/або мінорних компонентів визначалися у межах від $84,2 \pm 8,4\%$ до 100% випадків (береза та тимофіївка відповідно). Навпаки, у разі повного зникнення позитивного результату після блокування CCD антитіла до мажорних чи мінорних компонентів алергенів не визначалися у $86,2 \pm 9,1\%$ випадків.

5) Обґрунтована та оптимізована тактика серологічної діагностики алергічних захворювань: пацієнти з 5 та більше позитивними реакціями на блоті потребують повторного обстеження з використанням CCD блокери, що дозволить подолати проблему полісенсibilізації, яка обумовлена антитілами до бокових карбогідратних ланцюгів та оптимізувати необхідність використання молекулярної діагностики для призначення раціональної специфічної імунотерапії.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

При серологічному обстеженні пацієнтів Південного регіону України рекомендовано обов'язкове включення: з рослин раннього цвітіння - кульбаби та культивованого жита; з рослин пізнього цвітіння - амброзії полинолистої короткої та амброзії полинолистої; з побутових алергенів – плісняви *Alternaria alternate* та кліща *Acarus siro*. Включати до обстеження алергени миші та щурів у зв'язку з високим рівнем виявлення антитіл до них у дітей раннього віку. Серед харчових алергенів обов'язковим є обстеження на коров'яче молоко, білок яйця, суміші сирів, пшеничне та кукурудзяне борошно. З метою звуження кола пошуків причинних алергенів у різному віці включати при обстеженні ключові алергени для кожної вікової групи.

Рекомендовано використання розробленого алгоритму серологічної діагностики алергійних захворювань у пацієнтів з полісенсibiliзацією:

- 1) З метою усунення неспецифічних реакцій, обумовлених наявністю анти-CCD антитіл, пацієнти з 5 та більше позитивними реакціями на блоті потребують повторного обстеження з використанням CCD блокеру для виявлення істинної сенсibiliзації.
- 2) При повному блокуванні позитивних реакцій - не рекомендоване проведення молекулярної діагностики.
- 3) При відсутності блокування - рекомендоване призначення компонентної алергодіагностики.

ПЕРЕЛІК ПОСИЛАНЬ

1. Акопян А. З. Распространенность аллергических заболеваний у детей. *Укр. пульмонолог. журн.* 2000. № 1. С. 65–69.
2. Алешина Р. М. Поллиноз в Луганской области. *Укр. мед. журн.* 1995. № 2. С. 52–55.
3. Антипкін Ю. Г., Чумаченко Н. Г., Уманец Т. Р. Аналіз захворюваності та поширеності бронхіальної астми в дітей різних вікових груп по регіонах України. *Укр. журн. перинатологія і педіатрія.* 2016. Т. 1(65). С. 95–99.
4. Бездетко Т. В., Оспанова Т. С., Новикова И. В. и др. Особенности поллинозиса в Харьковском регионе. *Астма та алергія.* 2014. № 1. С. 39–41.
5. Беш Л. В., Новікевич С. З., Задворна О. І., Оліярник Л. Ю. Динаміка структури сенсibilізації до пилку серед дитячого населення Львівської області протягом 20-річного спостереження. *Здоров'я ребенка.* 2014. № 7(58). С. 37–42.
6. Блажевич О. О., Куртова М. М., Тарасов Є. В. Профіль сенсibilізації до харчових алергенів у Південному регіоні України. *Молодь — медицині майбутнього: матеріали Міжнар. наук.-практ. конф., м. Одеса, 18-19 квітня 2019 р.* Одеса, 2019. С. 34.
7. Блажевич О. О., Куртова М. М., Тарасов Є. В. Спектр алергенів, які мають пріоритетне значення у пацієнтів з респіраторною алергією у Південному регіоні України. *Молодь — медицині майбутнього: матеріали Міжнар. наук.-практ. конф., м. Одеса, 19-20 квітня 2018 р.* Одеса, 2018. С. 36.
8. Богомолів А. Є. Соціально-економічний тягар алергічних захворювань дихальних шляхів. *Клін. імунологія. Алергологія. Інфектологія.* 2015 № 2(81). С. 77–78.

9. Воронина Н. В., Жолондзь Н. Н., Мамровская Т. П., Лавицкая Т. Ф. Аллерген-специфическая иммунотерапия в лечении атопических заболеваний. *Дальневост. мед. журн.* 2015. № 1. С. 87–92.
10. Гацька Д. О. Поширеність, структура, особливості перебігу, вікова еволюція алергічних захворювань серед дітей та молоді Вінницької області: дис. ... канд. мед. наук : 14.01.29. Вінниця, 2017. 203 с.
11. Дитятковская Е. М. Современные подходы к лечению аллергического ринита и динамика его распространенности в г. Днепропетровске. *Астма та алергія.* 2005. № 1. С. 37–40.
12. Дитятковська Є. М. Можливості підвищення ефективності алергенспецифічної імунотерапії у хворих на поліноз. *Астма та алергія.* 2013. № 1. С. 39–43.
13. Зайков С. В., Гацька Д. О., Корицька І. В. Спектр сенсibilізації до алергенів у дітей та молоді Вінницької області з респіраторною алергією. *Астма та алергія.* 2016. № 4. С. 25–28.
14. Кайдашев І. П., Куценко Н. Л., Весніна Л. Е. Моніторинг алергенспецифічних імуноглобулінів Е в Полтавській популяції з симптомами алергії в 2008–2010 рр. *Укр. мед. часопис.* 2011. № 2(82). III-IV. С. 94–97.
15. Каноника В., Ансотегу И. Дж., Паванкар Р. и др. Консенсус WAO–ARIA–GA2LEN по молекулярной диагностике аллергии. *Аллергология и иммунология.* 2014. Т. 15. № 2. С. 85–94.
16. Клименко В. А., Серветник А. В., Адарюкова Л. М. Регіональні особливості пилкової сенсibilізації. *Клін. алергологія. Імунологія. Інфектологія.* 2012. № 2. С. 66–67.
17. Кривенко В. І., Непрядкіна І. В., Пахомова С. П та ін. Алергічні ураження шкіри у практиці сімейного лікаря. *Посіб. для сімейних лікарів.* 2014. С. 7.
18. Кудря Д. В., Куртова М. М., Тарасов Є. В. Порівняльна характеристика тест-систем для діагностики алергійних захворювань. *Молодь* —

- медицині майбутнього* : матеріали Міжнар. наук.-практ. конф., м. Одеса, 19-20 квітня 2018 р. Одеса, 2018. С. 37.
19. Кузичев А. С. Диаграммы Венна. История и применения : моногр. Москва : Наука, 1968. 253 с.
 20. Куртова М. М., Кольцова І. Г., Боровик А. П. Виявлення антитіл до інгаляційних алергенів у пацієнтів з проявами респіраторної алергії у Південному регіоні України. *Пріоритетні напрями вирішення проблем медицини* : матеріали Міжнар. наук.-практ. конф., м. Дніпро, 9-10 жовтня 2016 р. Дніпро, 2016. С. 36–38.
 21. Куртова М. М., Кольцова І. Г., Боровик А. П. Виявлення антитіл до інгаляційних алергенів у пацієнтів з проявами респіраторної алергії протягом року у Південному регіоні України. *Пріоритетні наукові напрями у медицині: від теорії до практики* : матеріали Міжнар. наук.-практ. конф, м. Одеса, 16 вересня 2016 р. Одеса, 2016. С. 55–57.
 22. Куртова М. М., Кольцова І. Г., Боровик А. П. Особливості діагностики алергійних станів у пацієнтів з множинними позитивними реакціями на алергени. *Медична наука та практика: актуальні питання взаємодії* : матеріали Міжнар. наук.-практ. конф, м. Київ, 2-3 вересня 2016 р. Київ, 2016. С. 64–65.
 23. Куртова М. М., Кольцова І. Г., Боровик А. П., Тарасов Є. В. Вивчення профілю сенсibilізації до інгаляційних алергенів у пацієнтів Південного регіону України. *Досягнення біології та медицини*. 2017. Т. 2(30). С. 45–49.
 24. Куртова М. М., Кольцова І. Г., Боровик А. П., Тарасов Є. В. Епідеміологічні аспекти CCD-позитивності у пацієнтів з клінічними проявами алергії у Південно-Західному регіоні України. *Клін. та експерим. патологія*. 2018. Т. 3(65). С. 56–62.
 25. Куртова М. М., Кольцова І. Г., Тарасов Є. В., Боровик А. П. Вивчення впливу антитіл до бокових карбогідратних ланцюгів алергенів (CCD)

- на популяційний профіль сенсibilізації пацієнтів у Південно-Західному регіоні України. *Одес. мед. журн.* 2018. Т. 6(170). С. 21–26.
26. Куртова М. М., Кольцова І. Г., Тарасов Є. В., Боровик А. П. Ефективність використання CCD-блокерів у пацієнтів з множинною сенсibilізацією. *Буковин. мед. вісн.* 2018. Т. 4(88). С. 71–79.
27. Куртова М. М., Кольцова І. Г., Тарасов Є. В., Боровик А. П. Оптимизация назначения молекулярной диагностики аллергических заболеваний за счет использования CCD-блокеров. *Гроднен. мед. журн.* 2019. Т. 17(2). С. 164–170.
28. Куртова М. М., Кудря Д. В. Аналіз актуальних алергенів на Півдні України у хворих з респіраторною алергією. *Молодь — медицині майбутнього* : матеріали Міжнар. наук.-практ. конф., м. Одеса, 28-29 квітня 2016 р. Одеса, 2017. С.39.
29. Куртова М. М., Тарасов Є. В. Використання CCD-блокерів з метою підвищення специфічності алергодіагностики. *Молодь — медицині майбутнього* : матеріали Міжнар. наук.-практ. конф., м. Одеса, 28-29 квітня 2017 р. Одеса, 2017. С. 33.
30. Куртова М. М., Тарасов Є. В. Обґрунтування доцільності використання CCD-блокерів у пацієнтів з респіраторною алергією та множинною сенсibilізацією. *Innovative technology in medicine: experience of Poland and Ukraine* : International research and practice conference, м. Люблін, Польща, 28-29 квітня 2017 р. Люблін, 2017. С. 44–47.
31. Недельская С. Н., Бессикало Т. Г., Шумная Т. Е. Распространенность и факторы риска развития аллергических заболеваний среди детей г. Запорожье. *Клін. імунологія. Алергологія. Інфектологія.* 2011. № 2. С. 50–53.
32. Огнев В. А. Эпидемиология астмы и аллергии у детей : моногр. Харьков : ХНМУ, 2015. 337 с.
33. Прилуцкий А. С. Принципы использования молекулярной диагностики аллергии. *Лабор. діагностика.* 2014. № 4(70). С. 3–14.

34. Про затвердження Протоколів діагностики та лікування алергологічних хвороб у дітей : наказ Міністерства охорони здоров'я України від 27 грудня 2005 р. № 767. URL: https://ips.ligazakon.net/document/view/moz5202?an=8&ed=2013_10_08 (останній перегляд 06.02.2020).
35. Пухлик Б. М., Гогунская И. В. Актуальность проблемы поллинозов возрастает. *Ринологія*. 2007. № 2. С. 17–27.
36. Родінкова В. В. Аеропалінологічний спектр м. Дніпропетровськ як основа профілактики сезонної алергії. *Вісн. Дніпропетров. ун-ту: Біологія. Медицина*. 2013. № 4. С. 3–9.
37. Родінкова В. В. Основний аеропалінологічний спектр міст центральної, південної та східної України. *Досягнення біології та медицини*. 2013. № 2. С. 11–15.
38. Русановська О. В. та ін. Особливості пилкової та побутової сенсibiliзації у дітей м. Ужгород. *Пробл клін. педіатрії*. 2012. № 3-4(17-18). С. 56–59.
39. Сепиашвили Р. И., Славянская Т. А. Белая книга WAO по аллергии 2011-2012: резюме. *Медицина-здоровье*. 2011. С. 12.
40. Сигаєва І. А. Особливості перебігу полінозу в Києві. *Імунологія та алергологія: наука і практика*. 2011. № 2. С. 116–118.
41. Соболев А. В., Аак О. В. Важность ранней диагностики аллергического ринита в предотвращении его осложнений. *Росс. аллерголог. журн*. 2012. № 2. С. 65–69.
42. Чорнобривий П. М., Маковей Н. Ф., Шевчишина Л. С. Роль специфічних імуноглобулінів при діагностиці IgE алергічних станів. *Лабор. діагностика*. 2012. № 2(60). С. 13–16.
43. Aaby P., Shaheen S. O., Heyes C. B. et al. Early BCG vaccination and reduction in atopy in Guinea-Bissau. *Clin. Exp. Allergy*. 2000. Vol. 30. P. 644–650.

44. Aalberse R. C. Clinical relevance of carbohydrate allergen epitopes. *Allergy*. 1998. Vol. 53. P. 54–57.
45. Aalberse R. C. Structural biology of allergens. *J. Allergy. Clin. Immunol.* 2000. Vol. 106. P. 228–238.
46. Ait-Khaled N., Odhiambo J., Pearce N. et al. Prevalence of symptoms of asthma, rhinitis and eczema in 13- to 14-year-old children in Africa: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood Phase III. *Allergy*. 2007. Vol. 62. P. 247–258.
47. Agyemang A., Nowak-Wegrzyn A. Food protein-induced enterocolitis syndrome: A comprehensive review. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2019. Vol. 57(2). P. 261–271. doi: 10.1007/s12016-018-8722-z.
48. Akdemir C., Gurdal H. House dust mite in Kutahya, Turkey. *Turkiye Parazit. Derg.* 2005. Vol. 29(2). P. 110–115.
49. Allergome – A database of allergenic molecules. URL: <http://www.allergome.org/> (останній перегляд 20.12.2019).
50. Alm J. S., Lilja G., Pershagen G., Scheynius A. Early BCG vaccination and development of atopy. *Lancet* .1997. Vol. 350. P. 400–403. doi: 10.1016/S0140-6736(97)02207-1.
51. Alm J. S., Lilja G, Pershagen G, Scheynius A. BCG vaccination does not seem to prevent atopy in children with atopic heredity. *Allergy*. 1998. Vol. 53. P. 537. doi: 10.1111/j.1398-9995.1998.tb04093.x.
52. Altmann F. Coping with cross-reactive carbohydrate determinants in allergy diagnosis. *Allergo J Int.* 2016. Vol. 25. P. 98. doi: [10.1007/s40629-016-0112-6](https://doi.org/10.1007/s40629-016-0112-6).
53. Altmann F. The role of protein glycosylation in allergy. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2007. Vol. 142. P. 99–115. doi: [10.1159/000096114](https://doi.org/10.1159/000096114).
54. Anandan C., Gupta R., Simpson C. R. et al. Epidemiology and disease burden from allergic disease in Scotland: analyses of national databases. *J. Soc. Med.* 2009. Vol. 102. P 431–442. doi: [10.1258/jrsm.2009.090027](https://doi.org/10.1258/jrsm.2009.090027).

55. Arbes S. J., Gergen P. J., Elliott L. et al. Prevalences of positive skin test responses to 10 common allergens in the US population: Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2005. Vol. 116(2). P. 377–383. doi: 10.1016/j.jaci.2005.05.017.
56. Asero R. Birch and ragweed pollinosis north of Milan: a model to investigate the effects of exposure to «new» airborne allergens. *Allergy.* 2002. Vol. 57. P. 1063–1066. doi: 10.1034/j.1398-9995.2002.23766.x.
57. Asher M. I., Stewart A. W., Mallol J. et al. Which population level environmental factors are associated with asthma, rhinoconjunctivitis and eczema? Review of the ecological analyses of ISAAC Phase One. *Respir. Res.* 2010. Vol. 11(1):8. P. 1–10. doi: 10.1186/1465-9921-11-8.
58. Ball T. N., Castro-Rodriguez J. A., Griffith K. A. et al. Siblings, day care attendance, and the risk of asthma and wheezing during childhood. *N. Engl. J. Med.* 2000. Vol. 343. P. 538–543. doi: 10.1056/NEJM200008243430803.
59. Ballmer-Weber B. K., Wuthrich B., Wangorsch A. et al. Carrot allergy: double-blinded, placebo-controlled food challenge and identification of allergens. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2001. Vol. 108(2). P. 301–307. doi: 10.1067/mai.2001.116430.
60. Basera W., Botha M., Gray C. L. et al. The South African Food Sensitisation and Food Allergy population-based study of IgE-mediated food allergy: validity, safety, and acceptability. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2015. Vol. 115. P. 113–119. doi: 10.1016/j.anai.2015.06.003.
61. Beck I., Jochner S., Gilles S. et al. High environmental ozone levels lead to enhanced allergenicity of birch pollen. *PLOS One.* 2013. Vol. 20. P. ?. doi: [10.1371/journal.pone.0080147](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0080147).
62. Bieli C., Eder W., Frei R. et al. A polymorphism in CD14 modifies the effect of farm milk consumption on allergic diseases and CD14 gene expression. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2007. Vol. 120. P. 1308–1315. doi: 10.1016/j.jaci.2007.07.034.

63. Bjerg-Bäcklund A., Perzanowski M. S., Platts-Mills T. et al. Asthma during the primary school ages--prevalence, remission and the impact of allergic sensitization. *Allergy*. 2006. Vol. 61(5). P. 549–555. doi: 10.1111/j.1398-9995.2006.01027.x.
64. Bock S. A., Munoz-Furlong A., Sampson H. A. Further fatalities caused by anaphylactic reactions to food, 2001-2006. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2007. Vol. 119(4). P. 1016–1018. doi: 10.1016/j.jaci.2006.12.622.
65. Bousquet J., Khaltaev N., Cruz A. A. et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008. *Allergy*. 2008. Vol. 63(86). P. 8–160. doi: 10.1111/j.1398-9995.2007.01620.x.
66. Boyce J. A., Assa'a A, Burks A. W., Jones S. M. et al. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: Summary of the NIAID-sponsored expert panel report. *Nutrition*. 2011. Vol. 27. P. 253–267.
67. Brehler R., Grundmann S., Stöcker B. Cross-reacting carbohydrate determinants and hymenoptera venom allergy. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2013. Vol. 13(4). P. 360–364.
68. Burney P., Summers C., Chinn S. et al. Prevalence and distribution of sensitization to foods in the European Community Respiratory Health Survey: a EuroPrevall analysis. *Allergy*. 2010. Vol. 65(9). P. 1182–1188.
69. Burney P. G. J., Potts J., Kummeling I. et al. The prevalence and distribution of food sensitization in European adults. *Allergy*. 2013. Vol. 69. P. 365–371. doi: [10.1111/all.12341](https://doi.org/10.1111/all.12341).
70. Buters J. T. M., Alberternst B., Nawrath S. et.al. Ambrosia artemisiifolia (ragweed) in Germany – current presence, allergological relevance and containment procedures. *Allergo J. Int.* 2015. Vol. 24. P. 108–120.
71. Canonica G. W., Ansotegui I. J., Pawankar R. et al. A WAO — ARIA — GA2LEN consensus document on molecular-based allergy diagnostics. *World Allergy Organization J.* 2013. Vol. 6(1). P. 17–25.

72. Carlsen K. C. L., Roll S., Carlsen K.-H. et al. Does Pet Ownership in Infancy Lead to Asthma or Allergy at School Age? Pooled Analysis of Individual Participant Data from 11 European Birth Cohorts. *PLOS One*. 2012. Vol. 7(8). P. 1–12. URL: <https://journals.plos.org/plosone/article/file?id=10.1371/journal.pone.0043214&type=printable> (останній перегляд 04.09.19).
73. Chan-Yeung M., Anthonisen N. R., Becklake M. R. et al. Geographical variations in the prevalence of atopic sensitization in six study sites across Canada. *Epidemiology and Genetics. Allergy*. 2010. Vol. 65. P. 1404–1413.
74. Chen J., Hu Y., Allen K. J. et al. The prevalence of food allergy in infants in Chongqing, China. *Pediatr. Allergy Immunol*. 2011. Vol. 22(4). P. 356–360.
75. Commins S. P., Platts-Mills T. A. Delayed anaphylaxis to red meat in patients with IgE specific for galactose alpha-1,3-galactose (alpha-gal). *Curr. Allergy Asthma Rep*. 2013. Vol. 13(1). P. 72–77.
76. Devdas M. J., Mckie C., Fox A., Ratageri V. et al. Food Allergy in Children: An Overview. *The Indian Journal of Pediatrics*. 2017. Vol. 85(5). P. 369–374. doi: 10.1007/s12098-017-2535-6.
77. Douwes J., Pearce N. Asthma and the westernization package. *Int. J. Epidemiol*. 2002. Vol. 31. P. 1098–1102.
78. Dunlop J. H., Keet C. A. Epidemiology of Food Allergy. *Immunol Allergy Clin N Am*. 2017. Vol. 38(1). P. 13–25. doi: [10.1016/j.iac.2017.09.002](https://doi.org/10.1016/j.iac.2017.09.002).
79. Ebo D. G., Hagendorens M. M.. Sensitization to cross-reactive carbohydrate determinants and the ubiquitous protein profilin: mimickers of allergy. *Clin. Exp. Allergy*. 2004. Vol. 34. P. 137–144.
80. Eller E., Kjaer H. F., Host A. et al. Development of atopic dermatitis in the DARC birth cohort. *Pediatr. Allergy Immunol*. 2010. Vol. 21(2 Pt 1). P. 307–314.
81. Erwin E. A., Custis N. J., Satinover S. M. et al. Quantitative measurement of IgE antibodies to purified allergens using streptavidin linked to a high-

- capacity solid phase. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2005. Vol. 115(5). P. 1029–1035. doi: 10.1016/j.jaci.2004.12.1131.
82. Eržen R., Korošec P., Šilar M. et al. Carbohydrate epitopes as a cause of cross-reactivity in patients allergic to Hymenoptera venom. *Wien Klin Wochenschr.* 2009. Vol. 121. P. 349–352. doi: [10.1007/s00508-009-1171-1](https://doi.org/10.1007/s00508-009-1171-1).
 83. Fernández-Soto R., Navarrete-Rodríguez E. M., Del-Rio-Navarro B. E. Fungal Allergy: Pattern of sensitization over the past 11 years. *Allergol. Immunopathol* (Madr). 2018. Vol. 46(6). P. 557–564. doi: [10.1016/j.aller.2018.01.005](https://doi.org/10.1016/j.aller.2018.01.005).
 84. Ferrari G. G., Eng P. A. IgE-mediated food allergies in Swiss infants and children. *Swiss. Med. Wkly.* 2011. Vol. 141. doi: 10.4414/smw.2011.13269.
 85. Foliaki S., Annesi-Maesano I., Daniel R. Prevalence of symptoms of childhood asthma, allergic rhinoconjunctivitis and eczema in the Pacific: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Allergy.* 2007. Vol. 62(3). P. 259–264. doi: [10.1111/j.1398-9995.2007.01343.x](https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2007.01343.x).
 86. Gelincik A., Buyukozturk S., Gul H. et al. Confirmed prevalence of food allergy and non-allergic food hypersensitivity in a Mediterranean population. *Clin. Exp. Allergy.* 2008. Vol. 38(8). P. 1333–1341. doi: 10.1111/j.1365-2222.2008.03019.x.
 87. Global Atlas of Allergic Rhinitis and Chronic Rhinosinusitis. European Academy of Allergy and Clinical Immunology. 2015. P. 423 URL: http://eaaci.org/globalatlas/ENT_Atlas_web.pdf (останній перегляд 10.12.2019).
 88. Gonzalez-Quintela A., Garrido M., Gude F. et al. Sensitization to cross-reactive carbohydrate determinants in relation to alcohol consumption. *Clin. Exp. Allergy.* 2008. Vol. 38(1). P. 152–160. doi: 10.1111/j.1365-2222.2007.02863.x.
 89. Grimshaw K. E. C, Bryant T, Oliver E. M. et al. Incidence and risk factors for food hypersensitivity in UK infants: results from a birth cohort study.

- Clin. Transl. Allergy*. 2016. Vol. 6(1). P. 1. doi: 10.1186/s13601-016-0089-8.
90. Gruzieva O., Gehring U., Aalberse R. et al. Meta-analysis of air pollution exposure association with allergic sensitization in European birth cohorts. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014. Vol. 133(3). P. 767–776. doi: [10.1016/j.jaci.2013.07.048](https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.07.048).
 91. Gupta R. S., Springston E. E., Warrier M. R. et al. The prevalence, severity, and distribution of childhood food allergy in the United States. *Pediatrics*. 2011. Vol. 128(1). P. 9–17. doi: 10.1542/peds.2011-0204.
 92. Haftenberger M., Laussmann D., Ellert U., Kalcklosch M., Langen U., Schlaud M. et al. Prevalence of sensitisation to aeroallergens and food allergens: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1). *Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz*. 2013. Vol. 5(6). P. 1–11. URL: http://www.gbe-bund.de/pdf/DEGS1_Praev_Nahrungsmittelallergene_E.pdf (останній перегляд 05.12.2019).
 93. Hansen K. S., Ballmer-Weber B. K., Sastre J. et al. Component-resolved in vitro diagnosis of hazelnut allergy in Europe. *Allergy Clin. Immunol.* 2009. Vol. 123(5). P. 1134–1141.
 94. Hansen T. E., Evjenth B., Holt J. Increasing prevalence of asthma, allergic rhinoconjunctivitis and eczema among schoolchildren: three surveys during the period 1985-2008. *Acta Paediatr.* 2013. Vol. 102(1). P. 47–52.
 95. Heinzerling L. M., Burbach G. J., Edenharter G. et al. GA2LEN skin test study I: GA2LEN harmonization of skin prick testing: novel sensitization patterns for inhalant allergens in Europe. *Allergy. John Wiley & Sons A\S*. 2009. Vol. 64. P. 1498–1506.
 96. Hemmer W., Altmann F., Holzweber F. ImmunoCAP cellulose displays cross-reactive carbohydrate determinant (CCD) epitopes and can cause false-positive test results in patients with high anti-CCD IgE antibody levels. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2018. Vol. 141(1). P. 372–381.

97. Hemmer W., Focke M., Kolarich D. et al. Identification by immunoblot of venom glycoproteins displaying immunoglobulin E-binding N-glycans as cross-reactive allergens in honeybee and yellow jacket venom. *Clin. Exp. Allergy*. 2004. Vol. 3. P. 460–469.
98. Hesselmar B., Aberg N., Aberg B. et al. Does early exposure to cat or dog protect against later allergy development. *Clin. Exp. Allergy*. 1999. Vol. 29. P. 611–617.
99. Hilger C., Hage van M., Kuehn A. Diagnosis of Allergy to Mammals and Fish: Cross-Reactive vs. Specific Markers. *Curr. Allergy Asthma Rep*. 2017. Vol. 17. P. 64–70.
100. Ho M. H., Lee S. L., Wong W. H. et al. Prevalence of self-reported food allergy in Hong Kong children and teens—a population survey. *Asian Pac. J. Allergy Immunol*. 2012. Vol. 30(4). P. 275–284.
101. Holzweber F., Svehla E., Fellner W. Inhibition of IgE binding to cross-reactive carbohydrate determinants enhances diagnostic selectivity. *Allergy*. 2013. Vol. 68 (10). P. 1269–1277.
102. Hompes S., Kohli A., Nemat K. [et al]. Provoking allergens and treatment of anaphylaxis in children and adolescents—data from the anaphylaxis registry of German-speaking countries. *Pediatr. Allergy Immunol*. 2011. Vol. 22(6). P. 568–574.
103. Hossny E., El-Sayed S., Abdul-Rahman N. Sensitivity to Five Types of House Dust Mite in a Group of Allergic Egyptian Children. *Pediatr. Allergy Immunol. Pulmonol*. 2014. Vol. 27(3). P. 133–137.
104. Hu Y., Chen J., Li H. Comparison of food allergy prevalence among Chinese infants in Chongqing, 2009 versus 1999. *Pediatr. Int*. 2010. Vol. 52. P. 820–824.
105. Iikura Y., Imai Y., Imai T. et al. Frequency of immediate-type food allergy in children in Japan. *Int. Arch. Allergy Immunol*. 1999. Vol. 118. P. 251–252.

106. Incorvaia C., Rapetti A., Aliani M. et al. Food allergy as defined by component resolved diagnosis. *Recent Patents on Inflammation & Allergy Drug Discovery*. 2014. Vol. 8. P. 59–73.
107. Ishihara H., Takahashi N., Oguri S., Tejima S. Complete structure of the carbohydrate moiety of stem bromelain. An application of the almond glycopeptidase for structural studies of glycopeptides. *J. Biol. Chem.* 1979. Vol. 254. P. 10715–10719.
108. Jin C., Hantusch B., Hemmer W., Stadlmann J., Altmann F. Affinity of IgE and IgG against cross-reactive carbohydrate determinants on plant and insect glycoproteins. *J Allergy Clin Immunol.* 2008. Vol. 12. P. 185–190.
109. Jong de A. B., Dikkeschei L. D., Brand Pl. P. Sensitization patterns to food and inhalant allergens in childhood: a comparison of non-sensitized, monosensitized, and polysensitized children. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2011. Vol. 22. P. 166–171. URL: doi: 10.1111/j.1399-3038.2010.00993.x.
110. Jutel M., Akdis C. A. Immunological mechanisms of allergen-specific immunotherapy. *Allergy*. 2011. Vol. 66. P. 725–732.
111. Kajosaari M. Food allergy in finish children aged 1 to 6 years. *Acta Paediatr Scand.* 1982. Vol. 71(5). P. 815–819.
112. Katelaris C. H. Food allergy and oral allergy or pollen-food syndrome. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2010. Vol. 10(3). P. 246–251.
113. Katotomichelakis M., Danielides G., Iliou T. Allergic sensitization prevalence in a children and adolescent population of northeastern Greece region. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 2016. Vol. 89. P. 33–37.
114. Kattan J. D., Cocco, R. R., Jarvinen K. M. Milk and soy allergy. *Pediatr. Clin. N. Am.* 2011. Vol. 58(2). P. 407–426. doi: 10.1016/j.pcl.2011.02.005.
115. Kaulfurst-Soboll H., Mertens M., Brehler R. Reduction of Cross-Reactive Carbohydrate Determinants in Plant Foodstuff: Elucidation of Clinical Relevance and Implications for Allergy Diagnosis. *PLOS One*. 2011. Vol. 6(3). P. 1–13. doi: 10.1371/journal.pone.0017800.

116. Keil T., Bockelbrink A., Riech A. et al. The natural history of allergic rhinitis in childhood. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2010. Vol. 21(6). P. 962–969.
117. Kelleher M. M., Dunn-Galvin A., Gray C. et al. Skin barrier impairment at birth predicts food allergy at 2 years of age. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2016. Vol. 137. P. 1111–1116.
118. Kleine-Tebbe J., Matricardi P. M., Hamilton R. G. D. Allergy Work-Up Including Component-Resolved Diagnosis: How to Make Allergen-Specific Immunotherapy More Specific. *Immunol. Allergy Clin. N. Am.* 2016. Vol. 36(1). P. 191–203.
119. Kobza Black A., Greaves M. W., Champion R. H, et al. The urticarias. *Br. J. Dermatol.* 1991. Vol. 124(1). P. 100–108.
120. Kohler J., Blank S., Muller S. et al. Component resolution reveals additional major allergens in patients with honeybee venom allergy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014. Vol. 133(5). P. 1383–1389.
121. Koplin J. J., Mills I. N., Allen K. J. Epidemiology of food allergy and food-induced anaphylaxis: is there really a Western world epidemic? *Allergy Clin Immunol.* 2015. Vol. 15. P. 409–416.
122. Krämer U., Heinrich J., Wjst M., Wichmann H. E. Age of entry to day nursery and allergy in later childhood. *Lancet.* 1999. Vol. 353. P. 450–454.
123. Kurtova M. M., Koltsova I. H, Tarasov Ye. V., Blazhevich O. O. Age-related changes of sensitization profiles to indoor inhalation allergens in the patients of the Southern region of Ukraine. *Ann. of Mechnikov Inst.* 2018. Vol. 4. P. 48–53.
124. Lai C., Beasley R., Crane J., Foliaki S., Shah J., Weiland S. Global variation in the prevalence and severity of asthma symptoms: Phase Three of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Thorax* 2009. Vol. 64(6). P. 476–483.

125. Lao-Araya M., Trakultivakorn M. Prevalence of food allergy among preschool children in northern Thailand. *Pediatr. Int.* 2012. Vol. 54(2). P. 238–243.
126. Laubmann D., Haftenberger M., Thamm M. Frequency of sensitizations to allergens of mugwort and ragweed. Results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1) of the Robert Koch Institute. *UMID*. 2014. Vol. 2. P. 96–101.
127. Lee B. W., Chew F. T., Goh D. Y. T. Changing prevalence of childhood allergic diseases in Singapore. *5th West-Pacific Allergy Symposium, 7th Korea Japan Joint Allergy Symposium: Seoul, Korea, June 11-14, 1997*. Bologna, 1997. P. 17–22.
128. Lee S. I., Shin M. H., Lee H. B. et al. Prevalences of symptoms of asthma and other allergic diseases in Korean children: a nationwide questionnaire survey. *J. Korean Med. Sci.* 2001. Vol. 16. P. 155–164.
129. Leonard S. A., Caubet J. C., Kim J. S., Groetch M., Nowak-Wegrzyn A. Baked milk- and egg-containing diet in the management of milk and egg allergy. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2015. Vol. 3. P. 13–23.
130. Liccardi G., Calzetta L., Apicella G. Allergy in adolescent population (14-18 years) living in Campania region (Southern Italy). A multicenter study. *Eur. Ann. Allergy Clin. Immunol.* 2019. Vol. 51. P. 44–47. doi: 10.23822/EurAnnACI.1764-1489.65.
131. Lifschitz C., Szajewska H. Cow's milk allergy: Evidence-based diagnosis and management for the practitioner. *Eur. J. Pediatr.* 2015. Vol. 174(2). P. 141–150. doi: 10.1007/s00431-014-2422-3.
132. Linneberg A., Fenger R. V., Husemoen L. L., Immunoglobulin E sensitization to cross-reactive carbohydrate determinants: epidemiological study of clinical relevance and role of alcohol consumption. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2010. Vol. 153(1). P. 86–94.

133. Linneberg A., Hertzum I., Husemoen L. L. et al. Association between alcohol consumption and aeroallergen sensitization in Danish adults. *Clin. and Experim. Allergy*. 2006. Vol. 36. P. 714–721.
134. Lorenz A. R., Lüttkopf D., May S. et al. The Principle of Homologous Groups in Regulatory Affairs of Allergen Products – A Proposal. *Int Arch Allergy Immunol*. 2009. Vol. 148(1). P. 1–17. [doi: 10.1159/000151243](https://doi.org/10.1159/000151243).
135. Luo W., Huang H., Zheng P. et al. Major grass pollen allergens and components detected in a southern Chinese cohort of patients with allergic rhinitis and/or asthma. *Molecular Immunology*. 2016. Vol. 78. P. 105–112. [doi: 10.1016/j.molimm.2016.08.013](https://doi.org/10.1016/j.molimm.2016.08.013).
136. Mahesh P. A., Wong G. W., Ogorodova L. et al. Prevalence of food sensitization and probable food allergy among adults in India: the EuroPrevall INCO study. *Allergy*. 2016. Vol. 71(7). P. 1010–1019. [doi: 10.1111/all.12868](https://doi.org/10.1111/all.12868).
137. Mallol J., Sole D., Asher I., Clayton T., Stein R., Soto-Quiroz M: Prevalence of asthma symptoms in Latin America: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Pediatr. Pulmonol*. 2000. Vol. 30(6). 439–444.
138. Mann H. B., Whitney D. R. On a test of whether one of two random variables is stochastically larger than the other. *Ann. of Mathem. Statist.*. 1947. Vol. 18. P. 50–60.
139. Mari A., Iacovacci P., Afferni C. et al. Specific IgE to cross-reactive carbohydrate determinants strongly affect the in vitro diagnosis of allergic diseases. *J. Allergy Clin. Immunol*. 1999. Vol. 103. P. 1005–1011.
140. Mari A. IgE to cross-reactive carbohydrate determinants: analysis of the distribution and appraisal of the in vivo and in vitro reactivity. *Int. Arch. Allergy Immunol*. 2002. Vol. 129(4). P. 286–295.
141. Marsh D. G, Goodfriend L., King T. P. et al. Allergen nomenclature. *Bull World Health Organ*. 1986. Vol. 64(5). P. 767–774.

142. Martinez F., Holt P. G. Role of microbial burden in aetiology of allergy and asthma. *Lancet*. 1999. Vol. 354. P. 12–15.
143. Matricardi P. M., Rosmini F., Ferrigno L. et al. Cross sectional retrospective study of prevalence of atopy among Italian military students with antibodies against hepatitis A virus. *BMJ*. 1997. Vol. 314. P. 999–1003.
144. McGowan E. C., Matsui E. C., Peng R. et al. Racial/ethnic and socioeconomic differences in self-reported food allergy among food-sensitized children in National Health and Nutrition Examination Survey III. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2016. Vol. 117(5). P. 570–572.
145. Mirnezami R., Nicholson J., Darzi A. Preparing for precision medicine. *N. Engl. J. Med.* 2012. Vol. 366. P. 489–491.
146. Moonesinghe H., Mackenzie H., Venter C. et al. Prevalence of fish and shellfish allergy: a systematic review. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2016. Vol. 117(3). P. 264–272.
147. Morden N. E., Colla C. H., Sequist T. D. et al. Choosing Wisely — The Politics and Economics of Labeling Low-Value Services. *N. Engl. J. Med.* 2014. Vol. 13. P. 589–592.
148. Nowak-Wegrzyn A., Bloom K. A., Sicherer S. H. et al. Tolerance to extensively heated milk in children with cow's milk allergy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2008. Vol. 122. P. 342–347.
149. Nwaru B. I., Hickstein L., Panesar S. S. et al. The epidemiology of food allergy in Europe: A systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2014. Vol. 69. P. 62–75.
150. Osborne N. J., Koplin J. J., Martin P. E. et al. Prevalence of challenge-proven IgE-mediated food allergy using population-based sampling and predetermined challenge criteria in infants. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011. Vol. 127(3). P. 668–676.
151. Osterballe M., Hansen T. K., Mortz C. G. et al. The prevalence of food hypersensitivity in an unselected population of children and adults. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2005. Vol. 16(7). P. 567–573.

152. Park M., Kim D., Ahn K.-M. et al. Prevalence of immediate-type food allergy in early childhood in seoul. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2014. Vol. 6(2). P. 131–136. doi: 10.4168/aa.2014.6.2.131.
153. Peters R. L., Koplin J. J., Gurrin L. C. et al. The prevalence of food allergy and other allergic diseases in early childhood in a population-based study: HealthNuts age 4-year follow-up. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2017. Vol. 140(1). P. 145–153. doi: [10.1016/j.jaci.2017.02.019](https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.02.019).
154. Petersen A., Vieths S., Aulepp H., Schlaak M. Ubiquitous structures responsible for IgE cross-reactivity between tomato fruit and grass pollen allergens. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1996. Vol. 98. P. 805–815. doi: [10.1016/S0091-6749\(96\)70130-6](https://doi.org/10.1016/S0091-6749(96)70130-6).
155. Prescott S. L., Pawankar R., Allen K. J. et al. A global survey of changing patterns of food allergy burden in children. *World Allergy Organ J.* 2013. Vol. 6(1). P. 21–33. doi: 10.1186/1939-4551-6-21.
156. Pumphrey R. S, Gowland M. H. Further fatal allergic reactions to food in the United Kingdom, 1999-2006. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2007. Vol. 119(4). P. 1018–1019.
157. Radauer C., Nandy A, Ferreira F., Goodman R. E., Larsen J. N., Lidholm J. et al. Update of the WHO/IUIS Allergen Nomenclature Database based on analysis of allergen sequences. *Allergy.* 2014. Vol. 69. P. 413–419. doi: [10.1111/all.12348](https://doi.org/10.1111/all.12348).
158. Ramasamy A., Curjuric I., Coin L. J. et al. A genome-wide meta-analysis of genetic variants associated with allergic rhinitis and grass sensitization and their interaction with birth order. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011. Vol. 128(5). P. 996–1005. doi: 10.1016/j.jaci.2011.08.030.
159. Rasp G. Sensitization against storage mites in allergic rhinopathy [German]. *Laryngorhinootologie.* 1991. Vol. 70(12). P. 678–680. doi: [10.1055/s-2007-998123](https://doi.org/10.1055/s-2007-998123).
160. Ree van R., Cabanes-Macheteau M., Akkerdaas J. et al. β (1,2)-xylose and (1,3)-fucose residues have a strong contribution in IgE binding to plant

- glycoallergens. *J Biol Chem.* 2000. Vol. 275. P.11451–11458. doi: 10.1074/jbc.275.15.11451.
161. Rona R. J., Keil T., Summers C. et al. The prevalence of food allergy: A meta-analysis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2007. Vol. 120(3). P. 638–646. doi:10.1016/j.jaci.2007.05.026.
 162. Sampson H. A. Anaphylaxis and emergency treatment. *Pediatrics* 2003. Vol. 111(6 Pt 3). P. 1601–1608.
 163. Sampson H. A. Food allergy. Part 1: Immunopathogenesis and clinical disorders. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1999. Vol. 103(5). P. 717–728. doi: 10.1016/S0091-6749(99)70411-2.
 164. Sampson H. A., Aceves S., Bock S. A. et al. Food allergy: a practice parameter update. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014. Vol. 134(5). P. 1016–1025. doi: 10.1016/j.jaci.2014.05.013.
 165. Sampson H. A., Mendelson L., Rosen J. P. Fatal and near-fatal anaphylactic reactions to food in children and adolescents. *N. Engl. J. Med* 1992. Vol. 327(6). P. 380–384. doi: 10.1016/S0196-0644(05)81875-X.
 166. Sastre J., Landivar M. E., Ruiz-Garcia M. et al. How molecular diagnosis can change allergenspecific immunotherapy prescription in a complex pollen area. *Allergy.* 2012. Vol. 67(5). P. 709–711. doi: [10.1111/j.1398-9995.2012.02808.x](https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2012.02808.x).
 167. Savage J., Johns C. B. Food allergy: Epidemiology and natural history. *Immunol. Allergy Clin. N. Am.* 2015. Vol. 35(1). P. 45–59. doi: [10.1016/j.iac.2014.09.004](https://doi.org/10.1016/j.iac.2014.09.004).
 168. Sharma H. P., Bansil S., Uygungil B. Signs and Symptoms of Food Allergy and Food-Induced Anaphylaxis. *Pediatr. Clin. N. Am.* 2015. Vol. 62(6). P. 1377–1392.
 169. Schoemaker A. A., Sprickelman A. B., Grimshaw K. E. et.al. Incidence and natural historyof challenge-proven cow’s milk allergy in European children — EuroPrevall birth cohort. *Allergy.* 2015. Vol. 70(8). P. 963–972. doi: [10.1111/all.12630](https://doi.org/10.1111/all.12630).

170. Segura N., Abos T., Compaired J. A. Influence of profilin on sensitisation profiles determined by cutaneous tests and IgE to major allergens in polysensitised patients. *Clin. Transl. Allergy*. 2016. Vol. 6(23). P. 1–7. doi: 10.1186/s13601-016-0114-y.
171. Shea K. M., Truckner R. T., Weber R. W. et al. Climate change and allergic disease. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2008. Vol. 122(3). P. 443–453. doi: 10.1016/j.jaci.2008.06.032.
172. Shek L. P., Lee B. W. Food allergy in Asia. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2006. Vol. 6(3). P. 197–201. doi: 10.1097/01.all.0000225160.52650.17.
173. Shirakawa T., Enomoto T., Shimazu S., Hopkin J. M. The inverse association between tuberculin responses and atopic disorder. *Science*. 1997. Vol. 275(5296). P. 77–79. doi: 10.1126/science.275.5296.77.
174. Sicherer S. H., Munoz-Furlong A., Sampson H. A. Prevalence of seafood allergy in the United States determined by a random telephone survey. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2004. Vol. 114(1). P. 159–165. doi: 10.1016/j.jaci.2004.04.018.
175. Sicherer S. H., Munoz-Furlong A., Godbold J. H., Sampson H. A. US prevalence of self-reported peanut, tree nut, and sesame allergy: 11-year follow-up. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010. Vol. 125(6). P. 1322–1326. doi: 10.1016/j.jaci.2010.03.029.
176. Sicherer S. H., Sampson H. A. Food allergy: epidemiology, pathogenesis, diagnosis and treatment. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014. Vol. 133(2). P. 291–307. doi: 10.1016/j.jaci.2013.11.020.
177. Sicherer S. H., Sampson H. A. Peanut allergy: emerging concepts and approaches for an apparent epidemic. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2007. Vol. 120(3). P. 491–503. doi: 10.1016/j.jaci.2007.07.015.
178. Singh S., Sharma B. B., Salvi S. Allergic rhinitis, rhinoconjunctivitis, and eczema: prevalence and associated factors in children. *Clin. Respir J.* 2018. Vol. 12(2). P. 547–556. doi: 10.1111/crj.12561.

179. Skolnick H. S., Conover-Walker M. K., Koerner C. B. et al. The natural history of peanut allergy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2001. Vol. 107(2). P. 367–374.
180. Son M., Jeong K. Y., Kim B. J. et al. IgE reactivity to *Acarus siro* extract in Korean dust mite allergic patients. *Exp. Appl. Acarol.* 2014. Vol. 63(1). P. 57–64.
181. Stringari G., Tripodi S., Caffarelli C. et al. The effect of component-resolved diagnosis on specific immunotherapy prescription in children with hay fever. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014. Vol. 134(1). P. 75–81. doi: 10.1016/j.jaci.2014.01.042.
182. Trakultivakorn M., Sangsupawanich P., Vichyanond P. Time trends of the prevalence of asthma, rhinitis and eczema in Thai children-ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood) Phase Three. *J Asthma.* 2007. Vol. 44(8). P. 609–611. doi: [10.1080/02770900701540119](https://doi.org/10.1080/02770900701540119).
183. Tripodi S., Frediani T., Lucarelli S. et al. Molecular profiles of IgE to *Phleum pratense* in children with grass pollen allergy: Implications for specific immunotherapy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2012. Vol. 129(3). P. 834–839. doi: 10.1016/j.jaci.2011.20.045.
184. Valenta R., Lidholm J., Niederberger V. et al. The recombinant allergen-based concept of component-resolved diagnostics and immunotherapy (CRD and CRIT). *Clin. Exp. Allergy.* 1999. Vol. 29. P. 896–904. doi: [10.1046/j.1365-2222.1999.00653.x](https://doi.org/10.1046/j.1365-2222.1999.00653.x).
185. Valenta R., Twaroch T., Swoboda I. Component-resolved diagnosis to optimize allergen-specific immunotherapy in the Mediterranean area. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* 2007. Vol. 17(1). P. 36–40.
186. Veen van der M. J., Ree van R., Aalberse R. C. et al. Poor biologic activity of cross-reactive IgE directed to carbohydrate determinants of glycoproteins. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1997. Vol. 100(3). P. 327–334. doi: 10.1016/S0091-6749(97)70245-8.

187. Venn J. On the Diagrammatic and Mechanical Representation of Propositions and Reasonings. *Philosophical Magazine and Journal of Science*. 2009. Vol. 28. P. 1–18. doi: 10.1080/14786448008626877.
188. Venter C., Arshad S. H. Epidemiology of food allergy. *Pediatr. Clin. N. Am.* 2011. Vol. 58. P. 327–349. doi: 10.1016/j.pcl.2011.02.011.
189. Venter C., Pereira B., Grundy J. et al. Incidence of parentally reported and clinically diagnosed food hypersensitivity in the first year of life. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2006. Vol. 117(5). P. 1118–1124. doi: 10.1016/j.jaci.2005.12.1352.
190. Venter C., Pereira B., Grundy J., et al. Prevalence of sensitization reported and objectively assessed food hypersensitivity amongst six-year-old children: a population-based study. *Pediatr. Allergy Immunol* 2006. Vol. 17(5). P. 356–363. doi: [10.1111/j.1399-3038.2006.00428.x](https://doi.org/10.1111/j.1399-3038.2006.00428.x).
191. Venter C., Pereira B., Voigt K. et al. Prevalence and cumulative incidence of food hypersensitivity in the first 3 years of life. *Allergy* 2008. Vol. 63(3). P. 354–359.
192. Voloshin S., Smoldovskaya O., Feyzkhanova G. et al. Patterns of sensitization to inhalant and food allergens among pediatric patients from the Moscow region (Russian Federation). *PLOS ONE*. 2018. Vol. 13(3). P. 2–11. URL: [doi: 10.1371/journal.pone.0194775](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0194775).
193. Wan Ishlah L., Gendeh B. S. Skin prick test reactivity to common airborne pollens and molds in allergic rhinitis patients. *Med. J. Malaysia*. 2005. Vol. 60(2). P. 194–200.
194. Wang Z. An allergy prevalence survey in population of 10,144 people [in Chinese]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. 1990. Vol. 11. P. 100–102.
195. Wang J., Sampson H. A. Food allergy. *J Clin Investig*. 2011. Vol. 121(3). P. 827–835. doi: [10.1172/JCI45434](https://doi.org/10.1172/JCI45434).
196. Weiland S. K, Husing A., Strachan D. P., Rzehak P., Pearce N., the ISAAC Phase One Study Group. Climate and the prevalence of symptoms of

- asthma, allergic rhinitis, and atopic eczema in children. *Occup Environ Med*. 2004. Vol. 61(7). P. 609–615. doi: [10.1136/oem.2002.006809](https://doi.org/10.1136/oem.2002.006809).
197. Werneck G., Ruiz S., Hart R., White M., Romieu I. Prevalence of asthma and other childhood allergies in Brazilian schoolchildren. *J. Asthma*. 1999. Vol. 36(8). P. 677–690. doi: 10.3109/02770909909055420.
 198. Westphal S., Kolarich D., Foetisch K. et al. Molecular characterization and allergenic activity of Lyc e 2 (beta-fructofuranosidase), a glycosylated allergen of tomato. *Eur. J. Biochem*. 2003. Vol. 270. P. 1327–1337. doi: [10.1046/j.1432-1033.2003.03503.x](https://doi.org/10.1046/j.1432-1033.2003.03503.x).
 199. Wicklein D., Lindner B., Moll H. et al. Carbohydrate moieties can induce mediator release: a detailed characterization of two major timothy grass pollen allergens. *Biol. Chem*. 2004. Vol. 385(5). P. 397–407. doi: [10.1515/BC.2004.044](https://doi.org/10.1515/BC.2004.044).
 200. Winberg A., West C. E., Strinnholm A. et al. Assessment of allergy to milk, egg, cod, and wheat in Swedish schoolchildren: a population based cohort study. *PLOS One*. 2015. Vol. 10(7). P. 1–12. doi: 10.1371/journal.pone.0131804.
 201. Wu T. C., Tsai T. C., Huang C. F. et al. Prevalence of food allergy in Taiwan: a questionnaire-based survey. *Intern. Med. J*. 2012. Vol. 42(12). P. 1310–1315. doi: 10.1111/j.1445-5994.2012.02820.x.
 202. Xepapadaki P., Fiocchi A., Grabenhenrich L. et al. Incidence and natural history of hen's egg allergy in the first 2 years of life — the EuroPrevall birth cohort study. *Allergy*. 2016. Vol. 71(3). P. 350–357. doi: 10.1111/all.12801.
 203. Yong S. B., Wu C. C., Tzeng Y. C. et al. Different profiles of allergen sensitization in different ages and geographic areas in Changhua, Taiwan. *J Microbiol. Immunol. Infect*. 2013. Vol. 46(4). P. 295–301. doi: 10.1016/j.jmii.2012.07.002.
 204. Zeng G., Luo J.-Y., Huang H.-M. et al. Food allergy and related risk factors in 2540 preschool children: an epidemiological survey in Guangdong

province, southern China. *World J. Pediatr* 2015. Vol. 11(3). P. 219–225. doi: 10.1007/s12519-015-0030-6.

205. Zeyrek D., Koruk I., Kara B. et al. Prevalence of IgE mediated cow's milk and egg allergy in children under 2 years of age in Sanliurfa, Turkey: the city that isn't almost allergic to cow's milk. *Minerva Pediatr.* 2015. Vol. 67(6). P. 465–472.

ДОДАТОК 1
СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ
Наукові праці у наукових фахових виданнях України:

1. Куртова М.М., Кольцова І.Г., Боровик А.П., Тарасов Є.В. Вивчення профілю сенсibilізації до інгаляційних алергенів у пацієнтів Південного регіону України. *Досягнення біології та медицини*. 2017. Т. 2(30). С. 45-49. (Дисертантом сформовано групи обстеження, аналіз літератури, написання статті) Наукометрична база –GoogleScholar,

2. Куртова М.М., Кольцова І.Г., Боровик А.П., Тарасов Є.В. Епідеміологічні аспекти CCD-позитивності у пацієнтів з клінічними проявами алергії у Південно-Західному регіоні України. *Клінічна та експериментальна патологія*. 2018. Т. 3(65). С. 56-62. (Дисертантом проведено підбір, аналіз та систематизація матеріалу) Наукометрична база – GoogleScholar, Crossref.

3. Куртова М.М., Кольцова І.Г., Тарасов Є.В., Боровик А.П. Вивчення впливу антитіл до бокових карбогідратних ланцюгів алергенів (CCD) на популяційний профіль сенсibilізації пацієнтів у Південно-Західному регіоні України. *Одеський медичний журнал*. 2018. Т. 6(170). С.21-26. (Дисертантом проведено аналіз літератури, проведені серологічні дослідження та формування висновків). Наукометрична база –GoogleScholar.

4. Куртова М.М., Кольцова І.Г., Тарасов Є.В., Боровик А.П. Ефективність використання CCD-блокерів у пацієнтів з множинною сенсibilізацією. *Буковинський медичний вісник*. 2018. Т. 4(88). С. 71-79 (Дисертант приймав участь у теоретичному обґрунтуванні, формулюванні задач дослідження та інтерпретації результатів) Наукометрична база – GoogleScholar, Crossref.

5. Kurtova M.M., Koltsova I.H, TarasovYe.V., Blazhevich O.O. Age-related changes of sensibilization profiles to indoor inhalation allergens in the patients of the Southern region of Ukraine. *Annals of Mechnikov Institute*. 2018. Т. 4. Р. 48-53. (Дисертантом поставлені задачі дослідження, проведено усі

серологічні дослідження, підготовка статті до друку). Наукометрична база –GoogleScholar.

Наукові праці у зарубіжних виданнях:

6. **Куртова М.М.,** Кольцова І.Г., Тарасов Є.В., Боровик А.П. Оптимизация назначения молекулярной диагностики аллергических заболеваний за счет использования CCD-блокеров. *Гродненский медицинский журнал.* 2019. Т.17(2). С.164-170. (Дисертантом проведено лабораторні дослідження, систематизація матеріалу, підготовка статті до друку). Наукометрична база – Index Copernicus, GoogleScholar, Crossref.

Наукові праці апробаційного характеру

(тези доповідей на наукових конференціях) за темою дисертації:

7. **Куртова М.М.,** Кольцова І.Г., Боровик А.П. Виявлення антитіл до інгаляційних алергенів у пацієнтів з проявами респіраторної алергії у Південному регіоні України // Пріоритетні напрями вирішення проблем медицини: матеріали міжнар. наук.-практ. конф., м. Дніпро, 9-10.10.2016 р., Дніпро. 2016. С.36-38. (Дисертантом проведено підбір матеріалу та написання тез)

8. **Куртова М.М.,** Кольцова І.Г., Боровик А.П. Особливості діагностики алергійних станів у пацієнтів з множинними позитивними реакціями на алергени // Медична наука та практика: актуальні питання взаємодії: матеріали міжнар. наук.-практ. конф, м. Київ, 2-3.09.2016 р., Київ. 2016. С.64-65. (Дисертантом проведено підбір, аналіз та систематизація матеріалу)

9. **Куртова М.М.,** Кольцова І.Г., Боровик А.П. Виявлення антитіл до інгаляційних алергенів у пацієнтів з проявами респіраторної алергії протягом року у Південному регіоні України // Пріоритетні наукові напрями у медицині: від теорії до практики: матеріали міжнар. наук.-практ. конф, м.

Одеса, 16.09.2016 р., м. Одеса. 2016. С.55-57. *(Дисертантом сформовані групи обстеження, аналіз та систематизація матеріалу)*

10. **Куртова М.М.,** Тарасов Є.В. Використання CCD-блокерів з метою підвищення специфічності алергодіагностики // Молодь – медицини майбутнього: матеріали міжнар. наук.-практ. конф., м. Одеса, 28-29 квітня 2017 р. Одеса, 2017. С.33. *(Дисертантом проведені серологічні дослідження методом імуноблотінгу)*

11. **Куртова М.М.,** Тарасов Є.В. Обґрунтування доцільності використання CCD-блокерів у пацієнтів з респіраторною алергією та множинною сенсibiliзацією // Innovative technology in medicine: experience of Poland and Ukraine: International research and practice conference. м. Люблін, Польща, 28-29.04.2017 р., м. Люблін, 2017. С.44-47. *(Дисертантом відібрані пацієнти з множинними реакціями та проведені серологічні дослідження методом імуноблотінгу)*

12. **Куртова М.М.** Кудря Д.В. Аналіз актуальних алергенів на Півдні України у хворих з респіраторною алергією // Молодь – медицини майбутнього: матеріали міжнар. наук.-практ. конф., м. Одеса, 28-29 квітня 2016 р. Одеса, 2017. С.39 *(Дисертантом сформован основну ідею та проведені серологічні дослідження методом імуноблотінгу)*

13. Блажевич О. О., **Куртова М.М.,** Тарасов Є.В. Спектр алергенів, які мають пріоритетне значення у пацієнтів з респіраторною алергією у Південному регіоні України // Молодь – медицини майбутнього: матеріали міжнар. наук.-практ. конф., м. Одеса, 19-20 квітня 2018 р. Одеса, 2018. С.36 *(Дисертантом сформовано групи обстеження та підготовка тез до друку)*

14. Кудря Д.В., **Куртова М.М.,** Тарасов Є.В. Порівняльна характеристика тест-систем для діагностики алергійних захворювань // Молодь – медицини майбутнього: матеріали міжнар. наук.-практ. конф., м. Одеса, 19-20 квітня 2018 р. Одеса, 2018. С. 37. *(Дисертантом сформовано основну ідею та проведені серологічні дослідження)*

15. Блажевич О.О., Куртова М.М., Тарасов Є.В. Профіль сенсibilізації до харчових алергенів у Південному регіоні України // Молодь – медицини майбутнього: матеріали міжнар. наук.-практ. конф., м. Одеса, 18-19 квітня 2019 р. Одеса, 2019. С. 34. *(Дисертантом проведено аналіз літератури та серологічні дослідження)*

ДОДАТОК 2



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

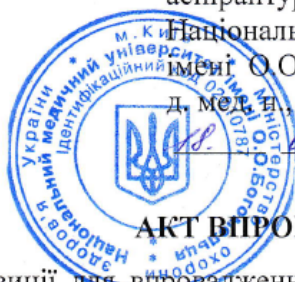
Проректор з науково-педагогічної роботи,
аспірантури та міжнародних зв'язків

Національного медичного університету

імені О.О. Богомольця

д. мед. н., професор Р.Л.Скрипник

2019 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: «Оптимізація серологічної діагностики алергійних захворювань з використанням CCD-блокерів»
2. Установа, її адреса, виконавці: Одеський національний медичний університет МОЗ України, кафедра мікробіології, вірусології і імунології, м. Одеса, пров. Валіховський, 2.
3. Джерела інформації:
 - Оптимізація серологічної діагностики алергійних захворювань з використанням CCD-блокерів [Текст]: Інформаційний лист №348-2018. Одеський національний медичний університет МОЗ України. – Київ. 2018 – 4 с.
 - Куртова М. М., Кольцова І. Г., Боровик А. П., Тарасов Є. В. Ефективність використання CCD-блокерів у пацієнтів з множинною сенсibiliзацією. Буковинський вісник. 2018. № 2(65). С.45-49
 - Куртова М. М., Кольцова І. Г., Боровик А. П., Тарасов Є. В. Епідеміологічні аспекти CCD-позитивності у пацієнтів з клінічними проявами алергії у Південно-Західному регіоні України. Клінічна та експериментальна патологія. 2018. 3(65). С. 56-62.
4. Де і коли впроваджено: у науково-дослідний процес Інституту експериментальної і клінічної медицини НМУ імені О.О. Богомольця з 2019 р.
5. Результат впровадження: отримана інформація пропонує алгоритм серологічної діагностики алергійних захворювань з використанням CCD-блокерів.
6. Зауваження та пропозиції: не вносилися.
7. Обговорено та затверджено на засіданні Інституту експериментальної і клінічної медицини НМУ імені О.О. Богомольця, протокол № 3 від „15” березня 2019 р.

Відповідальний за впровадження: зав.лабораторії імунології та молекулярної біології, к.мед.н., Мальцев Д.В.

Директор Інституту експериментальної
і клінічної медицини НМУ імені О.О. Богомольця
д.мед.н., професор

Л.В. Натрус



ЗАТВЕРДЖУЮ

Перший проректор
Національної медичної
академії післядипломної освіти
імені П. Л. Шупика
член-кореспондент НАМН України
професор _____ Ю. П. Вдовиченко
« ____ » _____ 2019 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

результатів наукового дослідження до навчального процесу

1. **Назва пропозиції для впровадження:** «Оптимізація серологічної діагностики алергійних захворювань з використанням CCD-блокерів»
2. **Установа-розробник:** Одеський національний медичний університет МОЗ України, кафедра мікробіології, вірусології і імунології, м. Одеса, пров. Валіховський, 2.
3. **Джерела інформації:**
 - Оптимізація серологічної діагностики алергійних захворювань з використанням CCD-блокерів [Текст]: Інформаційний лист №348-2018/ Одеський національний медичний університет МОЗ України. – Київ. 2018 – 4 с.
 - Куртова М. М., Кольцова І. Г., Боровик А. П., Тарасов Є. В. Ефективність використання CCD-блокерів у пацієнтів з множинною сенсibilізацією // Буковинський вісник. – 2018. – № 2(65). – С.45-49
 - Куртова М. М., Кольцова І. Г., Боровик А. П., Тарасов Є. В. Епідеміологічні аспекти CCD-позитивності у пацієнтів з клінічними проявами алергії у Південно-Західному регіоні України. Клінічна та експериментальна патологія. 2018. 3(65). С. 56-62.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, кафедра клінічної лабораторної імунології та алергології.
5. **Термін впровадження:** 2019-2020 навчальний рік.
6. **Форма впровадження:** в навчальний процес при читанні лекцій та проведенні практичних занять.

Завідувач кафедри
клінічної, лабораторної
імунології та алергології
Національної медичної
академії післядипломної
освіти імені П. Л. Шупика
д.мед.н., професор

В. І. Літус

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової роботи
Харківської медичної академії
післядипломної освіти МОЗ України,
д-р мед. наук, професор
М.А. Георгіяни



« ____ » _____ 2019 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: «Використання CCD-блокерів для підвищення ефективності діагностики алергійних захворювань у пацієнтів з множинною сенсibilізацією».

2. Ус та нова-розробник: Одеський національний медичний університет МОЗ України, кафедра мікробіології, вірусології та імунології (Валіховський провулок, 2, м. Одеса, 65002).

3. Джерела інформації:

3.1. Куртова М.М., Кольцова І.Г., Боровик А.П., Тарасов Є.В. Ефективність використання CCD-блокерів у пацієнтів з множинною сенсibilізацією [Текст] // Буковинський вісник. – 2018. – № 2 (65). – С.45-49.

3.2. Оптимізація серологічної діагностики алергійних захворювань з використанням CCD-блокерів [Текст]: Інформаційний лист №348-2018/ Одеський національний медичний університет МОЗ України. – Київ, 2018. – 4 с.

3.3. Куртова М.М., Кольцова І.Г., Боровик А.П., Тарасов Є.В. Епідеміологічні аспекти CCD-позитивності у пацієнтів з клінічними проявами алергії у Південно-Західному регіоні України [Текст] // Клінічна та експериментальна патологія. - 2018. - №3 (65). - С. 56-62.

4. Базова установа, яка проводить впровадження: Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України, кафедра клінічної імунології та мікробіології.

5. Термін впровадження: 2019-2020 навчальний рік.

6. Форма впровадження: у навчальний процес при читанні лекцій та проведенні практичних занять з клінічної імунології.

Завідувач кафедри
клінічної імунології та мікробіології
Харківської медичної академії
післядипломної освіти МОЗ України,
д-р. мед. наук, професор

В.В. Мінухін

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор ДУ «ІМІ НАМН»,

д-р мед. наук, професор

В.В. Мінухін



(підпис)

2019 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

результатів науково-дослідної роботи на тему:

«Оптимізація діагностики алергійних станів для призначення раціональної специфічної імунотерапії» (№ держреєстрації 0115U006644).

1. **Назва пропозиції для впровадження:** «Використання CCD-блокерів для підвищення ефективності діагностики алергійних захворювань у пацієнтів з множинною сенсibilізацією».
2. **Установа-розробник:** Одеський національний медичний університет МОЗ України, кафедра мікробіології, вірусології та імунології (Валіховський провулок, 2, м. Одеса, 65082).
3. **Джерела інформації:**
 - 3.1. Куртова М.М., Кольцова І.Г., Боровик А.П., Тарасов Є.В. Ефективність використання CCD-блокерів у пацієнтів з множинною сенсibilізацією [Текст] // Буковинський вісник. – 2018. – № 2 (65). – С.45-49.
 - 3.2. Оптимізація серологічної діагностики алергійних захворювань з використанням CCD-блокерів [Текст]: Інформаційний лист №348-2018/ Одеський національний медичний університет МОЗ України. – Київ, 2018. – 4 с.
 - 3.3. Куртова М.М., Кольцова І.Г., Боровик А.П., Тарасов Є.В. Епідеміологічні аспекти CCD-позитивності у пацієнтів з клінічними проявами алергії у Південно-Західному регіоні України [Текст] // Клінічна та експериментальна патологія. - 2018. - №3 (65). - С. 56-62.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** ДУ «Інститут мікробіології та імунології ім. І.І.Мечникова НАМН України», лабораторія клінічної імунології та алергології.
5. **Термін впровадження:** з вересня 2019 року.
6. **Ефективність впровадження:** Запропонована тактика використання CCD-блокерів дозволяє підвищити ефективність (рівень валідності) визначення етіологічних алергенів у пацієнтів із множинною сенсibilізацією, яка обумовлена антитілами до бокових карбогідратних ланцюгів.

Завідувач лабораторії клінічної імунології
та алергології ДУ «ІМІ НАМН України»
д-р мед. наук

Т.І. Коляда

ДОДАТОК 3

Анкета

ПІБ: _____
Вік: _____ Стать: ч\ ж _____
Місце роботи (професія): _____
Номер телефону: _____ Ел. пошта: _____

Шкідливі звички: _____
куріння: _____ якщо так, скільки пачок на добу _____ інше: _____

Скарги (відмітини)

Свербіння очей	☐	Закладеність носу	☐	Кашель	☐
Сльозотеча	☐	Виділення з носу	☐	Задуха	☐
Свербіж крил носа	☐	Чхання	☐	Висирка на шкірі, свербіж	☐
Першіння в горлі	☐	Другое:			

В якому віці почалось захворювання _____

З якою частотою відбуваються загострення

раз на рік	☐
два-три рази на рік	☐
симптоми вродовж року	☐
єдиний раз в дитинстві	☐
раз на декілька років	☐
заховрів вперше	☐

Відмітьте місяці, коли проявляються симптоми

січень	☐	липень	☐	впродовж року	☐
лютий	☐	серпень	☐		
березень	☐	вересень	☐		
квітень	☐	жовтень	☐		
травень	☐	листопад	☐		
червень	☐	грудень	☐		

Чи хворіють родичі на алергію?

Якщо так, то вкажіть прояви

☐ Бронхіальна астма ☐ Алергічний риніт ☐ Кропив'янка
☐ Поліноз ☐ Атопічний дерматит

Інше: _____

Чи наявні інші хронічні захворювання: _____

(якщо так, вкажіть які саме)

Чи є у вас домашні тварини: _____ якщо так, то які _____

Яке у вас помешкання: ☐ квартира ☐ дім (якщо дім) ☐ цегляний ☐ панельний
☐ дерев'яний ☐ інший

Чи були у вас реакції будь-яку їжу?

Вкажіть продукти, на які ви вважаєте у вас є алергія

Відмітьте продукти, які ви вживали впродовж доби до здачі дослідження

☐ Яйця	☐ Тріска
☐ Коров'яче молоко	☐ Свинина
☐ Пшениця	☐ Томат
☐ Кукурудза	☐ Картопля
☐ Рис	☐ Морква
☐ Соя	☐ Апельсин
☐ Арахіс	☐ Ківи
☐ Кунжут	☐ Полуниці
☐ Креветка	☐ Банан
☐ Краб	☐ Яблуко

Вкажіть симптоми, що у вас з'являються після вживання продуктів

☐ Діарея	☐ Висипання на шкірі
☐ Метеоризм	☐ Висипання на слизовій рота, носоглотки
☐ Нудота	☐ Біль в животі
☐ набряк губ, язика	☐ блювання
☐ Закрепи	☐ Головний біль

Чи були у вас анафілактичні реакції?

якщо так, то внаслідок чого?

Чи є у вас алергія на укуси комах

якщо так, то яких

Чи є у вас алергія на ліки

якщо так, то на які

Чи є у вас алергія на хімічні засоби (миючі, для прання, прибирання)

якщо так, то на які

Чи були у вас прояви контактної алергії (покрасніння та висипання на шкірі після контакту з різними матеріалами, наприклад, латексом)

якщо так, то після контакту з чим?

Згода на використання персональних даних у дослідженні

Підпис

Дата заповнення анкети

(конфіденційність персональних даних гарантується)