

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

Львівський національний медичний університет
імені Данила Галицького



Світлана ЗУБЧЕНКО, Валентина ЧОПЯК,
Ігор ГАЙДУЧОК

АЛЕРГІЧНІ ХВОРОБИ У ПРИЗМІ МОЛЕКУЛЯРНОЇ АЛЕРГОЛОГІЇ

МОНОГРАФІЯ



Львів
Видавництво «Магнолія 2006»
2023

*Рекомендувала до друку вчена рада
Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького
(протокол №4-ВР від 24 травня 2023 року)*

Рецензенти:

Зайков Сергій Вікторович – доктор медичних наук, професор кафедри фізіотерії і пульмонології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика;
Шарікадзе Олена Вікторівна – доктор медичних наук, професор кафедри педіатрії, дитячих інфекційних захворювань, алергології та імунології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика.

Зубченко Світлана, Чопяк Валентина, Гайдучок Ігор
З 918 **Алергічні хвороби у призмі молекулярної алергології** : монографія / Світлана Зубченко, Валентина Чопяк, Ігор Гайдучок. – Львів : Видавництво «Магнолія 2006», 2023. – 404 с.

ISBN 978-617-574-267-9

У монографії узагальнені дані наукової літератури та результати власних досліджень щодо сучасних уявлень про алергічні хвороби, які базуються на досягненнях молекулярної біології та біотехнологій.

На підставі документів *A WAO-ARIA-GA2LEN consensus document on molecular-based allergy diagnostics* і баз www.allergome.org, www.allergen.org подана розгорнута характеристика надродин алергенних білків і аналіз властивостей більшості відомих молекул алергенів, які задіяні у розвитку сенсibiliзації організму. Розглянуті питання етіології, патогенезу, класифікації, клінічної картини різних алергічних хвороб в асоціації з особливостями молекулярного сенсibiliзаційного профілю хворих. Проведений огляд *in vivo* та *in vitro* методик, що використовуються для діагностики алергічних хвороб. Охарактеризовано сучасні підходи до медикаментозного лікування і ведення хворих на алергічні хвороби та здійснено прогностичну оцінку потенційної ролі діагностики на підставі компонентів алергенів для призначення алерген-специфічної імунотерапії.

Монографія призначена для лікарів-алергологів, дитячих алергологів, пульмонологів, імунологів, дитячих імунологів, а також може бути корисна для лікарів-інтернів спеціалізації алергологія.

УДК 616-056.3:[612.017.3:577.29]

*Відтворення цієї книги чи якоїсь її частини заборонено без письмової згоди видавництва.
Будь-які спроби порушення авторських прав переслідуватимуться у судовому порядку.*

© Зубченко Світлана, Чопяк Валентина,
Гайдучок Ігор, 2023

© Видавництво «Магнолія», 2023

ISBN 978-617-574-267-9



ЗМІСТ

ПЕРЕДМОВА	7
СПИСОК СКОРОЧЕНЬ	10

РОЗДІЛ 1. ОСНОВИ МОЛЕКУЛЯРНОЇ АЛЕРГОЛОГІЇ

1.1 Вступ.....	14
1.2. Основні поняття молекулярної алергології.....	15
1.3. Алергени та алергенні екстракти.....	19
1.4. Номенклатура алергенів.....	21
1.5. Надродини алергенних білків.....	22
1.5.1. Надродина Vet v 1 подібних білків.....	23
1.5.2. Надродина профілінів.....	24
1.5.3. Надродина кальцій-зв'язувальних білків.....	26
1.5.4. Надродина проламінів.....	29
1.5.5. Надродина тропоміозин-подібних білків.....	33
1.5.6. Надродина купінів.....	34
1.5.7. Надродина каліцинів.....	35
1.5.8. Надродина DPBV (double-psi beta barrel).....	36
1.5.9. Надродина CAP.....	38
1.5.10. Надродина пектат-ліазоподібних білків.....	38
1.5.11. Надродина транстиретинів.....	39
1.5.12. Надродина папаїноподібних цистеїнів.....	40
1.6. Типи та причини перехресно-реактивних алергічних реакцій.....	41
1.6.1. Роль перехресно реактивних вуглеводневих детермінант у розвитку алергічних реакцій.....	41
1.6.2. Ліпіди як причина алергічних реакцій.....	43
1.6.3. Паналергени та перехресна реактивність.....	44
1.7. Патогенез розвитку алергічних реакцій.....	50
Список бібліографічних посилань.....	57

РОЗДІЛ 2. ЕВОЛЮЦІЯ ДІАГНОСТИЧНИХ МЕТОДІВ В АЛЕРГОЛОГІЇ

2.1. Шкірні тестування.....	73
2.2. Лабораторні (in vitro) методи у діагностиці алергічних хвороб.....	75
2.2.1. Радіоалергосорбентний тест для діагностики алергічних хвороб.....	76
2.2.2. Імуноферментний аналіз у діагностиці хворих на алергічні хвороби.....	78
2.2.3. Хемілюмінесцентний «сендвіч-аналіз» у діагностиці алергічних хвороб.....	79



2.2.4. Тест активації базофілів у діагностиці алергічної гіперчутливості.....	80
2.2.5. Методи молекулярної алергодіагностики	82
2.3. Провокаційні тести	88
2.3.1. Назальний провокаційний тест.....	89
2.3.2. Кон'юнктивальний провокаційний тест	90
2.3.3. Бронхіальний провокаційний тест	91
2.3.4. Оральний провокаційний тест	93
2.4. Алгоритми діагностики алергічних хвороб.....	95
2.5. Матеріали та методи власних досліджень	99
2.5.1. Формування групи дослідження	99
2.5.2. Реєстрація анамнестичних і клінічних даних	100
2.5.3. Загально-клінічні, інструментальні та цитологічні дослідження	100
2.5.4. Виконання ШПТ	101
2.5.5. Визначення загального IgE.....	102
2.5.6. Методика молекулярних алергологічних досліджень	102
2.5.7. Методика алерген-специфічної імунотерапії.....	103
2.5.7.1. Принципи проведення субкутанної імунотерапії	104
2.5.7.2. Принципи проведення сублінгвальної імунотерапії.....	104
2.6. Методи оцінки клінічної ефективності та безпечності АСІТ	105
2.6.1. Оцінка ефективності та безпечності АСІТ за показниками візуальної аналогової шкали (ВАШ)	105
2.6.2. Комбінована оцінка симптомів і потреби у медикаментах.....	106
2.6.3. Оцінка якості життя.....	107
Список бібліографічних посилань	108

РОЗДІЛ 3.

МОЛЕКУЛЯРНІ ПРОФІЛІ ХВОРИХ НА АЛЕРГІЧНІ ХВОРОБИ

3.1. «Атопічний марш»: сучасний погляд на концепцію	120
3.2. Молекулярний профіль пацієнтів з атопічним дерматитом.....	123
3.3. Молекулярний профіль пацієнтів з алергічним ринітом.....	130
3.3.1. Різноманіття молекулярних профілів при інтермітуючому алергічному риніті	136
3.3.2. Алергічний риніт персистуючий у призмі молекулярних досліджень ...	146
3.4. Молекулярний профіль пацієнтів з бронхіальною астмою.....	158
3.5. Молекулярний підхід до діагностики харчової алергії.....	170
3.5.1. Харчова алергія до білків коров'ячого молока	180
3.5.2 Харчова алергія на яйця	183
3.5.3. Харчова алергія на горіхи та насіння	186
3.5.4. Харчова алергія на пшеницю	193
3.5.5. Харчова алергія на сою.....	196
3.5.6. Харчова алергія на рибу.....	197
3.5.7. Харчова алергія на овочі та фрукти.....	201
3.5.8. Анафілактичні реакції на харчові продукти.....	205
3.6. Молекулярний підхід до діагностики інсектної алергії.....	207



3.6.1. Молекулярна діагностика при алергії на «нежалячих» комах.....	208
3.6.2. Молекулярна діагностика при алергії на «жалячих» комах.....	215
3.7. Результати власних досліджень	219
3.7.1. Поширеність АХ у хворих групи дослідження.....	219
3.7.2. Аналіз алергенної сенсibiliзації за результатами ШПТ.....	223
3.7.3. Порівняльний аналіз молекулярних профілів хворих на АХ західного регіону України.....	226
3.7.4. Порівняльний аналіз сенсibiliзуючого профілю залежно від місця проживання.....	232
3.7.5. Аналіз молекулярних ендотипів перебігу АХ і прогнозування ризиків їх формування.....	236
3.3.6. Вивчення верифікативності діагностики АХ на основі порівняльного аналізу результатів ШПТ і мультиплексного визначення sIgE	244
Список бібліографічних посилань.....	255

РОЗДІЛ 4.

ОСОБЛИВОСТІ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА АЛЕРГІЧНІ ХВОРОБИ

4.1 Медикаментозна терапія алергічних хвороб	292
4.1.1. Особливості базової терапії бронхіальної астми (GINA 2022).....	300
4.2. Алерген-специфічна імунотерапія у лікуванні хворих на алергічні хвороби	303
4.2.1. Дослідження механізмів дії АСІТ	305
4.2.2. Способи проведення АСІТ: недоліки та переваги, клінічна ефективність при різних алергічних хворобах.....	308
4.2.2.1. Підшкірна та сублінгвальна алерген-специфічна імунотерапія .	308
4.2.2.2. Особливості оральної імунотерапії при харчовій алергії.....	315
4.2.2.3. Специфічна імунотерапія алергенами отрути комах.....	317
4.2.2.4. Альтернативні шляхи імунотерапії	319
4.2.3. Сучасні підходи до АСІТ на основі молекулярної алергодіагностики та перспективи досліджень	320
4.2.4. Види алерговакцин для проведення АСІТ	322
4.2.4.1. Водно-сольові екстракти природних алергенів	323
4.2.4.2. Алергоїди	323
4.2.4.3. Алерговакцини з додаванням ад'ювантів.....	325
4.2.4.4. Алерговакцини на основі бактерійних чи вірусних ДНК і РНК	327
4.2.4.5. Гібридні та комбіновані вакцини	330
4.2.4.6. Алерговакцини на основі пептидів з Т- і В-клітинними епітопами.....	331
4.2.5. Дослідження маркерів оцінки ефективності АСІТ	332
4.3. Аналіз ефективності та безпечності АСІТ у хворих на алергічні хвороби.....	336
4.3.1. Дослідження клінічної ефективності та безпечності АСІТ за ВАШ	337



4.3.2. Комбінована оцінка ефективності АСИТ.....	342
4.3.3. Дослідження ефективності АСИТ за показниками якості життя	344
4.3.4. Дослідження ефективності АСИТ за рівнями загального сироваткового IgE	346
4.3.5. Дослідження ефективності АСИТ за рівнями sIgE до мажорних компонентів і співвідношенням sIgE/IgE.....	348
Список бібліографічних посилань	351
ГЛОСАРІЙ ІМУНОЛОГІЧНИХ ТЕРМІНІВ	369
ПІСЛЯМОВА	379
ДОДАТОК 1. Анкета для первинного опитування пацієнтів з алергопатологією	380
ДОДАТОК 2. Комбінована оцінка симптомів і потреби у медикаментах.....	385
ДОДАТОК 3. Оцінка якості життя	386
ДОДАТОК 4. Результати шкірних тестувань і молекулярних досліджень до різних груп респіраторних алергенів.....	388
ДОДАТОК 5. Порівняння показників ВАШ на тлі проведення СЛІТ і СКІТ	393
ДОДАТОК 6. Порівняння показників ВАШ на тлі проведення АСИТ з контрольною групою	394
ДОДАТОК 7. Оцінка результатів якості життя пацієнтів з АР, які отримували АСИТ і симптоматичну терапію (контрольна група) до початку лікування та в динаміці (1-й та 3-й роки), Me (Q25; Q75).....	395
ДОДАТОК 8.	396



ПЕРЕДМОВА

E fructu arbor cognoscitur

За останні десятиліття алергічні хвороби перейшли в статус глобальної медико-соціальної проблеми. Це пов'язано з широким поширенням захворювань, неухильним зростанням частоти в популяції, раннім початком маніфестації, високим поліморфізмом алергічних проявів, значним ризиком тяжких системних реакцій, загальним погіршенням якості життя хворих, а також великими фінансовими витратами пацієнта та лікувально-профілактичного закладу на діагностику, лікування і реабілітацію пацієнтів. З моменту відкриття у 1860 «сінної лихоманки» до теперішнього часу за даними ВООЗ до 20–40% населення світу мають алергічні хвороби, а за даними ЕААСІ до 2025 року прогнозується, що 250 млн і більше європейського населення будуть мати алергічні прояви.

Аналіз статистичних даних в Україні далеко не відповідає реальним цифрам: з однієї сторони має місце гіподіагностика реальних алергічних порушень, а з іншої – часто неправильно трактуються скарги на хронічний кашель, прояви кропив'янок чи проблеми із закладеністю і виділеннями з носа, гіперболізується діагностика істинної харчової чи медикаментозної алергії тощо. Спостерігається й таке, що багато пацієнтів не знають про існування у них захворювання або не повідомляють про свої симптоми, а відтак – звертаються до лікаря вже за наявності тяжких алергічних проявів. Також відсутня адекватна система скринінгу пацієнтів для раннього виявлення алергопатології та загалом – необхідність вчасного звернення на консультацію до кваліфікованого спеціаліста алерголога чи дитячого алерголога.

Таким чином, рання діагностика алергічних хвороб, запобігання їх розвитку, підбір адекватної терапії для мінімізації симптомів, запобігання прогресу хвороби та появи множинних форм алергії є провідною при веденні пацієнтів з алергією.



Обсяги досягнень у царині алергології з кожним роком зростають. Відкриваються нові імунологічні процеси та компоненти, залучені в патогенезі формування алергічних порушень, прогресує вивчення молекулярної структури алергенів і розробки на цій основі рекомбінантних зразків, описуються асоціативні зв'язки між молекулами алергенів і клінічними проявами алергії, розглядаються можливості використання компонентів алергенів як біомаркерів прогнозування алергічних хвороб, а також удосконалюються і розширюються діагностичні можливості з використанням одноплексних і мультиплексних платформ тощо. У цілому це відкриває шлях для прецизійної медичної допомоги хворим на алергічні хвороби з урахуванням генетичних факторів, чинників довкілля та способу життя.

Усе перелічене вище диктує необхідність опанування сучасними знаннями в області молекулярної алергології і на їх основі призначення адекватної алерген-специфічної імунотерапії, а також систематизації необхідної термінології та що важливо – українською мовою.

Саме з цією метою було підготовлено монографію, яка за нашим задумом, повинна посприяти підвищенню теоретичної і практичної підготовки алергологів, дитячих алергологів, імунологів, пульмонологів, сімейних лікарів, педіатрів, лікарів-інтернів і євроінтегрованої студентської молоді.

Монографія базується на опрацюванні чисельних наукових публікацій, позиційних документів, матеріалів фахових шкіл, конференцій, з'їздів, семінарів (з них понад 1000 включені в роботу), а також на власному клінічному досвіді та результатах власних досліджень.

У першому розділі монографії розкриваються сучасні імунопатогенетичні механізми формування алергічних хвороб з акцентом на IgE-опосередкований механізм. Окремо перелічені основні поняття алергології, у т.ч. сучасні молекулярні визначення. Подано принципи номенклатури алергенів, широку характеристику надродин алергенних білків і їх клінічне значення.

Другий розділ монографії містить детальну інформацію про діагностичні можливості у напрямку *in vivo* та *in vitro* тестувань



пацієнтів з підозрою на алергію, їх недоліки та переваги, а також інноваційні підходи до діагностики алергічних хвороб з використанням молекулярних даних.

У третьому розділі викладена інформація про сучасне трактування «атопічного маршу» і формування різних алергічних хвороб залежно від сенсibiliзаційного профілю пацієнта. Для кожної нозології розглядаються тригерні чинники та алергенні молекули, які можуть відігравати провідну роль у її формуванні.

Четвертий розділ вміщує матеріал щодо основ базової медикаментозної терапії алергічних хвороб і проведення алерген-специфічної імунотерапії: імунологічний механізм формування десенсибілізації, підходи до підбору пацієнтів для лікування з прогнозуванням його ефективності, види сучасних алерговакцин, способи їх введення пацієнту та маркери оцінки ефективності специфічної терапії.

Кожний розділ доповнюється відповідною інформацією про результати та висновки з власних досліджень. Монографія ілюстрована кольоровими рисунками, схемами, таблицями, що краще подають розуміння матеріалу та сприяють його засвоєнню. У кінці розміщуються додатки, які автори самостійно розробляли чи адаптували при виконанні власної дослідницької роботи, деякі малюнки для унаочнення поданої інформації, а також глосарій імунологічних термінів, що використані в основному тексті монографії.

Авторський колектив висловлює впевненість, що матеріал монографії є актуальним, доцільним і своєчасним, проте, будемо щиро вдячні за всі критичні зауваження і доповнення, які будуть враховані у наступних наукових працях.



СПИСОК СКОРОЧЕНЬ

АД	–	атопічний дерматит
АПК	–	антиген-презентуючі клітини
АР	–	алергічний риніт
АРі	–	інтермітуючий алергічний риніт
АРп	–	персистуючий алергічний риніт
АСІТ	–	алерген-специфічна імунотерапія
АХ	–	алергічні хвороби
БА	–	бронхіальна астма
БАКД	–	β 2-агоністи короткої дії
БАТД	–	β 2-агоністи тривалої дії
БКМ	–	білки коров'ячого молока
БОС	–	бронхообструктивний синдром
БПТ	–	бронхіальний провокаційний тест
ВАШ	–	візуальна аналогова шкала
ДК	–	дендритні клітини
ДШ	–	дихальні шляхи
ЕоЕ	–	еозинофільний езофагіт
ЕПІТ	–	епікутанна імунотерапія
ІА	–	інсектна алергія
ІКК	–	імунокомпетентні клітини
ІКС	–	інгаляційні кортикостероїди
ІНКС	–	інтраназальні кортикостероїди
ІФА	–	імуноферментний аналіз
ІЯК	–	інгібітори янус-кіназ
кДНК	–	комплементарна дезоксирибонуклеїнова кислота



КДП	– кліщі домашнього пилу
КМ	– коров'яче молоко
КПТ	– кон'юнктивальний провокаційний тест
ЛАР	– локальний алергічний риніт
МА	– молекулярна алергологія
МАД	– молекулярна алергодіагностика
МАТД	– мускаринові антагоністи тривалої дії
мРНК	– матрична рибонуклеїнова кислота
НПЗП	– нестероїдні протизапальні засоби
НПТ	– назальний провокаційний тест
ОІТ	– оральна імунотерапія
ОВФ1	– об'єм форсованого видиху
ОКС	– оральні кортикостероїди
ОПТ	– оральні провокаційні тести
ПК	– плазматичні клітини
ПТ	– провокаційні тести
РАСТ	– радіоалергосорбентний тест
РКД	– рандомізовані контрольовані дослідження
СКІТ	– субкутанна імунотерапія
СЛІТ	– сублінгвальна імунотерапія
ФЗД	– функція зовнішнього дихання
ХА	– харчова алергія
ХГЧ	– харчова гіперчутливість
ШКК	– шлунково-кишковий канал
ШПТ	– шкірні прик-тести
АБЛА	– алергічний бронхолегеневий аспергільоз
ВАТ	– basophil activation test
CCDS	– cross-reactive carbohydrate determinants
CCR7	– c-c motif chemokine receptor 7



CPG ODN	–	oligonucleotides of cytidine-guanosine-dinucleotides
CSMS	–	combined symptom-medication scores
DEFASE	–	definition of food allergy severity
DPBB	–	double-psi beta barrel
EAACI	–	European Academy of Allergy & Clinical Immunology
EASI	–	eczema area and severity index
ELISA	–	enzyme-linked immunosorbent assay
FcERI	–	високоафінні рецептори IgE
FeNO	–	фракція оксиду азоту в повітрі, що видихається
GalNAC	–	n-ацетилгалактозамін
GINA	–	global initiative for asthma
GoS	–	коротколанцюгові галактоолігосахариди
HRQL	–	health-related quality of life
Ig	–	імуноглобулін
IL	–	інтерлейкін
ILC2	–	innate lymphoid cells type 2
INOS	–	індуцибельна синтаза оксиду азоту
ISS	–	immunostimulatory sequences
IUIS	–	міжнародний союз імунологічних наук
LAMP1	–	lysosomal associated membrane protein 1
LDLN	–	lung draining-lymph nodes
MCT	–	microcrystalline tyrosine
MHC-II	–	major histocompatibility complex-II
MiniMRQLQ	–	mini-rhino-conjunctivitis quality of life questionnaire
MPL	–	monophosphoryl lipid
MS	–	medication scores
NLRs	–	nucleotide-binding oligomerization domain-like receptors
NPC2	–	Niemann-picktype c2 proteins
nsLTP	–	non-specific lipid-transfer proteins



NTF2	–	ядерний транспортний фактор 2
OAS	–	oral allergy syndrome
PAF	–	platelet-activating factor
PAMP	–	pathogen-associated molecular pattern
PFAM	–	protein family
PFAS	–	pollen-food allergy syndrome
PLA2	–	фосфоліпаза A2
PR	–	pathogenesis-related
PR-10	–	pathogenesis-related protein 10
PRR	–	pattern recognition receptor
RTSS	–	rhinoconjunctivitis total symptom score
slgE	–	алерген-специфічний імуноглоблін класу E
tlgE	–	total IgE, загальний сироватковий імуноглобулін класу E
TFh	–	T-фолікулярні хелпери
TFh-reg	–	фолікулярні регуляторні T-клітини
Th2	–	T-хелпери 2 типу
T-reg		T-регуляторні лімфоцити
TLRS	–	toll-like receptors
TSLP	–	thymic stromal lymphopoietin
VIT	–	venom-specific immunotherapy
WDEIA	–	wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis
A-gal	–	β -галактозил- α -1,3-галактозил трансфераза

Наукове видання

Світлана ЗУБЧЕНКО, Валентина ЧОПЯК,
Ігор ГАЙДУЧОК

АЛЕРГІЧНІ ХВОРОБИ У ПРИЗМІ МОЛЕКУЛЯРНОЇ АЛЕРГОЛОГІЇ

МОНОГРАФІЯ

Підп. до друку 01.06.2023 р.
Формат 70x100/16. Папір друк. № 2. Гарнітура PetersburgC.
Умовн. друк. арк. 17,09. Наклад 300 прим.

Видавництво «Магнолія 2006»
м. Львів-53, 79053, Україна, тел.: +38 (050) 370-19-57

e-mail: magnol06@ukr.net
<https://magnolia.lviv.ua>

Свідоцтво про внесення суб'єкта видавничої справи
до Державного реєстру видавців, виготівників і розповсюджувачів
видавничої продукції: серія ДК № 2534 від 21.06.2006 року,
видане Державним комітетом інформаційної політики,
телебачення та радіомовлення України

Надруковано у друкарні видавця Марченко Т. В.