

СПЕКТР СЕНСИБІЛІЗАЦІЇ ДО МОЛЕКУЛЯРНИХ КОМПОНЕНТІВ АЛЕРГЕНІВ СОБАКИ У ПАЦІЄНТІВ З РЕСПІРАТОРНОЮ АЛЕРГОПАТОЛОГІЄЮ

М. А. Ликова

Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, Київ, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Цитування: *Астма та алергія. 2022. № 4. С. 51–55*

Cited: *Asthma and allergy. 2022; 4, P. 51–55*

Резюме. Мета дослідження: проаналізувати залежність тяжкості перебігу алергічного риніту (АР) та/або бронхіальної астми (БА) у пацієнтів з гіперчутливістю до алергенів собаки від сенсibilізації до окремих алергенних білків собаки.

Матеріали та методи дослідження. Для дослідження алергенних білків собаки використовували сироватку крові, отриману з венозної крові 102 пацієнтів (37 жінок та 65 чоловіків) з підтвердженим діагнозом персистируючого АР та/або БА та гіперчутливістю до алергенів собаки. Сироватка була проаналізована на наявність головних алергенних білків собаки Can f1 та Can f5 та мінорного (перехресного) білка Can f3 з використанням технології ImmunoCAP (Thermo Fisher Scientific, Uppsala, Sweden).

Результати. Переважна більшість пацієнтів з легкою формою персистируючого АР була моносенсibilізована до одного з головних алергенних білків собаки Can f1 (50 %) або Can f5 (33 %). Тоді як сенсibilізація до 2 білків зустрічалась у цієї категорії пацієнтів значно рідше, оскільки лише 12 % пацієнтів були сенсibilізовані до Can f1 та Can f5, а 5 % — до Can f1 та Can f3 одночасно. У пацієнтів з середньотяжкою та тяжкою формою персистируючого АР в профілі сенсibilізації переважала гіперчутливість до кількох алергенних компонентів (Can f1 та Can f5), яка мала місце у 40 % обстежених, а сенсibilізація до 3 компонентів (Can f1, Can f5 та Can f3) алергенів собаки — у 50 % пацієнтів. Серед обстежених пацієнтів з БА найчастішими білками у вигляді моно- або ко-сенсibilізації були головні алергени собаки Can f1 та Can f5. Моносенсibilізація до мінорного компоненту Can f3 не виявлена у жодного пацієнта з обох груп обстежених.

Висновки. Переважна більшість пацієнтів з АР та/або БА і гіперчутливістю до алергенів собаки була сенсibilізована до одного або обох головних алергенів собаки Can f1 та Can f5. Як правило, сенсibilізація до 2 та більше алергенних білків асоціювалась з більш тяжким перебігом респіраторної алергопатології. При цьому слід звернути особливу увагу на моносенсibilізацію до сечового калікреїну собаки Can f5, що мала місце у обстежених, оскільки даний компонент часто відсутній в екстрактах алергенів для виконання шкірних прик-тестів та в екстрактах алергенів для проведення алергенспецифічної імунотерапії (АСІТ), що може призвести до отримання хибнонегативних результатів тестування та неефективної АСІТ.

Ключові слова: сенсibilізація, алергени собаки, компонентна діагностика, алергічний риніт, бронхіальна астма.

Сенсibilізація до алергенів кішок, собак та інших домашніх тварин є добре відомою причиною розвитку цілорічних симптомів бронхіальної астми (БА) та алергічного риніту (АР) серед пацієнтів дитячого та дорослого віку [3, 7]. Рутинна діагностика гіперчутливості до алергенів пухнастих тварин зазвичай базується на використанні екстрактів лупи та волосся, але ці екстракти, наприклад, для проведення шкірного прик-тесту є недостатньо чутливими, оскільки вміст білка, який використовується для їх стандартизації, відрізняється в 20 разів у різних виробників алергенів [2]. Тому екстракти алергенів домашніх тварин не дозволяють детально визначити молекулярну основу сенсibilізації та пояснити причину розвитку множинної сенсibilізації до алергенів. Впровадження компонентної алергодіагностики в щоденну клінічну практику виявилось надзвичайно корисним, оскільки значно підвищило ефективність діа-

гностики та покращило вибір відповідної вакцини для проведення алергенспецифічної імунотерапії (АСІТ) [6]. Молекулярні дослідження проблеми алергії до пухнастих тварин до цього часу зосереджувалися на вибраних когортах дітей і дорослих з БА з високим ризиком її загострень при контакті з відповідними домашніми тваринами [17]. Ці дослідження продемонстрували, що складні моделі сенсibilізації за участю алергенних білків тварин корелювали з тяжкістю захворювання та те, що певні алергени можуть представляти клінічно корисні маркери ризику розвитку тяжких форм АР.

Хоча між різними породами собак можуть бути відмінності, всі ці тварини виробляють алергенні білки, що містяться в епітелії, лупі, язикових залозах, передміхуровій і привушній залозах [11]. Найважливішою групою інгаляційних алергенів, які є найбільш небезпечними для розвитку респіраторної алергопатології у ссавців є ліпокаліни [4]. Ці алергени виробляються в секреторних залозах і присутні в шкірі, сечі, слині, поті та шкірному

салі [4]. Щонайменше один алерген із сімейства білків ліпокаліну був ідентифікований у кожного виду пухнастих тварин, що обумовлює значну перехресну реактивність між різними видами домашніх та свійських тварин [8,14]. Відомо, що собаки містять Can f1, Can f2, Can f4 і Can f6 компоненти алергенів із сімейства ліпокалінів. Дослідження цих тварин показали, що в їх слині були виявлені вищі рівні ліпокалінів, ніж у шерсті. При цьому серед пацієнтів з алергією на собак від 50 % до 90 % осіб мають антитіла саме до Can f1 [1, 4].

Can f5 поки що є єдиним ідентифікованим алергеном із сімейства білків калікреїну. Цей білок виділяється з передміхурової залози і тому присутній лише у некастрованих собак-самців. Алерген можна виділити із сечі самців собак, але він також присутній у собачій шерсті та лупі [8]. Згідно наявних даних, серед пацієнтів з алергією на собак від 31 % до 70 % осіб мали специфічні IgE до Can f5, а також до 58 % з них були моносенсibilізовані лише до Can f5 [9, 15]. Результати іншого дослідження показують, що Can f5 є найпоширенішим компонентом в структурі сенсibilізації до алергенів собак у дорослого населення Швеції [12]. Крім того, Can f5 перехресно реагує з простатоспецифічним антигеном сім'яної рідини людини [9]. Оскільки ці два білки мають значну структурну подібність, яка оцінюється в 60 %, можливо, сенсibilізація до Can f5 у жінок може призвести до алергічних реакцій на сім'яну рідину чоловіків під час статевого акту [13].

Сироваткові альбуміни — це білки, які у великій кількості присутні в крові, лупі, молоці та інших виділеннях, але вважаються мінорними алергенами з низькою поширеністю IgE сенсibilізації серед пацієнтів з алергією на тварин. Так, сироватковим альбуміном собаки є Can f3. Моносенсibilізація до сироваткових альбумінів зустрічається рідко, частіше в поєднанні з специфічними антитілами класу IgE до головних алергенів [5].

Отже, головними або мажорними алергенами собак є Can f1 і Can f5, а мінорним або перехресним — Can f3 [10]. При цьому частота сенсibilізації до них різна в різних географічних регіонах [1, 11, 16].

Оскільки питання гіперчутливості до алергенів собак залишається мало вивченим, **метою нашого дослідження** було проаналізувати залежність тяжкості перебігу алергічного риніту та/або бронхіальної астми у пацієнтів з гіперчутливістю до алергенів собаки від сенсibilізації до окремих алергенних білків собаки.

Об'єкт та методи дослідження

У дослідженні прийняли участь 102 особи з встановленим АР та/або БА та позитивними результатами шкірних прик-тестів зі стандартизованими алергенами собаки. У обстежуваних взята поінформована згода на участь у дослідженні, наступну обробку їх персональних даних та результатів обстеження. Серед обстежених було 37 жінок та 65 чоловіків. Перед проведенням дослідження в усіх пацієнтів

був ретельно зібраний алергологічний анамнез, проведено фізикальне обстеження, інструментальні дослідження, зокрема спірографія, постановка шкірних прик-тестів зі стандартизованим екстрактом алергенів собаки.

Для дослідження спектру сенсibilізації до алергенних білків собаки використовували сироватку крові, отриману з венозної крові. Сироватка була проаналізована на наявність головних алергенних білків собаки Can f1 та Can f5 та мінорного (перехресного) білка Can f3 з використанням технології ImmunoCAP (*Thermo Fisher Scientific, Uppsala, Sweden*). Дослідження проводили згідно методики зазначеній в інструкції. Результати отримували в кількісних одиницях kU/l (стандартизовані одиниці). Результати IgE >0,3kU/l вважали позитивними. Статистична обробка проводилась за допомогою програми «Statistica 6» та «Exel 7.0».

Результати та їх обговорення

За результатами вказаних вище методів дослідження, діагноз персистуючого АР (ПАР) різного ступеню тяжкості встановлений у 85 пацієнтів (83 % з усіх обстежених), серед яких було 30 жінок та 55 чоловіків. Відповідні дані наведені в таблиці 1.

Таблиця 1. Розподіл пацієнтів за ступенем тяжкості АР

Стать	Ступінь тяжкості АР		
	Легкий	Середній	Тяжкий
Жіноча	7 (23 %)	20 (67 %)	3 (10 %)
Чоловіча	17 (30,5 %)	29 (53 %)	9 (16,5 %)
Всього	24 (28 %)	49 (58 %)	12 (14 %)

Слід відзначити, що переважна більшість пацієнтів, що мали середньотяжкий або тяжкий перебіг ПАР утримували вдома собак. Пацієнти ж легким ступенем АР контактували з собаками лише епізодично. БА різного ступеню тяжкості діагностовано у 17 % пацієнтів, а саме: у 7 жінок, що становить 19 % від загальної кількості обстежених жінок та 10 чоловіків (16 % серед всіх чоловіків відповідно). Відповідні дані наведені в таблиці 2. Крім того, у 13 % пацієнтів БА поєднувалася з АР. Серед цієї категорії обстежених було 5 жінок (13,5 % серед всіх жінок) та 7 чоловіків (10 % серед обстежених чоловіків).

Таблиця 2. Розподіл пацієнтів за ступенем тяжкості БА

Стать	Ступінь тяжкості БА			
	Інтермітуюча	Персистуюча легка	Персистуюча середньотяжка	Персистуюча тяжка
Жіноча	3 (43 %)	3 (43 %)	1 (14 %)	0
Чоловіча	5 (50 %)	3 (30 %)	2 (20 %)	0
Всього	8 (47 %)	6 (35 %)	3 (18 %)	0

Згідно мети дослідження в подальшому був проаналізований молекулярний профіль сенсibilізації до білків

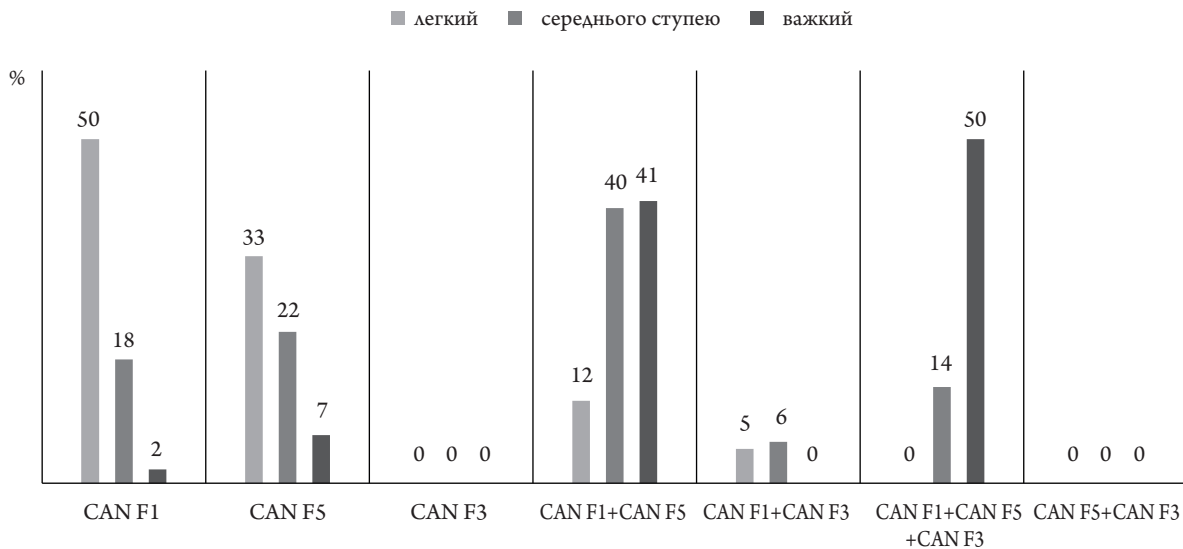


Рис. 1. Розподіл молекулярного профілю сенсibiliзації до білків собаки у пацієнтів з різним ступенем тяжкості АР (у %).

собаки у пацієнтів з АР та/або БА. Відповідні дані наведені на рис. 1 та 2.

Проаналізувавши результати компонентної алергодіагностики (рис. 1) у пацієнтів з ПАР та гіперчутливістю до алергенів собаки, дійшли висновку, що переважна більшість пацієнтів з легкою формою захворювання була моносенсибілізована до одного з головних алергенних білків собаки Can f1 (50 %) або Can f5 (33 %). Тоді як сенсibiliзація до двох алергенних білків одночасно зустрічалась у цієї категорії пацієнтів значно рідше, оскільки лише 12 % були сенсibiliзовані до Can f1 та Can f5, а 5 % — до Can f1 та Can f3. Важливим чинником є моносенсибілізація до Can f5 — сечового калікреїну собаки, яка виявлялась у пацієнтів всіх форм тяжкості ПАР, тому що цей компонент не завжди міститься у екстрактах для шкірних прик-тестів та АСИТ, що може призвести до гіподіагностики гіперчутливості до алергенів цих домашніх тварин, а також до неефективної АСИТ [2, 6]. При цьому у пацієнтів з середньою та тяжкою формою ПАР профіль сенсibiliзації до молекулярних компонентів алергенів виявився дещо іншим,

оскільки у них переважала одночасна гіперчутливість до двох молекулярних компонентів (Can f1 та Can f5) у випадку АР середньої тяжкості (у 40 % осіб) та сенсibiliзація до трьох компонентів (Can f1, Can f5 та Can f3) у пацієнтів з тяжкою формою ПАР (50 % спостережень). Моносенсибілізація тільки до мінорного алергокомпоненту Can f3 не виявлена у жодного пацієнта, проте у комбiнації з головними алергенами сенсibiliзація до Can f3 виявлялась у осіб з АР середнього та важкого ступеню, що відповідає даним інших досліджень [1, 4, 15].

Майже аналогічна ситуація спостерігалась й при обстеженні осіб з різним ступенем тяжкості БА та гіперчутливістю до алергенів собаки (рис. 2). Так, серед обстежених пацієнтів з БА найчастішими білками, які виявлялись, були головні алергени собаки Can f1 та Can f5, які мали місце в якості моно- чи ко-сенсibiliзації у всіх пацієнтів даної групи. Сенсibiliзація до мінорного алергену Can f3 виявлялась лише у сукупності з сенсibiliзацією до головних алергенів у пацієнтів з різним ступенем тяжкості персистуючої БА.

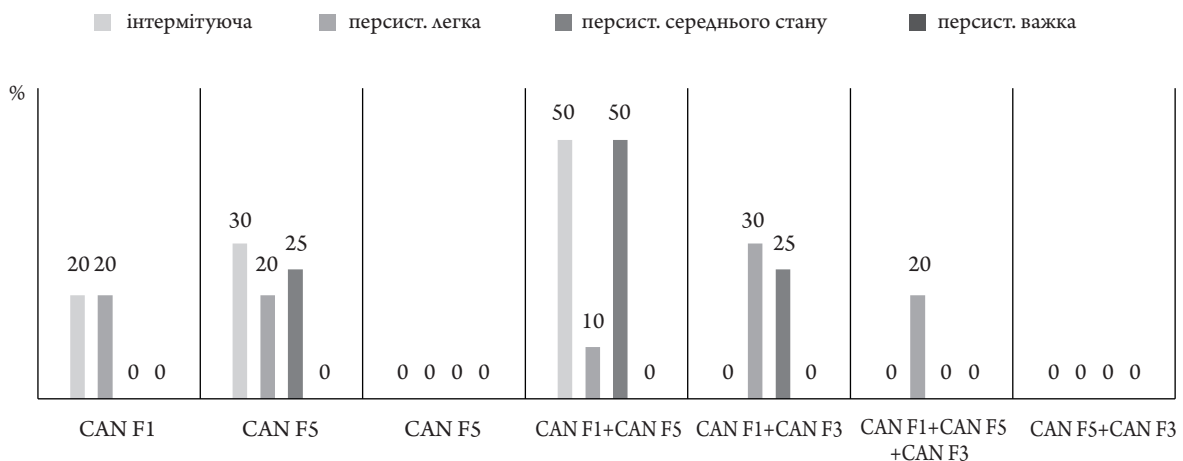


Рис. 2. Розподіл молекулярного профілю сенсibiliзації до білків собаки у пацієнтів з різним ступенем тяжкості БА (у %).

Висновки

1. Більшість пацієнтів з алергічним ринітом та/або бронхіальною астмою з гіперчутливістю до алергенів собаки сенсibilізовані до одного або обох головних алергенів собаки Can f1 та Can f5.

2. Сенсibilізація до 2 та більше алергенних білків одночасно, як правило, асоціюється, з більш тяжким перебігом респіраторної алергопатології.

3. При обстеженні осіб з алергічним ринітом та/або бронхіальною астмою слід звертати увагу на випадки моносенсibilізації до сечового калікреїну собаки Can f5, оскільки даний компонент часто відсутній в екстрактах для шкірних прик-тестів та екстрактах алергенів для проведення алергенспецифічної імунотерапії, що може призвести до хибнонегативних результатів тестування та неефективної імунотерапії алергенами.

SPECTRUM OF SENSITIZATION TO THE MOLECULAR COMPONENTS OF DOG ALLERGENS IN PATIENTS WITH RESPIRATORY ALLERGOPATHOLOGY

M. A. Lykova

Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Abstract. The aim of study: to analyze the dependence of the severity of the course of allergic rhinitis (AR) and/or bronchial asthma (BA) in patients with hypersensitivity to dog allergens from sensitization to individual dog allergenic proteins.

Research materials and methods. Blood serum obtained from the venous blood of 102 patients (37 women and 65 men) with a confirmed diagnosis of persistent AR and/or BA and hypersensitivity to dog allergens was used for the study of dog allergenic proteins. Serum was analyzed for the presence of the major dog allergen proteins Can f1 and Can f5 and the minor (cross-linking) protein Can f3 using ImmunoCAP technology (Thermo Fisher Scientific, Uppsala, Sweden).

Results. The vast majority of patients with a mild form of persistent AR were monosensitized to one of the main dog allergen proteins Can f1 (50 %) or Can f5 (33 %). Whereas sensitization to 2 proteins occurred in this category of patients much less frequently, as only 12 % of patients were sensitized to Can f1 and Can f5, and 5 % to Can f1 and Can f3 simultaneously. In patients with a moderate and severe form of persistent AR, the sensitization profile was dominated by hypersensitivity to several allergenic components (Can f1 and Can f5), which occurred in 40 % of the examined, and sensitization to 3 components (Can f1, Can f5 and Can f3) of allergens dogs — in 50 % of patients. Among the examined patients with BA, the most frequent proteins in the form of mono- or co-sensitization were the main dog allergens Can f1 and Can f5. Monosensitization to the minor component of Can f3 was not detected in any patient from both groups of subjects.

Conclusions. The vast majority of patients with AR and/or BA and hypersensitivity to dog allergens were sensitized to one or both of the major dog allergens Can f1 and Can f5. As a rule, sensitization to 2 or more allergenic proteins was associated with a more severe course of respiratory allergy pathology. At the same time, special attention should be paid to monosensitization to Can f5 dog urinary kallikrein, which occurred in the examined subjects, because this component is often absent in allergen extracts for skin prick tests and in allergen extracts for allergen-specific immunotherapy (AIT), which can lead to before receiving false-negative test results and ineffective AIT.

Key words: hypersensitivity, sensitization, component resolved diagnostics, animal allergens, allergic rhinitis, bronchial asthma.

СПЕКТР СЕНСИБИЛИЗАЦИИ К МОЛЕКУЛЯРНЫМ КОМПОНЕНТАМ АЛЛЕРГЕНОВ СОБАКИ У ПАЦИЕНТОВ С РЕСПИРАТОРНОЙ АЛЛЕРГОПАТОЛОГИЕЙ

M. A. Lykova

Национальный университет здравоохранения Украины им. П. Л. Шупика, Киев, Украина

Резюме. Цель исследования: проанализировать зависимость тяжести аллергического ринита (АР) и/или бронхиальной астмы (БА) у пациентов с гиперчувствительностью к аллергенам собаки от сенсibilізації к отдельным аллергенным белкам собаки.

Материалы и методы исследования. Для исследования аллергенных белков собаки использовали сыворотку крови, полученную из венозной крови 102 пациентов (37 женщин и 65 мужчин) с подтвержденным диагнозом персистирующего АР и/или БА и гиперчувствительностью к аллергенам собаки. Сыворотка была проанализирована на наличие главных аллергенных белков собаки Can f1 и Can f5 и минорного (перекрестного) белка Can f3 с использованием технологии ImmunoCAP (Thermo Fisher Scientific, Uppsala, Sweden).

Результаты. Подавляющее большинство пациентов с легкой формой персистирующего АР было моносенсibilізировано к одному из главных аллергенных белков собаки Can f1 (50 %) или Can f5 (33 %). В то время как сенсibilізація к 2 белкам встречалась у этой категории пациентов значительно реже, поскольку только 12 % пациентов были сенсibilізированы к Can f1 и Can f5, а 5 % — к Can f1 и Can f3 одновременно. У пациентов со среднетяжелой и тяжелой формой персистирующего АР в профиле сенсibilізації преобладала гиперчувствительность к нескольким аллергенным компонентам (Can f1 и Can f5), которая имела место у 40 % обследованных, а сенсibilізація к 3 компонентам (Can f1, Can f5 и Can f3) аллергенов собаки — у 50 % пациентов. Среди обследованных пациентов с БА наиболее частыми белками в виде моно- или ко-сенсibilізації были главные аллергены собаки Can f1 и Can f5. Моносенсibilізація к минорному компоненту Can f3 не обнаружена ни у одного пациента из обеих групп обследованных.

Висновки. Подавляюче більшість пацієнтів с АР і/або БА і гіперчутливістю к алергенам собаки були сенсibilizировані к одному или обоим головним алергенам собаки Can f1 и Can f5. Как правило, сенсibilizация к 2 и более алергенным белкам ассоциировалась с более тяжёлым течением респираторной алергопатологии. При этом следует обратить особое внимание на моносенсibilizацию к мочевому калликреину собаки Can f5, имевшей место у обследованных, поскольку данный компонент часто отсутствует в экстрактах алергенов для выполнения кожных прик-тестов и в экстрактах алергенов для проведения алергенспецифической иммунотерапии (АСИТ), что может привести к получению ложноотрицательных результатов тестирования и неэффективной АСИТ.

Ключевые слова: гиперчутливість, сенсibilizация, компонентная диагностика, алергены животных, алергический ринит, бронхиальная астма.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Basagaña M, Luengo O, Labrador M, et al. Component-Resolved Diagnosis of Dog Allergy. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2017;27:185-187.
2. Curin M, Reininger R, Swoboda I, Focke M, Valenta R, Spitzauer S. Skin prick test extracts for dog allergy diagnosis show considerable variations regarding the content of major and minor dog allergens. *Int Arch Allergy Immunol*. 2011;154:258-263.
3. FEDIAF. Statistics. Available at: <http://www.fediaf.org/who-we-are/european-statistics.html>. Accessed September 24, 2020.
4. Hilger C, Kuehn A, Hentges F. Animal lipocalin allergens. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2012;12:438-447.
5. Hilger C, van Hage M, Kuehn A. Diagnosis of allergy to mammals and fish: cross-reactive vs. specific markers. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2017;17:64.
6. Kleine-Tebbe J, Matricardi PM, Hamilton RG. Allergy work-up including component-resolved diagnosis: how to make allergen-specific immunotherapy more specific. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2016;36:191-203.
7. Konradsen JR, Fujisawa T, van Hage M, Hedlin G, Hilger C, Kleine-Tebbe J, et al. Allergy to furry animals: new insights, diagnostic approaches, and challenges. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135:616-625.
8. Liccardi G, Bilo MB, Manzi F, Piccolo A, Di Maro E, Salzillo A. What could be the role of molecular-based allergy diagnostics in detecting the risk of developing allergic sensitization to furry animals? *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2015;47:163-167.
9. Mattsson L, Lundgren T, Everberg H, Larsson H, Lidholm J. Prostatic kallikrein: a new major dog allergen. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;123:362-368.
10. Nilsson OB, van Hage M, Gronlund H. Mammalian-derived respiratory allergens - implications for diagnosis and therapy of individuals allergic to furry animals. *Methods*. 2014;66(1):86-95.
11. Smith DM, Coop CA. Dog allergen immunotherapy: past, present, and future. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2016;116:188-193.
12. Suzuki S, Nwaru BI, Ekerljung L, Sjolander S, Mincheva R, Ronmark EP, et al. Characterization of sensitization to furry animal allergen components in an adult population. *Clin Exp Allergy*. 2019;49:495-505.
13. Tanaka M, Nakagawa Y, Kotobuki Y, Katayama I. A case of human seminal plasma allergy sensitized with dog prostatic kallikrein, Can f 5. *Allergol Int*. 2019;68:259-260.
14. Valenta R, Lidholm J, Niederberger V, Hayek B, Kraft D, Gronlund H. The recombinant allergen-based concept of component-resolved diagnostics and immunotherapy (CRD and CRIT). *Clin Exp Allergy*. 1999;29:896-904.
15. Villalta D, Milanese M, Da Re M, Sabatino G, Sforza M, Calzetta L, et al. Frequency of allergic sensitization to Can f 5 in North East Italy. An analysis of 1403 ISACs 112 (Component Resolved Diagnosis) collected retrospectively. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2019;51:186-189.
16. Ukleja-Sokolowska N, Gawrońska-Ukleja E, Żbikowska-Gotz M, et al. Analysis of feline and canine allergen components in patients sensitized to pets. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2016;12:61.
17. Uriarte SA, Sastre J. Clinical relevance of molecular diagnosis in pet allergy. *Allergy*. 2016;71:1066-1068.

Відомості про авторів

М. А. Ликова

аспірантка кафедри фтизіатрії і пульмонології
10, вул. М. Амосова, Київ, 03038, Україна
Національний університет охорони здоров'я України ім. П. А. Шупика
maryana_lykova@ukr.net
ORCID ID <https://orcid.org/0000-0003-0943-404>

Information about authors

Maryana A. Lykova

post-graduate student of the department of phthiology and pulmonology
10, M. Amosova str., 03038, Kyiv, Ukraine
Shupyk National Healthcare University of Ukraine
maryana_lykova@ukr.net

Надійшла до редакції: 23.11.2022 р.

Прийнято до друку: 02.12.2022 р.