

Сучасні можливості мультикомпонентної діагностики алергії: здобутки та перспективи

Молекулярна алергологія, яка стрімко розвивається протягом останніх років, стала у своєму роді революцією в галузі. Саме інноваційні методи діагностики змогли підняти точність діагностики алергологічних захворювань на новий рівень і, як наслідок, розширити розуміння проблеми у кожній конкретній клінічній ситуації, а також терапевтичні можливості лікарів. 15 листопада 2018 р. Київ вперше відвідав основоположник мультикомпонентної діагностики і творець найбільш сучасного та високотехнологічного тесту діагностики алергії – **Крістіан Харванегг**, і з участю **Сергія Юр'єва**, представника ALEX в Україні, у форматі workshop провів тренінг для лікарів-алергологів.

Захід відкрив PhD, CEO MacroArray Diagnostics GmbH, генеральний директор MacroArray Diagnostics GmbH, засновник методу діагностики алергії ALEX – **Крістіан Харванегг**. На початку спікер подякував за запрошення і сказав, що радий бути присутнім в Україні, підкресливши, що за 12 міс саме в Україні зроблено більше досліджень ALEX, ніж в інших країнах.



Крістіан Харванегг

Компанія Macro Array Diagnostics (MADX) є молодого приватною компанією, заснованою у 2016 р. у Відні (Австрія), 20 співробітників компанії, як і сам Крістіан, мають 10–20-річний досвід роботи у галузі. Так, відома всім технологія молекулярної алергодіагностики ImmunoCap і ISAC була дипломною роботою Крістіана, яку він почав розробляти в 1999 р. ще в університеті. Отже компанія MADX спеціалізується виключно на діагностиці алергії, її місія полягає у зміні інновації в індустрії алергодіагностики – розробці найбільш досконалого методу діагностики алергії, який би став новим золотим стандартом, знизив прямі і непрямі витрати системи охорони здоров'я, а також надав спеціалістам найкращі інструменти діагностики, які допоможуть максимально персоналізувати лікування пацієнтів і, як наслідок, покращити якість їх життя.

В основі роботи компанії лежать інноваційні технології – комбінація імунології, нанотехнології, молекулярної діагностики і штучного інтелекту. MADX співпрацює з багатьма авторитетними закладами, такими як Віденський медичний університет (Medizinische Universität Wien, MUW), Університет Humanitas

(Humanitas University), Берлінський медичний університет Шаріте (Charité University Medicine Berlin), Зальцбурзький університет (Universität Salzburg) тощо.

Актуальність наряду діяльності компанії зумовлена зростаючою захворюваністю на алергічну патологію: за інформацією Комітету Європарламенту з питань алергії та астми, 50% населення Європи страждатиме від алергії вже до 2025 р., при цьому у 45% з цих пацієнтів діагноз буде хибним, що не є проблемою спеціалістів, а є проблемою системи, яка або не може надати правильних інструментів для діагностики, або вони надто дорогі. Через неправильну діагностику алергічних захворювань щорічно втрачається 142 млрд євро, зазвичай це непрямі витрати, оскільки витрати на алергодіагностику та лікування порівняно невеликі. Щоб вплинути на зазначену ситуацію, необхідно міняти парадигму.

Так, Крістіан навів приклад, що навіть у Відні до діагностики алергії *in vitro* ставляться скептично – вважають, що анамнезу та шкірних прик-тестів достатньо для встановлення правильного діагнозу та призначення відповідного лікування. Зазвичай алгоритм діагностичних заходів наступний: збір анамнезу, потім – шкірні тести (99%), лабораторні дослідження (10%), провокаційні тести (1%). Чи є оптимальним лікування після такого обсягу діагностичних процедур, – спікер вважає це питання відкритим. Компанія пропонує інший шлях: на першому етапі проводити лабораторне дослідження (100%), звичайно, після ретельного відбору потенційних пацієнтів з алергологічною патологією, а вже після аналізувати дані анамнезу, які можуть підтвердити результати дослідження, потім можна зробити шкірні (10%), провокаційні (< 1%) проби, що може сприяти індивідуалізованій терапії на 99%, а також заощадить гроші пацієнта.

У деяких країнах компанія започаткувала програми, в рамках яких проводять лабораторне дослідження в ранньому дитячому віці, ще до того моменту, коли у дитини може розвинути класичний atopічний

марш, оскільки рання діагностика та відповідне втручання може зупинити прогресування алергії у дитини. Звичайно, така ініціатива потребує державної підтримки у будь-якій країні. Вкрай актуальною є також ініціатива щодо створення паспорту сенсibilізації — в деяких країнах таку ініціативу впроваджують вже в початковій школі, з 6 до 10 років життя. Ще однією метою лабораторної алергодіагностики є пошук потенційно складних пацієнтів і якомога більш раннє їх виявлення, для того щоб вчасно їм допомогти і запобігти тяжким наслідкам хвороби.

Єдиним шляхом здійснення зазначених ініціатив та цілей було створення універсального тесту, який охоплював би глобальні панелі алергенів (як молекули окремих алергенів, так і екстракти) для всіх країн. Таким багатокомпонентним тестом-аналізатором і є ALEX: на тепер 282 алергени + загальний IgE, збалансована панель алергенів (інгаляційні, харчові, інсектні, латекс), інгібіція перехресно-реактивних карбогідратних детермінант (CCD), створення індивідуального статусу сенсibilізації, саме сенсibilізації, а не алергії! До речі, у розробників є наміри згодом зменшити кількість екстрактів, яка зараз становить 55%, і підвищити кількість молекул алергенів, що дасть змогу підвищити точність і інформативність дослідження.

Так, на сьогодні еволюція діагностичних заходів у алергології виглядає наступним чином: спочатку були тести *in vivo* (шкірні прик-тести) → у 60–70-х роках минулого століття з'явилися тести *in vitro* → експериментальні молекулярні тести — у 80-х роках → мультикомпонентні тести — початок 2000-х років → у наш час — ALEX-тест, який може замінити всі дотепер існуючі.

У спеціалістів можуть виникати питання щодо референтного методу результатів ALEX (до речі, метод визначення IgE є найменш стандартизованим серед усіх): існує 3 лідери на ринку алергодіагностики, які можуть бути зразком для контролю якості досліджень (Nucor HITEC288, Phadia ImmunoCAP Series, Siemens IMMULITE2000/2000 XPi (2)), однак на тепер не існує золотого стандарту і не існує тесту, який зможе показати різницю між сенсibilізацією і справжньою алергією. Труднощі стандартизації тесту полягають не лише в складі екстракту, а переважно в самій молекулярній структурі алергену. Так, кожен алерген має свою структуру і особливості роботи з ним: кожен алерген треба з'єднувати з носіями по-різному, щоб не порушити його структуру, тому для кожного алергену в рамках аналізу ALEX розробляють свою стратегію нанесення на тверду поверхню мікрочіпа, більше того, треба мати на увазі, що в різних популяціях можуть розпізнаватися різні епітопи алергенів. Отже, оптимізація такого тесту як ALEX, є великим викликом і копіткою роботою.

Чим займатиметься компанія надалі? — У розробці є 3 амбіційних проекти: один з них Крістіан Харванег назвав проектом свого життя — створення програмного забезпечення майбутнього покоління — безкоштовного хмарного програмного забезпечення, яке надасть як пацієнтові, так і лікарю більше переваг, а саме: не будуть потрібні оновлення і зберігання файлів, навіть не буде потрібен локальний комп'ютер. Наразі в компанії займаються розробкою додатків візуалізації результатів аналізу, їх інтерпретації та диференційованого супроводу отриманої інформації — тобто лабораторія отримує

дані пацієнта для проведення тесту від лікаря; лікар отримує спеціалізовану інформацію про результати тесту, рекомендації щодо імунотерапії, харчування кожного конкретного пацієнта, які зможе доповнити клінічними даними анамнезу; пацієнт водночас на основі тих самих результатів отримує свою специфічну («пацієнтську») частину інформації і рекомендацій (наприклад, індивідуальні рекомендації на основі даних аеропалінологічного моніторингу чи такі щодо вживання тих чи тих продуктів харчування тощо). Така інтелектуальна диференційована система сприятиме більш продуктивному контакту між лікарем, пацієнтом і лабораторією. Проект планується до запуску на початку 2019 р.

Наступний з 3 проектів (середина 2019 р.) — оновлення існуючого ALEX-тесту (ALEX version 2) — нове покоління ALEX. Якість тестів має бути ще кращою, буде зменшено кількість екстрактів і збільшено кількість молекул алергенів (нова молекула kota (Fel d 7), собаки (Can f 5), розширення молекулярного компоненту алергенів коней, кролика, отрути комах, пшениці, морепродуктів) — всього 299 алергенів. І останній проект, який планується на початок 2020 р., — повністю автоматизована система, яку можна буде розмістити в будь-якій лабораторії і яка за один аналіз виконуватиме 50 зразків одночасно до 3 разів на день. Отже, у найближчий час алергологів чекають нові можливості і нові інструменти, які здатні оптимізувати як їх професійну повсякденність, так і змінити якість життя пацієнтів через більш індивідуалізований підхід.

Після доповіді Крістіана Харванегга відбулась сесія питань—відповідей: присутні спеціалісти мали змогу задати питання розробнику ALEX-тесту щодо інтерпретації результатів аналізів, тактики прийняття рішення в залежності від отриманих результатів тощо.

Предствник ALEX в Україні і CEO клініки FxMed **Сергій Юр'єв** зазначив, що в Україні на тепер вже проведено понад 1500 тис ALEX-тестів, і представив аналіз результатів дослідження перших 500 пацієнтів.

В Україні ALEX існує з квітня 2018 р., є доступним у всіх містах — більше ніж 300 пунктів здачі аналізу — і вже встиг заслужити довіру лікарів і пацієнтів. Можливості, які відкриває ALEX-тест: створення паспорту сенсibilізації пацієнта; є ідеальним для першого етапу діагностики; блокує CCD; тестує як екстракти, так і клінічно-значущі молекули; чутливий щодо низьких рівнів IgE; не потребує калібрування. Отже, були представлені дані результатів ALEX-тесту пацієнтів з Києва, Вінниці, Івано-Франківська, Ужгорода, Львова, Кропивницького, Одеси, Полтави, Харкова, Херсона: дорослих — 155, дітей — 345, з них чоловіків/хлопчиків — 45 і 216 відповідно, жінок/дівчаток — 110 і 129 відповідно.

Так, аналізуючи рівні загального та специфічних IgE за даними результатів тесту дорослих пацієнтів, було виявлено, що чим більше зростає рівень загального IgE, тим менше було хворих з моносенсibilізацією,



Сергій Юр'єв

а серед таких, у яких рівень загального IgE перевищував 1000 kU/L, пацієнтів з моносенсibiliзацією не було взагалі. Серед дитячої популяції спостерігали таку саму тенденцію, окрім одного пацієнта з високим рівнем загального IgE і моносенсibiliзацією до *Alternaria*. Відповідно до груп алергенів згідно з такими ALEX-тесту, лідерами як у дорослих, так і дітей виявилися трави, дерева, бур'яни, домашні тварини, а також кліщі, фрукти, горіхи тощо.

Основний профіль сенсibiliзації за групами молекул у дітей даної вибірки становив: PR10 – 14,79%, NPC2 (Der p 2, Der f 2) – 11%, Der f 1 – 10,21%, Der p 1 – 10,06%, ліпокаліни – 9,32%, Der p 23 – 9,32%, профіліни – 8,88%, LTPs – 4,59%, Der p 5 – 4,59%, запасні білки – 4,14%, Der p 7 – 3,99%, сироватковий альбумін – 2,66%, парвальбумін – 2,22%, CCD – 1,78%, тропоміозин – 1,04%, polcalcin – 0,74%, Der p 11 – 0,44% (у частини дітей з атопічним дерматитом). Профіль сенсibiliзації за групами молекул у дорослих пацієнтів: PR10 – 22,2%, профіліни – 18,1%, NPC2 (Der p 2, Der f 2) – 9,7%, ліпокаліни – 7,9%, LTPs – 7,4%, Der p 23 – 7,4%, Der f 1 – 6,9%, Der p 1 – 6,0%, Der p 5 – 5,1%, запасні білки – 2,8%, Der p 7 – 2,8%, сироватковий альбумін – 0,9%, CCD – 0,9%, тропоміозин – 0,9%, парвальбумін – 0,5%, polcalcin – 0,5%, Der p 11 – 0,0%.

Необхідне більш масштабне проведення в майбутньому ALEX-тесту у всіх регіонах країни, для того щоб скласти карту сенсibiliзації України. Також в рамках вивчення даної вибірки пацієнтів проводили порівняння результатів дослідження ALEX-тесту та ISAC – продемонстрована значна кореляція між частотою виявлення сенсibiliзації до білків за даними тесту ALEX та ISAC.

Як продемонстрували результати ALEX-тесту, однією з провідних молекул сенсibiliзації серед дітей

та дорослих в Україні є білок PR-10. Отже, даний метод дає змогу діагностувати так звані синдроми, а саме PR-10-синдром, LTP-синдром. Так, щодо PR-10-синдрому, то окрім молекули rBet v 1 в панелі ALEX є багато молекул харчових продуктів, які дають змогу діагностувати даний синдром: rGly m 4, rAra h 8, rDau s 1, rCor a 1,01, rCor a 1,04, rApig 1, rPru p 1, rPru c 1, rMal d 1, rPru ar 1, rPru av 1. Щодо LTP-синдрому, то всі клінічно важливі білки LTP можна виявити в одному аналізі: пилок бур'янів – полин звичайний (Art v 3); фрукти – яблуко, виноград, ківі, персик; горіхи – фундук; бобові – арахіс; овочі – селера, томат. Спікер акцентував: згідно з рекомендаціями EAACI, що їх було опубліковано ще 2 роки тому, якщо в пацієнта виявлена сенсibiliзація до менше ніж 5 харчових молекул, то ризик анафілактичних реакцій низький, якщо більше 5 молекул LTP – ризик анафілактичних реакцій високий.

Ще одна група алергенів, молекулярна діагностика яких є важливою для діагностики та прийняття рішення щодо наступного лікування, – це профіліни. Профіліни є паналергенами, які містяться в рослинній їжі, латексі, пилку дерев, трав і бур'янів (Phl p 12, Bet v 2, Ole e 2, Pho d 2, Nev b 8 та ін) і мають високу перехресну реактивність. Тож на сьогодні завдяки існуючому в Україні ALEX-тесту ми можемо визначити всі ці молекули одночасно.

Наприкінці своєї доповіді Сергій Юр'єв продемонстрував низку цікавих клінічних випадків, які наочно демонструють необхідність проведення молекулярної алергодіагностики задля правильного прийняття рішення щодо кожної конкретної клінічної ситуації і надання рекомендацій пацієнту.

Підготувала Анна Артюх