

Компонентная аллергодиагностика: когда её использовать?

Ольга Луенго^{1,2*} и Виктория Кардона^{1,2}

Резюме

Знания в области молекулярной аллергодиагностики постоянно совершенствуются. Для клиницистов пришло время обобщить их и при необходимости использовать для повышения точности диагностики, предлагая, таким образом, более точные терапевтические меры и элиминационную диету. Цель данного обзора - не широкомасштабный анализ всех известных молекул аллергенов, а предоставление некоторых практических решений при использовании молекулярной аллергодиагностики и при интерпретации полученных результатов. В обзоре дана оценка потенциальной роли диагностики на основе компонентов аллергенов в таких случаях, как назначение АИТ (аллергоиммунотерапии), при сенсibilизации пылью, пищевой аллергии, аллергии на латекс или анафилаксии. При интерпретации информации, полученной при молекулярной аллергодиагностике, нужен структурный подход. Необходимо оценивать как единичные положительные и отрицательные результаты, так и целостную картину с перспективой.

Ключевые слова: молекулярная аллергология, компонентная аллергодиагностика, микроматрицы аллергенов, полисенсibilизация, иммунотерапия

Введение

Уже почти 15 лет, начиная с момента предложения первой концепции аллергодиагностики на основе компонентов аллергенов, или компонентной аллергодиагностики (component-resolved diagnostics, CRD) [1], объём знаний в этой области неуклонно возрастает, а качество совершенствуется. Было опубликовано несколько основополагающих обзоров по компонентной аллергодиагностике, предложено её применение в клинической практике и обозначены ограничения диагностики такого типа [2-4]. Для клиницистов пришло время обобщить их и при необходимости использовать для повышения точности диагностики, предлагая таким образом более точные терапевтические и элиминационные меры.

Тем не менее, даже после тщательного изучения литературы интерпретация результатов молекулярной аллергодиагностики поначалу может показаться очень сложной. Таким образом, потребность в образовательных программах по использованию и трактовке результатов молекулярной диагностики остаётся неудовлетворённой. Кроме других инициатив, за последние четыре года нашей группой была разработана программа тренингов по компонентной аллергодиагностике с участниками из Испании и Португалии.

Используя согласительный документ WAO-ARIA-GALEN по молекулярной диагностике [4] в качестве основы, доктора, посещавшие эти тренинги, разработали проекты, «в каких случаях использовать CRD» для их повседневной практики, основные положения которых приведены в Таблице 1, которая использовалась как руководство для данной статьи. Целью данного обзора являлся не широкомасштабный анализ всех известных молекул аллергенов, а предоставление некоторых практических решений при использовании молекулярной аллергодиагностики и при интерпретации полученных результатов.

Показания для специфической иммунотерапии

Первой предпосылкой для назначения иммунотерапии на основе CRD является оценка IgE-положительного ответа на истинные (специфические) и перекрёстно реактивные аллергены (Рисунки 1 и 2).

Олиго/моносенсibilизация ингаляционными аллергенами

Точная идентификация значимых сенсibilизаторов у пациентов с аллергией на пыльцу, моно- или олигосенсibilизированных к пыльце, без перекрытия с сезоном цветения, достижима с помощью традиционной диагностики с использованием цельных экстрактов пыльцы. В большинстве случаев пациенты сенсibilизированы к основным аллергенам пыльцы (например, Ole e 1, Bet v 1, Phl p 1/

* Адрес для корреспонденции: oluengo@vhebron.net

¹ Секция аллергологии, отделение внутренней медицины, больница Vall d'Hebron, Барселона, Испания

² Группа исследования аллергий, Institut de Recerca Vall d'Hebron, Барселона, Испания

Таблица 1. Показания к использованию компонентной аллергодиагностики (CRD)

Предпосылки (условия, клинические случаи) для потенциального повышения точности аллергодиагностики с помощью компонентов аллергенов

• Назначение аллерго-иммунотерапии	<ul style="list-style-type: none"> ○ Олиго/моносенсибилизация ингаляционными аллергенами ○ Полисенсибилизация пылью ○ Аллергия на яд перепончатокрылых
• Анафилаксия	<ul style="list-style-type: none"> ○ пищевая анафилаксия, усиленная кофакторами ○ отсроченная анафилаксия от красного мяса ○ Идиопатическая анафилаксия
• Аллергия на латекс	
• Полисенсибилизация	○ Пыльца и растительная пища
• Пищевая аллергия	<ul style="list-style-type: none"> ○ Оценка риска ○ Определение непредвиденных инициирующих (триггерных) факторов аллергена

Phl p 5), но это правило может не соблюдаться в местах с высокой аллергенной нагрузкой, к примеру, в случае пыльцы оливы на юге Испании, где Ole e 7 и Ole e 9, обычно считающиеся минорными аллергенами, могут быть основными сенсибилизаторами [5]. При назначении специфической иммунотерапии в местах с высокой степенью сенсибилизации к «минорным аллергенам» молекулярная диагностика может быть особо востребована, так как коммерческие экстракты для иммунотерапии стандартизованы только для мажорных аллергенов.

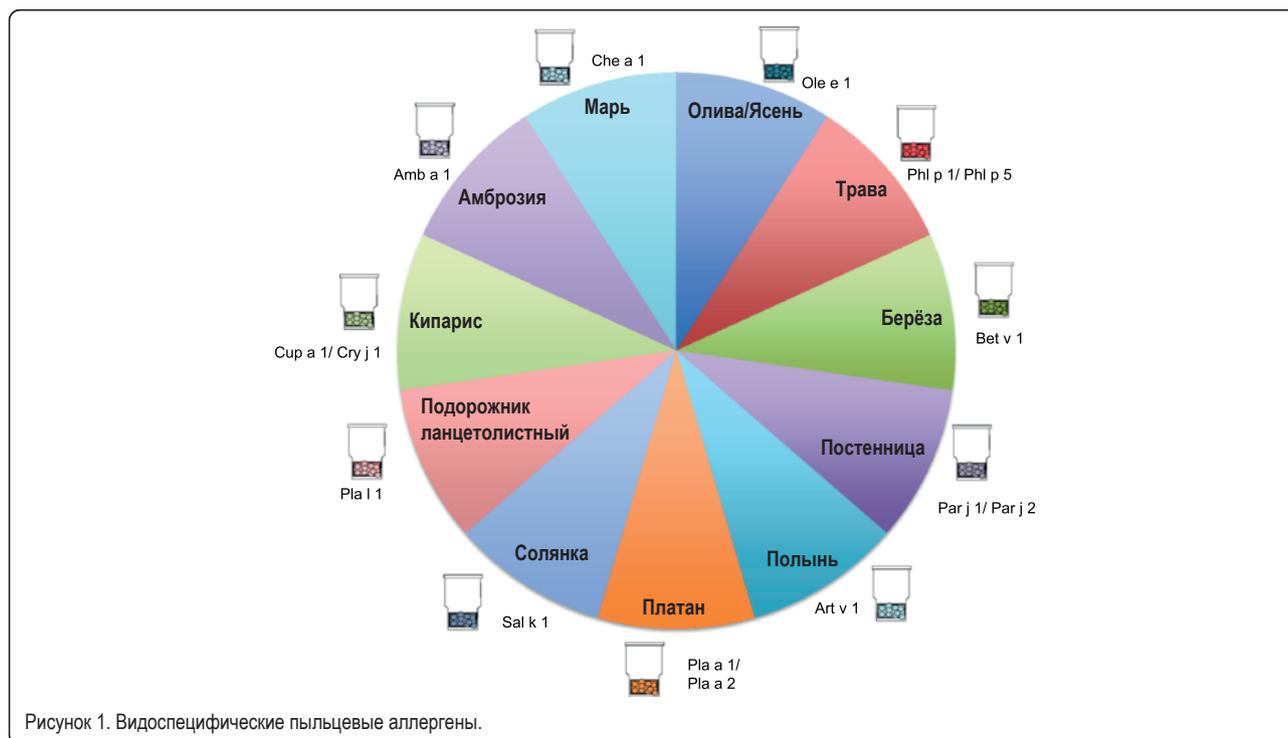
Таким образом, пациенты, сенсибилизированные лишь к минорным аллергенам, скорее всего, не смогут получить достаточные количества аллергена для успешного результа-

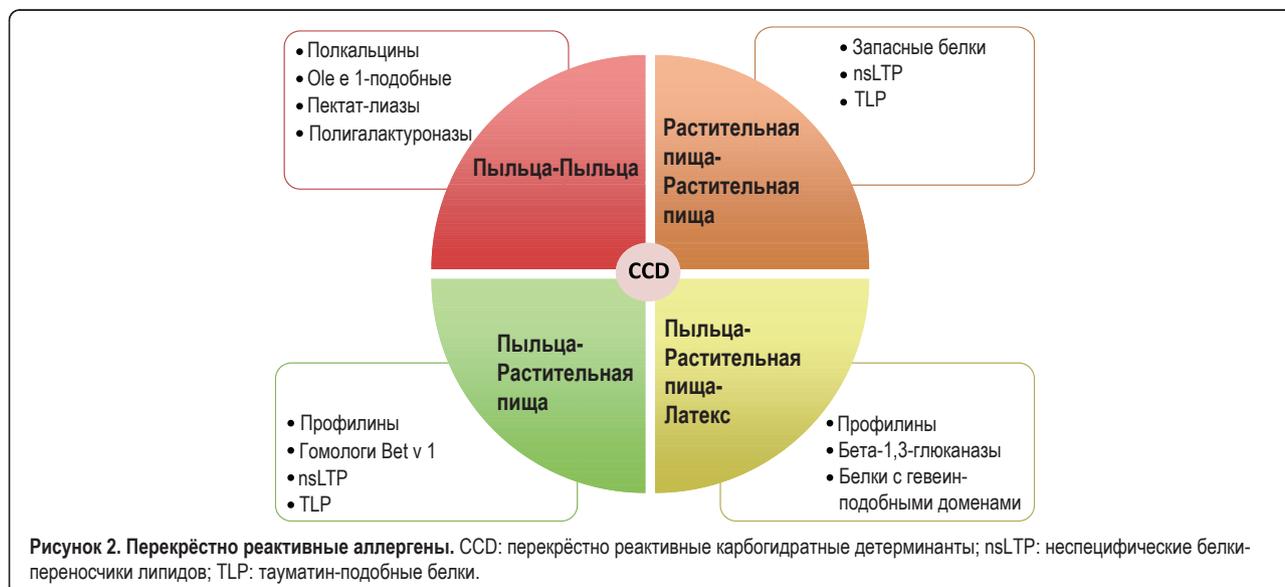
та иммунотерапии аллергеном (allergen immunotherapy, AIT) или даже хуже – у пациентов возникнут побочные реакции при высокой концентрации этих минорных аллергенов в экстракте [6].

Другой ситуацией, при которой молекулярная аллергология может помочь в правильном назначении AIT, может быть аллергия на перхоть собаки. В отличие от аллергии на кошек, почти всегда обусловленной мажорным аллергеном Fel d 1, профиль сенсибилизации при аллергии на собак более гетерогенный [7]. В испанской популяции основным аллергеном является Can f 5 с задокументированной сенсибилизацией у 70% пациентов с аллергией на шерсть собаки [8]. В наших группах Can f 1, 2 и 3 – это минорные аллергены, в то время, как Can f 5 сенсибилизирует до 67% пациентов и, что важно, 37% наших пациентов не сенсибилизированы к Can f 1, 2 или 3, только к Can f 5 [9]. Существует высокая вариабельность между коммерческими экстрактами аллергенов шерсти собаки в зависимости от содержащихся аллергенов [10], и Can f 5 в них представлен слабо. Поэтому назначение специфической иммунотерапии экстрактом аллергенов шерсти собаки для пациентов, моносенсибилизированных к Can f 5, не может считаться адекватным решением, пока этот мажорный аллерген (и, возможно, другие аллергены) не будет гарантированно присутствовать в терапевтическом экстракте.

Полисенсибилизация пылью

К сожалению, пациенты с моно/олигосенсибилизацией встречаются всё реже, по крайней мере, среди взрослых, у которых полисенсибилизация приводит к большим диагностическим сложностям [11]. Хотя большинство исследований значимости компонентной аллергодиагностики в регионах с





разнообразием пыльцы проводилось на юге Европы, полисенсibilизация к респираторным аллергенам также наблюдается и на севере. Это отражено в данных исследования Европейского общества респираторного здоровья (ECRHS), согласно которому от 12.8% до 25.3% пациентов были полисенсibilизированы [12]. Этот факт имеет важное значение при назначении иммунотерапии.

В недавних клинических исследованиях было показано, что иммунотерапия экстрактом пыльцы трав с одним аллергеном безопасна и эффективна при специфической аллергии как у поли-, так и у моносенсibilизированных пациентов [13,14], указывая на то, что используемый экстракт аллергена подходит для наиболее значимой сенсibilизации пациента.

CRD позволяет получить информацию о сенсibilизации пациента специфическим аллергеном с целью выбора экстракта для иммунотерапии [15], поддерживая концепцию «терапии на основе компонентов аллергенов». Назначение АИТ будет обоснованным, если подтверждена сенсibilизация к видоспецифическим аллергенам, в то время как при селективном распознавании перекрёстно-реагирующих аллергенов, таких как профилины или CCD, назначение АИТ сомнительно.

Считается, что перекрёстно-реагирующие аллергены имеют ограниченное клиническое значение, и их количественное содержание в экстрактах обычно не оценивается. Также в случае сенсibilизации к «сырому» экстракту (кожные прик-тесты и/или положительный тест на специфические IgE) назначение АИТ спорно в том случае, если ответ на все компоненты отрицательный, так как экстракты, скорее всего, не будут содержать сенсibilизирующие молекулы.

В подтверждение важности назначения иммунотерапии на основе компонентной алергодиагностики в трёх недавних проспективных исследованиях популяций взрослых и детей было показано, что результаты диагностики на основе компонентов аллергенов вносят изменения в изначально

назначенную алергоиммунотерапию примерно у половины пациентов [16-18]. Тем не менее, до сих пор существует разрыв между современными возможностями использования предварительно определённых препаратов для алергоиммунотерапии и сложностью сенсibilизации на уровне популяции, так как sIgE-профили пациентов высокогетерогенны в зависимости от географического региона и источника аллергенов [19,20]. Кроме того, если отбор пациентов, проводящийся с помощью компонентной алергодиагностики, приводит к повышению эффективности иммунотерапии, появляется необходимость в адекватной оценке в проспективных исследованиях.

Начиная с первого проекта Валенты [1], было опубликовано незначительное количество статей о правильном использовании результатов CRD для оптимального выбора иммунотерапии. Совсем недавно Douladiris et al. предложили широкомасштабный практический алгоритм диагностического обследования с использованием компонентов аллергенов для кандидатов на иммунотерапию пыльцевыми аллергенами в Южной Европе [21].

Иммунотерапия ядом перепончатокрылых

Молекулярная диагностика также может усовершенствовать отбор пациентов для иммунотерапии ядом перепончатокрылых (ВИТ). Диагностику аллергии на яд перепончатокрылых нужно проводить, используя негликозилированные аллергены для предотвращения ложноположительных результатов sIgE из-за перекрёстно-реактивных углеводов. Коммерчески доступные видоспецифические мажорные аллергены без CCD включают Api m 1 из пчелиного яда (фосфолипаза), Ves v 1 (фосфолипаза) и Ves v 5 (антиген 5) из яда ос *Vespula* и Pol d 5 (антиген 5) из яда полист *Polistes dominulus*.

Антиген 5 и фосфолипазы *Vespula vulgaris* и *Polistes dominulus* помогают в разграничении истинной аллергии и серологической перекрёстной реактивности в случаях двой-

ных положительных результатов - в традиционных sIgE-тестах и кожных тестах - на яд к двум осиным семействам [22]. Ebo et al. [23] также предложили использовать rVes v 1 и rVes v 5 для диагностики у пациентов с двойными положительными результатами sIgE к ядам шершня и медоносной пчелы, с несовпадающими результатами по sIgE и кожных тестов на яд, а также пациентов с отрицательными результатами традиционных sIgE и кожных тестов. Müller et al. [24] рекомендуют назначение VIT к ядам пчёл и ос семейства *Vesputula* пациентам с двойными положительными результатами sIgE к яду в целом и sIgE к Api m 1, Ves v 1 и Ves v 5. Если результат положительный только для Api m 1, нужно назначать VIT только к яду пчелы. Пациентам с sIgE только к Ves v 1 и Ves v 5, обязательно будет назначена VIT с ядом *Vesputula*. Показано, что использование rVes v 5 помогает диагностировать аллергию к яду перепончатокрылых у пациентов с отрицательным sIgE к осиному яду [25]. Согласно недавно опубликованным данным, при аллергии на яд медоносной пчелы использование широкой панели аллергенов яда медоносной пчелы, не содержащих CCD, в том числе, rApi m 2, rApi m 3, nApi m 4, rApi m 5 и rApi m 10 повышало диагностическую чувствительность по сравнению с использованием только rApi m 1 [26].

Анафилаксия

Пищевая анафилаксия, усиленная кофакторами

Согласно эпидемиологическим данным, показано, что кофакторы (физические упражнения, нестероидные противовоспалительные препараты, алкоголь и т.д.) в 39 % случаев ответственны за развитие всех связанных с пищей анафилактических реакций у взрослых [27]. Наиболее ярко эти симптомы проявляются при аллергии на пшеницу, индуцируемой физическими упражнениями (Wheat dependent exercise-induced anaphylaxis, WDEIA), которая классически связана с сенсибилизацией омега-5-глиадином. Недавно было показано, что как минимум в средиземноморской популяции за большинство пищевых аллергий (cofactor-enhanced food allergy, CEFA), индуцируемых кофакторами, прежде всего, к овощам, орехам и злакам, ответственны белки - неспецифические переносчики липидов (nsLTP) [28,29]. Были даже получены положительные результаты к nsLTP при отсутствии сенсибилизации к омега-5-глиадину в реакциях WDEIA [30]. Поэтому, как минимум, в Южной Европе пациенты с анафилактическими реакциями CEFA в истории болезни должны проходить тестирование на sIgE к nsLTP (в основном, к Pru p 3, а также к Tri a 14) и омега-5-глиадину. В некоторых популяциях могут быть важны и другие первопричинные сенсибилизации.

Отсроченная анафилаксия от красного мяса

При обследовании пациента с зафиксированными в истории болезни отсроченными приступами анафилаксии через 3-6 часов после употребления продуктов питания из мяса млекопитающих (например, говядины и свинины) необходимо про-

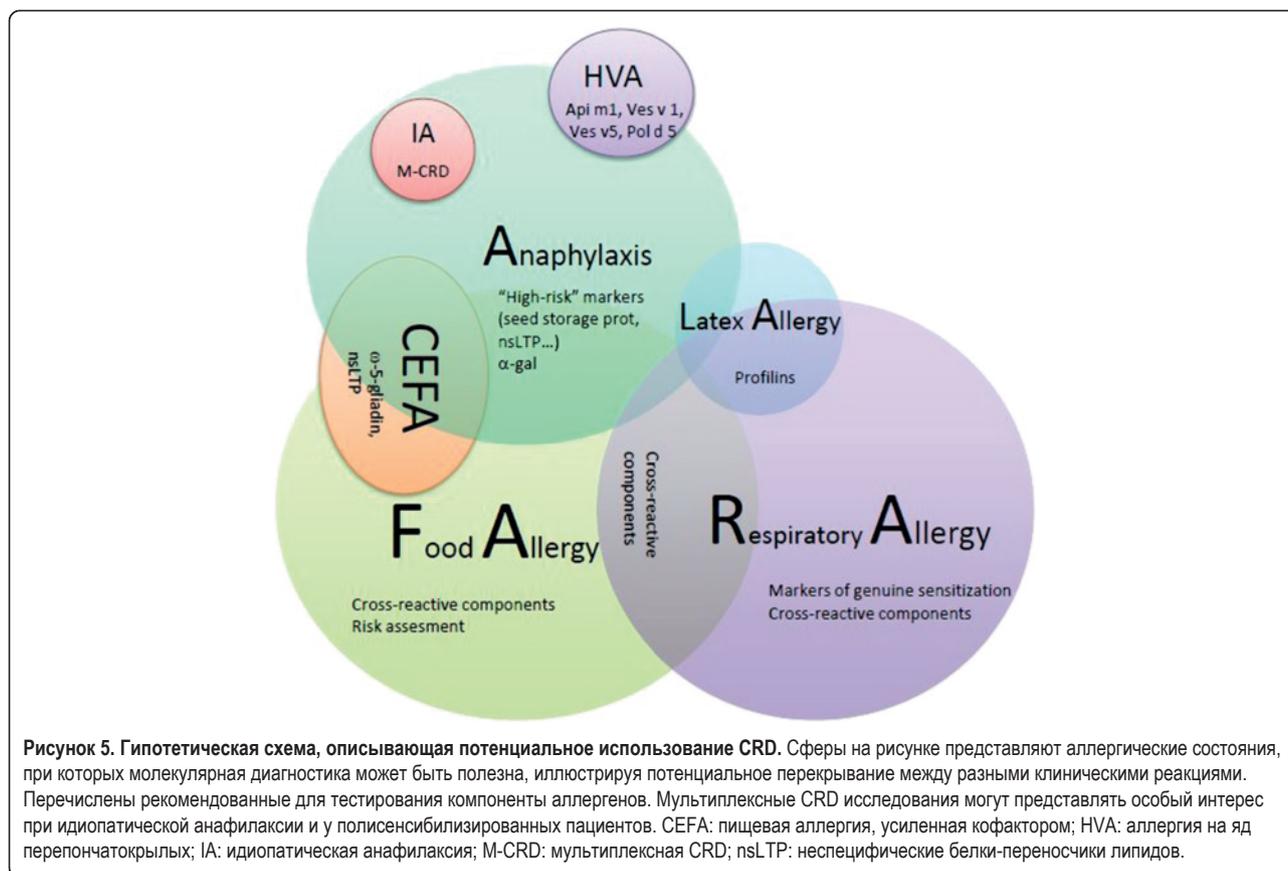
водить тест на sIgE против галактозы- α -1,3-галактозы(α -gal) [31]. До определения аллергена, ответственного за этот синдром из-за задержки симптомов во времени после употребления мясных продуктов, частых отрицательных ответов на кожные прик-тесты и хорошей переносимости другого мяса, например, индейки, эти типы анафилаксии ошибочно относили к идиопатическим [32]. Предполагалось, что причиной IgE-антительного ответа к α -gal являются укусы клещей; рекомендуется перепроверять уровень sIgE каждые 8-12 месяцев, так как они выявляют тенденцию к снижению с течением времени и некоторые пациенты могли снова переносить мясо млекопитающих, если не происходило повторных укусов клещей в течение 1-2 лет [33].

Идиопатическая анафилаксия

Хотя идиопатическая анафилаксия наблюдается у небольшого количества пациентов с анафилаксией, её клиническое значение огромно. Невозможность обнаружить причину препятствует традиционным мерам предотвращения анафилаксии, специфическому обучению и модификации риска. В настоящее время лишь в одном исследовании поднимается вопрос, могут ли аллергоматрицы ISAC иметь диагностическую ценность для пациентов с идиопатической анафилаксией. Heaps et al. [34] провели тест ISAC-103 (Thermo Fischer Scientific, Упсала, Швеция) на 110 пациентах с диагностированной идиопатической анафилаксией в Великобритании и обнаружили новые аллергенные сенсибилизаторы у половины обследуемых пациентов. Эти сенсибилизаторы в 20 % случаев были с высокой вероятностью идентифицированы как причина анафилаксии (хотя повторное тестирование проводилось только для 50% этих пациентов). На омега-5-глиадин и аллергены креветки приходилось около 45 % ранее неопознанных сенсибилизаторов. Другими новыми обнаруженными аллергенами, связанными с анафилаксией, были запасные белки семян, nsLTP и аллергены латекса. Необходимо помнить, что некоторые молекулы слабо представлены в экстрактах аллергенов и поэтому чувствительность традиционных диагностических тестов (кожные прик-тесты, sIgE) не всегда позволяет поставить диагноз. Исходя из этого, эффективность мультиплексных CRD-тестов и sIgE к α -gal, при возможности их проведения, может быть очень полезной при оценке идиопатической анафилаксии. Положительный результат может натолкнуть на обнаружение причинного аллергена, отрицательный же может свидетельствовать о том, что, с большой долей вероятности, причина анафилаксии – механизм, не опосредованный IgE-антителами.

Аллергия на латекс

Корректное выявление сенсибилизированных латексом пациентов с истинной аллергией очень важно, так как риск потенциального возникновения тяжёлых реакций во время медицинских процедур у таких пациентов достаточно высок. С другой стороны, определение малозначимой (иррелевант-



ной) сенсibilизации латексом из-за перекрёстно-реагирующих аллергенов может предотвратить постановку некорректного диагноза аллергии на латекс, ненужные меры по исключению контакта с латексом и снизить затраты системы здравоохранения.

Аллергены латекса *Hes b 1*, *Hes b 3*, *Hes b 5* и *Hes b 6* в данное время считаются маркерами истинной сенсibilизации латексом. С другой стороны, в исследованиях аллергии на латекс с использованием CRD отчётливо показано, что большинство людей, сенсibilизированных латексом и не имевших клинических симптомов до контакта с ним, сенсibilизированы профилином с моносенсibilизацией к *Hes b 8* [35,36]. Как правило, у таких пациентов наблюдается положительный *sIgE*-ответ на латекс, но отрицательный SPT; у них не проявляются симптомы, специфичные для аллергии на латекс, после контакта с латекс-содержащим материалом [37]. *Haebler et al.* [38] и *Quercia et al.* [39] указывают на то, что таким пациентам можно проводить основные хирургические операции в нормальных хирургических условиях без каких-либо последствий. Таким образом, *Hes b 8* предложен в качестве маркера субклинической сенсibilизации латексом.

В отдельных случаях аллергии на яд перепончатокрылых с положительным *sIgE*-ответом на латекс нужно исключить сенсibilизацию CCD, так как яд насекомых и латекс имеют общие *IgE*-связывающие CCD, отвечающие за клинически

незначимые положительные результаты серологического теста к коммерческим экстрактам латекса [40].

В практическом смысле в случае ясной клинической истории аллергии на латекс с положительными *NRL-SPT* и/или *sIgE* необходимость в проведении CRD-исследования может и не возникнуть, так как к настоящему времени взаимосвязи между аллергенами и выраженностью реакций не обнаружено. Хотя для объяснения так называемого «латексно-фруктового синдрома» описана перекрёстная реактивность между несколькими аллергенами латекса (*Hes b 5*, *Hes b 6*, *Hes b 7*, *Hes b 11*, *Hes b 13*...) и аллергенами продуктов питания растительного происхождения, на данном этапе не существует исследований для оценки риска с учётом молекулярного профиля сенсibilизации и клиники пищевой аллергии у пациентов с аллергией на латекс.

Полисенсibilизация к ингаляционным и пищевым аллергенам

Одна из самых сложных задач для аллерголога - это общение с пациентом с положительными кожными прик-тестами к нескольким пыльцевым и пищевым аллергенам. В этом случае компонентная аллергодиагностика может проявить максимальную практическую ценность, поскольку она увеличивает информативность традиционной диагностики, привнося больше информации об истинных первичных сенсibilизаторах и отделяя их от сенсibilизации из-за пе-

рекрёстной реактивности [41] (Рисунки 1 и 2).

С учётом поли-пыльцевой сенсibilизации эта информация может быть значимой для назначения АИТ, что обсуждалось ранее.

Полисенсibilизацию к перхоти животных (кошки, собаки и лошади) отчасти можно объяснить перекрёстно-реагирующими липокалинами и альбуминами [7]. Can f 6 (липокалин собаки) – это вероятный кандидат для межвидовой сенсibilизации с кошкой (Fel d 4) и лошастью (Equ c 1) [42], имеющий клиническое значение [43]. Сывороточный альбумин также принимает участие в перекрёстной реактивности в так называемом «cat-pork» синдроме, при котором у пациентов с IgE-ответом на сывороточный альбумин кошки реагируют развиваются аллергические реакции после употребления в пищу свинины [44].

Аллергические реакции на фрукты и овощи могут быть следствием первичной сенсibilизации к пищевым или ингаляционным аллергенам. Обычно перекрёстная реактивность свойственна лабильным аллергенам (например, PR-10 и профилинам) и ассоциирована со слабыми оральными реакциями [45], в то время, как как резистентные к нагреванию и протеолизу аллергены, вызывающие первичную сенсibilизацию пероральным путём ассоциированы с системными реакциями, вдобавок к местным (например, запасные белки семян и nsLTP) [2]. Сенсibilизация к CCD в продуктах питания или ядах не является клинически значимой, а первичными сенсibilизаторами могут быть аллергены пыльцы или ядов [46]. Так как очищенные нативные аллергены могут экспрессировать карбогидраты (в то время как рекомбинантные не могут), для исключения незначимой сенсibilизации к CCD в случае положительного sIgE-ответа на очищенные нативные гликозилированные аллергены без клинических симптомов следует определять sIgE-ответ к MUXF3 (тип CCD) [47].

Пищевая аллергия

Оценка риска

С момента первого CRD исследования аллергии на яблоко в Европе [48], где было продемонстрировано, что сенсibilизация к nsLTP яблока (Mal d 3) была ассоциирована с семикратным риском анафилаксии по сравнению с сенсibilизацией Bet v 1 – гомолога Mal d 1 яблока, nsLTP считаются маркерами сильных аллергических реакций. Однако в исследованиях паттернов сенсibilизации nsLTP у средиземноморских пациентов показано, что клинические проявления могут быть разнообразными – от бессимптомной сенсibilизации до сильной анафилаксии [49,50], что, вероятно, опосредуется косенсibilизацией пыльцевыми аллергенами и присутствием кофакторов [51]. Предполагаемый паттерн клинических проявлений у nsLTP-сенсibilизированных пациентов до сих пор не объяснён.

Гомологи Bet v 1 считаются маркерами слабых аллергических реакций к фруктам и овощам из-за перекрёстной реактивности к пыльце берёзы. Тем не менее, известно о

редких анафилактических реакциях на яблоко у пациентов, сенсibilизированных белками PR10 [52]. В случае аллергии на сою Gly m 4 (Bet v 1-подобный аллерген у сои) связываются сильными генерализованными симптомами [53].

Запасные белки орехов и сои ассоциированы с повышенным риском сильных аллергических реакций [54]. В случае арахиса Ara h 2 считается лучшим маркером аллергии на арахис, снижая необходимость провокационных тестов на арахис не менее, чем на 50% [55]. Таким образом, Ara h 1, Ara h 2 и Ara h 3 ассоциированы с сильными симптомами, хотя анафилактические реакции были описаны у пациентов с отрицательным ответом на эти аллергены [56].

Показано, что сенсibilизация Cor a 9 и Cor a 14 высокоспецифична для пациентов с аллергией на лесной орех с объективными симптомами при DBPCFC; эти аллергены предложено считать маркерами более сильного аллергического фенотипа для лесного ореха [57]. Подобным образом у пациентов с аллергией на сою Gly m 5 и Gly m 6 считаются потенциальными маркерами сильных аллергических реакций [58].

В целом, CRD может быть полезным инструментом для разделения пациентов на группы риска проявления сильных реакций, однако при этом важно помнить, что риск развития анафилаксии зависит не только от сенсibilизирующего паттерна аллергена, но и от avidности и аффинности связывания аллергена иммуноглобулинами, способа контакта с пациентом, характеристик аллергена и присутствия кофакторов [27]. На Рисунке 3 изображены аллергены, ассоциированные с повышенным и пониженным риском анафилаксии.

Определение инициирующих (триггерных) факторов аллергена

Профиль сенсibilизации также может в значительной мере использоваться в контексте исследований типов растительной пищи, которые могут инициировать симптомы аллергии. Сенсibilизация запасными белками семян сужает симптоматические проявления до аллергии на орехи и, в некоторых случаях, на бобовые [59], в то время, как сенсibilизация PR-10, nsLTP [60] или тауматин-подобными белками (TLP) [61] часто ассоциирована с симптомами к широкому спектру фруктов, овощей и т.д. С другой стороны, в настоящее время не существует маркеров для прогноза течения болезни. Такие пациенты должны находиться под наблюдением и быть проинформированы о возможных реакциях в будущем, хотя свидетельства об успешной профилактике отсутствуют.

Когда использовать единичную или мультиплексную CRD

Отдельные аллергены для CRD могут быть как рекомбинантными (r), так и очищенными натуральными (n), а уровни sIgE можно определять как на единичных, так и мультиплексных платформах. В зависимости от цели CRD (сопровождение АИТ, полисенсibilизация, аллергия на латекс и т.д.), доступ-

ности в каждой стране и сложности случая врачу необходимо выбрать ту или иную платформу. Говоря в общем, для сложных случаев множественной сенсibilизации к респираторным и пищевым аллергенам, а также исследований идиопатической аллергии нужно проводить мультиплексную CRD. Врач должен знать о преимуществах и «подводных камнях» молекулярных мультиплексных платформ перед началом исследования. Мультиплексные тесты позволяют исследовать до 112 аллергенов параллельно, используя очень малое количество сыворотки и не интерферируя с очень высоким уровнем общего IgE, но при этом они менее чувствительные по сравнению с единичными и в меньшей степени подходят для мониторинга сенсibilизации [4]. Поэтому в помощь аллергологам разработано руководство по интерпретации результатов мультиплексной молекулярной аллергодиагностики (Рисунок 4).

Заключение

Огромное количество информации, предоставляемое молекулярной аллергологией, требует структурированного подхода для адекватной интерпретации. Существует необходимость оценки как отдельных положительных и отрицательных результатов, так и «общей картины» с дальнейшими перспективами (Рисунок 5). Принимая решения на основе этой информации, нужно помнить, что включено в тесты, а что отсутствует. Необходимо, чтобы врачи понимали, что, хотя и не все аллергены присутствуют в доступных тестах, но все наиболее важные основные белковые семейства аллергенов в них представлены. Это в равной степени справедливо как при поиске причинного аллергена, так и при исключении возможных причин конкретных реакций.

Аббревиатуры

AIT: иммунотерапия аллергеном; CCD: перекрёстно реактивные углеводные детерминанты; CEFA: пищевая аллергия, усиленная кофактором; CRD: компонентная аллергодиагностика; MA: молекулярная аллергология; nsLTP: неспецифические белки-переносчики липидов; OAS: оральная аллергическая реакция; TLP: тауматин-подобные белки.

Конфликт интересов

Научная работа Группы исследования аллергий, к которой принадлежит ОЛ и ВК, финансируется Thermo Fischer Scientific, Испания.

Авторский вклад

Все авторы внесли одинаковый вклад в планирование и написание этого обзора. Все авторы прочитали и одобрили окончательный манускрипт.

Благодарности

Мы благодарим наших коллег Moises Labrador и Mar Guilarte за плодотворные обсуждения и критическую редакцию манускрипта.

Получено: 19 июня 2014 Одобрено: 13 августа 2014

Опубликовано: 8 сентября 2014

Источники литературы

- Valenta R, Lidholm J, Niederberger V, Hayek B, Kraft D, Grönlund H: **The recombinant allergen-based concept of component-resolved diagnostics and immunotherapy (CRD and CRIT)**. *Clin Exp Allergy* 1999, **29**:896–904.
- Sastre J: **Molecular diagnosis in allergy**. *Clin Exp Allergy* 2010, **40**:1442–1460.

- Treudler R, Simon JC: **Overview of component resolved diagnostics**. *Curr Allergy Asthma Rep* 2013, **13**:110–117.
- Canonica GW, Anotegui JJ, Pawankar R, Schmid-Grendelmeier P, van Hage, Baena-Cagnani CE, Melioli G, Nunes C, Passalacqua G, Rosenwasser L, Sampson H, Sastre J, Bousquet J, Zuberbier T: **A WAO - ARIA - GALEN consensus document on molecular-based allergy diagnostics**. *World Allergy Organ J* 2013, **6**:17.
- Barber D, De La Torre F, Feo F, Florido F, Guardia P, Moreno C, Quiralte J, Lombardero M, Villalba M, Salcedo G, Rodríguez R: **Understanding patient sensitization profiles in complex pollen areas: a molecular epidemiological study**. *Allergy* 2008, **63**:1550–1558.
- Barber D, Moreno C, Ledesma A, Serrano P, Galán A, Villalba M, Guerra F, Lombardero M, Rodríguez R: **Degree of olive pollen exposure and sensitization patterns. Clinical implications**. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2007, **17** (Suppl 1):11–16.
- Nilsson OB, Van Hage M, Grönlund H: **Mammalian-derived respiratory allergens - Implications for diagnosis and therapy of individuals allergic to furry animals**. *Methods* 2014, **66**:86–95.
- Mattsson L, Lundgren T, Everberg H, Larsson HH, Lidholm J: **Prostatic kallikrein: a new major dog allergen**. *J Allergy Clin Immunol* 2009, **123**:362–368.
- Basagaña M, Luengo O, Labrador-Horrillo M, Garriga T, Mattsson L, Lidholm J, Cardona V: **Component resolved diagnosis of dog allergy**. *Allergy* 2010, **65** (Suppl. 92):683A.
- 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.
- Miguères M, Dávila I, Frati F, Azpeitia A, Jeanpetit Y, Lhéritier-barrand M: **Types of sensitization to aeroallergens: definitions, prevalences and impact on the diagnosis and treatment of allergic respiratory disease**. *Clin Transl Allergy* 2014, **4**:16.
- Bousquet PJ, Castelli C, Dures JP, Heinrich J, Hooper R, Sunyer J, Wjst M, Jarvis D, Burney P: **Assessment of allergen sensitization in a general population-based survey (European Community Respiratory Health Survey I)**. *Ann Epidemiol* 2010, **20**:797–803.
- Calderón MA, Cox L, Casale TB, Moingeon P, Demoly P: **Multiple-allergen and single-allergen immunotherapy strategies in polysensitized patients: looking at the published evidence**. *J Allergy Clin Immunol* 2012, **129**:929–934.
- Passalacqua G: **The use of single versus multiple antigens in specific allergen immunotherapy for allergic rhinitis: review of the evidence**. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2014, **14**:20–24.
- Valenta R, Twaroch T, Swoboda I: **Component-resolved diagnosis to optimize allergen-specific immunotherapy in the Mediterranean area**. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2007, **17**(Suppl 1):36–40.
- Sastre J, Landivar ME, Ruiz-García M, Andreguete-Rosigno MV, Mahillo I: **How molecular diagnosis can change allergen-specific immunotherapy prescription in a complex pollen area**. *Allergy* 2012, **67**:709–711.
- Letrán A, Espinazo M, Moreno F: **Measurement of IgE to pollen allergen components is helpful in selecting patients for immunotherapy**. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2013, **111**:295–297.
- Stringari G, Tripodi S, Caffarelli C, Dondi A, Asero R, Di Rienzo Businco A, Bianchi A, Candelotti P, Ricci G, Bellini F, Maiello N, Miraglia Del Giudice M, Frediani T, Sodano S, Dello Iacono I, Macri F, Peparini I, Povesi Dascola C, Patria MF, Varin E, Peroni D, Comberati P, Chini L, Moschese V, Lucarelli S, Bernardini R, Pingitore G, Pelosi U, Tosca M, Cirisano A, et al: **The effect of component-resolved diagnosis on specific immunotherapy prescription in children with hay fever**. *J Allergy Clin Immunol* 2014, **134**:75–81.
- Tripodi S, Frediani T, Lucarelli S, MacR F, Pingitore G, Di Rienzo Businco A, Dondi A, Pansa P, Ragusa G, Asero R, Faggiani D, Plebani M, Matricardi PM: **Molecular profiles of IgE to Phleum pratense in children with grass pollen allergy: Implications for specific immunotherapy**. *J Allergy Clin Immunol* 2012, **29**:834–839.
- Darsow U, Brockow K, Pfab F, Jakob T, Petersson CJ, Borres MP, Ring J, Behrendt H, Huss-Marp J: **Allergens. Heterogeneity of molecular sensitization profiles in grass pollen allergy-implications for immunotherapy?** *Clin Exp Allergy* 2014, **44**:778–786.
- Douladiris N, Savvatanos S, Roumpedaki I, Skevaki C, Mitsias D, Papadopoulos NG: **A molecular diagnostic algorithm to guide pollen immunotherapy in southern Europe: towards component-resolved management of allergic diseases**. *Int Arch Allergy Immunol* 2013, **162**:163–172.
- Monsalve RI, Vega A, Marqués L, Miranda A, Fernández J, Soriano V, Cruz S, Domínguez-Noche C, Sánchez-Morillas L, Armisen-Gil M, Guspí R, Barber D: **Component-resolved diagnosis of vespelid venom-allergic individuals: Phospholipases and antigen 5 s are necessary to identify Vespa or Polistes sensitization**. *Allergy* 2012, **67**:528–536.
- Ebo DG, Faber M, Sabato V, Leysen J, Bridts CH, De Clerck LS: **Component-resolved diagnosis of wasp (yellow jacket) venom allergy**. *Clin Exp Allergy* 2013, **43**:255–261.

24. Müller U, Schmid-Grendelmeier P, Hausmann O, Helbling A: **IgE to recombinant allergens Api m 1, Ves v 1, and Ves v 5 distinguish double sensitization from crossreaction in venom allergy.** *Allergy* 2012, **67**:1069–1073.
25. Sturm GJ, Biló MB, Bonadonna P, Hemmer W, Caruso B, Bokanovic D, Aberer W: **Ves v 5 can establish the diagnosis in patients without detectable specific IgE to wasp venom and a possible north–south difference in Api m 1 sensitization in Europe.** *J Allergy Clin Immunol* 2012, **130**:817.
26. Köhler J, Blank S, Müller S, Bantleon F, Frick M, Huss-Marp J, Lidholm J, Spillner E, Jakob T: **Component resolution reveals additional major allergens in patients with honeybee venom allergy.** *J Allergy Clin Immunol* 2014, **133**:1383–1389.27. Wölbing F, Biedermann T: **Anaphylaxis: Opportunities of stratified medicine for diagnosis and risk assessment.** *Allergy* 2013, **68**:1499–1508.
28. Cardona V, Luengo O, Garriga T, Labrador-Horrillo M, Sala-Cunill A, Izquierdo A, Soto L, Guilarde M: **Co-factor-enhanced food allergy.** *Allergy* 2012, **67**:1316–1318.
29. Romano A, Scala E, Rumi G, Gaeta F, Caruso C, Alonzi C, Maggioletti M, Ferrara R, Palazzo P, Palmieri V, Zeppilli P, Mari A: **Lipid transfer proteins: the most frequent sensitizer in Italian subjects with food-dependent exercise-induced anaphylaxis.** *Clin Exp Allergy* 2012, **42**:1643–1653.
30. Pastorello EA, Farioli L, Stafylarakis C, Scibilia J, Mironi C, Pravettoni V, Ottolenghi AI, Conio S, Mascheri A, Losappio L, Capocchi A, Fontanini D, De Giacomo C: **Wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis caused by a lipid transfer protein and not by ω -5 gliadin.** *Ann Allergy Asthma Immunol* 2014, **112**:386–387. e1.
31. Commins SP, Platts-Mills TA: **Anaphylaxis syndromes related to a new mammalian cross-reactive carbohydrate determinant.** *J Allergy Clin Immunol* 2009, **124**:652–657.
32. Tripathi A, Commins SP, Heymann PW, Platts-Mills TA: **Delayed anaphylaxis to red meat masquerading as idiopathic anaphylaxis.** *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014, **2**:259–265.
33. Berg EA, Platts-Mills TA, Commins SP: **Drug allergens and food-the cetuximab and galactose-alpha-1,3-galactose story.** *Ann Allergy Asthma Immunol* 2014, **112**:97–101.
34. Heaps A, Carter S, Selwood C, Moody M, Unsworth J, Deacock S, Sumar N, Bansal A, Hayman G, El-Shanawany T, Williams P, Kaminski E, Jolles S: **The utility of the ISAC Allergen Array in the investigation of Idiopathic Anaphylaxis.** *Clin Exp Immunol* 2014, **177**:483–490.
35. Ott H, Schröder C, Raulf-Heimsoth M, Mahler V, Ockenburg C, Merk HF, Baron JM: **Microarrays of recombinant Hevea brasiliensis proteins: a novel tool for the component-resolved diagnosis of natural rubber latex allergy.** *J Investig Allergol Clin Immunol* 2010, **20**:129–138.
36. Ebo DG, Hagendorens MM, De Knop KJ, Verweij MM, Bridts CH, De Clerck LS, Stevens WJ: **Component-resolved diagnosis from latex allergy by microarray.** *Clin Exp Allergy* 2010, **40**:348–358.
37. Schuler S, Ferrari G, Schmid-Grendelmeier P, Harr T: **Microarray-based component-resolved diagnosis of latex allergy: isolated IgE-mediated sensitization to latex profilin Hev b8 may act as confounder.** *Clin Transl Allergy* 2013, **3**:11.
38. Haeblerle HA, Lupic D, Midoro-Horiti T, Kiefer RT, Schroeder TH, Unertl K, Dieterich HJ: **Role of cross-allergies to latex in clinical routine of anesthesia.** *J Clin Anesth* 2003, **15**:495–504.
39. Quercia O, Stefanini GF, Scardovi A, Asero R: **Patients monosensitized to Hev b 8 (Hevea brasiliensis latex profilin) may safely undergo major surgery in a normal (non-latex safe) environment.** *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2009, **41**:112–116.
40. Mahler V, Gutgesell C, Valenta R, Fuchs T: **Natural rubber latex and hymenoptera venoms share immunoglobulinE-epitopes accounting for cross-reactive carbohydrate determinants.** *Clin Exp Allergy* 2006, **36**:1446–1456.
41. Passalacqua G, Melioli G, Bonifazi F, Bonini S, Maggi E, Senna G, Triggiani M, Nettis E, Rossi RE, Vacca A, Canonica GW: **The additional values of microarray allergen assay in the management of polysensitized patients with respiratory allergy.** *Allergy* 2013, **68**:1029–1033.
42. Nilsson OB, Binnmyr J, Zoltowska A, Saarne T, Van Hage M, Grönlund H: **Characterization of the dog lipocalin allergen Can f 6: the role in cross-reactivity with cat and horse.** *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol* 2012, **67**:751–757.
43. Jakob T, Hilger C, Hentges F: **Clinical relevance of sensitization to cross-reactive lipocalin Can f 6.** *Allergy* 2013, **68**:690–691.
44. Posthumus J, James HR, Lane CJ, Matos LA, Platts-Mills TAE, Commins SP: **Initial description of pork-cat syndrome in the United States.** *J Allergy Clin Immunol* 2013, **131**:923–925.
45. Katelaris CH: **Food allergy and oral allergy or pollen-food syndrome.** *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2010, **10**:246–251.
46. Ebo DG, Hagendorens MM, Bridts CH, De Clerck LS, Stevens WJ: **Sensitization to cross-reactive carbohydrate determinants and the ubiquitous protein profilin: Mimickers of allergy.** *Clin Exp Allergy* 2004, **34**:137–144.
47. Villalta D, Conte M, Asero R, Da Re M, Stella S, Martelli P: **Isolated IgE reactivity to native walnut vicilin-like protein (nJug r 2) on ISAC microarray is due to cross-reactive carbohydrate epitopes.** *Clin Chem Lab Med* 2013, **51**:1991–1995.
48. Fernández-Rivas M, Bolhaar S, González-Mancebo E, Asero R, van Leeuwen A, Bohle B, Ma Y, Ebner C, Rigby N, Sancho AI, Miles S, Zuidmeer L, Knulst A, Breiteneder H, Mills C, Hoffmann-Sommergruber K, van Ree R: **Apple allergy across Europe: How allergen sensitization profiles determine the clinical expression of allergies to plant foods.** *J Allergy Clin Immunol* 2006, **118**:481–488.
49. Pascal M, Muñoz-Cano R, Reina Z, Palacin A, Vilella R, Picado C, Juan M, Sánchez-López J, Rueda M, Salcedo G, Valero A, Yagüe J, Bartra J, Palaci A: **Lipid transfer protein syndrome: Clinical pattern, cofactor effect and profile of molecular sensitization to plant-foods and pollens.** *Clin Exp Allergy* 2012, **42**:1529–1539.
50. Soto L, Luengo O, Labrador-Horrillo M, Sala-Cunill A, Guilarde M, Cardona V: **Recognition pattern to individual allergens in pollen allergic patients sensitised to lipid transfer proteins.** *Allergy* 2012, **67**(Suppl. 96):541A.
51. Asero R, Pravettoni V: **Anaphylaxis to plant-foods and pollen allergens in patients with lipid transfer protein syndrome.** *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2013, **13**:379–385.
52. Röseler S, Balakirski G, Plange J, Wurpts G, Baron JM, Megahed M, Merk HF: **Anaphylaxis to PR-10 proteins (Bet v1 homologues).** *Hautarzt* 2013, **64**:890–892.
53. Berneder M, Bublin M, Hoffmann-Sommergruber K, Hawranek T, Lang R: **Allergen chip diagnosis for soy-allergic patients: Gly m 4 as a marker for severe food-allergic reactions to soy.** *Int Arch Allergy Immunol* 2013, **161**:229–233.
54. Nicolau N, Custovic A: **Molecular diagnosis of peanut and legume allergy.** *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2011, **11**:222–228.
55. Klemans RJB, Otte D, Knol M, Knol EF, Meijer Y, Gmelig-Meyling FHJ, Bruijnzeel-Koomen CAFM, Knulst AC, Pasmans SGMA: **The diagnostic value of specific IgE to Ara h 2 to predict peanut allergy in children is comparable to a validated and updated diagnostic prediction model.** *J Allergy Clin Immunol* 2013, **131**:157–163.
56. Sicherer SH, Sampson HA: **Food allergy: Epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment.** *J Allergy Clin Immunol* 2014, **133**:291–307.
57. Masthoff LNJ, Mattsson L, Zuidmeer-Jongejan L, Lidholm J, Andersson K, Akkerdaas JH, Versteeg SA, Garino C, Meijer Y, Kentie P, Versluis A, Den Hartog Jager CF, Bruijnzeel-Koomen CAFM, Knulst AC, Van Ree R, Van Hoffen E, Pasmans SGMA: **Sensitization to Cor a 9 and Cor a 14 is highly specific for a hazelnut allergy with objective symptoms in Dutch children and adults.** *J Allergy Clin Immunol* 2013, **132**:393–399.
58. Holzhauser T, Wackermann O, Ballmer-Weber BK, Bindslev-Jensen C, Scibilia J, Perono-Garoffo L, Utsumi S, Poulsen LK, Vieths S: **Soybean (Glycine max) allergy in Europe: Gly m 5 (beta-conglycinin) and Gly m 6 (glycinin) are potential diagnostic markers for severe allergic reactions to soy.** *J Allergy Clin Immunol* 2009, **123**:452–458.
59. Bublin M, Breiteneder H: **Cross-Reactivity of Peanut Allergens.** *Curr Allergy Asthma Rep* 2014, **14**:426.
60. Egger M, Hauser M, Mari A, Ferreira F, Gadermaier G: **The role of lipid transfer proteins in allergic diseases.** *Curr Allergy Asthma Rep* 2010, **10**:326–335.
61. Palacin A, Rivas LA, Gómez-Casado C, Aguirre J, Tordesillas L, Bartra J, Blanco C, Carrillo T, Cuesta-Herranz J, Bonny JAC, Flores E, García-Alvarez-Eire MG, García-Núñez I, Fernández FJ, Gamboa P, Muñoz R, Sánchez-Monge R, Torres M, Losada SV, Villalba M, Vega F, Parro V, Blanca M, Salcedo G, Díaz-Perales A: **The involvement of thaumatin-like proteins in plant food cross-reactivity: a multicenter study using a specific protein microarray.** *PLoS One* 2012, **7**:e44088.

doi:10.1186/2045-7022-4-28

Цитирование статьи: Luengo and Cardona: Component resolved diagnosis: when should it be used?. *Clinical and Translational Allergy* 2014 4:28.