

**С.О. Зубченко<sup>1</sup>**, канд. мед. наук, доцент, асистент кафедри клінічної імунології та алергології,  
**С.Д. Юр'єв<sup>2</sup>**, асистент кафедри клінічної імунології та алергології з курсом медичної генетики,  
**В.В. Чоп'як<sup>1</sup>**, д-р мед. наук, професор, завідувач кафедри клінічної імунології та алергології,  
 керівник Регіонального медичного центру клінічної імунології та алергології,  
 віцепрезидент УТІАІ, Заслужений лікар України

<sup>1</sup> Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

<sup>2</sup> Національний медичний університет імені О.О. Богомольця



Канд. мед. наук, доцент  
С.О. Зубченко



С.Д. Юр'єв



Д-р мед. наук, професор  
В.В. Чоп'як

## ALEX<sup>2</sup>®: нові можливості багатокомпонентного дослідження в алергології

В останні десятиліття в усьому світі спостерігають прогресуючий ріст частоти алергічних хвороб, і Україна, на жаль, не є винятком. Така тенденція визначає актуальність пошуку ефективної діагностики алергічних хвороб, насамперед — з метою раннього виявлення і вибору ефективної таргетної терапії. У першу чергу це стосується дитячого населення, оскільки з віком у дитини спектр сенсibiлізації розширюється, а власне алергічна хвороба — ускладнюється, переходить у коморбідну форму чи хронізується. Все це впливає на процес етіологічного лікування, бо, як відомо, алерген-специфічна імунотерапія (АСІТ) ефективніша при моновалентній сенсibiлізації, ніж при полівалентній. Відтак, для коректного вибору терапії хворим на алергію необхідне якісне, всебічне обстеження для виявлення причиннозначущих алергенів. Їх діагностика істотно ускладнюється у пацієнтів з полівалентною сенсibiлізацією, коли в більшості з них розвиваються імунні реакції при контакті з алергенами з різних джерел.

Так, у 40–70% хворих на поліноз виявляють алергічні реакції на харчові продукти рослинного походження, які клінічно виражаються широким спектром проявів — від легкого риніту до тяжкої анафілаксії. Значна еволюційна подібність амінокислотних послідовностей компонентів алергенів різних рослин, у тому числі тих, що споживаються, ініціює перехресні імунні реакції організму при контакті як з пилковими, так і харчовими алергенами. Тому за допомогою лише шкірних діагностичних досліджень не завжди можна встановити весь спектр алергенів,

відповідальних за розвиток симптомів, а в основі вибору ефективної АСІТ лежить високоточна діагностика причинного фактору алергії.

Упродовж останніх 40 років у багатьох лабораторіях світу тривають рутинні роботи з виділення з водно-сольових екстрактів основних молекул, які здатні індукувати продукцію специфічних IgE лише до цих компонентів. Методи діагностики алергічних захворювань з використанням не екстрактів алергенів з натуральної сировини, а окремих очищених або отриманих рекомбінантним шляхом алергенних молекул прийнято називати терміном, запропонованим австрійським дослідником R. Valenta, «component-resolved diagnostics», що дослівно означає «діагностика до компонентів».

Сучасні напрями алергології передбачають перехід до компонентної молекулярної діагностики завдяки розширенню спектра комерційно доступних алергенів для тестування *in vitro*. Застосування звичайних однокомпонентних тест-аналізаторів у рамках отримання комплексних профілів сенсibiлізації є доволі затратним як щодо самого виконання, так і у фінансовому сенсі. Відтак, через необхідність проведення великої кількості однотипних мікроаналізів з метою значного зниження їх собівартості з'явилася технологія біочіпів, яка значно спрощує цей фрагментований підхід.

З квітня 2018 р. в Україні доступний тест-аналізатор ALEX<sup>2</sup>® (Allergy Explorer), який був розроблений MedTech компанією Macro Array Diagnostics (MADx) у Відні (Австрія). ALEX<sup>2</sup>® був фактично першим на ринку багатокомпонентним тест-аналізатором для діагностики алергії *in vitro*. Діагностичний набір

передбачає понад 160 екстрактів алергенів і 122 молекулярних компонентів алергенів з одночасним визначенням рівня загального сироваткового IgE. Велика панель алергенних молекул і екстрактів, незначний об'єм сироватки крові (100 мкл), висока точність і чутливість методу, система пригнічення перехресно-реактивних карбогідратних детермінант (cross-reactive carbohydrate determinants, CCD) дає змогу в короткі терміни створити алергологічний паспорт пацієнта, визначити мажорні та мінорні компоненти, перехресно-реагуючі молекули, виокремити причиннозначущі алергени для АСИТ, сформулювати рекомендації пацієнту стосовно способу життя, харчування тощо.

На сьогодні дослідження ALEX® доступне в багатьох провідних лабораторіях України, пункти забору розміщені також в численних державних і приватних клініках. Станом на кінець 2019 р. можливістю отримати молекулярний паспорт сенсibiлізації до алергенних компонентів скористалось понад 9000 пацієнтів. Компонентні дослідження на підставі ALEX® зацікавили і науковців, що дало поштовх до виконання науково-пошукових робіт з молекулярної діагностики, а поточні нароби регулярно висвітлюються у наукових статтях і численних доповідях на вітчизняних і міжнародних конференціях тощо.

Однак генеральний директор компанії Macro Array Diagnostics Крістіан Харванег, який мав неодноразові зустрічі з українськими науковцями і практичними лікарями в Києві, у березні 2018 р. анонсував удосконалений тест-аналізатор ALEX2®, над яким працював на той момент. ALEX2® вперше був представлений на черговому конгресі Європейської академії алергології та клінічної імунології (European Academy of Allergy and Clinical Immunology, EAACI) у червні 2019 р. в Лісабоні (Португалія). Основну стислу інформацію про новинку алергодіагностики ALEX2® українські лікарі отримали в рамках традиційної конференції – Різдвяні читання «Інновації в алергології та імунології», яка відбулась у Львові 2019 р. на базі кафедри клінічної імунології та алергології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького. І, нарешті, метод був представлений самим Крістіаном Харванегом на широкий загал українській спільноті алергологів у рамках всеукраїнського семінару «Актуальні питання алергології», який відбувся в рамках проекту «Життя Без Алергії» у Києві 29 лютого 2020 р.

Отже, які ж нові можливості багатокомпонентної діагностики ALEX2®, що вже є доступною в Україні?

У першу чергу, **змінено профіль чіпа ALEX2®**, який загалом містить **295 алергенів й загальний сироватковий IgE**. При цьому зменшено кількість **екстрактів алергенів (117 (39%) – ALEX2® проти 156 (55%) в ALEX®)**, натомість, збільшено **кількість алергенних компонентів (178 (61%) – ALEX2® проти 126 (45%) в ALEX®)**.

**Розширено спектр респіраторних алергенів**, а саме: компонентів кліщів домашнього пилу – **rDer p 20, rDer p 21**; кліщів домашнього пилу *Blomia tropicalis* – **Blo t 5, Blo t 10, Blo t 21**; пилку дерев: платану – **nPla a 2, nPla a 3**; пилку оливи – **rOle e 9, rOle e 7**; бур'янів (солянка) – **Sal k 1**; трав (бермудська трава, циндон) – **Cyn d 1**; плісняви: *Alternaria alternata* – **Alt a 6, Aspergillus fumigatus – **Asp f 1**; домашніх тварин: кота – **rFel d 7**, собаки – **Can f 4, Can f 5, Can f 6, Can f Fel d 1 like**; коня – **Equ c 3, Equ c 4**; кролика – **Ory c 1, Ory c 2, Ory c 3**; морської свинки – **Cav p 1**; миші – **rMes a 1, Prodes sungorus 1** – **Pho s 1** та ін.**

**Розширено спектр харчових алергенів**, зокрема: персика – **rPru p 7**; горіхів: фісташки – **rPis v 1, rPis v 2, rPis v 3, rPis v 4**; арахісу – **rAra h 15**; лісового горіха (фундук) – **rCor a 12**;

кеш'ю – **Ana o 2, Ana o 3**; грецького горіха – **Jug r 3, Jug r 4, Jug r 6**; пшениці – **rTri a 14, rTri a 19, rTri a aA\_Tl Alfa-Amylase**; кукурудзи (Maize, Corn) – **Zea m 14**; риби (атлантична тріска) – **nGad m 2, nGad m 3**; креветки – **Cra c 6**, в тому числі тигрової – **Pen m 2, Pen m 3, Pen m 4** та ін.

Деякі з нових алергенних компонентів доступні лише на чіпі ALEX2®. Коротка характеристика цих алергенів подана нижче:

- Конопля – **Cannabis Sativa 3 (rCan s 3)**. Can s 3 є членом родини nsLTP і може спричинювати респіраторні симптоми алергії. Ступінь перехресної реактивності Can s 3 з іншими членами родини білків nsLTP у ботанічно близьких видів рослин (зокрема, кісточкових плодів) є високим.
- Дві нові молекули кліщів домашнього пилу: **Der p 20** є членом родини алергенів аргінінінази (АК). Ступінь перехресної реактивності до інших АК дуже високий (наприклад, Bla 9 таргана і Pen m 2 креветок). Термо- та ферментоліабільний. Алергічний потенціал Der p 20 на стадії вивчення. **Der p 21** є членом родини алергенів групи кліщів 5/21 (MG 5/21) і може спричинювати респіраторні симптоми алергії. Ступінь перехресної реактивності до інших членів родини алергенів MG 5/21 низький. Важливість цих перехресних реакцій має бути проаналізована на клінічному рівні.
- **Cuc m 2, Cucumis melo 2 (дуня)** є членом родини алергенів Profilin, асоціюється з легкими формами алергії на диню (наприклад, синдром оральної алергії). Ступінь перехресної реактивності між Cuc m 2 та іншими членами родини алергенів Profilin високий.
- **Fra a 1, Fragaria ananassa 1 (полуниця)** є членом родини алергенів PR-10, асоціюється з легкими формами алергії на полуницю (наприклад, синдром оральної алергії). Високий ступінь перехресної реактивності між Fra a 1 та іншими членами родини алергенів PR-10. Важливість цих перехресних реакцій потребує клінічного аналізу. У більшості випадків сенсibiлізація Fra a 1 зумовлена первинною сенсibiлізацією до Bet v 1 пилку берези.
- **Fra a 3, Fragaria ananassa 3 (полуниця)** є членом родини алергенів nsLTP і може спричинювати різні за тяжкістю клінічні реакції від синдрому оральної алергії до анафілаксії. Ступінь перехресної реактивності між Fra a 3 та іншими членами родини nsLTP у ботанічно близьких видів (наприклад, кісточкових плодів) є високим.
- **Gad m 2 (атлантична тріска)** є членом родини алергенів енолази і здатний спричинювати різні клінічні реакції. Ступінь перехресної реактивності з іншими членами цієї родини невідомий, але очікується, що він буде високим з родинними алергенами інших видів риб. Gad m 2 є термо- і ферментоліабільним білком. **Gad m 3 (атлантична тріска)** є членом родини алергенів альдолази і здатний спричинювати клінічні реакції. Передбачається, що ступінь перехресної реактивності з іншими членами цієї родини білків є вищим у порівнянні з алергенами інших видів риб. Окрім цього, пов'язаний з ним алерген був виявлений у курчат (Gal d 10). Gad m 3 не стійкий до нагрівання і травлення. **Fel d 7 (кім)** є членом родини алергенів ліпокаліну (LC) і може спричинювати симптоми респіраторної алергії. Описана висока ступінь перехресної реактивності до LC собаки (Can f 1). Важливість цих перехресних реакцій потребує додаткових клінічних досліджень.
- **Can f 5 (собака)** є членом родини алергенів аргінінестерази і може спричинювати симптоми респіраторної алергії. Це мажорний алерген, який є лише в собак чоловічої статі (кобелів). Собаки жіночої статі й кастровані собаки експресують Can f 5 (собака) в незначній

кількості. Важливо, що пацієнти, сенсibilізовані до Can f 5, можуть реагувати на чоловічу сім'яну рідину. Припускають, що дана алергічна реакція може бути однією з причин непліддя.

- **Can f Fel d 1 like** (собака) є членом родини алергенів *Uteroglobulin like* і може спричинювати клінічні реакції. Ступінь перехресної реакції з Fel d 1 kota помірний. Важливість цих перехресних реакцій слід проаналізувати на клінічному рівні.
- **Fag s 1** (європейський бук) є членом родини PR-10 і пов'язаний з респіраторною симптоматикою алергії. Ступінь перехресної реактивності між Fag s 1 і пилом, а також харчовими алергенами родини алергенів PR10 є високим. Важливість цих перехресних реакцій потребує досліджень на клінічному рівні. У більшості випадків сенсibilізація Fag s 1 обумовлена первинною сенсibilізацією до мажорного алергену пилку берези Bet v 1.
- **Pla a 3** (платан) є членом алергенів родини nsLTP і може спричинювати респіраторні алергічні прояви. Ступінь перехресної реактивності між Pla a 3 та іншими членами родини nsLTP у ботанічно споріднених видів рослин є високим (наприклад, кісточкових плодів). Важливість цих перехресних реакцій потрібно проаналізувати на клінічному рівні.

Окрім цього, на чіпі ALEX<sup>2®</sup> розширено профіль деяких важливих компонентів алергенів пшениці:

- **Tri a 14** є членом родини алергенів nsLTP, може спричинювати алергічні реакції різного ступеня тяжкості – від синдрому оральної алергії до анафілаксії. Ступінь перехресної реактивності між Tri a 14 та іншими членами родини nsLTP у ботанічно споріднених видів (наприклад, кісточкових плодів) є високим. Важливість цих перехресних реакцій потребує клінічного аналізу. Tri a 14 стійкий до високих температур і дії травних ферментів. У середземноморського населення Tri a 14 є одним з маркерів для діагностики астми пекарів.
- **Tri a 19** є членом родини Гліадинів і може спричинювати анафілаксію, що провокується фізичним навантаженням після споживання пшеничних виробів. Доведено, що пацієнти цієї категорії не реагують на споживання пшениці в разі відсутності фізичного навантаження за кілька годин до та після споживання пшениці. Tri a 19 також може спричинювати класичні форми алергічних реакцій негайного типу на пшеницю.
- **Tri-a-амілаза трипсин-інгібітор (пшениця)** – інгібітор альфа-амілази трипсину з пшениці пов'язаний з розвитком астми пекарів – професійного алергічного захворювання.

Методи точної молекулярної алергодіагностики (ТМАД) все більше входять до щоденної рутинної практики сучасних алергологів і значно покращують менеджмент алергологічних захворювань. З кожним роком зростає кількість опублікованих досліджень, які фокусуються на різноманітних алергенних молекулах та захворюваннях, асоційованих з ними. Натепер мультиплексні тести алергії є такими, що швидко розвиваються, вдосконалюються, і містять набагато більше компонентів алергенних молекул, ніж монокомпонентні.

Вони дають змогу не лише одночасно оцінити рівень сенсibilізації, а й врахувати перехресно-реагуючі молекули, прогнозувати ризик можливих системних реакцій, зробити правильний вибір у призначенні лікування, що робить їх методом вибору в пацієнтів зі складною алергологічною симптоматикою – полісенсibilізацією до респіраторних і харчових алергенів, при ідіопатичній анафілаксії, перехресних реакціях – саме з такими хворими найчастіше стикаються алергологи у своїй повсякденній практиці.

Багатокомпонентний тест дає змогу в рамках лише одного дослідження отримати повний алергологічний паспорт пацієнта, що має неабияке значення особливо в дитячій категорії пацієнтів, тому що дає можливість прогнозувати ризик розвитку симптомів алергії в майбутньому. Окрім того, що мультиплексні тести є інформативнішими, ніж монокомпонентна діагностика, вони потребують менших ресурсних і часових витрат – не потребують багатьох етапів тестування, а також є значно менш економічно токсичними: одне дослідження – повний спектр сенсibilізації.

Підвищенню точності компонентної діагностики сприяє пригнічення CCD-детермінант, яке є доступним тільки в технології ALEX. Більш точна і повна алергодіагностика дає змогу сформулювати більш цільові рекомендації щодо елімінаційних заходів, лікування, способу життя, а також точно визначити причиннозначущі алергени для проведення АСІТ і навіть передбачити її ефективність.

Отже, в арсеналі українських алергологів доступна нова модифікація мультикомпонентного тесту-аналізатора ALEX<sup>2®</sup> – інноваційного універсального інструменту для діагностики алергологічних захворювань, який дає змогу з високою точністю виявити сенсibilізацію до основних відомих на сьогодні алергенів. Максимальна зручність для пацієнта, простота виконання для персоналу, точність та інформативність методу є запорукою успішного лікування пацієнтів.

#### ALEX<sup>2®</sup>: НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ МУЛЬТИКОМПОНЕНТНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ В АЛЛЕРГОЛОГИИ

С.А. Зубченко<sup>1</sup>, С.Д. Юрьев<sup>2</sup>, В.В. Чопьяк<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Львовский национальный медицинский университет им. Данила Галицкого

<sup>2</sup> Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца

##### Резюме

Новая модификация мультикомпонентного тест-анализатора ALEX<sup>2®</sup> с высокой точностью позволяет диагностировать 295 аллергенов (основные известные на сегодняшний день) + общий IgE. Максимальное удобство для пациента, простота выполнения для персонала, точность и информативность – основные преимущества метода.

**Ключевые слова:** мультикомпонентная алергодіагностика, ALEX, алерген-специфическая иммунотерапия.

#### ALEX<sup>2®</sup>: NEW OPPORTUNITIES FOR MULTIPLEX ALLERGY TEST IN ALLERGOLOGY

S.O. Zubchenko<sup>1</sup>, S.D. Yuriev<sup>2</sup>, V.V. Chopiak<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Danylo Halytsky Lviv National Medical University, <sup>2</sup> Bogomolets National Medical University

##### Abstract

The new modification of the ALEX<sup>2®</sup> – Multiplex test, which can accurately identify 295 allergens (the main allergens known today) + general IgE. Maximum convenience for the patient, ease of implementation for medical personnel, accuracy and informativeness are the main advantages of the method.

**Key words:** multicomponent arrays, ALEX, allergen-specific immunotherapy.

©



# ALEX<sup>2</sup> АЛЕРГОЛОГІЧНИЙ ПАСПОРТ ПАЦІЄНТА

**1** крапля  
крові



**48** годин  
перевірка



на **295** відомих  
алергенів

Офіційний представник в Україні  
АЛЕКС діагностика  
[macroarraydx.com.ua](http://macroarraydx.com.ua)  
+38 (044) 334 51 03

**ALEX<sup>2</sup>**  
ALLERGY EXPLORER