

ДИАГНОСТИКА АЛЛЕРГИИ *IN VITRO*: СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ СПЕЦИФИЧЕСКОГО ИММУНОГЛОБУЛИНА Е К ИНГАЛЯЦИОННЫМ АЛЛЕРГЕНАМ, ПОЛУЧЕННЫХ С ПОМОЩЬЮ ТЕСТ-СИСТЕМ IMMULITE И PHADIA

Зуева Е.В.¹, Хамитова И.В.¹, Меличкина А.М.¹, Лазаренко Л.Л.¹,
Баканина Л.А.², Тотолян Арег А.^{1,3}

¹ ФБУН «Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера», Санкт-Петербург, Россия

² СПбГБУЗ «Городская поликлиника № 71», Санкт-Петербург, Россия

³ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова», Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Аллерген-специфическая диагностика проводится на основе сбора данных семейного и личного анамнеза пациента, по результатам кожного тестирования, провокационных проб и лабораторных методов исследования. В подтверждении диагноза и выявлении патогенетического механизма гиперчувствительности немедленного типа к аллергену ключевую роль играют методы определения специфических IgE-антител (sIgE). Цель исследования – оценить результаты определения специфических IgE-антител к аллергенам e2 эпителия кошки, d1 клеща домашней пыли *D. farinae* и t3 пыльцы березы в сыворотках крови больных, страдающих респираторной аллергией, путем проведения сравнения двух методов Phadia ImmunoCAP и Immulite 3gAllergy, а также определения соответствия результатов этих тест-систем результатам кожных проб. Образцы сыворотки были получены от пациентов поликлиник Санкт-Петербурга, которые страдали респираторной аллергией (n = 50). Образцы анализировали параллельно в двух независимых лабораториях, при этом каждая из лабораторий применяла одну из тест-систем. Ретроспективные результаты кожных проб были получены у двадцати шести из пятидесяти отобранных пациентов. Междутестовое сравнение проведено с помощью определения конкордантности положительных и отрицательных результатов, корреляционного и регрессионного анализов результатов sIgE для каждого аллергена и ROC-анализа для сравнения диагностической специфичности и чувствительности тест-систем по отношению к результатам кожных проб. Проведенное исследование показало, что по критериям согласия и сопряженности результатов тест-система Immulite имела тесную связь с тест-системой Phadia. Как анализ классов, так и анализ количественных значений sIgE показал хорошую положительную корреляцию от 0,79 до 0,99 (p < 0,0001) для всех трех аллергенов между двумя тест-системами. Высокая точность совпадения в показателях чувствительности, площади под ROC-кривыми (AUC) и порогах отсечения у обеих тест-систем была получена для аллергена *D. farinae*. По аллергенам эпителия кошки и пыльцы березы наблюдались различия между тест-системами: чувствительность и значения AUC были достоверно больше у Immulite, чем у Phadia для обоих аллергенов.

Адрес для переписки:

Зуева Елена Викторовна
ФБУН «Научно-исследовательский институт
эпидемиологии и микробиологии имени Пастера»
197101, Россия, Санкт-Петербург, ул. Мира, 14.
Тел.: 8 (921) 382-50-07.
E-mail: elenazueva9@gmail.com

Address for correspondence:

Zueva Elena V.
Pasteur Research Institute of Epidemiology and Microbiology
197101, Russian Federation, St. Petersburg, Mira str., 14.
Phone: 7 (921) 382-50-07.
E-mail: elenazueva9@gmail.com

Образец цитирования:

Е.В. Зуева, И.В. Хамитова, А.М. Меличкина,
Л.Л. Лазаренко, Л.А. Баканина, Арег А. Тотолян
«Диагностика аллергии *in vitro*: сравнительный анализ
результатов специфического иммуноглобулина Е
к ингаляционным аллергенам, полученных с помощью
тест-систем Immulite и Phadia» // Медицинская
иммунология, 2019. Т. 21, № 5. С. 997-1004.
doi: 10.15789/1563-0625-2019-5-997-1004

© Зуева Е.В. и соавт., 2019

For citation:

E.V. Zueva, I.V. Khamitova, A.M. Melichkina,
L.L. Lazarenko, L.A. Bakanina, Areg A. Totolian
“In vitro allergy diagnosis: a comparative analysis of IgE specific to the
inhalant allergens, obtained by Immulite and Phadia assay
systems”, *Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya
Immunologiya*, 2019, Vol. 21, no. 5, pp. 997-1004.
doi: 10.15789/1563-0625-2019-5-997-1004

DOI: 10.15789/1563-0625-2019-5-997-1004

Таким образом, междутестовое сравнение дало практически эквивалентные как бинарные, так и количественные результаты определения sIgE-антител к аллергенам кошки, клеща и березы. Сравнение тест-систем по их связи с кожными пробами показало, что результаты анализа Immulite имели более точную, по сравнению с анализом Phadia, связь по аллергенам кошки и березы.

Ключевые слова: специфические IgE, ингаляционные аллергены, Phadia, Immulite, кожные пробы

IN VITRO ALLERGY DIAGNOSIS: A COMPARATIVE ANALYSIS OF IgE SPECIFIC TO THE INHALANT ALLERGENS, OBTAINED BY IMMULITE AND PHADIA ASSAY SYSTEMS

Zueva E.V.^a, Khamitova I.V.^a, Melichkina A.M.^a, Lazarenko L.L.^a,
Bakanina L.A.^b, Totolian Areg A.^{a,c}

^a Pasteur Research Institute of Epidemiology and Microbiology, St. Petersburg, Russian Federation

^b Municipal Polyclinic No. 71, St. Petersburg, Russian Federation

^c First St. Petersburg State I. Pavlov Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

Abstract. Allergen-specific diagnostics is carried out on the basis of the data collection from the patient's family and personal history, skin test results, provocative tests and laboratory research methods. Methods for determining specific IgE antibodies (sIgE) play a key role in confirming the diagnosis and identifying the pathogenetic mechanism of an immediate-type hypersensitivity to an allergen. The purpose of the study was to evaluate the results of determining sIgE for allergens of cat epithelium, house dust mite *D. farinae* and birch pollen in the blood serum of patients suffering from respiratory allergy, by comparing two methods of ImmunoCAP Phadia and 3gAllergy Immulite, as well as determining whether the results of these test systems are in concordance with the results of skin tests in the patients. The serum samples were obtained from patients of St. Petersburg adult outpatient clinics, who suffered from respiratory allergies (n = 50). The samples were analyzed in parallel in two laboratories, with each of the laboratories using single test systems. The retrospective skin test results were obtained from twenty six of the fifty selected patients. The inter-method comparison was conducted by determining the concordance of positive and negative results, correlation and regression analysis of sIgE results for each allergen and ROC-analysis to compare the diagnostic specificity and sensitivity of test systems in relation to the results of skin tests. This study showed that, in terms of agreement and contingency of the results, the Immulite test system had a close relationship with the Phadia test system. Both analysis of classes and quantitative sIgE analysis showed a good positive correlation from 0.79 to 0.99 ($p < 0.0001$) between the two test systems for all three allergens. High accuracy of coincidence in terms of sensitivity, area under the ROC curves (AUC) and cut-off threshold in both test systems was obtained for the *D. farinae* allergen. For allergens of cat epithelium and birch pollen, some differences between test systems were observed, i.e., sensitivity and AUC values were significantly higher in Immulite than in Phadia assay for both allergens.

Thus, the inter-method comparison gave almost equivalent binary and quantitative results of the determination of sIgE antibodies to cat, tick and birch allergens. Comparison of *in vitro* test results, and their correlation with skin tests showed that the cat and birch *in vitro* antibody testing with Immulite assay was more closely connected with skin test results, than Phadia assay system.

Keywords: specific IgE, inhalation allergens, Phadia, Immulite, skin tests

Введение

Специфическая аллергодиагностика проводится на основе сбора данных семейного и личного анамнеза пациента, по результатам кожного тестирования, провокационных проб и лабораторных методов исследования. Для подтверждения диагноза и выявления патогенетического механизма гиперчувствительности немедленного типа ключевую роль играют методы определения аллерген-специфических IgE-антител [2]. Первый *in vitro* тест для определения аллерген-специфических иммуноглобулинов класса Е был

предложен в 1967 году [17] как радиоаллергосорбентный тест (RAST). Некоторое время спустя появились аналоги RAST на основе иммуноферментного анализа. В 1973 году ВОЗ был утвержден первый стандарт препарата человеческого IgE, который был использован для построения многократной калибровочной кривой, делая возможными стандартизированные количественные измерения [14]. Появление стандарта IgE способствовало созданию тест-систем второго поколения, диагностические результаты которых стали представлять в международных единицах

МЕ/мл (kЕ/L), одна единица которого составила 2,42 нг IgE. С тех пор на протяжении уже более 40 лет технологии создания новых IgE тест-систем постоянно развиваются и совершенствуются. В 90-е годы были разработаны многочисленные тест-системы второго поколения, которые широко используются в практике и до настоящего времени. Системы второго поколения увеличили чувствительность лабораторных исследований и стали одними из важнейших диагностических инструментов для IgE-опосредованных аллергических заболеваний. Однако использование наборов от разных производителей с различными характеристиками привело к получению противоречивых результатов анализов. Поэтому одной из основных проблем определения IgE-антител на тест-системах второго поколения стал вопрос соответствия их результатов между собой, а также соответствия с клинической симптоматикой и аллергологическим анамнезом. В многочисленных исследованиях, проводимых с целью сравнения методов определения аллерген-специфических IgE между собой, в качестве эталонной была принята тест-система Pharmacia CAP (Uppsala, Sweden) [7, 9, 12, 13, 15, 16]. В настоящее время для определения количественных уровней sIgE преимущество получили полностью автоматизированные, с повышенной чувствительностью тест-системы третьего поколения Phadia ImmunoCAP (Thermo Scientific) и Immulite 3gAllergy (Siemens Medical Solutions Diagnostics). Эти две системы имеют одинаковую калибровочную шкалу 0–100 МЕ/мл, пороговое значение положительных концентраций – 0,1 МЕ/мл, но различаются по своим технологическим характеристикам: формам используемых аллергенов, методам проведения анализа, системам автоматизации. Так, в тест-системе Phadia ImmunoCAP используются твердофазные аллергены, иммобилизованные на нитроцеллюлозную губку сферической формы, а в Immulite 3gAllergy – жидкофазные биотинилированные аллергены, которые в процессе анализа связываются с авидином, мобилизованном на полимерных частицах. Кроме того, эти системы имеют разные методы детекции: у анализатора Phadia – флюоресценция, а у анализатора Immulite – хемилюминисценция. Таким образом, сравнение эффективности этих двух наиболее востребованных на сегодня тест-систем остается актуальным вопросом [6, 8, 11].

Цель исследования – оценить результаты определения специфических IgE-антител к аллергенам е2 эпителия кошки, d1 клеща домашней пыли *D. farinae* и t3 пыльцы березы в сыворотках крови больных, страдающих респираторной аллергией, путем проведения сравнения двух методов Phadia ImmunoCAP и Immulite 3gAllergy, а также определения соответствия результатов этих тест-систем результатам кожных проб.

Материалы и методы

Пациенты

В исследовании участвовали пациенты аллергологических кабинетов городских поликлиник Санкт-Петербурга. Взятие крови больных и дальнейшие исследования осуществляли в Медицинском центре ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера. Критериями включения в группу участия были следующие показатели: а) возраст старше 18 лет; б) наличие по данным истории болезни сенсibilизации к аллергенам е1 – эпителия кошки, d2 – клеща домашней пыли *D. farinae* и t3 – пыльцы березы; в) наличие ранее полученных результатов тестов *in vitro* и/или *in vivo* к исследуемым аллергенам. В исследование были включены 50 человек, из них 24 мужчины и 26 женщин в возрасте от 18 до 67 лет, отобранных в период с ноября 2018 по февраль 2019 года. Информированное согласие получено у всех пациентов, включенных в это исследование. Собранная группа пациентов представляла собой популяцию жителей города Санкт-Петербурга с подтвержденными atopическими заболеваниями. Диагноз аллергического ринита был установлен у всех пятидесяти пациентов. У одиннадцати из них диагноз «бронхиальная астма» сочетался с аллергическим ринитом, а у одного пациента диагностировано сочетание ринита с atopическим дерматитом.

Сыворотки крови и измерение sIgE к аллергенам

В образцах сывороток крови определяли количество IgE-антител к наиболее значимым ингаляционным аллергенам е1, d2 и t3. Сыворотка крови каждого пациента была разделена на три пробирки (типа эппендорф) по 1–1,5 мл, им были присвоены идентификационные номера, а затем пробирки замораживали и хранили при температуре –80 °С. Образцы сывороток были отправлены в две независимые лаборатории, каждая из которых использовала свою тест-систему Immulite 2000 3gAllergy или Phadia 250 ImmunoCAP. Все сыворотки одновременно анализировались вслепую на каждом из анализаторов.

Кожные пробы

В исследование были включены имеющие ретроспективные результаты кожных проб к трем аллергенам, включенным в исследование (е1, d2, t3). Кожные тесты были выполнены ранее в аллергологических кабинетах городских поликлиник с использованием экстрактов аллергенов производства ФГУП НПО «Микроген» (г. Ставрополь) в соответствии с инструкциями производителя. Реакция кожной пробы считалась положительной, если диаметр волдыря превышал отрицательный контроль на 3 мм и более.

Статистический анализ

Определение согласия и сопряженности между результатами тест-систем по каждому аллерги-

ну было осуществлено качественным анализом с помощью четырехпольных таблиц сопряженности 2×2 бинарных величин. В качестве метода сравнения использовали тест-систему Phadia ImmunoCAP. Были вычислены коэффициент согласия, критерий χ^2 , коэффициент взаимной сопряженности Пирсона, а также коэффициент ассоциации Юла [1, 3]. Полуколичественное сравнение между классами (классы 0-6) и количественное сравнение уровней sIgE осуществляли с помощью корреляционного анализа Спирмена. Коэффициент ранговой корреляции Спирмена оценивали по шкале Чеддека: +1 — полная связь; 0,99-0,7 — сильная; 0,7-0,3 — средняя связь; 0,3-0,1 — слабая, 0 — нет связи. Определение взаимосвязи между уровнями sIgE-тестов осуществляли с помощью линейного регрессионного анализа. Для сравнения диагностической специфичности и чувствительности количественных результатов двух тест-систем был проведен анализ ROC-кривых. В качестве клинического эталона были приняты результаты положительных и отрицательных кожных проб. Для ROC-анализа использовали только результаты пациентов, у которых имелся полный набор всех трех тестов (кожные пробы, sIgE Phadia и sIgE Immulite). Анализ ROC-кривых проводили по вычислению значений площадей под кривыми (AUC) и по определению пороговых значений концентраций IgE-антител для каждого аллергена, при которых имелся баланс между чувствительностью и специфичностью. Статистический анализ и графические работы для рисунков выполнялись с использованием пакета Microsoft Office Excel 2010 (Microsoft Corporation, Seattle, США) и программного обеспечения GraphPad Prism 6.0 (GraphPad Software Inc).

Результаты

Качественный анализ результатов sIgE

Оценка связи между положительными и отрицательными результатами у сравниваемых тест-систем по каждому аллергену представлена в таблице 1. Суммарные коэффициенты согласия составили 0,75 (d2 *D. farinae*), 0,95 (t3 береза) и 1,0 (e1 кошка). Критерий согласия χ^2 показал наличие достоверной взаимосвязи тест-систем, а значения критерия Пирсона превышали значение 0,5, что свидетельствовало о взаимосвязи по всем аллергенам. Сопряженность между числом совпадающих положительных и отрицательных результатов по всем трем аллергенам имела сильную связь между Phadia и Immulite.

Корреляционный и регрессионный анализы

Данные анализа корреляции классов и корреляции количественных значений sIgE между Phadia и Immulite приведены в таблице 2. Как анализ классов, так и анализ уровней sIgE показал высокую положительную корреляцию ($p < 0,0001$) между двумя тест-системами для всех трех аллергенов. Коэффициенты ранговой корреляции Спирмена варьировали от 0,79 для аллергена d2 *D. farinae*, 0,91 для аллергена e1 кошки и до 0,99 для аллергена t3 березы, что свидетельствует о значительной связи результатов Phadia и Immulite. Коэффициент детерминации R^2 , показывающий числовую оценку взаимосвязи сравниваемых методов, имел значения 0,78 для аллергена e1 кошки, 0,93 для d2 *D. farinae* и 0,91 для t3 березы, что подтверждает наличие статистически значимой сильной связи результатов. Визуализация данных корреляционного и регрессионного анализов уровней sIgE представлена на рисунке 1. Точки на диаграмме рассеяния находились близко к линиям регрессии, что свидетельствует о тесной положительной корреляционной свя-

ТАБЛИЦА 1. СОГЛАСИЕ И АССОЦИАЦИЯ МЕЖДУ ПОЛОЖИТЕЛЬНЫМИ И ОТРИЦАТЕЛЬНЫМИ РЕЗУЛЬТАТАМИ У СРАВНИВАЕМЫХ ТЕСТ-СИСТЕМ IMMULITE И PHADIA

TABLE 1. POSITIVITY AND NEGATIVITY AGREEMENT AND CONTINGENCY BETWEEN IMMULITE И PHADIA

Аллерген Allergen (n = 50)	Коэффициент согласия Agreement ratio	Критерий χ^2 (p) Criterion χ^2 (p-value)	Критерий сопряженности Пирсона Pearson's contingency test	Коэффициент ассоциации Contingency ratio
e2 Эпителий кошки Cat	1,00 (40/40)	22,22 ($< 0,001$)	0,55	1,00
d1 Клещ Mite <i>D. farinae</i>	0,75 (18/24)	18,59 ($< 0,0001$)	0,52	0,90
t3 Пыльца березы Birch	0,95 (38/40)	33,01 ($< 0,0001$)	0,63	0,99

ТАБЛИЦА 2. КОРРЕЛЯЦИОННЫЙ АНАЛИЗ МЕЖДУ КОЛИЧЕСТВЕННЫМИ ЗНАЧЕНИЯМИ КОНЦЕНТРАЦИЙ sIgE И КЛАССАМИ sIgE IMMULITE И PHADIA

TABLE 2. CORRELATION ANALYSIS BETWEEN OF THE PHADIA'S AND IMMULITE'S sIgE LEVELS AND CLASSES.

Аллергены Allergens	Корреляция уровней sIgE (МЕ/мл) Correlation of sIgE levels (kU/l)		Корреляция классов sIgE Intra-class correlation	
	n = 50	r _s (95% ДИ) r _s (95% CI)	p*	r _s (95% ДИ) r _s (95% CI)
e2 Эпителий кошки Cat		0,91 (0,85-0,95)	< 0,001	0,86 (0,77-0,92)
d1 Клещ Mite <i>D. farinae</i>		0,79 (0,65-0,88)	< 0,0001	0,79 (0,65-0,88)
t3 Пыльца березы Birch		0,99 (0,97-0,99)	< 0,0001	0,93 (0,88-0,96)

Примечание. * p – значения рассчитаны с использованием коэффициента корреляции Спирмена.

Note. * p-values were calculated using Spearman's correlation coefficient.

ТАБЛИЦА 3. ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ, СПЕЦИФИЧНОСТЬ, ОПТИМАЛЬНЫЙ ПОРОГ ОТСЕЧЕНИЯ И АНАЛИЗ ROC-КРИВЫХ СРАВНИВАЕМЫХ ТЕСТ-СИСТЕМ IMMULITE И PHADIA ОТНОСИТЕЛЬНО РЕЗУЛЬТАТОВ КОЖНЫХ ПРОБ

TABLE 3. SENSITIVITY, SPECIFICITY, OPTIMAL CUT-OFF THRESHOLD AND ANALYSIS OF ROC CURVES WHEN COMPARING IMMULITE AND PHADIA SYSTEMS WITH SKIN TESTS RESULTS

Аллергены Allergens (n = 26)	Тест-система Assay systems	ЧУВ (95% ДИ) SE (95% CI)	СП (95% ДИ) SP (95% CI)	Порог отсечения Cut-off	Площадь под ROC-кривой Area under the ROC curve	
				МЕ/мл kU/l	Площадь (95% ДИ) AUC (95% CI)	p
e2 Эпителий кошки Cat	Phadia	0,69 (0,48-0,86)	0,38 (0,20-0,59)	1,02	0,63 (0,46-0,79)	0,1135
	Immuline	0,77 (0,78-1,00)	0,38 (0,20-0,59)	1,13	0,76 (0,61-0,91)	0,0012
d1 Клещ Mite <i>D. farinae</i>	Phadia	0,65 (0,44-0,83)	0,81 (0,61-0,93)	< 0,78	0,62 (0,46-0,79)	0,1288
	Immuline	0,65 (0,44-0,83)	0,81 (0,61-0,93)	< 0,76	0,59 (0,43-0,76)	0,2379
t3 Пыльца березы Birch	Phadia	0,61 (0,41-0,80)	0,38 (0,20-0,59)	1,77	0,70 (0,56-0,85)	0,01158
	Immuline	0,81 (0,61-0,93)	0,38 (0,20-0,59)	1,97	0,83 (0,71-0,95)	< 0,0001

зи между количественными результатами sIgE Phadia и Immuline.

Анализ характеристических кривых тестов (ROC-анализ)

Результаты всех трех тестов (кожные пробы, sIgE Phadia и sIgE Immuline) были получены у 26-ти пациентов. Для сравнения клинической эффективности тест-систем построены ROC-кривые (рис. 2) и для каждого аллергена были определены пороговые отсечения sIgE, обеспечивающие наивысшие значения чувствительности и специфичности, которые они могут достигнуть совместно. Пороговые значения концентраций IgE-антител и соответствующие им значения чувствительности, специфичности и их 95% довери-

тельные интервалы, площади под ROC-кривыми представлены в таблице 3. Как видно из таблицы, значения AUC у тест-систем по всем аллергенам превышали значение 0,5, что свидетельствует о наличии клинической согласованности результатов sIgE исследуемых тест-систем с кожными пробами. Хорошая точность совпадения между тест-системами в показателях чувствительности, AUC и пороге отсечения была получена для аллергена d2 *D. farinae*. Оптимальный порог отсечения уровней sIgE был практически одинаковым и составлял < 0,76 МЕ/мл для Immuline и < 0,78 МЕ/мл для Phadia. Однако статистическая достоверность ROC-кривых по этому аллергену не обнаружена. У аллергенов e1 эпителия

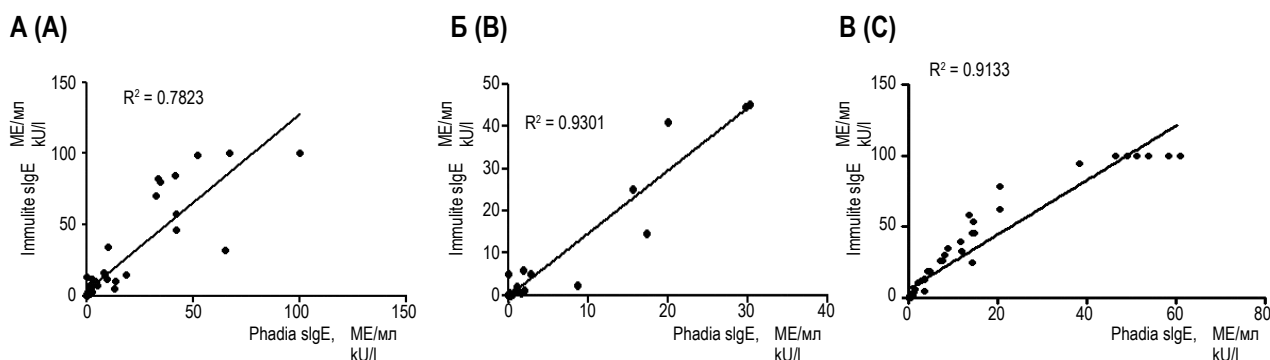


Рисунок 1. Диаграмма рассеяния значений sIgE, полученных с помощью Immulite и Phadia, и график линейной регрессии с величиной коэффициента детерминации R^2

Примечание. А – e2 аллерген кошки, Б – d1 аллерген *D. farinae*, В – t3 аллерген березы.

Figure 1. Scatterplot of sIgE levels obtained by Immulite and Phadia, and the linear regression graph with the value of R^2 -squared determination coefficient

Note. A, e2 cat allergen; B, d1 *D. farinae* allergen; C, t3 birch allergen.

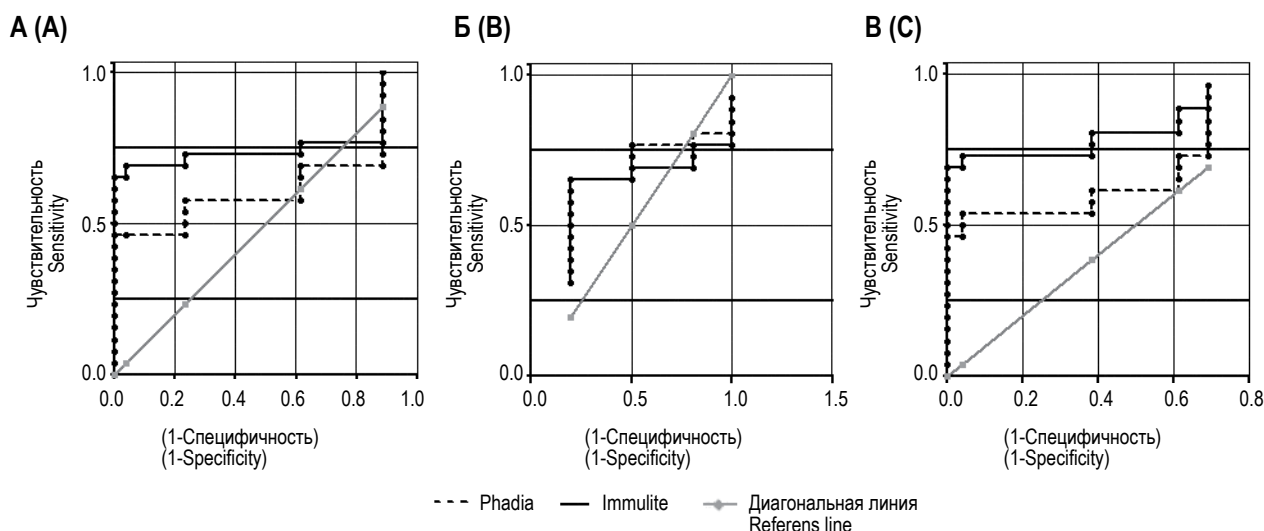


Рисунок 2. Графики ROC-кривых, характеризующие чувствительность и специфичность в зависимости от пороговых значений концентраций sIgE сравниваемых тест-систем Phadia и Immulite относительно результатов кожных проб

Примечание. См. примечание к рисунку 1.

Figure 2. ROC curves characterizing sensitivity and specificity as a function of Cut-off values of sIgE concentrations when comparing Phadia and Immulite systems with skin tests results

Note. As for Figure 1.

кошки и t3 пылцы березы наблюдались различия между тест-системами: чувствительность была выше у Immulite, значения порогов отсечения были ниже у Phadia. Значения AUC были достоверно больше у Immulite, чем у Phadia по обоим аллергенам, и составили по аллергену e1 кошки 0,76 ($p < 0,005$) для тест-системы Immulite, 0,63 ($p = 0,114$) для Phadia, а по аллергену t3 березы 0,83 ($p < 0,0001$) и 0,70 ($p < 0,05$) соответственно. При этом достоверность ROC-кривой аллергена e2 кошки у Phadia отсутствовала. Визуальная оценка (рис. 2) показала, что расположение ROC-кривых Immulite для аллергенов e1 кошки и t3 березы выше от диагональной линии, чем ROC-кривые Phadia, а для аллергена d2 *D. farinae*

ROC-кривые обеих тест-систем находятся практически на одной высоте.

Обсуждение

Тесты определения sIgE антител *in vitro* приобрели широкое применение для определения наличия сенсибилизации к тому или иному аллергену у пациентов, страдающих аллергией. Количественная оценка наличия sIgE антител помогает врачу подобрать безопасную начальную дозу при проведении аллерген-специфической иммунотерапии (АСИТ) в соответствии с уровнем чувствительности конкретного пациента. Кроме того, оценка сенсибилизации по уровню IgE используется при мониторинге изменения реакции

пациента на аллергены при АСИТ или при исключении тех или иных продуктов из рациона питания [4, 5]. Поэтому очень важно получение надежных и точных результатов sIgE как для постановки правильного диагноза, так и для прогностической оценки развития сенсибилизации.

Мы провели сравнение двух имеющихся на сегодняшний день тест-систем третьего поколения путем сопоставления результатов определения sIgE у 50 жителей Санкт-Петербурга, страдающих респираторной аллергией, и сравнения полученных результатов у 26-ти пациентов из этой группы с клиническими результатами кожных проб. Это перекрестное исследование показало, что по показателям конкордантности и ассоциации положительных и отрицательных результатов тест-система Immulite 2000 3gAllergy имела тесную связь с тест-системой Phadia 250 ImmunoCAP. Корреляционный анализ и представленные диаграммы рассеяния с высокими значениями коэффициентов детерминации показали хорошее согласие между двумя тест-системами.

Кожные пробы являются наиболее распространенным методом определения наличия сенсибилизации к тому или иному аллергену. Несмотря на различие способов определения sIgE, лежащих в основе методов *in vivo* (определение IgE-антител связанных с тучными клетками кожи) и *in vitro* (определение IgE-антител циркулирующих в крови), сравнение исследуемых тест-систем с результатами кожных тестов позволяет установить, есть ли совпадение между тест-системами по их отношению к результатам объективных клинических тестов. Этот подход сравнения представляется уместным, так как нет другого теста, кроме кожных проб, который бы дал возможность иметь объективные результаты чувствительности и специфичности методов определения sIgE *in vitro*. С помощью ROC-анализа, основанного на кожных пробах, было проведено сравнение эффективности тест-систем Phadia и Immulite. Анализ показал, что по аллергену d2 *D. farinae* эффективность тест-систем была практически одинаковой. Для па-

циентов с уровнем sIgE < 0,78 kE/L к аллергену d2 *D. farinae* наблюдалась благоприятная прогностическая ценность отрицательных результатов, то есть хорошая специфичность тестов в диапазоне низких значений sIgE. По аллергенам e1 кошки и t3 березы выявлено различие между тест-системами: сравнительная эффективность Immulite была достоверно выше, чем у Phadia по обоим аллергенам. Кроме того, эффективность ROC-кривой Phadia по аллергену e1 кошки не была достоверной. Значение 0,83 площади под кривой аллергена t3 березы указывает на высокую информативность теста Immulite по определению наличия сенсибилизации. При значениях уровней sIgE к аллергенам e1 кошки и t3 березы выше порога отсечения наблюдалась благоприятная прогностическая ценность положительных результатов, то есть хорошей чувствительности при высоких значениях IgE. Поскольку чувствительность и специфичность тестов может различаться в зависимости от аллергена, важно ориентироваться на значение критической величины IgE, характерной для конкретного аллергена [10], так как она позволяет диагностически правильно различать ложноположительные и ложноотрицательные результаты.

Заключение

Таким образом, можно заключить, что между тестовое сравнение дало практически эквивалентные совпадения как по наличию положительных и отрицательных бинарных результатов, так и по количественным результатам определения sIgE-антител к аллергенам e1 эпителия кошки, d2 клеща домашней пыли *D. farinae* и t3 пыльцы березы. Сравнение тест-систем Immulite 2000 3gAllergy и Phadia 250 ImmunoCAP по их соответствию с результатами кожных проб показало, что они имели практически одинаковую связь по аллергену d2 *D. farinae*, но метод Immulite показал большую информативность по определению сенсибилизации к аллергенам e1 кошки и t3 березы, чем метод Phadia.

Список литературы / References

1. Банерджи А. Медицинская статистика понятным языком. М.: Практическая медицина, 2007. 287 с. [Banerjee A. Medical statistics made clear]. Moscow: Practical Medicine, 2007. 287 p.
2. Гушин И.С. Немедленная аллергия клетки. М.: Медицина, 1976. 176 с. [Gushchin I.S. Immediate cell allergy]. Moscow: Medicine, 1976. 176 p.
3. Зайцев В.М., Савельев С.И. Практическая медицинская статистика: учебное пособие. Тамбов: Цифра, 2013. 580 с. [Zaytsev V.M., Savelyev S.I. Practical medical statistics: a tutorial]. Tambov: Tsyfra, 2013. 580 p.
4. Клиническая аллергология и иммунология: руководство для практикующих врачей. Под ред. Л.А. Горячкиной, К.П. Кашкина. М.: Миклош, 2011. 430 с. [Clinical allergology and immunology: a manual for practicing physician. Ed. L.A. Goryachkina, K.P. Kashkin]. Moscow: Miklosh, 2011. 430 p.
5. Общая аллергология. Т. 1. Под ред. Г.Б. Федосеева. СПб.: Нормед-Издат, 2001. 816 с. [General allergology. Ed. G.B. Fedoseev] St. Petersburg: Normed-Izdat, 2001. 816 p.
6. Bulat Lokas S., Plavec D., Rikić Pišković J., Živković J., Nogalo B., Turkalj M. Allergen-specific IgE measurement: intermethod comparison of two assay systems in diagnosing clinical allergy. *J. Clin. Lab. Anal.*, 2017, Vol. 31, no. 3, 9 p.

7. Kleine-Tebbe J., Eickholt M., Gätjen M., Brunnée T., O'Connor A., Kunkel G. Comparison between MAGIC-LITE and CAP-system: two automated specific IgE antibody assays. *Clin. Exp. Allergy*, 1992, Vol. 22, no. 4, pp. 475-484.
8. Lee Y.W., Sohn J.H., Lee J.H., Hong C.S., Park J.W. Allergen-specific IgE measurement with the IMMULITE 2000 system: intermethod comparison of detection performance for allergen-specific IgE antibodies from Korean allergic patients. *Clin. Chim. Acta.*, 2009, Vol. 401, pp. 25-32.
9. Liccardi G., Dente B., Triggiani M., Russo M., Diamare F., Massari A., Pinzarrone R., d'Isanto R., Letizia M., d'Amato M., d'Amato G. A multicenter evaluation of the CARLA System for the measurement of specific IgE antibodies with other different methods and skin prick tests. *J. Invest. Allergol. Clin. Immunol.*, 2002, Vol. 12, no. 4, pp. 235-241.
10. Hong S.D., Ryu G., Seo M.Y., Jeong J.I., Kim H.Y., Chung S.K., Dhong H.J. Optimal cut-off values of allergen-specific immunoglobulin E to house dust mites and animal dander based on skin-prick test results: analysis in 16,209 patients with allergic rhinitis. *Am. J. Rhin. Allergy*, 2018, Vol. 32, pp. 23-26.
11. Park K.H., Lee J., Sim D.W., Lee S.C. Comparison of singleplex specific IgE detection immunoassays: ImmunoCAP Phadia 250 and Immulite 2000 3gAllergy. *Ann. Lab. Med.*, 2018, Vol. 38, pp. 23-31.
12. Plebani M., Bernardi D., Basso D., Borghesan F., Faggian D. Measurement of specific immunoglobulin E: inter-method comparison and standardization. *Clin. Chem.*, 1998, Vol. 44, pp. 1974-1979.
13. Ricci G., Capelli M., Miniero R., Menna G., Zannarini L., Dillon P., Masi M. A comparison of different allergometric tests skin prick test, Pharmacia UniCAP and ADVIA Centaur, for diagnosis of allergic diseases in children. *Allergy*, 2003, Vol. 58, pp. 38-45.
14. Rowe D.S., Grab B., Anderson S.G. An International Reference Preparation for human serum immunoglobulin E. *Bull. World Health Organ.*, 1973, Vol. 49, no. 3, pp. 320-321.
15. Sohn M.H., Lee S.Y., Lee K.E., Kim K.E. Comparison of VIDAS stallertest and pharmacia CAP assay for detection of specific IgE antibodies in allergic children. *Ann. Clin. Lab. Sci.*, 2005, Vol. 35, no. 1, pp. 318-322.
16. Wang J., Godbold J.H., Sampson H.A. Correlation of serum allergy (IgE) tests performed by different assay systems. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2008, Vol. 121, pp. 1219-1224.
17. Wide L., Bennich H., Johansson S.G. Diagnosis of allergy by an *in-vitro* test for allergen antibodies. *Lancet*, 1967, Vol. 2, pp. 1105-1107.

Авторы:

Зуева Е.В. — к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории молекулярной иммунологии ФБУН «Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера», Санкт-Петербург, Россия

Хамитова И.В. — заведующая центральной клинической диагностической лабораторией ФБУН «Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера», Санкт-Петербург, Россия

Меличкина А.М. — к.м.н., главный врач ФБУН «Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера», Санкт-Петербург, Россия

Лазаренко Л.Л. — к.м.н., врач аллерголог-иммунолог ФБУН «Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера», Санкт-Петербург, Россия

Баканина Л.А. — врач аллерголог-иммунолог СПбГБУЗ «Городская поликлиника № 71», Санкт-Петербург, Россия

Тотolian Арег А. — д.м.н., профессор, академик РАН, заведующий лабораторией молекулярной иммунологии, директор ФБУН «Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера»; заведующий кафедрой иммунологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

Authors:

Zueva E.V., PhD (Biology), Senior Research Associate, Laboratory of Molecular Immunology, Pasteur Research Institute of Epidemiology and Microbiology, St. Petersburg, Russian Federation

Khamitova I.V., Head, Central Clinical Diagnostic Laboratory, Pasteur Research Institute of Epidemiology and Microbiology, St. Petersburg, Russian Federation

Melichkina A.M., PhD (Medicine), Chief Doctor, Pasteur Research Institute of Epidemiology and Microbiology, St. Petersburg, Russian Federation

Lazarenko L.L., PhD (Medicine), Clinical Allergologist-Immunologist, Pasteur Research Institute of Epidemiology and Microbiology, St. Petersburg, Russian Federation

Bakanina L.A., Clinical Allergologist-Immunologist, Municipal Polyclinic No. 71, St. Petersburg Healthcare Committee, St. Petersburg, Russian Federation

Totolian Areg A., PhD, MD (Medicine), Professor, Full Member, Russian Academy of Sciences, Head, Laboratory of Molecular Immunology, Director, Pasteur Research Institute of Epidemiology and Microbiology; Head, Department of Immunology, First St. Petersburg State I. Pavlov Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

Поступила 03.07.2019

Отправлена на доработку 13.09.2019

Принята к печати 09.10.2019

Received 03.07.2019

Revision received 13.09.2019

Accepted 09.10.2019