

**VILNIAUS UNIVERSITETAS
MEDICINOS FAKULTETAS**

Baigiamasis darbas

**Odos dūrio mėginių ir molekulinų alergologinių tyrimų palyginimas, jų reikšmė alerginių
kvėpavimo takų ir odos ligų diagnostikai
Comparison of Skin Prick Tests and Molecular Allergological Tests, their Significance for
the Diagnosis of Allergic Respiratory and Skin Diseases**

Gabija Biliūtė, VI kursas, 3 gr.

**Biomedicinos mokslų institutas
Patologijos, teismo medicinos ir farmakologijos katedra**

Darbo vadovas

Prof. dr. Violeta Kvedarienė

Katedros vadovas

Prof. dr. Arvydas Laurinavičius

2022-05-18

Studento elektroninio pašto adresas: gabija.biliut@gmail.com

1. SANTRAUKA

Darbo tikslas: Palyginti odos dūrio mėginius ir molekulinis alergologinius tyrimus bei nustatyti jų reikšmę alerginių kvėpavimo takų ir odos ligų diagnostikai.

Metodika, tyrimo dalyviai: Tyrimo metu atlikta retrospektyvinė atsitiktinai atrinktų tiriamųjų, suaugusių ir vaikų, gydytų Inovatyvios alergologijos centre, nuasmenintų duomenų analizė. Įtraukimo kriterijai: paciento arba jo globėjų raštiškas sutikimas dalyvauti tyrime, alerginės ligos simptomai, atlikti odos dūrio mėginiai su įkvepiamais alergenais ir molekulinis alergologinis tyrimas – ALEX² (Allergen Explorer) makrogardelė. Analizuotų duomenų rinkinį sudarė tiriamųjų demografiniai duomenys (amžius, lytis), ligos simptomai, gydytojo surinkta anamnezė, nustatyta alergologinė diagnozė, molekulinio alergologinio tyrimo (ALEX² makrogardelės) ir odos dūrio mėgino (ODM) rezultatai.

Rezultatai: Tyrime išnagrinėti 100 asmenų, iš jų 55 moterų, duomenys. Didesnė dalis - 87 suaugę asmenys. Atopinis dermatitas ir odos bėrimai dažniau nustatyti vaikams nei suaugusiems ($p < 0,05$). Kitos ligos ir pacientų patiriami simptomai statistiškai nesiskyrė pagal lytį ir amžių. ODM ir ALEX² makrogardelės tyrimų rezultatai statistiškai nesiskyrė pusei analizuotų alergenų (motiejuko, kačių, namų dulkių erkių alergenams). Įsijautrinimas beržo, kiečio ir šuns alergenams dažniau nustatytas ODM (McNemar testo p reikšmė $< 0,05$). Įvertinus ODM ir sIgE tyrimų atitikimą, ODM ir ALEX² tyrimai atitiko gerai, nustatydami sensibilizacijos statusą ($p < 0,001$; $\kappa = 0,914 \pm 0,042$). ODM ir ALEX² tyrimai motiejukui, beržui ir katei atitiko puikiai ($\kappa > 0,81$), o kiečiui, šuns ir namų dulkių erkių alergenams tyrimai atitiko gerai ($0,61 \leq \kappa \leq 0,8$). Nustatyta, jog Fel d 4, Fel d 7, Can f 3, Can f 4, Can f 5, Can f 6, Bla g 5 ir Bla g 9 alergenų komponentams dažniau įsijautrinę pacientai, sergantys bronchine astma, atopiniu dermatitu ($p < 0,05$).

Išvados: Pacientams atliekant ALEX² makrogardelę ir odos dūrio mėginius, tyrimų rezultatai vienas kitą atitinka labai gerai. Odos dūrio mėginiai pagrįstai laikomi pirmojo pasirinkimo tyrimo metodu. ALEX² tyrimas padėjo išsamiau įvertinti įsijautrinimo profilį. Molekulinius alergologinius tyrimus tikslinga atlikti, kai odos dūrio mėginių nepakanka alergijai diagnozuoti, vartojami odos reaktyvumą slopinantys vaistai bei norima sužinoti išsamesnį įsijautrinimo profilį. Išvardinti alergenų komponentai gali būti laikomi sunkesnės ligos prognostiniais rodikliais. Nustačius įsijautrinimą šiems alergenams, galima prognozuoti sunkesnę alerginių ligų eigą ateityje.

Raktažodžiai: Alergija; Diagnostika; Odos dūrio mėginiai; Molekulinis alergologinis tyrimas.

2. SUMMARY

Aim of the research: To compare skin prick tests and molecular allergological tests and to determine their significance for the diagnosis of allergic respiratory and skin diseases.

Methodology, study participants: A retrospective analysis of depersonalized data from randomly selected subjects, adults and children treated at the Center of Innovative Allergology, was performed during the study. Criteria for inclusion: written consent of the patient or their caregivers to participate in the study, symptoms of allergic disease, skin prick tests performed with inhaled allergens, and molecular allergological test - ALEX² (Allergen Explorer) macroarray. The data set included patient demographics (age, gender), disease symptoms, medical history, allergic diagnosis, molecular allergological examination (ALEX² macroarray), and skin prick test (SPT).

Results: The data from 100 individuals, including 55 women was analyzed. Atopic dermatitis and skin rashes were more common in children than in adults ($p < 0.05$). Other illnesses and patient symptoms did not differ statistically by gender or age. The results of SPT and ALEX² macroarray test did not differ statistically for half of the analyzed allergens (timothy, cat, house dust mite allergens). Sensitization to birch, mugwort and dog allergens was more commonly found with SPT (McNemar test p -value < 0.05). After evaluating the agreement (Kappa coefficient) between SPT and sIgE tests, SPT and ALEX² test corresponded well by determining sensitization status ($p < 0.001$; $\kappa = 0.914 \pm 0.042$). SPT and ALEX² tests corresponded (agreed) excellent for timothy, birch and cat allergens ($\kappa > 0.81$). For mugwort, dog and house dust mite allergens correspondence (agreement) was good ($0.61 \leq \kappa \leq 0.8$). Patients with bronchial asthma, atopic dermatitis were found to be more often sensitized to Fel d 4, Fel d 7, Can f 3, Can f 4, Can f 5, Can f 6, Bla g 5 ir Bla g 9 then patients with allergic rhinitis ($p < 0.05$).

Conclusions: In patients tested with ALEX² macroarray and skin prick tests, the results were consistent. Skin prick tests are reasonably considered to be the method of choice for the first choice. The ALEX² test provided a more detailed assessment of the sensitization profile. Molecular allergological tests should be performed when skin prick tests are insufficient to diagnose allergies, drugs that inhibit skin reactivity are used or a more detailed sensitization profile should be obtained. The listed allergen components can be considered as prognostic indicators of a more severe disease. Identifying sensitization to these allergens can predict a more severe course of allergic diseases in the future.

Keywords: Allergies; Diagnostics; Skin prick tests; Molecular allergological test.

3. PADĖKA

Nuoširdžiai dėkoju savo magistro darbo vadovei Prof. Violetai Kvedariene už pagalbą, skirtą laiką, mokymą ir konsultacijas rašant magistro darbą.

4. ETIKOS KOMITETO LEIDIMAS

Tyrimas atliktas laikantis visų Lietuvoje numatytų duomenų apsaugos ir geros medicinos praktikos reikalavimų, pagal Vilniaus regioninio biomedicininio tyrimų etikos komiteto išduotą tyrimo „Tyrimų in vitro ir in vivo diagnostinė reikšmė, bei buitinių alergenų įtaka alerginio rinito, bronchinės astmos bei atopinio dermatito pasireiškimui“ leidimą Nr. 2020/5-1221-716.

5. SANTRUMPOS

Darbe vartojamų santrumpų sąrašas:

- IgE – imunoglobulinas E;
- sIgE – specifinis imunoglobulinas E;
- ALEX² makrogardelė – Allergen Explorer 2 makrogardelė;
- ODM – Odos dūrio mėginiai;
- HDM – Namų dulkių erkės;
- κ - Cohen'o kapa koeficientas;
- χ^2 - Chi kvadratas;
- p – statistinio reikšmingumo žymuo;
- kU/l – specifinio imunoglobulino E koncentracijai vertinti skirti matavimo vienetai;
- AIT – specifinė alergenų imunoterapija;
- Der p – Dermatophagoides pteronyssinus, namų dulkių erkės alergenai;
- Der f – Dermatophagoides farinae, namų dulkių erkės alergenai;
- Fel d – Felis domesticus, katės alergenai;
- Can f – Canis familiaris, šuns alergenai;
- HRQL – angl. Health-Related Quality of Life – su sveikata susijusi gyvenimo kokybė.

6. ĮVADAS

Terminas „alergija“ pirmą kartą buvo panaudotas 1906 m. liepos 24 d. kaip „specifiškai pakitęs organizmo reaktyvumas“. Šiandien alergiją apibrėžiame kaip imunologiškai sukeltą ir alergenui būdingą padidėjusį jautrumą, kuris dėl skirtingų patofiziologinių mechanizmų gali sukelti įvairias alergines ligas, todėl yra taikomi skirtingi diagnostikos, gydymo ir prevencijos metodai. Alergija gali pasireikšti beveik kiekviename organe, dažniausiai stebima odoje ir gleivinėse (1).

Mūsų imuninė sistema atlieka itin svarbų vaidmenį saugant mūsų organizmą nuo patogenų, tačiau kartais stebimos padidinto jautrumo reakcijos. Šį per didelį atsaką sukelia imuninės sistemos sąveika su antigenu (alergenu) ir šios reakcijos vadinamos padidėjusiu jautrumu. Padidėjusio jautrumo reakcijas Coombs ir Gell skirsto į keturis tipus. Pirmieji trys tipai laikomi tiesioginėmis padidėjusio jautrumo reakcijomis, nes jos pasireiškia per 24 valandas (2,3). Ketvirtasis tipas laikomas uždelsta padidėjusio jautrumo reakcija, nes ji paprastai pasireiškia praėjus daugiau nei 12 valandų po sąlyčio su antigenu, o maksimali reakcijos pasireiškimo trukmė yra 48–72 valandos (2,3).

Yra keturi padidėjusio jautrumo tipai:

- I tipas: reakcija, kurią sukelia IgE antikūnai;
- II tipas: citotoksinė reakcija, kurią sukelia IgG arba IgM antikūnai;
- III tipas: reakcija, kurią sukelia imuniniai kompleksai;
- IV tipas: uždelsta reakcija, kurią sukelia T ląstelių atsakas;
 - Šis IV tipas nuo 2003 m. turi savo klasifikaciją pagal ląstelinio atsako tipą (4).

Alerginių ligų vystymuisi yra daugiau ištyti ir svarbiausi I ir IV padidėjusio jautrumo reakcijų tipai. Klasikinis ir seniausias, dažniausiai naudojamas, alerginių reakcijų skirstymas yra į greito ir lėto tipo reakcijas. I tipo padidėjusio jautrumo reakcijos vadinamos „greito tipo“ reakcijomis, jos yra sukeltos imunoglobulinas E (IgE) antikūnų, kurie atpažįsta svetimą antigeną ir prie jo prisitvirtina. Prisijungdamas prie antigeno, IgE suaktyvina reakcijų grandinę, dėl kurios plačiai išsiskiria biologiškai aktyvios – cheminės medžiagos, įskaitant histaminą. Alergijos simptomai pasireiškia jau po kelių sekundžių ar minučių nuo kontakto su alergenu ir apima anafilaksiją, dilgėlinę, angioedemą bei atopines ligas, tokias kaip bronchinė astma, atopinis dermatitas, alerginis rinitas, alerginis konjunktyvitas, maisto alergija. Greito tipo alerginė reakcija yra odos

alerginių mėginių pagrindas. IV tipo padidėjęs jautrumas arba „lėto tipo“ alerginė reakcija dažniausiai pasireiškia praėjus maždaug 24 - 48 valandų ir vėliau po sąlyčio su alergenu. Ši reakcija nėra tiesiogiai sukelta antikūnų, jos pagrindas – ląstelinis atsakas. Antigenas aktyvuoja eozinofilus, monocitus arba limfocitus - vadinamus T ląstelėmis. Pagalbinės CD4+ T ląstelės iš pradžių atpažįsta antigeną, išskirdamos citokinus, kurie suaktyvina imuninę sistemą kartu su žudančiomis CD8+ T ląstelėmis, kad sunaikintų tikslines ląsteles kontakto metu, o makrofagus, kad atsiskirtų nuo antigeno ir išvengtų tolesnės žalos (3,5). Stebint atliktus odos alerginius mėginius su alergenu (lopo testus), siekiant išaiškinti lėto tipo reakciją būtinas stebėjimas iki 48-72 valandų. Kadangi šiose reakcijose nedalyvauja B limfocitai ir specifiniai imunoglobulinai, kraujo tyrimai tiriant pastaruosius nėra informatyvūs ir tikslingi.

Alerginės ligos yra vienos iš labiausiai paplitusių lėtinių ligų, ypač išsivysčiusiose šalyse ir didžiuosiuose miestuose. Sparčiai keičiantis gyvenimo sąlygoms, vis daugiau gyventojų suserga alerginėmis ligomis (6). Individualią alergijos riziką nulemia sudėtinga sąveika tarp genetinio asmens polinkio ir aplinkos poveikio (7). Alerginis rinitas, astma ir atopinis dermatitas yra atopinės ligos, turinčios tą pačią patogeninę bazę (8). Atopija yra polinkis į perdėtą IgE sukeltą imuninį atsaką, reaguojant į alergeną. Toks pacientas, paprastai turi vieną ar daugiau alerginių ligų: atopinį dermatitą, astmą ar alerginį rinitą (9). Alerginis rinitas, bronchinė astma bei atopinis dermatitas yra dažniausiai pasitaikantys alerginiai susirgimai visame pasaulyje. Alerginių ligų bei simptomų pasireiškimas neretai skiriasi tarp lyčių. D. Colombo tyrimai teigia, jog moterys, sergančios astma, praneša apie daugiau simptomų ir blogesnę su sveikata susijusią gyvenimo kokybę (HRQL) nei vyrai, tačiau šie skirtumai neatsiranda dėl ligos sunkumo (10). M. De Martinis ir bendraautorių tyrimuose nustatyta, kad rinitas neigiamai veikia labiau moterų nei vyrų psichinę sveikatą ir savijautą (11).

Šiuo metu alergijos diagnostika daugiausia priklauso nuo klinikinės istorijos, fizinio ištyrimo, *in vivo* ir *in vitro* tyrimų. Klinikinėje praktikoje visai neseniai pradėta naudoti molekulinė alergijos diagnostika vis dažniau tampa įprastinio alergologinio ištyrimo dalis. Šių molekulinų alergologinių tyrimų metu ištiriama pacientų alergenų sensibilizacija molekuliniam lygmenyje (12). 2019 m. Lietuvoje tapo prieinamas molekulinis alergologinis tyrimas – ALEX² makrogardelė, kurį atlikus, iš vieno kraujo lašo, galima nustatyti įsijautinimą 295 alergenams (117-iems alergenų šaltiniams ir 178-iems alergenų komponentams) bei bendro IgE kiekį kraujyje. Tyrimo metu ištiriami įvairiausi aplinkoje sutinkami bei buitiniai alergenai, todėl galima

išsiaiškinti išsamų paciento alergologinį profilį (13). Atlikta nedaug tyrimų ir yra ypatingai mažai publikacijų, nagrinėjančių mūsų tyrimo tematiką ir lyginančių odos dūrio mėginių ir molekulinį alergologinių tyrimų rezultatus. Sensibilizacija alergenams bei ligų pasireiškimas skiriasi tarp valstybių. Todėl žinos apie pacientų alergenų molekulinį profilį gali padėti mūsų gydytojams geriau ir paprasčiau diagnozuoti alergijas. *In vitro* diagnostikos metodai bei žinomas dažniausias alergenų paplitimas mūsų visuomenėje, gali pagerinti gebėjimą apibūdinti greito tipo alergines reakcijas nulemiantį imunoglobulino E (IgE) profilį ir pasirinkti tinkamą alergijos gydymą (13–15). Nors egzistuoja nemažai išsamių alerginių ligų apžvalgų, atsirandant naujiems, efektyvesniems tyrimams, reikėtų iš naujo peržiūrėti alerginių ligų diagnostikos algoritmus ir sudaryti jų duomenų bazes, palyginti diagnostikos ir gydymo metodų efektyvumą. Naujų alergijos diagnostikos algoritmų sukūrimo uždavinys yra susieti klinikinius simptomus su optimaliu tyrimų naudojimu ir teisingu rezultatų aiškinimu (16,17).

Iki šiol Europoje alerginės ligos nepakankamai įvertinamos, diagnozuojamos ir gydomos, lyginant su kitos etiologijos susirgimais. Dėl šios priežasties socialinė ir ekonominė alerginių ligų našta yra didelė ir aktuali sveikatos priežiūros sistemai. Tinkamas šių ligų gydymas Europos sąjungoje kainuotų ES tik 5 procentų visų išlaidų, šiuo metu išleidžiamų nepakankamam ar pavėluotam pacientų gydymui, kasmet sutaupant iki 142 mlrd. EUR (18).

Žinomas dažniausias buitinių ir aplinkos alergenų paplitimas tarp Lietuvoje gyvenančių, alerginių kvėpavimo ir odos ligų turinčių asmenų, aiškūs įsijautrinimo alergenams skirtumai, vertinant pagal alergijos diagnozę, galimi skirtumai tarp odos dūrio mėginių ir molekulinį tyrimų rezultatų, klinikinių ir laboratorinių tyrimų sąsajos bei sąsajos tarp ligų simptomų, lyties ir amžiaus, pagelbės ateityje geriau diagnozuoti ir gydyti alergines ligas bei sumažins išlaidas šioms ligoms.

Lietuvoje nerastas nei vienas atliktas ir publikuotas tyrimas, lyginantis *in vivo* ir *in vitro* tyrimų diagnostikos metodus. Dėl šios priežasties yra reikalingi kuo tikslesni ir išsamesni alerginių ligų moksliniai tyrimai.

Kadangi greito tipo alerginės reakcijos yra pačios dažniausios, paveikiančios didžiausią populiacijos dalį ir stipriai bloginančios pacientų gyvenimo kokybę, šiame darbe analizuojami diagnostikos būdai skirti tik greito tipo alerginių reakcijų diagnostikai.

7. DARBO TIKSLAS IR UŽDAVINIAI

Šio darbo tikslas: Palyginti odos dūrio mėginius ir molekulinis alergologinius tyrimus bei nustatyti jų reikšmę alerginių kvėpavimo takų ir odos ligų diagnostikai.

Uždaviniai:

- Palyginti odos dūrio mėginių ir molekulinį tyrimų rezultatus, išanalizuoti galimus skirtumus tarp odos dūrio mėginių ir molekulinį tyrimų rezultatų.
- Palyginti įsijautrinimo dažnį aplinkos ir buitinais alergenais, nustatyti skirtumus pagal diagnozę, lytį, amžių.

8. TYRIMO METODIKA IR METODAI

8.1. Tiriamieji ir metodai

Tyrimo metu, atlikta retrospektyvinė pacientų gydytų Inovatyvios alergologijos centre duomenų analizė, laikantis visų Lietuvoje numatytų duomenų apsaugos ir geros medicinos praktikos reikalavimų, pagal Vilniaus regioninio biomedicininį tyrimų etikos komiteto išduotą tyrimo „Tyrimų in vitro ir in vivo diagnostinė reikšmė, bei buitinių alergenų įtaka alerginio rinito, bronchinės astmos bei atopinio dermatito pasireiškimui“ leidimą Nr. 2020/5-1221-716. Visi tiriamieji buvo supažindinti su tyrimu ir pasirašė sutikimo formą. Į tyrimą įtrauktų atsitiktiniai parinktų pacientų duomenys turėjo atitikti tris kriterijus.

1. Alerginės ligos simptomai.
2. Paciento arba jo globėjų sutikimas dalyvauti tyrime, pasirašant sutikimo formą.
3. Atlikti abu tyrimai: odos dūrio mėginiai su įkvepiamais alergenais ir molekulinis alergologinis tyrimas – ALEX² (Allergen Explorer) makrogardelė (ALEX®; MacroArray Diagnostics, Viena, Austrija).

Tyrimo metu iš viso buvo surinkti 100 pacientų, iš jų 55 moterų, duomenys. 87 suaugę asmenys ir 13 vaikų. Tyrimo metu vaikų grupei buvo priskirti asmenys iki 18 metų amžiaus. Nuasmenintų duomenų rinkinį sudarė tiriamųjų demografiniai duomenys (amžius, lytis), ligos simptomai, gydytojo surinkta anamnezė, nustatyta alergologinė diagnozė, molekulinio alergologinio tyrimo (ALEX² makrogardelės) ir odos dūrio mėgino (ODM) rezultatai.

Odos dūrio mėginiai buvo atliekami ir vertinami Inovatyvios alergologijos centre, naudojant Prick-Film odos dūrio tyrimų metodiką. Kadangi tai buvo retrospektyvinė analizė, buvo rinkti duomenys apie jau atliktus tyrimus, o atlikti odos dūrio mėginiai ir jų skaičius tarp pacientų šiek tiek skyrėsi. Pacientui ODM alergenų paletės buvo paskirtos gydančio gydytojo (alergologo ir klinikinio imunologo), atsižvelgiant į paciento simptomus, ligos anamnezę ir šių tyrimų reikalingumą. Todėl pacientams odos dūrio mėginiai buvo atlikti tik tie, kuriuos gydantis gydytojas manė esant reikalingiausius, atsižvelgiant į paciento komfortą ir ribotą odos plotą, kuriame mėginius galima atlikti. Tyrimo centre buvo panaudoti Immunotec, Ispanijos reagentai, kurie dažniausiai naudojami Lietuvoje. Stengiantis kuo labiau objektyvizuoti ODM vertinimą ir rezultatus, mėginių atlikimo metu, buvo naudotas novatoriškas įrankis, padedantis vizualizuoti, įrašyti ir analizuoti odos dūrio tyrimo rezultatus - Prick-Film technologija. Atliekant Prick-Film odos dūrio mėginius, kiekvienam atskiram alergenui yra skiriama atskira erdvė, atlikti dūrio mėginį, atskiras lašiukas ir prick adata. Atlikus dūrį, odos reakcija vertinta po 15 minučių: pasitelkiant programinę įrangą, išmatuotas toje vietoje susidaręs tam tikro dydžio papulės diametras ir patinimas bei paraudimas. Taip buvo gautas objektyvus ir standartizuotas, automatinis skenuotas tyrimo vertinimas. Odos dūrio mėginių vertinimo skalė yra nuo 0 iki 4 plusų: 0 – neigiama, 4+ – ryškiai teigiama (1 priedas – pavyzdinis Prick-Film odos dūrio technologijos rezultatų atsakymas).

Odos dūrio mėginių reakcijos stiprumo vertinimas, pagal pūkšlės dydžio atitikimą su tiriamuoju ekstraktu.

Reakcijos vertinimas (pliusais)	Histamino pūkšlės dydžio atitikimas
+	1/4
++	1/2
+++	Pūkšlė prilygsta histamino pūkšlei
++++	Pūkšlė dvigubai didesnė už histamino pūkšlę

Molekulinis alergologinis tyrimas ALEX² makrogardelė, yra išsamiausias iki šiol atliekamas alergijos tyrimas Lietuvoje bei pasaulyje. Šis tyrimas buvo pasirinktas dėl jo išsamumo, mažo su ALEX² makrogardele iki šiol atliktų mokslinių tyrimų skaičiaus, bei tyrimo rezultatų prieinamumo

lyginimui su ODM. Molekuliniai alergijos testai, tokie kaip ALEX² makrogardelė, suteikia galimybę apibūdinti paciento IgE profilį, nustatyti alergijos priežastį ir pasirinkti tinkamą gydymą greito tipo reakcijų nulemtoms alergijoms. Šis tyrimas nustato jautrumą visiems kliniškai reikšmingiems alergenų šaltiniams ir alergenų komponentams vos iš vieno kraujo mėginio. Tiriant ALEX² makrogardelę ištiriamas bendro IgE ir sIgE alergenams ir komponentams kiekis kraujyje. Normalus bendras IgE šiuo metu laikomas, kuomet jo kiekis kraujyje yra < 20 kU / l tiriančios laboratorijos skalėje, tokiu atveju alergija yra mažai tikėtina. Manoma, kad alergija galima, kai bendras IgE yra 20-100 kU / l, o tikėtina alergija, kai bendras IgE >100 kU / l. Bendras IgE kiekis nėra specifiškas rodiklis alergijų diagnostikoje. Tik bendro IgE kiekis kraujyje, be specifinių IgE koncentracijos kraujyje, nėra naudojamas alerginių ligų diagnostikai, ši reikšmė gali būti naudinga alerginių ligų atmetimui bei vertinant bendro IgE ir sIgE alergenų santykį. Taip pat su šiuo vienu tyrimu ištiriamas specifinių IgE kiekis kraujyje net 295 alergenams – 23 alergenų grupėms - žolių žiedadulkės; medžių žiedadulkės; piktžolių žiedadulkės; namų dulkių ir maisto erkės; grybų sporos ir mielės; ankštiniai; grūdai; prieskoniniai; vaisiai; daržovės ir grybai; riešutai ir sėklos; pienas; kiaušinis; žuvis ir jūros gėrybės; mėsa; skruzdės, bitės ir vapsvos; tarakonas; naminiai augintiniai; gyvuliai; lateksas; figusas ir apyniai; kryžmiškai reaguojanti karbohidratinė determinantė (CCD); parazitai. Taigi ALEX² siūlo „iš apačios į viršų“ alergijos diagnostikos strategiją, ištiriant bendrą IgE ir 295 alergenų (117 alergenų ekstraktus ir 178 molekulinis komponentus) ir suteikia galimybę visapusiškai įvertinti įsijautinimo profilį (2 priedas - pavyzdinis pirmo lapo ALEX² makrogardelės rezultatų atsakymas).

Abu šie tyrimai yra skirti greito tipo alergijų įvertinimui.

8.2. Statistinis duomenų įvertinimas

Statistinė duomenų analizė atlikta pasitelkiant Microsoft Excel 2016 ir IBM SPSS Statistics 24.0 programas. Tyrime naudota aprašomoji statistika, kokybiniais kintamiesiems – požymių nepriklausomumui vertinti taikytas Chi kvadratas (χ^2). Lyginant abu tyrimus, skirtumams tarp ALEX² ir ODM nustatyti naudotas McNemar testas, o šių tyrimų atitikimas skaičiuotas pasitelkiant Cohen'o kappa (κ) koeficientą. Kiekybinių kintamųjų palyginimui taikytas ranginis testas (neparametrinis Vilkoksono krietrijus), o ryšys tarp kintamųjų nustatytas naudojant Pearson

koreliacijos koeficientą. Skirtumai bei priklausomybės tarp požymių laikyti statistiškai reikšmingi, kai p reikšmės buvo $<0,05$.

Cohen'o kapa (κ) koeficiento interpretacija buvo atlikta remiantis šiais intervalais:

- $<0,21$ – nereikšmingas atitikimas;
- $0,21 - 0,4$ – minimalus atitikimas;
- $0,41 - 0,6$ – vidutinis atitikimas;
- $0,61 - 0,8$ – geras atitikimas;
- $>0,80$ – puikus atitikimas.

Koreliacijos įvertinimas buvo atliktas pagal koreliacijos koeficiento reikšmių skalę.

Labai stipri	Stipri	Vidutinė	Silpna	Labai silpna	Nėra ryšio	Labai silpna	Silpna	Vidutinė	Stipri	Labai stipri
-1	nuo -1 iki -0,7	nuo -0,7 iki -0,5	nuo -0,5 iki -0,2	nuo -0,2 iki 0	0	nuo 0 iki 0,2	nuo 0,2 iki 0,5	nuo 0,5 iki 0,7	nuo 0,7 iki 1	+1

9. REZULTATAI

9.1. Bendrosios tiriamųjų charakteristikos

Tyrimė išnagriniėti 100 asmenų duomenys, 55 (55,00%) moterų ir 45 (45,00%) vyrų. Iš jų 87 (87,00%) pacientai buvo suaugę asmenys ir 13 (13,00%) vaikai. Visi šie pacientai turėjo alerginėms ligoms būdingus simptomus, tokius kaip čiaudulys, niežtinti nosis, sutrikusi uoslė, sloga/bėganti nosis, užsikimšusi nosis, akių niežulys, odos bėrimai, kosulys, dusulys, oro trūkumas. 84 (84,00%) pacientams, atsižvelgiant į alergologinę anamnezę, bei teigiamus odos dūrio mėginius ar molekulinį alergologinį tyrimą ALEX² makrogardelę, buvo nustatyta alerginės ligos diagnozė. Dažniausiai pacientai sirgo tik alerginiu rinitu (44,00%). 16 (16,00%) pacientų, kuriems nustatytos ne alerginės ligos, sirgo nealerginiu eozinofiliniu rinitu (NARES) arba nealerginiu atopiniu dermatitu (1 lentelė).

1 lentelė. Pacientams nustatytų diagnozių dažnis

Pacientui nustatyta (-os) diagnozė (-ės)	Pacientų skaičius
Alerginis rinitas	44
Alerginis rinitas ir bronchinė astma	20
Alerginis rinitas ir atopinis dermatitas	12
Alerginis rinitas, bronchinė astma ir atopinis dermatitas	8
NARES ar nealerginis atopinis dermatitas	16
Iš viso	100

9.2. Diagnozės nustatymo ir ligos simptomų dažnio palyginimas tarp lyties ir amžiaus

Nustatytos alerginės/nealerginės ligos diagnozės statistiškai reikšmingai nesiskyrė pagal lytį ir amžių ($p > 0,05$), išskyrus atopinį dermatitą, kuris dažniau buvo nustatytas vaikams, nei suaugusiems ($p < 0,001$). Pacientus kamavę simptomai statistiškai reikšmingai nesiskyrė pagal amžių ir lytį ($p > 0,05$), išskyrus odos bėrimus, kurie dažniau buvo vaikams ($p = 0,031$).

9.3. Pacientų sensibilizacijos statusas

Visiems pacientams buvo atlikti odos dūrio mėginiai ir ALEX² tyrimas. Vertinant odos dūrio mėginius ir ALEX² makrogardelės rezultatus pagal tai, ar tyrimas parodė sensibilizaciją, ar ne, pastebėta, jog tyrimų rezultatų duomenys nežymiai skyrėsi. Abiem tyrimais įsijautrinimas buvo nustatytas 77 (77,00%) pacientams ir 12 (12,00%) pacientų šiais tyrimais sensibilizacija nebuvo nustatyta. 7 (7,00%) pacientams ALEX² tyrimas parodė įsijautrinimą, o odos dūrio mėginiai įsijautrinimo neparodė. Dažniausiai šie pacientai buvo įsijautrinę ODM netiriamais alergenais, tokiais kaip jūros gėrybės, širšės, bitės ir vapsvos, mėsa, arba alergenais, kurių nėra ekstraktuose, ypač monosensibilizacijos namų dulkių molekuliniais komponentais Der p 20 ir Der p 21 atveju. Palyginus abu ODM ir ALEX² rezultatus, statistiškai reikšmingo skirtumo tarp tyrimų ir įsijautrinimo nustatymo, nebuvo pastebėta ($p=0,3657$) (2 lentelė). O įvertinus ODM ir sIgE tyrimų atitikimą, šie tyrimai atitiko gerai ($p<0,001$; $\kappa=0,620\pm 0,104$).

2 lentelė. Sensibilizacijos dažnis nustatytas ODM ir ALEX² makrogardele

		Sensibilizacija nustatyta ALEX ² tyrimu		Iš viso
		Ne	Taip	
Sensibilizacija nustatyta ODM	Ne	12	7	19
	Taip	4	77	81
Iš viso		16	84	100

McNemar testas: $p=0,3657$

Atliekant ODM pacientams buvo naudoti iš viso 46 skirtingi alergenų ekstraktai, o su ALEX² makrogardele kiekvienam pacientui buvo iširti 295 alergenų ekstraktai ir komponentai, priklausantys 23 alergenų grupėms. Dažniausiai nustatytos alergenų grupės: naminiai augintiniai, medžių žiedadulkės, žolių žiedadulkės, namų dulkių ir maisto erkės, piktžolių žiedadulkės (3 lentelė). Esant labai dideliame alergenų kiekiui, tyrimai lyginti pagal alergenų grupes, kurioms pacientai buvo įsijautrinę dažniausiai, o kad lyginimas būtų tikslesnis, lyginti dažniausiai įsijautrinantys alergenai alergenų grupėse. Toliau darbe bus lyginami dažniausi alergenai alergenų grupėse: naminių augintinių – kačių ir šunų alergenai, medžių žiedadulkių – beržo alergenai, žolių

žiedadulkių – motiejuko alergenai, namų dulkių ir maisto erkių – *Dermatophagoides pteronyssinus* ir *Dermatophagoides farinae* alergenai, bei piktžolių žiedadulkių – kiečio alergenai.

3 lentelė. Nustatytų alergenų odos dūrio mėginiais ir alergenų grupių – ALEX² makrogardele, skaičius.

Dažniausi alergenai nustatyti su ODM	Pacientų skaičius	Dažniausios alergenų grupės nustatytos su ALEX ² makrogardele	Pacientų skaičius
Šuo	42	Naminiai augintiniai	43
Motiejukas	39	Medžių žiedadulkės	39
Beržas	37	Žolių žiedadulkės	37
D. pteronyssinus	38	Namų dulkių ir maisto erkės	36
Katė	35	Riešutai ir sėklos	30
D. farinae	34	Vaisiai	28
Rugiai	24	Piktžolių žiedadulkės	22
Kietis	23	Bitės, vapsvos	21
Šunžolė	21	Mėsa	17
Svidrė	20	Ankštiniai	16
Alksnis	19	Žuvis ir jūros gėrybės	15
Kviečiai	19	Gyvuliai	13
Aviža	18	Daržovės ir grybai	12
Lazdynas	17	Grybų sporos ir mielės	9
Miglė	14	Tarakonai	7
Miežiai	14	Grūdai	4
Ažuolas	12	Kiaušinis	3
Kukuruzai	9	Lateksas	3
Kiaulpiene	6	Prieskoniai	2
Blomia Tropicalis	5	Pienas	1
Jūrų kiaulytė	4		
Alternaria alternata	4		
Tyrophagus putrescentiae	3		
Acarus siro	3		
Varputis	3		
Žiurkėnas	2		
Pienas	2		
Kiaušinis	2		
Lateksas	1		

9.4. Įsijautrinimas motiejuko alergenams

Jautrumas motiejuko alergenui nustatytas 42 (42,00%) pacientams, bent vienu iš atliktų tyrimų. Vertinant šiuos pacientus – 34 (80,95%) asmenims abiejų tyrimų rezultatai sutapo ir parodė

įsijautrinimą motiejukui. 3 (7,14%) asmenims motiejuko odos dūrio mėginys nebuvo atliktas. 5 (11,91%) pacientai turėjo teigiamą odos dūrio mėginį, tačiau ALEX² tyrimas įsijautrinimo neparodė. Nebuvo pastebėta pacientų, kuriems ALEX² tyrimas rodė įsijautrinimą šiam alergenui, tačiau odos dūrio mėginiai buvo neigiami. Vertinant odos dūrio mėginius ir ALEX² makrogardelės rezultatus pagal, tai ar tyrimas parodė sensibilizaciją motiejuko alergenui, ar ne, rezultatai skyrėsi nežymiai ir statistiškai reikšmingo skirtumo tarp tyrimų ir įsijautrinimo nustatymo, nebuvo pastebėta ($p=0,4795$) (4 lentelė). Įvertinus, jog daliai pacientų ODM motiejukui nebuvo atlikti, ir šiuos pacientus atmetus, statistiškai reikšmingo skirtumo tarp tyrimų rezultatų taip pat nepastebėta ($p=0,0833$). Taip pat įvertinus ODM ir sIgE tyrimų atitikimą, motiejuko alergenui, mūsų tyrimo duomenimis, tyrimai atitiko puikiai ($p<0,001$; $\kappa=0,914\pm 0,042$).

4 lentelė. Sensibilizacijos motiejukui dažnis nustatytas ODM ir ALEX² makrogardele

		Sensibilizacija motiejukui nustatyta ALEX ² tyrimu		Iš viso
		Ne	Taip	
Sensibilizacija motiejukui nustatyta ODM	Ne	58	3	61
	Taip	5	34	39
Iš viso		63	37	100

McNemar testas: $p=0,4795$

9.5. Įsijautrinimas beržo alergenams

Įsijautrinimas beržo alergenams nustatytas 44,00% pacientų, bent vienu iš atliktų tyrimų. Odos dūrio mėginiais nustatyti 37,00% pacientų sensibilizuotų beržui, taip pat ir ALEX² makrogardelė – 37,00% pacientų. Tačiau tik 30 (68,18%) pacientų abu tyrimai patvirtino įsijautrinimą beržui. 7 (15,91%) asmenims odos dūrio mėginiai parodė įsijautrinimą beržo alergenams, tačiau specifiniai IgE beržui buvo neigiami. Nebuvo pastebėta pacientų, kuriems ALEX² tyrimas rodė įsijautrinimą šiam alergenui, tačiau odos dūrio mėginiai buvo neigiami. 7 (15,91%) pacientams nebuvo atliktas odos dūrio mėginys su beržo ekstraktu. Vertinant odos dūrio mėginius ir ALEX² makrogardelės rezultatus pagal, tai ar tyrimai parodė sensibilizaciją beržo alergenui, ar ne ir skaičiavimuose įskaičius pacientus, kuriems odos dūriai buvo neatlikti, statistiškai reikšmingo skirtumo tarp tyrimų ir įsijautrinimo nustatymo, nebuvo pastebėta

($p=0,7993$) (5 lentelė). Šis skaičius yra svarbus, kadangi odos dūrio mėginiais pacientai buvo tirti iš viso 46 skirtingais alergenų ekstraktais, tačiau visų jų kiekvienam pacientui nebuvo įmanoma atlikti. Tiriami komponentai buvo pasirinkti pagal anamnezę, o šie 7 pacientai neišsakė ankstyvo pavasarinio sezoninio rinokonjunktyvito simptomų, tačiau skundėsi nuolatiniais alergijos simptomais. Taigi įvertinus paciento anamnezę, ne visada įmanoma atlikti visus reikiamus odos dūrio mėginius.

Įvertinus, jog daliai pacientų ODM beržui nebuvo atlikti, ir šiuos pacientus atmetus, pastebėtas statistiškai reikšmingas skirtumas tarp tyrimų rezultatų ($p=0,0233$). Pacientams ODM dažniau parodė įsijautrinimą beržo alergenams. Tačiau įvertinus ODM ir sIgE tyrimų atitikimą, beržo alergenai, tyrimų rezultatai atitiko puikiai ($p<0,001$; $\kappa=0,844\pm 0,056$).

5 lentelė. Sensibilizacijos beržui dažnis nustatytas ODM ir ALEX² makrogardele

		Sensibilizacija beržui nustatyta ALEX ² tyrimu		Iš viso
		Ne	Taip	
Sensibilizacija beržui nustatyta ODM	Ne	56	7	63
	Taip	7	30	37
Iš viso		63	37	100

McNemar testas: $p=0,7993$

9.6. Įsijautrinimas kiečio alergenams

Vertinant jautrumą piktžolėms, 26 (26,00%) pacientams odos dūrio mėginiais ir/ar ALEX² makrogardele buvo nustatyta sensibilizacija kiečiui, tačiau tik 13 (50,00%) asmenų, abu tyrimai parodė šį įsijautrinimą. 3 (11,54%) pacientams kiečio odos dūrio mėginys neatliktas, o 10 (38,46%) pacientų odos dūrio mėginiai parodė įsijautrinimą kiečiui, tačiau ALEX², sensibilizacijos šiai piktžolei – neparodė. Dauguma šių pacientų buvo įsijautrinę žolėms (motiejukui). Nebuvo pastebėta pacientų, kuriems ALEX² tyrimas rodė įsijautrinimą šiam alergenai, tačiau odos dūrio mėginiai buvo neigiami. Vertinant odos dūrio mėginius ir ALEX² makrogardelės rezultatus pagal, tai ar tyrimai parodė sensibilizaciją kiečio alergenai, ar ne ir skaičiavimuose įtraukus pacientus, kuriems odos dūriai buvo neatlikti, statistiškai reikšmingo skirtumo tarp tyrimų ir įsijautrinimo nustatymo, nebuvo ($p=0,0522$) (6 lentelė). Tačiau įvertinus,

jog daliai pacientų ODM beržui nebuvo atlikti, ir šiuos pacientus atmetus, pastebėtas statistiškai reikšmingas skirtumas tarp tyrimų rezultatų (**p=0,0016**). Pacientams statistiškai dažniau ODM parodė įsijautrinimą kiečio alergenams. Įvertinus ODM ir sIgE tyrimų kiečio alergenai atitikimą, tyrimai atitiko gerai ($p<0,001$; $\kappa=0,667\pm 0,094$).

6 lentelė. Sensibilizacijos kiečiui dažnis nustatytas ODM ir ALEX² makrogardele

		Sensibilizacija kiečiui nustatyta ALEX ² tyrimu		Iš viso
		Ne	Taip	
Sensibilizacija kiečiui nustatyta ODM	Ne	74	3	77
	Taip	10	13	23
Iš viso		84	16	100

McNemar testas: p=0,0522

9.7. Įsijautrinimas gyvūnų alergenams

Gyvūnų alergenų baltymams būdingas kryžminis reaktyvumas, todėl reikia atsakingai vertinti įsijautrinimą šunims ir katėms. Reikia įvertinti visas galimas kryžmines reakcijas, jog sensibilizacijos interpretacija būtų patikima. Net 54 (54,00%) pacientams įtarta sensibilizacija šuns ir/ar katės alergenams atlikus abu tyrimus. Vertinant įsijautrinimą abiem gyvūnams, 37 (68,52%) pacientams abiejų tyrimų rezultatai sutapo ir parodė įsijautrinimą abiem ar kažkuriam iš šių gyvūnų, 9 (16,67%) pacientams tik odos dūrio mėginiai parodė įsijautrinimą naminiams augintiniams, tačiau ALEX² makrogardelė šio įsijautrinimo nepatvirtino. 8 (14,81%) pacientams odos dūrio mėginiai neparodė įsijautrinimo naminiams augintiniams, tačiau ALEX² makrogardelė nustatė sensibilizaciją. Palyginus abiejų tyrimų rezultatus, statistiškai reikšmingo skirtumo nebuvo pastebėta ($p=0,8094$) (7 lentelė). Vertinant ODM ir sIgE tyrimų atitikimą, šuns ir/ar katės alergenams, tyrimai atitiko gerai ($p<0,001$; $\kappa=0,657\pm 0,076$).

Pagal ALEX² tyrimo duomenis net 29 (64,44%) pacientai iš 54 teigiamų gyvūnų alergenams, buvo įsijautrinę katės ir šuns alergeno komponentams kartu. Dalis pacientų turėjo tikrąjį įsijautrinimą abiem gyvūnams, o daliai pacientų įsijautrinimas katei ir šuniui buvo nulemtas kryžminių reakcijų.

7 lentelė. Sensibilizacijos naminiams gyvūnams dažnis nustatytas ODM ir ALEX² makrogardele

		Sensibilizacija gyvūnams nustatyta ODM		Iš viso
		Ne	Taip	
Sensibilizacija gyvūnams nustatyta ALEX ² tyrimu	Ne	46	9	55
	Taip	8	37	45
Iš viso		54	46	100

McNemar testas: p=0,8094

9.8. Įsijautrinimas katės alergenams

Vertinant jautrumą katės alergenams, 45 (45,00%) pacientams odos dūrio mėginiais ir/ar ALEX² makrogardele buvo nustatyta sensibilizacija katei. Visiems šiems pacientams buvo atlikti odos dūrio mėginiai katės alergenams. 37 (82,22%) pacientams tyrimų rezultatai sutapo. 2 (4,44%) pacientams ODM parodė įsijautrinimą katei, tačiau ALEX² makrogardelė šio įsijautrinimo nepatvirtino. Šiems pacientams odos dūrio reakcijos buvo nestiprios, vos 1 ir 2 pliusų. 6 (13,33%) pacientams odos dūrio mėginiai buvo neigiami, tačiau ALEX² tyrimas parodė įsijautrinimą katei, 5 pacientams ALEX² tyrimas nustatė įsijautrinimą būtent Fel d 1 alergeno komponentui, o ne kitiems alergenų komponentams. Tiriamieji, kuriems abu tyrimai parodė įsijautrinimą katėms (ty. turėjo teigiamą ODM ir ALEX²), visada turėjo didesnę Fel d 1 specifinio IgE katės alergenui kiekį, palyginti su tais, kurių sIgE buvo teigiami Fel d 1 ir neigiami ODM katei (sIgE vidurkis – 17,264 IU/mL su 1,674 IU/mL atitinkamai). Taip pat vidutinis sIgE kiekis statistiškai reikšmingai skyrėsi ($p < 0,001$) ir visi šie pacientai buvo polisensibilizuoti kitais alergenais. Taip pat vienam pacientui odos dūrio mėginys neparodė įsijautrinimo katei, kadangi šis pacientas iš tiesų buvo įsijautrinęs Can f 1 ir Can f 4, o įsijautrinimas Fel d 7 tikėtina buvo nulemtas kryžminės reakcijos tarp Can f 1 ir Fel d 7. Palyginus abiejų tyrimų rezultatus, statistiškai reikšmingo skirtumo tarp tyrimų atsakymų nebuvo pastebėta ($p = 0,1573$) (8 lentelė). Taip pat įvertinus ODM ir sIgE tyrimų atitikimą, mūsų tyrimo duomenimis, tyrimai atitiko puikiai ($p < 0,001$; $\kappa = 0,835 \pm 0,056$).

8 lentelė. Sensibilizacijos katei dažnis nustatytas ODM ir ALEX² makrogardele

		Sensibilizacija katei nustatyta ODM		Iš viso
		Ne	Taip	
Sensibilizacija katei nustatyta ALEX ² tyrimu	Ne	55	2	57
	Taip	6	37	43
Iš viso		61	39	100

McNemar testas: p=0,1573

9.9. Įsijautrinimas šuns alergenams

Vertinant jautrumą šuns alergenams, 45 (45,00%) pacientams odos dūrio mėginiais ir/ar ALEX² makrogardele buvo nustatyta sensibilizacija šunims. 29 (64,44%) pacientams tyrimų rezultatai sutapo. 2 (4,44%) pacientams buvo neatlikti odos dūrio mėginiai su šuns alergenų ekstraktu, tačiau ALEX² parodė įsijautrinimą. 14 (32,11%) pacientų ODM parodė įsijautrinimą šuniu, tačiau ALEX² makrogardelė šio įsijautrinimo nepatvirtino. Šiems pacientams odos dūrio reakcijos buvo nestiprios, vos 1 ir 2 plusai. Didžiajai daliai pacientų (11 (24,44%)) buvo nustatyta 1 pluso ODM reakcija, o 3 (6,67%) pacientams ODM parodė 2 plusų reakcijas. Tačiau įvertinus, jog daliai pacientų ODM šuniui nebuvo atlikti, ir šiuos pacientus atmetus, pastebėtas statistiškai reikšmingas skirtumas tarp tyrimų rezultatų (**p=0,0027**). Taigi pacientams statistiškai dažniau ODM parodė įsijautrinimą šuns alergenams (9 lentelė). Vertinant ODM ir sIgE tyrimų atitikimą šuns alergenai, tyrimai atitiko gerai ($p<0,001$; $\kappa=0,662\pm 0,075$).

9 lentelė. Sensibilizacijos šuniui dažnis nustatytas ODM ir ALEX² makrogardele

		Sensibilizacija šuniui nustatyta ODM		Iš viso
		Ne	Taip	
Sensibilizacija šuniui nustatyta ALEX ² tyrimu	Ne	55	14	69
	Taip	2	29	31
Iš viso		57	43	100

McNemar testas: p=0,0027(atmetus pacientus, kuriems ODM neatlikti)

9.10. Įsijautrinimas namų dulkių erkių alergenams

Visi pacientai įsijautrinę Dermatophagoides pteronyssinus 1 ir/ar 2 grupės alergenams, buvo įsijautrinę atitinkamai abiem alergenams, tai nulėmė kryžminės reakcijos dėl baltymų homologijos. Todėl įsijautrinimas šioms erkėms buvo vertintas kartu. 44 (44,00%) asmenims ODM ir/ar ALEX² tyrimu nustatyta sensibilizacija namų dulkių erkėms. 32 (77,27%) asmenims abu tyrimai parodė šį įsijautrinimą. 4 (9,09%) pacientams odos dūrio mėginiai su HDM alergenų ekstraktu įsijautrinimo neparodė, tačiau ALEX² tyrimas parodė įsijautrinimą. Šie pacientai buvo jautrūs HDM alergenams, kurių ODM ekstraktuose yra mažesni kiekiai (Der p 23) arba jų iš viso nėra (Der p 20 ar Der p 21). 8 (18,18%) pacientams ODM buvo teigiami namų dulkių erkių alergenams, tačiau ALEX² makrogardelė šio jautrumo nepatvirtino. Palyginus abiejų tyrimų rezultatus, statistiškai reikšmingo skirtumo tarp tyrimų atsakymų nebuvo pastebėta ($p=0,2482$) (10 lentelė). O vertinant ODM ir sIgE tyrimų namų dulkių erkių alergenai atitikimą, tyrimai atitiko gerai ($p<0,001$; $\kappa=0,746\pm 0,068$).

10 lentelė. Sensibilizacijos namų dulkių erkėms dažnis nustatytas ODM ir ALEX² makrogardele

		Sensibilizacija namų dulkių erkėms nustatyta ODM		Iš viso
		Ne	Taip	
Sensibilizacija namų dulkių erkėms nustatyta ALEX ² tyrimu	Ne	56	8	64
	Taip	4	32	36
Iš viso		60	40	100

McNemar testas: $p=0,2482$

9.11. Odos alerginių mėginių reakcijų stiprumo palyginimas, tarp pacientų su teigiamu tik odos dūrio mėginiu alergenui ir teigiamais abiem tyrimais alergenui.

36 (36,00%) pacientų odos dūrio mėginiai parodė teigiamą reakciją į alergeno ekstraktą, tačiau sensibilizacijos ALEX² tyrimas nepatvirtino. Išanalizavus šias teigiamas reakcijas ir palyginus jas

su reakcijos į dūrį stiprumu (nustatytais plusais: 0 – neigiama, 4+ - ryškiai teigiama), pastebėta, jog pacientams, kurių tik ODM buvo teigiami, o ALEX² neigiamas, statistiškai reikšmingai skyrėsi vidutinis reakcijos stiprumas ($p < 0,05$). ODM visiems alergenams buvo silpnai teigiami, jeigu sensibilizaciją parodė tik odos dūrio mėginys. Vertinant kiekvieną grupę atskirai, pastebėta, jog vidutinis reakcijos stiprumas motiejukui plusais statistiškai reikšmingai skyrėsi tarp pacientų su teigiamais abiem tyrimais motiejukui ir tarp pacientų, kuriems įsijautrinimą motiejukui parodė tik ODM ($p = 0,001034$). Įvertinus šias dvi grupes pagal reakcijų stiprumą plusais, nustatyta vidutinė neigiama koreliacija ($p < 0,001$, $\rho = -0,635$), kuri reiškia, jog pacientai, kuriems nustatytas įsijautrinimas tik vienu tyrimu, turėjo mažesnę reakciją į dūrį.

Šios tendencijos pastebėtos ir su beržo, šuns ir namų dulkių erkių alergenais. Nebuvo pastebėtas statistiškai reikšmingas skirtumas, vidutiniam reakcijos stiprumui kiečiui (ODM plusai) tarp pacientų, su teigiamais abiem tyrimais kiečiui, ir tarp pacientų, kuriems įsijautrinimą kiečiui parodė tik ODM ($p = 0,05633$). Tačiau buvo pastebėta silpna neigiama koreliacija ($p = 0,047$ $\rho = -0,418$), tarp pacientų, kuriems įsijautrinimą kiečiui parodė tik ODM, ir reakcijos į dūrį stiprumo. Taigi pacientams, kuriems buvo teigiamas tik ODM, reakcija plusais buvo silpnesnė.

Jokio statistiškai reikšmingo skirtumo pagal reakcijos stiprumą katės alergenams tarp grupių, nebuvo pastebėta ($p = 0,823$). Tačiau pacientų tik su teigiamais ODM ir neigiamu ALEX² tyrimu katei buvo labai mažai ($n = 2$), jog būtų galima gauti statistiškai patikimą rezultatą (11 lentelė).

11 lentelė. ODM reakcijų stiprumo palyginimas tarp pacientų su teigiamu tik ODM alergenai ir teigiamais abiem tyrimais alergenai.

Alergenas	Pacientų, tik su teigiamu ODM alergenai, ODM plusų mediana	Pacientų, su teigiamais abiem tyrimams alergenai, ODM plusų mediana	Vilkošono testas	Koreliacija	Koreliacijos stiprumas
Motiejukas	2	4	p=0,001034	p<0,001, rho=-0,635	Vidutinė neigiama
Beržas	2	4	p=0,0002323	p<0,001, rho=-0,644	Vidutinė neigiama
Kietis	2	3	p=0,05633	p=0,047, rho=-0,418	Silpna neigiama
Šuo	1	2	p=0,0007671	p=0,001, rho=-0,48	Silpna neigiama
Katė	2	2	p=0,823	p=0,76	-
HDM	2	3	p=0,04156	p=0,034, rho=-0,344	Silpna neigiama

9.12. Įsijautrinimo dažnio aplinkos ir buitiniai alergenais palyginimas pagal diagnozę, lytį, amžių.

ALEX² makrogardelės duomenimis, mūsų tiriamojoje imtyje 5 dažniausiai nustatyti alergenai: katės Fel d 1 alergeno komponentas (n=40; 47,62%), beržo Bet v 1 alergeno komponentas (n=36; 42,86%), motiejuko Phl p 1 alergeno komponentas (n=33; 39,29%), svidrės Lol p 1 alergeno komponentas (32; 38,10%), buko Fag s 1 alergeno komponentas (31; 36,90%). (Visi dažniai pateikiami 3 priede).

Vertinant įsijautrinimo dažnį aplinkos ir buitiniams alergenais, nustatyti skirtumai pagal diagnozę, lytį, amžių.

Nustatyta, jog bronchine astma sergantys yra dažniau alergiški šiems alergenams, nei ja nesergantys:

- lazdyno žiedadulkių alergeno ekstraktui Cor a_žiedadulkės (p=0,044),
- kiečio Art v 1 alergeno komponentui (p=0,045),
- namų dulkių erkės D. pteronyssinus Der p 23 alergeno komponentui (p=0,028),
- naminės bitės Api m alergeno ekstraktui (p=0,039),
- širšės Dol spp alergeno ekstraktui (p=0,032),
- šuns patino šlapimui su Can f 5 alergenų (p=0,044),
- šuns Can f 3 ir Can f 4 alergeno komponentams (p=0,032 ir p=0,004 atitinkamai),
- katės Fel d 4 ir Fel d 7 alergeno komponentams (p=0,023 ir p=0,044 atitinkamai).

Atopiniu dermatitu sergantys dažniau alergiški šiems alergenams, nei juo nesergantys:

- lazdyno žiedadulkių alergeno ekstraktui Cor a_žiedadulkės (p=0,023),
- žemės riešuto Ara h 8 alergeno komponentui (p=0,034),
- sojos Gly m 4 alergeno komponentui (p=0,033),
- kivio Act d 2 alergeno komponentui (p=0,003),
- obuolio Mal d 1 alergeno komponentui (p=0,047),
- vokiško tarakono Bla g 5 ir Bla g 9 alergeno komponentams (p=0,012 ir p=0,042),
- šuns Can f 6 alergeno komponentui (p=0,033).

Tiriamą priklausomybę tarp sensibilizacijos alergenams ir paciento lyties, nustatyta, kad lazdyno žiedadulkių alergeno ekstraktui Cor a žiedadulkės ($p=0,038$), ir braškės Fra a 1+3 (PR-10+LTP) alergeno komponentams ($p=0,044$) statistiškai dažniau buvo įsijautrinę vyrai.

Vertinant tiriamuosius pagal amžiaus grupes, vaikai dažniau buvo įsijautrinę namų dulkių erkės *D. farinae* Der f 1 alergeno komponentui ($p=0,026$), namų dulkių erkės *D. pteronyssinus* Der p 1 alergeno komponentui ($p=0,005$). Maisto erkes *Tyrophagus putrescentiae* Tyr p alergeno komponentui ($p=0,019$), bei kivio *Act d 2* alergeno komponentui ($p=0,009$). (Visi aptarti ryšiai pavaizduoti 3 priede).

10. REZULTATŲ APTARIMAS

Alergijų susirgimų paplitimas visame pasaulyje išaugo iki maždaug 20% sergančių gyventojų (19,20). Socialinė ir ekonominė alerginių ligų našta yra didelė ir aktuali sveikatos priežiūros sistemai, tiek diagnostikos, tiek gydymo požiūriu (21). Norint nustatyti tikslią alerginės ligos diagnozę ir paskirti optimalų gydymą, reikia atlikti tinkamus tyrimus, patvirtinančius įsijautrinimą alergenui ir išsiaiškinti išsamią informaciją apie tariamo alergeno poveikį pacientui. Šiuo atžvilgiu paciento įsijautrinimo dokumentavimas yra pagrindinis žingsnis, norint padėti pacientui. Sensibilizacija gali būti įvertinta atliekant *in vivo* tyrimus - ODM ir/arba *in vitro* tyrimus, pvz. sIgE tyrimus – greito tipo alerginėms reakcijoms. Nustačius diagnozę ir įjautrinančius alergenus, reikalingas individualus ir specifinis gydymas pacientui, įskaitant vaistus, aplinkos kontrolės priemones ir/arba alergenų imunoterapiją (AIT), kad būtų pasiekti optimalūs ilgalaikiai rezultatai (22,23).

Daugelyje šalių ODM laikomi pirmos eilės diagnostikos metodu, o sIgE tyrimas – antruoju. Tačiau abu metodai turi privalumų ir trūkumų. SPT yra pigus, greitas ir jautrus, tačiau reikalingas paciento pasiruošimas prieš tyrimo atlikimą - antihistamininių vaistų nutraukimas. sIgE tyrimas laikomas specifiškesniu, bet brangesniu, rezultatų gavimas užtrunka, tačiau pacientui nereikia pasiruošti tyrimui ir nutraukti vartojamų vaistų (22,23).

Šiuo mūsų tyrimu buvo siekiama palyginti ODM su sIgE tyrimus realioje aplinkoje, į tyrimą įtraukiant pacientus, kurie lankėsi alergijos klinikoje dėl kvėpavimo takų ir odos alergijos simptomų.

Mano paieškos duomenimis, Lietuvoje nebuvo atliktas ir publikuotas nei vienas tyrimas, lyginantis *in vivo* ir *in vitro* tyrimų diagnostikos metodus, keli tokie tyrimai paskelbti pasaulyje, tačiau nei vienas iki šiol nelygino ODM rezultatų su nauju ALEX² makrogardelės tyrimu (22–27).

Alerginių ligų bei simptomų pasireiškimas neretai skiriasi tarp lyčių. Mūsų tyrimo duomenimis nustatytos alerginės ligos diagnozės statistiškai reikšmingai nesiskyrė pagal lytį ir amžių ($p > 0,05$), išskyrus atopinį dermatitą, kuris dažniau buvo nustatytas vaikams, nei suaugusiems ($p < 0,001$) ir skyrėsi nuo D. Colombo tyrimų, kurių metu nustatyta, jog moterys, sergančios astma, išsako daugiau simptomų ir skundžiasi blogesne su sveikata susijusia gyvenimo kokybe (HRQL) nei vyrai, tačiau šie skirtumai neatsiranda dėl ligos sunkumo (10). Pacientus kamavę simptomai mūsų tyrime statistiškai reikšmingai nesiskyrė pagal amžių ir lytį ($p > 0,05$), išskyrus odos bėrimus, kurie dažniau buvo vaikams ($p = 0,031$). Mūsų tyrimas neanalizavo gyvenimo kokybės indeksų, tačiau patvirtino šių tyrimų rezultatus, jog simptomų buvimas ir nustatyta diagnozė nepriklauso nuo lyties. M. De Martinis ir bendraautorių tyrimuose nustatyta, kad rinitas neigiamai veikia labiau moterų nei vyrų psichinę sveikatą ir savijautą (11), tačiau šis aspektas šiame darbe nebuvo nagrinėtas.

Įvairių autorių duomenimis, dažniausiai diagnozuojami įkvepiamieji alergenai skiriasi savo dažniu tarp skirtingų populiacijų ir regionų, tačiau pagrindinės alergenų grupės išlieka tos pačios. Šios grupės yra namų dulkių erkių, žolių, medžių ir piktžolių žiedadulkių, katės ir šuns alergenai (21,28,29). Šiuos duomenis patvirtina ir mūsų tyrimas. Mūsų atliktame retrospektyviniame tyrime ODM ir ALEX² tyrimais, taip pat dažniausiai buvo nustatyti šie įkvepiamieji alergenai. Vertinant sensibilizuotų pacientų ALEX² makrogardelės duomenis, dažniausiai nustatyta įkvepiamųjų alergenų grupė buvo naminiai augintiniai ($n = 43$; 51,19%), antroje vietoje medžių žiedadulkės ($n = 39$; 46,43%), tuomet žolių žiedadulkės ($n = 37$; 44,05%), namų dulkių ir maisto erkės ($n = 36$; 42,86%) ir piktžolių žiedadulkės ($n = 22$; 26,19%). ODM gerai sutapo su ALEX² makrogardelės duomenimis ir patvirtino panašų įsijautrinimo dažnį.

Literatūros duomenimis ODM ir sIgE tyrimų sutapimas vertinant motiejuko žolės alergenų, buvo 72% su ImmunoCAP tyrimu (30) ir 84% su HYTECTM 288 sIgE tyrimais (31). Mūsų tyrimo rezultatais ODM ir ALEX² tyrimų sutapimas netgi aukštesnis – 89%.

ODM ir sIgE tyrimų sutapimas vertinant beržo alergenų, skirtingų tyrimų rezultatais buvo nuo 50 iki 80,6% lyginant su ImmunoCAP tyrimu (24,26), o mūsų tyrimo rezultatais ODM ir ALEX² tyrimų sutapimas beržo alergenams taip pat aukštesnis – 81%.

ODM ir ALEX² tyrimų sutapimas kietos alergenas, mūsų tyrimo duomenimis, buvo nustatytas tik 56,5% pacientų. Tuo tarpu, literatūros duomenimis tarp ODM ir ImmunoCAP tyrimų sutapimas kietos alergenas nustatytas dažniau – 76,2% ir 71% (24,26).

Mūsų tyrimo duomenimis vertinant jautrumą katės alergenas, 82% pacientų ODM ir ALEX² tyrimų rezultatai sutapo. Literatūros duomenimis, ODM ir Euroline (sIgE) tyrimai katės alergenas gali sutapti iki 85,7%, ImmunoCAP – nuo 69,2% iki 79,2% (24,32).

Tarp pacientų, kuriems ODM neparodė įsijautrinimo katės alergenas, tačiau ALEX² makrogardelė įsijautrinimą katės alergenas parodė, daugumai pacientų ALEX² tyrimas nustatė įsijautrinimą būtent Fel d 1 alergeno komponentui, o ne kitiems alergenų komponentams. Tiriamieji, kuriems abu tyrimai parodė įsijautrinimą katės (t.y. turėjo teigiamą ODM ir ALEX²), visada turėjo didesnę Fel d 1 specifinio IgE kiekį, palyginti su tais, kurių sIgE buvo teigiami Fel d 1 ir neigiami ODM katei (sIgE vidurkis – 17,264 IU/mL su 1,674 IU/mL atitinkamai). Taigi vidutinis sIgE kiekis statistiškai reikšmingai skyrėsi ($p < 0,001$) ir visi šie pacientai buvo polisensibilizuoti kitais alergenuis. Tokius pačius radinius patvirtina ir M. P. Oryszczyn tyrimo duomenys, jų tyrimo imtyje tiriamieji, kurie buvo jautrūs katės (t.y. turėjo teigiamą ODM), visada turėjo didesnę Fel d 1 specifinio IgE lygį (3,26 IU/mL, palyginti su 0,013 IU/mL tiems, kurių sIgE katės buvo teigiami ir ODM neigiamas, $p < 0,001$) ir 90 % jų buvo polisensibilizuoti (33).

Vertinant jautrumą šuns alergenas, mūsų tyrimo duomenimis, 64,44% pacientų ODM ir ALEX² tyrimų rezultatai sutapo. Literatūros duomenimis, ODM ir ImmunoCAP tyrimai šuns alergenas sutapo nuo 19% iki 72% (24,32).

J. Glesner et al. (34) ir M. Chruszcz et al. (35) savo tyrimais įrodė, jog tarp Dermatophagoides pteronyssinus ir Dermatophagoides farinae 1 ir 2 grupės alergenų aminorūgščių sekų panašumas yra labai didelis ir jų homologija siekia virš 70%. O tai reiškia, jog būtent tarp Der p 1 ir Der f 1 bei Der p 2 ir Der f 2 yra stiprios kryžminės reakcijos, nulemtos baltymų homologijos. Realioje praktikoje tai įrodo ir mūsų tyrimas, kadangi visi pacientai įsijautrinę Der p 1 ir/ar Der p 2 grupės alergenas, mūsų tyrimo duomenimis, buvo įsijautrinę atitinkamai ir Der f 1 ir/ar Der f 2 grupės alergenas, visiems pastebėtos kryžminės reakcijos, tarp šių dviejų namų dulkių erkių rūšių alergenų. Mūsų tyrimo duomenimis 77,27% asmenų ODM ir ALEX² tyrimų rezultatai sutapo. Šiek tiek didesnę tyrimų atitikimą pateikia literatūros šaltiniai lyginantys ODM ir kitus sIgE tyrimus. ODM ir Euroline (sIgE) tyrimai HDM alergenas sutapo 85,1%, o ODM ir ImmunoCAP – 93,2%

(24,32). Tačiau šie sIgE tyrimai, tiria mažesnę kiekį HDM molekulinį alergenų ir neištiria visų kliniškai reikšmingų alergenų. Šiuo metu yra manoma, jog Der p 1, Der p 2, Der p 5, Der p 7, Der p 21 ir Der p 23 yra kliniškai reikšmingiausi molekuliniai alergenai, kurie turėtų būti tiriami pacientams (36,37). Palyginus su kitais sIgE tyrimais tik ALEX² makrogardelė ištiria visus kliniškai reikšmingus HDM molekulinis komponentus. Taip pat vertėtų paminėti, jog daugumoje ODM alergenų ekstraktų, paruoštų iš natūralių alergenų šaltinių, daugiausia yra Der p 1 ir Der p 2 molekulinį alergenų, kitų alergenų (Der p 23) pasitaiko nedideliais kiekiais arba jų ODM ekstraktuose trūksta (Der p 5, Der p 7, Der p 20, Der p 21) (38,39). Todėl daliai pacientų, įsijautrinusių kitiems komponentams nei Der p 1 ir Der p 2, sensibilizacijos statusas ODM gali būti netirtas ir nenustatytas. Mūsų tyrimo duomenimis 9,09% pacientų odos dūrio mėginiai su HDM alergenų ekstraktu įsijautrinimo neparodė, tačiau ALEX² tyrimas parodė įsijautrinimą. Šie pacientai buvo įsijautrinę būtent tiems HDM alergenams, kurių ODM ekstraktuose yra mažesni kiekiai arba jų iš viso nėra, tokiems kaip Der p 23, Der p 20 ar Der p 21. Taigi, dėl šių priežasčių, ALEX² makrogardelės ir ODM atitikimas galėjo būti mažesnis, nei Euroline ir ImmunoCAP tyrimų.

D. Ferastraoaru et al. lygino ODM ir molekulinės diagnostikos metodą ImmunoCAP, tarp žmonių įsijautrinusių buitiniams ir aplinkos alergenams. Tyrimo rezultatai parodė, jog sIgE tyrimai nustatė 9% papildomų įsijautrinimo atvejų, kai atitinkami ODM rezultatai buvo neigiami. ODM rezultatai atskleidė 7 % papildomų įsijautrinimo atvejų, kai atitinkami sIgE rezultatai buvo neigiami (40). Mūsų tyrimo rezultatais, lyginant pacientų įsijautrinimo statusą, tarp ODM ir ALEX² tyrimų, nustatyta, jog 7% pacientų ALEX² tyrimas parodė įsijautrinimą, o odos dūrio mėginiai to neparodė. Taigi ALEX² tyrimas nustatė papildomus 7% įsijautrinimo atvejų, kurių neparodė ODM. Dažniausiai šie pacientai buvo įsijautrinę ODM netiriamais alergenais, tokiais kaip jūros gėrybės, širšės, bitės ir vapsvos, mėsa, arba alergenais, kurių nėra ekstraktuose, ypač monosensibilizacijos namų dulkių molekuliniais komponentais Der p 20 ir Der p 21 atveju. Odos dūrio mėginiai nustatė 4% papildomų įsijautrinimo aplinkos alergenams atvejų.

Labiausiai patikimi įverčiai gauti iš tarptautinio daugiacentrio tyrimo, kurį atliko J.Bousquet ir kt., kuriame 13 391 dalyviui buvo iširtas įsijautrinimas naudojant ODM ir sIgE. Iš namų dulkių erkėms jautrių dalyvių (n = 3456) tik 58% (n = 1997) turėjo teigiamus abu tyrimus, ODM ir sIgE namų dulkių erkėms. 21% (n = 735) sensibilizacijos namų dulkių erkėmis atvejų būtų buvę praleista, jei būtų atliktas tik sIgE tyrimas, ir tokia pat didelė dalis (21%, n = 724) būtų praleista,

jei būtų tirta tik su ODM. Panašūs rezultatai gauti ir tiriant kačių ir motiejuko žolės alergenų (41). Praėjus nemažai metų nuo tyrimo atlikimo, alergijų diagnostikos tyrimų principai stipriai nepasikeitė, tačiau diagnostikos technologijos patobulėjo, todėl mūsų tyrimas parodo, mažesnę išsiskiriančių rezultatų kiekį ir didesnę abiejų tyrimų sutapimo laipsnį.

J.S. Nam et al. savo tyrime, kuriame lygino ODM ir molekulinės diagnostikos metodą ImmunoCAP katės, šuns ir namų dulkių erkių alergenams, nustatė, jog ODM parodė didesnę koreliaciją su alerginio rinito simptomais nei ImmunoCAP įkvepiamiems alergenams. Didžiausias sutapimas tarp ODM ir ImmunoCAP buvo *Dermatophagoides pteronyssinus* ($\kappa = 0,67$). Mažiausias sutapimas tarp ImmunoCAP ir ODM buvo nustatytas katės alergenai ($\kappa = 0,50$) (27). Mūsų tyrime, įvertinus šių 3 alergenų ODM ir ALEX² tyrimų rezultatus, pastebėta, jog iš šių 3 alergenų, būtent katei ODM ir sIgE tyrimų rezultatai atitiko geriausiai. Mūsų tyrimo duomenimis, ODM ir ALEX² tyrimai katės alergenams atitiko puikiai ($\kappa=0,835\pm0,056$). O įsijautrinimas šuns alergenams, vertinant ODM ir sIgE tyrimų atitikimą, buvo mažiausias iš šių 3 alergenų, tačiau tyrimai atitiko gerai ($\kappa=0,662\pm0,075$). Vertinant ODM ir ALEX² namų dulkių erkėms tyrimų atitikimą, mūsų tyrimo rezultatai parodo gerą tyrimų atitikimą ($\kappa=0,746\pm0,068$). Šis sutapimas buvo šiek tiek didesnis nei J.S. Nam et al. tyrime. ALEX² makrogardelės tyrimų atitikimas su ODM buvo didesnis ir šuns, ir katės alergenams, lyginant su J.S. Nam et al. tyrimo rezultatais, lyginančiais ImmunoCAP ir ODM atitikimą (27).

Y.H. Nam ir S. Keol atliktame tyrime, kuriame lygino ODM ir ImmunoCAP tyrimų sutapimą, nustatyta, jog sutapimas tarp šių tyrimų buvo vidutinio lygio ($\kappa=0,59$). Mūsų tyrimo duomenimis ALEX² makrogardelės ir ODM rezultatai atitiko gerai ($\kappa=0,620$). Minėto mokslinio tyrimo duomenimis *Dermatophagoides pteronyssinus* ir beržo alergenų tyrimai gerai sutapo ($\kappa=0,737$ ir $\kappa=0,701$ atitinkamai). Mūsų rezultatai parodė, jog ODM ir sIgE tyrimai namų dulkių erkėms atitiko gerai ($\kappa=0,746$), gauta beveik identiška κ koeficiento reikšmė. O ODM ir sIgE tyrimai beržo alergenai atitiko puikiai ($\kappa=0,844$). Lyginant kitus mūsų tirtus alergenų su šiuo tyrimu ir vertinant ODM tyrimų atitikimus su molekuliniiais tyrimais, pastebėta, jog κ koeficientas lyginant ODM su ALEX² yra didesnis, nei ODM lyginant ImmunoCAP tyrimu (42).

Dauguma iki šiol atliktų tyrimų rodo molekulinį alergologinių tyrimų ir odos dūrio tyrimų rezultatų dalinius neatitikimus ir galimus praleistus pacientus su sensibilizacija, atliekant tik vieną tyrimą, o tai rodo, kad abu tyrimo metodai papildo vienas kitą ir negali būti naudojami pakaitomis (26). Mokslinių tyrimų duomenimis ODM gali būti laikomas pirmojo lygio metodu ir būti

atliekamas pirmiausiai, tačiau sIgE tyrimas turėtų būti atliekamas, kai ODM nepakanka alergijai diagnozuoti, norima sužinoti išsamesnį įsijautrinimo profilį ar paskirti tinkamai etiologinį alergijos gydymą. Kadangi taikant tik vieną tyrimo metodą vidutiniškai kas ketvirtas alergiškai įjautrintas pacientas gali būti klaidingai diagnozuotas kaip neįjautrintas (23,26,27). Kita vertus, literatūros duomenimis, neigiamas ODM rezultatas ir aptinkamų sIgE antikūnų nebuvimas gali atmesti IgE sukeltą alergiją, kadangi šių tyrimų neigiama nuspėjamoji vertė (NPV) yra didesnė nei 95% (43).

Šiame tyrime taip pat buvo įvertintas ir atskirų alergenų komponentų ir ekstraktų ryšys su sunkesne alergijos diagnoze. Išsamiaje skerspjūvio kohortos tyrime, kuriame dalyvavo 269 vaikai, A.M.M. Schoos et al. nustatė, kad įsijautrinimas lipokalinų baltymų šeimos nariams, iš kačių, šunų ir arklių (Can f 1, Can f 2, Can f 4, Can f 6, Fel d 4, Fel d 7, Equ c 1), buvo susijęs su nustatyta astmos diagnoze (44). Kito tyrimo metu polisensibilizacija 3 ar daugiau gyvūninės kilmės komponentams (lipokalinams, kallikreinui ir sekretoglobulinui) buvo susijusi su sunkia astma, padidėjusiu uždegimu bronchuose ir dažnesniu gydymu geriamaisiais kortikosteroidais (45). B. I. Nwaru su kolegomis, tyrimuose nustatė, jog jautrinimas Fel d 1, Can f 1, Can f 2 ir Can f 3 ir polisensibilizacija (t.y. jautrinimas daugiau nei 2 komponentams) buvo susiję su padidėjusiu daliniu iškvėpiamu azoto oksido (FENO) ir eozinofilų kiekiu, padidėjusia astmos rizika. Šie mokslininkai teigia, jog sensibilizacija pūkuotų gyvūnų alergenų komponentams yra svarbus astmos baigties prognozės ir sunkumo rodiklis (45). Neseniai N. Tsolakis et al. atliktas tyrimas parodė, kad astma sergantys vaikai, turintys sIgE prieš Fel d 2 serumo albuminą bei Fel d 4 ir Fel d 7 lipokalinius, dažniau sirgo nuolatinio 2 tipo uždegimu (bronchine astma) (46). Kituose tyrimuose, kuriuose buvo ištirti 259 vaikai, jautrūs katėms, įsijautrinimas Fel d 1 ir Fel d 4 buvo susijęs su astmos rizika; šunų įsijautrinimo atveju sIgE prieš Can f 5, Can f 1 ir Can f 2 buvo svarbiausi rizikos veiksniai. Mūsų tyrimo rezultatai parodė, jog bronchinė astma yra susijusi su dažnesniu įsijautrinimu katės Fel d 4 ir Fel d 7 alergeno komponentams ir šuns Can f 3 ir Can f 4 alergeno komponentams, o taip pat šuns patino šlapimui su Can f 5 alergenui. Literatūros duomenimis sIgE prieš Can f 5 yra būdingi sunkesnei alerginei kvėpavimo takų ligai nei alergija kitiems šuns alergenų komponentams (47).

Taip pat mūsų tyrimo metu nustatėme, jog bronchinė astma yra susijusi su dažnesniu įsijautrinimu D. pteronyssinus Der p 23 alergeno komponentui. Atliktuose moksliniuose tyrimuose, buvo nustatyta jog Der p 23 poveikis vaikams mokykloje kelia riziką susirgti astma (48). O kito tyrimo duomenimis K. Eder et al. nustatė, jog Der p 23 sensibilizuoti pacientai dažniau

pranešė apie astmą ir parodė didesnę polisensibilizacijos paplitimą 3 papildomoms alergenu grupėms ir didesnę dvigubo jautrumo Der p 1 ir Der p 2 paplitimą, palyginti su pacientais, kurie nebuvo įsijautrinę Der p 23 (49).

Nesenai atliktame J. Celakovska et al. tyrime buvo įvertintas įsijautrinimas molekuliniam alergenu komponentams ir alergenu ekstraktams pacientams sergantiems atopiniu dermatitu, bei nustatytas šių alergenu ryšys su sunkesne atopinio dermatito eiga (50). Šie mokslininkai nustatė, jog sunkesnė atopinio dermatito eiga buvo susijusi su įsijautrinimu Blo t 5 – maisto erkei (*Blomia tropicalis*), Aca s – misto erkei (*Acarus siro*), Gly d 2, Lep d 2 – maisto erkėms, Can f 1, Can f 2, Can f 4 ir Can f 6 – lipokalinams, Fel d 1, Ory c 3 – uteroglobinais, Asp f 6, Bla g 9, Der p 20, Pen m 2 – arginino kinazėms, Fag s 1, Mal d 1, Cor a 1.0401, Cor a 1.0103 – PR-10 baltymams, Cyn d 1, Lol p 1, Phl p 1 – beta ekspansinams, Phl p 2 – expansinui, Der p 21, Der p 23 – į peritrofina panašioms domenams, Secc žiedadulkėms – auginamiems rugiams, Cra c 6 – troponinui C (Šiaurės jūros krevetės), Hom g – omarui ir žemės riešuto Ara h 6-2S albuminui, Ara h 1 – kupinui (vicilino tipo, 7S globulinas). Kadangi sergančių atopiniu dermatitu pacientų mūsų tyrime buvo nedaug, ryšio su rečiau įjautrinančiais alergenais negalima buvo nustatyti, tačiau buvo pastebėta nemažai atitikčių tarp mūsų tyrimo ir prieš tai minėto tyrimo. Mūsų tyrimo metu, taip pat pastebėta, jog pacientai įsijautrinę vokiško tarakono Bla g 5 ir Bla g 9 alergeno komponentams ir šuns Can f 6 alergeno komponentui dažniau sirgo atopiniu dermatitu.

11. IŠVADOS

1. ODM ir ALEX² makrogardelės tyrimų rezultatai statistiškai nesiskyrė pusei analizuotų alergenų (motiejuko, kačių, namų dulkių erkių alergenams). Įsijautrinimas beržo, kiečio ir šuns alergenams statistiškai dažniau nustatytas odos dūrio mėginiais, nei ALEX² tyrimu. Įvertinus ODM ir sIgE tyrimų atitikimą, ODM ir ALEX² tyrimai atitiko gerai, nustatydami paciento sensibilizacijos statusą. ODM ir ALEX² tyrimai motiejukui, beržui ir katei atitiko puikiai, o kiečiui, šuns ir namu dulkių erkių alergenams tyrimai atitiko gerai. Odos dūrio mėginiai pagrįstai laikomi pirmojo lygio diagnostikos metodu ir gali būti atliekami pirmiausiai, tačiau sIgE tyrimas (ALEX² makrogardelė) turėtų būti atliekamas, kai odos dūrio mėginių nepakanka alergijai diagnozuoti, vartojami odos reaktyvumą slopinantys vaistai bei norima sužinoti išsamesnį įsijautrinimo profilį ar paskirti tinkamą etiologinį gydymą.

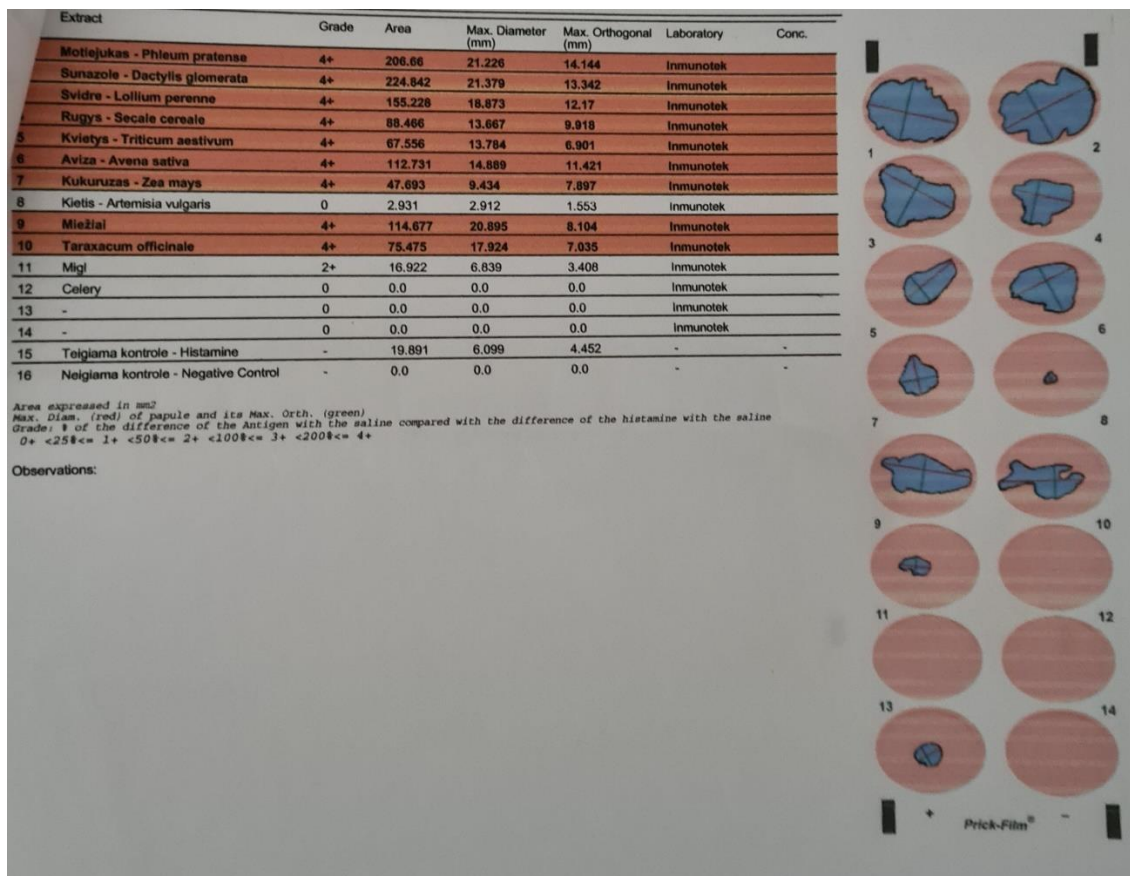
2. ALEX² tyrimas padeda išsamiau įvertinti įsijautrinimo profilį. Fel d 4, Fel d 7, Can f 3, Can f 4, Can f 5, Can f 6, Bla g 5 ir Bla g 9 ir kt. alergenų komponentai yra susiję su dažnesniu įsijautrinimu tarp pacientų sergančių bronchine astma, atopiniu dermatitu. Galima manyti, jog dažniau nustatyti alergenai bronchine astma ar atopiniu dermatitu sergantiems pacientams, gali būti laikomi sunkesnės ligos prognostiniais rodikliais. Nustačius įsijautrinimą šiems alergenams, galima prognozuoti sunkesnę alerginių ligų eigą ateityje.

12. PRAKTINĖS REKOMENDACIJOS

Siekiant nustatyti visus alergenams įsijautrinusius pacientus bei visus įjautrinančius alergenų, sąlygojančius alerginio rinito, astmos ir atopinio dermatito išsivystymą vaikams ir suaugusiems, rekomenduojame atlikti ir odos dūrio mėginius, ir specifinių imunoglobulinų E tyrimus bei išplėstinę komponentinę alergenų diagnostiką. Tai padėtų ne tik nustatyti visus alergenams įsijautrinusius pacientus, bet ir parinkti tinkamą etiologinį gydymą (imunoterapiją) ir įvertinti ligos prognozę.

13. PRIEDAI

1 priedas. Pavyzdinis Prick-Film odos dūrio technologijos rezultatų atsakymas



2 priedas. Pavyzdinis ALEX² makrogardelės rezultatų atsakymas

Paciento unikalus numeris:	7077002694		Siunčiantis gydytojas:
Paciento vardas:	Vardenis Pavardenis		
Gimimo data:	20/05/1980		
Mėginio unikalus numeris:	7077002694		Papildoma informacija:
Brūkšninis kodas:	01ACR019		
Ėminys paimtas:	17/04/2019		
Ištirta:	23/04/2019		
Atspausdinta:	23/04/2019		

Laboratorinė ataskaita: aptiktų specifinių antikūnų santrauka

Žiedadulkės	Žolių žiedadulkės	0	Kryžmiškai reaguojantys alergenai		
	Medžių žiedadulkės	2			
	Piktžolių žiedadulkės	0			
Erkės	Namų dulkių ir maisto erkutės	4		Polkalcinas	0
Mikroorganizmai	Grybų sporos ir mielės	0		Profilinas	0
Augalinės kilmės maistas	Ankštiniai	0		PR-10	2
	Grūdai	0		Ole e 1 šeima	0
	Prieskoniai	0		LTP (nespecifiniai riebalų pernešimo baltymai)	0
	Vaisiai	0		Saugojimo / kaupimo baltymai	0
	Daržovės ir grybai	0		Lipokalinas	0
	Riešutai ir sėklos	0		NPC2	4
					Serumo albuminas
Gyvulinės kilmės maistas	Pienas	0		Parvalbuminas	0
	Kiaušinis	0	Tropomiozinas	0	
	Žuvis ir jūros gėrybės	0	CCD	0	
Plėviasparnių nuodai	Mėsa	0	Bendras IgE (kU/L)	95	
	Bitės, vapsvos	0			
Gyvūnų pleiskanos	Tarakonas	0			
	Naminiai augintiniai	2			
Kiti	Gyvuliai	0			
	Lateksas	0			
	Fikusas ir apyniai	0			
	CCD	0			

Didžiausia IgE koncentracija alergenų grupėje				
< 0,3 kU _A / L	0,3 - 1 kU _A / L	1 - 5 kU _A / L	5 - 15 kU _A / L	> 15 kU _A / L
0	1	2	3	4
Neigiamas arba abejotinas	Mažas IgE kiekis	Vidutinis IgE kiekis	Didelis IgE kiekis	Labai didelis IgE kiekis

Normalaus diapazono bendras IgE	
Vaikams:	Virkštelės kraujas iki 0,70 kU / l, 0-6 mėn. iki 2,75 kU / l, 6 mėn. -2 metų iki 3,75 kU / l, 2-5 metų iki 16,0 kU / l, 5-8 metų iki 26,2 kU / l, 8-12 metų iki 34,6 kU / l, 12-16 metų iki 26,3 kU / l
Suaugusiems:	< 20 kU / l Alergija mažai tikėtina, 20-100 kU / l galima alergija, >100 kU / l alergija tikėtina

Pacientas:

(*) E=Alergenų ekstraktas, M- Alergeno komponentas
IgE < 0.3 Neigiamas ar abejotinas

3 priedas. Ryšys tarp specifinių IgE prieš alergenų ekstraktus ar komponentus ir bronchinės astmos, atopinio dermatito pasireiškimo, lyties ir amžiaus. Reikšmingumo lygiai (p vertės) apskaičiuoti taikant chi kvadratu testą (kuomet numatomas dažnis mažiausiai 5) arba Fišerio testą. Alergenai pateikti tik tie, kuriems buvo nustatyta sensibilizacija, bei rodomas tik reikšmingas ryšys (p reikšmė < 0,05) tarp tiriamų kintamųjų.

Alergeno ekstraktas ar molekulinis komponentas	Alergeno šaltinis (funkcija)	Dažnis (n)	Dažnis (%)	Bronchinė astma	Atopinis dermatitas	Lytis	Amžius
Cyn d	Tikroji knisažolė	15	17,86%	-	-	-	-
Cyn d 1	Tikroji knisažolė (Beta-ekspansinas)	17	20,24%	-	-	-	-
Lol p 1	Svidrė (Beta-ekspansinas)	32	38,10%	-	-	-	-
Pas n	Ašaruolė	14	16,67%	-	-	-	-
Phl p 1	Motiejukas (Beta-ekspansinas)	33	39,29%	-	-	-	-
Phl p 2	Motiejukas (Ekspansinas)	17	20,24%	-	-	-	-
Phl p 5.0101	Motiejukas (Žolių grupė 5/6)	20	23,81%	-	-	-	-
Phl p 6	Motiejukas (Žolių grupė 5/6)	16	19,05%	-	-	-	-
Phl p 12	Motiejukas (Profilinas)	2	2,38%	-	-	-	-
Phr c	Nendrė	4	4,76%	-	-	-	-
Sec c žiedadulkės	Rugiai, žiedadulkės	20	23,81%	-	-	-	-
Aca m	Akacija	1	1,19%	-	-	-	-
Aln g 1	Alksnis (PR-10)	24	28,57%	-	-	-	-
Bet v 1	Beržas (PR-10)	36	42,86%	-	-	-	-
Bet v 6	Beržas (Izoflavono reductazė)	2	2,38%	-	-	-	-
Cor a 1.0103	Lazdyno žiedadulkės (PR-10)	29	34,52%	-	-	-	-
Cor a žiedadulkės	Lazdyno žiedadulkės	17	20,24%	p=0,044	p=0,023	p=0,038	-
Cry j 1	Japoninis kedras (Pektato liažė)	3	3,57%	-	-	-	-
Cup a 1	Kiparisas (Pektato liažė)	5	5,95%	-	-	-	-
Fag s 1	Bukas (PR-10)	31	36,90%	-	-	-	-
Jug r žiedadulkės	Graikinis riešutas, žiedadulkės	4	4,76%	-	-	-	-
Pho d 2	Kanarinis finikas (Profilinas)	2	2,38%	-	-	-	-
Pla a 2	Platanas (Poligalakturonazė)	3	3,57%	-	-	-	-
Pla a 3	Platanas (nsLTP)	3	3,57%	-	-	-	-
Ulm c	Guoba	1	1,19%	-	-	-	-
Ama r	Burnotis	3	3,57%	-	-	-	-
Amb a	Ambrozija	5	5,95%	-	-	-	-
Amb a 1	Ambrozija (Pektato liažė)	2	2,38%	-	-	-	-
Amb a 4	Ambrozija (Augalų defensas)	5	5,95%	-	-	-	-
Art v	Kietis	14	16,67%	-	-	-	-
Art v 1	Kietis (Augalų defensas)	12	14,29%	p=0,045	-	-	-
Art v 3	Kietis (nsLTP)	4	4,76%	-	-	-	-

Can s	Kanapė	1	1,19%	-	-	-	-
Can s 3	Kanapė (nsLTP)	3	3,57%	-	-	-	-
Che a	Baltoji balanda	5	5,95%	-	-	-	-
Che a 1	Baltoji balanda (Ole e 1 šeima)	1	1,19%	-	-	-	-
Par j	Sienazolė	1	1,19%	-	-	-	-
Pla 1	Gyslotis	2	2,38%	-	-	-	-
Sal k	Dygusis dagys	3	3,57%	-	-	-	-
Sal k 1	Dygusis dagys (Pektino Metilesterazė)	1	1,19%	-	-	-	-
Urt d	Didžioji dilgėlė	1	1,19%	-	-	-	-
Der f 1	Namų dulkių erkė D.farinae (Cisteino proteazė)	19	22,62%	-	-	-	p=0,026
Der f 2	Namų dulkių erkė D.farinae (NPC2 šeima)	21	25,00%	-	-	-	-
Der p 1	Namų dulkių erkė D. pteronyssinus (Cisteino proteazė)	19	22,62%	-	-	-	p=0,005
Der p 2	Namų dulkių erkė D. pteronyssinus (NPC2 šeima)	21	25,00%	-	-	-	-
Der p 5	Namų dulkių erkė D. pteronyssinus (Tropomiozinas)	5	5,95%	-	-	-	-
Der p 7	Namų dulkių erkė D. pteronyssinus (Miozinas)	6	7,14%	-	-	-	-
Der p 20	Namų dulkių erkė D. pteronyssinus (Arginino kinazė)	5	5,95%	-	-	-	-
Der p 21	Namų dulkių erkė D. pteronyssinus (Nežinoma)	4	4,76%	-	-	-	-
Der p 23	Namų dulkių erkė D. pteronyssinus (Į peritrofina panašus baltymo domenai)	18	21,43%	p=0,028	-	-	-
Aca s	Acarus siro	4	4,76%	-	-	-	-
Blo t 5	Blomia tropicalis (Erkės, grupė 5)	3	3,57%	-	-	-	-
Blo t 21	Blomia tropicalis (Nežinoma)	1	1,19%	-	-	-	-
Gly d 2	Glycyphagus domesticus (NPC2 šeima)	3	3,57%	-	-	-	-
Lep d 2	Lepidoglyphus destructor	15	17,86%	-	-	-	-
Tyr p	Tyrophagus putrescentiae	3	3,57%	-	-	-	-
Tyr p 2	Tyrophagus putrescentiae (NPC2 šeima)	2	2,38%	-	-	-	p=0,019
Mala s 6	Malassezia sympodialis (Ciklofilinas)	1	1,19%	-	-	-	-
Alt a 1	Alternaria alternata (Alt 1 šeima)	5	5,95%	-	-	-	-
Asp f 3	Aspergillus fumigatus (Peroksisominis baltymas)	1	1,19%	-	-	-	-
Asp f 4	Aspergillus fumigatus (Nežinoma)	1	1,19%	-	-	-	-
Ara h 8	Žemės riešutas (PR-10)	12	14,29%	-	p=0,034	-	-

Ara h 9	Žemės riešutas (nsLTP)	1	1,19%	-	-	-	-
Ara h 15	Žemės riešutas (Oleozinai)	1	1,19%	-	-	-	-
Gly m 4	Soja (PR-10)	9	10,71%	-	p=0,033	-	-
Gly m 5	Soja (7 / 8S globulinas)	1	1,19%	-	-	-	-
Len c	Lęšiai	1	1,19%	-	-	-	-
Pha v	Baltosios pupelės	1	1,19%	-	-	-	-
Ave s	Žirnis	1	1,19%	-	-	-	-
Fag e	Grikiiai	1	1,19%	-	-	-	-
Tri a 14	Kviečiai (nsLTP)	1	1,19%	-	-	-	-
Zea m	Kukurūzai	2	2,38%	-	-	-	-
Zea m 14	Kukurūzai (nsLTP)	4	4,76%	-	-	-	-
Cap a	Paprika	1	1,19%	-	-	-	-
Car c	Kmynai	1	1,19%	-	-	-	-
Pim a	Anyžius	1	1,19%	-	-	-	-
Act d 1	Kivis (Cisteino proteazė)	1	1,19%	-	-	-	-
Act d 2	Kivis (TLP)	4	4,76%	-	p=0,003	-	p=0,009
Act d 5	Kivis (Kivelinas (kivio baltymas))	1	1,19%	-	-	-	-
Act d 10	Kivis (nsLTP)	2	2,38%	-	-	-	-
Cuc m 2	Melionas (Profilinas)	2	2,38%	-	-	-	-
Fra a 1+3	Braškė (PR-10+LTP)	19	22,62%	-	-	p=0,044	-
Mal d 1	Obuolys (PR-10)	16	19,05%	-	p=0,047	-	-
Mal d 3	Obuolys (nsLTP)	1	1,19%	-	-	-	-
Mus a	Bananas	1	1,19%	-	-	-	-
Pru p 3	Persikas (nsLTP)	2	2,38%	-	-	-	-
Vac m	Mėlynės	1	1,19%	-	-	-	-
Vit v 1	Vynuogės (nsLTP)	1	1,19%	-	-	-	-
Api g 1	Salieras (PR-10)	10	11,90%	-	-	-	-
Api g 2	Salieras (nsLTP)	2	2,38%	-	-	-	-
Api g 6	Salieras (nsLTP)	3	3,57%	-	-	-	-
Dau c	Morka	7	8,33%	-	-	-	-
Dau c 1	Morka (PR-10)	9	10,71%	-	-	-	-
Sol t	Bulvė	2	2,38%	-	-	-	-
Sola l	Pomidoras	1	1,19%	-	-	-	-
Car i	Pekano riešutai (karijų riešutai)	1	1,19%	-	-	-	-
Cor a 1.0401	Lazdyno riešutas (PR-10)	24	28,57%	-	-	-	-
Cor a 8	Lazdyno riešutas (nsLTP)	2	2,38%	-	-	-	-
Cor a 14	Lazdyno riešutas (2S albuminas)	1	1,19%	-	-	-	-
Jug r 2	Graikinis riešutas (7 / 8S globulinas)	2	2,38%	-	-	-	-
Jug r 3	Graikinis riešutas (nsLTP)	1	1,19%	-	-	-	-
Jug r 6	Graikinis riešutas (7 / 8S globulinas)	1	1,19%	-	-	-	-
Cuc p	Moliūgų sėklos	1	1,19%	-	-	-	-
Pap s 2S Albuminas	Aguonos (2S albuminas)	1	1,19%	-	-	-	-
Bos d 5	Karvės pienas (β-laktoglobulinas)	1	1,19%	-	-	-	-
Gal d_ trynys	Kiaušinio trynys	1	1,19%	-	-	-	-
Gal d 2	Kiaušinio baltymas (Ovalbuminas)	1	1,19%	-	-	-	-

Gal d 5	Kiaušinio baltymas (Serumo albuminas)	1	1,19%	-	-	-	-
Cra c 6	Rudosios krevetės (Troponinas C)	2	2,38%	-	-	-	-
Hom g	Omaras	4	4,76%	-	-	-	-
Lol spp.	Kalmaras	6	7,14%	-	-	-	-
Myt e	Paprastoji midija	3	3,57%	-	-	-	-
Ost e	Austrės	5	5,95%	-	-	-	-
Pec spp.	Šukutės	4	4,76%	-	-	-	-
Pen m 2	Juodosios tigrinės krevetės (Arginino kinazė)	2	2,38%	-	-	-	-
Ach d	Svirplys (Kriketas)	8	9,52%	-	-	-	-
Bos d_meat	Galvijų mėsa	2	2,38%	-	-	-	-
Equ c mėsa	Arkliona	2	2,38%	-	-	-	-
Loc m	Žiogas	5	5,95%	-	-	-	-
Sus d mėsa	Kiauliena	1	1,19%	-	-	-	-
Sus d 1	Kiauliena (Serumo albuminas)	3	3,57%	-	-	-	-
Ten m	Didysis Milėius	9	10,71%	-	-	-	-
Api m	Naminė bitė	12	14,29%	p=0,039	-	-	-
Api m 1	Naminė bitė (Fosfolipazė A2)	7	8,33%	-	-	-	-
Api m 10	Naminė bitė (Ikarapino 2 variantas)	11	13,10%	-	-	-	-
Dol spp	Širšė	3	3,57%	p=0,032	-	-	-
Pol d	Popierinė vapsva	6	7,14%	-	-	-	-
Pol d 5	Popierinė vapsva (Antigenas 5)	6	7,14%	-	-	-	-
Ves v	Vapsva	7	8,33%	-	-	-	-
Ves v 1	Vapsva (Fosfolipazė A1)	2	2,38%	-	-	-	-
Ves v 5	Vapsva (Antigenas 5)	12	14,29%	-	-	-	-
Bla g 1	Vokiškas tarakonas (1 tarakonų grupė)	1	1,19%	-	-	-	-
Bla g 4	Vokiškas tarakonas (Lipokalinas)	1	1,19%	-	-	-	-
Bla g 5	Vokiškas tarakonas (Glutatioono S-transferazė)	3	3,57%	-	p=0,012	-	-
Bla g 9	Vokiškas tarakonas (Arginino kinazė)	4	4,76%	-	p=0,042	-	-
Can f_Fd1	Šuo (Uteroglobinas)	20	23,81%	-	-	-	-
Can f_patino šlapimas	Šuns patino šlapimas (su Can f 5)	17	20,24%	p=0,044	-	-	-
Can f 1	Šuo (Lipokalinas)	13	15,48%	-	-	-	-
Can f 2	Šuo (Lipokalinas)	6	7,14%	-	-	-	-
Can f 3	Šuo (Serumo albuminas)	3	3,57%	p=0,032	-	-	-
Can f 4	Šuo (Lipokalinas)	7	8,33%	p=0,004	-	-	-
Can f 6	Šuo (Lipokalinas)	9	10,71%	-	p=0,033	-	-
Cav p 1	Jūros kiaulytė (Lipokalinas)	1	1,19%	-	-	-	-
Fel d 1	Katė (Uteroglobinas)	40	47,62%	-	-	-	-
Fel d 2	Katė (Serumo albuminas)	5	5,95%	-	-	-	-
Fel d 4	Katė (Lipokalinas)	13	15,48%	p=0,023	-	-	-
Fel d 7	Katė (Lipokalinas)	17	20,24%	p=0,044	-	-	-
Mus m 1	Pelės epitelis (Lipokalinas)	5	5,95%	-	-	-	-
Ory c 1	Triušio epitelis (Lipokalinas)	1	1,19%	-	-	-	-

Ory c 3	Triušio epitelis (Uteroglobinas)	2	2,38%	-	-	-	-
Phod s 1	Džiungarijos žiurkėnas (Lipokalinai)	2	2,38%	-	-	-	-
Rat n	Žiurkės epitelis	3	3,57%	-	-	-	-
Equ c 1	Arklio epitelis (Lipokalinai)	8	9,52%	-	-	-	-
Equ c 3	Arklio epitelis (Serumo albuminas)	2	2,38%	-	-	-	-
Sus d_epitelis	Kiaulės epitelis	2	2,38%	-	-	-	-
Hev b 1	Lateksas (Gumos ilginimo faktorius)	1	1,19%	-	-	-	-
Hev b 3	Lateksas (Mažasis kaučiuko baltymas)	1	1,19%	-	-	-	-
Hev b 6.02	Lateksas (Pro-Heveinas)	1	1,19%	-	-	-	-

14. LITERATŪRA

1. Akdis CA, Agache I. Global Atlas of Allergy - English Version [Internet]. European Academy of Allergy and Clinical Immunology. 2014 [cited 2022 Mar 5]. p. 388. Available from:
<https://medialibrary.eaaci.org/mediatheque/media.aspx?mediaId=60228&channel=8518>
2. Marwa K, Kondamudi NP. Type IV Hypersensitivity Reaction. StatPearls. 2021 Nov 7;
3. Dispenza MC. Classification of hypersensitivity reactions. Allergy asthma Proc. 2019 Nov 1;40(6):470–3.
4. Pichler WJ. Delayed Drug Hypersensitivity Reactions. Ann Intern Med. 2003 Oct 21;139(8).
5. Knol EF, Gilles S. Allergy: Type I, II, III, and IV. Handb Exp Pharmacol. 2021;268:31–41.
6. Grisanti K, Grayson MH. The Allergy Epidemic. Allerg Adolesc Transitioning Towar Indep Living. 2018 May 23;1–14.
7. Burbank AJ, Sood AK, Kesic MJ, Peden DB, Hernandez ML. Environmental determinants of allergy and asthma in early life. J Allergy Clin Immunol. 2017 Jul 1;140(1):1–12.
8. Verschoor D, Von Gunten S. Allergy and Atopic Diseases: An Update on Experimental Evidence. Int Arch Allergy Immunol. 2019 Nov 1;180(4):235–43.
9. Pols DHJ, Wartna JB, Moed H, van Alphen EI, Bohnen AM, Bindels PJE. Atopic dermatitis, asthma and allergic rhinitis in general practice and the open population: a systematic review. <http://www.manuscriptmanager.com/sjphc>. 2016 Apr 2;34(2):143–50.
10. Colombo D, Zagni E, Ferri F, Canonica GW, Astarita C, Balbo P, et al. Gender differences in asthma perception and its impact on quality of life: A post hoc analysis of the PROXIMA (Patient Reported Outcomes and Xolair® in the Management of Asthma) study. Allergy, Asthma Clin Immunol. 2019 Nov 6;15(1):1–10.
11. De Martinis M, Sirufo MM, Suppa M, Di Silvestre D, Ginaldi L. Sex and Gender Aspects for Patient Stratification in Allergy Prevention and Treatment. Int J Mol Sci. 2020 Feb

- 2;21(4).
12. Bojcukova J, Vlas T, Forstenlechner P, Panzner P. Comparison of two multiplex arrays in the diagnostics of allergy. *Clin Transl Allergy*. 2019 Jul 8;9(1):1–6.
 13. Heffler E, Puggioni F, Peveri S, Montagni M, Canonica GW, Melioli G. Extended IgE profile based on an allergen macroarray: a novel tool for precision medicine in allergy diagnosis. *World Allergy Organ J*. 2018 Jan 1;11(1):7.
 14. Ansotegui IJ, Melioli G, Canonica GW, Caraballo L, Villa E, Ebisawa M, et al. IgE allergy diagnostics and other relevant tests in allergy, a World Allergy Organization position paper. *World Allergy Organ J*. 2020 Feb 1;13(2):100080.
 15. Heffler E, Puggioni F, Peveri S, Montagni M, Canonica GW, Melioli G. Extended IgE profile based on an allergen macroarray: a novel tool for precision medicine in allergy diagnosis. *World Allergy Organ J*. 2018 Apr 26;11(1).
 16. Kos S, Neele M, Phaff R, Mertens S, Schenk R, Wulkan R. Allergy algorithm to increase pre-test probability of allergic disease. *J Lab Precis Med*. 2017;2:64–64.
 17. Eiringhaus K, Renz H, Matricardi P, Skevaki C. Component-Resolved Diagnosis in Allergic Rhinitis and Asthma. *J Appl Lab Med*. 2019 Mar 1;3(5):883–98.
 18. Zuberbier T, Lötval J, Simoens S, Subramanian S V., Church MK. Economic burden of inadequate management of allergic diseases in the European Union: A GA2LEN review. Vol. 69, *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*. Blackwell Publishing Ltd; 2014. p. 1275–9.
 19. Ring J, Behrendt H, Ring J, Behrendt H. Allergy and Civilization. 2022;283–93.
 20. Pamuk G, Le Bourgeois M, Abou Taam R, de Blic J, Delacourt C, Lezmi G. The economic burden of severe asthma in children: a comprehensive study. *J Asthma*. 2021;58(11):1467–77.
 21. Schuler IV CF, Montejo JM. Allergic Rhinitis in Children and Adolescents. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2021 Nov 1;41(4):613–25.
 22. Ansotegui IJ, Melioli G, Walter Canonica G, Caraballo L, Villa E, Ebisawa M, et al. IgE

- allergy diagnostics and other relevant tests in allergy, a World Allergy Organization position paper. 2020;
23. Bignardi D, Comite P, Mori I, Ferrero F, Fontana V, Bruzzone M, et al. Allergen-specific IgE: comparison between skin prick test and serum assay in real life. *Allergol Sel.* 2019 Jan 1;3(1):9.
 24. Calabria CW, Dietrich J, Hagan L. Comparison of serum-specific IgE (ImmunoCAP) and skin-prick test results for 53 inhalant allergens in patients with chronic rhinitis. *Allergy asthma Proc.* 2019;30(4):386–96.
 25. Jiang XD, Li GY, Dong Z, Zhu DD. Correlation analysis of two serum-specific immunoglobulin E test systems and skin-prick test in allergic rhinitis patients from northeast China. *Am J Rhinol Allergy.* 2011 Mar;25(2):116–9.
 26. De Vos G. Skin testing versus serum-specific IgE testing: which is better for diagnosing aeroallergen sensitization and predicting clinical allergy? *Curr Allergy Asthma Rep.* 2014 May 1;14(5).
 27. Nam JS, Ahn SH, Ha JG, Park JJ, Noh HE, Yoon JH, et al. Differential Correlations among Allergy Tests According to Indoor Allergens in Allergic Rhinitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2022 Jan 1;131(1):71–7.
 28. Roberts G, Xatzipsalti M, Borrego LM, Custovic A, Halken S, Hellings PW, et al. Paediatric rhinitis: position paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy.* 2013 Sep;68(9):1102–16.
 29. Kang MG, Kim MY, Song WJ, Kim S, Jo EJ, Lee SE, et al. Patterns of Inhalant Allergen Sensitization and Geographical Variation in Korean Adults: A Multicenter Retrospective Study. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2017;9(6):499.
 30. Xu Y, Guan K, Sha L, Zhang J, Niu Y, Yin J, et al. Sensitization Profiles of Timothy Grass Pollen in Northern China. *J Asthma Allergy.* 2021;14:1431.
 31. Knight V, Wolf ML, Trikha A, Curran-Everett D, Hiserote M, Harbeck RJ. A comparison of specific IgE and skin prick test results to common environmental allergens using the HYTEC™ 288. *J Immunol Methods.* 2018 Nov 1;462:9–12.

32. Wongpiyabovorn J, Suratannon N, Boonmee S, Chatchatee P. Comparison of specific IgE detection by immunoblotting and fluorescence enzyme assay with in vivo skin prick test. *Asian Pacific J allergy Immunol*. 2018 Sep 1;36(3):159–65.
33. Oryszczyn MP, Van Ree R, MacCario J, Nadif R, Kauffmann F. Cat sensitization according to cat window of exposure in adult asthmatics. *Clin Exp Allergy*. 2015 Oct;39(10):1515–21.
34. Glesner J, Vailes LD, Schlachter C, Mank N, Minor W, Osinski T, et al. Antigenic Determinants of Der p 1: Specificity and Cross-Reactivity Associated with IgE Antibody Recognition. *J Immunol*. 2017 Feb 1;198(3):1334–44.
35. Chruszcz M, Kapingidza AB, Dolamore C, Kowal K. A robust method for the estimation and visualization of IgE cross-reactivity likelihood between allergens belonging to the same protein family. *PLoS One*. 2018 Nov 29;13(11):e0208276.
36. Huang HJ, Resch-Marat Y, Rodriguez-Dominguez A, Chen KW, Kiss R, Zieglmayer P, et al. Underestimation of house dust mite-specific IgE with extract-based ImmunoCAPs compared with molecular ImmunoCAPs. *J Allergy Clin Immunol*. 2018 Nov 1;142(5):1656-1659.e9.
37. Casset A, Mari A, Purohit A, Resch Y, Weghofer M, Ferrara R, et al. Varying Allergen Composition and Content Affects the in vivo Allergenic Activity of Commercial *Dermatophagoides pteronyssinus* Extracts. *Int Arch Allergy Immunol*. 2012 Oct;159(3):253–62.
38. Moreno Benítez F, Espinazo Romeu M, Letrán Camacho A, Mas S, García-Cõzar FJ, Tabar AI. Variation in allergen content in sublingual allergen immunotherapy with house dust mites. *Allergy*. 2015 Nov 1;70(11):1413–20.
39. Nolte H, Plunkett G, Grosch K, Larsen JN, Lund K, Bollen M. Major allergen content consistency of SQ house dust mite sublingual immunotherapy tablets and relevance across geographic regions. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2016 Sep 1;117(3):298–303.
40. Ferastraoaru D, Shtessel M, Lobell E, Hudes G, Rosenstreich D, de Vos G. Diagnosing environmental allergies: Comparison of skin-prick, intradermal, and serum specific

- immunoglobulin E testing. *Allergy Rhinol (Providence)*. 2017;8(2).
41. Bousquet PJ, Chatzi L, Jarvis D, Burney P. Assessing skin prick tests reliability in ECRHS-I. *Allergy*. 2008;63(3):341–6.
 42. Nam YH, Lee SK. Comparison between skin prick test and serum immunoglobulin E by CAP system to inhalant allergens. *Ann Allergy, Asthma Immunol*. 2017 May 1;118(5):608–13.
 43. Matricardi PM, Kleine-Tebbe J, Hoffmann HJ, Valenta R, Hilger C, Hofmaier S, et al. EAACI Molecular Allergology User’s Guide. *Pediatr Allergy Immunol*. 2016 May 1;27:1–250.
 44. Schoos AMM, Kattan JD, Gimenez G, Sampson HA. Sensitization phenotypes based on protein groups and associations to allergic diseases in children. *J Allergy Clin Immunol*. 2016 Apr 1;137(4):1277–80.
 45. Nordlund B, Konradsen JR, Kull I, Borres MP, Önell A, Hedlin G, et al. IgE antibodies to animal-derived lipocalin, kallikrein and secretoglobulin are markers of bronchial inflammation in severe childhood asthma. *Allergy*. 2012 May;67(5):661–9.
 46. Tsolakis N, Malinowski A, Nordvall L, Mattsson L, Lidholm J, Pedroletti C, et al. Sensitization to minor cat allergen components is associated with type-2 biomarkers in young asthmatics. *Clin Exp Allergy*. 2018 Sep 1;48(9):1186–94.
 47. Asarnoj A, Hamsten C, Wadén K, Lupinek C, Andersson N, Kull I, et al. Sensitization to cat and dog allergen molecules in childhood and prediction of symptoms of cat and dog allergy in adolescence: A BAMSE/MeDALL study. *J Allergy Clin Immunol*. 2016 Mar 1;137(3):813-821.e7.
 48. Posa D, Hofmaier S, Arasi S, Matricardi PM. Natural Evolution of IgE Responses to Mite Allergens and Relationship to Progression of Allergic Disease: a Review. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2017 May 1;17(5).
 49. Eder K, Becker S, Gellrich D, Ziegelmayer P, Gröger M. The Role of Der p 23 Sensitization: An Analysis of 474 Patients Sensitized to Mite. *Int Arch Allergy Immunol*. 2020 Sep 1;181(9):689–98.

50. Čelakovská J, Bukač J, Cermáková E, Vaňková R, Skalská H, Krejsek J, et al. Analysis of Results of Specific IgE in 100 Atopic Dermatitis Patients with the Use of Multiplex Examination ALEX2—Allergy Explorer. *Int J Mol Sci* 2021, Vol 22, Page 5286. 2021 May 17;22(10):5286.