

КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ АНТИТІЛ IgG В ДІАГНОСТИЦІ АЛЕРГІЧНИХ СТАНІВ ТА КОНТРОЛІ АЛЕРГЕН-СПЕЦИФІЧНОЇ ІМУНОТЕРАПІЇ.

Огляд

Марушко Ю.В. <https://orcid.org/0000-0001-8066-9369>

Галушко Б.Л. <https://orcid.org/0000-0001-7899-5309>

Юр'єв С.Д. <https://orcid.org/0000-0003-4323-7967>

Гищак Т.В. <https://orcid.org/0000-0002-7920-7914>

Московенко О.Д. <https://orcid.org/0000-0002-9582-9027>

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна

iurii.marushko@gmail.com

Актуальність. В останні роки відмічається значне зростання кількості алергічних захворювань серед населення. У пацієнтів з алергічними станами за наявності показань лікарі-алергологи все частіше призначають алерген-специфічну імунотерапію. Це обумовлює потребу в пошуку нових точних інструментів та маркерів для прогнозування і оцінки її ефективності. На даний момент методи контролю ефективності алерген-специфічної імунотерапії більшою мірою базуються на оцінці клінічного стану пацієнтів за допомогою анкетувань та проведенні провокативних проб. Перспективним в цьому напрямку є вивчення ролі IgG4 в розвитку толерантності до алергенів та механізмів, за допомогою яких ця захисна функція реалізується. Окремо, важливе значення мають патологічні реакції на харчові продукти, які можуть бути опосередковані не лише IgE, а і зв'язаними з IgG циркулюючими імунними комплексами. Тому актуальним є вивчення ролі IgG у розвитку харчової непереносимості та можливість застосування елімінаційної дієти, що базується на визначенні специфічних IgG до харчових продуктів у таких пацієнтів.

Ціль: узагальнити літературні дані та результати власних досліджень антитіл IgG в діагностиці алергічних станів та контролі алерген-специфічної імунотерапії.

Методи. Пошук в міжнародних наукометричних базах PubMed, Scopus та ін. за ключовими словами. Глибина пошуку – 10 років (2011-2021 рр.). Визначення IgG проводилось тестом FOX (Food Explorer Macro Array Diagnostics GmbH, Австрія), методом імуноферментного аналізу (ELISA – enzyme linked immunosorbent assay).

Результати. В результаті огляду літературних даних були виявлені дослідження, які встановили наявність зв'язку між наростаннями рівнів IgG4 та зниженням проявів алергії у пацієнтів, що отримують алерген-специфічну терапію. Також значна кількість досліджень відводить важливу роль IgG у розвитку харчової непереносимості, при якій високу ефективність має елімінаційна дієта, заснована на виключенні продуктів, до яких виявляються специфічні IgG.

Висновки. IgG є антитілом з унікальними біологічними властивостями, яке відіграє важливу роль у механізмах виникнення і перебігу ряду захворювань, у тому числі пов'язаних з алергією. Внаслідок цього IgG мають великий діагностичний потенціал. Існуюча проблема нестачі об'єктивних методів діагностики, які б дозволили оцінити ефективність алерген-специфічної імунотерапії на ранніх етапах і прогнозувати стан пацієнта в майбутньому, могла б бути вирішена впровадженням визначення рівнів IgG4 в широку клінічну практику. Також важливим є визначення специфічних IgG до харчових продуктів у пацієнтів з харчовою непереносимістю, вміст яких ми визначали за допомогою тесту FOX. В ході різноманітних досліджень встановлено ефективність дієти, яка базується на елімінації з раціону харчування продуктів, до яких були виявлені специфічні IgG. В порівнянні з неконтрольованим прийомом симптоматичних препаратів і різними необґрунтованими обмеженнями в харчуванні, така дієта має значні терапевтичні і економічні переваги.

Ключові слова: імуноглобуліни класу G, підкласи IgG, діагностика алергії, харчова непереносимість, елімінаційна дієта, алерген-специфічна імунотерапія, толерантність до алергії.

Актуальність. Імуноглобуліни класу G (IgG) на сьогодні є одними з найбільш вивчених із п'яти ізотипів імуноглобулінів. Вміст IgG у сироватці крові людини становить близько 10-20% відносно інших білків плазми. За своєю будовою IgG є глікопротеїдом, що складається на 80-95% з білків і на 5-20% з вуглеводів [1].

IgG є важливою складовою гуморального імунітету, який бере участь у контролі над інфекціями. З'єднання IgG з патогеном активує фагоцитоз. IgG здатний до класичного шляху активації системи комплементу, що призводить до утворення білків, які також можуть розщеплювати патоген. Окремі підкласи IgG беруть участь в реакціях гіперчутливості I, II і III типів [2]. Однією з важливих особливостей IgG є можливість запобігання анафілактичним реакціям, які опосередковані IgE. Цей механізм реалізується в тому випадку,

коли IgG взаємодіють з антигенами раніше, ніж це роблять IgE, і виступають в ролі блокуючих антитіл [3].

Ціль: узагальнити літературні дані та результати власних досліджень антитіл IgG в діагностиці алергічних станів та контролі алерген-специфічної імунотерапії.

МЕТОДИ

Пошук в міжнародних наукометричних базах PubMed, Scopus та ін. за ключовими словами. Глибина пошуку – 10 років (2011-2021 рр.).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Клас IgG складається із підкласів – IgG1, IgG2, IgG3 та IgG4, що мають певні відмінності у будові,

в результаті чого виконують різні ефекторні функції. Відмінності в структурі та функціях підкласів IgG узагальнено у таблиці 1.

Залежно від виду патології – інфекції, алергічні стани, аутоімунні процеси – виробляються різні підкласи IgG. При інфекційних захворюваннях продукуються переважно IgG1 і IgG3. Їх секреція індукується вірусами та бактеріями з білковою структурою, і, як наслідок, активується класичний шлях системи комплементу. Антитіла IgG2 слабо впливають на систему комплементу за класичним шляхом, але здатні викликати опсонізацію та знищення деяких мікроорганізмів, що мають ліпополісахаридну оболонку. IgG2 відіграють ключову роль у знешкодженні інкапсульованих бактерій, активуючи систему комплементу за альтернативним шляхом. Так як бактерії містять в своїй структурі різні антигенні детермінанти, це часто призводить до вироблення антитіл IgG всіх підкласів.

IgG3 відіграють значну роль в ефекторних функціях імунної системи і є важливими протизапальними антитілами. Вони відповідають за стримування надмірного запального процесу внаслідок дії інших класів антитіл. У пацієнтів з аутоімунними захворюваннями специфічні антитіла частіше всього представлені IgG1 та IgG3, але окремі системні захворювання сполучної тканини, такі як системний червоний вовчак, стимулюють вироблення IgG всіх підкласів.

При алергічних захворюваннях на ранніх етапах відмічається підвищення IgG1 разом з IgE. А IgG4 завичай синтезуються під час тривалого впливу антигенів при важких atopічних дерматитах. Вони також пов'язані з розвитком толерантності до алергенів. В цьому випадку IgG4 часто стають домінуючим підкласом серед решти IgG. Прикладом стимуляції синтезу IgG4 може слугувати проведення алерген-специфічної імунотерапії [2].

Визначення IgG використовується для діагностики алергічних захворювань імуннокомплексного типу – третього типу алергічних реакцій, за Джеллом і Кумбсом [4]. До імуннокомплексних захворювань належать: харчова непереносимість, сироваткова хвороба, екзогенні алергічні альвеоліти, медикаментозні алергії, аутоалергічні захворювання сполучної тканини, місцеві реакції за типом феномена Артюса. Реалізація даних захворювань відбувається за рахунок антитіл IgG, які утворюють імунні комплекси з розчиненими антигенами, здатними відкладатись при недостатній кількості лізуючого їх комплементу в стінках судин, кишківнику тощо.

Харчова алергія – стан підвищеної чутливості організму до харчових продуктів. В літературі прийнято називати харчовою алергією стани, опосередковані IgE.

Ряд авторів називають опосередковані IgG алергічні реакції III типу на харчові продукти харчовою непереносимістю [3, 5]. Вважається, що поширеність харчової непереносимості становить 5-20% в різних популяціях [6]. Однак, через брак діагностичних засобів для проведення скринінгових досліджень, справжня поширеність харчової непереносимості, обумовленої IgG, залишається невідомою. Вважається, що непереносимість харчових продуктів, опосередкованих IgG, викликана підвищеною проникністю кишківника. Це дозволяє окремим харчовим продуктам, оминаючи ентероцити, потрапляти до кровоносного русла та індукувати вироблення специфічних IgG антитіл у значній кількості.

Наявність в крові незначної кількості IgG до харчових продуктів є нормальною реакцією організму на харчові антигени. Після кожного прийому їжі в сироватці крові циркулюють як антитіла, так і зв'язані зі специфічними IgG комплекси харчових антигенів. За нормальних умов та невеликої кількості ці комплекси швидко виводяться з організму, не викликаючи пато-

Таблиця 1

Характеристика підкласів IgG, за Gestur Vidarson et al. 2014 [2]

Властивості	Підкласи IgG			
	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4
Молекулярна маса (кД)	146	146	170	146
Кількість амінокислот	15	12	62	12
Кількість дисульфідних зв'язків	2	4	11	2
Середній рівень у сироватці дорослих людей, г/л	6.98	3.8	0.51	0.56
Відносна кількість, %	60	32	4	4
Період напів-виведення (дні)	21	21	7/21	21
Можливість проходження через плаценту	++++	++	+/++++	+++
Відповідь антитіл на:				
Білки	++	+/-	++	++
Вуглеводи	+	+++	+/-	+/-
Алергени	+	-	-	++

логічних реакцій. У випадках надмірного проникнення харчового антигену або значному виробленні специфічних антитіл IgG відбувається відкладення імунних комплексів з розвитком патологічних змін у стінці кишківника та кровоносних судинах. В таких випадках внаслідок надмірного вироблення специфічних імуноглобулінів IgG на харчові продукти відбувається зниження вироблення протизапальних цитокінів, таких як IL-10, що і обумовлює довготривалі хронічні запальні процеси переважно в кишківнику та шкірі.

Існують певні проблеми в діагностиці харчової непереносимості. Слід враховувати, що синтез специфічних IgG і досягнення ними значних рівнів відбувається протягом декількох місяців. Якщо при цьому обстеження обмежується визначенням лише специфічних IgE, які частіше знаходяться в межах норми, то пацієнти можуть залишатися без вірно встановленого діагнозу, продовжуючи страждати від різноманітних неспецифічних симптомів.

Непереносимість до харчових продуктів, що обумовлена IgG, проявляється широким спектром симптомів, а також розвитком ряду захворювань.

В літературі описується зв'язок між харчовою непереносимістю, обумовленою IgG, та головними болями при мігрени [7]. Також встановлено, що виключення з раціону харчових продуктів, до яких були виявлені специфічні IgG, у пацієнтів з мігренозними головними болями впливає на клінічний перебіг захворювання [8]. У пацієнтів, що дотримувались такої елімінаційної дієти, кількість нападів головного болю зменшилась на 23 % за 4 тижні.

Існує ряд досліджень, що показують зв'язок між рівнями специфічних IgG і виразністю проявів синдрому подразненого кишківника (СПК) [9, 10]. Було виявлено, що на розвиток і прогресування СПК впливає ряд різних факторів, але спільним для більшості пацієнтів є покращення стану при зміні раціону харчування з урахуванням результатів обстеження на вміст специфічних IgG. Зокрема в роботі Hong Guo et al. наводяться дані про наявність специфічних IgG до певних харчових продуктів у 50,7 % пацієнтів з СПК (основна група), порівняно з 15,4 % пацієнтів в групі контролю. Елімінаційна дієта, що була заснована на результатах виявлення специфічних IgG, була призначена 35 пацієнтам із СПК протягом 12 тижнів. За результатами спостережень у пацієнтів основної групи виявили значне поліпшення клінічних симптомів СПК. На думку авторів, такий підхід мав значні терапевтичні і економічні переваги перед неконтрольованим прийомом симптоматичних препаратів і різноманітними необґрунтованими дієтами.

Відмічено, що більшість пацієнтів з виразковим колітом (ВК) отримують переважно лікарські препарати, проте важливим є і підбір правильної дієти [11]. В результаті цього дослідження було встановлено переваги саме елімінаційної дієти на основі визначення

рівнів специфічних IgG до харчових продуктів. У 71,3 % пацієнтів, що дотримувались вказаної дієти, зникли позакишкові прояви захворювання, зменшилася виразність кишкових проявів та покращилася якість життя.

Існує думка про певну роль харчової непереносимості у розвитку і перебігу депресивного синдрому у підлітків [12]. Так, більше 80 % пацієнтів з депресивними розладами скаржились на тривалу харчову непереносимість, що лабораторно підтверджувалось підвищеним в сироватці крові рівнем гістаміну та кількістю специфічних IgG.

На сьогодні є ряд робіт [13], що показують частоту харчової непереносимості до ряду продуктів. У дослідженні у пацієнтів з кишковими розладами найчастіше відмічались специфічні IgG до яйця, пшениці, жита, молоко та бананів [14]. Рідше всього специфічні імуноглобуліни G виявлялись до яблук, моркви, картоплі, томатів, а також до курятини, свинини та яловичини.

За даними Shakoov Z. (рис. 1), найчастіше IgG-опосередкована харчова непереносимість виявлялася до горіхів, гороху, кукурудзи, пшениці, глютену, яйця та молока [15].

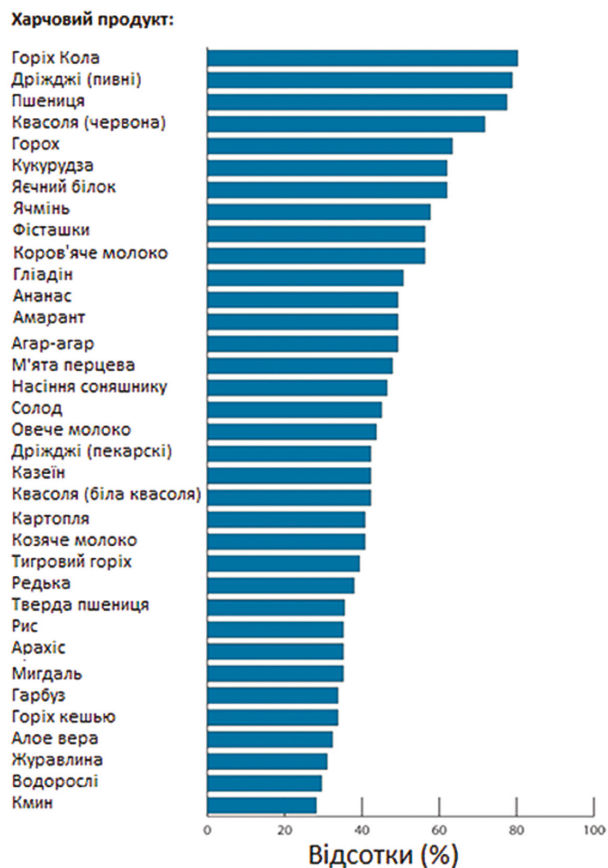


Рис. 1. Розподіл специфічних IgG до харчових продуктів у пацієнтів із симптомами алергії, за даними Shakoov Z. та співавторів [15]

Нами був проведений аналіз рівнів специфічних IgG в сироватці крові у 378 пацієнтів зі скаргами на

тривалі порушення травлення, диспепсичні розлади, висипання на шкірі, що поєднувалися з відсутністю ефекту від традиційної протиалергічної терапії. Визначення специфічних IgG проводилось методом ELISA (enzyme linked immunosorbent assay) – це ферментний імуносорбентний аналіз FOX (Food Xplorer). Найчастіше нами визначались підвищені рівні специфічних IgG до наступних продуктів: яєчний білок – 319 (84,4 %) пацієнтів, жовток – 310 (82 %) пацієнтів, ківі – 249 (65,9 %) пацієнтів, м'який сир – 233 (61,6 %) пацієнта, моцарела – 229 (60,6 %) пацієнтів, молоко вівці – 225 (59,5 %) пацієнтів, глютен – 224 (59,3 %) пацієнта, часник – 223 (59 %) пацієнта, камамбер – 216 (57 %) пацієнтів, гауда – 215 (56,9 %) пацієнтів, гірчиця – 209 (55,3 %) пацієнтів, коров'яче молоко – 213 (56,4 %) пацієнтів, пшениця – 192 (50,8 %) пацієнта, томати – 191 пацієнт (50,5 %), ікра – 189 (50 %) пацієнтів (рис. 2). Рідше всього зустрічались підвищені специфічні IgG до груші, сливи, м'яти, апельсину, яблука, тунця, чаю, цибулі. Не зустрічались підвищення специфічних IgG до кави, винограду, грейпфрутів, кокосу, артишоку, алое, агар-агару.

Враховуючи той факт, що IgG4 синтезуються під час тривалого впливу антигенів, його визначення дозволяє контролювати ефективність алерген-специфічної імунотерапії (АСІТ) [16]. При АСІТ відбувається регуляція рівнів IgE та IgG4, зменшення активності опасистих клітин та базофілів, зменшення кількості еозинофілів в тканинах, генерація регуляторних Т і В-клітин замість ефекторних. При цьому важливим компонентом є ІL-10-секретуючі клітини, які сприяють пригніченню ефекторних Т-клітин і селективній продукції IgG4. Тобто продукція IgG4 займає одне з ключових місць у розвитку толерантності до алергенів, блокуючи зв'язування IgE з алергенами.

Під час проведення АСІТ у пацієнтів відбувається зниження реакції на шкірні проби, що корелює з рівнями специфічних IgE та IgG. Як показано на рисунку 3, на ранньому етапі (до 6 місяця лікування) відбувається наростання титрів специфічних IgE, після чого розпочинається зворотній процес. Специфічні IgG4 в незначній кількості починають продукуватись вже на ранньому етапі АСІТ, досягаючи максимальних показників через 3-5 років. Разом зі змінами в рівнях IgE/IgG4 відбувається зменшення продукції опасистих клітин та еозинофілів із пригніченням вивільнення їх медіаторів. Це супроводжується зниженням реактивності шкірних проб.

Після проведення АСІТ рівень IgG4 у сироватці може підвищитися в 10-100 разів, при цьому поява IgG4 збігається з розвитком толерантності [16]. Механізм розвитку толерантності до алергенів обумовлений особливостями IgG4, а саме високою спорідненістю до алергенів; нездатність активувати алергічний процес при зв'язуванні з алергеном; високою спорідненістю до інгібуючого рецептору FcγRIIb, розміщеного на ефекторних клітинах і антигенпрезентуючих клітинах; інгібування IgE-опосередкованої презентації алергену шляхом прямої конкуренції. Разом ці особливості призводять до зниження вироблення IgE, внаслідок чого протидіють алергічному запаленню та підтримують специфічну імунну толерантність до алергенів.

На даний момент більшість досліджень, пов'язаних з IgG4, ставлять за мету вивчити динаміку імунологічних показників у хворих на IgE-залежні захворювання, що отримують АСІТ. Це важливо для визначення ключових факторів, що дозволять прогнозувати та оцінювати ефективність АСІТ на ранніх етапах.

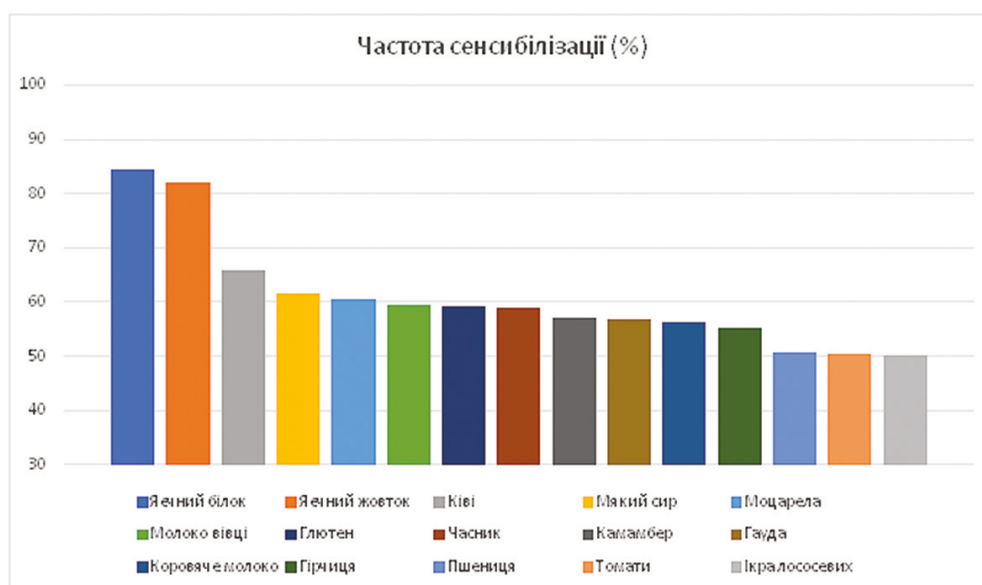


Рис. 2. Частота IgG-опосередкованої сенсibiлізації до харчових продуктів, за даними FOX діагностики

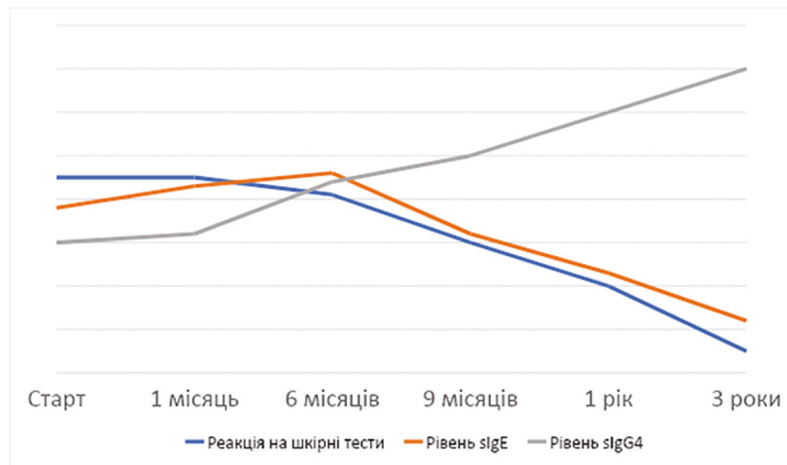


Рис. 3. Імунологічні зміни під час проведення АСІТ [16]

У крос-секційному дослідженні було встановлено тісний кореляційний зв'язок між рівнем IgG4 та виразністю клінічних проявів алергії у пацієнтів, що отримували АСІТ [17]. Для виявлення зв'язку вивчався матеріал із носових ходів та кров протягом сезону цвітіння трав у пацієнтів, що отримували АСІТ, та у двох контрольних групах. В одній з контрольних груп були пацієнти без ознак алергії, а в іншій – хворі з неконтрольованим сезонним алергічним ринітом (САР). Оцінка стану пацієнтів проводилась за допомогою спеціальних анкет та опитувальників RTSS (Rhinoconjunctivitis total symptom scores) та RQLQ (Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire). Результати показали, що рівні специфічних IgE у назальному секреті і крові до Phl p 1 та Phl p 5 були вищими у пацієнтів із САР, які не отримували лікування, порівняно з групою контролю ($p < 0,001$) та пацієнтами, які отримували АСІТ ($p < 0,001$). Рівень назального IgG4 був вищим у групі АСІТ порівняно з групою, що не отримувала лікування. Симптоми САР, що оцінювалися за допомогою анкет RTSS та RQLQ, були значно менш виражені в групі АСІТ порівняно з контрольними групами ($p = 0,009$) і знижувалися в міру наростання титрів IgG4.

Встановлений зв'язок між ефективністю сублінгвальної АСІТ та рівнями IgG4 у пацієнтів з алергічним ринітом, викликаним сенсibiliзацією до кліщів домашнього пилу. Рівні специфічних IgE та специфічних IgG4 вивчалися до початку лікування а також на 6, 12 та 18 місяці. Ефективність лікування оцінювалась за допомогою анкет, які фіксували зміни вираженості клінічних симптомів. Було встановлено, що сублінгвальна імунотерапія до *Dermatophagoides Farinae* є ефективною і значно підвищує експресію специфічних IgG4 у пацієнтів із алергічним ринітом. Паралельно з підвищенням рівню IgG4 покращувався стан пацієнтів, зменшувалася виразність клінічних симптомів та продовжувалася ремісія. Автори прогнозують, що найближчим часом оцінка специфічних IgG4 стане розповсюджен-

ним імунологічним методом для об'єктивної оцінки клінічної ефективності АСІТ.

Перспективним напрямком лікування алергічних захворювань, за неефективності АСІТ, є застосування моноклональних специфічних IgG антитіл. Встановлено, що одноразове застосування препарату моноклональних IgG, нейтралізуючих специфічні IgE до Fel d 1, призвело до зниження вираженості клінічних проявів алергії [18]. Відмічалось, що моноклональні антитіла до Fel d 1 пригнічують зв'язування комплексу алерген-IgE з В-клітинами, попереджуючи розвиток алергічних реакцій. Пацієнти, що отримували моноклональні антитіла, також мали значно меншу кількість цитокінів в сироватці крові і нижчі рівні маркерів запалення. Отримані результати підтверджують гіпотезу, що зміна співвідношення IgG/IgE відіграє значну роль у десенсибілізації пацієнтів.

Є дані, що високий рівень специфічних IgG4 у матерів пов'язаний із зниженням ризику розвитку алергії у їх дітей. Такі припущення були описані різними групами вчених протягом останніх кількох десятиліть.

Встановлено, що високі рівні IgG4 у плазмі матері, грудному молоці і пуповинній крові можуть захищати їх дітей від розвитку сенсibiliзації [19]. В дослідженні вивчалися біологічні матеріали жінок до та після пологів та зразки плазми у їх дітей через 6, 12 та 60 місяців після народження. На першому етапі дослідження у матерів досліджували наявність специфічних IgG до 164 алергенів. На другому етапі визначали наявність сенсibiliзації за рахунок визначення специфічних IgE до алергенів у дітей при досягненні ними 5-річного віку. Отримані в результаті дослідження дані свідчили, що у дітей, що народжені від матерів із підвищеним рівнем специфічних IgG у плазмі крові проти певного алергену, не відмічались IgE-опосередковані сенсibiliзації проти цього алергену у 5-річному віці. Ці дані вказують на перспективу розробки нових методів профілактики алергії, аналогічних існуючій на сьогодні профілактичній імунізації при резус конфлікті.

ВИСНОВКИ

IgG є антитілом з унікальними біологічними властивостями, яке відіграє важливу роль у механізмах виникнення і перебігу алергічних захворювань, внаслідок чого має великий діагностичний потенціал. Незважаючи на докази участі специфічних IgG у розвитку харчової непереносимості, молекулярні основи цього процесу залишаються до кінця не вивченими. Також існують певні питання з приводу реалізації захисного ефекту IgG4 при алергічних реакціях. Виходячи з цього, існує потреба в подальших дослідженнях для впровадження даних видів діагностики в широку клінічну практику.

REFERENCES

1. Herrod HG. IgG subclass deficiency. *Allergy Proc.* 1992 Nov-Dec;13(6):299-302. DOI: 10.2500/108854192778816889.
View at:
Publisher Site: <https://www.ingentaconnect.com/content/ocean/aap/1992/00000013/00000006/art00004;jsessionid=dwog2id9q5s8.x-ic-live-01>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1490621/>
2. Vidarsson G, Dekkers G, Rispens T. IgG subclasses and allotypes: from structure to effector functions. *Front Immunol.* 2014 Oct 20;5:520. DOI: 10.3389/fimmu.2014.00520.
View at:
Publisher Site: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2014.00520/full>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25368619/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4202688/>
3. Pointner LN, Ferreira F, Aglas L. B Cell Functions in the Development of Type I Allergy and Induction of Immune Tolerance. *Handb Exp Pharmacol.* 2022;268:249-264. DOI: 10.1007/164_2021_479.
View at:
Publisher Site: https://link.springer.com/chapter/10.1007%2F164_2021_479
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34196808/>
4. Dispenza MC. Classification of hypersensitivity reactions. *Allergy Asthma Proc.* 2019 Nov 1;40(6):470-473. DOI: 10.2500/aap.2019.40.4274.
View at:
Publisher Site: <https://www.ingentaconnect.com/content/ocean/aap/2019/00000040/00000006/art00029>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31690397/>
5. Kanagaratham C, Ansari YS, Lewis OL, Oettgen HC. IgE and IgG Antibodies as Regulators of Mast Cell and Basophil Functions in Food Allergy. *Front Immunol.* 2020;11:603050. DOI:10.3389/fimmu.2020.603050.
View at:
Publisher Site: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2020.603050/full>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33362785/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7759531/>
6. Lomer M. C. E. Review article: the aetiology, diagnosis, mechanisms and clinical evidence for food intolerance. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics.* 2015 Feb; 41(3):262-275. DOI: 10.1111/apt.13041
View at:
Publisher Site: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/apt.13041>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25471897/>
7. Geiselman JF. The Clinical Use of IgG Food Sensitivity Testing with Migraine Headache Patients: a Literature Review. *Curr Pain Headache Rep.* 2019 Aug 27;23(11):79. DOI: 10.1007/s11916-019-0819-4.
View at:
Publisher Site: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs11916-019-0819-4>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31456119/>
8. Mitchell N, Hewitt CE, Jayakody S, Islam M, Adamson J, Watt I, Torgerson DJ. Randomised controlled trial of food elimination diet based on IgG antibodies for the prevention of migraine like headaches. *Nutr J.* 2011;10:85. <https://doi.org/10.1186/1475-2891-10-85>. DOI: 10.1186/1475-2891-10-85
View at:
Publisher Site: <https://nutritionj.biomedcentral.com/articles/10.1186/1475-2891-10-85>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21835022/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3199755/>
9. Zar S, Mincher L, Benson MJ, Kumar D. Food-specific IgG4 antibody-guided exclusion diet improves symptoms and rectal compliance in irritable bowel syndrome. *Scand J Gastroenterol.* 2005 Jul;40(7):800-7. DOI: 10.1080/00365520510015593.
View at:
Publisher Site: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/00365520510015593?journalCode=i-gas20>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16109655/>
10. Guo H, Jiang T, Wang J, Chang Y, Guo H, Zhang W. The value of eliminating foods according to food-specific immunoglobulin G antibodies in irritable bowel syndrome with diarrhoea. *J Int Med Res.* 2012;40(1):204-10. DOI: 10.1177/147323001204000121.
View at:
Publisher Site: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/147323001204000121>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22429360/>
11. Jian L, Anqi H, Gang L, Litian W, Yanyan X, Mengdi W, Tong L. Food Exclusion Based on IgG Antibodies Alleviates Symptoms in Ulcerative Colitis: A Prospective Study. *Inflammatory Bowel Diseases.* 2018;24(9):1918-1925. DOI: 10.1093/ibd/izy110.
View at:
Publisher Site: <https://academic.oup.com/ibdjournal/article/24/9/1918/4996921>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29788288/>
12. Tao R, Fu Z, Xiao L. Chronic Food Antigen-specific IgG-mediated Hypersensitivity Reaction as A Risk Factor for Adolescent Depressive Disorder. *Genomics*

- Proteomics Bioinformatics*. 2019 Apr;17(2):183-189. DOI: 10.1016/j.gpb.2019.05.002.
View at:
Publisher Site: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1672022919300968?via%3Dihub>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31233833/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6620418/>
13. Zeng Q, Dong SY, Wu LX, Li H, Sun ZJ, Li JB, Jiang H-X, Chen Z-H, Wang Q-B, Chen W-W. Variable food-specific IgG antibody levels in healthy and symptomatic Chinese adults. *PLoS One*. 2013;8(1):e53612. DOI: 10.1371/journal.pone.0053612
View at:
Publisher Site: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0053612>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23301096/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3536737/>
14. Priedite V, Nikiforenko J, Kurjanov N, Kroica J. Antigen Specific IgG4 in Patients with Gastrointestinal Complaints. *Brit J Med & Med Res*. 2014;4(1):194-201. DOI: 10.9734/BJMMR/2014/5696
View at:
Publisher Site: <https://www.journaljammmr.com/index.php/JAMMMR/article/view/15562>
15. Shakoob Z, Faifi A, Amro B, Tawil LN, Ohaly RY. Prevalence of IgG-mediated food intolerance among patients with allergic symptoms. *Ann Saudi Med*. 2016 Nov-Dec;36(6):386-390. DOI: 10.5144/0256-4947.2016.386.
View at:
Publisher Site: <https://www.annsaudimed.net/doi/10.5144/0256-4947.2016.386>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27920409/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6074204/>
16. Akdis M, Akdis CA. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy: multiple suppressor factors at work in immune tolerance to allergens. *J Allergy Clin Immunol*. 2014 Mar;133(3):621-31. DOI: 10.1016/j.jaci.2013.12.1088.
View at:
Publisher Site: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0091674914001067?via%3Dihub>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24581429/>
17. Shamji MH, Kappen J, Abubakar-Waziri H, Zhang J, Steveling E, Watchman S, Kouser L, Eifan A, Switzer A, Varricchi G, Marone G, Couto-Francisco NC, Calderon M, Durham SR. Nasal allergen-neutralizing IgG4 antibodies block IgE-mediated responses: Novel biomarker of subcutaneous grass pollen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2019 Mar;143(3):1067-1076. DOI: 10.1016/j.jaci.2018.09.039.
View at:
Publisher Site: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0091674918315951>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30445057/>
PubMed Central:
18. Shamji MH, Singh I, Layhadi JA, Ito C, Karamani A, Kouser L, Sharif H, Tang J, Handijiev S, Parkin RV, Durham SR, Kostic A, Orengo JM, DeVeaux M, Kamal M, Stahl N, Yancopoulos GD, Wang CQ, Radin AR. Passive Prophylactic Administration with a Single Dose of Anti-Fel d 1 Monoclonal Antibodies REGN1908-1909 in Cat Allergen-induced Allergic Rhinitis: A Randomized, Double-Blind, Placebo-controlled Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021 Jul 1;204(1):23-33. DOI: 10.1164/rccm.202011-4107OC.
View at:
Publisher Site: <https://www.atsjournals.org/doi/10.1164/rccm.202011-4107OC>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33651675/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8437124/>
19. Lupinek C, Hochwallner H, Johansson C, Mie A, Rigler E, Scheynius A, Alm J, Valenta R. Maternal allergen-specific IgG might protect the child against allergic sensitization. *J Allergy Clin Immunol*. 2019 Aug;144(2):536-548. DOI: 10.1016/j.jaci.2018.11.051.
View at:
Publisher Site: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S009167491930106X>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30685457/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6689269/>

Article history:
Received: 01.12.2021
Revision requested: 10.12.2021
Revision received: 20.12.2021
Accepted: 23.12.2021
Published: 30.12.2021

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ АНТИТЕЛ IgG В ДИАГНОСТИКЕ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ И КОНТРОЛЕ АЛЛЕРГЕН-СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ИММУНОТЕРАПИИ. Обзор

Марушко Ю.В., Галушко Б.Л., Юрьев С.Д., Гищак Т.В., Московенко Е.Д.

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев, Украина

iurii.marushko@gmail.com

Актуальность. В последние годы отмечается значительный рост аллергических заболеваний среди населения. У пациентов с аллергическими состояниями при наличии показаний врачи-аллергологи все чаще назначают аллерген-специфическую иммунотерапию. Это обуславливает необходимость поиска новых точных инструментов и маркеров для прогнозирования и оценки

ее эффективности. На данный момент методы контроля эффективности аллерген-специфической иммунотерапии в большей степени базируются на оценке клинического состояния пациентов с помощью анкетирования и проведении провокативных проб. Перспективным в этом направлении является изучение роли IgG4 в развитии толерантности к аллергенам и механизмов, с помощью которых эта защитная функция реализуется. Отдельно, важное значение имеют патологические реакции на пищевые продукты, которые могут быть опосредованы не только IgE, но и связанными с IgG циркулирующими иммунными комплексами. Поэтому актуально изучение роли IgG в развитии пищевой непереносимости и возможность применения элиминационной диеты, базирующейся на определении специфических IgG к пищевым продуктам у таких пациентов.

Цель: обобщить литературные данные и результаты собственных исследований антител IgG в диагностике аллергических состояний и контроле аллерген-специфической иммунотерапии.

Методы. Поиск в международных наукометрических базах PubMed, Scopus и т.д. по ключевым словам. Глубина поиска – 10 лет (2011-2021 гг.). Определение IgG проводилось тестом FOX (Food Xplorer Macro Array Diagnostics GmbH, Австрия), методом иммуноферментного анализа (ELISA – enzyme linked immunosorbent assay).

Результаты. В результате обзора литературных данных были выявлены исследования, установившие наличие связи между нарастаниями уровней IgG4 и снижением проявлений аллергии у пациентов, получающих аллерген-специфическую терапию. Также значительное количество исследований отводит важную роль IgG в развитии пищевой непереносимости, при которой высокую эффективность имеет элиминационная диета, основанная на исключении продуктов, к которым выявляются специфические IgG.

Выводы. IgG является антителом с уникальными биологическими свойствами, играющим важную роль в механизмах возникновения и течения ряда заболеваний, в том числе связанных с аллергией. В результате этого IgG имеют большой диагностический потенциал. Существующая проблема нехватки объективных методов диагностики, которые позволили бы оценить эффективность аллерген-специфической иммунотерапии на ранних этапах и прогнозировать состояние пациента в будущем, могла бы быть решена внедрением определения уровней IgG4 в широкую клиническую практику. Также важным является определение специфических IgG к пищевым продуктам у пациентов с пищевой непереносимостью, содержание которых мы определяли с помощью теста FOX. В ходе различных исследований установлена эффективность диеты, которая базируется на элиминации из рациона питания продуктов, к которым были обнаружены специфические IgG. По сравнению с неконтролируемым приемом симптоматических препаратов и различными необоснованными ограничениями в питании такая диета имеет значительные терапевтические и экономические преимущества.

Ключевые слова: иммуноглобулины класса G, подклассы IgG, диагностика аллергии, пищевая непереносимость, элиминационная диета, аллерген-специфическая иммунотерапия, толерантность к аллергии.

CLINICAL SIGNIFICANCE OF IgG ANTIBODIES IN THE DIAGNOSIS OF ALLERGIC CONDITIONS AND CONTROL OF ALLERGEN-SPECIFIC IMMUNOTHERAPY. Review

Marushko I.V., Halushko B.L., Yuriev S.D., Hyshchak T.V., Moskovenko E.D.

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

iurii.marushko@gmail.com

Relevance. In recent years, there has been a significant increase in the number of allergic diseases among the population. In patients with allergic conditions in the presence of indications, allergists are increasingly prescribing allergen-specific immunotherapy. This necessitates the search for new accurate tools and markers for forecasting and evaluating its effectiveness. At present, methods of monitoring the effectiveness of allergen-specific immunotherapy are largely based on the assessment of the clinical condition of patients through questionnaires and provocative trials. Promising in this direction is the study of the role of IgG4 in the development of tolerance to allergens, and the mechanisms by which this protective function is realized. Particularly important are pathological reactions to food, which can be mediated not only by IgE, but also by IgG-associated circulating immune complexes. Therefore, it is important to study the role of IgG in the development of food intolerance and the possibility of using an elimination diet based on the identification of specific IgG to food in such patients.

Objective: to summarize the literature and the results of own studies of IgG antibodies in the diagnosis of allergic conditions and control of allergen-specific immunotherapy.

Methods. Search in international scientometric databases PubMed, Scopus, etc. by keywords. Search depth - 10 years (2011-2021). IgG determination was performed by FOX test (Food Xplorer Macro Array Diagnostics GmbH, Austria), enzyme linked immunosorbent assay (ELISA).

Results. A review of the literature revealed studies that found an association between increases in IgG4 levels and a decrease in allergy in patients receiving allergen-specific therapy. Also, a significant number of studies attribute the important role of IgG in the development of food intolerance, in which a high-efficiency elimination diet based on excluded products to which specific IgG is detected.

Conclusions. IgG is an antibody with unique biological properties, which plays an important role in the mechanisms of occurrence and course of a number of diseases, including those related to allergies. As a result, IgGs have great diagnostic potential. The existing problem of lack of objective diagnostic methods that would assess the effectiveness of allergen-specific immunotherapy in the early stages and predict the patient's condition in the future, could be solved by introducing the determination of IgG4 levels in general clinical practice. It is also important to determine food-specific IgG in patients with food intolerance, the content of which we determined using the FOX test. Various studies have established the effectiveness of a diet based on the elimination from the diet of foods to which specific IgG has been detected. Compared to the uncontrolled intake of symptomatic drugs and various unjustified dietary restrictions, this diet has significant therapeutic and economic benefits.

Key words: class G immunoglobulins, IgG subclasses, allergy diagnosis, food intolerance, elimination diet, allergen-specific immunotherapy, allergy tolerance.