Т.А. Евдокимова[1], Ф.И. Петровский[2], Л.М. Огородова[1], М.М. Федотова[1], О.С. Федорова[1]

[1] Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Российская Федерация
[2] Ханты-Мансийская государственная медицинская академия, Российская Федерация

Особенности клинических фенотипов пищевой аллергии при синдроме перекрестной реактивности

Contacts:
Yevdokimova Tatiana Anatolyevna, PhD, MD, postgraduate student of a Chair of Faculty Pediatrics with The Course of Children's Diseases of Therapeutic Faculty, State Budget Educational Institution of High Professional Education "Siberian State Medical University", Ministry of Health, Russian Federation
Address: 634050, Tomsk, Moscow Tract, 2, **Tel.:** (3822) 51-49-67, **e-mail:** et2005@yandex.ru
Article received: 22.02.2013, **Accepted for publication:** 25.04.2013

В последние годы особое внимание уделяют изучению такого иммуногенного феномена, как синдром перекрестной сенсибилизации. Доказано, что зачастую клинические проявления пищевой аллергии у пациентов не связаны с продуктом питания, а обусловлены сенсибилизацией к пыльце растений. Возможности современной диагностики позволяют не только определять тип сенсибилизации, но и идентифицировать «виновный» белок аллергена-триггера. В статье рассмотрены возможные клинические проявления пищевой аллергии, обусловленные перекрестными реакциями как между родственными, так и между таксономически не связанными аллергенами. Дан алгоритм прогнозирования степени тяжести клинических реакций, а также представлен перечень белков, участвующих в реакциях перекреста.
Ключевые слова: *пищевая аллергия, синдром перекрестной реактивности, пищевые аллергены, белки аллергенов.*

(Вопросы современной педиатрии. 2013; 12 (2): 6–11)

За последнее десятилетие были приложены существенные усилия для систематизации знаний о пищевых аллергенах. Это привело к созданию унифицированной базы данных [1], позволяющей идентифицировать и характеризовать каждый аллерген, а также согласовывающей их единую номенклатуру.

Пищевые аллергены принято подразделять на 2 группы: животные и растительные. Согласно современным данным, 65% растительных пищевых аллергенов принадлежат к 4 семействам из 27 идентифицированных, к ним относятся: проламины (2S-альбумин, липид-переносящие белки); купины — вицилин, легумин; профилины и белки защиты — PR-белки, гомологичные главному аллергену березы Bet v 1 [2]. Для пищевых аллергенов животного происхождения выделяют 11 белковых семейств, из которых наибольшее значение придают семействам тропомиозина, казеина и парвальбумина [3].

Молекулярные исследования доказали неоднородность структуры пищевых аллергенов и позволили составить их подробную антигенную характеристику. В зависимости от способности сохранять антигенные свойства при протеолизе и термической обработке выделяют 2 класса пищевых аллергенов. Класс I — белки, устойчивые к перевариванию и термической обработке. Сенсибилизация к ним развивается в желудочно-кишечном тракте, поэтому для них чаще всего характерны генерализованные клинические проявления. К данному классу относятся аллергены молока, яиц, рыбы, арахиса и растительных продуктов, содержащих липид-переносящие белки [4, 5].

Класс II пищевых аллергенов представлен термолабильными белками, типичными для фруктов и овощей, однако они могут встречаться и в продуктах животного происхождения. Сенсибилизация к ним формируется опосредованно, за счет предшествующей аллергизации пациента гомологичными растительными белками через респираторный тракт (Bet v 1-гомологичные белки, профилины). Клинические симптомы пищевой аллергии (ПА) выражаются местно, в виде орального аллергического синдрома (ОАС), и характерны для подростков и взрос-

T.A. Evdokimova[1], F.I. Petrovskii[2], L.M. Ogorodova[1], M.M. Fedotova[1], O.S. Fedorova[1]

[1] Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation
[2] Khanty-Mansiysk State Medical Academy, Russian Federation

Features of Clinical Phenotypes of Food Allergy Syndrome of Cross-reactivity

In recent years a great attention is paid to the study of such an immune phenomenon, as a syndrome of cross-reactivity. It is already proved that often the clinical manifestations of food allergy are not linked to the product of the power supply, but can be caused by pollen of plants. The possibilities of modern diagnostics allow us not only to determine the type of sensitization, but also identify the «guilty» protein allergen-trigger. This article discusses the possible clinical manifestations of food allergy, due to the cross-reactions as between related, and taxonomically not related allergens. The algorithm of forecasting of severity of clinical reactions, as well as a list of proteins, the most often involved in the reactions of intersection is given.
Key words: *food allergy, the syndrome of cross-reactivity, food allergens, protein allergens.*

(Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2013; 12 (2): 6–11)

лых. Появление клинических симптомов ПА при употреблении овощей и фруктов в этом случае будет зависеть от наличия у них гомологичных эпитопов, ответственных за перекрестную реакцию с аэроаллергенами [4, 5].

Синдром перекрестной реактивности (СПР) — это эволюционно сложившийся механизм защиты макроорганизма от инфекционного воздействия, негативным эффектом которого является развитие ряда аутоиммунных и аллергических болезней [6]. В мире отмечается повышенный интерес к изучению этого синдрома, поскольку установлено, что до 90% пациентов с ПА имеют пыльцевую косенсибилизацию [7, 8]. Для достоверного возникновения СПР достаточно 70% идентичности аминокислотной последовательности в белках аллергенов [6, 9]. Перекрестные реакции существуют не только между пыльцевыми аллергенами, но и между пыльцой и плодами, листьями, стеблями растений — как внутри одного вида, так и среди растений разных видов. Именно поэтому у больных поллинозом симптомы заболевания могут проявляться в любое время года вследствие употребления в пищу орехов, меда или яблок [10–12]. Среди пищевых аллергенов животного происхождения также возможно развитие перекрестных реакций (табл. 1) [8].

РАЗНООБРАЗИЕ КЛИНИЧЕСКИХ ФЕНОТИПОВ ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИИ ПРИ СИНДРОМЕ ПЕРЕКРЕСТНОЙ РЕАКТИВНОСТИ

В настоящее время расшифровано строение белковых компонентов пищевых аллергенов, составлены 3D-модели, описаны их функциональные характеристики [1, 13], но абсолютного понимания механизма сочетанного воздействия аллергенов на организм пока не сформировалось. В доступной литературе имеются единичные публикации о прогнозировании степени тяжести клинических проявлений при ПА (табл. 2) [8].

В многочисленных эпидемиологических исследованиях доказано, что на выраженность клинических проявлений при ПА влияет ряд факторов, таких как особенности иммунного ответа организма, основные характеристики аллергена (растворимость, устойчивость к перевариванию), его концентрация, путь сенсибилизации (респираторный или желудочно-кишечный тракт) и наличие факторов, усиливающих аллергенные свойства белка (физическая нагрузка, этанол) [8, 14]. Большую роль могут сыграть диетические традиции населения, способы приготовления пищи и географический регион проживания изучаемой популяции [15, 16].

Овощи

Морковь

Международным союзом иммунологических сообществ (МСИС) определены следующие аллергены моркови:

- Dau c 1 — Bet v 1 гомологичный протеин, PR-10;
- Dau c 4 — профилин;
- Dau c 5 — гомолог изофлавоновой редуктазы [1, 13].

Главный аллерген моркови — Dau c 1 — перекрестно реагирует с главным аллергеном березы Bet v 1, что связанно с наличием у них гомологичных конформационных эпитопов. У косенсибилизированных пациентов СПР развивается при употреблении яблок, косточковых плодов, сельдерея, орехов, сои и на пыльцу полыни [17]. Профилин моркови Dau c 4 имеет гомологичное строение с белком березы Bet v 2, что также приводит к развитию перекрестных реакций. Установлены реакции перекреста между Dau c 4 и профилинами сельдерея (Api g 4), огурца и арбуза [18]. Протеин Dau c 5 описан в 2012 г., и в настоящее время его свойства активно изучаются.

Характерным клиническим проявлением ПА при употреблении моркови является ОАС. Также описано развитие приступов астмы, отека Квинке, дисфагии, осиплости голоса, риноконъюнктивита, крапивницы и контактного дерматита у сенсибилизированных лиц.

Картофель

Это один из самых часто употребляемых овощей, который одним из первых вводится в рацион детей в возрасте 5–6 мес. Выделено 4 аллергена картофеля:

- Sola t 1 — пататин;
- Sola t 2 — ингибитор катепсина D;
- Sola t 3 — ингибитор цистеиновых протеаз;
- Sola t 4 — ингибитор сериновой протеазы 7 [1, 13].

Главный аллерген картофеля — Sola t 1 — относится к I классу пищевых аллергенов и является основным белком, приводящим к развитию СПР между представителями семейства пасленовых. Доказана гомологичность пататина картофеля и аллергена латекса Hev b 7 [19]. Недавно проведенные исследования свидетельствуют, что ПА у детей на термически обработанный картофель может протекать в виде тяжелых аллергических реакций вплоть до анафилаксии и является фактором риска для раннего развития пыльцевой аллергии [20].

Пищевая аллергия на сырой картофель в виде ОАС описана у взрослых и обусловлена содержащимся в нем профилином Sola t 8. Этот протеин еще не включен в перечень МСИС, но именно его считают ответственным за раз-

Таблица 1. Ожидаемые перекрестные реакции по данным эпидемиологических исследований [8]

Подтвержденная пищевая аллергия	Возможные реакции перекреста	Риск, %
Легумины (арахис)*	Горох, чечевица, бобы	5
Орехи деревьев (грецкий орех)	Бразильский орех, кешью, фундук	37
Рыба*	Другие рыбы (треска, лосось и др.)	50
Морепродукты (креветки)	Краб, лобстер	75
Ржаной, пшеничный хлеб*	Рис, ячмень	20
Коровье молоко*	Говядина Козье молоко Кобылье молоко	10 92 4
Пыльца (березы, амброзии)	Яблоко, персик	55
Персик*	Семейство розоцветных (яблоко, слива, черешня, груша)	55
Дыня*	Арбуз, банан, авокадо	92
Латекс*	Киви, банан, авокадо	35
Фрукты (киви, авокадо, банан)	Латексные перчатки	11

Примечание. * — результаты двойных слепых плацебоконтролируемых исследований.

Таблица 2. Прогнозирование степени тяжести клинических проявлений пищевой аллергии в зависимости от исходной сенсибилизации [8]

Семейства пищевых аллергенов	Выраженность клинических симптомов	Особенности клинической картины
Пищевые продукты растительного происхождения		
Легумины	Высокая — арахис; Вариабельная — другие представители семейства	Подтвержденная сенсибилизация более чем к 1 аллергену увеличивает риск развития пищевой аллергии ко всем представителям семейства
Орехи деревьев	Высокая	Высокий риск развития косенсибилизации ко всем представителям семейства. Вероятность синдрома перекрестной реактивности с пыльцевыми аллергенами
Зерновые	Вариабельная	Низкий риск развития синдрома перекрестной реактивности
Фрукты семейства *Rosaceae*	Вариабельная	Подтвержденная сенсибилизация более чем к 1 аллергену семейства розоцветных увеличивает риск развития пищевой аллергии ко всем его представителям. Внутри группы есть менее аллергенные (например, груша) и более аллергенные (например, персик) фрукты
Пищевая аллергия, обусловленная пыльцой	Низковариабельная	Низкий риск развития системных реакций. Однако при наличии в анамнезе тяжелых аллергических реакций более чем к 1 гомологичному пищевому аллергену риск развития анафилаксии возрастает
Дыня	Вариабельная	Высокий риск развития пищевой аллергии к другим представителям семейства
Пищевые продукты животного происхождения		
Креветки	Высокая	Высокий риск развития косенсибилизации для всех представителей семейства. Увеличивается риск развития сенсибилизация или проведение аллерген-специфической иммунотерапии с домашним клещом
Моллюски	Вариабельная	Не доказана возможность перекрестных реакций внутри группы. Возрастает риск развития сенсибилизации. Требуется аллерген-специфическая иммунотерапия с домашним клещом
Рыба	Высокая	Высокий риск развития сенсибилизации ко всем представителям семейства. Возможна изолированная сенсибилизация к определенным видам рыбы. Консервирование приводит к снижению аллергенности
Латекс	Вариабельная	При изолированной сенсибилизации — перекрестная реактивность с аллергенами киви, банана, каштана и авокадо; при сочетанной аллергии — к грибам, фруктам, овощам
Мясо	Вариабельная	Вероятность развития сенсибилизации к мясу различных видов птиц или мясу млекопитающих. Наличие сенсибилизации к мясу цыпленка без предшествующей аллергии на куриные яйца повышает риск развития синдрома перекрестной реактивности к мясу различных видов птиц
Молоко	Вариабельная	Развитие синдрома перекрестной реактивности между молоком млекопитающих за исключением верблюжьего и кобыльего молока

витие СПР с аллергенами баклажана, зеленого перца, томата, березы, яблони, груши и лесного ореха [1, 21].

Для ПА на картофель характерны клинические симптомы в виде контактного дерматита, риноконъюнктивита, бронхиальной астмы, диспепсии, а также острые аллергические состояния. Картофельный крахмал и мука обычно не содержат аллергенов [22].

Томат

Впервые белки аллергенов томата идентифицированы в 2010 г., и в настоящее время зарегистрировано 4 из них:

- Lyc e 1 — профилин, гомолог Ole e 1 (олива);
- Lyc e 2 — β-фруктофуранозидаза;
- Lyc e 3 — липид-переносящий белок;
- Lyc e 4 — паналлерген, PR-10 протеин [1, 13].

Lyc e 3 является мажорным аллергеном, наибольшая его концентрация обнаружена в кожице плода. Lyc e 3 обладает кислото- и термоустойчивостью, что обусловливает развитие тяжелых системных реакций у сенсибилизированных пациентов (класс I пищевых аллергенов) [23]. Показано, что аллергенность томатов зависит от степени их зрелости [24]. Протеин Lyc e 4 относится к группе паналлергенов, которая объединяет гомологичные Bet v 1 протеины. Данная группа характеризуется развитием СПР на аллергены фруктов, овощей и орехов у пациентов, первично сенсибилизированных к пыльце березы [5, 9]. Для клинических симптомов ПА с сенсибилизацией к Lyc e 4 характерен ОАС, реже регистрируют крапивницу, отек Квинке, ринит [23].

Фрукты и ягоды

Яблоко

Аллергенность плодов яблони зависит от сорта, степени зрелости и места хранения. На данный момент наиболее изучено 4 белковых компонента аллергена яблока:

- Mal d 1 — паналлерген, PR-10 протеин;
- Mal d 2 — гомолог тауматина;
- Mal d 3 — липид-переносящий белок, тип 1;
- Mal d 4 — профилин [1, 13].

Кожица яблока и других фруктов семейства розоцветных более аллергенна (Mal d 1), чем пульпа (Mal d 1 и Mal d 2). Однако белки, присутствующие в кожице, термолабильны, что объясняет возможность употребления печеных яблок сенсибилизированными к яблоку пациентами с поллинозом и перекрестной ПА. Показано, что протеины Mal d 1 и Mal d 3 содержатся в пыльце яблонь, что объясняет появление симптомов ПА у сенсибилизированных пациентов в период их цветения [25].

Развитие СПР возможно при сочетанной сенсибилизации к Mal d 1 и другим аллергенами из группы PR-10 протеинов (Bet v 1 березы, Dau c 1 моркови, Api g 1 сельдерея, Pru p 1 персика и т. д.). Профилин яблока гомологичен

профилинам сельдерея (Api g 4), березы (Bet v 2) и моркови (Dau c 4), для тауматиноподобного белка Mal d 2 подтверждена гомология с Pru p 2 персика.

Клинические реакции при употреблении яблока представлены ОАС, реже — симптомами отека Квинке, крапивницы, риноконъюнктивита, диспепсии, приступов астмы, крайне редко выражаются в виде анафилаксии.

Киви

Идентифицировано более 10 аллергенов киви от Act d 1 до Act d 11 [1], главными из которых признаны:

- Act d 1 — актинидин (ингибитор цистеиновых протеаз);
- Act d 2 — гомолог тауматина;
- Act d 5 — кивеллин;
- Act d 9 — профилин;
- Act d 11 — главный протеин латекса.

Содержание аллергенов увеличивается в процессе созревания киви и зависит от температуры хранения [26].

Результаты недавних исследований показали зависимость клинических фенотипов ПА на киви от активности протеолиза мажорных аллергенов в желудочно-кишечном тракте. Так, у пациентов с системными аллергическими реакциями преобладала сенсибилизация к Act d 1 (устойчив к перевариванию), тогда как у больных с ОАС обнаружено повышенное содержание специфических IgE к Act d 2 (разрушается при переваривании). Установлено, что повышение pH желудочного сока увеличивает риск развития системных реакций у больных, сенсибилизированных к киви [27]. Описано появление локальных аллергических симптомов у сенсибилизированного к киви пациента, развившихся после поцелуя [28]. ПА к данному фрукту представлена симптомами диспепсии, контактного дерматита, приступов астмы, отека Квинке и крапивницы.

Протеин Act c 11 — главный белок, ответственный за развитие «латекс-фрукт синдрома» у людей, косенсибилизированных к Hev b 8 латекса.

Персик

Для аллергена персика наиболее изучены свойства 3 белковых компонентов:

- Pru p 1 — паналлерген, PR-10 протеин;
- Pru p 3 — липид-переносящий белок, тип 1;
- Pru p 4 — профилин [1].

Белки Pru p 1 и Pru p 3 — главные аллергены персика. Содержание липид-переносящих белков в кожице персика приблизительно в 7 раз выше, чем в мякоти. Это объясняет уменьшение степени выраженности клинических симптомов у сенсибилизированных пациентов при употреблении очищенных фруктов. В литературе описаны выраженные аллергические реакции, развившиеся после употребления скрытого аллергена персика (скрытый — т. е. незаметный, нуждающийся в выявлении и верификации) [29]) в мороженом, при косвенном контакте через посуду и поцелуй. Доказано, что в высушенном состоянии персик сохраняет свои аллергенные свойства [30].

Бобовые

Арахис

Самый распространенный пищевой аллерген у детей и взрослых. В настоящее время изучено 13 белков арахиса [1], наибольшее клиническое значение из которых имеют:

- Ara h 1 — вицилин;
- Ara h 2 — 2S альбумин;
- Ara h 3/Ara h 4 — 11S глобулин — антитела к которым определяются в сыворотке крови более чем у 50% сенсибилизированных к арахису пациентов [31].

Арахис широко применяется в пищевой промышленности и относится к скрытым аллергенам. Доказано усиление аллергенных свойств арахиса при высокотемпературной термической обработке [32].

Клинические проявления ПА на арахис характеризуются широким многообразием симптомов, вплоть до анафилактических состояний. Чаще всего отмечается развитие ОАС, диспепсические расстройства, описаны случаи контактного дерматита и бронхиальной астмы.

Пищевая аллергия к арахису и орехам деревьев (грецкий орех, фундук, бразильский орех, пекан), как правило, начинается в раннем возрасте, и у 80% пациентов сохраняется в зрелом, вызывая тяжелые и фатальные аллергические реакции при употреблении даже минимальных доз причинного аллергена [5, 11].

Орехи

В ряде исследований показано, что большинство пациентов, сенсибилизированных к одному из представителей семейства орехов (фундук, кешью, пекан, фисташки, грецкий орех) имеют косенсибилизацию к пыльце растений и деревьев [12].

Фундук

Широко используется в пищевой промышленности и может быть скрытым аллергеном в кондитерских изделиях (например, нуга) или одним из ингредиентов во вторичных продуктах (конфеты, сладости). В базе МСИС [1] содержится информация о 9 белковых компонентах аллергена фундука, главными из которых считают:

- Cor a 1 — паналлерген, PR-10 протеин;
- Cor a 2 — профилин;
- Cor a 8 — липид-переносящий белок.

ПА к лесному ореху может развиться даже на очень низкие дозы данного аллергена. До 50% обследованных пациентов, сенсибилизированных к фундуку, демонстрируют клинические симптомы уже после употребления 6 мг аллергенного белка. Установлено, что при жарении фундука Cor a 1 утрачивает свои антигенные свойства [33].

Аллергическая реакция на фундук, как правило, представлена ОАС, реже — анафилаксией, обусловленной сенсибилизацией к белку Cor a 8 [34]. Возможна профессиональная сенсибилизация к фундуку у работников пищевой промышленности. В сыром орехе содержится высокая концентрация никеля, что может привести к развитию контактного дерматита при его обработке [33].

Пищевые аллергены животного происхождения

Пищевая аллергия на рыбу и моллюски наиболее типична для взрослых, однако и у детей раннего возраста описаны симптомы дерматита и астмы, развившиеся после вдыхания запаха и кулинарных паров рыбы [5, 8].

Рыба

Парвальбумин рыб относится к наиболее иммуногенным пищевым аллергенам. Распространенность ПА на различные виды рыб варьирует от 10 до 40% в популяции лиц с ПА, причем морская рыба более аллергенна, чем речная (см. табл. 1, 2) [8].

Среди аллергенов трески наиболее изучен протеин Gad c 1. Установлено, что сенсибилизация к данному белку предрасполагает к развитию системных реакций, при этом симптомы развиваются не только после употребления трески, но и при разделке рыбы [7, 9].

Клинически ПА характеризуется симптомами крапивницы, отека Квинке, респираторных симптомов и анафилактических реакций, которые регистрируют в течение первых 30 мин после употребления рыбы.

В основе развития СПР лежит 70% специфичность между парвальбумином трески, тунца (Thu a 1) и лосося (Sal s 1). Высокая гомология подтверждена также для Gad c 1 и аллергена карпа. Установлено, что большинство пациентов с ПА на рыбу сенсибилизированы только к определенным видам рыб (чаще к треске).

Морепродукты

Основной аллерген морепродуктов — тропомиозин беспозвоночных. Многочисленные исследования подтверждают риск развития перекрестных реакций внутри данной группы пищевых продуктов (см. табл. 1, 2) [5, 6, 8, 9].

Описаны анафилактические реакции при употреблении кальмаров (Tod p 1), креветок и лобстеров [35]. Чаще ПА на морепродукты представлена симптомами крапивницы, отека Квинке, диспепсическими и респираторными нарушениями. Гиперчувствительность к тропомиозину беспозвоночных установлена у работников пищевой промышленности, участвующих в обработке морепродуктов.

Коровье молоко

Коровье молоко содержит более 40 белков, большинство из которых относится к потенциальным аллергенам. Таким образом, для пациентов, чувствительных к коровьему молоку, характерна полисенсибилизация. В базе МСИС зарегистрировано 11 наиболее изученных аллергенов коровьего молока [1], из них мажорными являются:

- Bos d 4 — α-лактальбумин;
- Bos d 5 — β-лактоглобулин;
- Bos d 8 — казеин.

Наличие гомологичных белков в коровьем молоке и молоке других млекопитающих обусловливает возможность развития СПР. Так, для козьего молока такая вероятность составляет 92%, и чуть менее аллергенным признано молоко овец и буйволиц (см. табл. 1, 2) [8, 9].

У детей грудного возраста ПА при употреблении коровьего молока обычно проявляется диспепсическими нарушениями, кожными и респираторными симптомами. В ряде работ показано, что профессиональную аллергию к коровьему молоку в виде респираторных симптомов и риноконъюнктивита вызывают аллергены Bos d 6 и Bos d 4 [36].

У 10% сенсибилизированных к коровьему молоку лиц имеет место перекрестная сенсибилизация к говядине [9].

Куриное яйцо

У детей раннего возраста, страдающих ПА, в 65% случаев обнаруживают специфические IgE к куриному яйцу. Основные аллергены содержатся в яичном белке. Известно 6 аллергенных белков яйца [1, 13], из них наибольшее значение имеют:

- Gal d 1 — овомукоид;
- Gal d 2 — овальбумин;
- Gal d 3 — овотрансферрин;
- Gal d 4 — лизоцим;
- Gal d 5 — альбумин (желток).

Сенсибилизация к Gal d 1 клинически представлена признаками гастрита, при сенсибилизации к Gal d 5 характерны приступы бронхиальной астмы. Также описаны многочисленные реакции в виде крапивницы, контактного дерматита и единичные случаи анафилаксии при употреблении продуктов, содержащих куриный белок [4, 8, 9]. Термическая обработка приводит к усилению аллергенных свойств белков куриного яйца.

Сенсибилизация к Gal d 5 результирует в развитии синдрома «яйца–птица», когда у пациентов с ПА на яйца определяются специфические IgE к мясу цыпленка [9].

Возможны перекрестные реакции между куриным яйцом и яйцами индейки, утки, гуся и чайки [37].

РОЛЬ БЕЛКОВ-АЛЛЕРГЕНОВ В ФОРМИРОВАНИИ РАЗЛИЧНЫХ ФЕНОТИПОВ ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИИ

В многочисленных исследованиях, проведенных в последнее время, было продемонстрировано, что сенсибилизация к одному и тому же пищевому продукту у жителей разных стран не имеет идентичных клинических проявлений [38, 39]. Безусловно, в основе этого феномена лежит генетическая предрасположенность к развитию того или иного типа ответа на аллерген, однако нельзя игнорировать влияние социальных, экологических, культурных и экономических факторов [40, 41].

Так, ПА на овощи и фрукты семейства розоцветных в северной части Европы проявляется преимущественно по типу ОАС, в то время как для южной части Европы характерны системные аллергические реакции.

Этот феномен объясняется первично неоднородной сенсибилизацией к белковым компонентам причинно-значимых аллергенов: для пациентов в Северной Европе изначально характерна аллергия к белку пыльцы березы Bet v 1 (класс II пищевых аллергенов/термолабильные), и появление симптомов ОАС при употреблении в пищу плодов семейства розоцветных обусловлено развитием СПР. В южной части Европы, напротив, доминирует первичная сенсибилизация к липид-переносящим белкам розоцветных (класс I пищевых аллергенов/термостабильные, устойчивые к протеолизу), что указывает на распространение истинной ПА и клинически проявляется системными реакциями [42].

Еще одним фактором, влияющим на формирование фенотипов ПА, признаны диетические традиции, поскольку кулинарная обработка приводит к ослаблению или усилению аллергенных свойств белка. Так, для жителей США национальным предпочтением является употребление жареного арахиса, что приводит к развитию тяжелых анафилактических состояний, в то время как в Китае применяют вареный арахис, и симптомы ПА к нему носят преимущественно локальный характер [43].

Наличие предшествующей сенсибилизации к аллергенам трав и деревьев при употреблении гомологичных пищевых аллергенов также может приводить к различным клиническим симптомам. В ряде эпидемиологических исследований описано, что у больных с поллинозом и косенсибилизацией к фруктам семейства розоцветных зафиксирована более низкая распространенность тяжелых аллергических реакций по сравнению с пациентами с изолированным течением ПА [2].

Возраст пациента, в котором происходит контакт с потенциальным аллергеном, также позволяет прогнозировать клинические проявления на определенные пищевые продукты. Установлено, что в раннем возрасте преобладает сенсибилизация к белкам Ara h 2 и Ara h 6 арахиса, клинически представленная крапивницей, отеком Квинке, обострением атопического дерматита, реже — приступами бронхиальной астмы и расстройствами со стороны желудочно-кишечного тракта [44]. При этом для взрослых характерна сенсибилизация к Ara h 1 и Ara h 2, характеризующаяся частым развитием ургентных реакций [43].

Таким образом, дальнейшее изучение роли белковых компонентов аллергенов в формировании клинических фенотипов ПА при СПР является актуальным. Накопленная информация о возможных путях и особенностях сенсибилизации позволит разработать превентивные стратегии профилактики ПА. Новые данные о функциональных возможностях белков-аллергенов дадут возможность разработать алгоритмы диагностики и лечения ПА с позиции персонализированной медицины, обеспечат возможность назначения элиминационной диеты с минимальным ограничением продуктов питания.

REFERENCES

1. International Union of Immunological Societies Allergen Nomenclature Sub-Committee. URL: http://www.allergen.org
2. Breiteneder H., Ebner C. Molecular and biochemical classification of plant-derived food allergens. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2000; 106: 27–36.
3. Hoffmann-Sommergruber K., Mills E.N. Food allergen protein families and their structural characteristics and application in component-resolved diagnosis: new data from the EuroPrevall project. *Anal. Bioanal. Chem*. 2009; 395: 25–35.
4. Alessandri C., Zennaro D., Zaffiro A., Mari A. Molecular allergology approach to allergic diseases in the pediatric age. *Italian J. Pediatrics*. 2009; 35: 29–41.
5. Fedorova O.S., Ogorodova L.M. A Phenomenon of cross-reactivity in food allergy, results of modern studies. *Rossiiskii Allergologicheskii Zhurnal — Russian allergological journal.* 2009; 6: 5–10.
6. Bonds R.S., Midoro-Horiuti T., Goldblum R. A structural basis for food allergy: the role of cross-reactivity. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2008; 8: 82–86.
7. Luss L.V., Sidorovich O.I., Uspenskaya K.S. Food allergy and food intolerance: principles of diagnostics and therapy. *Lechashhij vrach — Practicing Doctor*. 2007; 4: 16–20.
8. Sicherer S.H. Clinical implications of cross-reactive food allergens. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2001; 108 (6): 881–889.
9. Ferreira F., Hawranek T., Gruber P., Wopfner N., Mari A. Allergic cross-reactivity: from gene to the clinic. *Allergy*. 2004; 59: 243–267.
10. Egger M., Mutschlechner S., Wopfner N., Gadermaier G., Briza P., Ferreira F. Pollen-food syndromes associated with weed pollinosis: an update from the molecular point of view. *Allergy*. 2006; 61: 461–476.
11. van Ree R. Clinical importance of cross-reactivity in food allergy. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunology*. 2004; 4 (3): 235–240.
12. Pampura A.N., Konyukova N.G. Characteristics and clinical significance of herbal allergens. *Rossiiskii Allergologicheskii Zhurnal — Russian allergologic journal.* 2008; 6: 33–41.
13. AllFam. Database of allergen families. URL: http://www.meduniwien.ac.at/allergens/allfam/
14. Morita E., Yamamura Y., Mihara S., Kameyoshi Y., Yamamoto S. Food dependent exercise-induced anaphylaxis: a report of two cases and determination of wheat-gamma-gliadin as the presumptive allergen. *Brit. J. Dermatol*. 2000; 143: 1059–1063.
15. Fedorova O.S., Ogorodova L.M., Solodovnikova O.V., Gonsorunova D.S. Food allergy in children: aspects of epidemiology and natural clinical course. *Pediatriya. Zhurnal imeni G.N. Speranskogo — Pediatrics*. 2009; 88 (2): 120–125.
16. Lack G. Epidemiologic risk for food allergy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2008; 121 (6): 1331–36.
17. Bohle B. The impact of pollen-related food allergens on pollen allergy. *Allergy*. 2007; 62 (1): 3–10.
18. Jordan-Wagner D.L., Whisman B.A., Goetz D.W. Cross-allergenicity among celery, cucumber, carrot and watermelon. *Ann. Allergy*. 1993; 71 (1): 70–79.
19. Beezhold D.H., Susssman G.L., Kostyal D.L., Chang N.S. Identification of 46 kD latex protein allergen in health care workers. *Clin. Exp. Immunol*. 1994; 98: 408–414.
20. De Swert L.F., Cadot P., Ceuppens J.L. Diagnosis and natural course of allergy to cooked potatoes in children. *Allergy*. 2007; 62 (7): 750–757.
21. van Ree R., Voitenko V., van Leeuwen W.A., Aalberse R.C. Profilin is a cross-reactive allergen in pollen and vegetable foods. *Int. Arch. Allergy Immunol*. 1992; 98 (2): 97–104.
22. Zuidmeer L., Goldhahn K., Rona R.J., Gislason D., Madsen C., Summers C., Sodergren E., Dahlstrom J., Lindner T., Sigurdardottir S.T., McBride D., Keil T. The prevalence of plant food allergens: a systematic review. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2008; 121 (5): 1210–1218.
23. Asero R., Mistrello G., Roncarolo D., de Vries S.C., Gautier M.F., Ciurana C.L., Verbeek E., Mohammadi T., Knul-Brettlova V., Akkerdaas J.H., Bulder I., Aalberse R.C., van Ree R. Lipid transfer protein: a panallergen in plant-derived foods that is highly resistant to pepsin digestion. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2000; 122 (1): 20–32.
24. Kondo Y., Urisu A., Tokuda R. Identification and characterization of the allergens in the tomato fruit by immunoblotting. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2001; 126 (4): 294–299.
25. Marzban G., Mansfeld A., Herndl A., Jager S., Stoyanova M.E., Hemmer W., Katinger H., Laimer M. Direct evidence for the presence of allergens in *Rosaceae* fruit tree pollen. *Aerobiologia*. 2006; 22 (3): 237–245.
26. Tuppo L., Giangrieco I., Palazzo P., Carratore V., Camardella L., Bernardi M.L., Scala E., Mari A., Ciardiello M.A. Conditions affecting the protein and allergen patterns of green and gold kiwi fruit extracts. 2nd Int. Symp. Mol. Allergol. *Rome, Italy*. 2007; 4: 22–24.
27. Bublin M., Radauer C., Knulst A., Wagner S., Scheiner O., Mackie A.R., Mills E.N., Breiteneder H. Effects of gastrointestinal digestion and heating on the allergenicity of the kiwi allergens Act d 1 (actidin) and Act d 2 (a thaumatin-like protein). *Mol. Nutr. Food Res.* 2008; 52 (10): 1130–1139.
28. Mancuso G., Berdondini R.M. Oral allergy syndrome from kiwi fruit after a lover's kiss. *Contact Dermatitis*. 2001; 45 (1): 41.
29. Luss L.V. , Repina T.Yu., Tuzulukova Ye.B. Allergens and latent allergens. What is the difference? *Rossiiskii Allergologicheskii Zhurnal — Russian allergological journal.* 2009; 6: 26–33.
30. Anibarro B., Seoane F.J., Mugica M.V. Involvement of hidden allergens in food allergic reactions. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* 2007; 17 (3): 168–172.
31. Faeste C.K., Namork E. Differentiated patterns of legume sensitisation in peanut-allergic patients. *Food Analytical Methods.* 2010; 3 (4): 357–362.
32. Maleki S.J., Chung S.Y., Champagne E.T., Raufman J.P. Allergic and biophysical properties of peanut proteins before and after roasting. *Food Allergy Tolerance*. 2001; 2 (3): 211–221.
33. Teuber S.S., Brown R.L., Haapanen L.A. Allergenicity of gourmet nut oils processed by different methods. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1997; 99 (4): 502–507.
34. Schocker F., Luttkopf D., Scheurer S., Petersen A., Cistero-Bahima A., Enrique E., San Miguel-Moncin M., Akkerdaas J., van Ree R., Vieths S., Becker W.M. Recombinant lipid transfer protein Cor a 8 from hazelnut: a new tool for in vitro diagnosis of potentially severe hazelnut allergy. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2004; 113 (1): 141–147.
35. Reese G., Ayuso R., Lehrer S.B. Tropomyosin: an invertebrate panallergen. *Int. Arch. Allergy Immunol*. 1999; 119 (4): 247–258.
36. Bernaola G., Echechipia S., Urrutia I., Fernandez E., Audicana M., Fernandez de Corres L. Occupational asthma and rhinoconjunctivitis from inhalation of dried cow's milk caused by sensitization to a-lactalbumin. *Allergy*. 1994; 49: 189–191.
37. Langeland T. A clinical and immunological study of allergy to hen's egg white. VI. Occurrence of proteins cross-reacting with allergens in hen's egg white as studied in egg white from turkey, duck, goose, seagull, and in hen egg yolk, and hen and chicken sera and flesh. *Allergy*. 1983; 38 (6): 399–412.
38. Wong G.W., Mahesh P.A., Ogorodova L., Leung T.F., Fedorova O., Holla A.D., Fernandez-Rivas M., Clare Mills E.N., Kummeling I., van Ree R., Yazdanbakhsh M., Burney P. The EuroPrevall-INCO surveys on the prevalence of food allergies in children from China, India and Russia: the study methodology. *Allergy*. 2010; 65 (3): 385–390.
39. Gupta R.S., Springston E.E., Smith B., Warrier M.R., Pongracic J., Holl J.L. Geographic variability of childhood food allergy in the United States. *Clin. Pediatr.* 2012; 51 (9): 856–861.
40. Yevdokimova T.A., Ogorodova L.M. Influence of chronic opisthorchosis invasion on clinical course and immune response in atopic bronchial asthma in children *Zhurnal imeni G.N. Speranskogo — Pediatrics.* 2005; 6: 12–17.
41. Freydin M.B., Bragina Ye.Yu., Ogorodova L.M., Puzyryov V.P. Genetics of atopia: a modern state. *Vavilov journal of Genetics and selection*. 2006; 10 (3): 492–503.
42. Fernandez-Rivas M., Bolhaar S., Gonzalez-Mancebo E., Asero R., van Leeuwen A., Bohle B., Ma Y., Ebner C., Rigby N., Sancho A.I., Miles S., Zuidmeer L., Knulst A., Breiteneder H., Mills C., Hoffmann-Sommergruber K., van Ree R. Apple allergy across Europe: How allergen sensitization profiles determine the clinical expression of allergies to plant foods. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2006; 118 (2): 481–488.
43. Sampson H.A. Peanut allergy. *NEJM*. 2002; 346 (17): 1294–1299.
44. Flinterman A.E., van Hoffen E., den Hartog Jager C.F., Koppelman S., Pasmans S.G., Hoekstra M.O., Bruijnzeel-Koomen C.A., Knulst A.C., Knol E.F. Children with peanut allergy recognize predominantly Ara h 2 and Ara h 6, which remains stable over time. *Clin. Exp. Allergy.* 2007; 37 (8): 1221–1228.