

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1507>

Отсроченная аллергическая реакция на употребление в пищу лимона

А.С. Прилуцкий, Ю.А. Лыгина

Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького, Донецк, Донецкая Народная Республика

АННОТАЦИЯ

Аллергия на лимон может быть обусловлена как IgE-опосредованными, так и IgG-зависимыми механизмами, либо иметь комбинированное IgE/IgG-зависимое или другое происхождение. Аллергические реакции при употреблении в пищу лимона клинически проявляются широким спектром разнообразных симптомов, в том числе нарушениями функции пищеварительной системы (хейлит, эозинофильный эзофагит, гастроэнтерит, колит, синдром раздражённого кишечника). Среди отсроченных аллергических реакций на части плода или эфирные масла лимона описаны только проявления контактного дерматита. В современных публикациях данные о реакциях на лимон и его компоненты со стороны желудочно-кишечного тракта немногочисленны и представляют собой описания отдельных случаев или анализ частоты сенсибилизации к лимону среди групп пациентов с аллергической патологией пищеварительной системы. Впервые описан клинический случай сочетанной немедленной и отсроченной аллергической реакции на употребление в пищу лимона, проявившейся оральным аллергическим синдромом и гастроинтестинальными симптомами, у женщины 31 года. У пациентки выявлена полисенсибилизация к различным пищевым, бытовым и пыльцевым антигенам, перекрёстная аллергия к плодам семейства Рутовые (апельсин, мандарин, грейпфрут). При помощи прик+прик-теста и иммуноферментного исследования определены аллергия и сенсибилизация к аллергенам мякоти лимона. Установлено наличие в мякоти лимона одного или нескольких термолабильных антигенов, вызывающих немедленные и отсроченные симптомы аллергии. Установлена способность термолабильных аллергенов и/или отдельных антигенных детерминант вызывать отсроченные аллергические реакции, несмотря на воздействие протеолитических ферментов желудочно-кишечного тракта и соляной кислоты. Для подтверждения указанных свойств аллергенных эпитопов целесообразно проведение дополнительных исследований, включающих не только термическое воздействие, но и обработку соляной кислотой и ферментами.

Таким образом, нами впервые показано, что аллергические реакции с гастроинтестинальными проявлениями на лимон не ограничиваются IgE-зависимыми и клеточно-опосредованными типами гиперчувствительности. Уточнение конкретных механизмов развития аллергии и характеристик эпитопов молекул, вызывающих аллергические реакции, требует исследований с применением комплексной диагностики, включающей как лабораторные методы, в том числе молекулярные, так и проведение провокационных проб.

Для установления устойчивости отдельных антигенных эпитопов аллергенов лимона к воздействию различных факторов желудочно-кишечного тракта необходимы дополнительные исследования с установлением чувствительности белковых молекул аллергенов к указанным факторам.

Ключевые слова: пищевая аллергия; лимон; клинический случай; сенсибилизация; диагностика.

Как цитировать

Прилуцкий А.С., Лыгина Ю.А. Отсроченная аллергическая реакция на употребление в пищу лимона // *Российский аллергологический журнал*. 2022. Т. 19, № 2. С. 270–278. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1507>

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1507>

Delayed allergic reaction to eating lemon

Aleksandr S. Prilutskiy, Yulya A. Lygina

M. Gorky Donetsk National Medical University, Donetsk, Donetsk People's Republic

ABSTRACT

Lemon allergy can be caused by both IgE-mediated and IgG-dependent mechanisms, or by a combination of the two. Allergic reactions to lemon are clinically evidenced by a variety of symptoms, including digestive system disorders (cheilitis, eosinophilic esophagitis, gastroenteritis, colitis, and irritable bowel syndrome). Contact dermatitis is the only condition included among delayed allergic reactions to components of the fruit or lemon essential oils. Data on reactions to lemon and its components from the gastrointestinal tract are scarce in modern publications, and most of what is available are either a description of a single case or an analysis of the frequency of sensitization to lemon among groups of patients with allergic pathology of the digestive system. For the first time, a clinical instance of a simultaneous acute and delayed allergic reaction to eating a lemon, manifesting as an oral allergy condition and gastrointestinal symptoms, in a 31-year-old woman, was described. The patient was diagnosed with polysensitization to various food, household, and pollen antigens, and cross-allergy to fruits of the Rutaceae family (orange, tangerine, and grapefruit). She was diagnosed with allergy and sensitivity to the allergens in the lemon pulp after undergoing a prick + prick test and an enzyme-linked immunosorbent assay. It has been found that lemon pulp contains one or more thermolabile antigens that cause both acute and delayed allergic symptoms. It has also been demonstrated that thermolabile allergens and/or particular antigenic determinants can cause delayed allergy reactions, despite the action of proteolytic enzymes of the gastrointestinal tract and hydrochloric acid. To confirm these properties of allergenic epitopes, additional research, not limited to research on thermal effects alone, but also treatment with hydrochloric acid and enzymes, is highly recommended. Thus, for the first time, we have demonstrated that allergic reactions to lemon, with the accompanying gastrointestinal manifestations, are not limited to IgE-dependent or cell-mediated types of hypersensitivity. Clarification of specific mechanisms of allergy development and characteristics of epitopes of molecules that cause allergic reactions necessitates comprehensive diagnostics research that includes both laboratory methods (including molecular-based methods) and conducting provocative tests. Additional studies are required to determine the sensitivity of protein molecules of allergens to the effects of various factors in the gastrointestinal tract. This will enable us to further determine the resistance of individual antigenic epitopes of lemon allergens to these factors.

Keywords: food allergy; lemon; case report; sensitization; diagnostics.

To cite this article

Prilutskiy AS, Lygina YuA. Delayed allergic reaction to eating lemon. *Russian Journal of Allergy*. 2022;19(2):270–278. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1507>

АКТУАЛЬНОСТЬ

Пищевая аллергия (ПА) представляет собой значимую проблему современного здравоохранения, и с каждым годом её распространённость в разных странах мира только растёт [1, 2]. Клинические проявления ПА многообразны и включают в себя кожные симптомы, реакции со стороны пищеварительной системы и дыхательных путей, анафилаксию и др. [3, 4]. Помимо IgE-зависимых аллергических реакций, пищевые аллергены могут вызывать и симптомы аллергии, обусловленные антителами изотипа IgG, действием иммунных комплексов и/или развитием клеточно-опосредованных реакций [1, 5]. Они могут проявляться различными заболеваниями, в том числе поражениями желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [6]. Для них, как правило, характерны разнообразные симптомы, включая тошноту, рвоту, боли в животе (колики), диарею или запоры и др. [7, 8]. В связи с вышесказанным, для диагностики гастроинтестинальных проявлений аллергии требуется более тщательный сбор аллергологического анамнеза, специфическое обследование и длительное наблюдение [1, 9].

Следует отметить, что аллергические реакции при употреблении в пищу лимона клинически проявляются широким спектром разнообразных симптомов, в том числе и нарушениями функции пищеварительной системы (хейлит, эозинофильный эзофагит, гастроэнтерит, колит, синдром раздражённого кишечника) [3, 10]. В современных публикациях данные о реакциях на лимон и его компоненты со стороны ЖКТ немногочисленны и представляют собой описания отдельных случаев [11] или определение частоты сенсибилизации к лимону среди групп пациентов с аллергической патологией пищеварительной системы [10]. Необходимо также отметить, что среди отсроченных аллергических реакций на части плода или эфирные масла лимона описаны только проявления контактного дерматита [12].

Представляем описание случая гастроинтестинальной аллергии на употребление в пищу лимона с сочетанными проявлениями в виде немедленной и отсроченной реакции у пациентки с полисенсибилизацией к различным пищевым, бытовым и пыльцевым аллергенам. Срок наблюдения за пациенткой, включая врачебные осмотры и лабораторные исследования, составил 3 года.

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

О пациенте

Больная Л., 31 год, родилась в срок от первой беременности, протекавшей на фоне анемии и явлений гипертонуса матки. Родоразрешение осуществлялось естественным путём. Масса тела при рождении 3650 г, рост 51 см. Оценка по шкале Апгар 8 баллов. Находилась на грудном вскармливании до 7 мес. Прикорм введён в 5 мес, аллергических реакций на введённые продукты не отмечалось.

Семейный аллергологический анамнез отягощён со стороны матери (аллергический ринит, конъюнктивит, явления бронхообструкции на цветение злаковых трав, амброзию, домашнюю пыль). Жилищно-бытовые условия удовлетворительные.

Первые проявления аллергии у пациентки возникли в возрасте 2 лет. При употреблении гранатового сока (в течение 7 дней) возникла сыпь на щеках в виде красных пятен и папул. После исключения данного продукта из рациона проявления регрессировали в течение 3–4 дней.

В 12 лет у больной на фоне острого респираторного заболевания были зарегистрированы уртикарные высыпания в области декольте и передней поверхности шеи после употребления отвара чабреца для лечения кашля. Реакция возникла через 3 дня от начала приёма данного отвара и прошла в течение 1–2 сут после прекращения его употребления.

В 25 лет у пациентки стали появляться заложенность носа с прозрачным отделяемым, слезотечение, покраснение и зуд в глазах при пребывании в запылённых помещениях, во время их уборки. С возраста 27 лет подобные симптомы стали регистрироваться в летне-осенний период (конец июля – сентябрь) во время пребывания на улице в местах произрастания сорных трав (амброзия, лебеда), работы на приусадебном участке. На фоне применения антигистаминных препаратов (лоратадин, цетиризин) интенсивность указанных проявлений снижалась, но полностью они не проходили.

Аллергические реакции на лимон впервые появились в возрасте 16 лет и рецидивировали неоднократно. Больная отмечала зуд и незначительное жжение слизистой оболочки полости рта и языка через 3–5 мин после приёма в пищу 1–2 ломтиков лимона с сахаром (данные симптомы исчезали через 25–30 мин), а также тошноту, боли в животе, метеоризм, послабление стула через 1–2 ч. Сходные симптомы со стороны ЖКТ наблюдались и при употреблении блюд, содержащих в составе лимонный сок или цедру, и в большинстве случаев регрессировали через день. При употреблении большого количества лимона (1/2 плода и более) симптомы, как правило, сохранялись в течение 3–5 дней.

Следует подчеркнуть, что пациентка отмечала также реакции в виде жжения и зуда слизистой полости рта, отёка языка через 5–10 мин после употребления в пищу свежего апельсина (мякоть и цедра). Упомянутые симптомы исчезали через 30–40 мин без применения антигистаминных препаратов. Кроме того, после приёма в пищу грейпфрутов (по 1 плоду в течение 3–4 дней) у больной неоднократно возникали высыпания на щеках в виде пятен и папул с зудом. При исключении данных цитрусовых из рациона сыпь проходила в течение 1–2 нед.

В связи с повторяющимися проявлениями вышеупомянутых аллергических реакций, ухудшением состояния здоровья пациентка обратилась на кафедру клинической

иммунологии, аллергологии и эндокринологии ГОУ ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького».

Результаты физикального, лабораторного и инструментального исследования

На момент осмотра пациентка предъявляла жалобы на заложенность и зуд носа, прозрачное отделяемое из него, зуд и покраснение глаз. Следует отметить, что больная не употребляла лимон в течение 1 мес до обращения.

Пациентка правильного телосложения, повышенного питания. Кожа чистая. Слизистая полости рта не гиперемирована. Периферические лимфоузлы не увеличены. Имеется гиперемия слизистой оболочки носовых ходов, слизистое отделяемое. Щитовидная железа не увеличена, обычной плотности, однородной консистенции. Температура тела 36,6°C. Частота дыхания 19 вдохов в минуту. При аускультации хрипов нет. Тоны сердца чистые, ритмичные. Пульс 83 уд/мин. Артериальное давление 120/80 мм рт.ст. При поверхностной пальпации живот мягкий, безболезненный. Печень не увеличена. Селезёнка не пальпируется. Дизурических явлений нет.

Лабораторные исследования включали общий анализ крови и иммуноаллергологическое обследование. Концентрации общего иммуноглобулина E (IgE), аллерген-специфических IgE (асIgE) и интерлейкинов 4, 5, 8, 17 (IL-4, IL-5, IL-8, IL-17) в сыворотке крови больной Л. определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) с помощью тест-систем, разработанных ООО «УкрмедДон» (Донецк). Указанные ИФА-тест-системы обладают высокой аналитической чувствительностью, сравнимой с импортными тест-системами ведущих мировых производителей.

Кожные тесты проводили по методике прик+прик-теста как с нативными, так и термически обработанными аллергенами (для исследования степени их термостабильности) частей плода лимона (цедра, мякоть, косточка). Термическая обработка проводилась с использованием разработанного нами комплексного тестирования

в двух режимах: 1-й — 60 мин при 65°C; 2-й — 30 мин при 95°C. Для осуществления обработки применяли производимый нами твердотельный термостат (ТЛ-04) с возможностью нагрева до 120°C (погрешность задаваемой температуры не более $\pm 0,5^\circ\text{C}$) и автоматической регуляцией времени инкубации. Прик+прик-тесты выполняли на внутренней поверхности предплечья согласно имеющимся в мировой литературе требованиям: кожу в месте нанесения аллергена обрабатывали 70% этиловым спиртом и ждали его подсыхания [13]. В качестве положительного и отрицательного контроля использовали, соответственно, 0,01% раствор гистамина и разводящий раствор. Положительной проба считалась при наличии папулы диаметром ≥ 3 мм [13].

В общем анализе крови отмечалась эозинофилия (эозинофилы 5%, абсолютное значение $0,265 \times 10^9/\text{л}$; референсные значения, соответственно, 0–4% и $0,053\text{--}0,212 \times 10^9/\text{л}$). В сыворотке крови выявлено повышение уровня субкласса IgG4 (1,16 г/л при норме 0,28–0,76). Увеличены также концентрации общего IgE, IL-4, IL-5 и IL-8. При исследовании sIgE определены диагностически значимые уровни антител к лимону, апельсину, мандарину и грейпфруту (табл. 1).

Повышенные концентрации sIgE-антител определялись также к аллергенам клещей *Dermatophagoides farinae* (0,38 МЕ/мл), *Tyrophagus putrescentiae* (0,41 МЕ/мл), домашней пыли (серия 06–10 — 0,43 МЕ/мл; серия 9–7 — 0,39 МЕ/мл), грибам рода *Aspergillum* (0,44 МЕ/мл), *Penicillium* (0,36 МЕ/мл), *Alternaria alternata* (0,38 МЕ/мл), гвоздике (0,42 МЕ/мл), персику красному (0,35 МЕ/мл), пыльце лебеды (0,38 МЕ/мл).

При проведении кожной пробы по методике прик+прик-теста с различными аллергенами лимона (цедра, мякоть, косточка), как нативными, так и термически обработанными в двух режимах, при учёте реакции через 15 мин был получен положительный результат на антигены свежей мякоти. Кожные пробы на цедру и косточку лимона были отрицательными (табл. 2; рисунок). При этом важно отметить, что через 24 ч реакция на аллергены мякоти лимона в виде папулы сохранялась, а размеры гиперемии

Таблица 1. Концентрации иммуноаллергологических маркеров у больной Л.

Table 1. Concentrations of immunoallergological markers in patient L.

Концентрация (N)									
IL, пг/мл				С3а, нг/мл	IgE, МЕ/мл				
4	5	8	17		общего	специфических к аллергенам			
						лимона	апельсина	мандарина	грейпфрута
19,6 (<6,15)	24,1 (<8,05)	31,2 (<10,0)	4,1 (<7,0)	82,1 (<93,5)	126,1 (≤ 100)	0,43 (<0,35)	0,39 (<0,35)	0,42 (<0,35)	0,46 (<0,35)

Примечание. Уровни интерлейкинов (IL) и иммуноглобулинов класса E (IgE) в сыворотке крови пациента даны в сравнении с нормой (N).

Note: Levels of interleukins (IL) and class E immunoglobulins (IgE) in the patient's blood serum are given in comparison with the norm (N).

Таблица 2. Результаты прик+прик-теста со свежими и термически обработанными частями плода лимона у больной Л.**Table 2.** Results of prick+prick test with fresh and thermally processed parts of lemon fruit in patient L.

Время учёта результата	Режим обработки	Размер кожной реакции, мм								Контроль (+) с гистамином	Контроль (-) с разводящим раствором
		Исследуемая часть плода лимона									
		цедра		мякоть		косточка					
		папула	гиперемия	папула	гиперемия	папула	гиперемия				
15 мин	0*	1	2	4	6	0	1				
	1**	1	2	1	1	0	3	4	1		
	2***	0	1	1	2	0	1				
24 ч	0	0	0	4	15	0	0				
	1	0	5	0	0	0	0	0	0		
	2	0	0	0	1	0	1				
48 ч	0	0	1	0	2	0	0				
	1	0	1	0	0	0	0	0	0		
	2	0	0	0	0	0	0				
72 ч	0	0	1	0	1	0	0				
	1	0	0	0	0	0	0	0	0		
	2	0	2	0	2	0	0				

Примечание. * Свежий лимон, ** термическая обработка при 65°C в течение 60 мин, *** термическая обработка при 95°C в течение 30 мин.

Note: * Fresh lemon, ** heat treatment at 65°C for 60 minutes, *** heat treatment at 95°C for 30 minutes.

за этот срок значительно увеличивались. При учёте реакции через 48 и 72 ч кожные реакции ко всем частям плода лимона отсутствовали.

При опросе больной Л. были выявлены 3 основных причинных фактора аллергии: пищевой (цитрусовые — лимон, апельсин, грейпфрут), бытовой (домашняя пыль), пыльцевой (сорные травы — амброзия, лебеда). В ходе исследования asIgE участие данных причинных факторов в проявлении клинических симптомов подтверждено лабораторно, также установлена сенсibilизация к ряду грибковых аллергенов.

Исходя из результатов опроса, клинического осмотра, данных лабораторного иммуноаллергологического обследования и проведённых кожных проб, больной Л. был выставлен диагноз: «Аллергический риноконъюнктивит лёгкой степени тяжести. Оральный аллергический синдром. Хронический, рецидивирующий аллергический энтероколит. Атопический дерматит. Аллергия к сорным травам, пищевая, бытовая аллергия и др. Полисенсibilизация». Все вышеуказанные аллергические заболевания при обращении были в стадии ремиссии за исключением аллергического риноконъюнктивита.

На основании имеющихся в анамнезе аллергических реакций и выявленной нами лабораторно и *in vivo* (в период клинической ремиссии) сенсibilизации к различным аллергенам, больной назначены следующие лечебно-профилактические мероприятия: индивидуальная разрешительно-элиминационная диета (согласно описанным нами принципам) [14], гипоаллергенный режим с проведением

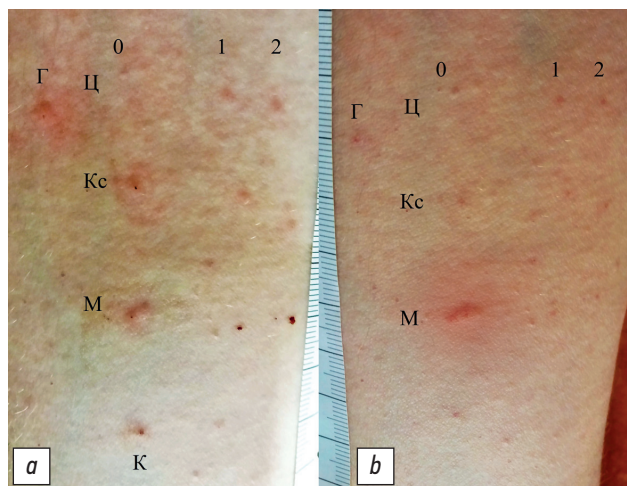


Рис. Результаты прик+прик-теста со свежими и термически обработанными частями плода лимона у больной Л.: *a* — учёт реакции через 15 мин, *b* — через 24 ч.

Примечание. Г — положительный контроль с гистамином; К — отрицательный контроль с разводящим раствором; 0 — свежий лимон; 1 — лимон, обработанный на 1-м режиме термообработки; 2 — лимон, обработанный на 2-м режиме термообработки; Ц — цедра лимона; М — мякоть лимона; Кс — косточка лимона.

Fig. Results of prick+prick test with fresh and heat-treated parts of lemon fruit in patient L.: *a* — registration of the reaction after 15 minutes, *b* — after 24 hours.

Note: Г — positive control with histamine, К — negative control with a diluting solution, 0 — fresh lemon, 1 — lemon treated in the 1st heat treatment mode, 2 — lemon treated in the 2nd heat treatment mode, Ц — lemon zest, М — lemon pulp, Кс — lemon seed.

в квартире мер по снижению аллергенной нагрузки к бытовым аллергенам. В сезон обострения аллергии к сорным травам пациентка максимально ограничила контакт с пылью данных растений. Помимо этого, в период цветения сорных трав, при необходимости, назначен приём антигистаминных препаратов и кромонов в соответствующей дозировке (цетиризин по 10 мг 1 раз/сут, азеластин по 1 дозе в каждый носовой ход 2 раза/сут, глазные капли натрия кромогликата в конъюнктивальный мешок по 1–2 капли до 4 раз/сут).

Исход и результаты последующего наблюдения

На фоне соблюдения разрешительно-элиминационной диеты, гипоаллергенного режима и проводимого при необходимости противоаллергического лечения состояние больной улучшилось. Элиминация аллергенов обусловила благоприятную динамику клинического течения аллергических заболеваний. Полное исключение из рациона цитрусовых (лимона, апельсина, грейпфрута) ликвидировало у пациентки обострения орального аллергического синдрома, рецидивы аллергического энтероколита и атопического дерматита в течение всего периода наблюдения. Обеспечение гипоаллергенного режима в быту обусловило отсутствие обострений, связанных с бытовыми аллергенами. Исключение работы с сорняками на приусадебном участке и прочие мероприятия снизили интенсивность симптомов аллергического риноконъюнктивита, вызываемого сорными травами. В последний сезон цветения сорных трав на фоне проводимых лечебно-профилактических мероприятий проявления аллергического риноконъюнктивита были минимальными. В настоящее время наблюдение за пациенткой продолжается.

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты проведённых нами кожных тестов и иммуноферментного анализа подтвердили наличие у обследованной пациентки аллергии и сенсибилизации к антигенам мякоти лимона. Была выявлена диагностически значимая кожная реакция на свежую мякоть лимона при учёте её через 15 мин. Следует подчеркнуть, что указанная реакция в виде папулы сохранялась и даже становилась более выраженной с увеличением гиперемии через 24 ч после проведения теста. При этом термическая обработка (при 65°C в течение 60 мин и при 95°C в течение 30 мин) частей плода лимона с разрушением, соответственно, третичной и вторичной структуры эпитопа или эпитопов аллергенов, полностью прекращала возникновение реакций.

Полученные результаты подтверждаются данными клинической динамики аллергических проявлений. У обследованной нами пациентки при употреблении лимона вначале возникали симптомы орального аллергического

синдрома, которые имели незначительную интенсивность. Вместе с тем реакции со стороны ЖКТ, возникающие через 2 ч после употребления частей плода лимона или его сока, были более выраженными. Обычно пациентка списывала возникающие симптомы на обострение хронического гастрита, однако при подробном опросе и обследовании установлено, что они не могли быть вызваны другими продуктами, так как никаких погрешностей в рекомендуемой при гастрите диете не было, кроме введения лимона.

Необходимо также отметить, что у больной возникали симптомы орального аллергического синдрома при употреблении мякоти и цедры других цитрусовых (апельсин, грейпфрут). Они были более выражены, чем немедленная реакция на лимон, однако при этом гастроинтестинальных проявлений аллергии отмечено не было.

Ранее нами указывалось, что отдельные термолабильные антигенные детерминанты лимона из-за разрушения третичной, а затем вторичной структуры белковых молекул прекращают вызывать аллергические реакции [15]. В описанном нами случае имеющиеся проявления аллергии в виде гастроинтестинальных симптомов свидетельствуют, что эпитопа аллергена (или аллергенов) лимона, вызвавшие реакцию, не деградируют под действием желудочного сока и ферментов ЖКТ (соляная кислота, пепсин и др.). В современных литературных источниках указывается, что устойчивостью к воздействию пепсина, соляной кислоты и ферментов, вырабатываемых ЖКТ, обладают термостабильные аллергены (белки-переносчики липидов, альбумины и др.) [16]. Среди аллергенов лимона подтверждённые свойства термостабильности, а также устойчивости к протеазам имеют герминоподобный белок Cit l 1 и белок-переносчик липидов Cit l 3, которые имеют высокую степень гомологии с термостабильными аллергенами апельсина — Cit s 1 и Cit s 3 соответственно. Однако результаты кожного тестирования с различными частями плода лимона (свежими и термически обработанными) у нашей пациентки доказывают отсутствие аллергической реакции на указанные аллергенные протеины. Мы же впервые обнаружили феномен возникновения отсроченных гастроинтестинальных аллергических реакций на термолабильные эпитопа аллергенов (или аллергена) лимона, которые в научной литературе в настоящее время пока не описаны, и чья молекулярная структура ещё не расшифрована. Причём исчезновение немедленных и отсроченных аллергических реакций наблюдалось при обоих режимах термообработки (30 мин при 95°C и 60 мин при 65°C), нарушающих, соответственно, вторичную и третичную структуру молекул аллергенов. Таким образом, в ходе исследования нами был выявлен новый аллерген (возможно, аллергены), природу которого ещё предстоит выяснить. Исходя из полученных нами фактов, можно утверждать, что термолабильность аллергена не всегда говорит о полном исчезновении эпитопов, ответственных

за возникновение реакций гиперчувствительности. Эти термолабильные эпитопы могут не разрушаться под воздействием пепсина, соляной кислоты и других ферментов ЖКТ. Для установления устойчивости отдельных аллергенных детерминант отдельных частей плода лимона к воздействию различных факторов (соляная кислота, протеолитические пищеварительные ферменты) необходимо проведение дополнительных исследований с определением чувствительности их к вышеуказанным факторам.

Наличие временного интервала между употреблением пациенткой в пищу лимона и началом гастроинтестинальных проявлений аллергии связано со временем пассажа пищевого комка через ЖКТ. По данным современных научных публикаций, переваривание фруктов (в том числе цитрусовых) в желудке происходит в течение 1–2 ч. В настоящее время в отношении переваривания белков предлагается учитывать опорожнение желудка не с точки зрения транзитного времени, а по времени выхода 50% принятой пищи или жидкости в двенадцатиперстную кишку. Проведённые учёными измерения показывают, что у здоровых людей это время для твёрдой пищи составляет около 2 ч, для жидкостей — 1–1,5 ч [17]. В дальнейшем сенсibiliзирующие компоненты пищи, избежавшие гидролиза в просвете ЖКТ, абсорбируются слизистой оболочкой тонкого кишечника, где они обрабатываются иммунокомпетентными клетками и представляются иммунной системе [18].

Следует подчеркнуть, что сохранение у нашей пациентки гастроинтестинальных клинических проявлений в течение суток, а при употреблении большого количества лимона — и до 3–5 дней, может быть следствием IgG-зависимых аллергических реакций или иметь, вероятнее всего, комбинированную (IgE/IgG) природу. Указанное предположение подтверждается и сохранением кожной реакции на свежую мякоть лимона при прик+прик-тесте в течение 24 ч. Согласно известным научным данным, IgG-зависимую аллергию, как правило, вызывают термолабильные аллергены [19]. В мире ранее не были охарактеризованы вообще термолабильные аллергены, в том числе лимона, которые способны вызывать отсроченные (в том числе IgG-зависимые) аллергические реакции. Представленные же нами научные данные указывают на такую возможность.

Следует отметить, что в литературе имеются единичные публикации, описывающие случаи аллергии к лимону, проявления которой связаны с ЖКТ. Однако следует отметить, что данные работы содержат описания IgE-зависимых реакций, сопровождающихся нарушениями работы ЖКТ (тошнота, рвота, боли в животе на фоне анафилаксии), либо состояния, протекающие по клеточно-опосредованному механизму, характерными для которого являются развитие подострых и хронических воспалительных реакций и инфильтрация тканей ЖКТ эозинофилами с формированием так называемой тканевой эозинофилии

без повышения уровня эозинофилов в крови [3, 10, 20]. Необходимо подчеркнуть, что термолабильность причинных антигенов различных частей плода лимона ни в одной работе при этом не выяснялась.

Таким образом, нами впервые было показано, что аллергические реакции на лимон с гастроинтестинальными проявлениями не ограничиваются упомянутыми типами гиперчувствительности (IgE-зависимые, клеточно-опосредованные). Уточнение конкретных механизмов развития аллергии и характеристик эпитопов молекул, вызывающих аллергические реакции, требует, конечно же, исследований с применением комплексной диагностики, включающей в себя как лабораторные методы, в том числе молекулярные, так и проведение провокационных проб.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Характер клинических реакций, а также результаты прик+прик-теста с дифференцированным подходом к определению термостабильности аллергенных эпитопов свидетельствуют о наличии термолабильных аллергенов лимона, которые способны вызывать как немедленные (оральный аллергический синдром), так и отсроченные аллергические реакции. У обследованной нами пациентки преобладают гастроинтестинальные проявления аллергии, а симптомы орального аллергического синдрома менее выражены, и только подробный клинический разбор позволил выявить его наличие.

Результаты кожного тестирования и иммуноферментного анализа показывают, что вызванное термолабильными аллергенами (аллергеном) лимона сочетание немедленных и отсроченных симптомов со стороны ЖКТ может быть обусловлено как IgE-зависимыми механизмами, так и комбинированными IgE/IgG-опосредованными реакциями.

Наши данные позволяют утверждать, что отдельные антигенные детерминанты одного или нескольких аллергенов лимона устойчивы к воздействию протеолитических ферментов ЖКТ и соляной кислоты при имеющейся чувствительности даже к «щадящему» режиму термообработки, который разрушает третичную структуру аллергенных молекул при сохранении вторичной. Для подтверждения указанных свойств аллергенных эпитопов целесообразно проведение дополнительных исследований, включающих не только термическое воздействие, но и обработку соляной кислотой и ферментами.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении поисково-аналитической работы и подготовке рукописи.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. А.С. Прилуцкий — проведение исследований, curaция пациента, обзор литературы, сбор и анализ литературных источников, написание текста и редактирование статьи; Ю.А. Лыгина — обзор литературы, сбор и анализ литературных источников, подготовка и написание текста статьи. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Информированное согласие на публикацию. Пациентка добровольно подписала форму информированного согласия на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме (именно в этом журнале), а также на передачу электронной копии подписанной формы информированного согласия сотрудникам редакции журнала.

ADDITIONAL INFORMATION

Funding source. This publication was not supported by any external sources of funding.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Authors' contribution. A.S. Prilutskiy — data analysis, patient supervision, literature review, collection and analysis of literature sources, text writing and article editing, Yu.A. Lygina — literature review, collection and analysis of literary sources, preparation and writing of the text of the article. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Сидорович О.И., Лусс Л.В. Пищевая аллергия: принципы диагностики и лечения // Медицинский совет. 2016. № 16. С. 141–147. doi: 10.21518/2079-701X-2016-16-141-147
2. Смолкин Ю.С., Масальский С.С., Чебуркин А.А., Горланов И.А. Роль пищевой аллергии в развитии atopического дерматита. Позиционная статья ассоциации детских аллергологов и иммунологов России // Педиатрия. Consilium Medicum. 2020. № 1. С. 26–35. doi: 10.26442/26586630.2020.1.200019
3. Прилуцкий А.С., Лыгина Ю.А. Аллергия к лимону: обзор литературы // Аллергология и иммунология в педиатрии. 2019. № 4. С. 4–14. doi: 10.24411/2500-1175-2019-00017
4. Пампура А.Н., Варламов Е.Е., Конюкова Н.Г. Пищевая аллергия у детей раннего возраста // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2016. Т. 95, № 3. С. 152–157.
5. Громов Д.А., Борисова А.В., Бахарев В.В. Пищевые аллергены и способы получения гипоаллергенных пищевых продуктов // Техника и технология пищевых производств. 2021. Т. 51, № 2. С. 232–247. doi: 10.21603/2074-9414-2021-2-232-247
6. Мачарадзе Д.Ш. Клиника при пищевой аллергии у детей и взрослых // Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2016. № 2. С. 35–55.
7. Хакимова Р.Ф., Фаткуллина Р.Г., Анохина С.Г., и др. Клинический случай эозинофильного эзофагита у ребенка 6 лет // Практическая медицина. 2016. № 8. С. 123–126.
8. Ревякина В.А. Пищевая аллергия, гастроинтестинальные проявления (часть 2) // Лечащий врач. 2013. № 8. С. 160–164.
9. Рыбникова Е.А., Продеус А.П., Федоскова Т.Г. Современные подходы к лабораторной диагностике аллергии — в помощь практикующему врачу // РМЖ. Медицинское обозрение. 2021. Т. 5, № 1. С. 43–49. doi: 10.32364/2587-6821-2021-5-1-43-49
10. Kumar A., Teuber S.S., Naguwa S., et al. Eosinophilic gastroenteritis and citrus-induced urticarial // Clin Rev All Immunol. 2006. Vol. 30, N 1. P. 61–70. doi: 10.1385/CRIAI:30:1:061
11. Naruse A., Osako J., Tsuruta D., et al. A case of anaphylaxis caused by lemon sorbet // J Allergy Ther. 2012. Vol. 3, N 1. P. 112–117. doi: 10.4172/2155-6121.1000112
12. Tammaro A., Narcisi A., Di Russo P.P., et al. Contact allergy to limonene from a home-made cosmetic // Eur J Inf. 2012. Vol. 10, N 2. P. 243–245. doi: 10.1177/1721727X1201000211
13. Heinzerling L., Mari A., Bergmann K.C., et al. The skin prick test — European standards // Clin Transl Allergy. 2013. Vol. 3, N 1. P. 3. doi: 10.1186/2045-7022-3-3
14. Прилуцкий А.С. Использование диет для профилактики и лечения пищевой аллергии. Разрешительно-элиминационная диета // Вестник гигиены и эпидемиологии. 2020. Т. 24, № 4. С. 469–477.
15. Прилуцкий А.С., Лыгина Ю.А. Исследование наличия термолабильных аллергенов лимона или их эпитопов в различных частях плода // Архив клинической и экспериментальной медицины. 2020. Т. 29, № 3. С. 282–288.
16. Akkerdaas J., Totis M., Barnett B., et al. Protease resistance of food proteins: a mixed picture for predicting allergenicity but a useful tool for assessing exposure // Clin Translational Allergy. 2018. Vol. 8, N 1. P. 1–12. doi: 10.1186/s13601-018-0216-9
17. Hasler W.L. The physiology of gastric motility and gastric emptying. Textbook of Gastroenterology. Ed. by T. Yamada, D.H. Alpers, L. Laine, C. Owyang. Third Edition. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 1999. P. 18–215. doi: 10.1002/9781444303254.ch10
18. Helm R.M. Topic 5: stability of known allergens (Digestive and Heat Stability). Report of a joint FAO/WHO expert consultation on allergenicity of food derived from biotechnology. Geneva, 2001. P. 22–25.
19. Arroyave Hernández C.M., Pinto M.E., Hernández Montiel H.L. Food allergy mediated by IgG antibodies associated with migraine in adults // Revista Alergia México. 2007. Vol. 54, N 5. P. 162–168.
20. Brandström J., Lilja G., Nilsson C., et al. IgE to novel citrus seed allergens among cashew-allergic children // Pediatric Allergy Immunol. 2016. Vol. 27, N 5. P. 550–553. doi: 10.1111/pai.12553

REFERENCES

1. Sidorovich OI, Luss LV. Food allergy: principles of diagnosis and treatment. *Medical Advice*. 2016;(16):141–147. (In Russ). doi: 10.21518/2079-701X-2016-16-141-147
2. Smolkin YS, Masalsky SS, Cheburkin AA, Gorlanov IA. The role of food allergy in the development of atopic dermatitis. Positional article of the Association of Pediatric Allergologists and Immunologists of Russia. *Pediatrics. Consilium Medicum*. 2020;(1):26–35. (In Russ). doi: 10.26442/26586630.2020.1.200019
3. Prilutskiy AS, Lygina YA. Allergy to lemon: literature review. *Allergol Immunol Pediatr*. 2019;(4):4–14. (In Russ). doi: 10.24411/2500-1175-2019-00017
4. Pampura AN, Varlamov EE, Konyukova NG. Food allergy in young children. *Pediatrics. The journal named after G.N. Speransky*. 2016;95(3):152–157. (In Russ).
5. Gromov DA, Borisova AV, Bakharev VV. Food allergens and methods of obtaining hypoallergenic food products. *Technique Technol Food Production*. 2021;51(2):232–247. (In Russ). doi: 10.21603/2074-9414-2021-2-232-247
6. Macharadze DS. Clinic for food allergies in children and adults. *Immunopathol Allergol Infectol*. 2016;(2):35–55. (In Russ).
7. Khakimova RF, Fatkullina RG, Anokhina SG, et al. Clinical case of eosinophilic esophagitis in a 6-year-old child. *Pract Med*. 2016;(8):123–126. (In Russ).
8. Revyakina VA. Food allergy, gastrointestinal manifestations (part 2). *Attending Physician*. 2013;(8):160–164. (In Russ).
9. Rybnikova EA, Prodeus AP, Fedoskova TG. Modern approaches to laboratory diagnostics of allergy — to help a practicing doctor. *RMJ. Medical Review*. 2021;5(1):43–49. (In Russ). doi: 10.32364/2587-6821-2021-5-1-43-49
10. Kumar A, Teuber SS, Naguwa S, et al. Eosinophilic gastroenteritis and citrus-induced urticaria. *Clin Rev All Immunol*. 2006;30(1):61–70. doi: 10.1385/CRIAI:30:1:061
11. Naruse A, Osako J, Tsuruta D, et al. A case of anaphylaxis caused by lemon sorbet. *J Allergy Ther*. 2012;3(1):112–117. doi: 10.4172/2155-6121.1000112
12. Tammaro A, Narcisi A, Di Russo PP, et al. Contact allergy to limonene from a home-made cosmetic. *Eur J Inf*. 2012;10(2): 243–245. doi: 10.1177/1721727X1201000211
13. Heinzerling L, Mari A, Bergmann KC, et al. The skin prick test — European standards. *Clin Transl Allergy*. 2013;3(1):3. doi: 10.1186/2045-7022-3-3
14. Prilutsky AS. The use of diets for the prevention and treatment of food allergies. Permissive-elimination diet. *Bulletin Hygiene Epidemiol*. 2020;24(4):469–477. (In Russ).
15. Prilutsky AS, Lygina YA. Investigation of the presence of thermolabile lemon allergens or their epitopes in various parts of the fruit. *Archive Clin Experimental Med*. 2020;29(3):282–288. (In Russ).
16. Akkerdaas J, Totis M, Barnett B, et al. Protease resistance of food proteins: a mixed picture for predicting allergenicity but a useful tool for assessing exposure. *Clin Translational Allergy*. 2018;8(1): 1–12. doi: 10.1186/s13601-018-0216-9
17. Hasler WL. The physiology of gastric motility and gastric emptying. *Textbook of Gastroenterology*. Ed. by T. Yamada, D.H. Alpers, L. Laine, C. Owyang. Third Edition. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 1999. P. 18–215. doi: 10.1002/9781444303254.ch10
18. Helm RM. Topic 5: stability of known allergens (digestive and heat stability). Report of a joint FAO/WHO expert consultation on allergenicity of food derived from biotechnology. Geneva; 2001. P. 22–25.
19. Arroyave Hernández CM, Pinto ME, Hernández Montiel HL. Food allergy mediated by IgG antibodies associated with migraine in adults. *Revista Alergia México*. 2007;54(5):162–168.
20. Brandström J, Lilja G, Nilsson C, et al. IgE to novel citrus seed allergens among cashew-allergic children. *Pediatric Allergy Immunol*. 2016;27(5):550–553. doi: 10.1111/pai.12553

ОБ АВТОРАХ

* **Прилуцкий Александр Сергеевич**, д.м.н., профессор;
адрес: Донецкая Народная Республика,
283003, Донецк, пр-т Ильича, д. 16;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1409-504X>;
eLibrary SPIN: 3914-7807; e-mail: aspr@mail.ru

Лыгина Юлия Андреевна;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2909-0682>;
eLibrary SPIN: 6957-5817; e-mail: alikora@ukr.net

AUTHORS' INFO

* **Aleksandr S. Prilutskiy**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
address: 16, Illyca avenue, Donetsk, 283003,
Donetsk People's Republic;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1409-504X>;
eLibrary SPIN: 3914-7807; e-mail: aspr@mail.ru

Yulya A. Lygina, MD;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2909-0682>;
eLibrary SPIN: 6957-5817; e-mail: alikora@ukr.net

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author