

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA16901>

Особенности молекулярного профиля сенсibilизации у пациентов с аллергией на пыльцу берёзы и перекрёстной пищевой аллергией к PR-10 белкам

А.О. Литовкина^{1, 2}, М.Г. Бязрова^{1, 2}, Е.В. Смольников^{1, 2}, О.В. Аплевич², Е.С. Феденко¹¹ Государственный научный центр «Институт иммунологии», Москва, Россия;² Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы, Москва, Россия

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Поллиноз, обусловленный аллергией на пыльцу берёзы, широко распространён во всём мире, а в России занимает лидирующую позицию в структуре аллергических заболеваний. Перекрёстная пищевая аллергия, часто встречающаяся у пациентов с аллергией на берёзу, является недооценённой проблемой, которая осложняет течение поллиноза и требует дальнейшего изучения для улучшения качества диагностики и формирования персонализированных рекомендаций больных.

Цель — изучить особенности профиля молекулярной сенсibilизации у взрослых больных с аллергией на пыльцу берёзы и перекрёстной пищевой аллергией на PR-10 белки.

Материалы и методы. В открытое одноцентровое проспективное контролируемое нерандомизированное исследование включены 25 пациентов в возрасте от 18 до 55 лет с подтверждённой аллергией на пыльцу берёзы с перекрёстной пищевой аллергией ($n=13$; группа 1) и без таковой ($n=12$; группа 2). Специфические IgE к 112 компонентам аллергенов были определены с помощью мультиплексного анализа ImmunoCAP ISAC (ThermoFisher, Швеция). Пациенты с перекрёстной пищевой аллергией заполняли опросник о симптомах перекрёстной пищевой аллергии и причинно-значимых аллергенах. Первичные конечные точки исследования — оценка профиля сенсibilизации к молекулам Bet v 1 и PR-10 белкам (Mal d 1, Ara h 8, Cor a 1.0101, Cor a 1.0401, Act d 8, Api g 1, Pru p 1, Gly m 4) и клинические характеристики сенсibilизированных пациентов; вторичные конечные точки — сравнение пациентов с/без перекрёстной пищевой аллергии и оценка влияния сенсibilизации к Bet v 1 и PR-10 белкам на клинические проявления перекрёстной пищевой аллергии у пациентов.

Результаты. При анализе профиля сенсibilизации к PR-10 аллергенам обнаружены схожие паттерны в обеих группах, однако концентрации sIgE ко всем аллергенам были достоверно выше в группе 1. Обнаружена сильная корреляционная связь между числом вызывающих реакцию продуктов и суммарным уровнем IgE к PR-10 белкам ($r=0,81$; $p=0,001$). Тяжесть симптомов перекрёстной пищевой аллергии коррелировала с суммарным уровнем IgE к PR-10 белкам ($r=0,97$; $p<0,0001$). Уровень cut-off для суммарных sIgE к пищевым PR-10 белкам 70 ISU-E позволил разделить участников исследования на пациентов с изолированным оральным аллергическим синдромом и пациентов с системными проявлениями перекрёстной пищевой аллергии.

Заключение. Полученные результаты исследования имеют прогностическую ценность в определении тяжести течения перекрёстной пищевой аллергии и применимы в клинической практике.

Ключевые слова: аллергия на пыльцу берёзы; перекрёстная пищевая аллергия; Bet v 1; Pr-10 белки; молекулярная алергодиагностика.

Как цитировать:

Литовкина А.О., Бязрова М.Г., Смольников Е.В., Аплевич О.В., Феденко Е.С. Особенности молекулярного профиля сенсibilизации у пациентов с аллергией на пыльцу берёзы и перекрёстной пищевой аллергией к PR-10 белкам // *Российский аллергологический журнал*. 2023. Т. 20, № 4. С. 464–475. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA16901>

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA16901>

Characteristics of the molecular sensitization profiles in patients with birch pollen allergy and cross-reactive food allergy to PR-10 proteins

Alla O. Litovkina^{1, 2}, Mariia G. Byazrova^{1, 2}, Evgenii V. Smolnikov^{1, 2}, Oleg V. Aplevich², Elena S. Fedenko¹

¹ National Research Center — Institute of Immunology Federal Medical-Biological Agency of Russia, Moscow, Russia;

² Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: Birch pollen allergy is widespread and is the main allergic disease in Russia. Cross-reactive food allergy, often found in patients with birch pollen allergy, is an underestimated problem that complicates the course of pollinosis and requires further study to improve the quality of diagnosis and personalized recommendations for such patients.

AIM: To study the features of the molecular sensitization profile of adult patients with birch pollen allergy and cross-reactive food allergy to PR-10 proteins.

MATERIALS AND METHODS: Twenty-five adult patients with confirmed birch pollen allergy, with or without cross-reactive food allergy, were included in an open single-center interventional prospective controlled nonrandomized study. Specific IgE to 112 allergens was determined by multiplex analysis using ImmunoCAP ISAC (ThermoFisher, Sweden). Patients with cross-reactive food allergy completed a validated questionnaire on cross-reactive food allergy symptoms and causative allergens. The primary endpoint of the study was the assessment of the sensitization profile to Bet v 1 and PR-10 proteins (Mal d 1, Ara h 8, Cor a 1.0101, Cor a 1.0401, Act d 8, Api g 1, Pru p 1, and Gly m 4) and the clinical characteristics of the sensitized patients. The secondary endpoint was the comparison of patients with and without cross-reactive food allergy and the evaluation of how sensitization to Bet v 1 and PR-10 homologs can affect clinical manifestations of cross-reactive food allergy in patients.

RESULTS: The study included 25 patients aged 18–55 years, from which two comparable groups were formed: group 1 consisted of 13 patients with cross-reactive food allergy symptoms and group 2 (without cross-reactive food allergy) consisted of 12 patients who had never experienced cross-reactive food allergy symptoms. Analysis of the sensitization profile to PR-10 allergens revealed similar patterns in both groups; however, sIgE concentrations to all allergens were significantly higher in group 1. A strong correlation was found between the number of triggering products and total IgE level with PR-10 proteins ($r=0.81$; $p=0.001$). The severity of cross-reactive food allergy symptoms correlated with the total level of IgE to PR-10 proteins ($r=0.97$; $p<0.0001$). The cutoff level for total sIgE to food PR-10 proteins, equal to 70 ISU-E, allowed us to distinguish patients with only oral allergic syndrome from those with systemic manifestations of cross-reactive food allergy.

CONCLUSION: The results of the study are applicable in clinical practice and have prognostic value in determining the severity of cross-reactive food allergy.

Keywords: birch pollen allergy; pollen-food syndrome; Bet v 1; PR-10 family; molecular allergy diagnostics.

To cite this article:

Litovkina AO, Byazrova MG, Smolnikov EV, Aplevich OV, Fedenko ES. Characteristics of the molecular sensitization profiles in patients with birch pollen allergy and cross-reactive food allergy to PR-10 proteins. *Russian Journal of Allergy*. 2023;20(4):464–475. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA16901>

ОБОСНОВАНИЕ

Перекрёстная пищевая аллергия (ППА) к PR-10 белкам — это аллергические реакции на ряд пищевых продуктов, развивающиеся у больных, первично сенсибилизированных к мажорному аллергену пыльцы берёзы Bet v 1 вследствие схожести химического и пространственного строения данного аллергена с белками, встречающимися в различных плодах, овощах, орехах, специях, бобах. Более 100 миллионов человек в мире страдает от аллергии на пыльцу берёзы, из них наибольшее число проживает в России и странах Центральной и Северной Европы [1, 2]. В регионах России распространённость поллиноза, вызванного пыльцой берёзы, колеблется от 12,7 до 24%, из них до 70% больных имеют различные проявления ППА, причём наиболее частым симптомом является оральный аллергический синдром [3]. Оценить истинную распространённость орального аллергического синдрома среди больных, сенсибилизированных к пыльце берёзы, не представляется возможным по ряду причин. Во-первых, зачастую сами больные не замечают и не предъявляют жалоб врачу на развитие симптомов в связи с их незначительной выраженностью. Во-вторых, распространённость орального аллергического синдрома среди больных, сенсибилизированных к пыльце берёзы, сильно варьирует в зависимости от географических, климатических условий, пищевых предпочтений и других факторов. Так, в Финляндии — стране, эндемичной по произрастанию берёзы, распространённость орального аллергического синдрома у больных, сенсибилизированных к пыльце берёзы, составила 58–66% [4], у сенсибилизированных детей в Корее — в среднем 42,7% [5]. При исследовании молекулярного профиля сенсибилизации московской педиатрической когорты была выявлена клинически значимая сенсибилизация к пыльце берёзы у 65 из 103 участников, при этом более чем в половине случаев (34/65; 52,3%) пациенты имели симптомы орального аллергического синдрома к PR-10 белкам — гомологам Bet v 1 [6].

Оральный аллергический синдром оказывает существенное влияние на качество жизни больных поллинозом: реакции на растительную пищу, в отличие от реакций на пыльцу, возникают круглый год и могут иметь тяжёлое жизнеугрожающее течение (ангиоотёки губ и языка, отёк гортани, крапивница, анафилаксия). Кроме того, требуется соблюдение определённых ограничений в питании, так как в настоящее время единственным методом лечения ППА является соблюдение диеты с исключением продуктов, вызывающих аллергическую реакцию. Однако, учитывая, что исключаются продукты растительного происхождения (фрукты и овощи), которые являются источником витаминов, микроэлементов и пищевых волокон, необходимых для профилактики множества серьёзных заболеваний и незаменимых в период активного роста детей, врач должен подходить к диетическим рекомендациям рационально, опираясь на клинические и лабораторные данные

при составлении индивидуальной диеты с определением допустимых продуктов.

Несмотря на то, что в последние десятилетия отмечается существенный прогресс в понимании молекулярных основ аллергии, ряд проблем, таких как, например, противоречия между лабораторными тестами и клиническими проявлениями у пациентов, остаётся до сих пор нерешённым.

Цель исследования — изучение особенностей профиля молекулярной сенсибилизации у взрослых больных с аллергией на пыльцу берёзы и перекрёстной пищевой аллергией на PR-10 белки.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Одноцентровое проспективное контролируемое нерандомизированное исследование проведено открытым методом в период с 01.02.2023 по 01.06.2023.

Выборка набрана сплошным методом в связи с ограниченной базой пациентов, подходящих под критерии включения.

Исследование включало один визит, в ходе которого всем пациентам были разъяснены цели и процедуры исследования. После того, как пациенты подписывали формы информированного согласия, врач-исследователь собирал детальный анамнез заболевания, проводил физикальный осмотр и анализ крови. Аллергию на пыльцу берёзы диагностировали на основании данных анамнеза и наличия положительного кожного прик-теста с экстрактом пыльцы берёзы или специфических IgE (sIgE) к мажорному аллергену пыльцы берёзы Bet v 1.

Диагнозы «аллергический ринит», «бронхиальная астма» и «атопический дерматит» устанавливали согласно критериям соответствующих федеральных клинических рекомендаций [7–9]. Диагноз ППА устанавливали на основании данных опросника, включающего вопросы, касающиеся зуда губ, языка, слизистой оболочки полости рта, чувства жжения языка, отёка губ или языка, отёка слизистой оболочки полости рта, отёка гортани и других симптомов, связанных с употреблением яблок, персиков, моркови, орехов, сельдерея или других фруктов и овощей. По имеющимся данным, опросник имеет диагностическую точность, сопоставимую с открытым оральным провокационным тестом [10].

Критерии соответствия

В исследование включены 25 взрослых пациентов с различными аллергическими заболеваниями, имеющих клинически значимую сенсибилизацию к мажорному аллергену пыльцы берёзы Bet v 1, с/без ППА. Все пациенты соответствовали перечисленным ниже критериям включения/исключения.

Критерии включения: пациенты с подтверждённой кожными пробами/лабораторными тестами сенсибилизацией к аллергену пыльцы берёзы, имеющие клинические

проявления в виде аллергического риноконъюнктивита / бронхиальной астмы / обострения атопического дерматита в сезон цветения деревьев, с/без ППА к PR-10 белкам — гомологам Bet v 1, в течение как минимум 2 лет; пациенты мужского и женского пола от 18 до 55 лет; возможность и согласие пациента/его законного представителя следовать графику исследования, в том числе посетить все визиты по протоколу.

Критерии не включения: применение системной терапии кортикостероидами, циклоспорином, биологическими препаратами за 6 месяцев до и в течение всего периода исследования; проведение аллергенспецифической иммунотерапии в прошлом.

Критерии исключения: возникновение в ходе исследования иных причин, препятствующих проведению исследования согласно протоколу.

Условия проведения

Исследование проведено на базах отделения аллергологии и иммунопатологии кожи № 84 ФГБУ «ГНЦ "Институт иммунологии"» ФМБА России и кафедры иммунологии Медицинского института РУДН имени Патриса Лумумбы (Москва).

Продолжительность исследования

Запланированная продолжительность периода включения в исследование составила 3 месяца. Кандидаты для участия в исследовании, соответствовавшие критериям включения, были отобраны из базы пациентов отделения аллергологии и иммунопатологии кожи ФГБУ «ГНЦ "Институт иммунологии"» ФМБА России.

Описание медицинского вмешательства

Венозную кровь пациентов собирали в пробирки объемом 4,5 мл с нейтральной средой S Monovette (Sarstedt AG&Co, Германия), центрифугировали в течение 10 минут на скорости 2000 g, затем алиquotировали сыворотку в пластиковые пробирки. Образцы сыворотки хранились при температуре -20°C до момента анализа.

Основной исход исследования

Первичными конечными точками исследования были оценка профиля сенсибилизации к молекулам Bet v 1 и PR-10 гомологам (Mal d 1, Ara h 8, Cor a 1.0101, Cor a 1.0401, Act d 8, Api g 1, Pru p 1, Gly m 4), а также клинические характеристики сенсибилизированных пациентов. Вторичными конечными точками были сравнение пациентов с/без ППА и оценка того, как сенсибилизация к Bet v 1 и PR-10 гомологам может влиять на клинические проявления ППА у пациентов.

Анализ в подгруппах

В ходе исследования сформированы две группы пациентов на основании наличия или отсутствия ППА. Группу 1

составили 13 пациентов, сенсибилизированных к мажорному аллергену пыльцы берёзы, отмечающих симптомы ППА при употреблении в пищу хотя бы одного продукта, содержащего аллергены из группы PR-10 белков. Группу 2 составили 12 пациентов, сенсибилизированных к мажорному аллергену пыльцы берёзы, но не имеющих симптомов ППА к перекрёстно реагирующим продуктам.

Методы регистрации исходов

Титры IgE-антител к 112 компонентам аллергенов из 51 источника определены с помощью мультиплексного анализа ImmunoCAP ISAC (ThermoFisher, Швеция) согласно инструкции производителя. Результаты представлены в виде стандартизированных единиц ISU-E; положительным считался титр IgE >0,3 ISU-E.

Этическая экспертиза

Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «ГНЦ "Институт иммунологии"» ФМБА России (выписка из протокола № 6 от 21 апреля 2022 года).

Всем пациентам до начала исследования были разъяснены цели и процедуры исследования. В случае соответствия критериям включения/невключения, отсутствия критериев исключения, а также в случае согласия на участие в исследовании пациенты подписывали форму информированного согласия.

Статистический анализ

Размер выборки исследования предварительно не рассчитывался.

Для сбора и хранения данных использовали индивидуальные регистрационные карты. Обработку данных проводили с использованием пакета прикладных программ GraphPad Prism for Windows v.9.2.0 GraphPad Software USA (США). Количественные данные были представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (Me [Q1%; Q3%]). Номинальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение номинальных данных проводили при помощи критерия χ^2 Пирсона. Корреляционный анализ проводили с расчётом коэффициентов корреляции Спирмена. Анализ в группах проводили с использованием U-критерия Манна-Уитни (для сравнения показателей между двумя независимыми группами/подгруппами). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

В исследование были включены 25 человек в возрасте от 18 до 55 лет, 12 женщин и 13 мужчин, имеющих сенсибилизацию к мажорному аллергену пыльцы берёзы Bet v 1 и клинические проявления в виде респираторных

Таблица 1. Клинико-демографические данные наблюдаемых групп пациентов (n=25)**Table 1.** Clinical and demographic data of patients from Group 1 and Group 2 (n=25)

Показатель	Группа 1 (ППА), n=13	Группа 2 (без ППА), n=2	p
Возраст, лет, Me [Q ₁ ; Q ₃]	36 [27; 45,5]	35 [28,5; 46]	0,86
Пол, n (%)			
• мужской	7 (53,8)	6 (50)	0,64
• женский	6 (46,2)	6 (50)	
Заболевание, n (%)			
• атопический дерматит	5 (38,5)	4 (33,3)	0,89
• бронхиальная астма	6 (46,1)	5 (41,2)	
• аллергический риноконъюнктивит	13 (100)	12 (100)	

Примечание. ППА — перекрёстная пищевая аллергия.

Note. ППА — cross-reactive food allergy.

симптомов аллергии, сезонных обострений атопического дерматита, с симптомами или без симптомов ППА.

На основании наличия или отсутствия ППА пациенты были распределены в две группы. Группу 1 (ППА) составили 13 пациентов с симптомами ППА при употреблении в пищу продуктов-гомологов Bet v 1, из них 7 мужчин и 6 женщин, чей возраст составил 36 [27; 45,5] (Me [Q₁; Q₃]) лет. Группу 2 (без ППА) составили 12 пациентов, 6 мужчин и 6 женщин, никогда не испытывавших симптомов ППА при употреблении в пищу перекрёстно реагирующих с Bet v 1 продуктов, чей возраст составил 35 [28,5; 46] (Me [Q₁; Q₃]) лет. Выделенные группы статистически значимо не различались по полу, возрасту и основным клиническим характеристикам (табл. 1).

Пациенты группы 1 заполняли опросник, содержащий вопросы о симптомах ППА и продуктах, которые их вызывают. Анализ ответов участников показал, что наиболее частым проявлением ППА был оральный аллергический

синдром (100%), причём у 5/13 (38,5%) пациентов он был единственным проявлением ППА. Следующими по частоте встречаемости были назальные симптомы (61,5%), такие как заложенность носа, зуд в носу, ринорея, чихание. Бронхиальные симптомы (затруднение дыхания, одышка, свистящее дыхание, бронхоспазм) отметили 53,8% участников. Крапивница и ангиоотёки, ассоциированные с употреблением продуктов-гомологов Bet v 1, наблюдались в 38,5 и 30,8% случаев соответственно. У 2 (15,4%) пациентов в анамнезе были крайне тяжёлые проявления ППА в виде анафилактических реакций. Эти же пациенты в течение жизни испытывали и все другие описанные выше симптомы ППА при употреблении различных перекрёстно реагирующих продуктов.

Наиболее часто клинические проявления ППА вызывали термически необработанные яблоки (100%), персики (92,3%), лесной орех (84,6%), арахис (69,2%). Более чем у половины участников (53,8%) появлялись симптомы после употребления в пищу сои в сыром виде. Реакции на сельдерей и киви были наименее распространёнными — у 38,5 и 30,8% участников соответственно. Пациенты группы 1 реагировали как минимум на 2 из 7 пищевых аллергенов из группы PR-10 белков, доступных для тестирования. Большая часть группы 1 (8; 61,5%) реагировала на 5–7 продуктов из списка тестируемых. Детальная характеристика спектра чувствительности и тяжести клинических проявлений ППА представлена в табл. 2.

Основные результаты исследования

Молекулярный профиль сенсibilизации к аллергенам пыльцы берёзы и перекрёстно реагирующим продуктам оценивали с помощью теста ImmunoCap ISAC 112. Суммарные данные представлены на рис. 1 в виде тепловой карты.

Профиль сенсibilизации к аллергенам пыльцы берёзы различался в исследуемых группах: в группе 1 (ППА) уровень sIgE к мажорному аллергену пыльцы берёзы Bet v 1 был статистически значимо выше, чем в группе 2

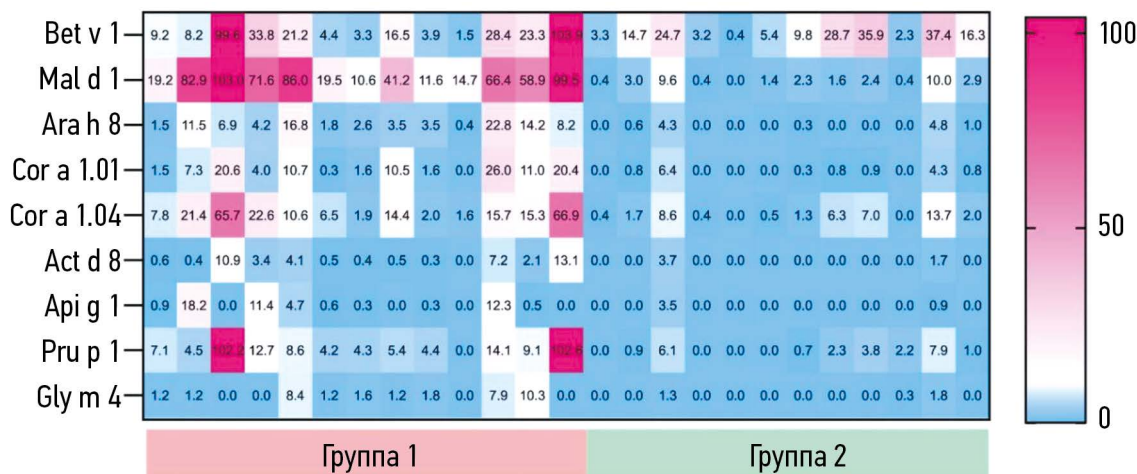
**Рис. 1.** Тепловая карта концентраций (ISU-E) IgE, специфичных к аллергенам PR-10 семейства.**Fig. 1.** Heatmap of PR-10-specific IgE concentrations (ISU-E).

Таблица 2. Клиническая и лабораторная характеристика спектра перекрёстной пищевой аллергии у пациентов группы 1 (n=13)
Table 2. Clinical and laboratory characteristic of spectrum cross-reactive food allergy in patients from Group 1 (n=13)

Продукт-гомолог Bet v 1, вызывающий ППА	Пациент (n=13)													Всего пациентов, n (%)
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	
Яблоко (Mal d 1)	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	13 (100)
Персик (Pru p 1)	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	12 (92,3)
Лесной орех (Cor a 1.01)	1	1	1	1	1	1	0	1	0	1	1	1	1	11 (84,6)
Арахис (Ara h 8)	0	1	1	1	1	0	0	1	1	0	1	1	1	9 (69,2)
Соя (Gly m 4)	0	1	1	1	1	0	0	1	0	0	1	1	0	7 (53,8)
Сельдерей (Api g 1)	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0	1	0	0	5 (38,5)
Киви (Act d 8)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	1	1	4 (30,8)
Всего продуктов	4	6	6	6	7	3	2	5	3	2	7	6	5	
Суммарный уровень sIgE к PR-10 белкам, ISU-E	49	156	409	164	171	39	26	93	29	18	201	145	415	
Оральный аллергический синдром	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	13 (100)
Насальные симптомы	0	1	1	1	1	0	0	1	0	0	1	1	1	8 (61,5)
Бронхиальные симптомы	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0	1	1	1	7 (53,8)
Крапивница	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	1	0	1	5 (38,5)
Ангиоотёк	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	1	0	1	4 (30,8)
Анафилаксия	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2 (15,4)

Примечание. ППА — перекрёстная пищевая аллергия.
Note. ППА — cross-reactive food allergy.

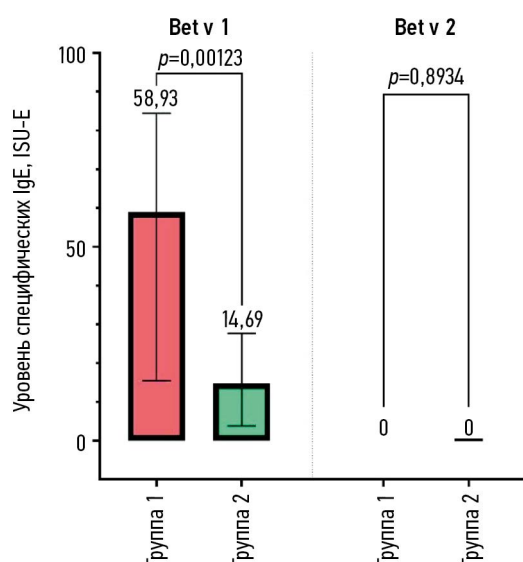


Рис. 2. Сравнение уровней специфических IgE к Bet v 1 и Bet v 2 между группами.

Fig. 2. Comparison of Bet v 1 and Bet v 2 — specific IgE levels between by two groups.

(без ППА). Уровни sIgE к паналлергену из семейства про-филинов Bet v 2 между группами статистически не различались, однако частота сенсибилизации к данному аллергену была выше в группе 2 (15,5 против 33% соответственно). Интересно, что sIgE к минорному аллергену пыльцы берёзы из семейства полкальцинов Bet v 4 не были обнаружены ни в одной из групп. Сравнение уровней sIgE к Bet v 1 и Bet v 2 между группами представлено на рис. 2.

Профиль молекулярной сенсибилизации к PR-10 белкам имел различия со спектром клинически значимых аллергенов в группе больных ППА. У 100% пациентов группы 1 были обнаружены sIgE к аллергенам яблока Mal d 1, лесного ореха Cor a 1.0401 и арахиса Ara h 8 в титре выше 0,3 ISU-E. У 12 больных этой группы были обнаружены sIgE к аллергену персика Pru p 1. Частота клинических проявлений ППА и частота сенсибилизации совпадали только для аллергенов яблока и персика. Хотя IgE-антитела к Ara h 8 были обнаружены у 100% пациентов группы 1, клинические проявления ППА, связанные с арахисом, отмечались только в 69,2% случаев. Специфические IgE к аллергенам лесного ореха Cor a 1.0101 и киви Act d 1 были выявлены у 11/13 (84,6%) больных, однако частота клинических реакций на киви была самой низкой из исследованных продуктов (30,8%). Специфические IgE к аллергенам сои Gly m 4 и сельдерея Api g 1 были обнаружены у 9/13 (69,2%) пациентов группы 1, в то время как клинические проявления встречались у 7 (53,8%) и 5 (38,5%) больных соответственно. Профиль молекулярной сенсибилизации больных группы 1 представлен на рис. 3; детальные клинические данные группы 1 представлены в табл. 2.

У большинства больных (84,6%) были обнаружены sIgE более чем к 5 PR-10 белкам; клинические проявления ППА

одновременно к 5 и более продуктам были отмечены только у 53,8% больных. Мы рассчитали суммарные IgE к PR-10 белкам для каждого пациента и провели корреляционный анализ с количеством продуктов, на которые клинически реагировали данные пациенты. В результате мы получили сильную прямую корреляцию между суммарным уровнем sIgE к PR-10 белкам и количеством причинно-значимых аллергенных продуктов ($r=0,81$; $p=0,0012$); рис. 4. Нами проанализирована также связь между клиническими симптомами ППА (оральный аллергический синдром, назальные и бронхиальные симптомы, крапивница, ангио-отёк, анафилаксия) и суммарным уровнем sIgE к PR-10 белкам: получена сильная прямая корреляция между уровнем sIgE и вариативностью/тяжестью симптомов ППА ($r=0,97$; $p<0,0001$); рис. 5.

Нами определён уровень cut-off (порог отсечения) для суммарных sIgE к пищевым PR-10 белкам, равный 70 ISU-E, позволяющий разделить пациентов лишь с оральным аллергическим синдромом от пациентов с системными, более тяжёлыми проявлениями ППА. Данные корреляционного анализа представлены на рис. 4 и 5.

Дополнительные результаты исследования

Латентная сенсибилизация (уровень sIgE $>0,3$ ISU-E) к пищевым PR-10 белкам была обнаружена у подавляющего большинства пациентов группы 2 без ППА. Сохранялся общий паттерн сенсибилизации с группой 1: наиболее часто встречались sIgE к аллергенам яблока (91,7%), лесного ореха (sIgE к Cor a 1.0401 у 83,3% больных, к Cor a 1.0101 — у 58,3%), персика (66,7%), арахиса (41,7%), киви, сельдерея, сои (16,7%). Сенсибилизация к 6 и более PR-10 белкам встречалась у 25% больных группы 2, у 50% — к 3–5 PR-10 белкам. Профиль молекулярной сенсибилизации больных группы 2 представлен на рис. 6.

При сравнении уровней sIgE к PR-10 белкам между двумя группами мы обнаружили, что уровень sIgE к каждому из аллергенов был статистически значимо выше у пациентов группы 1 по сравнению с группой 2. Сравнение уровней sIgE между двумя группами представлено на рис. 7.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

В ходе проведённого исследования был определён профиль молекулярной сенсибилизации к аллергенам пыльцы берёзы и перекрёстно реагирующим пищевым аллергенам из группы PR-10 белков у пациентов с аллергией на пыльцу берёзы с/без ППА. Несмотря на то, что паттерны сенсибилизации и ведущие аллергены были схожи в обеих группах, уровни sIgE-антител к мажорному аллергену пыльцы берёзы Bet v 1 и к PR-10 белкам у пациентов с ППА были статистически значимо выше, чем у больных без ППА. При сопоставлении данных опросника

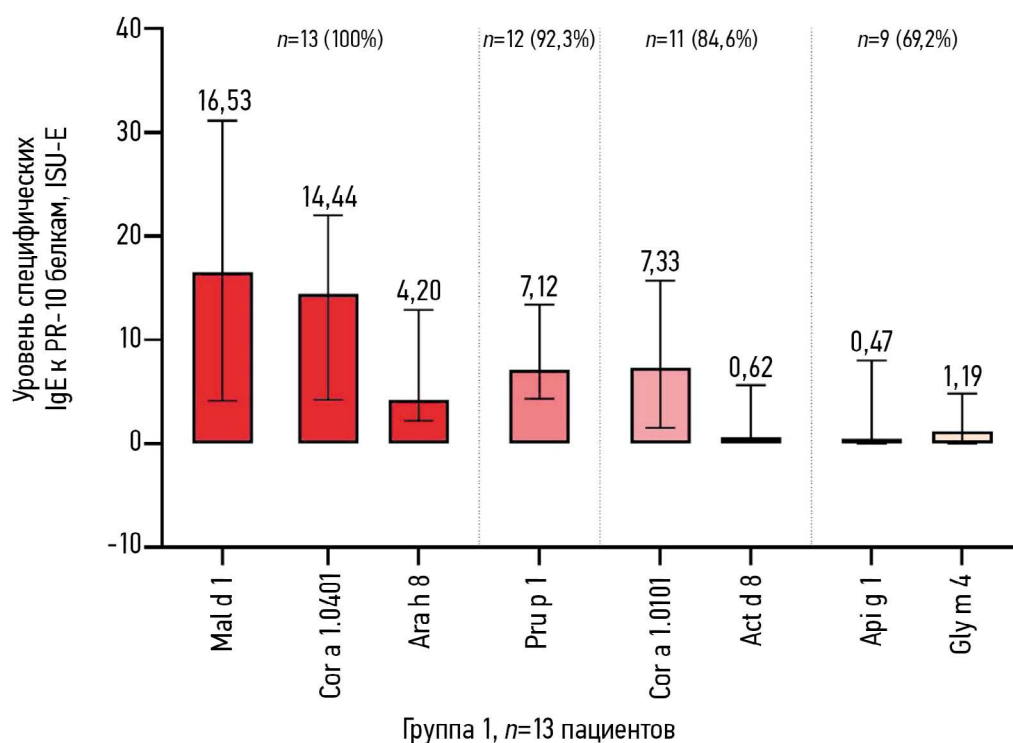


Рис. 3. Молекулярный профиль сенсibilизации к PR-10 белкам у пациентов группы 1.

Fig. 3. Molecular profile of sensitization to PR-10 proteins in Group 1.

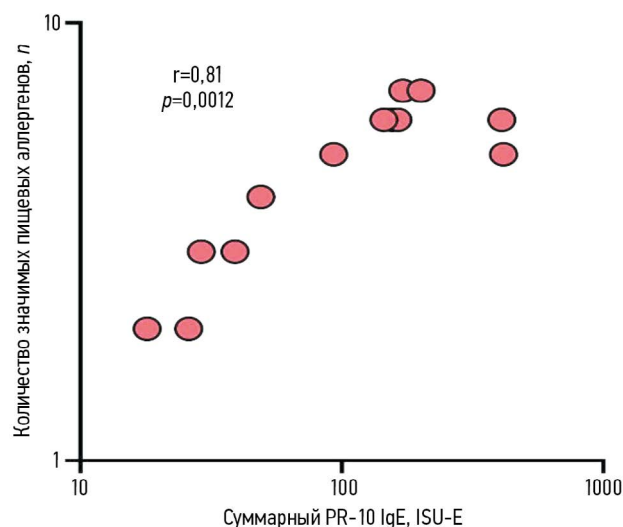


Рис. 4. Корреляционный анализ между количеством значимых пищевых аллергенов и количеством суммарного PR-10-специфического IgE для пациентов группы 1.

Fig. 4. Correlation analysis between the number of clinically relevant cross-reactive food allergens and the cumulative PR-10-specific IgE levels performed for Group 1 patients.

о симптомах ППА и вызывающих их перекрёстно реагирующих продуктах с молекулярным профилем пациентов группы 1 мы обнаружили некоторые различия: частота сенсibilизации к пищевым аллергенам из группы PR-10 белков была выше, чем частота клинических проявлений. Проведённое исследование позволило выявить сильную корреляцию между количеством причинно-значимых аллергенных продуктов и уровнем суммарных sIgE к PR-10

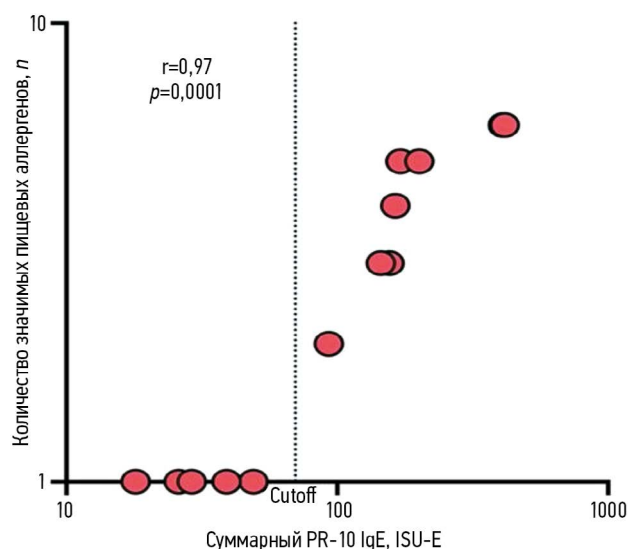


Рис. 5. Корреляционный анализ между количеством симптомов и количеством суммарного PR-10-специфического IgE для пациентов группы 1.

Fig. 5. Correlation analysis between the number of pollen-food syndrome related symptoms and the cumulative PR-10 specific IgE levels performed for Group 1 patients.

белкам. Вариабельность и тяжесть симптомов ППА также коррелировали с уровнем суммарных sIgE к PR-10 белкам. Ключевой находкой нашего исследования было определение уровня cut-off для суммарных sIgE к пищевым PR-10 белкам — 70 ISU-E, позволяющего разделить пациентов только с оральным аллергическим синдромом от пациентов с более тяжёлыми системными проявлениями ППА.

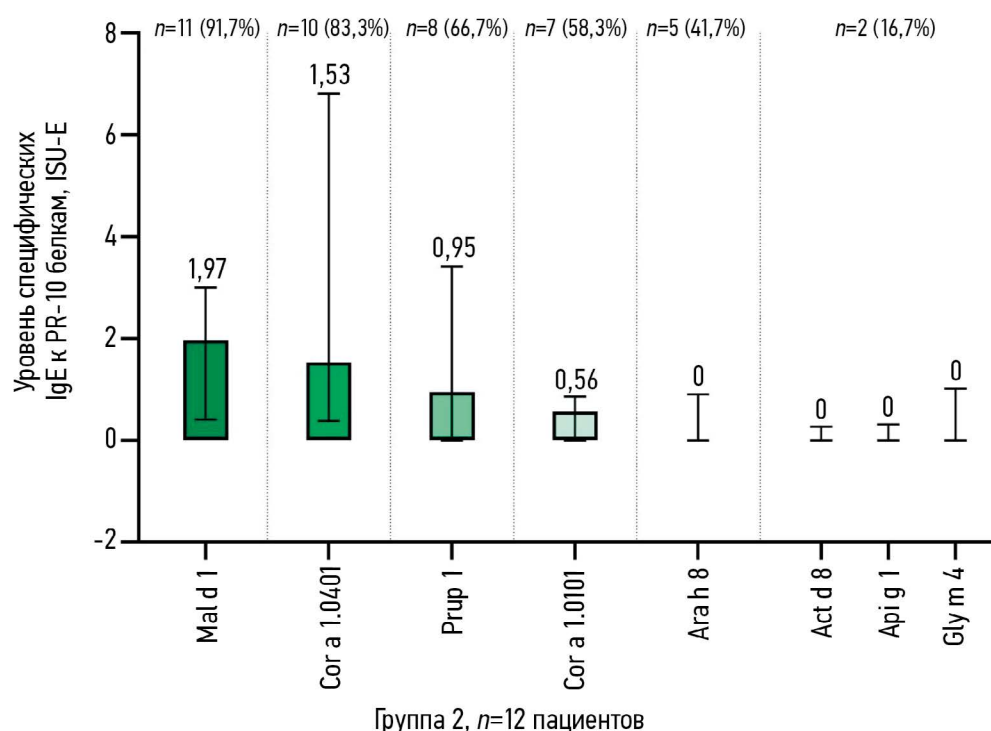


Рис. 6. Молекулярный профиль сенсибилизации к PR-10 белкам у пациентов группы 2.
Fig. 6. Molecular profile of sensitization to PR-10 proteins of Group 2 patients.

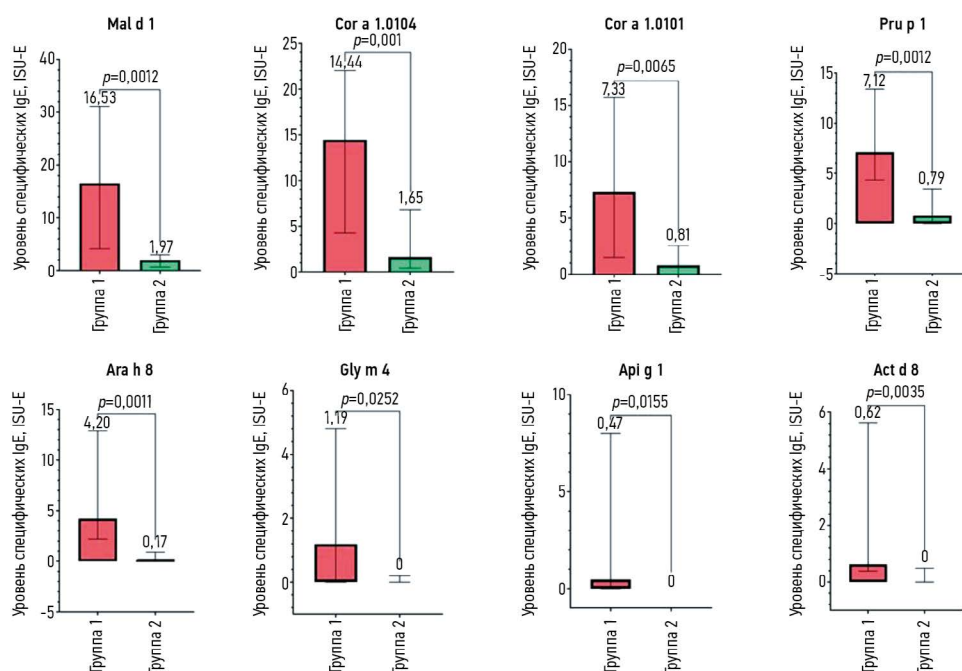


Рис. 7. Сравнение уровней специфических IgE к PR-10 белкам между двумя группами.
Fig. 7. Comparison of PR-10-specific IgE levels between two groups.

Обсуждение основного результата исследования

Пациенты с аллергией на пыльцу берёзы, сенсибилизированные к мажорному аллергену берёзы Bet v 1, часто страдают от ППА, обусловленной формированием перекрёстно реагирующих IgE-антител к аллергенам из группы PR-10 белков, содержащихся в плодах семейства

Розоцветные, овощах семейства Зонтичные (сельдерейные), семенах семейства Бобовые [11].

В проведённом исследовании мы изучили различия молекулярных профилей сенсибилизации взрослых пациентов с/без ППА, проживающих в Москве и имеющих аллергию на пыльцу берёзы. Главным различием между двумя группами были достоверно более высокие уровни

slgE как к Bet v 1, так и другим PR-10 белкам в группе пациентов с ППА по сравнению с пациентами без ППА. Ранее были изучены профили молекулярной сенсибилизации в московской педиатрической когорте и были показаны аналогичные результаты: у детей с аллергией на пыльцу берёзы и ППА в виде орального аллергического синдрома уровень slgE к Bet v 1 и другим PR-10 белкам был достоверно выше, чем у детей только с респираторными проявлениями аллергии [12].

Нами выявлены ведущие пищевые аллергены, вызывающие клинические симптомы ППА, а именно аллергены яблока (100%), персика (92,3%) и лесного ореха (84,6%), что соответствует результатам проведённых ранее исследований в детских и взрослых популяциях [6, 13, 14]. Интересно, что профиль молекулярной IgE-сенсибилизации имел небольшие отличия от клинических симптомов клинического профиля: ведущими slgE-антителами, обнаруженными у 100% пациентов с ППА, были slgE к яблоку, лесному ореху и арахису, в то время как симптомы ППА после употребления в пищу арахиса появлялись только у 69,2% больных из группы 1. Для аллергенов сои, сельдерея и киви наблюдалась схожая тенденция: число лиц, имеющих slgE к этим аллергенам в значимых уровнях ($>0,3$ ISU-E), было выше, чем пациентов, имеющих объективные клинические проявления ППА, связанные с данными продуктами.

Очевидно, что для появления симптомов ППА имеет значение не только наличие slgE-антител, но и их титр: измерив суммарные титры slgE к пищевым PR-10 белкам, мы обнаружили прямую корреляцию не только с количеством продуктов, вызывающих реакцию, но и с вариативностью и тяжестью клинических симптомов ППА. Схожие результаты были ранее получены в описанной выше педиатрической когорте [12]. Нами был определён cut-off уровень суммарных slgE к пищевым PR-10 белкам, разграничивающий пациентов с проявлениями ППА только в виде орального аллергического синдрома от больных с системными/более тяжёлыми проявлениями ППА, что может помочь в прогнозировании тяжести течения ППА в рутинной клинической практике.

При анализе молекулярного профиля сенсибилизации в группе больных без ППА мы обнаружили, что подавляющее большинство пациентов имеют латентную сенсибилизацию к пищевым PR-10 белкам, причём 1/4 группы сенсибилизированы к 6 и более аллергенам.

Итак, на сегодняшний день хорошо известно, что уровень slgE к пыльцевым аллергенам может повышаться в

сезон цветения причинно-значимых аллергенов [15, 16]. Нашей исследовательской группой было показано ранее, что уровень slgE к мажорному аллергену пыльцы берёзы Bet v 1 и мажорному аллергену яблока Mal d 1 нарастает во время сезона цветения берёзы, что может приводить к появлению симптомов ППА у пациентов, ранее их не испытывавших, в сезон палинации берёзы или вскоре после него [17].

Ограничения исследования

Основным ограничением исследования был малый размер выборки, что не позволило определить уровень cut-off для суммарных slgE к пищевым PR-10 белкам, позволяющий разграничить пациентов без клинических проявлений ППА от пациентов с симптомами ППА.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Перекрёстная пищевая аллергия остаётся недооценённой проблемой во всём мире, значительно влияющей на качество жизни пациентов. Наиболее частым проявлением ППА среди больных, сенсибилизированных к мажорному аллергену пыльцы берёзы Bet v 1, является оральный аллергический синдром. Считается, что ППА, обусловленная перекрёстной сенсибилизацией к PR-10 белкам, не ассоциирована с высоким риском развития тяжёлых системных реакций, что, однако, не исключает их возникновения. Пациенты с ППА вынуждены придерживаться ряда ограничений, что оказывает существенное влияние на качество их жизни.

В настоящее время мультиплексные тест-системы, позволяющие определить молекулярный профиль сенсибилизации пациента, являются золотым стандартом аллергодиагностики, в том числе для пациентов с ППА. Одной из важных задач врача-аллерголога является определение степени риска развития у пациентов тяжёлых системных аллергических реакций. Практическая польза нашего исследования заключается в определении cut-off уровня суммарных slgE к пищевым PR-10 белкам, что позволило разграничить пациентов, имеющих только локальные проявления ППА в виде орального аллергического синдрома, и больных с более тяжёлыми системными проявлениями ППА.

Требуются дальнейшие, более масштабные исследования для оценки риска развития ППА у больных с аллергией на пыльцу берёзы и разработки профилактических мер.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Исследование выполнено за счёт гранта Российского научного фонда № 23-25-00413 (<https://rscf.ru/project/23-25-00413/>).

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

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределён следующим образом: А.О. Литовкина — дизайн исследования, работа с пациентами, экспериментальная работа, анализ данных, обзор литературы, написание текста и редактирование статьи; М.Г. Бязрова — экспериментальная работа, статистический анализ и визуализация данных, подготовка и написание текста статьи; Е.В. Смольников — дизайн исследования, работа с пациентами, сбор и анализ литературных источников, редактирование статьи, О.В. Аплевич — экспериментальная работа, сбор и анализ литературных источников, написание текста и редактирование статьи; Е.С. Феденко — дизайн исследования, написание текста и редактирование статьи.

ADDITIONAL INFORMATION

Funding source. This study was supported by Russian Science Foundation, Grant № 23-25-00413 (<https://rscf.ru/en/project/23-25-00413/>).

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

Authors' contribution. 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. A.O. Litovkina, E.V. Smolnikov, E.S. Fedenko — designed the study; A.O. Litovkina, M.G. Byazrova, O.V. Aplevich — performed experiments; A.O. Litovkina, M.G. Byazrova — analyzed data; A.O. Litovkina, M.G. Byazrova, E.S. Fedenko — wrote the manuscript with input from all authors; A.O. Litovkina, E.V. Smolnikov — worked with patients and provided sera samples; E.S. Fedenko — oversaw the project.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Biedermann T., Winther L., Till S.J., et al. Birch pollen allergy in Europe // *Allergy*. 2019. Vol. 74, N 7. P. 1237–1248. doi: 10.1111/all.13758
2. Литовкина А.О., Феденко Е.С., Елисютина О.Г. Перекрестная пищевая аллергия к Pr-10-белкам — гомологам Bet v 1 у больных, сенсibilизированных к пыльце берёзы // *Российский аллергологический журнал*. 2018. Т. 15, № 6. С. 18–25. doi: 10.36691/RJA94
3. Козулина И.Е., Курбачева О.М., Ильина Н.И. Аллергия сегодня. Анализ новых эпидемиологических данных // *Российский аллергологический журнал*. 2014. Т. 11, № 3. С. 3–10. doi: 10.36691/rja483
4. Uotila R., Kukkonen A.K., Pelkonen A.S., et al. Cross-sensitization profiles of edible nuts in a birch-endemic area // *Allergy*. 2016. Vol. 71, N 4. P. 514–521. doi: 10.1111/all.12826
5. Jeon Y.H. Pollen-food allergy syndrome in children // *Clin Exp Pediatr*. 2020. Vol. 63, N 12. P. 463–468. doi: 10.3345/cep.2019.00780
6. Elisyutina O., Lupinek C., Fedenko E., et al. IgE-reactivity profiles to allergen molecules in Russian children with and without symptoms of allergy revealed by micro-array analysis // *Pediatr Allergy Immunol*. 2021. Vol. 32, N 2. P. 251–263. doi: 10.1111/pai.13354
7. Клинические рекомендации «Аллергический ринит». Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов, Национальная медицинская ассоциация оториноларингологов, Союз педиатров России, 2022.
8. Клинические рекомендации «Бронхиальная астма». Российское респираторное общество, Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов, Союз педиатров России, 2023.
9. Клинические рекомендации «Атопический дерматит». Российское общество дерматовенерологов и косметологов, Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов, Союз педиатров России, 2023.
10. Skypala I.J., Calderon M.A., Leeds A.R., et al. Development and validation of a structured questionnaire for the diagnosis of oral allergy syndrome in subjects with seasonal allergic rhinitis during the UK birch pollen season // *Clin Exp Allergy*. 2011. Vol. 41, N 7. P. 1001–1011. doi: 10.1111/j.1365-2222.2011.03759.x
11. Matricardi P.M., Kleine-Tebbe J., Hoffmann H.J., et al. EAACI molecular allergology user's guide // *Pediatr Allergy Immunol*. 2016. Vol. 27, N 23 P. 1–250. doi: 10.1111/pai.12563
12. Elisyutina O., Fedenko E., Campana R., et al. Bet v 1-specific IgE levels and PR-10 reactivity discriminate silent sensitization from phenotypes of birch allergy // *Allergy*. 2019. Vol. 74, N 12. P. 2525–2528. doi: 10.1111/all.13931
13. Asero R. Effects of birch pollen-specific immunotherapy on apple allergy in birch pollen-hypersensitive patients // *Clin Exp Allergy*. 1998. Vol. 28, N 11. P. 1368–1373. doi: 10.1046/j.1365-2222.1998.00399.x
14. Bucher X., Pichler W.J., Dahinden C.A., et al. Effect of tree pollen specific, subcutaneous immunotherapy on the oral allergy syndrome to apple and hazelnut // *Allergy*. 2004. Vol. 59, N 12. P. 1272–1276. doi: 10.1111/j.1398-9995.2004.00626.x
15. Lam H.C., Jarvis D.; ECRHS I Investigators. Seasonal variation in total and pollen-specific immunoglobulin E levels in the European Community Respiratory Health Survey // *Clin Exp Allergy*. 2021. Vol. 51, N 8. P. 1085–1088. doi: 10.1111/cea.13895
16. Niederberger V., Ring J., Rakoski J., et al. Antigens drive memory IgE responses in human allergy via the nasal mucosa // *Int Arch Allergy Immunol*. 2007. Vol. 142, N 2. P. 133–144. doi: 10.1159/000096439
17. Litovkina A., Byazrova M., Smolnikov E., et al. Allergic sensitization to Mal d 1 without detectable specific serum IgE // *Pediatr Allergy Immunol*. 2022. Vol. 33, N 12. P. 1–5. doi: 10.1111/pai.13891

REFERENCES

1. Biedermann T, Winther L, Till SJ, et al. Birch pollen allergy in Europe. *Allergy*. 2019;74(7):1237–1248. doi: 10.1111/all.13758
2. Litovkina AO, Fedenko ES, Elisutina OG. Cross-reactive food allergy to PR-10 homologues in birch pollen sensitized patients. *Russian J Allergy*. 2018;15(6):18–25. doi: 10.36691/RJA94
3. Kozulina IE, Kurbacheva OM, Ilina NI. Allergy today. Analysis of new epidemiological data. *Russian J Allergy*. 2014;11(3):3–10. doi: 10.36691/rja483
4. Uotila R, Kukkonen AK, Pelkonen AS, et al. Cross-sensitization profiles of edible nuts in a birch-endemic area. *Allergy*. 2016;71(4):514–521. doi: 10.1111/all.12826
5. Jeon YH. Pollen-food allergy syndrome in children. *Clin Exp Pediatr*. 2020;63(12):463–468. doi: 10.3345/cep.2019.00780
6. Elisutina O, Lupinek C, Fedenko E, et al. IgE-reactivity profiles to allergen molecules in Russian children with and without symptoms of allergy revealed by micro-array analysis. *Pediatr Allergy Immunol*. 2021;32(2):251–263. doi: 10.1111/pai.13354
7. Allergic rhinitis. Clinical recommendations. Russian Society of Allergologists and Clinical Immunologists, National Medical Association of Otorhinolaryngologists, Union of Pediatricians of Russia; 2022. (In Russ).
8. Bronchial asthma. Clinical recommendations. Russian Respiratory Society, Russian Society of Allergologists and Clinical Immunologists, Union of Pediatricians of Russia; 2023. (In Russ).
9. Atopic dermatitis. Clinical recommendations. Russian Society of Dermatovenerologists and Cosmetologists, Russian Society of Allergologists and Clinical Immunologists, Union of Pediatricians of Russia; 2023. (In Russ).
10. Skypala IJ, Calderon MA, Leeds AR, et al. Development and validation of a structured questionnaire for the diagnosis of oral allergy syndrome in subjects with seasonal allergic rhinitis during the UK birch pollen season. *Clin Exp Allergy*. 2011;41(7):1001–1011. doi: 10.1111/j.1365-2222.2011.03759.x
11. Matricardi PM, Kleine-Tebbe J, Hoffmann HJ, et al. EAACI molecular allergology user's guide. *Pediatr Allergy Immunol*. 2016;27(Suppl 23):1–250. doi: 10.1111/pai.12563
12. Elisutina O, Fedenko E, Campana R, et al. Bet v 1-specific IgE levels and PR-10 reactivity discriminate silent sensitization from phenotypes of birch allergy. *Allergy*. 2019;74(12):2525–2528. doi: 10.1111/all.13931
13. Asero R. Effects of birch pollen-specific immunotherapy on apple allergy in birch pollen-hypersensitive patients. *Clin Exp Allergy*. 1998;28(11):1368–1373. doi: 10.1046/j.1365-2222.1998.00399.x
14. Bucher X, Pichler WJ, Dahinden CA, et al. Effect of tree pollen specific, subcutaneous immunotherapy on the oral allergy syndrome to apple and hazelnut. *Allergy*. 2004;59(12):1272–1276. doi: 10.1111/j.1398-9995.2004.00626.x
15. Lam HC, Jarvis D; ECRHS Investigators. Seasonal variation in total and pollen-specific immunoglobulin E levels in the European Community Respiratory Health Survey. *Clin Exp Allergy*. 2021;51(8):1085–1088. doi: 10.1111/cea.13895
16. Niederberger V, Ring J, Rakoski J, et al. Antigens drive memory IgE responses in human allergy via the nasal mucosa. *Int Arch Allergy Immunol*. 2007;142(2):133–144. doi: 10.1159/000096439
17. Litovkina A, Byazrova M, Smolnikov E, et al. Allergic sensitization to Mal d 1 without detectable specific serum IgE. *Pediatr Allergy Immunol*. 2022;33(12):e13891. doi: 10.1111/pai.13891

ОБ АВТОРАХ

* Смольников Евгений Валентинович;

адрес: Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, д. 24;
ORCID: 0000-0003-1302-4178;
eLibrary SPIN: 4874-8100;
e-mail: qweril2010@yandex.ru

Литовкина Алла Олеговна;

ORCID: 0000-0002-5021-9276;
eLibrary SPIN: 2337-7930;
e-mail: dr.litovkina@gmail.com

Бязрова Мария Георгиевна;

ORCID: 0000-0002-9858-7596;
eLibrary SPIN: 4317-9042;
e-mail: mbyazrova@list.ru

Аплевич Олег Валерьевич;

ORCID: 0009-0003-0737-454X;
eLibrary SPIN: 6273-3070;
e-mail: aplevich-ov@rudn.ru

Феденко Елена Сергеевна, д-р мед. наук, профессор;

ORCID: 0000-0003-3358-5087;
eLibrary SPIN: 5012-7242;
e-mail: efedks@gmail.com

AUTHORS' INFO

* Evgeniy V. Smolnikov;

address: 24 Kashirskoye shosse, 115522 Moscow, Russia;
ORCID: 0000-0003-1302-4178;
eLibrary SPIN: 4874-8100;
e-mail: qweril2010@yandex.ru

Alla O. Litovkina;

ORCID: 0000-0002-5021-9276;
eLibrary SPIN: 2337-7930;
e-mail: dr.litovkina@gmail.com

Maria G. Byazrova;

ORCID: 0000-0002-9858-7596;
eLibrary SPIN: 4317-9042;
e-mail: mbyazrova@list.ru

Oleg V. Aplevich;

ORCID: 0009-0003-0737-454X;
eLibrary SPIN: 6273-3070;
e-mail: aplevich-ov@rudn.ru

Elena S. Fedenko, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;

ORCID: 0000-0003-3358-5087;
eLibrary SPIN: 5012-7242;
e-mail: efedks@gmail.com

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author