

## Кофакторная анафилаксия у пациента с сенсibilизацией к семейству PR-10 белков

Е.В. Смольников<sup>1,2,3</sup>, А.О. Литовкина<sup>1,2</sup>, М.Г. Бязрова<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы, Москва, Россия;

<sup>2</sup> Государственный научный центр «Институт иммунологии», Москва, Россия;

<sup>3</sup> Национальный исследовательский ядерный университет МИФИ, Москва, Россия

### АННОТАЦИЯ

Анафилаксия является крайне тяжёлой формой проявления гиперчувствительности немедленного типа, характеризуется быстрым развитием потенциально жизнеугрожающих изменений гемодинамики и/или нарушений со стороны дыхательной системы. К основным этиологическим факторам, приводящим к развитию анафилактических реакций, относятся пищевые продукты, яд перепончатокрылых насекомых, лекарственные препараты. Встречаются случаи анафилаксии, когда причину её развития установить не удаётся, либо выявляется ряд факторов, способствующих модулированию развития анафилаксии, значительно снижающих необходимую дозу причинно-значимого аллергена для развития анафилактической реакции. В таких случаях анафилаксия рассматривается как кофакторная. К основным индуцирующим факторам относят физическую нагрузку, употребление алкоголя, приём нестероидных противовоспалительных средств, различные инфекционные заболевания.

По литературным данным, в 30% всех случаев анафилаксии у взрослых подтверждается роль провоцирующих факторов. Употребление алкоголя способствует развитию пищевой аллергии примерно у 10% пациентов и выступает в роли провоцирующего фактора пищевой анафилаксии, индуцированной физической нагрузкой. У пациентов с пыльцевой аллергией и сенсibilизацией к PR-10 белкам наиболее часто встречаются не угрожающие жизни случаи пищевой аллергии в виде орального аллергического синдрома. Несмотря на то, что PR-10 белки обладают низким риском развития анафилаксии, возможны случаи развития кофакторной анафилаксии при воздействии модулирующих факторов на организм пациента.

В статье представлен клинический случай развития кофакторной анафилаксии у пациента с сенсibilизацией к группе PR-10 белков после совместного употребления алкоголя и орехов.

**Ключевые слова:** клинический случай; анафилаксия; гиперчувствительность I типа; алкоголь; орехи; кофакторная анафилаксия; PR-10 белки.

### Как цитировать:

Смольников Е.В., Литовкина А.О., Бязрова М.Г. Кофакторная анафилаксия у пациента с сенсibilизацией к семейству PR-10 белков // *Российский аллергологический журнал*. 2023. Т. 20, № 4. С. 000–000. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA16898>

Получена: 27.10.2023 Принята: 05.12.2023 Опубликовано: 21.12.2023

## A cofactor-dependent anaphylaxis in patient with sensitization to PR-10 proteins

Eugeniy V. Smolnikov<sup>1, 2, 3</sup>, Alla O. Litovkina<sup>1, 2</sup>, Maria G. Byazrova<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia;

<sup>2</sup> National Research Center — Institute of Immunology Federal Medical-Biological Agency of Russia, Moscow, Russia;

<sup>3</sup> National Research Nuclear University MEPhI (Moscow Engineering Physics Institute), Moscow, Russia

### ABSTRACT

Anaphylaxis is a severe life-threatening systemic IgE-dependent type of hypersensitivity reaction which characterized by prompt development of potentially life-threatening changes in hemodynamic and/or involvement of respiratory system. The main etiological factors leading to development of anaphylactic reactions belong to food, insect stings, and medicine drugs. In some cases of anaphylaxis is stayed unknown, sometimes cofactors can modulate of anaphylaxis and significantly reduce the required dose of an allergen for the development of an anaphylactic reaction. In such cases anaphylaxis is considered as cofactor-dependent anaphylaxis. The main inducing cofactors belong to physical exercise, alcohol consumption, co-administration of nonsteroidal anti-inflammatory drugs or concomitant infectious diseases.

Registries for anaphylaxis document a role for cofactors in about 30% of anaphylactic reactions. Alcohol consumption was shown to facilitate the manifestation of food allergies in about 10% of patients and to also trigger food-dependent exercise-induced anaphylaxis. Patients with pollen allergy and sensitization to PR-10 proteins often experience non-life-threatening cases of oral allergy syndrome, due to PR-10 proteins have a low risk of anaphylaxis. Despite of PR-10 proteins have a low risk of anaphylaxis, there may be cases of cofactor anaphylaxis when modulating factors affect the patient's body.

Here, we describe the clinical case of cofactor-dependent anaphylaxis in patient with sensitization to PR-10 proteins.

**Keywords:** case report; anaphylaxis; IgE-dependent type of hypersensitivity; alcohol; nuts; cofactor-dependent anaphylaxis; PR-10 proteins.

### To cite this article:

Smolnikov EV, Litovkina AO, Byazrova MG. A cofactor-dependent anaphylaxis in patient with sensitization to PR-10 proteins. *Russian Journal of Allergy*. 2023;20(4):000–000. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA16898>

Received: 27.10.2023 Accepted: 05.12.2023 Published: 21.12.2023

## АКТУАЛЬНОСТЬ

Анафилаксия является тяжёлой, угрожающей жизни системной реакцией гиперчувствительности немедленного типа, которая развивается быстро и может привести к смерти [1]. Анафилаксия достаточно широко распространена среди населения и, по некоторым данным, в течение жизни варьирует между 0,05 и 2% с частотой встречаемости от 3,2 до 68,4 случаев на 100 000 населения в год [2, 3]. К наиболее частым причинам развития анафилактической реакции относят пищевые продукты, укусы насекомых, лекарственные препараты [4].

В основном анафилаксия развивается после повторного контакта сенсibilизированного организма с причинно-значимым аллергеном, но иногда выявляется ряд состояний, способных модулировать возникновение анафилаксии, значительно снижая при этом необходимую дозу аллергена для её развития. В таких случаях анафилактическая реакция рассматривается как кофакторная. Впервые кофакторная анафилаксия была описана в 1979 году R.M. Maulitz и соавт. [5] у пациента с реакцией на моллюсков, индуцированной физической нагрузкой. К основным индуцирующим факторам относят физическую нагрузку, употребление алкоголя, приём нестероидных противовоспалительных средств, а также различные инфекционные заболевания. По литературным данным, в 30% случаев подтверждается роль провоцирующих факторов в развитии всех случаев анафилаксии у взрослых. Употребление алкоголя способствует развитию пищевой аллергии примерно у 10% пациентов и выступает в роли провоцирующего фактора пищевой анафилаксии, индуцированной физической нагрузкой. Согласно Европейскому регистру по анафилаксии, у 15,2% пациентов алкоголь регистрировался как основной кофактор в развитии анафилаксии [6]. Предполагаемый механизм влияния алкоголя на развитие кофакторной анафилаксии заключается в увеличении абсорбции веществ, как правило, белков, за счёт расслабления межклеточных контактов в цилиндрическом эпителии тонкого кишечника [7].

У пациентов с аллергией на пыльцу берёзы наиболее часто встречаются не угрожающие жизни случаи пищевой аллергии в виде симптомов орального аллергического синдрома, ассоциированных со слизистой полости рта (зуд, покалывание, отёк слизистой), вследствие IgE-зависимой перекрёстной реактивности между высокомолекулярными пептидами PR-10 белков пыльцы деревьев, определённых орехов, фруктов и овощей. Несмотря на то, что PR-10 белки обладают низким риском развития анафилаксии, возможны случаи развития кофакторной анафилаксии при воздействии модулирующих факторов на организм пациента [8].

## ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

### О пациенте

Пациент В, 51 год, обратился в ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА России для уточнения причин развития кофакторной анафилаксии.

*Из анамнеза заболевания.* Около 20 лет страдает аллергическим ринитом в весенний сезон палинации (апрель-май). В 2006–2009 годах получил три полных курса подкожной аллергенспецифической иммунотерапии аллергенами из пыльцы деревьев с хорошим эффектом: выраженность сезонных респираторных симптомов

значительно уменьшилась, потребность в противоаллергических препаратах возникала очень редко. Однако с 2010 года стали беспокоить явления орального аллергического синдрома в виде чувства зуда, першения в горле и симптомов конъюнктивита при употреблении в пищу косточковых и семечковых фруктов, орехов (лесные орехи, грецкие орехи, кешью), моркови, регрессирующих после приёма антигистаминных препаратов 2-го поколения. В мае 2023 года во время отдыха в Турции через 10 минут после одновременного употребления в качестве аперитива небольшого количества водки (50 мл) и фундука (3–5 штук) отметил появление умеренной заложенности носа и чувства зуда в горле. Надо отметить, что алкоголь и закуска в виде фундука были употреблены пациентом на голодный желудок. Пациент самостоятельно принял 10 мг дезлоратадина (2 таблетки по 5 мг), которые не оказали эффекта. В течение 30 минут симптомы продолжали нарастать: появились затруднённое дыхание, генерализованный зуд кожи, распространённые волдырные высыпания, и больной потерял сознание. Врачами скорой помощи состояние было расценено как анафилаксия, проведены экстренные меры (внутримышечное введение 0,5 мл раствора эпинефрина 0,1%, подача кислорода через маску), купировавшие острую реакцию.

## Результаты физикального, лабораторного и инструментального исследования

В ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА России, куда пациент обратился по прибытии в Россию, проведено общеклиническое и аллергологическое обследование. По результатам общеклинического обследования клинически значимых отклонений не выявлено. Концентрация триптазы в крови (ThermoFisher Scientific, ImmunoCAP) составила 5,3 мкг/л (норма <11,0).

Пациенту проведено аллергологическое обследование — кожное тестирование с экстрактами ингаляционных аллергенов (Микроген), показавшее положительные результаты с аллергенами пыльцы лиственных деревьев и луговых трав. По результатам молекулярной аллергодиагностики с использованием аллергочипа ISAC (ThermoFisher Scientific, ImmunoCAP) выявлены специфические иммуноглобулины E (sIgE) к перекрёстно-реагирующей группе PR-10 белков берёзы, орешника, ольхи, соевых бобов, киви, яблока, персика, сельдерея, арахиса, фундука, главным специфическим ингаляционным аллергенам тимофеевки, свинороя, полыни (табл. 1). Вместе с тем sIgE к белкам запаса и неспецифических белков-переносчиков липидов, устойчивых к нагреванию и гидролизу и обладающих высоким риском развития системных реакций, не выявлено. Полученные результаты компонентной аллергодиагностики подтвердили клинически значимую сенсibilизацию к аллергенам пыльцы деревьев, гомологам Bet v 1 (PR-10 белки), входящим в косточковые и семечковые фрукты (яблоко, киви, персик), а также фундук, соевые бобы, арахис, сельдерей, ответственным за развитие перекрёстной пищевой аллергии. Выявленная сенсibilизация к пыльце луговых трав и полыни носила латентный характер, поскольку в сезон их пыления каких-либо клинических симптомов пациент не отмечал.

В связи с наличием в анамнезе сопутствующей патологии желудочно-кишечного тракта пациент дополнительно проконсультирован врачом-гастроэнтерологом: в ходе лабораторного и инструментального обследования выявлены хронический гастрит и холецистит, находящиеся в состоянии клинической ремиссии.

## Дифференциальный диагноз

Принимая во внимание клиническую картину системной реакции у пациента в анамнезе, в первую очередь проведена дифференциальная диагностика с системным мастоцитозом: учитывая, что уровень триптазы не превышает пороговых значений, наличие системного мастоцитоза маловероятно.

## Лечение

По результатам молекулярной алергодиагностики пациенту была составлена персонализированная элиминационная диета с учётом спектра сенсибилизации и даны рекомендации.

## Исход и результаты последующего наблюдения

Пациент продолжил динамическое наблюдение у врачей аллерголога и иммунолога по месту жительства.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Описанная реакция у пациента, страдающего аллергическим ринитом, сенсибилизацией к аллергенам пыльцы деревьев, оральным аллергическим синдромом на косточковые и семечковые фрукты, орехи, морковь, расценена нами как кофакторная анафилаксия, вызванная употреблением в пищу фундука одновременно с приёмом крепкого алкоголя. Нельзя исключить, что имеющиеся у пациента хронические заболевания желудочно-кишечного тракта (хронический гастрит и холецистит) могли увеличить риск развития анафилактической реакции.

Несмотря на достаточно редкие случаи развития кофакторной анафилаксии, в литературе ранее описан похожий случай системной реакции у пациента с пыльцевой аллергией и сенсибилизацией к PR-10 белкам после употребления в пищу миндаля и интенсивной физической нагрузки [8].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Известно, что PR-10 белки распадаются при нагревании и гидролизе, не вызывают аллергических реакций на готовую пищу и обладают низким риском развития анафилаксии. Однако данный клинический случай показал, что воздействие такого кофактора, как крепкий алкоголь в совокупности с семейством PR-10 белков фундука, у больного с аллергическим ринитом и перекрёстной пищевой аллергией может привести к развитию жизнеугрожающей кофакторной анафилаксии, требующей проведения неотложных реанимационных мероприятий.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНО

**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 поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределён следующим образом: Е.В. Смольников — анализ клинических данных пациента, сбор и анализ литературных источников, написание текста статьи; А.О. Литовкина — сбор и анализ литературных источников, редактирование статьи; М.Г. Бязрова — редактирование статьи.

**Информированное согласие на публикацию.** Пациент добровольно подписал информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме в «Российском аллергологическом журнале».

## ADDITIONAL INFORMATION

**Funding source.** This work was supported by the grant of the Russian Science Foundation № 23-25-00413 (<https://rscf.ru/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. E.V. Smolnikov — performed clinical work, analyzed data, wrote the manuscript with input from all authors; A.O. Litovkina — performed clinical work; M.G. Byazrova — analyzed data.

**Consent for publication.** Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information within the manuscript in Russian Journal of Allergy.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Клинические рекомендации «Анафилактический шок». Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов, Федерация анестезиологов и реаниматологов, 2022. 21 с.
2. Lieberman P., Camargo C.A., Bohlke K., et al. Epidemiology of anaphylaxis: Findings of the American College of Allergy, Asthma and Immunology Epidemiology of Anaphylaxis Working Group // *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2006. Vol. 97, N 5. P. 596–602. doi: 10.1016/S1081-1206(10)61086-1
3. Koplin J.J., Martin P.E., Allen K.J. An update on epidemiology of anaphylaxis in children and adults // *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2011. Vol. 11, N 5. P. 492–496. doi: 10.1097/ACI.0b013e32834a41a1
4. Turner P.J., Campbell D.E., Motosue M.S., et al. Global trends in anaphylaxis epidemiology and clinical implications // *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020. Vol. 8, N 4. P. 1169–1176. doi: 10.1016/j.jaip.2019.11.027
5. Maulitz R.M., Pratt D.S., Schocket A.L. Exercise-induced anaphylactic reaction to shellfish // *J Allergy Clin Immunol.* 1979. Vol. 63, N 6. P. 433–434. doi: 10.1016/0091-6749(79)90218-5
6. Wölbing F., Fischer J., Köberle M., et al. Epidemiology of anaphylaxis: Contributions from the last 10 years // *Allergy.* 2013. Vol. 68, N 9. P. 1085–1092. doi: 10.1111/all.12193
7. Gonzalez-Quintela A., Vidal C., Gude F. Alcohol, IgE and allergy // *Addict Biol.* 2004. Vol. 9, N 3-4. P. 195–204. doi: 10.1080/13556210412331292235

8. Senders A.S., Oropeza A.R., Kristensen B., et al. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis due to almond in a PR-10-sensitized patient // *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018. Vol. 6, N 2. P. 683–684. doi: 10.1016/j.jaip.2017.12.018

## REFERENCES

1. Clinical recommendations "Anaphylactic shock". Russian Society of Allergologists and Clinical Immunologists, Federation of Anesthesiologists and Resuscitators; 2022. 21 p. (In Russ).
2. Lieberman P, Camargo CA, Bohlke K, et al. Epidemiology of anaphylaxis: Findings of the American College of Allergy, Asthma and Immunology Epidemiology of Anaphylaxis Working Group. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2006;97(5):596–602. doi: 10.1016/S1081-1206(10)61086-1
3. Koplin JJ, Martin PE, Allen KJ. An update on epidemiology of anaphylaxis in children and adults. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2011;11(5):492–496. doi: 10.1097/ACI.0b013e32834a41a1
4. Turner PJ, Campbell DE, Motosue MS, et al. Global trends in anaphylaxis epidemiology and clinical implications. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8(4):1169–1176. doi: 10.1016/j.jaip.2019.11.027
5. Maulitz RM, Pratt DS, Schocket AL. Exercise-induced anaphylactic reaction to shellfish. *J Allergy Clin Immunol.* 1979;63(6):433–434. doi: 10.1016/0091-6749(79)90218-5
6. Wölbing F, Fischer J, Köberle M, et al. Epidemiology of anaphylaxis: Contributions from the last 10 years. *Allergy.* 2013;68(9):1085–1092. doi: 10.1111/all.12193
7. Gonzalez-Quintela A, Vidal C, Gude F. Alcohol, IgE and allergy. *Addict Biol.* 2004;9(3-4):195–204. doi: 10.1080/13556210412331292235
8. Senders AS, Oropeza AR, Kristensen B, et al. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis due to almond in a PR-10-sensitized patient. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018;6(2):683–684. doi: 10.1016/j.jaip.2017.12.018

ОБ АВТОРАХ	AUTHORS' INFO
* <b>Смольников Евгений Валентинович;</b> адрес: Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, д. 24; ORCID: 0000-0003-1302-4178; eLibrary SPIN: 4874-8100; e-mail: qweril2010@yandex.ru	* <b>Evgeniy V. Smolnikov;</b> address: 24 Kashirskoe shosse, 115522 Moscow, Russia; ORCID: 0000-0003-1302-4178; eLibrary SPIN: 4874-8100; e-mail: qweril2010@yandex.ru
<b>Литовкина Алла Олеговна;</b> ORCID: 0000-0002-5021-9276; eLibrary SPIN: 2337-7930; e-mail: dr.litovkina@gmail.com	<b>Alla O. Litovkina;</b> ORCID: 0000-0002-5021-9276; eLibrary SPIN: 2337-7930; e-mail: dr.litovkina@gmail.com
<b>Бязрова Мария Георгиевна;</b> ORCID: 0000-0002-9858-7596; eLibrary SPIN: 4317-9042; e-mail: mbyazrova@list.ru	<b>Maria G. Byazrova;</b> ORCID: 0000-0002-9858-7596; eLibrary SPIN: 4317-9042; e-mail: mbyazrova@list.ru

**Таблица 1.** Результаты тестирования аллергочипом ISAC, ImmunoCAP  
**Table 1.** Results of ISAC testing, ImmunoCAP

Компоненты аллергенов		ISU-E
Берёза (rBet v 1)	PR-10 белок	25 (очень высокий уровень)
Орешник (rCor a 1,0101)	PR-10 белок	18 (очень высокий уровень)
Ольха (rAln g 1)	PR-10 белок	21 (очень высокий уровень)
Тимофеевка (rPhl p 1)	Группа трав 1	22 (очень высокий уровень)
Тимофеевка (nPhl p 4)	Берберин бридж-энзим	4 (средний уровень)
Свиной (nSyn d 1)	Группа трав 1	1,6 (средний уровень)
Полынь (rArt v 1)	Дефенсин	1,2 (средний уровень)
Соевые бобы (rGly m 4)	PR-10 белок	5,9 (средний уровень)
Киви (rAct d 8)	PR-10 белок	1,8 (средний уровень)
Яблоко (rMal d 1)	PR-10 белок	22 (очень высокий уровень)
Персик (rPru p 1)	PR-10 белок	3,1 (средний уровень)
Сельдерей (rApi g 1)	PR-10 белок	0,7 (низкий уровень)
Арахис (rAra h 8)	PR-10 белок	2,4 (средний уровень)
Фундук (rCor a 1.0401)	PR-10 белок	12 (очень высокий уровень)

Accepted for publication