



Мар'яна Анатоліївна ЛИКОВА, докторка філософії в галузі медицини, лікарка-алерголог,
Приватна медична клініка R+ (м. Київ)

ЕФЕКТИВНЕ ЛІКУВАННЯ LTP-СИНДРОМУ ЗА ДОПОМОГОЮ АЛЕРГЕНСПЕЦИФІЧНОЇ ІМУНОТЕРАПІЇ АЛЕРГЕНАМИ ПОЛИНУ

Неспецифічні білки – переносники ліпідів (nsLTP) становлять родину білків, до якої належать алергени, що є однією з найчастіших причин харчової алергії серед дорослого населення Середземноморського регіону [1].

На відміну від багатьох інших рослинних алергенів, nsLTP не обмежуються тканинами насіння, а широко представлені в різних частинах рослини. Концентрація LTP варіюється залежно від ступеня зрілості плоду, умов його зберігання та сорту. Станом на сьогодні Підкомітет з номенклатури алергенів Міжнародного союзу імунологічних товариств (IUIS) ідентифікував 46 алергенних молекул LTP, що походять із фруктів, пилку дерев і бур'янів, овочів, горіхів, насіння та латексу.

LTP є ключовими алергенами підродини *Prunoideae*, зокрема персика, абрикоса, сливи та вишні. Високий рівень перехресної IgE-реактивності спостерігається в межах родини *Rosaceae*, тоді як часткову перехресну реактивність описано із цитрусовими, виноградом, томатом, овочами (зокрема спаржею й салатом), горіхами (фундуком, волоським горіхом, арахісом), кукурудзою, цибулею, морквою, рисом і спельтою [2].

Клінічно значущі nsLTP було описано як у складі харчових продуктів, так і в пилку рослин. Реальна поширеність сенсibilізації до LTP у Європі залишається невідомою. Водночас епідеміологічні дослідження, проведені в Іспанії серед пацієнтів з пилковою алергією, продемонстрували наявність сенсibilізації до Pru p 3 в 11% дорослих і 22% дітей [3, 4]. Приблизно половина пацієнтів, сенсibilізованих до Pru p 3, повідомляли про клінічні прояви харчової алергії. З урахуванням осіб без пилкової алергії, але з ізольованою сенсibilізацією до LTP, LTP-синдром вважається найпоширенішою формою харчової алергії серед дорослих і підлітків у країнах Південної Європи. У Центральній і Північній Європі, навпаки, його поширеність вважається низькою, проте останніми

роками роль LTP як харчових і пилкових алергенів за межами Середземноморського регіону була переглянута. Показано, що клінічні фенотипи LTP-синдрому можуть істотно відрізнятися залежно від джерела алергенів і тривалості експозиції [8]. Загалом патерн сенсibilізації до LTP у регіонах поза Середземномор'ям характеризується нижчою поширеністю та тіснішим зв'язком з пилковими перехресно-реактивними LTP [5, 8]. Типовим прикладом є перехресна реактивність між Pru p 3 й Art v 3, описана в Китаї [9].

LTP-синдром має низку характерних клінічних особливостей, знання котрих є необхідним для адекватного ведення пацієнтів з LTP-алергією. Однією з ключових характеристик сенсibilізації до LTP є значна варіабельність клінічних проявів LTP-синдрому – від легкої контактної кропив'янки до тяжких анафілактичних реакцій [5-7]. У багатьох дослідженнях показано тісний зв'язок між сенсibilізацією до Pru p 3 та розвитком тяжких системних реакцій. У більшості випадків системним реакціям передують прояви орального алергічного синдрому, що, ймовірно, пов'язано з первинною експозицією алергену через слизову оболонку ротової порожнини. Тяжкий перебіг зазвичай спостерігається

в пацієнтів з моносенсibilізацією до LTP, тоді як у хворих із супутньою сенсibilізацією до профіліну або білків родини PR-10 реакції мають м'якший характер [15]. При цьому рівень специфічних IgE до Pru p 3 не корелює з тяжкістю клінічних проявів. Важливу роль у розвитку найтяжчих реакцій відіграють співфактори, зокрема фізичне навантаження та приймання нестероїдних протизапальних препаратів [5].

Персик є найчастішою причиною nsLTP-алергії, а сенсibilізацію до Pru p 3 розглядають як первинне джерело сенсibilізації до інших nsLTP. Найчастіше залученими харчовими продуктами є фрукти родини *Rosaceae*, зокрема яблуко, слива, абрикос, вишня та груша. Водночас алергени LTP виявляють і в ботанічно неспоріднених продуктах. Серед горіхів це передусім волоський горіх, фундук і арахіс, які в сенсibilізованих осіб можуть спричиняти не лише оральний алергічний синдром, але й тяжкі системні реакції. Основні злаки, як-от пшениця, кукурудза та рис, також здатні індукувати системні реакції різного ступеня тяжкості, що було підтверджено результатами подвійно сліпих плацебо-контрольованих провокаційних тестів з харчовими алергенами. Зокрема, пшеницю нещодавно було описано як причину анафілаксії, асоційованої з фізичним навантаженням, у 3 молодих пацієнтів, сенсibilізованих до LTP. Крім того, LTP-алергени ідентифіковано в зеленій квасолі, фенхелі, апельсині, ківі та сочевиці за допомогою сироваток пацієнтів із сенсibilізацією до LTP персика. Більшість досліджень свідчать, що саме Pru p 3 домінує в імунній відповіді на LTP з інших джерел і що персик майже завжди є продуктом – ініціатором LTP-синдрому. Водночас клінічна реактивність не завжди є прямим наслідком перехресної IgE-реактивності, й багато продуктів, які містять LTP та перехресно реагують із Pru p 3, можуть добре переноситися [5, 8]. Описано також альтернативний шлях сенсibilізації, незалежний від Pru p 3, пов'язаний з інгаляційною експозицією марихуани й опосередкований Can s 3 – nsLTP з *Cannabis sativa* [8].

nsLTP ідентифіковано як мажорні або мінорні алергени в пилку різних дерев і бур'янів. Сенсibilізація до пилкових LTP часто асоціюється з тяжкими клінічними фенотипами. Одним із прикладів є пилко *Parietaria*, в якому nsLTP виступає мажорним алергеном; при цьому навіть низькі рівні експозиції цього алергену можуть бути достатніми для розвитку спочатку сенсibilізації, а потім бронхіальної астми. Ole e 7 – nsLTP з пилку оливи – розглядають як маркер тяжкого алергічного фенотипу з підвищеним ризиком розвитку астми та побічних реакцій під час алергенспецифічної імунотерапії (ACIT). У регіонах з інтенсивною експозицією до пилку

оливи сенсibilізація до Ole e 7 може виявлятися майже в 50% пацієнтів з пилковою алергією [3]. Нещодавно було показано, що Ole e 7 може виступати первинним сенсibilізатором у таких регіонах, спричиняючи подальшу сенсibilізацію до nsLTP персика. Цей процес, імовірно, зумовлений перехресною реактивністю між Ole e 7 і Pru p 3, яка спостерігається в частини пацієнтів [10]. Пилкові алергени Art v 3 та Pla a 3 демонструють часткову перехресну реактивність із Pru p 3, у зв'язку з чим наявність специфічних IgE до *Artemisia* чи *Platanus* слід інтерпретувати з огляду на можливий внесок LTP й оцінювати разом з мажорними пилковими алергенами та Pru p 3. У регіонах з високою експозицією до *Platanus* або *Artemisia* така сенсibilізація асоціюється зі складнішими патернами імунного розпізнавання в пацієнтів з харчовою алергією на nsLTP [11]. Також повідомлялося, що Pru p 3 може індукувати респіраторні симптоми в регіонах з інтенсивним вирощуванням плодкових дерев [8]. Крім того, nsLTP спаржі описано як професійний алерген, здатний зумовлювати респіраторні прояви [12], а Can s 3 з *Cannabis sativa* може бути причиною респіраторної алергії [8].

Вищенаведене може підтвердити такий клінічний випадок. 23-річна жінка звернулася до лікаря зі скаргами на тяжкий генералізований atopічний дерматит, що турбував протягом останніх 5 років, а також рецидивну кропив'янку з двома епізодами ангіоневротичного набряку після вживання винограду та мандаринів протягом останніх 6 місяців. Для зняття симптомів кропив'янки використовувала антигістамінні препарати другого покоління з тимчасовим покращенням стану, а в разі епізодів ангіоневротичного набряку викликала швидку допомогу. Крім того, пацієнтка з дитинства відзначала наявність алергічного риніту із сезонними загостреннями (серпень – вересень).

Зважаючи на тяжкість стану пацієнтки та підозру на перехресну харчову алергію (синдром «пилко – їжа»), для діагностики призначено мультиплексний тест ImmunoCAP ISAC.

Результати тестування виявили IgE-сенсibilізацію до кількох LTP-алергенів: Tri a 14 (1,7 ISU-E), Ara h 9 (0,4 ISU-E), Cor a 8 (1,2 ISU-E), Jug r 3 (7,6 ISU-E), Pru p 3 (2,7 ISU-E), Pla a 3 (1,6 ISU-E), Ole e 7 (0,4 ISU-E), з вираженою сенсibilізацією саме до Art v 3 (69 ISU-E). Також було виявлено сенсibilізацію до дефензину полину Art v 1 (25 ISU-E).

З метою лікування пацієнтці призначено дієту з уникненням фруктів й овочів, борошняних продуктів, що містять LTP (як сирих, так і термічно оброблених), а також приймання антигістамінних препаратів та емолієнтів. Незважаючи на застосування антигістамінних засобів у високих дозах, перебіг

атопічного дерматиту залишався недосить контрольованим.

Після завершення сезону пилкування полину було розпочато АСІТ алергенами полину за стандартним протоколом. Після 6-місячного курсу АСІТ антигістамінні препарати було успішно скасовано без рецидиву симптомів кропив'янки, а також відзначено досягнення контролю за перебігом атопічного дерматиту.

Отже, АСІТ алергенами полину навіть протягом 6 місяців уже може бути ефективною для контролю симптомів ЛТР-синдрому за умови виявлення високих рівнів IgE до ЛТР полину й наявності клінічної картини алергічного риніту та коморбідних йому хвороб. Утім, для формування відповідних рекомендацій потрібні подальші наукові дослідження.



Література

1. Diaz-Perales A., Escribese M.M., Garrido Arandia M., et al. The role of spingolipids in allergic sensitisation and inflammation. *Front. Allergy*. 2021. doi: 10.3389/falgy.2021.675557.
2. Tordesillas L., Cubells-Baeza N., Gómez-Casado C., et al. Mechanisms underlying induction of allergic sensitisation by Pru p 3. *Clin. Exp. Allergy*. 2017; 47 (11): 1398-1408. doi: 10.1111/cea.12962.
3. Barber D., de la Torre F., Feo F., et al. Understanding patient sensitisation profiles in complex pollen areas: a molecular epidemiological study. *Allergy*. 2008; 63 (11): 1550-1558. doi: 10.1111/j.1398-9995.2008.01807.x.
4. Barber D., de la Torre F., Lombardero M., et al. Component-resolved diagnosis of pollen allergy based on skin testing with profilin, polcalcin and lipid transfer protein pan-allergens. *Clin. Exp. Allergy*. 2009 Nov; 39 (11): 1764-1773. doi: 10.1111/j.1365-2222.2009.03351.x.
5. Skypala I.J., Bartra J., Ebo D.G., et al. The diagnosis and management of allergic reactions in patients sensitised to non-specific lipid transfer proteins. *Allergy*. 2021; 76 (8): 2433-2446. doi: 10.1111/all.14797.
6. Dubiela P., Dölle-Bierke S., Aurich S., et al. Component-resolved diagnosis in adult patients with food-dependent anaphylaxis. *World Allergy Organ. J.* 2021; 14 (3): 100530. doi: 10.1016/j.waojou.2021.100530.
7. Pastorello E.A., Ortolani C., Farioli L., et al. Allergenic cross-reactivity among peach, apricot, plum, and cherry in patients with oral allergy syndrome: an in vivo and in vitro study. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1994; 94 (4): 699-707. doi: 10.1016/0091-6749(94)90177-5.
8. Skypala I.J., Asero R., Barber D., et al. Non-specific lipid-transfer proteins: allergen structure and function, cross-reactivity, sensitisation, and epidemiology. *Clin. Transl. Allergy*. 2021; 11 (3): e12010. doi: 10.1002/ct2.12010.
9. Scheurer S., van Ree R., Vieths S. The role of lipid transfer proteins as food and pollen allergens outside the Mediterranean area. *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2021; 21 (2): 7. doi: 10.1007/s11882-020-00982-w.
10. Oeo-Santos C., Navas A., Benedé S., et al. New insights into the sensitisation to nonspecific lipid transfer proteins from pollen and food: new role of allergen Ole e 7. *Allergy*. 2020; 75 (4): 798-807. doi: 10.1111/all.14086.
11. Palacín A., Gómez-Casado C., Rivas L.A., et al. Graph based study of allergen cross-reactivity of plant lipid transfer proteins (LTPs) using microarray in a multicenter study. *PLoS One*. 2012; 7 (12): e50799. doi: 10.1371/journal.pone.0050799.
12. Diaz-Perales A., Tabar A.I., Sánchez-Monge R., et al. Characterization of asparagus allergens: a relevant role of lipid transfer proteins. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2002; 110 (5): 790-796. doi: 10.1067/mai.2002.128242.