

Особенности сенсibilизации к рекомбинантным аллергенам арахиса у детей с анафилаксией

А.М. Шуляева, А.Н. Пампура, Т.С. Окунева

ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева»
ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ, Москва

Specific features of sensitization to recombinant peanut allergens in children with anaphylaxis

A.M. Shulyaeva, A.N. Pampura, T.S. Okuneva

Academician Yu. E. Veltishchev Research Clinical Institute of Pediatrics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

Использование молекулярной алергодиагностики позволяет не просто выявить сенсibilизацию к аллергену арахиса в целом, но и установить, к какому конкретному аллергену синтезированы специфические IgE. Целью настоящего исследования явилось выяснение связи сенсibilизации к определенным молекулам арахиса и аллергической реакции в виде анафилаксии при употреблении продукта. Иммунофлуоресцентным методом (Immuno CAP 100 Phadia AB, Швейцария) у пациентов было проведено определение специфических IgE к целному аллергену арахиса, а также его компонентам (Ara h1, Ara h2, Ara h3, Ara h8, Ara h9). У детей с выявленной анафилаксией к аллергену арахиса достоверно чаще выявлялась одновременно сенсibilизация к рекомбинантным аллергенам Ara h8 и Ara h9 ($p=0,019$). Выявленное сочетание сенсibilизации к рекомбинантным аллергенам арахиса Ara h8 и Ara h9 указывает на высокую вероятность манифестации аллергической реакции в виде анафилаксии. Определение специфических IgE к белкам арахиса позволит оптимизировать тактику ведения пациентов.

Ключевые слова: дети, пищевая аллергия, сенсibilизация, рекомбинантные аллергены, арахис, компонентная диагностика.

Molecular allergy diagnosis makes it possible not only to identify allergic sensitization to peanut as a whole, but also to establish the specific allergen the specific IgE is synthesized to. The purpose of this study was to establish a relationship between sensitization to certain molecules of peanut and allergy as anaphylaxis after eating the product. An immunofluorescence assay (Immuno CAP 100 Phadia AB, Switzerland) was used to determine specific IgE to whole allergen in the peanut and its components (Ara h1, Ara h2, Ara h3, Ara h8, and h9 Ara). Children diagnosed with peanut-induced anaphylaxis were found to be significantly more sensitized to the recombinant allergens Ara h8 and Ara h9 ($p=0.019$). The detected combination of sensitization to the recombinant peanut allergen Ara h8 and Ara h9 indicates a high probability that an allergic reaction may manifest as anaphylaxis. Determination of specific IgE against peanut proteins will optimize patient management tactics.

Keywords: children, food allergy, sensitization, recombinant allergens, peanut, component-resolved diagnosis.

Распространенность аллергии к арахису в мире составляет приблизительно 1–2% [1]. В последнее время отмечается резкое увеличение количества пациентов, страдающих анафилаксией к данному продукту [2]. Так, аллергические реакции на арахис являются основной причиной летальных исходов, связанных с анафилаксией к пищевым аллергенам [3]. Например, в США из 150 случаев летальных исходов, связанных с анафилаксией, 100 приходится на долю аллергии к арахису, 150 тыс. вызовов неотложной помощи в год связаны с аллергическими реакциями на арахис [4].

Диагностика аллергии к арахису основана

на данных анамнеза, обнаружении специфических иммуноглобулинов E (IgE) антител к целному аллергену арахиса (более 0,35 кЕ/л), результатах кожных алергопроб. Последние у детей с высокой вероятностью анафилаксии к релевантному аллергену обычно не проводятся, в частности, по этическим соображениям.

Известно, что тяжесть реакции зависит от сенсibilизации к определенному аллергену (компоненту) арахиса. Выделены и описаны 32 различных белка, входящих в состав арахиса и способных вызывать аллергические реакции. Наиболее значимыми являются 5 белков: Ara h1 (вициллин), Ara h2 (конглоутин), Ara h3 (глицинин) — белки запаса семени, Ara h8 (PR 10 белок), Ara h9 (белок — неспецифический переносчик липидов) [5–9]. Использование молекулярной алергодиагностики, которая позволяет не просто выявить сенсibilизацию к аллергену арахиса в целом, но и установить, к какому конкретному аллергену синтезированы специфические IgE, представляется исключительно актуальным, особенно у больных, страдающих системными аллергическими реакциями.

© Коллектив авторов, 2016

Ros Vestn Perinatol Pediat 2016; 4:104–107

DOI: 10.21508/1027-4065-2016-61-4-104-107

Адрес для корреспонденции: Шуляева Анна Михайловна — аспирантка отдела алергологии и иммунологии НИКИ педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева

Пампура Александр Николаевич — д.м.н., рук. того же отдела

Окунева Татьяна Сергеевна — ст. научн. сотр. научно-исследовательской лаборатории общей патологии

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

R. Klemans и соавт. показали, что предиктором тяжелых реакций у взрослых является наличие специфических IgE к рекомбинантному аллергену арахиса Ara h6 [10]. Известен случай анафилаксии у ребенка с моносенсibilизацией к аллергену гAra h6 [11].

В свою очередь G. Cirgandi и соавт. в недавнем исследовании установили связь сенсibilизации к аллергенам гAra h1, гAra h2 и гAra h3 и анафилактических реакций у детей. Причем это могла быть как моносенсibilизация к одному из рекомбинантных аллергенов, так и полисенсibilизация [11].

Целью настоящего исследования явилось установление связи сенсibilизации к определенным молекулам арахиса и аллергической реакции в виде анафилаксии при употреблении соответствующего продукта.

Характеристика детей и методы исследования

Обследованы 27 детей с различными аллергическими заболеваниями, у которых были выявлены специфические IgE к аллергену арахиса с уровнем более 0,35 кЕ/л. Всем пациентам проведено аллергологическое обследование, включающее определение специфических IgE крови иммунофлюоресцентным методом (Immuno CAP 100 Phadia AB, Швейцария) к цельному аллергену арахиса, а также его компонентам (Ara h1, Ara h2, Ara h3, Ara h8, Ara h9) в соответствии с клинической выраженностью аллергии к арахису.

Результаты исследования обработаны статистически с использованием методов непараметрической статистики. Вычисляли медиану и интерквартильный размах (Me [Q1; Q3]). Для парных сравнений показателей групп использовали непараметрический критерий Фишера, зависимость между переменными находили при помощи ранговых корреляций

Спирмена с использованием пакета прикладных программ Statistica 8.0. Критической величиной уровня значимости считали $p=0,05$.

Результаты и обсуждение

Дети были разделены на две группы: 1-я — с анафилаксией к арахису — ($n=12$); 2-я — с аллергическими заболеваниями, но без анафилаксии к арахису ($n=15$). У всех детей была выявлена сенсibilизация к цельному аллергену арахиса (более 0,35 кЕ/л), $Me=32,2$ [4,03; 62,55]. Как следует из табл. 1, группы были сходны по возрасту, индексу SCORAD, уровню общего IgE и специфических IgE (sIgE) к аллергену арахиса, концентрации sIgE к рекомбинантным аллергенам арахиса в сыворотке крови.

Далее была оценена частота встречаемости сенсibilизации к определенным белкам арахиса в зависимости от наличия или отсутствия анафилактической реакции на аллерген. Согласно данным табл. 2 достоверной разницы в частоте встречаемости сенсibilизации к отдельным рекомбинантным аллергенам арахиса между группой детей с установленной анафилаксией к арахису и группой детей с другими аллергическими заболеваниями не выявлено.

Моносенсibilизация к рекомбинантным аллергенам арахиса выявлялась относительно редко. В нашем исследовании встречалась лишь в 8 случаях, причем в трех из них детей была выявлена анафилаксия к арахису. Важно отметить, что у двух среди детей с моносенсibilизацией к sIgE гAra h8 (уровень Ara h8 составил 68 и 100 кЕ/л) имела место анафилаксия к арахису. Уровень сенсibilизации к аллергену гAra h8 составил 60,8 и 69,1 соответственно. У обоих детей кроме анафилаксии были зафиксированы оральная аллергическая реакция, бронхоспазм, отеки лица различной степени выраженности

Таблица 1. Клинико-иммунологические характеристики групп с установленной сенсibilизацией к арахису, Me [Q1; Q3]

Характеристика	Пациенты с выявленной анафилаксией ($n=12$)	Пациенты с аллергическими заболеваниями, без анафилаксии ($n=15$)	p
Возраст, годы	5 [2,5; 8,5]	5 [3; 13]	0,62
Общий IgE МЕ/мл	859 [288; 985]	880,5 [430; 950]	1,0
Специфический IgE к арахису, кЕ/л	22,9 [5,19; 71,4]	6,62 [3,98; 32,6]	0,43
SCORAD, баллы	22 [15; 22]	46 [12; 78]	0,45

Таблица 2. Случаи выявления сенсibilизации к рекомбинантным аллергенам в различных группах детей

Рекомбинантный аллерген арахиса	Дети с выявленной анафилаксией к арахису	Дети без выявленной анафилаксии	p (Фишер test)
Ara h1	8	4	0,26
Ara h2	7	5	0,10
Ara h3	5	7	0,34
Ara h8	9	3	0,22
Ara h9	8	4	0,38

при экспозиции данного продукта. В этой связи необходимо отметить, что по данным А. Azarпоу моно-сенсibilизация к аллергену арахиса Ara h8 проявляется только оральным аллергическим синдромом [12]. У одного ребенка (из группы анафилаксии) была выявлена моносенсibilизация к аллергену rAra h1.

Достоверной разницы в группах по уровню в сыворотке крови специфических IgE к рекомбинантным аллергенам выявлено не было (табл. 3).

С учетом разнообразия комбинаций сенсibilизации к рекомбинантным аллергенам арахиса у детей с выявленной аллергией и различной степенью выраженности симптомов были оценены особенности сенсibilизации у детей с анафилаксией к данному продукту (табл. 4). Наиболее часто у детей с выявленной сенсibilизацией к арахису определялись специфические IgE к рекомбинантным аллергенам Ara h8 (60%) и Ara h9 (57,7%).

У детей с анафилаксией к аллергену арахиса достоверно чаще, чем в группе без таковой, выявлялась сенсibilизация к рекомбинантным аллергенам Ara h8 и Ara h9 одновременно ($p=0,019$). Скорее всего, наличие сенсibilизации к Ara h8, который относится к термолабильным аллергенам, связано с перекрестной сенсibilизацией к аллергену Bet v1 пыльцы деревьев [13], экспозиция которых типична для московского региона. Об этом, в частности, свидетельствует средняя сила корреляции между аллергеном арахиса rAra h8 и аллергеном пыльцы березы Bet v1 ($r=0,40$, $p=0,005$).

Связи тяжелых реакций на употребление арахиса с сезонностью (например, пылением деревьев или цветением) также установлено не было. Пациенты и их родители описывали реакции анафилаксии как в осенне-зимний, так и в весенне-летний период. Сенсibilизация к рекомбинантным аллергенам Ara h1, Ara h2 и Ara h3 у детей, проживающих в московском регионе, не является маркером тяжелых реакций.

Полученные результаты несколько отличаются от данных европейских исследователей [11, 12], которые описывают ключевую роль в развитии анафилаксии у детей рекомбинантных аллергенов rAra h1, rAra h2 и rAra h3. Так, сенсibilизация к аллергену арахиса rAra h2 в Европе среди пациентов детского возраста составляет более 60% и является ключевым маркером аллергических реакций к арахису [14–16].

Таким образом, мы не выявили связи наличия анафилаксии и сенсibilизации к конкретному компоненту, входящему в состав релевантного продукта. Кроме того, отсутствует взаимосвязь концентрации специфических IgE к рекомбинантным аллергенам и возникновения анафилаксии у пациентов.

Определение специфических IgE к белкам арахиса, в частности, у больных с анафилаксией и другими аллергическими заболеваниями, позволит оптимизировать тактику ведения пациентов. Вместе с тем выявленное сочетание сенсibilизации к рекомбинантным аллергенам арахиса Ara h8 и Ara h9 указывает

Таблица 3. Концентрация специфических IgE (кЕ/л) к рекомбинантным аллергенам арахиса, Me [Q1; Q3]

Аллерген арахиса	Пациенты с выявленной анафилаксией (n=12)	Пациенты с аллергическими заболеваниями, без анафилаксии (n=15)	p
Ara h1	0,83 [0,22; 8,72]	0,26 [0,05; 5,74]	0,23
Ara h2	1,28 [0,025; 24,95]	0,16 [0,04; 3,11]	0,39
Ara h3	0,23 [0,06; 5,93]	0,12 [0,01; 1,19]	0,44
Ara h8	8,175 [1,32; 24,05]	0,71 [0,03; 69,1]	0,98
Ara h9	2,05 [0,095; 8,5]	0,73 [0,11; 8,45]	0,58

Таблица 4. Случаи выявления моно- и полисенсibilизации к аллергенам арахиса в группах с установленной и неустановленной анафилаксией

Аллергены арахиса	Пациенты с выявленной анафилаксией (n=12)	Пациенты с аллергическими заболеваниями, без анафилаксии (n=15)	p
rAra h1,2	6	4	0,19
rAra h1,2,3	4	3	0,4
rAra h1,8	5	2	0,11
rAra h1,9	6	4	0,19
rAra h1,2,3,8,9	3	1	0,2
rAra h 8,9	7	2	0,019
rAra h8	2	3	0,2
rAra h9	—	2	0,01
rAra h1	1	—	0,01

на высокую вероятность манифестации аллергической реакции в виде анафилаксии, а следовательно, потенциально опасно. Однозначно объяснить данную ассоциацию у пациентов с анафилаксией в рамках

настоящего исследования не представляется возможным. Безусловно, эти пациенты могли иметь значительную сенсibilизацию и к другим, не исследуемым в нашей работе аллергенам арахиса.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Grundy J., Matthews S., Bateman B. et al. Rising prevalence of allergy to peanut in children. *Journal Allergy Clinical Immunology* 2002; 110: 5: 784–789.
2. Colver A. Are the dangers of childhood food allergy exaggerated? *Biochem Med J* 2006; 333: 7566: 494–496.
3. <http://www.aafa.org/>
4. <http://www.cdc.gov/>
5. De Long J.H., Simpson K.H., Wambre E. et al. Ara h 1-reactive T cells in individuals with peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127: 5: 1211–1218.
6. Mueller G.A., Gosavi R.A., Pomes A. et al. Ara h 2: crystal structure and IgE binding distinguish two subpopulations of peanut allergic patients by epitope diversity. *Allergy J* 2011; 66: 7: 878–885.
7. Dean T.P. Immunological responses in peanut allergy. *Clinical Expert Allergy* 1998; 28: 7–9.
8. Scurlock A.M., Burks A.W. Peanut allergenicity. *Allergy Asthma Immunol* 2004; 93: 5: 8–12.
9. Koppelman S.J., Bruijnzeel-Koomen C.A., Hessing M. et al. Heat-induced conformational changes of Ara h 1, a major peanut allergen, do not affect its allergenic properties. *J Biol Chem* 1999; 274: 8: 4770–4777.
10. Klemans R.J., Otte D., Knol M. et al. The diagnostic value of specific IgE to Ara h2 to predict peanut allergy in children is comparable to a validated and updated diagnostic prediction model. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131: 1: 157–163.
11. Ciprandi G., Pistorio A., Silvestri A. et al. Peanut anaphylaxis: the usefulness of molecular — based allergy diagnostics. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 70: 129–130.
12. Asarnoy A., Nilson C., Lidholm et al. Peanut component Ara h8 sensitisation and tolerance to peanut. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 130: 2: 468–472.
13. Шуляева А.М., Пампура А.Н., Окунева Т.С. и соавт. Клиническое значение компонентной диагностики к аллергенам арахиса у детей с аллергическими заболеваниями. *Рос аллергол журн* 2014; 6: 41–46. (Shuljaeva A.M., Pampura A.N., Okuneva T.S. et al. Clinical role of component diagnostics of peanut allergy among children with allergic diseases. *Ros Allergol ZHurn* 2014; 6: 41–46.)
14. Agabriel C., Ghazouani O., Birnbaum J. et al. Ara h 2 and Ara h 6 sensitisation predict peanut allergy in Mediterranean pediatric patient. *Pediatr Allergy Immunol* 2014; 11: 7.
15. Klemans R., Otte D., Knol M. et al. The diagnostic value of specific IgE to Ara h 2 to predict peanut allergy in children is comparable to a validated and updated diagnostic prediction model. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131: 1: 157–163.
16. Dang T., Tang M., Choo S. et al. Increasing the accuracy of peanut allergy diagnosis by using Ara h 2. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129: 4: 1056–1063.

Поступила 02.11.15