

## Диагностика пищевой аллергии на фрукты методом модифицированного прик-прик тестирования и орально-фарингеального провокационного теста

Е.Ф. Деркач, Н.С. Аляхнович

Витебский государственный медицинский университет, Витебск, Беларусь

### Diagnosis of food allergy to fruits by modified prick-prick testing and oral-pharyngeal provocative test

A.F. Dziarkach, N.S. Aliakhnovich

Vitebsk State Medical University, Vitebsk, Belarus

#### Аннотация

**Цель.** Оценка диагностической значимости модифицированного прик-прик тестирования и орально-фарингеального провокационного теста (ОФПТ) в выявлении пищевой аллергии (ПА) на яблоко/мандарин у пациентов с сезонным аллергическим ринитом, конъюнктивитом и сенсibilизацией к пыльцевым аллергенам.

**Материалы и методы.** Обследовано 66 пациентов с аллергическим ринитом, конъюнктивитом и сенсibilизацией к пыльцевым аллергенам. 40 человек отмечали симптомы аллергии на яблоко (исследуемая группа №1), 26 человек – на цитрусовые (включая мандарин) (исследуемая группа № 2). Для подтверждения ПА исследуемой группе № 1 выполнен прик-прик тест с различными сортами яблок и ОФПТ с раствором яблочного сока с оценкой триптазы, пероксидазной активности, катионов  $K^+$ ,  $NH_4^+$  и  $Ca^{2+}$  в ротовой жидкости (РЖ) до и через 40 минут после провокации; исследуемой группе № 2 – внутрикожная проба с водно-солевым экстрактом аллергена мандарина или прик-прик тест с нативным мандарином и ОФПТ с раствором водно-солевого экстракта аллергена мандарина или раствором сока мандарина с определением пероксидазной активности ротовой жидкости (ПАРЖ) до и через 40 минут после провокации. Представлено описание 2-х клинических случаев пациентов с сезонным аллергическим ринитом, конъюнктивитом и сенсibilизацией к пыльцевым аллергенам с аллергическими реакциями на продукты растительного происхождения.

**Результаты.** Прик-прик тест с нативным яблоком был положителен у 95 % обследованных пациентов с сезонным аллергическим ринитом, конъюнктивитом и сенсibilизацией к пыльцевым аллергенам, с мандарином – у 44 % пациентов, внутрикожная проба с водно-солевым экстрактом аллергена мандарина – лишь у 12 % пациентов. В исследуемой группе №1 после ОФПТ с раствором яблочного сока прирост триптазы в РЖ наблюдался у 70 % пациентов (на 16 % и более по сравнению с исходной,

#### Summary

**Aim.** Evaluation of the diagnostic significance of modified prick-prick testing and oral-pharyngeal provocative test (OPPT) in detecting food allergy (FA) to apple/tangerine in patients with seasonal allergic rhinitis, conjunctivitis and sensitization to pollen allergens.

**Materials and methods.** 66 patients with allergic rhinitis, conjunctivitis and sensitization to pollen allergens were examined. 40 patients noted symptoms of allergy to apple (study group № 1), 26 – to citrus fruits (including tangerine) (study group № 2). To confirm FA, study group № 1 underwent a prick-prick test with various apples and OPPT with apple juice solution with assessment of tryptase, peroxidase activity,  $K^+$ ,  $NH_4^+$  and  $Ca^{2+}$  cations in the oral fluid (OF) before and 40 minutes after the provocation; study group №2 – an intradermal test with a water-salt extract of the tangerine allergen or a prick-prick test with native tangerine and OPPT with water-salt extract of the tangerine allergen solution or solution tangerine juice with the determination of peroxidase activity of the oral fluid (PAOF) before and after 40 minutes after provocation. A description of 2 clinical cases of patients with seasonal allergic rhinitis, conjunctivitis and sensitization to pollen allergens with allergic reactions to plant products is presented.

**Results.** The prick-prick test with native apple was positive in 95 % of the examined patients with seasonal allergic rhinitis, conjunctivitis and sensitization to pollen allergens, with tangerine – in 44 % of patients, intradermal test with water-salt extract of tangerine allergen – only in 12 % of patients. In the study group № 1 after OPPT with apple juice solution, an increase in tryptase in OF was observed in 70 % of patients (by 16 % or more compared to the initial one,  $p < 0.05$ ). In 74 % of patients of the study group № 1, an increase in PAOF was registered after provocation with apple juice solution (by 19 % or more compared with the initial level,  $p < 0.05$ ). 81 % of patients with allergic reactions to apple showed an increase in the concentration of  $K^+$  cations in the OF (by 17 % or more,

$p < 0,05$ ). У 74 % пациентов исследуемой группы № 1 зарегистрировано повышение ПАРЖ после провокации с раствором яблочного сока (на 19 % и более по сравнению с исходным уровнем,  $p < 0,05$ ). 81 % пациентов с аллергическими реакциями на яблоко показали прирост концентрации катионов  $K^+$  в РЖ (на 17 % и более,  $p < 0,05$ ), из них у 50 % выявлено параллельное уменьшение катионов  $NH_4^+$  после ОППТ с раствором яблочного сока,  $p < 0,05$ . ОППТ с растворами водно-солевого экстракта аллергена мандарина и сока мандарина с приростом ПАРЖ был положителен у 53 % и 44 % пациентов исследуемой группы № 2, соответственно (прирост составил 22 % и более,  $p < 0,05$ ).

**Выводы.** Модифицированный прик-прик тест с натуральными пищевыми продуктами позволяет диагностировать ПА на фрукты у пациентов с сезонным аллергическим ринитом, конъюнктивитом и сенсibilизацией к пыльцевым аллергенам с чувствительностью 95 %, специфичностью – 100 % (яблоко), 44 % и 100 % (мандарин), соответственно. Обнаружена высокая диагностическая значимость ОППТ с раствором яблочного сока с последующей оценкой триптазы в РЖ (чувствительность – 70 %, специфичность – 100 %), ПАРЖ (чувствительность – 74 %, специфичность – 87 %) катионов  $K^+$  (чувствительность – 81 %, специфичность – 100 %) в выявлении ПА на фрукты. ОППТ с раствором водно-солевого экстракта аллергена мандарина и сока мандарина с оценкой ПАРЖ показал чувствительность 53 % и 44 %, специфичность – 88 % и 89 %, соответственно.

### **Ключевые слова**

Модифицированный прик-прик тест, орально-фарингальный провокационный тест, триптаза, пероксидазная активность ротовой жидкости, калий, аммоний, кальций.

Пищевая аллергия (ПА) на растительную пищу широко распространена среди детей и взрослых. ПА может возникать в результате прямой сенсibilизации к пищевым продуктам, поступающим в организм пероральным путём, и непрямой – при первичной сенсibilизации к пыльце деревьев и трав (ингаляционным путём), при гиперчувствительности к латексу (контактным путём).

Можно выделить от 10 до 15 фруктов, доступных по всему миру, с которыми обычно ассоциируется ПА – яблоко, персик, киви, дыня, виноград, вишня, клубника, банан, манго и гранат. Не исключаются аллергические реакции на редкую тропическую пищу [1].

Упомянутые в литературе пищевые аллергические реакции на фрукты и овощи часто ассоциированы с синдромом оральной аллергии (СОА) и с синдромом «пыльца-фрукты-овощи». Как правило, это обусловлено перекрёстными реакциями на гомологичные белки (например, между  $Bet\ v\ 1$  и белками-профилинами PR-10), входящими в состав растительной пищи и пыльцы [2, 3].

$p < 0,05$ ), of which 50 % showed a parallel decrease in  $NH_4^+$  cations after OPPT with apple juice solution,  $p < 0,05$ . OPPT with solutions of water-salt extract of tangerine allergen and tangerine juice with an increase in PAOF was positive in 53 % and 44 % of patients in the study group № 2, respectively (the increase was 22 % or more,  $p < 0,05$ ).

**Findings.** The modified prick-prick test with native foods allows for the diagnosis of FA to fruit in patients with seasonal allergic rhinitis, conjunctivitis and pollen allergen sensitization with a sensitivity of 95 %, a specificity of 100 % (apple), 44 % and 100 % (tangerine), respectively. A high diagnostic significance of OPPT with apple juice solution was found, followed by an assessment of tryptase in OF (sensitivity – 70 %, specificity – 100 %), PAOF (sensitivity – 74 %, specificity – 87 %) of  $K^+$  cations (sensitivity – 81 %, specificity – 100 %) in the detection of FA to fruits. OPPT with a solution of water-salt extract of the tangerine allergen and tangerine juice with an assessment of PAOF showed sensitivity of 53 % and 44 %, specificity – 88 % and 89 %, respectively.

### **Keywords**

Modified prick-prick test, oral-pharyngeal provocative test, tryptase, oral fluid peroxidase activity, potassium, ammonium, calcium.

Разнообразие аллергенов, вызывающих СОА, связано с региональными особенностями. В Англии при обследовании 274 взрослых с аллергией хотя бы на один вид пыльцы (берёза, травы и/или полынь), 34 % лиц имели гиперчувствительность к яблоку, 25 % – к картофелю, в 23 % случаев пациенты реагировали на морковь и сельдерей, 22 % – на персик и 16 % – на дыню [4]. В Дании СОА чаще всего вызывал фундук, киви и яблоко [5]. Среди населения Швеции лица с аллергией на пыльцу растений отмечали клинические симптомы после употребления в пищу фундука, яблока, помидор, моркови и арахиса [6]. В Испании наиболее распространённым фруктом, вызывающим проявления аллергии, являлся персик [7].

Синдром «пыльца-пища» обусловлен гомологичными белками растений, фруктов и овощей. Синдром «берёза-фрукты-овощи», который вызывает семейство розоцветных – яблоки, груша, персик, миндаль и др., а также овощи – морковь, сельдерей, картофель и др., наблюдается у лиц с сенсibilизацией к пыльце берёзы.

Следующим значимым синдромом является «сельдерей-берёза-полынь-пряности». Сельде-

рей обладает перекрёстной реактивностью с пылью берёзы и полыни. В местах, где растут берёзы, распространена аллергия на сельдерей из-за гомологов *Bet v 1*. Однако аллергия на сельдерей существует и в районах, где нет берёз, в этих случаях белки пыльцы полыни могут быть первичным сенсibilизатором [8]. *Bet v 1* и профилины также были выявлены в различных специях, в том числе анисе (*Pim a 1* и *2*), кориандре (*Cor s 1* и *2*), тмине (*Cum c 1* и *2*), укропе (*Foe v 1* и *2*) и петрушке (*Pet c 1* и *2*). Показана перекрёстная реактивность между пылью и горчицей, и, соответственно, синдром «сельдерей-берёза-полынь-пряности» был использован для описания этих перекрёстных реакций [9].

Корень сельдерея был связан с системными аллергическими реакциями при синдроме «полынь-сельдерей-пряности» [10], тогда как черешок-стебель – чаще ассоциируется с СОА у лиц с аллергией на пыльцу берёзы [11].

В некоторых исследованиях сообщается, что до 88 % взрослых с аллергией на латекс имеют специфические иммуноглобулины (Ig) E к продуктам растительного происхождения [12, 13]. Латексно-фруктовый синдром впервые был описан M'Raihi и др. [14]. Несколько гомологичных белков обнаружены как в растительных продуктах, так и в латексе – *Hev b 2* ( $\beta$ -1,3-глюканаза), *Hev b 11* (класс I хитиназа) и *Hev b 8* (профилин) [15, 16, 17]. *Hev b 6* (прогевен) является латексным аллергеном, наиболее значимым для синдрома латексно-фруктовой аллергии.

В настоящее время в Республике Беларусь для диагностики аллергических заболеваний используется клинический протокол № 274 от 19.05.2005 г. Диагностика аллергического ринита, конъюнктивита, вызванного пылью растений (поллиноза), включает аллергологический анамнез, общий анализ крови, мочи, анализ слизи из носа на содержание эозинофилов, аллергологическое тестирование и оценку уровня общего IgE, Т, В-лимфоцитов, дополнительно возможно определение уровня специфических IgE. Следует учитывать, что при отсутствии коммерческих экстрактов аллергенов фруктов верификация ПА на продукты растительного происхождения у пациентов с поллинозом осуществляется только на основании анамнеза заболевания и жалоб.

Обязательная диагностика ПА включает аллергологический анамнез, анализ пищевого дневника, общий анализ крови, мочи, биохимический анализ крови, альфа-амилазу в моче,

анализ кала на гельминты, копрологическое исследование, кожные скарификационные пробы с пищевыми аллергенами, дополнительно – ультразвуковое исследование органов брюшной полости, фиброгастродуоденоскопия, радиоаллергосорбентный тест с пищевыми и другими аллергенами, IgA, IgM, IgG, общий и специфические IgE, компоненты комплемента, анализ кала на дисбактериоз.

Кожное тестирование с коммерческими экстрактами аллергенов фруктов имеет невысокую прогностическую ценность [18]. Уровень специфических IgE более 0,35 кЕ/л имеет низкую специфичность для клинически значимой ПА, при этом половина сенсibilизированных пациентов по результатам данного анализа способна переносить пищу без каких-либо симптомов [19]. Отмечено, что уровень специфических IgE не всегда взаимосвязан с тяжестью аллергической реакции [20]. Протоколы проведения и оценки результатов «золотого» стандарта диагностики ПА – оральных провокационных тестов с фруктами – в Республике Беларусь не разработаны.

В связи с этим, мы предлагаем использовать модифицированный прик-прик тест (метод двойного укула) с нативными пищевыми продуктами и разработанный нами орально-фарингеальный провокационный тест (ОФПТ) с растворами пищевых аллергенов с последующей оценкой триптазы, пероксидазной активности, катионов  $K^+$ ,  $NH_4^+$  и  $Ca^{2+}$  в ротовой жидкости (РЖ) для диагностики ПА [21, 22, 23].

*Цель исследования* – оценка диагностической значимости модифицированного прик-прик тестирования и ОФПТ в выявлении ПА на яблоко/мандарин у пациентов с сезонным аллергическим ринитом, конъюнктивитом и сенсibilизацией к пыльцевым аллергенам.

### Материалы и методы

В ходе работы обследовано 66 пациентов, которые были разделены на 2 группы: исследуемая группа № 1 и № 2.

В исследуемую группу №1 включены 40 пациентов с сезонным аллергическим ринитом, конъюнктивитом и сенсibilизацией к пыльцевым аллергенам, отмечающие аллергические реакции после употребления в пищу яблок (табл. 1).

В исследуемую группу № 2 вошли 26 пациентов с сезонным аллергическим ринитом, конъюнктивитом и сенсibilизацией к пыльцевым аллергенам с аллергическими реакциями на цитрусовые, включая, мандарин (табл. 2).

**Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика исследуемой группы № 1**

Показатели	Исследуемая группа № 1, к-во человек (n = 40)
Возраст, лет	31,5 [28,2;34,7]
Бронхиальная астма, аллергическая и смешанная формы, лёгкого или среднетяжёлого течения	11
Круглогодичный аллергический ринит, конъюнктивит	27
Сезонный аллергический ринит, конъюнктивит	40
Атопический дерматит	1
Отягощённый анамнез по быт/эпид. аллергенам	27
Отягощённый анамнез по пыльцевым аллергенам	40
Отягощённый анамнез по пищевым аллергенам	40
Отягощённый анамнез по лекарственным аллергенам	8
Отягощённый наследственный алергоанамнез	17

Примечание: данные представлены средним арифметическим значением и доверительным интервалом М (-ДИ; +ДИ)

**Таблица 2. Клинико-демографическая характеристика исследуемой группы № 2**

Показатели	Исследуемая группа № 2, к-во человек (n = 26)
Возраст, лет	32 (22,0;51,0)
Бронхиальная астма, аллергическая и смешанная формы, лёгкого или среднетяжёлого течения	18
Круглогодичный аллергический ринит, конъюнктивит	23
Сезонный аллергический ринит, конъюнктивит	26
Атопический дерматит	1
Отягощённый анамнез по быт/эпид. аллергенам	22/19
Отягощённый анамнез по пыльцевым аллергенам	26
Отягощённый анамнез по пищевым аллергенам	26
Отягощённый анамнез по лекарственным аллергенам	5
Отягощённый наследственный алергоанамнез	10

Примечание: данные представлены медианой и интерквартильным размахом Me (25 %; 75 %)

Пациентам группы № 1 ставился прик-прик тест с 3-мя сортами яблок: без покровной окраски («зелёное») Голден Делишес (Польша) (40 человек), со смешанной покровной окраской («красное») Ред Принц (Польша) (40 человек) и («красное») Белорусское сладкое (Беларусь) (15 человек) по модифицированной методике [23, 24, 25]. Укол прик-ланцета в кожу с нанесённым аллергеном выполнялся с поворотом на 180° и удерживанием в коже в течение 5 секунд [24, 25].

Пациентам группы № 2 выполнялась стандартная внутрикожная проба с водно-солевым экстрактом мандарина в концентрации 20 PNU/мл (17 человек) либо модифицированный прик-прик тест с нативным мандарином сорта Клементин (9 человек) [22, 24].

Далее исследуемой группе № 1 выполнялся ОФПТ с раствором яблочного сока с оценкой

концентрации триптазы в РЖ (30 человек), пероксидазной активности РЖ (ПАРЖ) (35 человек), концентрации катионов  $K^+$  (21 человек),  $NH_4^+$  (21 человек) и  $Ca^{2+}$  (19 человек) до и через 40 минут после провокации [23].

Исследуемой группе № 2 выполнялся ОФПТ с раствором водно-солевого экстракта аллергена мандарина (17 человек) либо раствором сока мандарина (9 человек) с оценкой ПАРЖ до и через 40 минут после провокации [22].

Прик-прик тест и ОФПТ со всеми вышеперечисленными аллергенами были выполнены здоровым лицам без аллергических заболеваний с целью контроля и определения диагностической значимости методов, расчёта диагностических порогов прироста биомаркеров аллергии в РЖ, что описано ранее [21, 22, 23].

### Приготовление аллергенов для ОФПТ

1) 50 г яблока (сорт Голден Делишес) гомогенизировали при помощи ножевой мельницы Fritsch Pulverisette 11 (Германия) и пропускали через нейлоновый фильтр. К 0,1 мл сока добавляли 9,9 мл физиологического раствора и получали 10 мл раствора аллергена.

2) 50 г мандарина (сорт Клементин) гомогенизировали при помощи ножевой мельницы Fritsch Pulverisette 11 (Германия) и пропускали через нейлоновый фильтр. К 1 мл сока, разведённого на физиологическом растворе в титре 1:100, добавляли 9 мл физиологического раствора и получали 10 мл раствора аллергена.

3) Водно-солевой экстракт аллергена мандарина (10000 PNU/мл) (ОАО «Биомед», Москва) разводили физиологическим раствором до концентрации 20 PNU/мл до конечного объёма 10 мл.

### Стандартизация аллергенов для ОФПТ

Конечная концентрация белка в приготовленных растворах аллергенов определялась методом Бредфорда в модификации Седмака и Гросберга в мг [21, 23]. Далее выполнялся пересчёт белка на единицы белкового азота с учётом содержания 0,00001 мг белка в 1 мл аллергена. Выбор эффективно действующих концентраций аллергенов определяли аллергометрическим титрованием (раствор яблочного сока составил 5 PNU/мл, сока мандарина 1 PNU/мл), водно-солевой экстракт аллергена мандарина использовался в аналогичной концентрации, как и при постановке внутрикожной пробы – 20 PNU/мл.

### Этапы ОФПТ [23]

1. Сбор РЖ пациента (исходная проба № 1).

1.1 Пациент ополаскивал полость рта 0,9 % физиологическим раствором хлорида натрия в объёме 10 мл в течение 2 минут, затем выплёвывал.

1.2 Через 15 минут РЖ в объёме 1 мл собирали в 2 микропробирки типа Эппендорф, закрывали крышкой.

2. Провокация аллергенами (проба № 2)

Пациенты ополаскивали полость рта в течение 4 минут 10 мл раствора яблочного сока (5 PNU/мл) либо сока мандарина (1 PNU/мл), либо водно-солевого экстракта аллергена мандарина (20 PNU/мл). Затем раствор аллергена выплёвывался. Через 40 минут РЖ в объёме 1 мл собирали в 2 микропробирки типа Эппендорф, закрывали крышкой (проба № 2). Собранную РЖ (проба № 1, № 2) центрифугировали, фильтровали и определяли концентрацию триптазы, ПАРЖ по оптической плотности (ОП) РЖ, катионов  $K^+$ ,  $NH_4^+$  и  $Ca^{2+}$  [23].

### Статистическая обработка данных

Анализ результатов проводился с использованием программ Statistica 10,0 и MS Excel 2010. Данные обрабатывались с помощью критерия Стьюдента T-test (при нормальном распределении) и были представлены средним арифметическим значением и доверительным интервалом  $M [-ДИ; +ДИ]$ , не подчиняющиеся закону нормального распределения – с помощью критериев Манна-Уитни (M-U), парного теста Уилкоксона (WPT), были представлены медианой и интерквартильным размахом  $Me (25 \%; 75 \%)$ . Для оценки чувствительности, специфичности и диагностической точности метода использовалась программа MedCalc (версия 20.2). Уровень достоверности нулевой гипотезы ( $p$ ) был принят равным или менее 0,05.

В статье представлено описание клинических случаев 2 пациентов с аллергическими реакциями на яблоко (пациент № 1) и цитрусовые, включая мандарин (пациент № 2) по анамнезу, которым были выполнены разработанные нами методы.

### Результаты исследования и обсуждение

#### Прик-прик тест с нативным яблоком

Прик-прик тест с яблоками Голден Делишес, Ред Принц и Белорусское сладкое был положительным с наличием волдырной реакции и гиперемии  $> 3$  мм у 38 пациентов (95 %) исследуемой группы № 1 при отрицательной реакции на 0,9 % раствор натрия хлорида и положительной – на 0,01 % раствор гистамина, что позволяет его рассматривать в качестве биомаркера кожной гиперреактивности к аллергену. Чувствительность и специфичность прик-прик теста с нативным яблоком составила – 95 % (ДИ 83,1-99,4) и 100 % (ДИ 88,1-100,0), диагностическая точность – 0,9 (ДИ 0,91-0,99).

Выявлено, что у пациентов с аллергической и смешанной бронхиальной астмой лёгкого персистирующего и среднетяжёлого течения кожная реакция на яблоко Голден Делишес была более выражена в сравнении с пациентами с лёгким интермиттирующим течением ( $R = 0,59, p < 0,05$ ).

Среди пациентов исследуемой группы № 1 с положительными (волдырь 9-15 мм), резко (волдырь 16-20 мм) и очень резко положительными (волдырь более 20 мм) результатами проб на пыльцу берёзы чаще наблюдались положительные тесты с пылью луговых и сорных трав, пылью других деревьев ( $R = 0,52, p < 0,05$ ). У пациентов с приобретённой сенсibilизацией к яблоку, но без отягощённого наследственного алергоанамнеза размер волдыря на яблоко был больше ( $R = -0,72, p < 0,05$ ).

### Внутрикожная проба с водно-солевым экстрактом аллергена мандарина и прик-прик тест с нативным мандарином

Стандартная внутрикожная проба с водно-солевым экстрактом аллергена мандарина была положительна у 12 % (2/17) пациентов, тогда как прик-прик тест с нативным мандарином – у 44 % (4/9) пациентов исследуемой группы № 2, что говорит о большей диагностической значимости прик-прик теста ( $p = 0,039$ ). Чувствительность прик-прик теста с нативным мандарином составила 44 % (ДИ 13,7-78,8), специфичность – 100 % (ДИ 63,1-100), диагностическая точность – 0,7 (ДИ 0,46-0,91).

У пациентов с аллергическими реакциями на бытовые аллергены чаще наблюдалась гиперчувствительность к шерсти животных с клиническими проявлениями ( $R = 0,70$ ,  $p < 0,05$ ). У пациентов с поливалентной сенсibilизацией к пыльце луговых, сорных трав и деревьев выраженность кожной реакции на пыльцу берёзы была выше, в сравнении с пациентами с моносенсibilизацией ( $R = 0,8$ ,  $p < 0,05$ ).

### ОФПТ с раствором яблочного сока

В исследуемой группе № 1 средний уровень триптазы в РЖ до провокации составил  $M = 3,78$  [3,23;4,32] нг/мл, а через 40 минут после ОФПТ достоверно повышался до  $M = 5,46$  [4,85;6,06] нг/мл ( $p = 0,0001$ ), средний прирост составил +67 %. После провокации у 70 % (21/30) пациентов с ПА на яблоко концентрация триптазы значимо повышалась (на 16 % и более) по сравнению со здоровыми людьми ( $p = 0,000003$ ) [23]. Чувствительность, специфичность и диагностическая точность ОФПТ с раствором яблочного сока с последующей оценкой триптазы в РЖ составила 70 % (ДИ 50,6-85,3), 100 % (ДИ 73,5-100) и 0,9 (ДИ 0,71-0,94), соответственно.

После проведения ОФПТ с раствором яблочного сока в исследуемой группе № 1 наблюдалось достоверное повышение ПАРЖ по ОП (исходное среднее значение ОП проб РЖ составило  $M = 1,28$  [1,13;1,44] Ед ОП, после провокации –  $M = 1,78$  [1,60;1,95] Ед ОП ( $p < 0,00001$ ), средний прирост составил +48 %. У 74 % (26/35) пациентов наблюдался значимый прирост уровня ПАРЖ (на 19 % и более) по сравнению со здоровыми лицами ( $p < 0,0000001$ ) [23]. Чувствительность, специфичность и диагностическая точность ОФПТ с раствором яблочного сока с последующей оценкой уровня ПАРЖ составила 74 % (ДИ 56,7-87,5), 97 % (ДИ 82,2-100) и 0,9 (ДИ 0,74-0,93), соответственно.

В исследуемой группе № 1 средний уровень  $K^+$  в РЖ до провокации составил  $Me = 41,9$  (35,1;56,7) мг/л, а через 40 минут после ОФПТ достоверно увеличился до  $Me = 60,6$  (54,6;69,0) мг/л ( $p = 0,0001$ ), средний прирост составил +33 %. После ОФПТ у 81 % (17/21) пациентов с ПА на яблоко наблюдался прирост концентрации катионов  $K^+$  в РЖ (на 17 % и более) по сравнению со здоровыми людьми ( $p = 0,02$ ) [23]. Чувствительность, специфичность и диагностическая точность ОФПТ с раствором яблочного сока с последующей оценкой концентрации  $K^+$  составила 81 % (ДИ 58,1-94,6), 100 % (ДИ 69,2-100) и 0,9 (ДИ 0,74-0,98), соответственно.

Таким образом, прирост триптазы (на 16 % и более), ПАРЖ (на 19 % и более), катионов  $K^+$  (на 17 % и более) в РЖ после ОФПТ с причинно-значимым аллергеном являются биомаркерами гиперчувствительности слизистой оболочки полости рта.

Выявлено, что у пациентов исследуемой группы № 1 с аллергической\смешанной бронхиальной астмой лёгкого персистирующего течения и среднетяжёлого течения исходный уровень катионов  $K^+$  в РЖ был выше по сравнению с пациентами с лёгким интермиттирующим течением ( $R = 0,76$ ,  $p < 0,05$ ).

В группе пациентов с ПА на яблоко исходный уровень  $NH_4^+$  в РЖ составил  $Me = 14,98$  (10,1;29,1) мг/л, а через 40 минут после провокации у 67 % лиц достоверно уменьшался до  $Me = 12,9$  (6,7;16,4) мг/л ( $p = 0,039$ ), но не достиг уровня здоровых добровольцев ( $Me = 9,0$  мг/л). У 50 % пациентов исследуемой группы № 1 обнаружено параллельное достоверное увеличение  $K^+$  и уменьшение  $NH_4^+$  после провокации с яблочным соком.

Исходный средний уровень катионов  $Ca^{2+}$  в РЖ составил  $Me = 1,09$  (0,9;1,3) мг/л, а через 40 минут после ОФПТ с раствором яблочного сока наблюдалась тенденция к повышению –  $Me = 1,31$  (1,1;1,4) мг/л, но достоверных изменений не зарегистрировано ( $p = 0,31$ ). Уровень  $Ca^{2+}$  в РЖ пациентов исследуемой группы № 1 после ОФПТ с аллергеном коррелировал с исходным уровнем  $NH_4^+$  ( $R = 0,76$ ,  $p < 0,05$ ).

### ОФПТ с растворами водно-солевого экстракта и сока мандарина

В исследуемой группе № 2 ОП РЖ после ОФПТ с раствором водно-солевого экстракта мандарина увеличивалась по сравнению с исходной ( $p = 0,01$ ). Средний прирост ПАРЖ в группе

пациентов с перекрёстной ПА на цитрусовые после ОФПТ с раствором экстракта мандарина составил +23,5 %, что было выше диагностического порога (22 % и выше) [22].

У пациентов исследуемой группы № 2 ОП РЖ после ОФПТ с раствором сока мандарина увеличивалась по сравнению с исходной ( $p = 0,04$ ). Средний прирост ПАРЖ в группе пациентов с ПА на цитрусовые после ОФПТ с раствором сока мандарина составил 41,4 %, что было сопоставимо с приростом ПАРЖ на водно-солевой экстракт аллергена мандарина ( $p > 0,05$ ).

В исследуемой группе № 2 значимый прирост ПАРЖ выявлялся в 53 % случаев (9/17) после ОФПТ с раствором водно-солевого экстракта мандарина и в 44 % случаев (4/9) – после ОФПТ с раствором сока мандарина, что статистически достоверно не различалось ( $p > 0,05$ ). Чувствительность и специфичность ОФПТ с раствором водно-солевого экстракта аллергена мандарина составила 53 % (ДИ 27,8; 77,0) и 88 % (ДИ 47,3; 99,7), диагностическая точность – 0,7 (ДИ 0,49-0,87); с раствором сока мандарина – 44 % (ДИ 13,7; 78,8) и 89 % (ДИ 66,4; 100), диагностическая точность – 0,7 (ДИ 0,47-0,90), что позволяет использовать тесты как биомаркеры гиперчувствительности слизистой оболочки полости рта к аллергену. ОФПТ с растворами водно-солевого экстракта и сока мандарина имел большую диагностическую значимость по сравнению со стандартным внутрикожным тестом с экстрактом аллергена мандарина ( $p_1 = 0,01$ ,  $p_2 = 0,03$ , соответственно).

Учитывая высокую чувствительность и специфичность прик-прик теста с нативным яблоком и ОФПТ с раствором яблочного сока, полученная чувствительность прик-прик теста с мандарином и ОФПТ с растворами водно-солевого экстракта и сока мандарина (53 и 44 %) может отражать процент истинноположительных реакций на мандарин, что соответствует распространённости истинной ПА на цитрусовые в популяции лиц с поллинозом [26]. В случае отрицательного результата предложенных тестов реакцию на цитрусовые следует рассматривать как неспецифическую.

## Описание клинических случаев

### Клинический случай № 1

Обследован пациент М., 38 лет, с жалобами на зуд во рту, в области задней стенки глотки, першение в горле, возникающими после употребления в пищу в сыром виде яблок, груш, абрикосов, персиков, фундука, заложенность носа, чихание, зуд глаз, сухой кашель после употребления в

пищу сырой моркови, чистки картошки. Среднее время возникновения симптомов – от 5 до 15 минут. Пациент отмечал заложенность носа, чихание слезотечение, зуд глаз в весенне-летний период. При обострении пациент использовал антигистаминные препараты внутрь, топические глюкокортикостероиды в нос курсами. Лекарственные препараты переносил хорошо. Наследственный аллергоанамнез не отягощён.

Проведено специфическое аллергообследование: 1) *скарификационные пробы с бытовыми, эпидермальными аллергенами*: пыль дом.+клещ (-), пыль библиотечн. (-), перо подушек (-), перхоть лошади (-), волос человека (-), шерсть собаки (-), шерсть кошки (-), шерсть овцы (-), шерсть морской свинки (-), 0,01% р-р гистамина (++) , т. контр. жидкость (-); 2) *скарификационные пылевые пробы*: берёза (+++(псевд), ольха (+++(псевд), дуб (+), лещина (+++(псевд), мятлик (+/-), овсяница (+/-), лебеда (+/-), амброзия мятлик (+/-), полынь (+++(псевд), рожь (-), райграс (-), подсолнечник (-), ежа (-), пырей (-), 0,01% р-р гистамина (++) , т. контр. жидкость (-); 3) *скарификационные пищевые пробы*: овсяная крупа (-), молоко (-), говядина (-), свинина (-), курица (-), треска (-), апельсин (-), мандарин (-), лимон (-), белок (-), желток (-), яйцо куриное (-), 0,01% р-р гистамина (++) , т. контр. жидкость (-).

Общий и биохимический анализ крови, мочи, иммунограмма, рентгенография органов грудной клетки, электрокардиограмма без особенностей. Спирография с сальбутамолом: нарушений лёгочной вентиляции не выявлено, после пробы: умеренное снижение бронхиальной проходимости крупных бронхов и трахеи, объём форсированного выдоха за 1 секунду составил -3%.

Таким образом, учитывая жалобы пациента на СОА после употребления продуктов растительного происхождения, а также отсутствие коммерческих экстрактов аллергенов фруктов, с целью подтверждения перекрёстной ПА было предложено выполнение прик-прик теста с нативным яблоком и ОФПТ с раствором яблочного сока.

*Прик-прик тест с нативным яблоком.* При проведении прик-прик тестирования с яблоком Голден Делишес размер волдыря на кожуру составил 4×4 мм, на мякоть – 4×7 мм, с яблоком Ред Принц – 4×4 мм и 4×5 мм, Белорусское сладкое – 6×6 мм и 4×5 мм, соответственно, при положительном результате на 0,01 % р-р гистамина и отрицательном на 0,9 % физиологический раствор и тест. контрольную жидкость (рис. 1).

*ОФПТ с раствором яблочного сока.* До провокации концентрация триптазы в РЖ составила

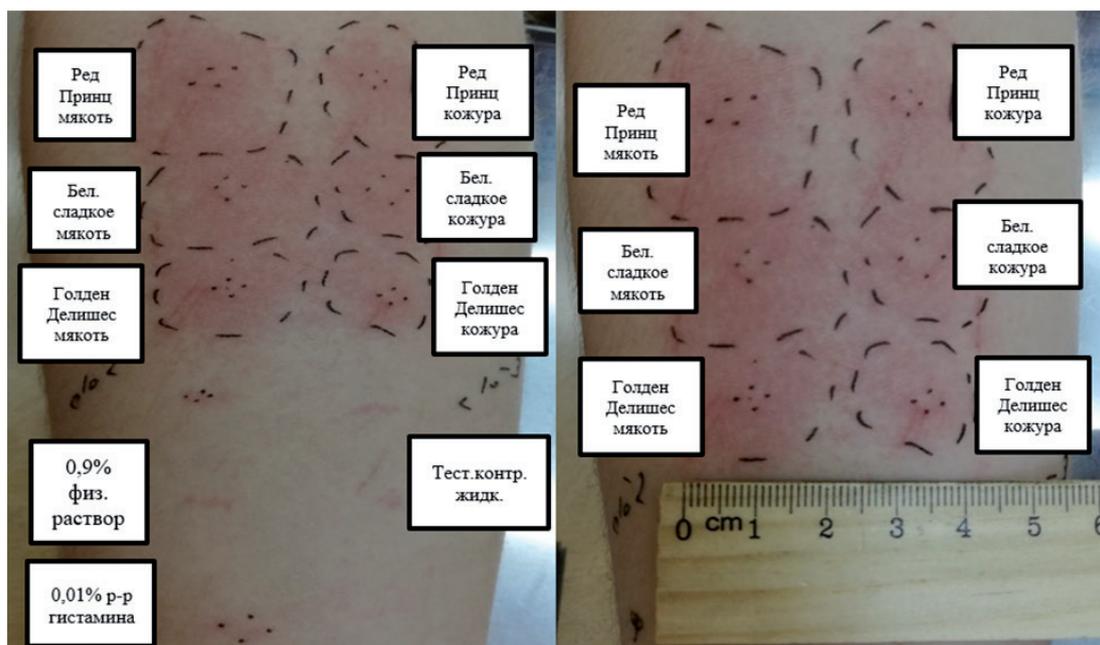


Рис. 1. Результаты прик-прик теста с нативными яблоками Голден Делишес, Ред Принц и Белорусское сладкое

4,42 нг/мл, через 40 минут после – 7,96 нг/мл, прирост +80 %. Исходный уровень ПАРЖ равнялся 0,662 Ед ОП, после ОФПТ – 1,296 Ед ОП, прирост составил +96 %. До провокации концентрация катионов  $K^+$  в РЖ равнялась 17,68 мг/л, после – 28,17 мг/л, прирост +59 %. Исходная концентрация катионов  $NH_4^+$  составила 64,81 мг/л, после ОФПТ с раствором яблочного сока снижалась до 2,65 мг/л. Концентрация катионов  $Ca^{2+}$  не изменилась до и после провокации (2,37 мг/л и 2,06 мг/л соответственно).

Таким образом, в данном клиническом случае разработанные нами методы показали высокую диагностическую значимость и позволили подтвердить ПА на яблоко. Клинический диагноз: Аллергический персистирующий ринит, конъюнктивит, вызванный пылью растений. Сенсibilизация к пыльце деревьев, сорных трав. Перекрёстная пищевая аллергия на продукты растительного происхождения. Пищевая аллергия на яблоко. Сенсibilизация к яблоку.

#### Клинический случай № 2

Обследован пациент Н., 22 лет, с жалобами на зуд во рту, першение в горле после употребления в пищу мандарин, груш, персиков, зуд кожи – на морскую рыбу. Среднее время возникновения симптомов составило от 15 до 30 минут. Пациент отмечал ринорею, чихание, слезотечение, редкие приступы затруднённого

дыхания после контакта с пылью, животными, в весенне-летний период.

Бронхиальная астма установлена 5 лет назад, atopический дерматит – с детства. При обострении пациент использовал ингаляционные глюкокортикостероиды, антигистаминные препараты, назальные глюкокортикостероиды, эмульсии местно курсами с хорошим эффектом. Лекарственные препараты переносил хорошо. Наследственный аллергоанамнез отягощён – у матери бронхиальная астма.

Результаты специфического аллергообследования: 1) *скарификационные пробы с бытовыми, эпидермальными аллергенами*: пыль дом.+клещ (+(+/-), пыль библиотечн. (++), перо подушек (+), перхоть лошади (+(+/-), волос человека (-), шерсть собаки (+), шерсть кошки (+), шерсть овцы (+), шерсть морской свинки (-), 0,01% р-р гистамина (+++), т. контр. жидкость (-); 2) *скарификационные пылевые пробы*: берёза (+++), ольха (+++), дуб (+), лещина (+), лебеда (+/-), амброзия (++), мятлик (+++), овсяница (+++), рожь (+++), райграс (+++), подсолнечник (+++), ежа (+++), полынь (+++), 0,01% р-р гистамина (+++), т. контр. жидкость (-); 3) *скарификационные пищевые пробы*: овсяная крупа (-), молоко (-), говядина (-), свинина (-), курица (-), треска (-), апельсин (-), мандарин (-), лимон (-), белок (-), желток (-), яйцо куриное (-), 0,01% р-р гистамина (+++), т. контр. жидкость (-).

Общий и биохимический анализ крови, мочи, иммунограмма, рентгенография органов грудной клетки, электрокардиограмма без особенностей. Спирография: нарушений лёгочной вентиляции не выявлено, жизненная ёмкость лёгких - 105%.

В связи с наличием жалоб на СОА после употребления в пищу мандарина и отрицательным результатом внутрикожной пробы с водно-солевым экстрактом аллергена мандарина пациенту был выполнен прик-прик тест с нативным мандарином и ОФПТ с раствором сока мандарина.

*Прик-прик тест с нативным мандарином.* При постановке прик-прик теста с мандарином сорта Клементин размер волдыря составил 4×4 мм при положительном результате на 0,01 % р-р гистамина и отрицательном на 0,9 % физиологический раствор и тест. контрольную жидкость (рис. 2).

*ОФПТ с раствором сока мандарина.* До провокации уровень ПАРЖ составил 0,908 Ед ОП, через 40 минут после – 1,318 Ед ОП, прирост составил +45 %, что подтвердило гиперчувствительность слизистой оболочки полости рта к мандарину.

Таким образом, в данном клиническом случае при отрицательной внутрикожной пробе с водно-солевым экстрактом аллергена мандарина, прик-прик тест с мандарином и ОФПТ с оценкой ПАРЖ были положительны, что позволило диагностировать ПА на цитрусовые.

Клинический диагноз: Бронхиальная астма, аллергическая форма, лёгкое интермиттирующее течение, ДНО. Аллергический ринит, конъюнктивит, вызванный пылью растений. Сенсibili-



Рис. 2. Результаты прик-прик теста с нативным мандарином Клементин

зация к пыльцевым аллергенам. Круглогодичный аллергический ринит. Сенсibiliзация к бытовым, эпидермальным аллергенам. Перекрёстная пищевая аллергия на продукты растительного происхождения. Пищевая аллергия на мандарин. Сенсibiliзация к мандарину. Пищевая аллергия на рыбу по анамнезу. Атопический дерматит, локальная форма, стадия ремиссии.

## Выводы

1. Модифицированный прик-прик тест с нативным яблоком положителен у 95 % (чувствительность – 95 % специфичность – 100 %), с нативным мандарином – у 44 % (чувствительность – 44 % специфичность – 100 %) пациентов с сезонным аллергическим ринитом, конъюнктивитом и сенсibiliзацией к пыльцевым аллергенам, что позволяет диагностировать пищевую аллергию на фрукты и подтверждает гиперреактивность кожного покрова к аллергену.
2. Орально-фарингеальный провокационный тест с раствором яблочного сока положителен у 70 % пациентов с сезонным аллергическим ринитом, конъюнктивитом и сенсibiliзацией к пыльцевым аллергенам по приросту триптазы в ротовой жидкости (чувствительность – 70 %, специфичность – 100 %), у 74 % – по повышению пероксидазной активности ротовой жидкости (чувствительность – 74 % специфичность – 97 %), у 81 % – по увеличению концентрации катионов  $K^+$  (чувствительность – 81 %, специфичность – 100 %) и параллельному уменьшению катионов  $NH_4^+$  у 50 %, что позволяет диагностировать пищевую аллергию на фрукты и является биомаркером гиперчувствительности слизистой оболочки полости рта к аллергену.
3. Орально-фарингеальный провокационный тест с оценкой прироста пероксидазной активности ротовой жидкости с раствором водно-солевого экстракта аллергена мандарина положителен у 53 % (чувствительность – 53 %, специфичность – 88 %), с раствором сока мандарина – у 44 % пациентов (чувствительность – 44 %, специфичность – 89 %) с сезонным аллергическим ринитом, конъюнктивитом и сенсibiliзацией к пыльцевым аллергенам, что позволяет диагностировать пищевую аллергию на фрукты и является биомаркером гиперчувствительности слизистой оболочки полости рта к аллергену.
4. Прик-прик тест с нативными пищевыми продуктами, низкодозовый орально-фаринге-

альный провокационный тест с аллергеном с последующей оценкой уровней биомаркеров в ротовой жидкости имеют высокую чувствительность и специфичность в диагностике пищевой аллергии на яблоко, а в случае с мандарином, более высокую диагностическую

значимость по сравнению со стандартным внутрикожным тестом с водно-солевым экстрактом аллергена мандарина. Методы могут использоваться самостоятельно и в сочетании для комплексной диагностики пищевой аллергии на фрукты.

## Литература

- Supakanya W., Jettanong., Hiroshi C. et al. Jackfruit anaphylaxis in a latex allergic patient. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2015; (1): 65-68.
- Nuray B.M., Cemal C. Oral allergy syndrome. *Am J Rhinol Allergy.* 2018; 32(1): 27-30.
- Ortolani C., Ispano M., Pastorello E. et al. The oral allergy syndrome. *Ann. Allergy.* 1988; 61: 47-52.
- Juan M.C., Martín B.B., Tonatiuh Ramses B.P. The prevalence of oral allergy syndrome: regarding a new classification. *Rev Alerg Mex.* 2020; 67(3): 214-223.
- Katellaris C.H. Food allergy and oral allergy or pollen-food syndrome. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2010; 10 (3): 246-51.
- Zuidmeer L., Goldhahn K., Rona R.J. et al. The prevalence of plant food allergies: A systematic review. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2008; 121: 1210-1218.
- Nwaru B.I., Hickstein L., Panesar S.S. et al. The epidemiology of food allergy in Europe: A systematic review and meta-analysis. *Allergy.* 2014; 69: 62-75.
- Pali-Schöll I., Jensen-Jarolim E. Anti-acid medication as a risk factor for food allergy. *Allergy.* 2011; 66(4): 469-477.
- Figueroa J., Blanco C., Dumpiérrez A.G. et al. Mustard allergy confirmed by double-blind placebo-controlled food challenges: clinical features and cross-reactivity with mugwort pollen and plant-derived foods. *Allergy.* 2005; 60(1): 48-55.
- Ballmer-Weber B.K., Vieths S., Lüttkopf D. et al. Celery allergy confirmed by double-blind, placebo-controlled food challenge: a clinical study in 32 subjects with a history of adverse reactions to celery root. *J Allergy Clin Immunol.* 2000; 106(2): 373-378.
- Asero R., Antonicelli L., Arena A. et al. Epidem AAITO: features of food allergy in Italian adults attending allergy clinics: a multi-centre study. *Clin Exp Allergy.* 2009; 39(4): 547-555.
- Beezhold D.H., Sussman G.L., Liss G.M. et al. Latex allergy can induce clinical reactions to specific foods. *Clin Exp Allergy.* 1996; 26(4): 416-22.
- Ebo D.G., Bridts C.H., Hagendorens M.M. et al. The prevalence and diagnostic value of specific IgE antibodies to inhalant, animal and plant food, and ficus allergens in patients with natural rubber latex allergy. *Acta Clin Belg.* 2003; 58(3): 183-9.
- M'Raihi L., Charpin D., Pons A. et al. Cross-reactivity between latex and banana. *J Allergy Clin Immunol.* 1991; 87(1 Pt 1): 129-30.
- Metcalfe D.D., Sampson H.A., Simon R.A. *Food Allergy: Adverse Reactions to Foods and Food Additives*, 4th edn. Blackwell Publishing, Boston, 2008: 133-43.
- Reindl J., Rihs H.P., Scheurer S. et al. IgE reactivity to profilin in pollen-sensitized subjects with adverse reactions to banana and pineapple. *Int Arch Allergy Immunol.* 2002; 128(2): 105-14.
- Wagner S., Breiteneder H. The latex-fruit syndrome. *Biochem Soc Trans.* 2002; 30(Pt 6): 935-40.
- Peters R.L., Gurrin L.C., Allen K.J. The predictive value of skin prick testing for challenge-proven food allergy: a systematic review. *Pediatr Allergy Immunol.* 2012; 23: 347-352.
- Sampson H.A. Update on food allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2004; 113(5): 805-819.
- Perry T.T., Elizabeth C.M., Mary Kay C. et al. The relationship of allergen-specific IgE levels and oral food challenge outcome. *J Allergy Clin Immunol.* 2004; 114:144-149.
- Мацко Е.Ф. Повышение пероксидазной активности ротовой жидкости на яблочный сок у пациентов с положительным прик-прик тестом. *Имунопатология, аллергология, инфектология.* 2020; 2: 41-49.
- Деркач Е.Ф., Аляхнович Н.С. Орально-фарингеальное и кожное тестирование в диагностике пищевой аллергии на мандарин. *Имунопатология, аллергология, инфектология.* 2021; 3: 98-104.
- Деркач Е.Ф., Аляхнович Н.С. Эффективные биомаркеры в диагностике пищевой аллергии на яблоко и их сравнительная оценка. *Вестник ВГМУ.* 2021; 6 (20): 96-103.
- Деркач Е.Ф., Аляхнович Н.С., Щурок И.Н. и др. Метод диагностики пищевой аллергии на фрукты и овощи при помощи прик-прик теста: инструкция по применению №110-1021, утв. МЗ РБ 24.12.2022. Витебск, ВГМУ, 2021, 5 с.
- Бровка Д.К., Юдина Н.А., Маслова Л.В. Метод выявления сенсибилизации к местным анестетикам на стоматологическом приеме: инструкция по применению №064-0614, утв. МЗ РБ 17.10.2014. Минск, БелМАПО, 2014, 9 с.
- Rosa A.I., Stefano D.D., Elisabetta C. et al. Citrus allergy from pollen to clinical symptoms. *Plos One.* 2013; 8(1): 1-10.

## Сведения об авторах

Деркач Елена Францевна – ассистент кафедры общей врачебной практики Витебского государственного медицинского университета. 210023, г. Витебск, пр-т Фрунзе, 27. E-mail: elena.matsko.94@mail.ru.

Аляхнович Наталья Сергеевна – к.м.н., доцент кафедры клинической иммунологии и аллергологии с курсом ФПК и ПК Витебского государственного медицинского университета. 210023, г. Витебск, пр-т Фрунзе, 27. E-mail: all-vgtmu@mail.ru.

Поступила 24.11.2022 г.