

## ПЕДІАТРІЯ

УДК 616.5-002.5-053.2-07

DOI <https://doi.org/10.32782/umv-2024.2.5>

### КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК РЕЦИДИВУЮЧОГО АНГІОНЕВРОТИЧНОГО НАБРЯКУ В ДИТИНИ ІЗ LTP-СИНДРОМОМ

**Волосовець О.П.**

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця

**Кривопустова М.В.**

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця

**Гетьманець О.О.**

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця

*Термін «LTP-синдром» стосується групи алергічних реакцій на алергени, які є ліпідно-транспортними білками (LTP – Lipid Transfer Proteins). Рослинами, що містять інгаляційні алергени LTP, є полин і платан, а продуктами, що містять LTP, – ківі, полуниця, яблуко, абрикос, апельсин, вишня, слива, малина. В осіб із LTP-синдромом можуть бути перехресні реакції. Алергени LTP відомі як основна причина IgE-опосередкованої харчової алергії. Клінічні прояви синдрому можуть варіюватися від місцевих проявів (легка контактна кропив'янка, синдром оральної алергії або шлунково-кишкові проблеми) до анафілаксії. Фізичні вправи, інфекції, нестероїдні протизапальні препарати, зневоднення можуть збільшити кишкову проникність і поглинання антигена, тим самим виступати кофакторами за виникнення алергічних симптомів.*

**Ключові слова:** LTP-синдром, алерген, ангіоневротичний набряк, діти, сенсibilізація, синдром оральної алергії.

**Вступ.** Поширеність алергічної патології в дітей зростає у світі й Україні, що свідчить про значущість цієї проблеми для клінічної педіатрії [1]. Окреме й важливе питання у цій сфері – харчова алергія, яка пов'язана з агресивністю навколишнього середовища до дитячого організму.

Білки перенесення ліпідів (далі – LTP) були вперше схарактеризовані *in vitro* в 1985 р. як паналергени, що трапляються в різних видах рослин. Дані білки відомі як одна з основних причин IgE-опосередкованої харчової алергії та харчової анафілаксії в дорослих і дітей, які проживають у середземноморській зоні [3]. Але останніми роками даний синдром набув поширення і в інших географічних зонах.

За даними досліджень, 62% іспанців із підтвердженою алергією на персик мали позитивний тест на Pru p 3 – основний білок LTP, що спричиняє реакції. Однак алергічні реакції нерідко спостерігалися і на інші продукти, як-от салат і зелена квасоля. У північній Іспанії персик продовжує залишатися основним тригером, поряд із горіхами й арахісом [13].

В інших регіонах Європи частота сенсibilізації до LTP також зростає. Наприклад, у Бельгії 25% людей, які брали участь у дослідженні, мали чутливість до LTP, що містяться в яблуках, персиках, фундуку й арахісі. В Австрії пацієнти також повідомляли про реакції на менш поширені продукти, як-от петрушка, малина, квашена капуста та ягоди ялівцю. У Великобританії найпоширенішими тригерами були горіхи, кісточкові фрукти (персики, абрикоси), яблука, помідори [13].

Білки LTP концентруються переважно в перикарпі плодів, м'якоть містить приблизно у 220 разів менше білка, ніж шкірка. Найбільшу кількість білка LTP містять волосинки шкірки персика. Сам же алерген персика, що належить до сімейства LTP, має назву Pru p 3 і відіграє важливу роль як первинний сенсibilізатор. Pru p 3, основний алерген персика, був першим LTP, який був цілком ідентифікований і охарактеризований як відповідний харчовий алерген. Це невеликий основний білок, що складається з 91 амінокислоти, молекулярною масою 9178 кДа.

Щодо структури, білок Pru p 3 містить висококонсервативний домен, що складається з восьми залишків цистеїну, що є відмітною рисою суперродини проламіну. Вони формують мережу із чотирьох дисульфідних містків, які роблять білок стійким до високої температури та змін рН. Основний

структурний мотив Pru p 3 представлений компактним С-кінцевим альфа-спіральним доменом і чотирма спіралями, з'єднаними короткими петлями. Чотири дисульфідні містки відповідають за компактне укладання білка LTP, що утворює гідрофобну порожнину у формі тунелю, що проходить через всю молекулу, здатного зв'язувати такі ліганди, як фосфоліпіди, ацил-коензим А та жирні кислоти [6]. Це найбільш широко визнаний алерген із сімейства, проте є пацієнти, чутливі до LTP, які можуть не бути сенсibilізованими до Pru p 3 [13].

Серед харчових рослин білки LTP містять не лише персик, а й представники сімейства розоцвітих (Rosaceae), зокрема яблуко, абрикос, слива, а також пилок рослин, горіхи та злакові культури, як-от пшениця, кукурудза та рис, вишня, апельсин, суниця, виноград тощо [5].

Білки LTP стійкі до дії тепла та впливу травних ферментів, отже, вони не втрачають своїх алергенних властивостей після нагрівання. Завдяки їх широкому розповсюдженню в царстві рослин і високій гомології між LTP-білками таксономічно не пов'язаних рослин, яка варіюється від 62 до 81%, пацієнти, сенсibilізовані до LTP, можуть мати симптоми алергії на широкий спектр різних рослинних продуктів [6].

Клінічні прояви LTP-синдрому можуть варіюватися від місцевих проявів, як-от контактна кропив'янка, синдром оральної алергії (далі – ОАС) або шлунково-кишкові симптоми, до анафілаксії та навіть анафілактичного шоку [3]. У пацієнтів, чутливих суто до білків – переносників ліпідів, без додаткової пилової алергії, LTP-синдром є найпоширенішим видом харчової алергії серед дорослих і підлітків.

Нерідко відмічається вплив кофакторів, що модулюють імунну відповідь до LTP-білків. За наявності кофакторів алергічні реакції можуть бути спричинені меншими дозами харчових алергенів та/або стати важкими. Фізичні навантаження та супутні інфекції є добре задокументованими кофакторами анафілаксії в дітей. Повідомлялося про інші фактори, як-от споживання нестероїдних протизапальних препаратів, уживання алкоголю та стрес. Кофактори відіграють роль у приблизно 30% анафілактичних реакцій у дорослих і 14–18,3% у дітей [8].

У деяких дослідженнях було показано протекторну роль сенсibilізації до білків PR-10 у розвитку LTP-синдрому. Так, пацієнти, які мали поєднану сенсibilізацію до головного білка берези PR-10 та білка LTP, рідше мали клінічні прояви алергії під час уживання продуктів харчування, які містять білки перенесення ліпідів [7]. З погляду клінічного підходу LTP-синдром має деякі особливості, які необхідно враховувати у плануванні діагностики та лікування пацієнтів з алергією, спричиненою білками LTP.

**Мета роботи.** Демонстрація клінічного випадку LTP-синдрому в дитини з рецидивуючим ангіоневротичним набряком для ознайомлення широкого кола лікарів із зазначеною патологією.

**Клінічний випадок.** Хлопчик 6 років за останні 2 роки мав 6 випадків ангіоневротичного набряку вух і губ на тлі гострої респіраторної вірусної інфекції та використання нестероїдних протизапальних препаратів. Останні епізоди набряку спостерігалися на тлі вірусної інфекції без застосування зазначених ліків. З анамнезу відомо, що дитина має симптоми алергічного риніту наприкінці літа.

Проведенням шкірних прик-тестів виявлено позитивний результат з алергенами полину – папула 7 мм, амброзії – папула 6 мм. З метою уточнення молекулярного профілю сенсibilізації хлопчику було проведено багатокомпонентну молекулярну алергодіагностику – тест ALEX (Macro Array Diagnostics GmbH, Австрія), виявлено чутливість до таких алергенів із сімейства LTP: арахіс, Ara h 9 – 0,30 kUA/L, горіх волоський, Jug r 3 – 2,09 kUA/L, кукурудза, Zea m 14 – 1,51 kUA/L, персик, Pru p 3 – 0,63 kUA/L, полин, Art v 3 – 9,19 kUA/L, пшениця, Tri a 14 – 0,61 kUA/L, селера, Api g 2 – 1,36 kUA/L, фундук, Cor a 8 – 2,40 kUA/L, яблуко, Mal d 3 – 1,32 kUA/L.

Перед кожним випадком ангіоневротичного набряку дитина вживала продукти харчування, до яких сенсibilізована, а саме цукерки на основі фруктових соку, фруктові концентровані соки, фрукти тощо. Нестероїдні протизапальні препарати та вірусна інфекція виступали в ролі кофакторів для розвитку ангіоневротичного набряку.

Стратегія лікування даного LTP-синдрому передбачає елімінацію клінічно значущих продуктів харчування, до яких виявлено сенсibilізацію, у поєднанні із зазначеними кофакторами. Зазначене має запобігти розвитку в дитини атопічного маршу в майбутньому.

**Висновки.** Діагностика харчової алергії, пов'язаної із сенсibilізацією до білків LTP, може бути особливо складною, з огляду на те, що спектр рослинних продуктів надзвичайно широкий. Клінічна реакція на кілька таксономічно не пов'язаних груп рослинних продуктів може вказувати на чутливість до білків LTP. У клінічній практиці це складний клінічний синдром через спектр клінічної реактивності. Фактично, деякі пацієнти можуть реагувати на деякі рослинні продукти й мати толерантність до інших, тісно пов'язаних із тією ж групою.

Лікування ЛТР-синдрому полягає в елімінації всіх продуктів харчування, що спричиняють симптоми. Однак через широкий спектр продуктів, що містять алерген ЛТР, важко досягти суворої елімінації. Також треба враховувати, що ЛТР-білки можуть не спричиняти симптоми алергії, якщо не поєднувати їх із фізичними вправами чи іншими типами кофакторів.

Зазначений клінічний випадок підкреслює актуальність широкого ознайомлення не лише дитячих алергологів, але й сімейних лікарів, педіатрів з особливостями клінічного перебігу, своєчасної діагностики та персоналізованого лікування ЛТР-синдрому. У фокусі особливої уваги – ретельне з'ясування анамнезу та залучення сучасних можливостей молекулярної алергодіагностики.

### Література

1. Волосовець О.П., Больбот Ю.К., Бекетова Г.В., Березенко В.С., Уманець Т.Р., Речкіна О.А., Мітюряєва-Корнійко І.А., Волосовець Т.М., Чуріліна А.В. Алергічний марш у дітей України. *Медичні перспективи*. 2021. Т. XXVI. № 4. С. 181–188. DOI: 10.26641/2307-0404.2021.4.248227.
2. Волосовець О.П., Больбот Ю.К., Бекетова Г.В., Березенко В.С., Уманець Т.Р., Речкіна О.А., Мітюряєва І.А., Волосовець Т.М., Починок Т.В. Алергічні та неалергічні хвороби шкіри в дітей України : ретроспективне дослідження за останні 24 роки. *Медичні перспективи*. 2021. Т. XXVI. № 3. С. 188–196. DOI: 10.26641/2307-0404.2021.3.242319.
3. Ridolo E., Pucciarini F., Kihlgren P., et al. Lipid transfer protein syndrome: How to save a life through careful education. *World Allergy Organ J*. 2022. № 15 (9). P. 100683. Published 2022 Sep 5. DOI: 10.1016/j.waojou.2022.100683.
4. Skypala I.J., Asero R., Barber D., et al. Non-specific lipid-transfer proteins: Allergen structure and function, cross-reactivity, sensitization, and epidemiology. *Clin Transl Allergy*. 2021. № 11 (3). P. e12010. Published 2021 May 18. DOI: 10.1002/ctlt.12010.
5. Mota I., Gaspar Â., Benito-Garcia F., et al. Anaphylaxis caused by lipid transfer proteins: an unpredictable clinical syndrome. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2018. № 46 (6). P. 565–570. DOI: 10.1016/j.aller.2018.04.002.
6. Dramburg S., Hilger C., Santos A.F., et al. EAACI Molecular Allergy User's Guide 2.0. *Pediatr Allergy Immunol*. 2023. № 34. Suppl 28. P. e13854. DOI: 10.1111/pai.13854.
7. Mota I., Gaspar Â., Benito-Garcia F., et al. Anaphylaxis caused by lipid transfer proteins: an unpredictable clinical syndrome. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2018. № 46 (6). P. 565–570. DOI: 10.1016/j.aller.2018.04.002.
8. Shin M. Food allergies and food-induced anaphylaxis: role of cofactors. *Clin Exp Pediatr*. 2021. № 64 (8). P. 393–399. DOI: 10.3345/cep.2020.01088.
9. Barradas Lopes J., Santa C., Valente C., Presa A.R., João Sousa M., Reis Ferreira A. Allergy to lipid transfer proteins (LTP) in a pediatric population. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2023. № 55 (2). P. 86–93. DOI: 10.23822/EurAnnACI.1764-1489.229.
10. Hamayi A., Drin G. Specificity of lipid transfer proteins: An in vitro story. *Biochimie*. 2024. № 227 (Pt B). P. 85–110. DOI: 10.1016/j.biochi.2024.09.007.
11. Missaoui K., Gonzalez-Klein Z., Pazos-Castro D., et al. Plant non-specific lipid transfer proteins: An overview. *Plant Physiol Biochem*. 2022. № 171. P. 115–127. DOI: 10.1016/j.plaphy.2021.12.026.
12. Neuman S.D., Levine T.P., Bashirullah A. A novel superfamily of bridge-like lipid transfer proteins. *Trends Cell Biol*. 2022. № 32 (11). P. 962–974. DOI: 10.1016/j.tcb.2022.03.011.
13. Skypala I.J., Bartra J., Ebo D.G., et al. The diagnosis and management of allergic reactions in patients sensitized to non-specific lipid transfer proteins. *Allergy*. 2021. № 76 (8). P. 2433–2446. DOI: 10.1111/all.14797.

## CLINICAL CASE OF RECURRENT ANGIOEDEMA IN A CHILD WITH LTP SYNDROME

**Volosovets O.P.**

Bogomolets National Medical University

**Kryvopustova M.V.**

Bogomolets National Medical University

**Getmanets O.O.**

Bogomolets National Medical University

*The term “LTP syndrome” refers to a group of allergic reactions to allergens that are lipid-transport proteins (LTP). Plants containing LTP inhalation allergens are wormwood and plane tree, and products containing LTP are kiwi, strawberry, apple, apricot, orange, cherry, plum, raspberry. Cross-reactions may occur in individuals with LTP syndrome. LTP allergens are known as the main cause of IgE-mediated food allergy. Clinical manifestations of the syndrome can range from local manifestations (mild contact urticaria, oral allergy syndrome, or gastrointestinal problems) to anaphylaxis. Exercise, infections, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, and dehydration can increase intestinal permeability and antigen absorption, thereby acting as cofactors in the development of allergic symptoms.*

**Key words:** LTP syndrome, allergen, angioedema, children, sensitization, oral allergy syndrome.