

УДК 616.321-002-022.6-053.2-08:615.451.35

## **Ю.В. Марушко, О.Д. Московенко, А.І. Чміль** **Структура сенсibilізації до риби** **та морепродуктів у дітей**

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2024). 1(137): 14-22. doi: 10.15574/SP.2024.137.14

**For citation:** Marushko YuV, Moskovenko OD, Chmil AI. (2024). Structure of sensitization to fish and seafood in children. Modern Pediatrics. Ukraine. 1(137): 14-22. doi: 10.15574/SP.2024.137.14.

У світі харчова алергія на рибу та морепродукти спостерігається останніми роками в середньому в близько 4% дітей та 1% дорослих. Близько 40% дітей, сенсibilізованих до риби та морепродуктів, мають високий ризик загрози системних реакцій. Узагальнено літературні дані щодо поширеності ХА на рибу та морепродукти у світі, визначено принципи сучасної діагностики з урахуванням можливостей молекулярної компонентної діагностики молекул алергенів риби та морепродуктів.

**Мета** – Проаналізувати поширеність алергії на рибу та морепродукти в дітей; визначити структуру сенсibilізації до основних алергенів цих продуктів за допомогою молекулярної компонентної діагностики.

**Матеріали та методи.** Обстежено 29 дітей віком від 3 до 18 років із клінічними проявами та сенсibilізацією до риби та морепродуктів, підтвердженою методом молекулярної компонентної діагностики ALEX-2 (Macro Array Diagnostics GmbH, Австрія). Визначено рівні специфічних IgE до алергенів риби та морепродуктів.

**Результати.** Серед обстежених превалювали діти віком від 3 до 6 років (41,4%) з проявами алергії на рибу та морепродукти. Алергологічний сімейний анамнез у 18 (62,1%) дітей був обтяжений. Орально-алергічний синдром спостерігався у 19 (65,5%) дітей, папульозний висип із виразним свербежем виявлявся в кожному випадку вживання риби та морепродуктів у 18 (62,1%) обстежених. Утруднене шумне дихання спостерігалось у 16 (55,2%) дітей. У половині обстежених відзначалася сенсibilізація до алергенів риби з превалюванням сенсibilізації до  $\beta$ -парвальбумінів. Тільки 4 (13,8%) дітей були сенсibilізовані до енлази та альдолази риби. З морепродуктів превалювала сенсibilізація до кальмара — у 18 (62,1%) дітей, рідше до тропоміозину — в 1 (3,4%) випадку.

**Висновки.** Проблема алергії на рибу та морепродукти є актуальною, особливо серед дітей віком від 3 до 6 років (41,4%). У дітей з алергією на рибу превалювала сенсibilізація до  $\beta$ -парвальбумінів різних видів риб, зокрема, до лосося (у 51,7%), скумбрії (51,7%), оселедця (48,3%), карпа (48,3%), тунця (48,3%), тріски (41,4%). У структурі сенсibilізації до морепродуктів найчастіше реєструвалися sIgE до екстрактів кальмара (62,1%), устриці (27,6%), лобстера (20,7%), мідії (20,7%), молюска (17,2%).

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установ. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків, дітей.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** харчова алергія, респіраторна алергія, алергія на рибу та морепродукти, клініка, анафілаксія, структура сенсibilізації, специфічні IgE, парвальбумін, тропоміозин, діти.

### **Structure of sensitization to fish and seafood in children**

**Yu.V. Marushko, O.D. Moskovenko, A.I. Chmil**

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

In recent years, about 4% of children and 1% of adults in the world have suffered from food allergies to fish and seafood. About 40% of children have a high level of threat of systemic reactions. Literature data on the prevalence of FA on fish and seafood in the world are summarized, the principles of modern diagnostics are defined, taking into account the possibilities of molecular component diagnostics of fish and seafood allergen molecules.

**Purpose** – To analyze the prevalence of allergies to fish and seafood in children; determine the structure of sensitization to the main allergens of these products using molecular component diagnostics.

**Materials and methods.** 29 children aged from 3 to 18 years with clinical signs of allergies to fish and seafood were examined, with confirmation of sensitization to them using the ALEX-2 molecular component diagnostic method (Macro Array Diagnostics GmbH, Austria). Levels of specific IgE were determined.

**Results.** Among those examined, children with food allergies to fish and seafood aged 3–6 years predominated (41.4%). 18 (62.1%) children had a severe allergy history. 19 (65.5%) children had oral allergy syndrome; 18 (62.1%) children had a papular rash with itching. Difficulty breathing was observed in 16 (55.2%) children. About half of the subjects were sensitized to fish allergens, most often to  $\beta$ -parvalbumin. Only 4 (13.8%) children were sensitized to fish enolase and aldolase. Among seafood, sensitization to squid predominated in children — in 18 (62.1%) children, while sensitization to tropomyosin was low — 1 (3.4%) case.

**Conclusions.** The problem of the appearance of fish and seafood is relevant today, especially among children aged 3–6 years (41.4%). In children with fish allergy, sensitization to  $\beta$ -parvalbumin of different fish species predominated, namely to salmon (51.7%), mackerel (51.7%), herring (48.3%), carp (48.3%), tuna (48.3%), cod (41.4%). As a result of sensitization to seafood, sIgE was more often recorded to extracts of squid (62.1%), oyster (27.6%), lobster (20.7%), mussels (20.7%), clam (17.2%).

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of the participating institution. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interests was declared by the authors.

**Keywords:** food allergy, respiratory allergy, allergy to fish and seafood, clinic, anaphylaxis, structure of sensitization, specific IgE, parvalbumin, tropomyosin, children.

## Вступ

Останніми роками суттєво зростають прояви харчової алергії (ХА) як серед дітей, так і серед дорослих. Це стає проблемою для пацієнтів і для системи охорони здоров'я практично в усіх країнах світу. Статистичні показники поширеності ХА в різних країнах дещо різняться. Це пов'язано зі складністю реєстрації випадків ХА IgE-залежного типу через подібність симптомів, пов'язаних із непереносимістю харчових продуктів. Рівень поширеності ХА, за даними літератури, на сьогодні становить у середньому близько 4% серед дітей та 1% серед дорослих [9]. Спостерігається певна тенденція до зростання випадків ХА серед дітей і дорослих, що може бути пов'язано не тільки зі станом соматичного здоров'я популяції, але й зі збільшенням можливостей тестування на алергію [37].

Діагностика ХА в дітей та дорослих на сьогодні залишається досить складним завданням для клініцистів. Детально вивчений алергологічний анамнез, шкірні прик-тести, провокаційні проби з підозрілими продуктами харчування на сьогодні доповнюються новими сучасними методами діагностики алергії [16]. Поширеність алергії з урахуванням тільки даних анамнезу значно перебільшує кількість пацієнтів із підтвердженою сенсibilізацією до риби та морепродуктів. Тенденцію до підвищення рівня сенсibilізації до риби та морепродуктів пов'язують зі збільшенням світового виробництва і споживання риби в харчовому раціоні. Так, станом на 2015 р. річне споживання риби на душу населення в Європейському Союзі становило близько 25 кг, тоді як в Азійсько-Тихоокеанському регіоні воно перевищувало 100 кг на рік [25,26]. Популяризація раціонального харчування призводить до збільшення вживання в їжу риби та морепродуктів, оскільки вони є дієтичними продуктами з низьким вмістом жиру і цінним джерелом багатьох корисних речовин, багаті на макро- та мікроелементи, особливо білки, поліненасичені жирні кислоти омега-3 і омега-6, такі мінерали, як кальцій, йод, цинк, залізо, селен тощо. Водночас риба містить малоненасичені жири, вуглеводи, холестерин та пурини, що характеризує її як дієтичний продукт [4].

Алергічна реакція на рибу та морепродукти є імунною відповіддю на специфічні білки — алергени у вигляді IgE-залежної реакції негай-

ного типу, зокрема, специфічної сенсibilізації, Т-хелперної відповіді 2-го типу (Th<sub>2</sub>), індукції sIgE. Клінічно IgE-опосередковані реакції на білки риби та морепродуктів проявляються у вигляді синдрому оральної алергії, діареї, болю в животі, риніту, бронхоспазму, ангіоневротичного набряку, анафілаксії [5]. Алергія на рибу та морепродукти в дітей може проявлятися після потрапляння алергену в ротову порожнину та шлунково-кишковий тракт, у разі контакту зі шкірою або вдихання антигенів під час приготування риби. Найчастішим шляхом сенсibilізації є травна система, коли рибні антигени швидко всмоктуються, тому порушення денатураційної функції шлункового соку може призводити до часткового перетравлення і підвищення рівня антигенних пептидів [24]. У працівників рибнопереробних підприємств алергія проявляється в разі контакту з рибою у вигляді кропив'янки, екземи або анафілаксії [30,40]. Існує зв'язок між порушенням бар'єрної функції шкіри через зниження синтезу філагрину в дітей з atopічним дерматитом (АД) та ризиком розвитку ХА на рибу та морепродукти [3,23].

Підвищений інтерес науковців до вивчення ХА на рибу та морепродукти пов'язаний з тим, що останніми роками значно збільшується кількість випадків системних реакцій на ці продукти харчування. За даними R.S. Gupta та співавт., близько 40% дітей із ХА із загрозою системних реакцій мають сенсibilізацію до морепродуктів, що збігається з результатами досліджень інших авторів [14]. У літературі описано клінічні випадки, коли вживання в їжу риби та морепродуктів, навіть у незначній кількості, у поєднанні з фізичним навантаженням, призводить до швидкого розвитку анафілактичної реакції в дітей та дорослих [47].

Зростання рівня алергії до риби та морепродуктів потребує виявлення джерел сенсibilізації. На сьогодні існує значна біорізноманітність риби і морепродуктів. Термін «морепродукти» означає риба, ракоподібні (креветки, краби, омари, раки) та молюски (кальмари, равлики, гребінці, мідії, устриці). Термін «молюски» в деяких джерелах описано як підвид морепродуктів, який означає ракоподібні і молюски. На сьогодні відомо понад 32 400 видів риби. Також існують значні відмінності в споживанні риби у всьому світі. У різних країнах через різні географічні та національні особливості в їжі надають перевагу різним видам риби [35].

Для спрощення ідентифікації риби її класифікують за місцем існування: океанічна (зубатка, тунець); морська (тріска, камбала, палтус); прісноводна (короп, стерлядь); прохідна (осетрові, лососеві, судак). За будовою скелету рибу поділяють на два класи: костиста (*Osteichthyes*) і хрящова (*Chondrichthyes*) [34]. Значна частка істівної риби — це костиста риба, більшість якої належить до обмеженої кількості родин: родина тріскових (*Gadiformes*), родина окуневих (*Perciformes*), родина лососевих (*Salmoniformes*), родина оселедцевих (*Clupeiformes*), родина коропових (*Cypriniformes*), родина сомових (*Siluriformes*), родина камбалових (*Pleuronectiformes*). До хрящової риби належать акули, скати, химери [24].

Вивчаючи анамнез у дітей із ХА на рибу та морепродукти, можна тільки виявити ознаки алергії і деталізувати імовірні джерела сенсibilізації. У більшості пацієнтів з алергією на рибу виникають алергічні реакції на декілька видів риби та морепродукти [8,31,33].

Часто в плані лікування харчової алергії на рибу та морепродукти рекомендують повне вилучення цих продуктів із меню харчування. Уникнути непотрібних обмежень у харчуванні і визначення істинної причини сенсibilізації в дітей з ХА на рибу та морепродукти можна за допомогою діагностичного алерготестування. Для підтвердження ХА на рибу та морепродукти можливі шкірні прик-тести (якщо не має загрози системної реакції). Екстракти риби та молюсків застосовують у тестуванні як *in vivo*, так і *in vitro*. Однак наявність перехресно реактивних реакцій на алергени в екстрактах може призводити до помилок у діагностуванні причин істинної алергії. Часто виявляють сенсibilізацію до екстрактів декількох видів риби. Так, дослідження Р. Turner та співавт., проведене серед 167 дітей в Австралії з алергії на рибу, показує, що 93% із них сенсibilізовані до декількох видів риби, в одній п'ятій реєструється анафілактична реакція на різні морепродукти. Понад 50% дітей з алергією на ракоподібні можуть переносити рибу, у 16% обстежених проявляються респіраторні симптоми від парів риби під час її приготування, 21% дітей з алергією на тунець і/або лосось добре переносять цю рибу в консервованому вигляді. Описано випадки, коли пацієнти з алергією на рибу з костистими плавцями переносять хрящову рибу, таку як акула і скат.  $\beta$ -парвальбуміни можуть викликати респіраторні симптоми алергії, у тому числі

бронхіальну астму, можуть спричиняти розвиток системних реакцій [44,48].

На сьогодні за допомогою МКД визначено близько 40 клінічно значущих алергенів риби відповідно до підкомітету за номенклатурою WHO/IUIS Allergen Nomenclature Subcommittee, EAACI ([www.allergenonline.org](http://www.allergenonline.org), версія 21), досліджено 83 види риби, які частіше вживають в їжу. Ідентифікація алергенів риби за допомогою МКД (ImmunoCAP, Thermo Fisher, ALEX-2) значно полегшує діагностування специфічної сенсibilізації до алергенів риби та морепродуктів. На сьогодні комерційні діагностичні тести з використанням МКД обмежуються діагностуванням алергенів костистої риби. МКД дає змогу деталізувати джерела алергії та елімінувати алергенні продукти з раціону харчування [36].

За допомогою МКД на сьогодні виявлено і вивчено такі алергени риби, як парвальбуміни, енолаза, альдолаза, тропоміозин, колаген риби. Найпоширенішим є основний алерген риби парвальбумін. Цей алерген уперше виявлено в балтійській трісці *Gad c 1* у 1969 р. У подальшому парвальбумін ідентифіковано в інших видах риби — карпі, лососі, сардині, тунці та скумбрії. На основі амінокислотних послідовностей парвальбумінів ідентифіковано дві лінії лізоформ:  $\alpha$ - та  $\beta$ -парвальбуміни. Усі види риби містять ці алергени, але відносна маса  $\beta$ -парвальбумінів значно більша. Цей білок міститься в м'ясі та шкірі костистої риби. Загально визначено, що рівень поширеності сенсibilізації до  $\beta$ -парвальбумінів становить понад 90% серед людей, сенсibilізованих до риби. За хімічною структурою, це кальцієзв'язуючий білок із молекулярною масою 12 kDa, який бере участь у скороченні м'язових волокон, є термостабільним та стійким до ферментативного розщеплення в шлунково-кишковому тракті [38]. Ідентичність послідовностей  $\beta$ -парвальбумінів може варіювати в межах 46–99%, що пояснює можливість моносенсibilізації до окремих видів риби [42].  $\beta$ -парвальбуміни зберігають IgE-зв'язуючі властивості за термічного оброблення, мають високу перехресну реактивність між  $\beta$ -парвальбумінами костистої риби.  $\beta$ -парвальбумін атлантичної тріски *Gad m 1*, *Cyp c 1* карпа, *Sal s 1* атлантичного лосося є мажорними алергенами цієї риби, і виявлення сенсibilізації хоч до одного з них може свідчити про сенсibilізацію до  $\beta$ -парвальбумінів багатьох видів риби. Виявлено перехресну реактивність  $\beta$ -парваль-

бумінів у риб і тварин. Так, у дітей з алергією на  $\beta$ -парвальбуміни риби можлива алергічна реакція на м'ясо курки (*Gald 8*), крокодила (*Crop 1*, *Crop 2*), їстівної жаби (*Ran e 2*) [2]. В обстеженні 40 пацієнтів з ХА на рибу та куряче м'ясо А. Kuehn та співавт. виявлено високу ступінь перехресної реактивності на алергени риби та курки: на парвальбуміни, енолазу та альдолазу. Джерелом сенсibilізації до енолази та альдолази єстали термічно оброблені курячі грудки, а парвальбумін виявлений у курячих ніжках і крильцях [22].

На сьогодні МКД дає змогу виявляти новий вид парвальбумінів —  $\beta$ -парвальбуміни.  $\beta$ -парвальбуміни мають низьку перехресну реактивність з  $\beta$ -парвальбумінами хрящової риби.  $\beta$ -парвальбуміни переважно містяться в м'язах хрящової риби і мають менший алергічний потенціал. Т. Kalic і співавт. вивчено реакції активації базофілів (РАБ) в 11 дітей, сенсibilізованих до риби, і виявлено вірогідно нижчу здатність активації базофілів до  $\beta$ -парвальбумінів ската, акули та лосося, ніж до  $\beta$ -парвальбумінів тріски, карпа і лосося [17]. На сьогодні комерційне діагностування  $\beta$ -парвальбумінів обмежене. Виявлення сенсibilізації цього алергену можливе за допомогою алерготесту ALEX-2 у м'ясі морської лисиці *Raj c  $\alpha$ -Parvalbumin*. У разі виявлення моносенсibilізації до  $\alpha$ -парвальбумінів не слід повністю вилучати рибу з раціону харчування [32].

У дітей з алергією на рибу часто виявляють сенсibilізацію до інших алергенів риби — енолази та альдолази. Ці алергени також містяться в м'язах риби і відіграють важливу роль у метаболізмі глюкози. Вони мають відносно велику молекулярну масу — 40 kDa та 50 kDa, відповідно. Для них характерна обмежена міжвидова перехресна реактивність, описані рідкісні випадки моносенсibilізації. Енолаза та альдолаза є мінорними алергенами риби, на сьогодні їх діагностують методом МКД ALEX-2: енолаза тріски *Gad m 2*, карпа *Cyp c 2*, тунця *Thu a 2*, лосося *Sal s 2*, сома *Pan h 2*; альдолаза тріски *Gad m 3*, тунця *Thu a 3*, лосося *Sal s 3*, сома *Pan h 3*. Термостійкість енолази та альдолази в рибних консервах значно нижча порівняно з парвальбумінами [3]. Поява алергічної реакції на рибу та куряче м'ясо може обумовлюватися також сенсibilізацією до альдолази і енолази.

У країнах, у яких традиційно вживають багато риби та морепродуктів, зафіксовано алергічні реакції на риб'ячий колаген і желатин. У

тканинах риби міститься колаген I типу, який уперше описаний як причина алергічної реакції у 2000 р. Дослідження, проведені в Японії, у якій у раціоні харчування риба посідає значне місце, свідчать, що сироватка пацієнтів, сенсibilізованих до риби, зберігає реактивність sIgE до рибного колагену навіть після нагрівання до 100°C протягом 320 хвилин і за 140°C упродовж 10 хвилин. Дослідження, проведені в Австралії, за результатами обстеження 100 сенсibilізованих до риби дітей, доводять високий рівень сенсibilізації до колагену лосося, тунця, азійського морського окуня з високим рівнем активації базофілів [28,39]. В алерготесті ALEX-2 можливе визначення сенсibilізації до колагену азійського морського окуня *Lat c 6* та лосося *Sal s 6* [20].

У рибі міститься значна кількість желатину, особливо в шкірі. Желатин міститься в багатьох видах гідролізатів риби, у рибних напівфабрикатах і консервах. За амінокислотним складом він відрізняється від тваринного желатину, тому перехресних алергічних реакцій на рибний та тваринний желатин не виявлено. Описано випадок анафілаксії в дитини з моносенсibilізацією до рибного желатину після вживання таблеток у желатинових облатках. Це важливо, оскільки рибний желатин входить до складу рибних консервів, харчових добавок, лікарських засобів [11,27,43].

Певне клінічне значення має сенсibilізація до тропоміозину в пацієнтів з алергією на рибу. Тропоміозин риби має низьку перехресну здатність, є термостабільним [2,10]. Рибний гемін та інші білки сироватки крові також можуть спричиняти алергічні реакції та спричиняти професійну астму в працівників рибнопереробних підприємств [16,28,39].

Ікра риби може спричиняти сенсibilізацію в 3,7% випадків у пацієнтів з алергією на рибу та морепродукти. У пацієнтів з алергією на рибну ікру спостерігається папульозний висип зі свербіжем, респіраторні симптоми, блювання, біль у ділянці живота, диспепсичні явища, системні реакції. За допомогою МКД ідентифіковано основний алерген рибної ікри — вілогенін. Він превалує в біомасі ікри і має високу перехресну реактивністю серед різних видів ікри костистої риби. У літературі описано випадки перехресної реактивності на рибну ікру серед лососевої риби, минтая, камбали, корюшки та інших видів риби. Виявлення сенсibilізації до вілогеніну на сьогодні доступне в ікрі лосося *Onc k 5* і може бути маркером алергії на рибну ікру [15].

Окремої уваги потребує вивчення алергічних реакцій на рибних паразитів. Так, анізакіс — найвідоміший морський паразитичний хробак, нематода, який уражує м'язи риби. Людина є проміжним хазяїном після зараження. Анізакіс поширений по всьому світу і може уражувати споживачів сирової, недовареної, соленої, копченої та маринованої риби, особливо тріски, путаса, хека, скумбрії, тунця, палтуса, лосося, сардини, оселедця і камбали. Живі личинки анізакіса гинуть за термічного оброблення, але термостабільні алергени, які залишаються в м'ясі риби, можуть спричинити алергічні реакції [7]. Найпоширенішими симптомами алергії є біль у животі, нудота, блювання, диспепсичні явища, кропив'янка, ангіоневротичний набряк, анафілактичний шок [1]. На сьогодні ідентифіковано і найбільш вивчено 14 алергенів *A. simplex* [13]. Алерген *Ani s 1* визначений як мажорний алерген *A. simplex* і є маркером сенсibiliзації до анізакіса. Мінорний алерген анізакіса тропоміозин *Ani s3* є термостабільним, стійким до заморожування та кулінарного оброблення, потребує повного вилучення риби та морепродуктів із раціону харчування. Описано перехресну реактивність з іншими нематодами, особливо з аскаридою [18].

Останніми роками збільшується вживання в їжу молюсків і ракоподібних. За даними оцінювання ряду досліджень встановлено, що в деяких країнах близько 3% населення страждають від алергії на молюсків і ракоподібних. Алергія на молюски, особливо на креветки, є однією з найпоширеніших причин харчової анафілаксії — майже у 42% дорослих та у 12–20% дітей [6,41]. У Європі, за результатами системного обзору та метааналізу, рівень поширеності алергії на молюски в дітей віком 2–17 років становить 1,3%, а точкова поширеність підтвердженої харчової алергії на молюски в дітей віком 14–17 років — 0,8% випадків [29]. Результати анкетного дослідження серед дітей у Франції свідчать, що точкова поширеність алергії на молюски віком 2–5 років, 6–10 років і 11–14 років становить 0,2%, 1,8% та 1,2%, відповідно [45].

Термін «молюски» стосується безхребетних, які належать до двох різних типів: членистоногі та молюски. Ракоподібні — їстівні членистоногі, які належать до підтипу *Crustacea* і класу *Decapoda*. До цієї групи входять креветки, краби, омари, кролі, раки, мокриці, устриці та рапани. Ракоподібні тісно пов'язані із сімейством павукоподібних, до яких належать кліщі домашнього пилу (КДП), таргани тощо. Другий тип

*Animalia* — *Mollusca*, їстівні види якого належать до трьох таксономічних класів: *Cephalopoda* (кальмари, восьминоги, каракатиці), *Bivalvia* (мідії, устриці) і *Gastropoda* (морське вuschko, равлики) [19,31]. Методи термічного оброблення цих продуктів здебільшого не денатурують алергенів молюсків і ракоподібних, а навіть можуть підсилювати їхні алергічні властивості [21,27]. Алергічні реакції можуть проявлятися як у вигляді анафілаксії, так і бронхіальної астми, кропив'янки, шлунково-кишкових розладів. На сьогодні за допомогою МКД ідентифіковано алергенні білки сімейства тропоміозинів, які мають високу перехресну реактивність як серед ракоподібних і молюсків, так і серед комах, кліщів і нематод [7,46]. Також ідентифіковано алерген молюсків — аргінінкіназу, виявлену у м'язах чорної креветки *Pen m 2* із високою гомологією до багатьох ракоподібних (крабів, восьминогів), тарганів, кліщів. Аргінінкіназа належить до сімейства фосфаттрансфераз, може спричинити респіраторні симптоми і професійну астму [12].

За допомогою МКД виявлено нові алергени. Алергенлегкий ланцюг міозину (*Myosin, light chain*) — мінорний, стійкий до термічного оброблення, трапляється в 36,2% сенсibiliзованих до креветки пацієнтів, доступний в ALEX-2 тільки як *Pen m 3* чорної тигрової креветки [27]. Саркоплазматичний кальцієзв'язуючий білок також є мінорним алергеном, високостійкий, має високу ідентичну послідовність серед ракоподібних. Частіше сенсibiliзація до нього трапляється в дітей (у 73%) порівняно з дорослими (у 10%), що свідчить про його значення в дитячій алергології [13]. Тропонін С як мінорний алерген ідентифіковано в креветок і тарганів. Тропонін С зеленого краба і лобстера приблизно на 50–60% ідентичні з тропоніном С креветок [12,27].

Клінічне значення алергенів риби та морепродуктів потребує подальшого вивчення в дітей з ХА.

**Meta** дослідження — узагальнити дані літератури та навести результати власних досліджень щодо поширеності алергії на рибу та морепродукти в дітей; визначити структуру сенсibiliзації до основних алергенів цих продуктів за допомогою молекулярної компонентної діагностики (МКД).

### Матеріали та методи дослідження

Досліджено 29 дітей віком від 3 до 18 років із різними проявами ХА на рибу та морепродук-

ти, яких обстежено в алергологічному центрі «VITAE» та в Міській дитячій клінічній лікарні № 1 в м. Києві. Серед них було 12 (41,4%) дітей віком від 3 до 6 років, 3 (10,3%) дитини віком від 7 до 10 років, 8 (27,6%) дітей віком від 11 до 14 років, 6 (20,7%) дітей віком від 15 до 18 років; 19 (65,5%) хлопчиків і 10 (34,5%) дівчаток. Усі діти мали клінічні симптоми алергії на рибу та морепродукти з підтвердженою сенсibilізацією до них за допомогою МКД ALEX-2. З групи спостереження вилучено дітей з підтвердженою сенсibilізацією до алергенів КДП і тарганів, щоб виключити, оцінюючи результати обстеження, можливість перехресних реакцій із тропоміозином КДП.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначених у роботі установ. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків, дітей.

### Результати дослідження та їх обговорення

Серед обстежених дітей віком від 3 до 6 років прояви ХА на рибу та морепродукти спостерігалися у 12 (41,1%) дітей, що превалювало порівняно з кількістю сенсibilізованих в інших вікових групах. Очевидно, це пов'язано з виникненням уперше симптомів ХА в цей віковий період, що змусило батьків одразу звернутися до алерголога. У віці від 7 до 10 років ХА виявлялася у 3 (10,3%) дітей. У старших вікових групах зростала кількість дітей з алергією на рибу та морепродукти — у 8 (27,6%) дітей віком від 11 до 15 років та в 6 (20,7%) дітей віком від 15 до 18 років.

У 18 (62,1%) дітей реєструвався обтяжений сімейний алергологічний анамнез. З них у 10 (34,5%) дітей спостерігався поліноз у родичів, у 4 (13,8%) — алергія на тварин, у 3 (10,3%) дітей в одного з батьків були прояви алергічного риніту без підтвердження алергічної природи алерготестуванням. Лише

в 1 (3,4%) дитини в батька відмічалася алергія на рибу у вигляді кропив'янки та утрудненого дихання.

В обстежених дітей на момент першого огляду алергологом виявлялися основні скарги після вживання або контакту з рибою та морепродуктами: орально-алергічний синдром, нудота, блювання, папульозний висип, утруднене дихання, бронхоспазм, загострення перебігу АД, анафілактична реакція. Частоту скарг наведено в таблиці 1.

Обстежені діти частіше скаржилися на нудоту, яка супроводжувалася блюванням після вживання риби та морепродуктів і приносила полегшення загального стану. Орально-алергічний синдром спостерігався у 19 (65,5%) дітей, папульозний висип із вираженим свербіжем при кожному випадку вживання в їжу риби та морепродуктів виявлявся у 18 (62,1%) обстежених. Утруднене шумне дихання виявлялося в 16 (55,2%) дітей. Загострення АД відмічалася у 8 (27,6%) дітей переважно у віці від 3 до 6 років. У 3 (10,3%) дітей відзначався розвиток анафілактичної реакції з госпіталізацією до реанімаційного відділення, в 1 (3,4%) дитини віком 15 років анафілактична реакція на рибу відмічалася двічі.

Для підтвердження сенсibilізації та визначення її структури кожній дитині проведено МКД методом ALEX-2. Використання цього методу було вирішальним поряд із даними анамнезу для підтвердження ХА на рибу та морепродукти.

Структуру сенсibilізації до алергенів риби та морепродуктів в обстежених наведено в таблиці 2.

За даними тестування, наведеними в таблиці 2, у всіх дітей із групи спостереження виявлялася сенсibilізація до риби та морепродуктів. Близько половини обстежених мали сенсibilізацію до алергенів риби з превалюванням сенсibilізації до  $\beta$ -парвальбумінів, що підтверджує літературні дані про високу перехрес-

Таблиця 1

Частота скарг у дітей з харчовою алергією на рибу та морепродукти (абс., %)

Скарга	Абс.	%
Орально-алергічний синдром	19	65,5
Нудота	27	93,1
Блювання	25	86,2
Папульозний висип	18	62,1
Утруднене дихання. Бронхоспазм	16	55,2
Атопічний дерматит	8	27,6
Анафілаксія	3	10,3

Таблиця 2

Структура сенсibilізації до алергенів риби та морепродуктів (абс., %)

Джерело	Екстракт (Е) / молекула (М)	Сімейство білків	Абс.	%
Лосось	<i>Sal s (E)</i>	–	8	27,6
	<i>Sal s 1 (M)</i>	$\beta$ -Parvalbumin	15	51,7
Скумбрія	<i>Sco s (E)</i>	–	5	17,2
	<i>Sco s 1 (M)</i>	$\beta$ -Parvalbumin	15	51,7
Оселедець	<i>Clu h (E)</i>	–	9	31,0
	<i>Clu h 1 (M)</i>	$\beta$ -Parvalbumin	14	48,3
Карп	<i>Cyp c 1 (M)</i>	$\beta$ -Parvalbumin	14	48,3
Тунець	<i>Thu a (E)</i>	–	14	48,3
	<i>Thu a 1 (M)</i>	$\beta$ -Parvalbumin	13	44,8
Тріска	<i>Gad m (E)</i>	–	11	37,9
	<i>Gad m 1 (M)</i>	$\beta$ -Parvalbumin	12	41,4
	<i>Gad m 2+3 (M)</i>	$\beta$ -Enolase & Aldolase	4	13,8
Кальмар	<i>Lol spp. (E)</i>	–	18	62,1
Лобстер	<i>Hom g (E)</i>	–	6	20,7
Устриця	<i>Ost e (E)</i>	–	8	27,6
Мідія	<i>Myt e (E)</i>	–	6	20,7
Молюск	<i>Rud spp. (E)</i>	–	5	17,2
Краб	<i>Chi spp. (E)</i>	–	3	10,3
Гребінець	<i>Pec spp (E)</i>	–	1	3,4
Тигрова креветка	<i>Pen m 1 (M)</i>	Tropomyosin	1	3,4
	<i>Pen m 2 (M)</i>	Arginine Kinase	3	10,3
	<i>Pen m 3 (M)</i>	Myosin, light chain	0	0
	<i>Pen m 4 (M)</i>	Sarcoplasmic Calcium Binding Protein	0	0
Північна креветка	<i>Pan b (E)</i>	–	1	3,4
Піщана креветка	<i>Cra c 6 (M)</i>	Тропонін С	1	3,4
Anisakis simplex	<i>Ani s 1 (M)</i>	Kunitz Serin Protease Inhibitor	0	0
	<i>Ani s 3 (M)</i>	Tropomyosin	1	3,4
Морська лисиця	<i>Raj c (E)</i>	–	0	0
	<i>Raj c (M)</i>	$\alpha$ -Parvalbumin	1	3,4

ну реактивність цих алергенів серед різних видів риб, зокрема, до лосося – у 15 (51,7%) дітей, скумбрії – у 15 (51,7%) дітей, оселедця – у 14 (48,3%) дітей, карпа – у 14 (48,3%) дітей, тунця – у 14 (48,3%) дітей, тріски – у 12 (41,4%) дітей. Тільки 4 (13,8%) дитини були сенсibilізовані до енолази та альдолази паралельно з сенсibilізацією до  $\beta$ -парвальбумінів. Сенсibilізація до  $\alpha$ -парвальбумінів морської лисиці спостерігалася лише в 1 (3,4%) дитини, сенсibilізованої також до  $\beta$ -парвальбумінів лосося, карпа, оселедця та тріски.

Сенсibilізація до кальмара превалювала в дітей з алергією на морепродукти і відмічалася у 18 (62,1%) дітей. Сенсibilізація до екстракту устриць спостерігалася у 8 (27,6%) обстежених, до екстракту лобстера – у 6 (20,7%) дітей. Сенсibilізація до тропоміозину тигрової креветки *Pen m 1* виявлялася в 1 (3,4%) дитини, до тропоміозину *Anisakis simplex Ani s 3* – в 1 (3,4%) дитини, до тропоніну С піщаної креветки *Cra c 6* – в 1 (3,4%) дитини.

Отже, у дітей із сенсibilізацією до риби та морепродуктів у клінічній картині превалюють нудота, блювання, орально-алергічний синдром, папульозний висип, утруднене дихання. У дітей з алергією на рибу превалює сенсibilізація до  $\beta$ -парвальбумінів різних видів риби (від 57,7% до 27,6%), в 1 (3,7%) дитини – до  $\alpha$ -парвальбумінів. У дітей з алергією на морепродукти частіше виявляється сенсibilізація до екстракту кальмара, устриці, лобстера, мідії та молюска (від 62,1% до 17,2%), рідше – сенсibilізація до екстракту краба та алергенів креветки; в 1 (3,4%) дитини – сенсibilізація до тропоміозину піщаної креветки.

### Висновки

Проблема ХА на рибу та морепродукти на сьогодні є актуальною проблемою в педіатричній практиці.

У структурі сенсibilізації до риби в дітей найчастіше реєстрували sIgE до мажорного алергену риби  $\beta$ -парвальбуміну, зокрема, до

лосося (у 51,7%), скумбрії (у 51,7%), оселедця (у 48,3%), карпа (у 48,3%), до тунця (у 48,3%), до тріски (у 41,4%). Спостерігали високу перекресну реактивність між β-парвальбуїнами різних видів риби. Сенсibilізацію до енолази та альдолази тріски фіксували у 13,8% обстежених.

У структурі сенсibilізації до морепродуктів найчастіше реєстрували sIgE до екстрактів кальмара (у 62,1%), устриці (у 27,6%), лобстера (у 20,7%), мідії (у 20,7%), молюска

(у 17,2%). Дещо рідше виявляли сенсibilізацію до краба (у 10,3%) та алергену тигрової креветки *Pen m 2* (у 10,3%). Низький рівень сенсibilізації спостерігали до тропоміозину тигрової креветки *Pen m 1* (у 3,4%), *Anisakis simplex Ani s 3* (у 3,4%), до тропоніну С піщаної креветки *Cra c 6* (у 3,4%) та до α-парвальбуїну морської лисиці (у 3,4%).

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

## REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Aibinu IE, Smooker PM, Lopata AL. (2019). Anisakis Nematodes in Fish and Shellfish- from infection to allergies. *Int J Parasitol Parasites Wildl.* 9: 384–393. Published 2019 Jun 6. doi: 10.1016/j.ijppaw.2019.04.007.
- Ballardini N, Nopp A, Hamsten C et al. (2017). Anaphylactic reactions to novel foods: Case report of a child with severe crocodile meat allergy. *Pediatrics.* 139(4): e20161404. doi: 10.1542/peds.2016-1404.
- Buyukiryaki B, Masini M, Mori F, Barni S, Liccioli G, Sarti L et al. (2021). IgE-Mediated Fish Allergy in Children. *Medicina.* 57(1): 76. <https://doi.org/10.3390/medicina57010076>.
- Čelakovská J, Bukač J, Vaňková R, Krejsek J, Andrýs C, Krcmova I. (2020). Food allergy to shrimps and fish in patients suffering from atopic dermatitis, the results of ISAC Multiplex examination. *Food and Agricultural Immunology.* 31; 1: 1061–1078. URL: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/09540105.2020.1826911>.
- Cermakova E, Lencova S, Mukherjee S, Horka P, Vobruba S, Demnerova K, Zdenkova K. (2023, Jan 3). Identification of Fish Species and Targeted Genetic Modifications Based on DNA Analysis: State of the Art. *Foods.* 12(1): 228. doi: 10.3390/foods12010228. PMID: 36613444; PMCID: PMC9818732.
- Chokshi NY, Maskatia Z, Miller S et al. (2015). Risk factors in pediatric shrimp allergy. *Allergy Asthma Proc.* 36(4): 65–71. doi: 10.2500/aap.2015.36.3852.
- Debenedetti AL, Madrid E, Trelis M et al. (2019). Prevalence and risk of anisakid larvae in fresh fish frequently consumed in Spain: An overview. *Fishes.* 4: 1–16. doi: 10.3390/fishes4010013.
- Dijkema D, Emons JAM, Van de Ven AAJM, Oude Elberink JNG. (2022, Feb). Fish Allergy: Fishing for Novel Diagnostic and Therapeutic Options. *Clin Rev Allergy Immunol.* 62(1): 64–71. doi: 10.1007/s12016-020-08806-5.
- Elghoudi A, Narchi H. (2022, May 9). Food allergy in children: the current status and the way forward. *World J Clin Pediatr.* 11(3): 253–269. doi: 10.5409/wjcp.v11.i3.253. PMID: 35663006; PMCID: PMC9134150.
- Faber MA, Pascal M, El Kharbouchi O et al. (2017). Shellfish allergens: tropomyosin and beyond. *Allergy.* 72: 842.
- Feldweg AM. (2017). Food-Dependent, Exercise-Induced Anaphylaxis: Diagnosis and Management in the Outpatient Setting. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 5: 283.
- Giuffrida MG, Villalta D, Mistrello G, Amato S, Asero R. (2014). Shrimp allergy beyond Tropomyosin in Italy: Clinical relevance of Arginine Kinase, Sarcoplasmic calcium binding protein and Hemocyanin. *Eur. Ann. Allergy Clin. Immunol.* 46: 172–177.
- González-Fernández J, Rivas L, Luque-Ortega JR et al. (2017). Recombinant vs native Anisakis haemoglobin (Ani s 13): Its appraisal as a new gold standard for the diagnosis of allergy. *Exp Parasitol.* 181: 119–129. doi: 10.1016/j.xppara.2017.08.010.
- Gupta RS, Warren CM, Smith BM, Jiang J, Blumenstock JA, Davis MM et al. (2019). Prevalence and Severity of Food Allergies Among US Adults Prevalence and Severity of Food Allergies Among US Adults Prevalence and Severity of Food Allergies Among US Adults. *JAMA Network Open.* 2(1): e185630-e.
- Hanaoka K, Takahagi S, Ishii K et al. (2020). Type-I hypersensitivity to 15 kDa, 28 kDa and 54 kDa proteins in vitellogenin specific to *Gadus chalcogrammus roe*. *Allergol Int.* 69(2): 253–260. doi: 10.1016/j.alit.2019.09.007.
- Hoffmann-Sommergruber K, de las Vecillas L, Dramburg S, Hilger C, Santos A. (2022). EAACI Molecular Allergy User's Guide 2.0. URL: [https://hub.eaaci.org/resources\\_documents/molecular-allergy-users-guide-2-0/](https://hub.eaaci.org/resources_documents/molecular-allergy-users-guide-2-0/).
- Kalic T, Morel-Codreanu F, Radauer C, Ruethers T, Taki AC, Swoboda I et al. (2019, Feb). Patients Allergic to Fish Tolerate Ray Based on the Low Allergenicity of Its Parvalbumin. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 7(2): 500–508.e11. Epub 2018 Nov 22. doi: 10.1016/j.jaip.2018.11.011. PMID: 30471362; PMCID: PMC7060078
- Kalic T, Radauer C, Lopata AL, Breiteneder H, Hafner C. (2021). Fish Allergy Around the World—Precise Diagnosis to Facilitate Patient Management. *Front Allergy.* 2: 732178. Epub 2021 Oct 13.
- Klueber J, Schrama D, Rodrigues P et al. (2019). Fish allergy management: From component-resolved diagnosis to unmet diagnostic needs. *Curr Treat Options Allergy.* 6(4): 322–337. doi: 10.1007/s40521-019-00235-w.
- Kobayashi Y, Kuriyama T, Nakagawara R, Aihara M, Hamada-Sato N. (2016). Allergy to fish collagen: Thermostability of collagen and IgE reactivity of patients' sera with extracts of 11 species of bony and cartilaginous fish. *Allergol. Int.* 65: 450–458.
- Koeberl M, Clarke D, Lopata AL. (2014). Next generation of food allergen quantification using mass spectrometric systems. *J Proteome Res.* 13(8): 3499–3509. doi: 10.1021/pr500247r.
- Kuehn A, Codreanu-Morel F, Lehnert-Weber C et al. (2016). Crossreactivity to fish and chicken meat – a new clinical syndrome. *Allergy.* 71(12): 1772–1781. doi: 10.1111/all.12968.
- Linneberg A, Fenger RV, Husemoen LLN, Thuesen BH, Skaaby T, Gonzalez-Quintela A et al. (2013). Association between loss-of-function mutations in the filaggrin gene and self-reported food allergy and alcohol sensitivity. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 161: 234–242.
- Matricardi PM, Kleine-Tebbe J, Hoffmann HJ, Valenta R, Hilger C, Hofmaier S et al. (2016). EAACI Molecular Allergy User's Guide. *Pediatr. Allergy Immunol.* 27: 1–250.
- Moonesinghe H, Mackenzie H, Venter C, Kilburn S, Turner P, Weir K et al. (2016). Prevalence of fish and shellfish allergy: a systematic review. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 117: 264–272.e4.
- Moonesinghe H, Patil VK, Dean T, Arshad SH, Glasbey G, Grundy J, Venter C. (2016, Feb). Association between healthy eating in pregnancy and allergic status of the offspring in childhood. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 116(2): Epub 2015 Dec 17. 163–165. doi: 10.1016/j.anai.2015.11.005. PMID: 26706295.
- Muraro A. (2023). IgE-Mediated Shellfish Allergy in Children. *Nutrients.* 15(12): 2714. <https://doi.org/10.3390/nu15122714>.
- Nugraha R, Ruethers T, Taki AC, Johnston EB, Karnaneedi S, Kamath SD, Lopata AL. (2022). Recombinant Tropomyosin from the Pacific Oyster (*Crassostrea gigas*) for Better Diagnosis. *Foods.* 11: 404.
- Nwaru BI, Hickstein L, Panesar SS, Roberts G, Muraro A, Sheikh A. (2014). The EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. Prevalence of common food allergies in



- Europe: A systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 69: 992–1007.
30. Pali-Schöll I, Untersmayr E, Klems M, Jensen-Jarolim E. (2018). The effect of digestion and digestibility on allergenicity of food. *Nutrients*. 10: 1129.
31. Ruethers T, Taki AC, Johnston EB et al. (2018). Seafood allergy: A comprehensive review of fish and shellfish allergens. *Mol Immunol*. 100: 28–57. doi: 10.1016/j.molimm.2018.04.008.
32. Ruethers T, Taki AC, Karnaneedi S et al. (2021). Expanding the allergen repertoire of salmon and catfish. *Allergy*. 76(5): 1443–1453. doi: 10.1111/all.14574.
33. Savage J, Sicherer S, Wood R. (2016). The Natural History of Food Allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 4: 196.
34. Sharp MF, Lopata AL. (2014). Fish allergy: In review. *Clin. Rev. Allergy Immunol*. 46: 258–271.
35. Sicherer SH, Sampson HA. (2018). Food allergy: A review and update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis, prevention, and management. *J Allergy Clin Immunol*. 141: 41.
36. Sorensen M, Kuehn A, Mills ENC, Costello CA, Ollert M, Smabrekke L et al. (2017). Cross-reactivity in fish allergy: a double-blind, placebo-controlled food-challenge trial. *J Allergy Clin Immunol*. 140: 1170–1172.
37. Spolidoro GCI, Amara YT, Ali MM, Nyassi S, Lisik D, Ioannidou A et al. (2023, Feb). Frequency of food allergy in Europe: An updated systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 78(2): 351–368. Published online 2022 Nov 7. doi: 10.1111/all.15560.
38. Stephen JN, Sharp MF, Ruethers T, Taki A, Campbell DE, Lopata AL. (2017). Allergenicity of bony and cartilaginous fish – Molecular and immunological properties. *Clin. Exp. Allergy*. 47: 300–312.
39. Taki AC, Johnston E, Nugraha R, Le TTK, Kalic T, McLean T et al. (2018). Seafood allergy: A comprehensive review of fish and shellfish allergens. *Mol. Immunol*. 100: 28–57.
40. Tamura M, Matsui K, Kobayashi Y, Ogita C, Tsuboi K, Kusakabe M et al. (2018). A case of eel collagen allergy. *Allergol. Int*. 67: 138–140.
41. Thivalapill N, Andy-Nweye AB, Bilaver LA et al. (2022). Sensitization to house dust mite and cockroach may mediate the racial difference in shellfish allergy. *Pediatr Allergy Immunol*. 33: e13837.
42. Tong WS, Yuen AW, Wai CY, Leung NY, Chu KH, Leung PS. (2018, Oct 8). Diagnosis of fish and shellfish allergies. *J Asthma Allergy*. 11: 247–260. doi: 10.2147/JAA.S142476. PMID: 30323632; PMCID: PMC6181092.
43. Ueno R, Takaoka Y, Shimojo N et al. (2020). A case of pediatric anaphylaxis caused by gummy tablets containing fish collagen. *Asia Pac Allergy*. 10(4): e35. Published 2020 Oct 5. doi: 10.5415/apallergy.2020.10.e35.
44. Viñas M, Pineda F, Izquierdo-Domínguez A et al. (2018). Allergy To *Limanda aspera* (Yellowfin Sole): Report of a Case of Food Allergy in a Child. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 28: 137.
45. Wai CY, Leung NYH, Leung ASY et al. (2022). Comprehending the allergen repertoire of shrimp for precision molecular diagnosis of shrimp allergy. *Allergy*. 77: 3041.
46. Wang HT, Warren CM, Gupta RS, Davis CM. (2020). Prevalence and Characteristics of Shellfish Allergy in the Pediatric Population of the United States. *Allergy Clin Immunol Pract*. 8(4): 1359. Epub 2020 Jan 7.
47. Warren CM, Jiang J, Gupta RS. (2020). Epidemiology and burden of food allergy. *Curr. Allergy Asthma Rep*. 20: 6. doi: 10.1007/s11882-020-0898-7.
48. Xepapadaki P, Christopoulou G, Stavroulakis G et al. (2021). Natural History of IgE-Mediated Fish Allergy in Children. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 9: 3147.

#### Відомості про авторів:

**Марушко Юрій Володимирович** — д.мед.н., проф., зав. каф. педіатрії післядипломної освіти НМУ ім. О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, бульв. Шевченка, 13. <https://orcid.org/0000-0001-8066-9369>.

**Московенко Олена Дмитрівна** — к.мед.н., доц. каф. педіатрії післядипломної освіти НМУ ім. О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, бульв. Шевченка, 13. <https://orcid.org/0000-0002-9582-9027>.

**Чміль Альона Ігорівна** — асистент каф. педіатрії післядипломної освіти НМУ ім. О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, бульв. Шевченка, 13. <https://orcid.org/0000-0002-5407-254X>.

Стаття надійшла до редакції 25.12.2023 р., прийнята до друку 12.02.2024 р.