



# Альфа гал синдром.

**Осипова А.В., кандидат медицинских наук,  
ведущий научный сотрудник лаборатории  
биофизики, ГУ «Институт биофизики и  
клеточной инженерии НАН РБ»,**

**Соавторы:** Гончаров А. Е. Директор ГУ Институт  
биофизики и клеточной инженерии НАН РБ, кандидат  
медицинских наук, доцент.

Доценко Э.А., заведующий кафедрой пропедевтики  
внутренних болезней, БГМУ, профессор.

- **В данном сообщении использованы опубликованные научные исследования, приведены данные исследований лаборатории «Synlab» (РБ) и собственное клиническое наблюдение.**
- **Нет конфликта коммерческих интересов.**

## **Впервые (2002 г., T.Platts Mills,USA):**

- **1. Онкологи** (цетуксимаб -анафилаксия)
- **2. Кардиохирурги** (при трансплантации биопротезов клапанов сердца (свиных); введение гепарина) – анафилаксия, крапивница, АО.
- **3. Хирурги** (кетгут).
- **4. Гастроэнтерологи** (боли в животе, изжога, тошнота, диарея, не поддающиеся лечению, в 2024 г. – обновлены протоколы по АГС).
- **5. Кардиологи** (когорта пациентов с прогрессирующей ИБС, ранними инфарктами, инсультами, развившимися до 65 лет).



**«ЭТО ТОЛЬКО НАЧАЛО!»**

**S.Commins**

# Что такое альфа гал синдром?

**В 2007г.** Впервые обнаружили форму пищевой аллергии на красное мясо.

Альфа-гал (галактоза-альфа-1,3-галактоза) — это углевод (дисахарид), который вырабатывается у **большинства млекопитающих**, но не у **рыб, птиц, рептилий и приматов, людей.**

**Первая пищевая аллергия (IgE-зависимая), связанная с углеводами, а не с белками.**

**Ранее считалась редкой.**

- Синдром альфа-гал может поражать до **500 000 человек** в год США
- Заболеваемость растет, так как более **высокая температура воздуха** создает более **благоприятные условия для расширения популяции клещей**, переносчиков альфа гал.
- Синдром альфа-gal относится к потенциально **опасной для жизни аллергической реакции на молекулу галактозы-альфа-1,3-галактозы (gal)**.

- **Состояние, называемое «синдромом альфа-gal» (alpha-gal syndrome), провоцируется укусом клещей, что характерно для тех людей, организм которых ранее имел контакт с молекулой gal при употреблении красного мяса.**
- **Укусы некоторых других видов клещей по всему миру вызывают аналогичную гиперчувствительность к gal.**
- **Доказано, в Африке переносчиками альфа гал являются местные виды комаров.**

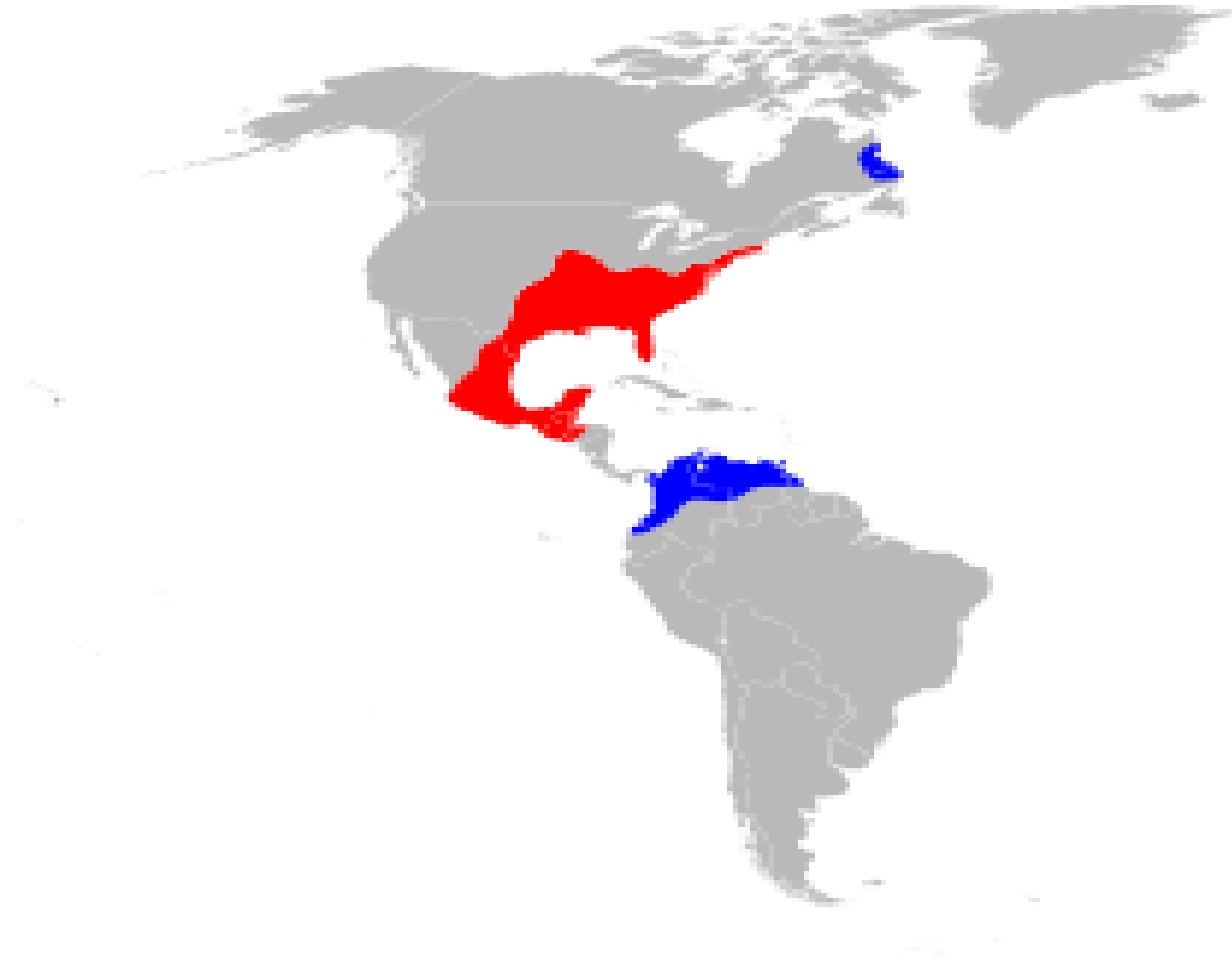
- *van Nunen, S. Tick-induced allergies: mammalian meat allergy, tick anaphylaxis and their significance. Asia Pacific allergy 5, 3-16 (2015).*  
*Van Nunen, S.A., O'Connor, K.S., Clarke, L.R., Boyle, R.X. & Fernando, S.L. An association between tick bite reactions and red meat allergy in humans. The Medical journal of Australia 190, 510-511 (2009).*  
*van Nunen, S.A. Tick-induced allergies: mammalian meat allergy and tick anaphylaxis. The Medical journal of Australia 208, 316-321 (2018).*  
*Arslan Lied, G. Red meat allergy induced by tick bites: A Norwegian case report. European annals of allergy and clinical immunology 49, 186-188 (2017).*
- *Apostolovic, D. et al. The red meat allergy syndrome in Sweden. Allergo journal international 25, 49-54 (2016).*  
*Kaloga, M. et al. Allergy to Red Meat: A Diagnosis Made by the Patient and Confirmed by an Assay for IgE Antibodies Specific for Alpha-1,3-Galactose. Case reports in dermatology 8, 10-13 (2016).*  
*Chinuki, Y., Ishiwata, K., Yamaji, K., Takahashi, H. & Morita, E. Haemaphysalis longicornis tick bites are a possible cause of red meat allergy in Japan. Allergy 71, 421-425 (2016).*  
*Jappe, U. et al. Meat allergy associated with galactosyl-alpha-(1,3)-galactose (alpha-Gal)-Closing diagnostic gaps by anti-alpha-Gal IgE immune profiling. Allergy 73, 93-105 (2018).*  
*Hilger, C. et al. Two galactose-alpha-1,3-galactose carrying peptidases from pork kidney mediate anaphylactogenic responses in delayed meat allergy. Allergy 71, 711-719 (2016).*

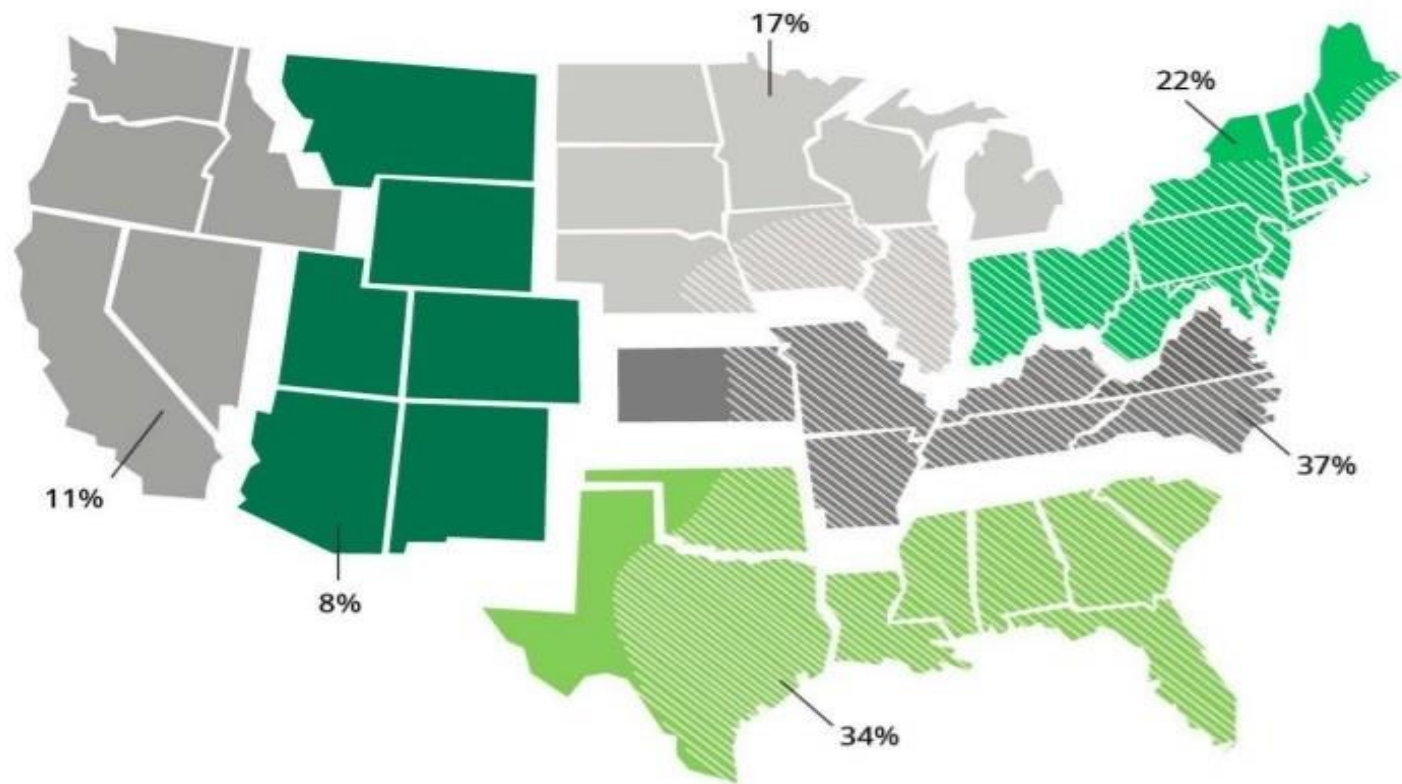
# Виды клещей

- **Lone Star** – популярное название, одинокая звезда или клещ-одиночка  
- *Amblyomma americanum* (лат)  
**США.**
- *Ixodes ricinus* **Европа**



Ареал обитания клеща *Amblyomma americanum* (Lone Star), 2007.



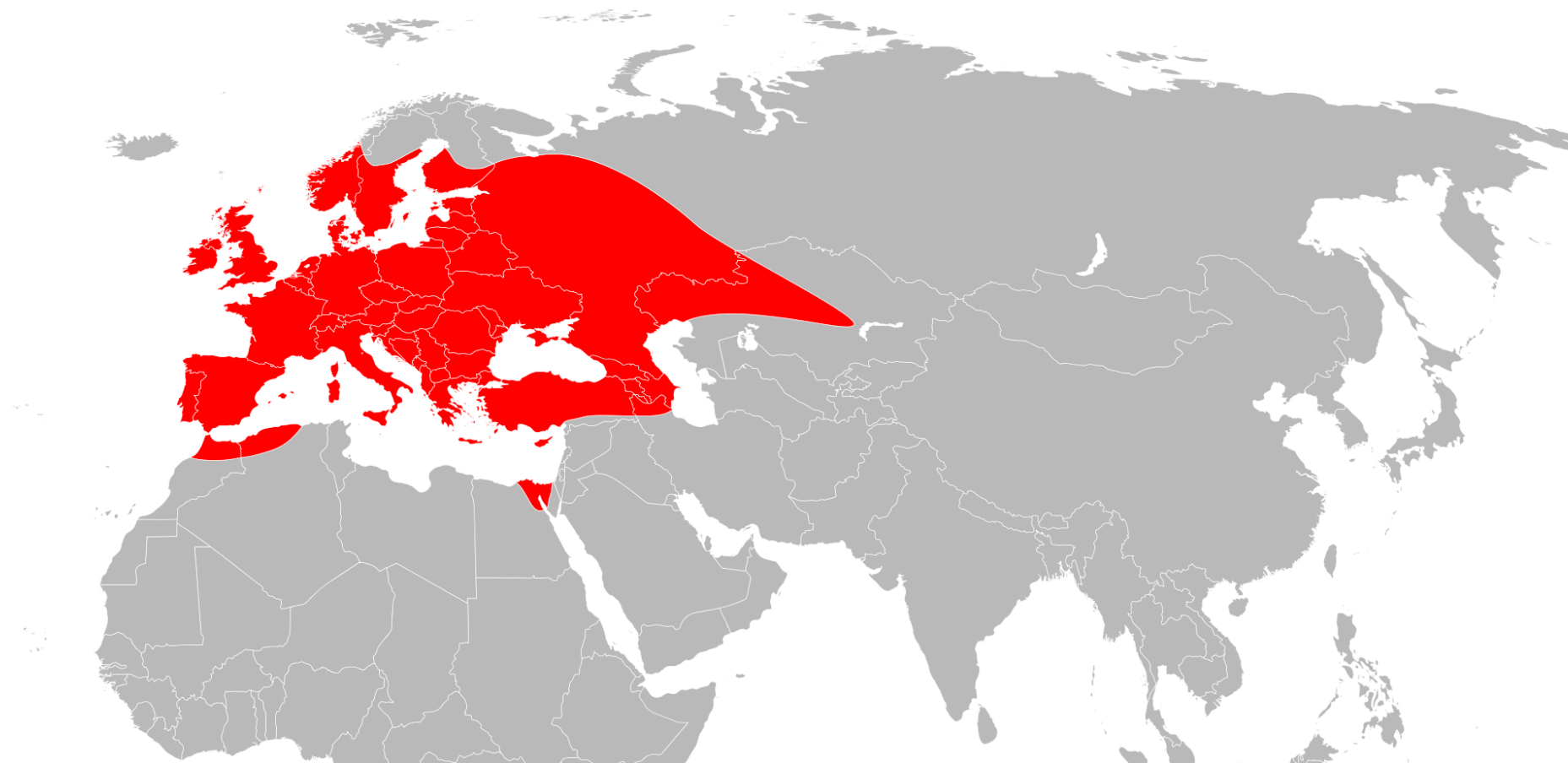


*Исследование уровня IgE к альфа-gal. Процент положительных результатов представлен для IgE к альфа-gal в шести регионах США. Проценты относятся к доле образцов, представленных на тестирование, которые дали положительный результат. Белые диагональные линии на карте обозначают географическое распределение клеща *Amblyomma americanum*.*

- **Исследователи Национального института здоровья США обратили внимание на то, что синдром альфа-gal часто не распознают или неправильно диагностируют.**

- *Commins, S.P. & Platts-Mills, T.A. Delayed anaphylaxis to red meat in patients with IgE specific for galactose alpha-1,3-galactose (alpha-gal). Current allergy and asthma reports 13, 72-77 (2013).*  
*Commins, S.P. et al. The relevance of tick bites to the production of IgE antibodies to the mammalian oligosaccharide galactose-alpha-1,3-galactose. The Journal of allergy and clinical immunology 127, 1286-1293 e1286 (2011).*  
*Carter, M.C. et al. Identification of alpha-gal sensitivity in patients with a diagnosis of idiopathic anaphylaxis. Allergy (2017).*  
*van Nunen, S. Tick-induced allergies: mammalian meat allergy, tick anaphylaxis and their significance. Asia Pacific allergy 5, 3-16 (2015).*

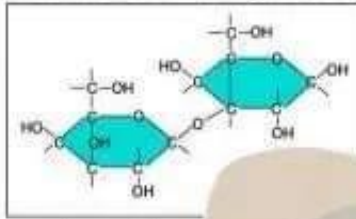
# Ареал обитания клеща *Ixodes ricinus* в Европе



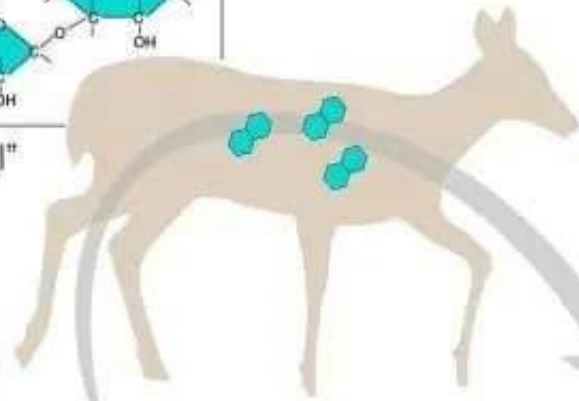
| Регион     | Месторасположение   | Автор исследования | Пороговый уровень положительного результата IgE к альфа-gal | Распространенность положительного результата на sIgE к альфа-gal |
|------------|---------------------|--------------------|---|--|
| США (2023) | Юго-восток США      | Commins            | $\geq 0,35$ МЕ/мл   | 20%  |
|            | Южная Калифорния    | Commins            | $\geq 0,35$ МЕ/мл   | 20%  |
|            | Южная Калифорния    | Burk               | $\geq 0,35$ МЕ/мл   | 22%  |
|            | Теннесси            | Commins            | $\geq 0,35$ МЕ/мл   | 22%  |
|            | Вирджиния           | Platts Mills       | $\geq 0,1$ кЕ/мл  | 26.3%  |
|            | Вирджиния           | Commins            | $\geq 0,35$ МЕ/мл   | 18%  |
|            | Бостон              | Commins            | $\geq 0,35$ МЕ/мл   | 1%   |
|            | Северная Калифорния | Commins            | $\geq 0,35$ МЕ/мл   | 2%   |

|               |  |                               |                   |                |
|---------------|--|-------------------------------|-------------------|----------------|
| <b>Европа</b> | <b>Германия<br/>(общая популяция)</b>                  | <b>Fischer</b>                | $\geq 0,1$ кЕ/мл  | <b>15%</b>     |
|               | <b>Германия<br/>(охотники,<br/>лесничие)</b>           | <b>Fischer</b>                | $\geq 0,1$ кЕ/мл  | <b>35%</b>     |
|               | <b>Испания</b>   | <b>Gonzalez-<br/>Quintela</b> | $\geq 0,1$ кЕ/мл  | <b>5,5%</b>    |
|               | <b>Дания</b>   | <b>Gonzalez-<br/>Quintela</b> | $\geq 0,1$ кЕ/мл  | <b>8,1%</b>    |
|               | <b>Норрботтен<br/>, Швеция<br/>(старше 18<br/>лет)</b> | <b>Commins</b>                | $\geq 0,35$ МЕ/мл | <b>&lt; 1%</b> |
|               | <b>Швеция</b>  | <b>Apostolovic</b>            | Не сообщается     | <b>10%</b>     |

Galactose- $\alpha$ -1,3-galactose



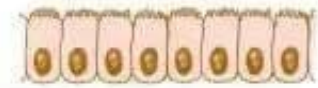
"a-gal"



Unintentional host



Epithelial layer



Antigen/allergen ( $\alpha$ -gal)  
via dendritic cell



T-cell activation

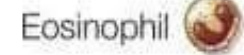
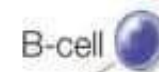
Helper T-cells

Memory T-cells

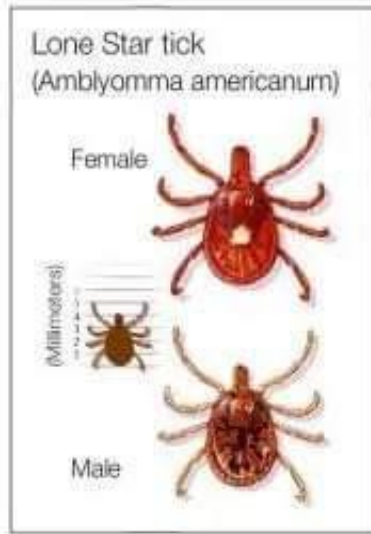
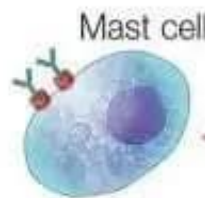
IL-13

IL-4

IL-5



Antigen  
specific IgE





**Lone star tick bite**



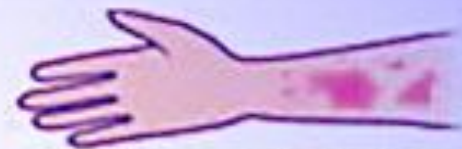
**Weeks to months**



**Consume mammalian-derived products**



**2-6 hours**



**Hives, urticaria, angioedema**



**Abdominal pain, diarrhea, nausea, vomiting**

# Распространенность галактозы-альфа-1,3-галактозы в природе.

- Большинство видов млекопитающих (включая, **коров, свиней, коз, лошадей, овец, кроликов, мышей и широконосые виды обезьян, дельфины, киты**) экспрессируют дисахарид галактоза-альфа-1,3-галактозу (gal) на поверхности клеток и тканей. Продукция gal является результатом каталитической активности фермента **альфа-1,3-галактозилтрансферазы**, кодируемого геном **GGTA1**.
- У **людей и узконосых обезьян** отсутствует функциональная активность гена **GGTA1** и, соответственно, **альфа gal не экспрессируется**.

Joziase, D.H. & Oriol, R. Xenotransplantation: the importance of the Galalpha1,3Gal epitope in hyperacute vascular rejection. *Biochimica et biophysica acta* 1455, 403-418 (1999).

Kobayashi, T. & Cooper, D.K.C. in [Alpha]-gal and anti-gal : [alpha] 1,3-galactosyltransferase, [alpha]-gal epitopes, and the natural anti-gal antibody subcellular biochemistry. (eds. U. Galili & J.L. Ávila) 229-257 (Kluwer Academic/Plenum, New York; 1999).

Macher, B.A. & Galili, U. The Galalpha1,3Galbeta1,4GlcNAc-R (alpha-Gal) epitope: a carbohydrate of unique evolution and clinical relevance. *Biochimica et biophysica acta* 1780, 75-88 (2008).

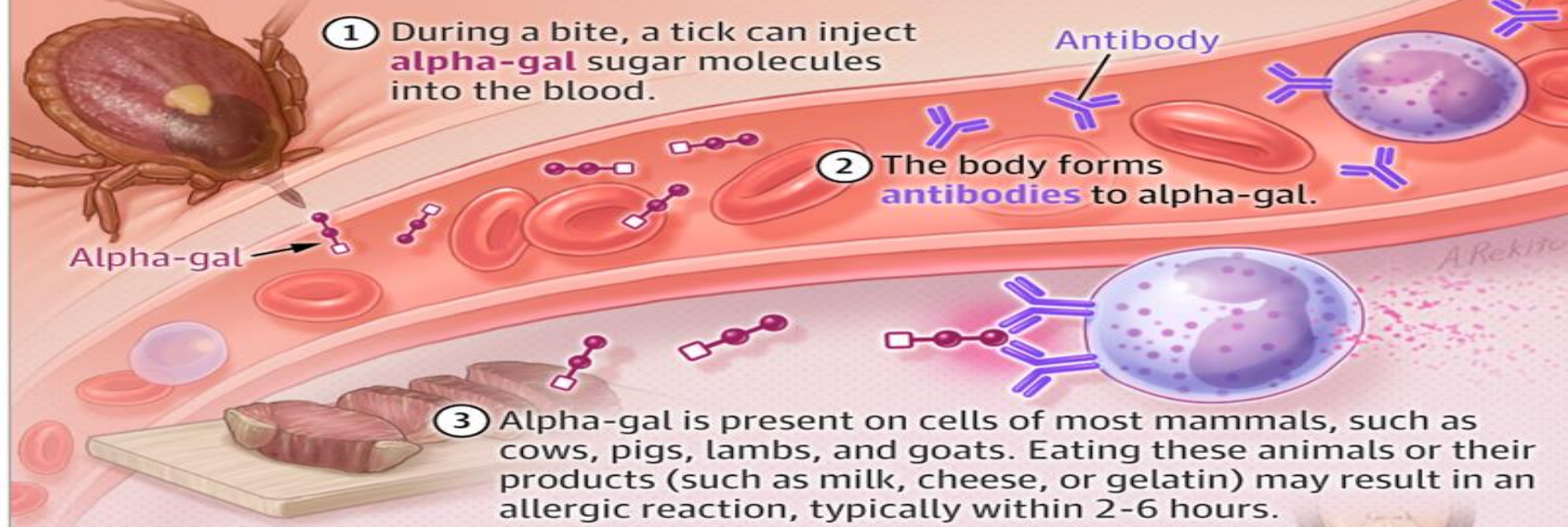
Sandrin, M.S. & McKenzie, I.F. Gal alpha (1,3)Gal, the major xenoantigen(s) recognised in pigs by human natural antibodies. *Immunological reviews* 141, 169-190 (1994).

Joziase, D.H., Shaper, J.H., Van den Eijnden, D.H., Van Tunen, A.J. & Shaper, N.L. Bovine alpha 1----3-galactosyltransferase: isolation and characterization of a cDNA clone. Identification of homologous sequences in human genomic DNA. *The Journal of biological chemistry* 264, 14290-14297 (1989).

- подтверждено **отсутствие** указанной молекулы у **рыб, амфибий, рептилий и птиц.**
- **не является значимой для выживания.**

- Macher, B.A. & Galili, U. The Gal $\alpha$ 1,3Gal $\beta$ 1,4GlcNAc-R (alpha-Gal) epitope: a carbohydrate of unique evolution and clinical relevance. *Biochimica et biophysica acta* 1780, 75-88 (2008).
- Galili, U., Shohet, S.B., Kobrin, E., Stults, C.L. & Macher, B.A. Man, apes, and Old World monkeys differ from other mammals in the expression of alpha-galactosyl epitopes on nucleated cells. *The Journal of biological chemistry* 263, 17755-17762 (1988).
- Oriol, R. et al. Major carbohydrate epitopes in tissues of domestic and African wild animals of potential interest for xenotransplantation research. *Xenotransplantation* 6, 79-89 (1999).

**Alpha-gal syndrome** is a type of food allergy associated with ticks.



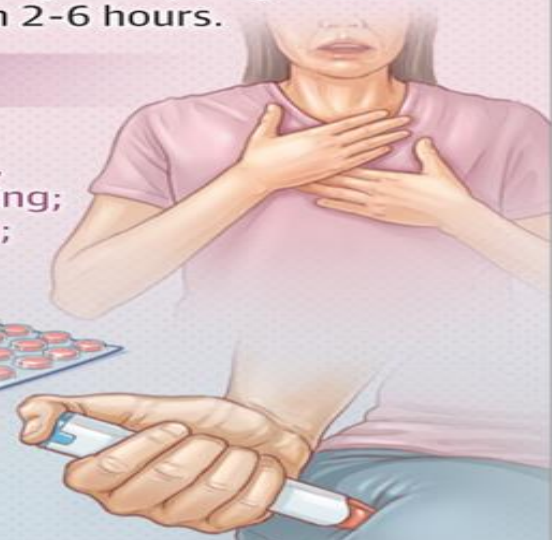
### Alpha-gal syndrome allergic reactions

Symptoms of alpha-gal syndrome can range from mild to life-threatening, and may include swelling of the lips, tongue, throat, or eyelids; hives; cough; difficulty breathing; wheezing; heartburn; nausea; vomiting; abdominal pain; diarrhea; or decreased blood pressure.

### Treatment of alpha-gal syndrome

- ▶ *Mild symptoms are commonly treated with antihistamine medications.*
- ▶ *More severe symptoms should be treated with an injection of epinephrine and may require additional therapies in an emergency department.*

*Individuals with alpha-gal syndrome should be prescribed and instructed how to use an epinephrine auto-injector in case of a severe allergic reaction.*



# Распространенность антител против gal IgM, IgG и IgA

Млекопитающие с отсутствием продукции альфа gal имеют антитела против данной молекулы:

**IgM, IgG и IgA**

У людей **анти-gal антитела** самые распространенные иммуноглобулины (1-3%).

**Количество их может увеличиваться или уменьшаться в зависимости от различных факторов: вегетарианская диета снижает титры, а имплантация биопротезов сердечных клапанов (из свиньи) увеличивает.**

Teranishi, K., Manez, R., Awwad, M. & Cooper, D.K. Anti-Gal alpha 1-3Gal IgM and IgG antibody levels in sera of humans and old world non-human primates. *Xenotransplantation* 9, 148-154 (2002).

12. Galili, U., Mandrell, R.E., Hamadeh, R.M., Shohet, S.B. & Griffiss, J.M. Interaction between human natural anti-alpha-galactosyl immunoglobulin G and bacteria of the human flora. *Infection and immunity* 56, 1730-1737 (1988).

Cooper, D.K. et al. Identification of alpha-galactosyl and other carbohydrate epitopes that are bound by human anti-pig antibodies: relevance to discordant xenografting in man. *Transplant immunology* 1, 198-205 (1993).

Boer, U. et al. Antibody formation towards porcine tissue in patients implanted with crosslinked heart valves is directed to antigenic tissue proteins and alphaGal epitopes and is reduced in healthy vegetarian subjects. *Xenotransplantation* 24 (2017).

17. Bloch, O. et al. Immune response in patients receiving a bioprosthetic heart valve: lack of response with decellularized valves. *Tissue engineering. Part A* 17, 2399-2405 (2011).

# Распространенность IgE-антител против gal

- **Две группы с высокими титрами антител:**
- **1 группа: IgE-антитела против gal вырабатываются у группы людей после первичного взаимодействия с указанным дисахаридом. При повторном контакте с gal у этой группы людей развивается тяжелая реакция гиперчувствительности, опосредованная IgE, которая у многих пациентов проявляется анафилаксией (включая крапивницу, тахикардию, ангионевротический отек, потерю сознания и гипотонию), требующей неотложной помощи.**

- *Platts-Mills, T.A., Schuyler, A.J., Tripathi, A. & Commins, S.P. Anaphylaxis to the carbohydrate side chain alpha-gal. Immunology and allergy clinics of North America 35, 247-260 (2015).*
- *Steinke, J.W., Platts-Mills, T.A. & Commins, S.P. The alpha-gal story: lessons learned from connecting the dots. The Journal of allergy and clinical immunology 135, 589-596; quiz 597 (2015).*  
*20. Commins, S.P. & Platts-Mills, T.A. Delayed anaphylaxis to red meat in patients with IgE specific for galactose alpha-1,3-galactose (alpha-gal). Current allergy and asthma reports 13, 72-77 (2023).*
- *Van Nunen, S. Tick-induced allergies: mammalian meat allergy, tick anaphylaxis and their significance. Asia Pacific allergy 5, 3-16 (2015).*

# Вторая группа пациентов.

- Повышенный уровень IgE к gal вследствие укуса клеща (аллерген-специфическая положительная реакция на gal) остаются **бессимптомными после употребления красного мяса,**
- анафилаксия проявляется у них после **контакта с инъекционным препаратами или имплантированными медицинскими изделиями, полученными от млекопитающих.**

- *Steinke, J.W., Platts-Mills, T.A. & Commins, S.P. The alpha-gal story: lessons learned from connecting the dots. The Journal of allergy and clinical immunology 135, 589-596; quiz 597 (2015).*
- *Hawkins, R.B., Frischtak, H.L., Kron, I.L. & Ghanta, R.K. Premature Bioprosthetic Aortic Valve Degeneration Associated with Allergy to Galactose-Alpha-1,3-Galactose. Journal of cardiac surgery 31, 446-448 (2016).*  
*35. Mozzicato, S.M., Tripathi, A., Posthumus, J.B., Platts-Mills, T.A.E. & Commins, S.P. Porcine or bovine valve replacement in 3 patients with IgE antibodies to the mammalian oligosaccharide galactose-alpha-1,3-galactose. The journal of allergy and clinical immunology. In practice 2, 637-638 (2014).*  
*36. Muglia, C., Kar, I., Gong, M., Hermes-DeSantis, E.R. & Monteleone, C. Anaphylaxis to medications containing meat byproducts in an alpha-gal sensitized individual. The journal of allergy and clinical immunology. In practice 3, 796-797 (2015).*  
*37. Chung, C.H. et al. Cetuximab-induced anaphylaxis and IgE specific for galactose-alpha-1,3-galactose. The New England journal of medicine 358, 1109-1117 (2008).*  
*38. Wilson, J.M. et al. IgE to the Mammalian Oligosaccharide Galactose-alpha-1,3-Galactose Is Associated With Increased Atheroma Volume and Plaques With Unstable Characteristics-Brief Report. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology 38, 1665-1669 (2023).*

- **Аллергологи разделяют людей на 3 группы:**
- **1. Аллерген-отрицательные** (уровень альфа-gal - специфического IgE ниже порогового значения; обычно **0,1 кЕА/л** или **0,35 МЕ/мл**),
- **2. Аллерген-положительные** (уровень альфа-gal - специфического IgE **выше порогового значения**), клинически отрицательные
- **3. Пациенты с синдромом альфа-gal** (альфа-gal - специфический IgE **выше порогового значения и наличие анафилаксии** в анамнезе после употребления красного мяса).

- **Распространенность аллерген-положительных результатов тестирования среди детей в пределах географического ареала распространения клещей предположительно сопоставима со взрослым населением.**
- **среди охотников и работников лесных служб высокие титры альфа-gal -специфического IgE определяются в два раза выше, чем среди населения в целом.**

• *Kennedy, J.L. et al. Galactose-alpha-1,3-galactose and Delayed Anaphylaxis, Angioedema, and Urticaria in Children. Pediatrics 131, e1545-1552 (2013).*

• *Commins, S.P. et al. The relevance of tick bites to the production of IgE antibodies to the mammalian oligosaccharide galactose-alpha-1,3-galactose. The Journal of allergy and clinical immunology 127, 1286-1293 e1286 (2011).*

• *Fischer, J. et al. Prevalence of type I sensitization to alpha-gal in forest service employees and hunters. Allergy 72, 1540- 1547 (2017).*

# Распространенность альфа гал в США

- Распространенность синдрома альфа-gal составляет 10% среди аллерген-положительного населения.
- На юго-востоке США у 3% людей в целом наблюдается анафилаксия после употребления в пищу мяса млекопитающих.

# Уникальные характеристики аллерген-положительных альфа гал пациентов

- Определяются **более высокие титры анти-gal IgG**, с **большим количеством IgG1** и меньше IgG2, чем у аллерген-отрицательных людей.
- У аллерген-положительных пациентов чаще обнаруживают **повышенную частоту выявления ишемической болезни сердца (ИБС)** по сравнению с аллерген-отрицательной когортой.

- *Rispens, T., Derksen, N.I., Commins, S.P., Platts-Mills, T.A. & Aalberse, R.C. IgE production to alpha-gal is accompanied by elevated levels of specific IgG1 antibodies and low amounts of IgE to blood group B. PloS one 8, e55566 (2013).*
- *Wilson, J.M. et al. IgE to the Mammalian Oligosaccharide Galactose-alpha-1,3-Galactose Is Associated With Increased Atheroma Volume and Plaques With Unstable Characteristics-Brief Report. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology 38, 1665-1669 (2018).*

- **Сенсибилизация IgE к альфа-gal - ЭТО НОВЫЙ МОДИФИЦИРУЕМЫЙ ФАКТОР РИСКА КОРОНАРНОГО АТЕРОСКЛЕРОЗА, ОСОБЕННО У ПАЦИЕНТОВ ДО 65 лет.**
- **Употребляя в пищу мясо млекопитающих, пациенты с сенсибилизацией к альфа gal увеличивают риск развития ИБС.**

- *Rispens, T., Derksen, N.I., Commins, S.P., Platts-Mills, T.A. & Aalberse, R.C. IgE production to alpha-gal is accompanied by elevated levels of specific IgG1 antibodies and low amounts of IgE to blood group B. PloS one 8, e55566 (2013).*
- *Wilson, J.M. et al. IgE to the Mammalian Oligosaccharide Galactose-alpha-1,3-Galactose Is Associated With Increased Atheroma Volume and Plaques With Unstable Characteristics-Brief Report. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology 38, 1665-1669 (2018).*

# Предполагаемые механизмы сенсibilизации IgE

- Индуцированная клещами сенсibilизация к альфа gal происходит из-за активации врожденной иммунной системы через один из **трех** возможных механизмов:
- 1. При укусе клеща могут высвободиться **местные молекулярные паттерны, связанные с повреждением (DAMPs)**, которые активируют клетки врожденного иммунитета. Это приводит к активации адаптивной иммунной системы, включая образование **плазматических клеток, которые продуцируют gal-специфический IgE** через **T-клеточно-зависимые реакции** (или, возможно, через процесс, независимый от T-клеток, что маловероятно).

- **2. Укус клеща может привести к попаданию альфа gal и, одновременно с этим, микроорганизмов, обитающих в организме этого паукообразного, которые могут действовать как патоген-ассоциированные молекулярные паттерны (PAMPs) и аналогичным образом провоцировать активацию врожденной иммунной системы и адаптивного иммунного ответа.**
- **Согласно этим теориям, gal - "невиновный свидетель", которого заметили на месте иммунного ответа, вызванного локальным повреждением или действием микроорганизмов.**
- **3. Молекула gal может восприниматься как PAMP (рецепторы распознавания паттерна) и инициировать иммунный ответ сама по себе.**

# Особенности и варианты клинической картины.

- После укуса клеща проходит около **1-2-х лет**, прежде чем сформируется определенная картина IgE – зависимого заболевания:
- После употребления красного мяса проходит от **3 до 6 часов** до появления первых симптомов :
- **Крапивница, АО** – могут быть изолированно;
- **Боли в области живота, диарея, тошнота, изжога;**
- **Симптомы анафилаксии** – нарушения со стороны органов дыхания и кровообращения – чаще при внутривенном введении препаратов, содержащих молекулу альфа гал или ксенотрансплантации.

• *Indrani, K., Min, G., Christine, M., A., M.C. & R., H.-D.E. Alpha-Gal (Mammalian Meat) Allergy: Implications for Pharmacists. Pharmacy Times (2015).*

# Клиническое значение gal при ксенотрансплантации органов

- Сложности при пересадке клапанов сердца от свиньи человеку.
- Это связано с тем, что gal является основным антигеном, экспрессируемым в клетках и тканях свиней, с которым образуют соединение естественные антитела против gal.
- Образование комплекса "антиген-антитело" активирует систему комплемента в течение нескольких минут или часов после трансплантации органа, и реципиент отторгает трансплантированный материал.

• Joziase, D.H. & Oriol, R. Xenotransplantation: the importance of the Galalpha1,3Gal epitope in hyperacute vascular rejection. *Biochimica et biophysica acta* 1455, 403-418 (1999).  
Kobayashi, T. & Cooper, D.K.C. in [Alpha]-gal and anti-gal : [alpha] 1,3-galactosyltransferase, [alpha]-gal epitopes, and the natural anti-gal antibody subcellular biochemistry. (eds. U. Galili & J.L. Ávila) 229-257 (Kluwer Academic/Plenum, New York; 1999).

# Осложнения после ксенотрансплантации сердечных клапанов .

- Развитие немедленной послеоперационной анафилаксии,
- неинфекционного эндокардита,
- быстрое разрушение клапана.

*Hawkins, R.B., Frischtak, H.L., Kron, I.L. & Ghanta, R.K. Premature Bioprosthetic Aortic Valve Degeneration Associated with Allergy to Galactose-Alpha-1,3-Galactose. Journal of cardiac surgery 31, 446-448 (2016).*  
*Mozzicato, S.M., Tripathi, A., Posthumus, J.B., Platts-Mills, T.A.E. & Commins, S.P. Porcine or bovine valve replacement in 3 patients with IgE antibodies to the mammalian oligosaccharide galactose-alpha-1,3-galactose. The journal of allergy and clinical immunology. In practice 2, 637-638 (2014).*  
*Muglia, C., Kar, I., Gong, M., Hermes-DeSantis, E.R. & Monteleone, C. Anaphylaxis to medications containing meat byproducts in an alpha-gal sensitized individual. The journal of allergy and clinical immunology. In practice 3, 796-797 (2015).*

*Fournier, P.E. et al. A deadly aversion to pork. Lancet 377, 1542 (2011).*

*Loyens, M. et al. Link between endocarditis on porcine bioprosthetic valves and allergy to pork. International journal of cardiology 167, 600-602 (2013).*  
*Simon, P. et al. Early failure of the tissue engineered porcine heart valve SYNERGRAFT in pediatric patients. Eur J Cardiothorac Surg 23, 1002-1006; discussion 1006 (2003).*

• анафилаксия во время других кардиологических процедур была связана с введением гепарина, полученного от свиней, или применением гемостатической губки, экстрагируемой из свиной кожи.

- *Muglia, C., Kar, I., Gong, M., Hermes-DeSantis, E.R. & Monteleone, C. Anaphylaxis to medications containing meat byproducts in an alpha-gal sensitized individual. The journal of allergy and clinical immunology. In practice 3, 796-797 (2015).*
- *Sell-Dottin, K., Sola, M. & Caranasos, T. Impact of Newly Emerging Alpha-Gal Allergies on Cardiac Surgery: A Case Series. Clin Surg 2, 1-3 (2017).*
- *Kleiman, A.M., Littlewood, K.E. & Groves, D.S. Delayed Anaphylaxis to Mammalian Meat Following Tick Exposure and Its Impact on Anesthetic Management for Cardiac Surgery: A Case Report. A & A case reports 8, 175-177 (2017).*

- **Несмотря на то, что скрининг пациентов на титры анти-gal IgE до операции на сердце эффективен для определения оптимальной тактики ведения и предотвращения послеоперационной анафилаксии,**
- **обнаружена возможность положительной сероконверсии через несколько лет после имплантации биопротеза клапана, вследствие укуса клеща, что потенциально угрожает развитием реакции отторжения имплантированного клапана.**

• *Hawkins, R.B., Frischtak, H.L., Kron, I.L. & Ghanta, R.K. Premature Bioprosthetic Aortic Valve Degeneration Associated with Allergy to Galactose-Alpha-1,3-Galactose. Journal of cardiac surgery 31, 446-448 (2016).*

# Стратегии децеллюляризации для удаления альфа gal

- Ни одна попытка не увенчалась успехом. **Что пробовали:**
- Промывание различными жидкостями.
- Сырые, вареные, жареные продукты из говядины или свинины были исследованы, чтобы оценить устойчивость эпитопа gal к типичным методам приготовления.
- Молекула альфа-gal **термостабильная!!!** и **сохраняется независимо от способа термообработки.**

- Bloch, O. et al. Immune response in patients receiving a bioprosthetic heart valve: lack of response with decellularized valves. *Tissue engineering. Part A* 17, 2399-2405 (2011).
- O'Brien, M.F. et al. The SynerGraft valve: a new acellular (nonglutaraldehyde-fixed) tissue heart valve for autologous recellularization first experimental studies before clinical implantation. *Seminars in thoracic and cardiovascular surgery* 11, 194-200 (1999).
- Hilger, C. et al. Two galactose-alpha-1,3-galactose carrying peptidases from pork kidney mediate anaphylactogenic responses in delayed meat allergy. *Allergy* 71, 711-719 (2016).
- Apostolovic, D. et al. Immunoproteomics of processed beef proteins reveal novel galactose-alpha-1,3-galactose-containing allergens. *Allergy* 69, 1308-1315 (2014).

# Создание искусственно выведенной породы свиней, не имеющих альфа gal

- Компания Revivacor, Inc. (Блэксбург, США) посредством генной инженерии создала уникальную **породу свиней, названной GalSafe®**, у которой **оба аллеля GGTA1 неактивны**. Это означает, что альфа gal не обнаруживается у этих животных.
- Свинья GalSafe® имеет обычный фенотип, сопоставимый с животными естественного происхождения, за исключением указанного генетически модифицированного признака.

- *Phelps, C.J. et al. Production of alpha 1,3-galactosyltransferase-deficient pigs. Science. 299, 411-414 (2003).*  
*Dai, Y. et al. Targeted disruption of the alpha1,3-galactosyltransferase gene in cloned pigs. Nature biotechnology 20, 251- 255 (2002).*  
*Fisher, M.B. et al. Potential of healing a transected anterior cruciate ligament with genetically modified extracellular matrix bioscaffolds in a goat model. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc 20, 1357-1365 (2012).*  
*Liang, R., Fisher, M., Yang, G., Hall, C. & Woo, S.L. Alpha1,3-galactosyltransferase knockout does not alter the properties of porcine extracellular matrix bioscaffolds. Acta Biomater 7, 1719-1727 (2011).*

- **Свиньи GalSafe® продуцируют анти-gal IgM и IgG.**
- **Компания продемонстрировала безопасность и эффективность применения тканей свиней GalSafe®, выполнив, все необходимые шаги для одобрения регулирующими органами (FDA-CVM).**
- **Любая ткань, полученная от свиньи GalSafe®, включая **сердечные клапаны, перикард, сосуды** и другие, разрешена для использования в качестве медицинских изделий, используемых в лечении людей.**

- Fang, J. et al. Anti-gal antibodies in alpha1,3-galactosyltransferase gene-knockout pigs. *Xenotransplantation* 19, 305-310 (2012).  
CVM Guidance for Industry #187: Regulation of Genetically Engineered Animals Containing Heritable Recombinant DNA constructs. (2015).

# Лекарственные препараты, полученные от млекопитающих:

- Желатин (как бычий, так и свиной), желатиновые капсулы в лекарственных препаратах, **вакцины!**;
- Кетгут
- Косметические изделия, содержащие ланолин, коллаген;
- Цетуксимаб
- Стеарат магния

Коллоидные растворы, таблетки, суппозитории

- **Антидот против змеиного яда**
- **Гепарин**
- **Пересадка биопротезов сердечного клапана (свиные).**
- **Глазные линзы**
- **Гемостатические губки.**

# **Пищевые продукты, содержащие альфагал:**

**Колбасы, мясные субпродукты**

**Молочные продукты, в том числе все сыры, все кисломолочные продукты**

**Бульонные кубики**

**Желе**

**мармелад**

**жевательные конфеты**

**зефир**

- Таким образом, несмотря на то, что сенсibilизация и аллергия к молекуле альфа-gal – это относительно недавно описанное состояние, его потенциально серьезные последствия **требуют повышенных усилий по донесению информации до врачей и населения и бдительности в периоперационный период, особенно в эндемичных регионах по клещам –переносчикам альфа гал.**

- *Jessica L. Chandrasekhar, Kelly M. Cox, William M. Loo, Hui Qiao, Kenneth S. Tung, Loren D. Erickson. (2019). [Cutaneous Exposure to Clinically Relevant Lone Star Ticks Promotes IgE Production and Hypersensitivity through CD4+ T Cell- and MyD88-Dependent Pathways in Mice. J.I.. 203, 813-824;](#)*

# Как предотвратить синдром Альфа-Гал

- Избегать посещения травянистых, кустарниковых и лесистых местностей, где обитают клещи.
- Люди должны ходить по центру троп, использовать репелленты от насекомых,
- носить одежду, закрывающую открытые участки кожи,
- наносить инсектицид (перметрин) на одежду и снаряжение.
- После прогулки необходимо проверить свою кожу и одежду на наличие клещей.
- Если клещ обнаружен на теле, его следует правильно удалить.

# Гипоаллергенная диета

- С позиций современной молекулярной диагностики важно определить **компоненты (фракции) белков**, обладающие наиболее высокими аллергенными свойствами, ответственные за развитие транзиторной (преходящей) или персистирующей (длительной) ПА, а также выявить **гомологичные белки**, обеспечивающие перекрестную реактивность между различными пищевыми и непищевыми белками. **В данном случае нет перекрестных белков!**
- **Исключить красное мясо:**
- **свинина, говядина, оленина, баранина, козлятина, конина, крольчатина, лосятина.**



**Что можно употреблять в пищу ?**

- **Птица (все части, в том числе голени и крылья)**
- **Рыба**
- **Морепродукты**
- **Икра различных рыб**

# Клинический случай 2019 г.

- Женщина, 72 лет, руководитель фермерского хозяйства (свиньи, индейки, гуси, куры, утки, перепелки, молочные коровы).
- Аллергоанамнез и аллергонаследственность отрицательные.
- Внезапно, 2 года назад появились крапивные высыпания.
- Со слов пациентки накануне кусал клещ (неоднократно выполнялись исследования на Лайм Боррелиоз, также исследовался сам клещ на Лайм Боррелиоз - отрицательно).
- 3 года назад ездила в гости к старшему сыну в США (штат Висконсин), были длительные прогулки по лесу и поездки на озеро. «Кто-то кусал».
- Спец. IgE к альфа гал - 1,9 МЕ/мл.

# Исследования sIgE к альфа гал в РБ

- **2019 – 3 исследования за год**
- **2020 – 5 исследований**
- **2021 – 1 исследование**
- **2022 – 0 исследований**
- **2023 – 1 исследование**
- **У всех 0,01 КЕ/л**

## **Не решенные вопросы:**

- 1. Почему у одних людей при укусе клещей появляется альфа гал аллергия, а у других, при наличии спец. IgE к альфа гал – нет клинических явлений ?**
- 2. Когда перейдет латентная сенсibilизация к альфа гал в клинически значимую?**
- 3. Почему у одних пациентов этот вид аллергии самопроизвольно проходит через 2- 5 лет, а у других – нет.**

# Хроническая спонтанная крапивница

- Молекула R an i s 1
- Молекула Альфа гал
- Специфический IgE Аскарида
- Специфический IgE Токсокара

**Благодарю за внимание!**

