

На правах рукописи

**ФЕДОРОВА
Ольга Сергеевна**

**КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА
ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИИ У ДЕТЕЙ
В МИРОВОМ ОЧАГЕ ОПИСТОРХОЗА**

14.01.08 – педиатрия

**Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук**

Томск - 2010

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы. Согласно данным официальной статистики аллергической патологией страдает до 50% населения различных регионов мира. При этом пищевая аллергия (ПА) занимает лидирующую позицию в структуре причин тяжелых форм аллергии, а также смерти в результате анафилаксии, являясь триггером 30-50% всех острых аллергических состояний, требующих госпитализации в отделения неотложной терапии [Балаболкин И.И., 2002; Лусс Л.В., 2005; Roberts G., 2007; Sampson H.A. 2004]. В большинстве случаев к пубертатному периоду пищевая сенсibilизация подвергается регрессии, однако, аллергия на некоторые антигены пищи отличается особым упорством течения. Существенному росту распространенности нежелательных реакций, ассоциированных с употреблением пищевых продуктов и сложностью контроля данной патологии, во многом способствуют современные тенденции развития пищевой индустрии. Так, наиболее важные аллергены включены в рецептуру большинства продуктов питания, выпускаемых пищевой промышленностью (кондитерские и кулинарные изделия, шоколад, продукты системы быстрого питания, чипсы и т.д.) [Borchers A., 2009; Sicherer S.H., 2007]. Однако, изучению вопросов эпидемиологии ПА, а также роли многочисленных факторов риска в ее развитии до настоящего времени не уделялось достаточного внимания.

В практической медицине состояния и синдромы, связанные с употреблением продуктов питания и различные по механизмам развития, ошибочно фигурируют под диагнозом ПА [Keil T., 2007]. Отсутствие четких критериев диагностики приводит к нерациональному использованию диагностических мероприятий и несовершенству стандартов терапии. При этом анализ данных официальной статистики также сопряжен с трудностями в связи с отсутствием диагноза «Пищевая аллергия» в Международной классификации болезней 10-го пересмотра и использованием в реальной педиатрической практике диагнозов, характеризующих клинические проявления болезни («Атопический дерматит», «Острая крапивница» и т.д.).

Термин «пищевая аллергия» рекомендован Всемирной Аллергологической Организацией к использованию в тех ситуациях гиперчувствительности к пищевым продуктам, когда подтверждены иммунологические механизмы развития болезни [A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from EAACI nomenclature task force. Allergy, 2001]. В настоящее время стандартом диагностики клинически значимой ПА являются двойные слепые плацебо-контролируемые провокационные тесты с причиннозначимыми пищевыми аллергенами. Однако, в реальной клинической практике они могут быть сопряжены как с риском системных нежелательных реакций, так и ложноотрицательными результатами – при нарушении техники их выполнения и лабильности аллергенов [Vock S.A., 1998; Sampson H.A., 2004]. В этой связи, с целью подтверждения иммуноглобулин Е (IgE) -зависимого механизма развития ПА наиболее часто используется кожное аллерготестирование и оценка содержания

специфического IgE сыворотки крови. Результаты стандартизации реагентов для определения специфического IgE позволили производителям рекомендовать к использованию для верификации сенсibilизации показатели специфического $\text{IgE} \geq 0,35$ кЕдА/л, поскольку этот критерий обладает высокой чувствительностью, специфичностью и положительной предиктивной значимостью [Paganelli, 1998]. Напротив, диагностическая ценность результатов кожного аллeрготестирования является предметом дискуссий. Существуют рекомендации по использованию в качестве положительного результата кожных прик-тестов (КПТ) среднего диаметра папулы ≥ 3 мм, однако, различные исследователи указывают на возможность использования в качестве диагностически значимых результатов КПТ при размере папулы, соответствующем ≥ 1 мм, ≥ 2 мм, ≥ 5 мм, ≥ 8 мм [Allergen standardization and skin tests. EAACI position paper, 1993; Eigenmann P.A., 1998; Maitra A., 2005; Ronchetti R., 1998]. При этом опубликованы данные, указывающие на снижение интенсивности кожной реактивности при воздействии ряда факторов, среди которых важное значение имеют гельминтные инвазии [Araujo M.I., 2000; Rodrigues L.C., 2008; Strachan D.P., 1999].

Распространенность аллергических болезней, в том числе пищевой сенсibilизации, варьирует в разных странах в зависимости от социально-экономических условий и многочисленных внешнесредовых факторов [Savelkoul H.F., 2006; Romagnani S., 2004; Yazdanbakhsh M., 2004]. С позиции «гигиенической гипотезы» различные социальные и экологические факторы, включая стиль жизни населения, наличие инфекций и гельминтных инвазий, влияют на риск развития аллергической патологии у лиц, имеющих специфическую сенсibilизацию [Strachan D.P., Sheikh A., 1989]. В связи с тем, что на территории РФ зарегистрировано несколько природных очагов антропонозов - тениаринхоза (Дагестан, Тыва, Саха), описторхоза (бассейны Оби, Иртыша, Волги, Камы, Днепра), дефиллоботриоза (Саха, Красноярский край, Пермская область) и эхинококкоза (Восточная Сибирь), актуальным является изучение роли гельминтных инвазий в развитии аллергической патологии у населения гиперэндемичных по гельминтозам регионах. В последние десятилетия проведено несколько эпидемиологических исследований, посвященных анализу патогенетических и клинических проявлений сочетанной патологии, а именно, - гельминтных инвазий и аллергических заболеваний. Противоречивость полученных данных способствовала раскрытию ключевого значения морфологических особенностей возбудителя (трематоды, нематоды), фазы (острая, хроническая) и массивности инвазии. Так, результаты исследований, проведенных в регионах с высоким уровнем гельминтозов, в большей степени вызываемых трематодами, свидетельствуют о снижении риска аллергических заболеваний у жителей данных территорий [Medeiros M.Jr., 2003; Cooper P.J., 2003; Britton J.M.D., 2003]. Напротив, при нематодозах (аскаридоз, токсокароз) продемонстрирована тенденция к повышению риска развития астмы [Leonardi-Vee J., 2006]. Имеются данные об ассоциации некоторых гельминтных инвазий

с изменением характера и выраженности сенсibilизации к аэроаллергенам [Lorenzo D.G., 2006].

Накопленные данные позволяют сделать вывод о том, что гельминтные инвазии не всегда выступают в роли полярных антагонистов аллергических заболеваний, а молекулярные основы взаимоотношений данных патологических состояний требуют детального изучения.

Завершенные экспериментальные исследования предоставили важные данные о механизмах модификации аллергического воспаления при гельминтной инвазии [Arruda L. K., 2005; Carvalho E. M., 2006; Wohlleben G., 2004]. При ряде гельминтозов наблюдается экспансия эозинофилов и повышенный уровень IgE, свойственные аллергическим заболеваниям, при этом результаты исследований указывают на снижение вероятности развития аллергии у инвазированных лиц [Trujillo-Vargas C.M., 2006; McConchie B.W., 2006]. Одним из предполагаемых механизмов этого феномена может быть повышенный уровень поликлональных IgE к антигенам гельминтов, насыщающих рецепторы для специфических иммуноглобулинов этого класса на базофилах и тучных клетках и вызывающих их невосприимчивость. Кроме того, при паразитозах наблюдается гиперпродукция иммуноглобулинов G4 (IgG4), блокирующих доступ аллергена к специфическому IgE. Другим возможным механизмом является индукция гельминтами интерлейкина-10 (IL-10) и трансформирующего фактора роста- β (TGF- β), оказывающих общее супрессорное действие на иммунитет [MacDonald A.S., 2002]. Эти механизмы, с одной стороны, защищают паразитов от иммунного ответа хозяина, с другой стороны, модулируют активность других процессов, в том числе аллергических [Yazdanbakhsh M. 2007].

Многочисленные факты свидетельствуют о способности гельминтных инфекций модифицировать иммунный ответ хозяина, что оказывает существенное влияние на риск развития и клиническое течение аллергии. Однако, существующие на сегодняшний день сведения о механизмах моделирования аллергических заболеваний у лиц с паразитарными заболеваниями недостаточны и требуют глубокого анализа, что особенно актуально для регионов с высокой распространенностью паразитарных инвазий. По официальным данным ФГУЗ Центр гигиены и эпидемиологии, в Томской области до 10-25% населения поражено описторхозом, что обусловлено диетическими традициями употребления в пищу сырой или термически недостаточно обработанной речной рыбы, однако, по результатам проведенных на базе ГОУ ВПО СибГМУ Росздрава пилотных исследований фактическая распространенность инвазии значительно выше [Балашева И.И., Миронова З.Г., 1992; Огородова Л.М., 2006]. При этом распространенность аллергической патологии значительно выше у жителей города, чем у населения сельских районов [Огородова Л.М., 2006].

Для раскрытия механизмов модификации иммунного ответа при ПА, протекающей на фоне хронического описторхоза у детей в гиперэндемичных

по гельминтной инвазии очагах, требуется проведение эпидемиологического исследования. Результаты настоящей работы послужат необходимой теоретической платформой для создания лекарственных препаратов нового поколения, а также будут иметь мировой приоритет в области разработки инновационных технологий профилактики и терапии аллергической патологии.

Цель: установить распространенность, факторы риска, структуру сенсibilизации, особенности клинического течения пищевой аллергии у детей в мировом очаге описторхоза и предложить критерии диагностики болезни.

Задачи:

1. На основании эпидемиологического исследования установить распространенность нежелательных реакций, ассоциированных с употреблением продуктов питания, и сопоставить эти данные с распространенностью пищевой аллергии у детей, проживающих в г. Томске и сельских районах Томской области с высокой и низкой частотой описторхозной инвазии.
2. Исследовать структуру сенсibilизации и определить ведущие причиннозначимые аллергены при пищевой аллергии у детей школьного возраста, проживающих в г. Томске и сельских районах Томской области с различной распространенностью инвазии *Opisthorchis felinus*.
3. Представить клиническую характеристику пищевой аллергии у школьников и привести сравнительные данные в группах детей, проживающих в г. Томске и сельских районах Томской области с различной распространенностью инвазии *Opisthorchis felinus*.
4. Выявить факторы риска развития пищевой аллергии у детей.
5. Изучить распространенность инвазии *Opisthorchis felinus* у детей по результатам копроовоскопии и молекулярно-генетического анализа в г. Томске и Томской области.
6. Оценить влияние *Opisthorchis felinus* на иммунный ответ при пищевой аллергии *in vitro* с помощью реакции бласттрансформации лимфоцитов и анализа продукции цитокинов IL-4, IL-5, IL-10, TGF- β мононуклеарами в ответ на различные варианты антигенной стимуляции.
7. На основании полученных данных предложить критерии диагностики пищевой аллергии у детей.

Научная новизна. Впервые в российской клинической практике выполнено фундаментальное эпидемиологическое исследование распространенности пищевой аллергии у детей в возрасте 7-10 лет. Впервые показано, что распространенность симптомов, ассоциированных с употреблением продуктов питания у детей, составляет 38,9%. При этом пищевая аллергия подтверждается только у 1,2% детей.

Приоритетными являются данные о клинической характеристике пищевой аллергии. Так, установлено, что основные клинические проявления возникают в первые два часа после употребления причиннозначимого аллергена. Основными симптомами у детей с верифицированным диагнозом

пищевой аллергии являются кожные проявления и оральный аллергический синдром, реже - респираторные и гастроинтестинальные проявления. Ведущими пищевыми аллергенами у детей школьного возраста являются рыба, яблоко, яйцо, морковь, фундук, арахис. Структура сенсibilизации различается в регионах и зависит от диетических традиций населения.

Новыми являются данные о факторах риска развития пищевой аллергии и пищевой сенсibilизации в детском возрасте, полученные в рамках контролируемого фундаментального эпидемиологического исследования, в связи с чем повышается уровень их доказательности. Установлено, что наличие атопии у отца, включая пищевую аллергию, использование смесей для искусственного вскармливания, проживание в течение первых двух лет развития ребенка в городских условиях ассоциированы с повышением риска развития пищевой аллергии у детей, в то время как присутствие домашних животных в доме в раннем возрасте ребенка, в том числе – кошки, наличие старших детей в семье являются протективными в отношении развития пищевой аллергии факторами. Высокая распространенность сенсibilизации к аллергену пыльцы березы в детской популяции имеет важное значение для формирования структуры пищевой сенсibilизации.

Эпидемиологическое исследование предоставило новые данные о распространенности инвазии *Opisthorchis felinus* у детей по результатам копроовоскопии и/или ПЦР-диагностики (полимеразная цепная реакция) - нового метода диагностики, разработанного совместно с Медицинским центром Лейденского Университета, Нидерланды. Так, данный показатель колеблется от 17,0% в г. Томске до 37,3% в сельских районах Томской области.

Впервые проведен анализ особенностей пищевой аллергии у детей в эндемичных по описторхозу очагах. Получены приоритетные мировые результаты, свидетельствующие о том, что распространенность пищевой аллергии у детей выше в регионах с низким уровнем хронического описторхоза, и, напротив, ниже в районах с высоким уровнем инвазии. Для пациентов, имеющих симптомы пищевой аллергии, наличие сопутствующего хронического описторхоза является протективным фактором в отношении повторных рецидивов болезни. Выявлено, что при проведении кожных прик-тестов средний диаметр папулы при использовании гистамина значительно меньше у пациентов с пищевой аллергией, страдающих хроническим описторхозом, чем у больных без паразитоза, что свидетельствует о снижении кожной реактивности.

Получены новые данные о снижении вероятности развития пищевой аллергии у детей, имеющих пищевую сенсibilизацию, на фоне хронической описторхозной инвазии.

Впервые установлено, что использование среднего диаметра папулы ≥ 1 мм в качестве позитивного результата при выполнении кожных прик-тестов с пищевыми аллергенами характеризуется наиболее высокой согласованностью с результатами измерения специфического IgE.

Впервые сформулированы критерии диагноза пищевой аллергии у детей, проживающих в регионах с высокой распространенностью описторхоза: наличие клинических симптомов, возникающих в течение двух часов после употребления продукта питания, положительные результаты кожного аллерготестирования - средний диаметр папулы ≥ 1 мм и/или повышение уровня специфического IgE сыворотки крови $\geq 0,35$ кЕдА/л.

Важное теоретическое значение имеют экспериментальные данные об участии антигенов *Opisthorchis felinus* в механизмах формирования пищевой аллергии у детей эндемичных по описторхозу очагов. Установлено, что модификация иммунного ответа при пищевой аллергии, протекающей на фоне хронического описторхоза, достигается посредством цитокин-опосредованной супрессии гелминтом Th2-зависимых механизмов аллергического воспаления.

В связи с тем, что проект выполняется в рамках международного эпидемиологического исследования и не имеет аналогов на территории Российской Федерации, полученные данные о распространенности, структуре сенсibilизации, клинических проявлениях и факторах риска пищевой аллергии могут быть сопоставлены с результатами аналогичных зарубежных исследований и высоко оценены мировым научным сообществом.

Практическая значимость. Данные о согласованности положительных результатов кожных прик-тестов с пищевыми аллергенами и содержания специфического IgE сыворотки валидны и могут быть рекомендованы к использованию в широкой клинической практике, т.к. они получены в рамках многоцентрового международного эпидемиологического исследования по гранту VI рамочной программы Евросоюза («The Prevalence, Cost and Basis of Food Allergy Across Europe»; контракт № FP6-2006-TTC-TU-5 Proposal 045879).

Полученные данные, касающиеся структуры пищевой сенсibilизации, свидетельствуют о необходимости использования при кожном аллерготестировании диагностических экстрактов аллергенов фундука, арахиса и яблока на территории Российской Федерации.

Предложены критерии диагностики пищевой аллергии у детей.

Установленные механизмы участия антигенов *Opisthorchis felinus* в регуляции иммунного ответа при пищевой аллергии послужат необходимой теоретической платформой при разработке новых фармакологических подходов к профилактике аллергии. Внедрение технологий первичной профилактики аллергических болезней, отличающихся высокой эффективностью, безопасностью и универсальностью, будет способствовать значительному снижению прямых и косвенных затрат ресурсов здравоохранения, повысит качество оказания профилактической помощи населению как в России, так и в мировом масштабе.

Положения, выносимые на защиту:

1. Распространенность симптомов, ассоциированных с непереносимостью продуктов питания у детей в возрасте 7-10 лет, составляет 38,9%. Распространенность пищевой аллергии значительно ниже и составляет 1,2%.

Критериями диагноза пищевой аллергии являются клинические симптомы, возникающие в течение двух часов после употребления продукта питания, среди которых наиболее часто регистрируются уртикарные и эритематозные высыпания, а также оральная аллергическая реакция. К дополнительным критериям диагностики пищевой аллергии относятся положительные результаты кожного аллерготестирования - средний диаметр папулы ≥ 1 мм и/или повышение уровня специфического IgE сыворотки крови $\geq 0,35$ кЕдА/л.

2. Распространенность пищевой аллергии у детей в эндемичном по описторхозной инвазии очаге ассоциирована с распространенностью хронического описторхоза. Наиболее низкие показатели регистрируются в сельских районах с высоким уровнем описторхоза, наиболее высокие – в г. Томске и сельских районах с низким уровнем описторхоза. Структура пищевой сенсibilизации различается в зависимости от региона проживания, что связано с диетическими традициями населения. Ведущими пищевыми аллергенами у детей Томской области являются рыба, яблоко, яйцо, морковь, фундук, арахис. Сенсibilизация к аэроаллергенам у детей, в первую очередь к пыльце березы, способствует развитию перекрестной реактивности к пищевым белкам растительного происхождения и играет ключевое значение в формировании структуры пищевой сенсibilизации.
3. Среди факторов риска пищевой аллергии у детей важное значение имеют наличие пищевой аллергии и другой аллергической патологии у отца, искусственное вскармливание, проживание в городских условиях в течение первых двух лет жизни ребенка. Снижение риска развития болезни ассоциировано с экспозицией к аллергенам кошки в первые два года жизни ребенка и наличием старших детей в семье.
4. Наличие хронического описторхоза сопряжено со снижением вероятности развития пищевой аллергии у детей, имеющих пищевую сенсibilизацию. Антигены *Opisthorchis felinus* обладают высокой иммуногенностью, являясь индукторами синтеза супрессорных цитокинов. Модификация иммунного ответа при пищевой аллергии, протекающей на фоне хронического описторхоза, достигается посредством супрессии Th2-зависимых механизмов аллергического воспаления.

Апробация работы. Материалы исследования доложены и обсуждены на международных Конгрессах «The Prevalence, Cost and Basis of Food Allergy Across Europe» (Великобритания, г. Лондон, 2008 г.; Германия, г. Берлин, 2008 г.; Австрия, г. Вена, 2009 г.; Италия, г. Флоренция, 2009 г.), XIII Конгрессе педиатров России «Фармакотерапия и диетология в педиатрии», (г. Томск, 2009 г.), VII международной конференции «International Conference on Bioinformatics of Genome Regulation and Structure / Systems Biology» (г. Новосибирск, 2010 г.), Конгрессе молодых ученых и специалистов «Науки о человеке» (г. Томск, 2009 г.), на проблемной комиссии по педиатрии, на заседаниях кафедры факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета СибГМУ (г. Томск, 2008 - 2010 г.г.).

Внедрение полученных результатов. Полученные результаты используются в работе Областного детского центра клинической иммунологии и аллергологии (ОГУЗ «Областная детская больница», г. Томск), отделении клинической иммунологии и аллергологии МЛПУ №4 г. Новокузнецка. Материалы проведенных исследований используются в учебном процессе на кафедре факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета для студентов педиатрического, лечебного, медико-биологического факультетов и на кафедре общей врачебной практики ФПК и ППС ГОУ ВПО СибГМУ Росздрава, кафедре фармакологии, клинической фармакологии с курсом аллергологии и клинической иммунологии ГОУ ВПО ХМАО-Югры «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия».

Публикации. По теме диссертации опубликовано 22 печатных работы, включая 12 статей в журналах, реферируемых ВАК РФ, 2 из которых опубликованы в зарубежных журналах, цитируемых в базе данных Web of Science. Издано 1 учебное пособие, рекомендованное Учебно-методическим объединением по медицинскому и фармацевтическому образованию вузов России в качестве учебного пособия для студентов, обучающихся по специальности 040200 - педиатрия.

Объем и структура диссертации. Работа изложена на 294 страницах машинописного текста, иллюстрирована 36 рисунками и 51 таблицей. Список источников цитируемой литературы включает 300 работ, из которых 51 отечественная и 249 зарубежных публикаций.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Одномоментное эпидемиологическое исследование распространенности пищевой аллергии у детей

Исследование спланировано и выполнено в рамках проекта «Исследование распространенности, социально-экономического значения и основ пищевой аллергии в Европе» («The Prevalence, Cost and Basis of Food Allergy Across Europe») по гранту VI рамочной программы Евросоюза (контракт № FP6-2006-ТТС-TU-5 Proposal 045879 «EuroPrevall»; главный исследователь в г. Томске член-корр. РАМН, д.м.н., профессор Огородова Л.М.). Исследование осуществлялось на базах ГОУ ВПО СибГМУ Росздрава, Областного детского центра клинической иммунологии и аллергологии (ОГУЗ «Областная детская больница», г. Томск), общеобразовательных средних школ г. Томска и Томской области, а также муниципальных учреждений здравоохранения районов Томской области. Все этапы мониторовались координационным центром – отделом эпидемиологических исследований Имперского медицинского колледжа науки, технологии и медицины, (г. Лондон, Великобритания), а также Институтом исследований питания (г. Лондон, Великобритания).

Схема исследования включала скрининговый и клинический этапы. Скрининговый этап спланирован в дизайне одномоментного исследования в трех выборках: городской (г. Томск) – сформированной рандомизированным образом, и двух сельских выборках, сформированных сплошным методом – сельская 1 (в районах с высокой распространенностью описторхоза) и сельская 2 (в районах с низкой распространенностью описторхоза; рис. 1). Распределение сельских районов Томской области на регионы в зависимости от распространенности описторхозной инвазии осуществлено в соответствии с данными официальной медицинской статистики и результатами предшествующих пилотных исследований [Балашева И.И., Миронова З.Г., 1992; Огородова Л.М., 2006]. В исследовании приняли участие дети в возрасте 7-10 лет (n=12 813); данные возрастные критерии приняты координатором исследования при формировании единого протокола для всех стран-участников проекта в целях достижения сопоставимости результатов. Одномоментное скрининговое исследование распространенности ПА у детей проведено с использованием специально разработанных совместно с координационным центром вопросников, прошедших языковую адаптацию и валидизацию.

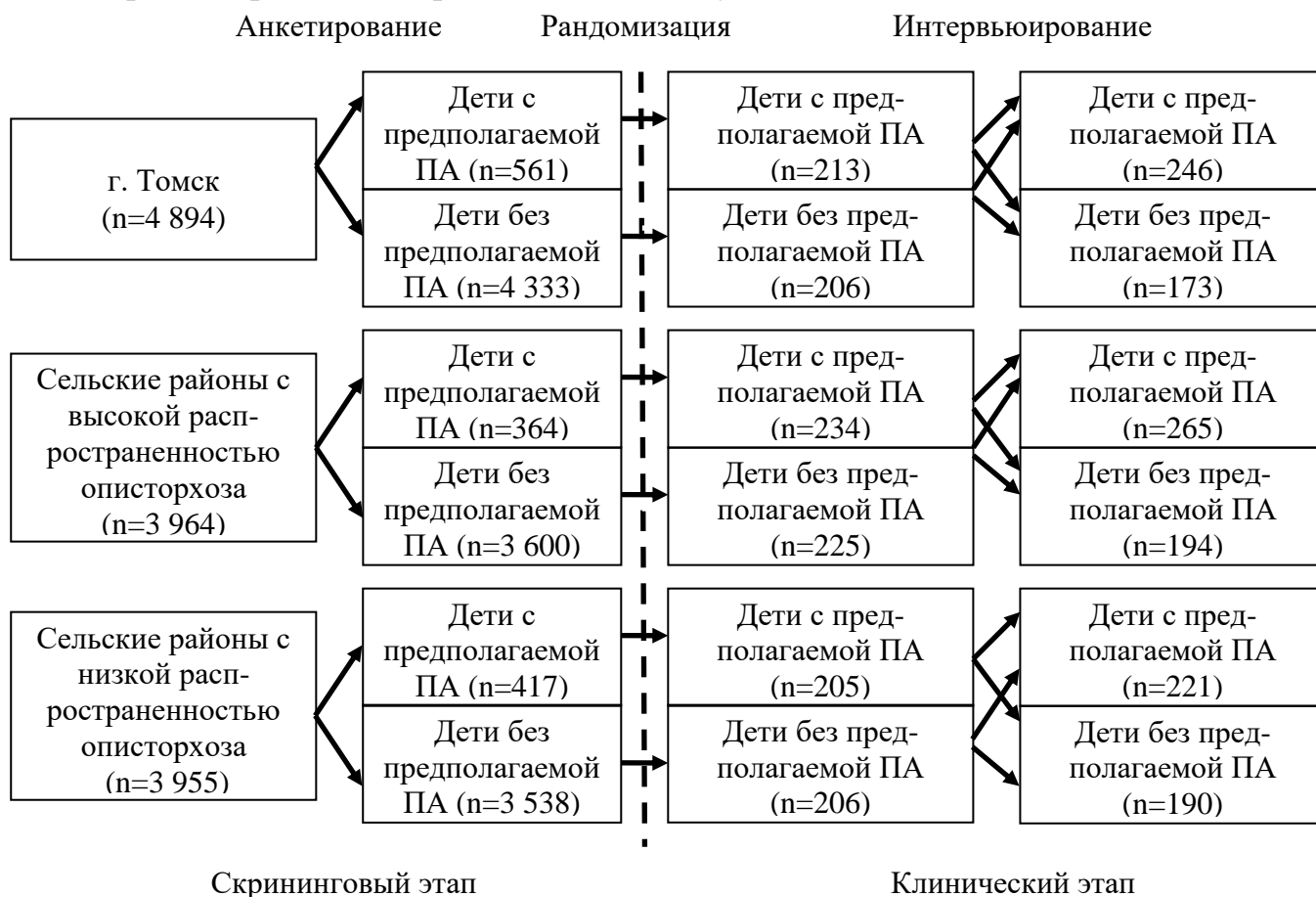


Рис. 1. Схема исследования

Используемая терминология

В целях стандартизации результатов различных этапов эпидемиологического исследования использовали следующие термины:

- *нежелательные реакции к пищевым продуктам* - наличие в скрининговом вопроснике включенного респондента ответа «ДА» на вопрос 1 («Были ли у Вашего ребенка когда-либо заболевания или проблемы, вызванные употреблением продукта или продуктов питания?») в сочетании с указанием любого продукта питания;
- *предполагаемая пищевая аллергия* - наличие в скрининговом вопроснике включенного респондента ответа «ДА» на вопрос 1 («Были ли у Вашего ребенка когда-либо заболевания или проблемы, вызванные употреблением продукта или продуктов питания?») в сочетании с указанием какого-либо из 24 «приоритетных» продуктов питания, наиболее часто вызывающих аллергию у детей (коровье молоко, куриное яйцо, рыба, креветки, арахис, фундук, яблоко, персик, сельдерей, киви, горчица, кунжут, соя, грецкий орех, пшеница, гречиха, морковь, томат, банан, чечевица, подсолнечник, дыня, кукуруза, мак);
- *истинная пищевая аллергия* - наличие симптомов, развивающихся в течение 2-х часов после употребления одного из 24 «приоритетных» продуктов питания в сочетании с подтвержденной сенсibilизацией к данному продукту. При разработке точных диагностических критериев *истинной пищевой аллергии* использовали следующие альтернативные сочетания признаков:
 - наличие симптомов ПА, развивающихся в течение 2-х часов после употребления одного из 24 «приоритетных» продуктов питания и наличие сенсibilизации к данному продукту питания, подтвержденной позитивными результатами КПТ (средний диаметр папулы ≥ 1 мм) и / или содержанием специфического IgE $\geq 0,35$ кЕдА/л в сыворотке крови;
 - наличие симптомов ПА, развивающихся в течение 2-х часов после употребления одного из 24 «приоритетных» продуктов питания и наличие сенсibilизации к данному продукту питания, подтвержденной позитивными результатами КПТ (средний диаметр папулы ≥ 3 мм) и / или содержанием специфического IgE $\geq 0,35$ кЕдА/л в сыворотке крови.

Скрининговый этап исследования позволил оценить распространенность *нежелательных реакций к пищевым продуктам*, а также распространенность *предполагаемой ПА* в изучаемых выборках. По результатам скринингового этапа с использованием рандомизации в каждом из регионов (г. Томск, сельские районы с высокой распространенностью описторхоза, сельские районы с низкой распространенностью инвазии) сформированы выборки детей с *предполагаемой ПА*, а также группы детей, не имеющих *предполагаемой ПА*, для участия в клиническом одномоментном исследовании «случай-контроль» (n=1 289).

В ходе клинического этапа исследования проведено интервьюирование родителей / опекунов, клиническое обследование пациентов и оценка уровня сенсibilизации, включая исследование уровня специфического IgE и кожное аллерготестирование с аллергенами пищевой, растительной и бытовой групп. В

результате интервьюирования часть детей, не имевших симптомов *предполагаемой ПА*, перераспределена в группы детей с симптомами ПА, поскольку родители/опекуны имели возможность отвечать более внимательно на соответствующие вопросы врача-исследователя во время визита в исследовательский центр и дать более точную информацию, чем при заполнении скринингового вопросника. Данное распределение использовано нами при последующем анализе результатов исследования (рис.1).

Приоритетной задачей клинического этапа являлась оценка распространенности в исследуемой популяции *истинной ПА*. Данный показатель рассчитывали с соблюдением следующего алгоритма:

1. Определяли значение N как численность выборки скринингового этапа;
2. Устанавливали общее число детей, имевших нежелательные реакции, ассоциированные с употреблением «*приоритетных*» *продуктов питания* (А), а также остальных участников исследования – как не имевших *предполагаемой ПА* (В), в исследуемой в ходе скринингового этапа выборке;
3. Устанавливали число пациентов с *истинной ПА* (в процентах) в сформированной рандомизированном образом группе детей, страдающих *предполагаемой ПА* (С), и в группе детей, не имеющих *предполагаемой ПА* (D) (клинический этап);
4. Рассчитывали распространенность *истинной ПА* по формуле:

$$\frac{A \times C + B \times D}{N}$$

Методы, использованные при выполнении исследования

1. Эпидемиологические:
 - планирование исследования: выбор дизайна и калькуляция численности выборок;
 - выбор регионов для проведения исследования;
 - разработка и утверждение протокола исследования;
 - информирование населения;
 - адаптация и пилотная апробация вопросников;
 - использование скрининговых вопросников (анкетирование) и клинических вопросников (интервьюирование).
2. Клинические:
 - сбор медицинского анамнеза, жалоб; физикальное обследование, оценка жизненно важных функций и заполнение индивидуальной регистрационной карты врачом-исследователем;
 - антропометрия;
 - взятие венозной крови для последующего иммунологического исследования.
3. Аллергологические:
 - выполнение КИТ с аллергенами пищевой, бытовой, пыльцевой и эпидермальной групп (ALK-Abelló, Испания).
4. Паразитологические:

- копроовоскопия.
5. Иммунологические:
- оценка уровня специфического IgE сыворотки крови к пищевым, пыльцевым и бытовым аллергенам методом ImmunoCAP (иммунофлюоресцентный анализ содержания IgE; Phadia, Швеция); исследование проводили в лаборатории факультета экспериментальной иммунологии Академического Медицинского Центра Университета Амстердама (Нидерланды);
 - оценка уровня общего IgE сыворотки крови методом ImmunoCAP (Phadia, Швеция).
6. Молекулярно-генетические:
- молекулярно-генетическое исследование на наличие яиц гельминта *Opisthorchis felinus* в стуле.

2. Одномоментное экспериментальное исследование «случай-контроль»

С целью установления роли антигенов *Opisthorchis felinus* в механизмах реализации иммунного ответа при ПА проведено одномоментное исследование «случай-контроль» с использованием приготовленных культур мононуклеаров периферической крови, полученных от больных хроническим описторхозом, ПА, сочетанием обоих заболеваний, а также здоровых лиц, проживающих в эндемичном по описторхозу регионе. В целях создания модели иммунного ответа при типичной аллергической патологии к участию в исследовании приглашены больные ПА, страдающие бронхиальной астмой (БА). Таким образом, в исследовании приняли участие дети в возрасте от 7 до 15 лет ($n=60$, средний возраст $9,12 \pm 1,93$), проживающие в районах Томской области с высокой распространенностью описторхоза:

- больные ПА ($n=15$, средний возраст $8,94 \pm 1,45$);
- больные сочетанной патологией: ПА и хронический описторхоз ($n=15$, средний возраст $9,28 \pm 1,67$);
- больные хроническим описторхозом ($n=15$, средний возраст $8,55 \pm 1,14$);
- контрольная группа ($n=15$, средний возраст $9,36 \pm 1,77$).

Основные процедуры экспериментального исследования проводили на базе Областного детского центра клинической иммунологии и аллергологии (Областное государственное учреждение здравоохранения «Областная детская больница», г. Томск) и Центральной научно-исследовательской лаборатории ГОУ ВПО СибГМУ Росздрава.

Изучение влияния *Opisthorchis felinus* на иммунный ответ при ПА проводили *in vitro* с помощью реакции бласттрансформации лимфоцитов (РБТЛ). Функциональную активность мононуклеаров периферической крови оценивали при спонтанной реакции, а также на фоне стимуляции фитогемагглютинином (ФГА) и антигеном *Opisthorchis felinus*. Клеточные культуры инкубировали при 37°C в течение 72 ч при 5% CO_2 . После инкубации собирали супернатант клеточных культур для определения

цитокинов IL-4, IL-5, IL-10 и TGF- β с помощью твердофазного иммуоферментного анализа ELISA (Enzyme Linked-Immuno-Sorbent Assay).

Статистический анализ

Статистическая обработка данных проведена по алгоритму, разработанному координационным центром и обсужденному на рабочем совещании INCO-партнеров в рамках X Конгресса EuroPrevall в декабре 2009 г. (г. Флоренция, Италия). Для составления базы данных использовали программу «Microsoft Excel 2002» (Microsoft Corporation). Статистические процедуры выполняли с использованием пакета прикладных программ «STATISTICA for Windows 6.0» и «SPSS Base 14.0». Данные анализировали с помощью расчета описательных статистик, использовали непараметрические критерии и корреляционный анализ. Влияние факторов риска анализировали посредством множественной логистической регрессии, для расчета вероятностей применяли метод отношения шансов. Для сравнения частот признаков в анализируемых группах использовали двусторонний точный критерий Фишера, для сравнения средних уровней количественных показателей - тест Крускала-Уоллиса, в том числе его специальная модификация для парных сравнений. Для оценки различия средних величин в попарно несвязанных выборках использовали U-критерий Манна-Уитни. Данные представлены в виде $X \pm SE$, где X – среднее арифметическое, SE – ошибка среднего. Статистически значимыми различиями считали таковые при $p < 0,05$.

В ходе исследования проводили расчет статистического коэффициента каппа (КК) – меры согласованности результатов двух независимых методов исследования. Использовали формулу, в которой числитель – различие между наблюдаемой долей согласованных результатов и ожидаемой долей согласованных случайно, а знаменатель – максимально возможная величина такого различия:

$$КК = (p_o - p_e) / (1 - p_e)$$

p_o – сумма наблюдаемых долей

p_e – сумма ожидаемых долей

Считали, что значение КК в диапазоне 0,75 - 1,0 свидетельствовало о высокой согласованности результатов, значения в диапазоне 0,75 - 0,40 – об умеренной согласованности, менее 0,40 – о низкой согласованности результатов.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

1. РЕЗУЛЬТАТЫ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Предполагаемая пищевая аллергия (скрининговый этап)

Согласно данным скринингового этапа распространенность *нежелательных реакций к пищевым продуктам* по результатам анализа «Скрининговых вопросников ПА у детей» у школьников была достаточно

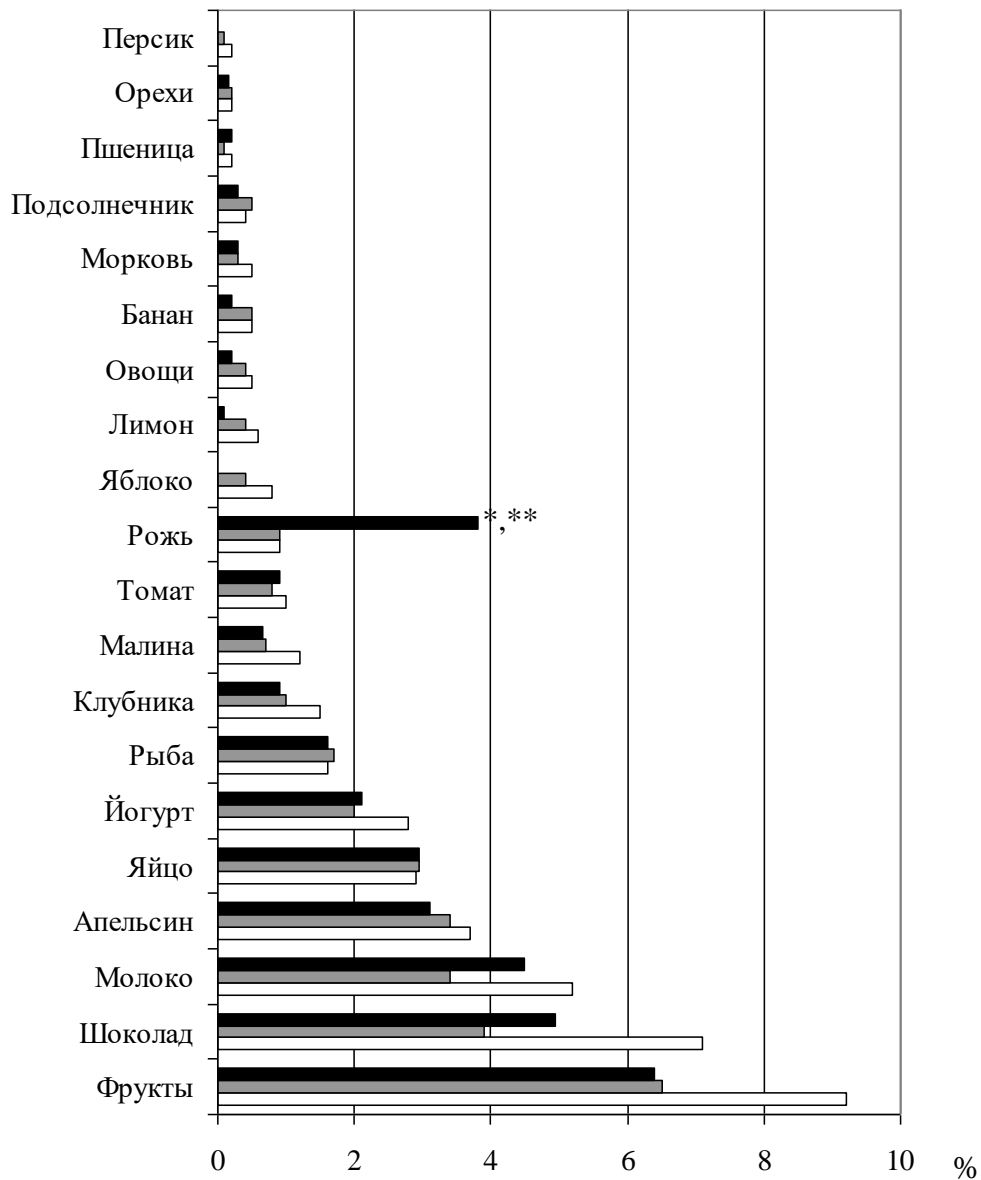
высокой в сравнении с данными европейских исследований и составила в среднем 38,9%. Очевидно, полученные результаты отражают лишь совокупность различных состояний, включая неиммунные псевдоаллергические реакции, ассоциированные с нарушением толерантности к пище, а не распространенность истинной ПА. Об этом свидетельствуют указания в скрининговых вопросниках 25,14% респондентов в качестве триггеров нежелательных реакций таких продуктов питания, как шоколад, газированная вода, чипсы, кетчуп, майонез, жевательная резинка, колбасные изделия, пищевые красители и др. Немаловажное значение имеет дефицит современной корректной информации о причиннозначимых аллергенах и распространенности ПА в России, что вызывает неверное представление населения о болезни и гипердиагностику данных состояний специалистами.

Распространенность *нежелательных реакций к пищевым продуктам* статистически значимо выше у школьников г. Томска, чем в сельских выборках с высоким и низким уровнем описторхозной инвазии (42,73%, 36,18% и 36,86% соответственно, $p < 0,05$).

Распространенность *предполагаемой ПА* (симптомы нежелательных реакций, вызванных употреблением «приоритетных» продуктов питания,) в сельских районах с высоким уровнем описторхоза значительно ниже аналогичных показателей в г. Томске и сельских районах с низким уровнем инвазии (9,18%, 11,46%, и 10,54% соответственно, $p < 0,05$). Данный факт свидетельствует о вкладе описторхозной инвазии в формирование распространенности симптомов ПА в регионе.

Ведущими причиннозначимыми аллергенами по мнению респондентов скринингового этапа являются такие продукты питания, как фрукты, шоколад, молоко, апельсин, яйцо (рис. 2). Следует отметить, что по данным эпидемиологических исследований, распространенность ПА к коровьему молоку у детей школьного возраста регистрируется редко, а большинство нежелательных реакций, возникающих при употреблении шоколада и апельсина – неиммунные. Такие высокоаллергенные продукты, как яблоки, персики, орехи, были указаны в вопросниках менее, чем у 1% опрошенных. В то же время 7,48% респондентов ассоциировали возникновение нежелательных реакций с употреблением фруктов. Отсутствие спецификации продуктов в данных вопросниках позволяет предполагать больший удельный вес пациентов с аллергическими реакциями к яблокам, персикам, бананам, вишне в анамнезе. В качестве ведущих локальных высокоаллергенных продуктов региона Западной Сибири регистрировались ягоды (клубника, малина), овощи (морковь, томат), а также рожь и подсолнечник.

Согласно результатам скринингового анкетирования, ведущими симптомами *предполагаемой ПА* являются кожные (66%) и гастроинтестинальные проявления (37,5%). Распространенность симптомов аллергического ринита (АР), ассоциированного с пищевой непереносимостью, составляет 18,9%, оральное аллергическое синдрома – 12,6%, одышки – 10,5%, аллергического конъюнктивита – 9,6%.



Примечание:

- - Городская выборка
- (gray) - Сельская выборка 1
- (black) - Сельская выборка 2

* - $p < 0,05$ - в сравнении с городской выборкой (двусторонний точный критерий Фишера)

** - $p < 0,05$ - в сравнении с сельской выборкой 1 (двусторонний точный критерий Фишера)

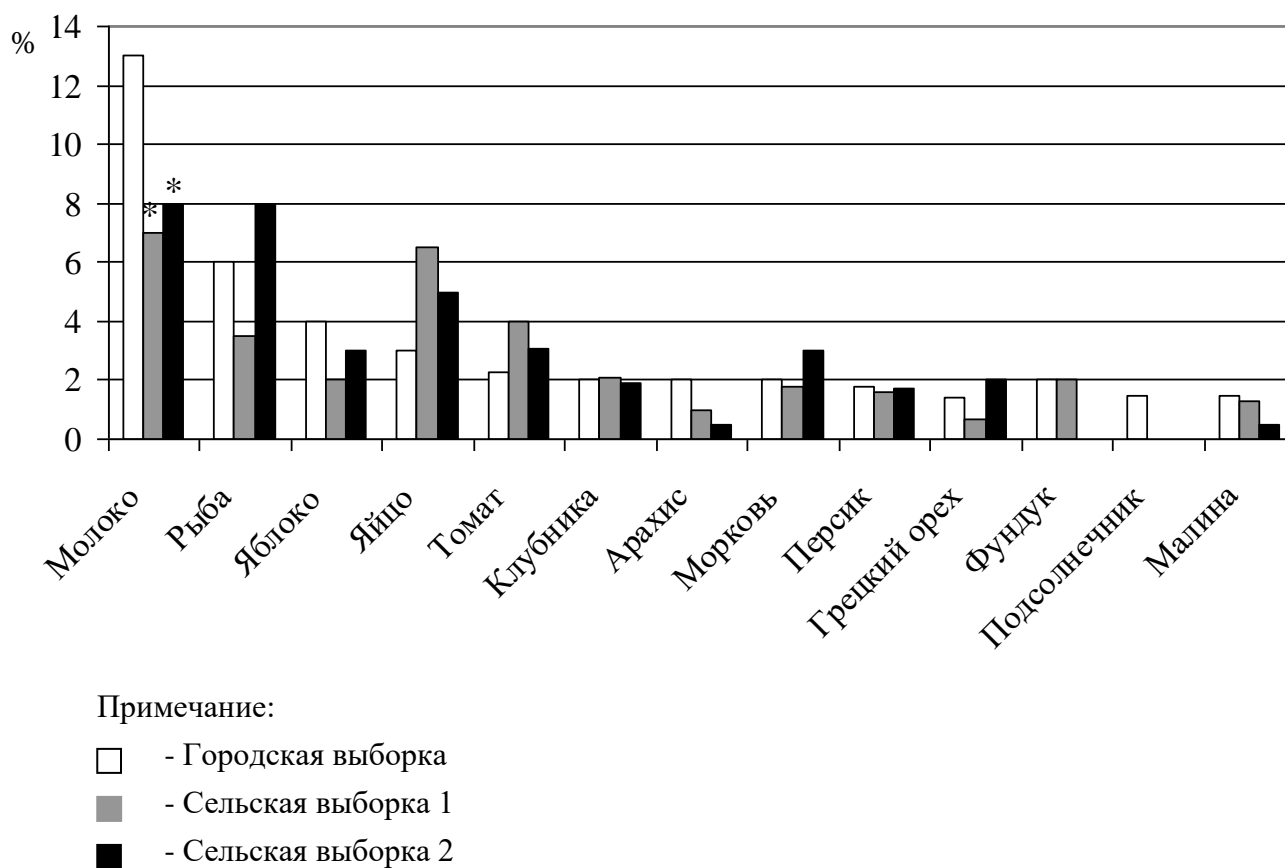
Рис. 2. Ведущие пищевые триггеры нежелательных реакций (по данным анкетирования с использованием скринингового вопросника)

Распространенность врачебно-верифицированного диагноза ПА, установленного до включения в настоящее исследование, составляет в г. Томске 18,33%, что статистически значимо выше, чем в сельских районах с высокой распространенностью описторхоза и в сельских районах с низкой распространенностью описторхоза (13,22% и 15,75% соответственно, $p < 0,05$).

Предполагаемая пищевая аллергия (клинический этап)

В ходе клинического этапа исследования проведено интервьюирование родителей / опекунов детей исследуемых выборок. Приоритетное значение имело исследование распространенности симптомов *предполагаемой ПА*, развивающихся в течение 2-х часов после употребления причиннозначимого пищевого аллергена, т.к. согласно данным различных исследований, клинические проявления истинной ПА чаще возникают в рамках данного временного периода [Rona R.J., 2007; Sampson H.A., 2004].

Как показывают результаты, у трети больных *предполагаемой ПА* симптомы ПА возникали не позднее 2-х часов после употребления продукта питания (у 32,11% - в городской выборке, у 31,70% - в сельской выборке 1, у 34,84% - в сельской выборке 2, соответственно). Среди ведущих пищевых триггеров при интервьюировании родителей / опекунов городских школьников зарегистрированы аллергены молока, рыбы и яблока; в сельской выборке 1 – молоко, яйцо, томат; в сельской выборке 2 – рыба, молоко и яйцо (рис. 3).



* - $p < 0,05$ - в сравнении с городской выборкой (двусторонний точный критерий Фишера)

Рис. 3. Продукты питания - триггеры симптомов *предполагаемой пищевой аллергии*, развивающихся в течение 2-х часов после употребления (по данным интервьюирования с использованием клинического вопросника)

Важной частью клинического этапа исследования являлось изучение распространенности и структуры сенсibilизации к пищевым аллергенам у

школьников г. Томска и Томской области. С этой целью представителям исследуемых выборок проводили кожные прик-тесты с использованием панели стандартизованных экстрактов аллергенов (ALK-Abelló, Испания). Для оценки распространенности сенсibilизации использовали различные критерии диагностики: положительной реакцией на аллерген считали таковую при среднем диаметре папулы ≥ 3 мм, а также ≥ 1 мм и ≥ 5 мм.

В выборке школьников г. Томска с *предполагаемой ПА*, распространенность сенсibilизации к пищевым аллергенам (средний диаметр папулы ≥ 3 мм, ≥ 1 мм) была статистически значимо выше, чем в выборке детей, проживающих в сельских районах с высокой распространенностью описторхоза (табл. 1). Количество больных *предполагаемой ПА*, имеющих средний диаметр папулы ≥ 5 мм, также преобладало в городской и сельской 2 выборках в сравнении с сельской выборкой 1, однако, статистической значимости достигнуто не было. Достоверных различий в распространенности сенсibilизации в выборках детей, не имеющих *предполагаемой ПА*, обнаружено не было.

Проанализирована распространенность сенсibilизации к различным пищевым аллергенам у обследованных пациентов. В выборке городских больных *предполагаемой ПА*, превалировала сенсibilизация к аллергенам моркови, арахиса, фундука, северного яблока (рис. 4).

Таблица 1

Распространенность сенсibilизации к пищевым аллергенам
по результатам кожных прик-тестов

Группы	Результаты кожных прик-тестов	Городская выборка	Сельская выборка 1	Сельская выборка 2
Дети с <i>предполагаемой пищевой аллергией</i>	Средний диаметр папулы ≥ 1 мм	54 (21,95%)	31 (11,70%)*	36 (16,29%)
	Средний диаметр папулы ≥ 3 мм	31 (12,60%)	15 (5,66%)*	20 (9,05%)
	Средний диаметр папулы ≥ 5 мм	11 (4,47%)	5 (1,89%)	9 (4,07%)
Дети без <i>предполагаемой пищевой аллергии</i>	Средний диаметр папулы ≥ 1 мм	6 (3,47%)	7 (3,61%)	8 (4,21%)
	Средний диаметр папулы ≥ 3 мм	5 (2,89%)	4 (2,06%)	7 (3,68%)
	Средний диаметр папулы ≥ 5 мм	2 (1,16%)	1 (0,52%)	2 (1,05%)

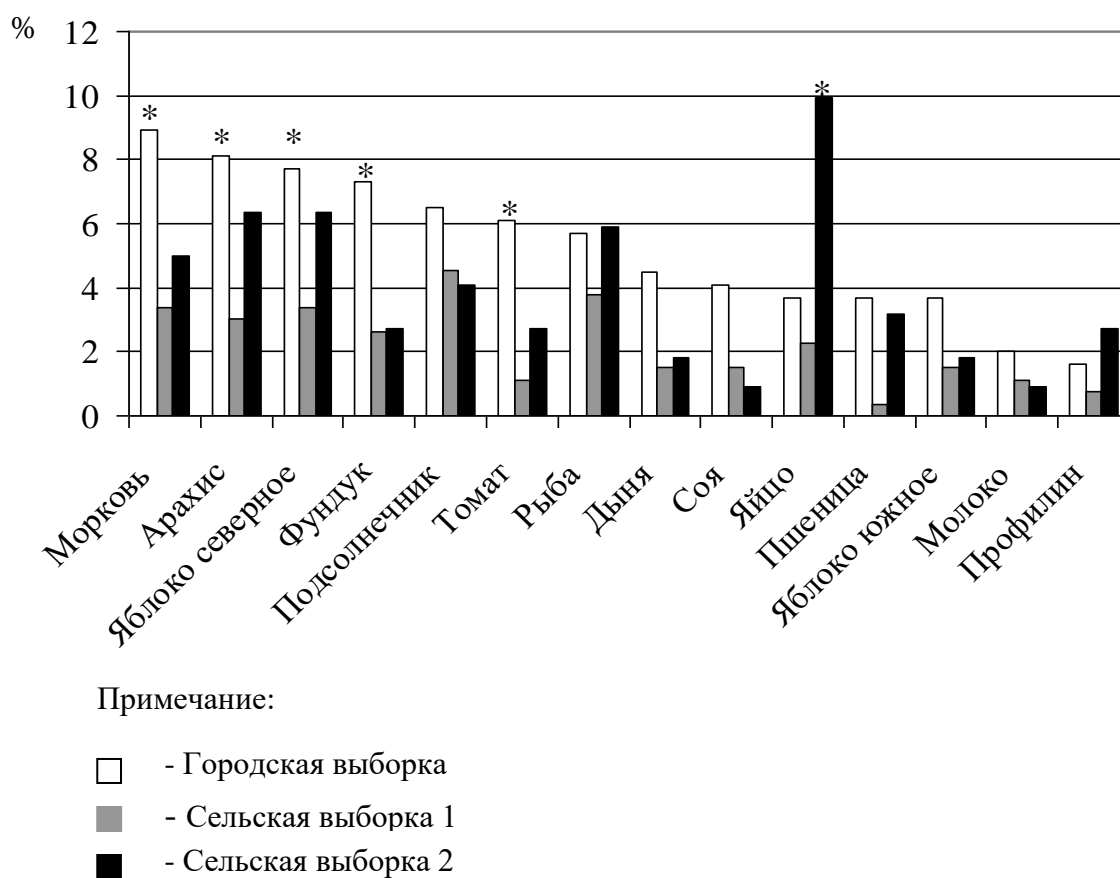
Примечание:

* - $p < 0,05$ - в сравнении с городской выборкой (двусторонний точный критерий Фишера)

При аллергологическом обследовании больных, проживающих в сельских районах с высоким уровнем описторхоза, наиболее часто выявлялась сенсibilизация к подсолнечнику, рыбе, яблоку, моркови, реже – к орехам. Для школьников сельских районов с низкой распространенностью описторхоза

установлен высокий уровень сенсибилизации к аллергену куриного яйца, арахиса, яблока, рыбы.

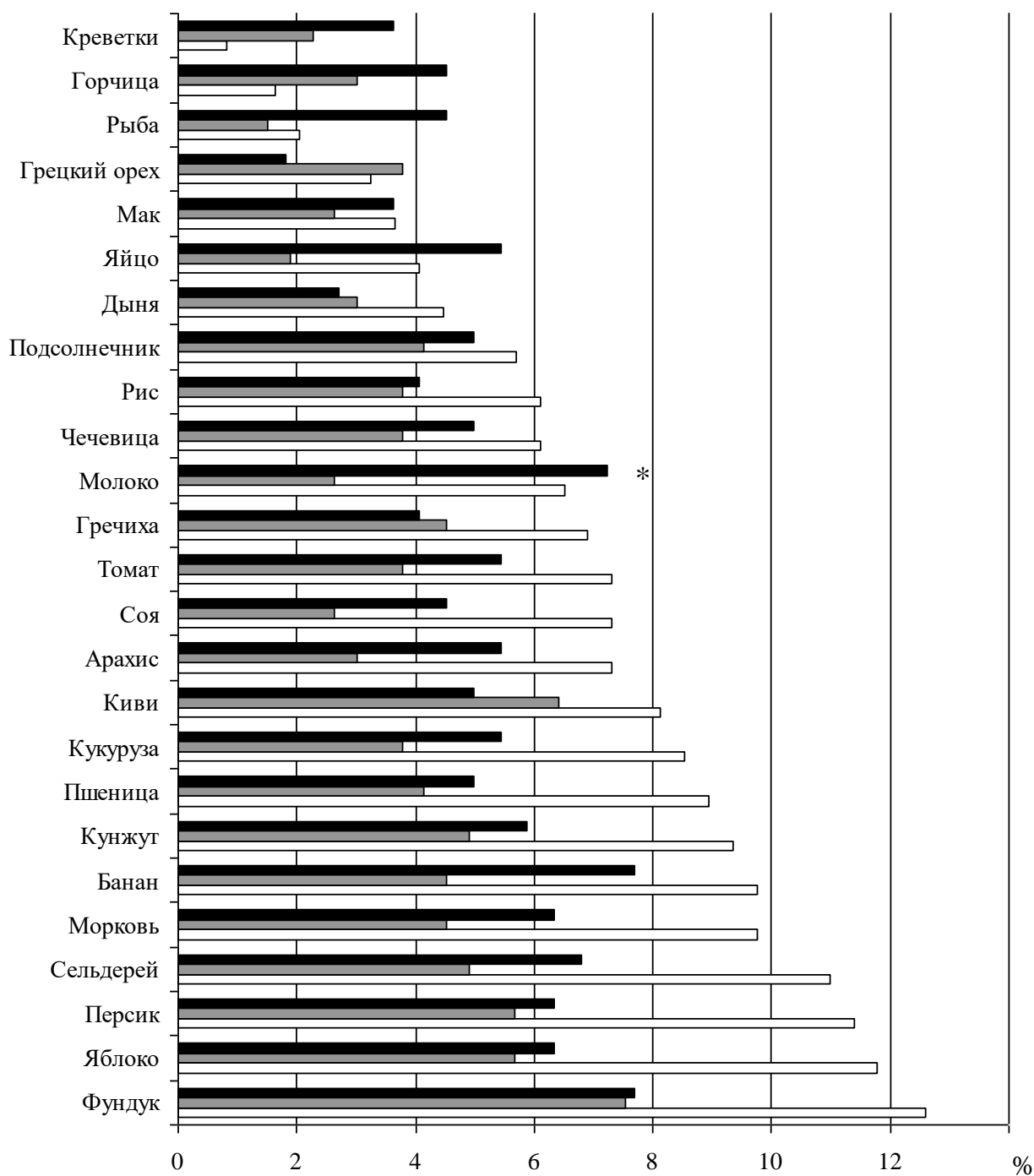
Также проведен анализ результатов оценки уровня специфического IgE к «приоритетным» пищевым аллергенам. При расчете показателей распространенности специфической сенсибилизации в исследуемых популяциях учитывали число обследованных детей с содержанием специфического IgE $\geq 0,35$ кЕдА/л как минимум к одному аллергену пищевой группы. Установлено, что в районах с высоким уровнем описторхоза распространенность пищевой сенсибилизации статистически значимо ниже, чем в г. Томске и селах с низкой частотой инвазии (10,61%, 15,78% и 15,65% соответственно, $p < 0,05$ при парных сравнениях), что полностью соответствует рассмотренным выше результатам аллергологического обследования.



* - $p < 0,05$ - в сравнении с сельской выборкой 1 (двусторонний точный критерий Фишера)

Рис. 4. Сенсибилизация к пищевым аллергенам в выборках больных предполагаемой пищевой аллергией по результатам кожных прик-тестов (средний диаметр папулы ≥ 1 мм)

В выборке городских больных предполагаемой ПА преобладала сенсибилизация к продуктам, отражающим наличие перекрестной реактивности к аллергену пыльцы березы – лесному ореху, яблоку, персику, сельдерею, моркови (рис. 5).



Примечание:

- - Городская выборка
- (gray) - Сельская выборка 1
- (black) - Сельская выборка 2

* - $p < 0,05$ - в сравнении с сенсibilизацией к данному аллергену в сельской выборке 1 (двусторонний точный критерий Фишера)

Рис. 5. Сенсibilизация к пищевым аллергенам в группах больных предполагаемой пищевой аллергией по результатам оценки уровня специфического $IgE \geq 0,35$ кЕдА/л

Достаточно часто в данной выборке выявлялась сенсibilизация к группе аллергенов семян и злаков (кунжут, пшеница, кукуруза, гречиха, реже – подсолнечник), а также киви и банану, сенсibilизация к которым нередко носит перекрестный характер. Структура пищевой сенсibilизации в выборке пациентов сельских районов с высоким уровнем описторхоза была схожей, а ее распространенность значительно ниже, чем в г. Томске.

В сельской выборке 2 наряду с высоким уровнем сенсibilизации к растительным аллергенам (лесной орех, яблоко, персик, сельдерей, морковь, банан), нередко регистрировалось повышение уровня специфического IgE к термостабильным белкам животного происхождения (коровьего молока, куриного яйца, рыбы).

Истинная пищевая аллергия

В ходе анализа распространенности *истинной ПА* на основании критериев, включающих симптомы ПА в течение 2-х часов к «приоритетным» продуктам питания, наличие любых позитивных результатов КППТ (средний диаметр папулы ≥ 1 мм) и/или уровня специфического IgE $\geq 0,35$ кЕдА/л установлено, что данный показатель в исследуемой популяции детей (Томская область) составил 1,19%. При этом распространенность *истинной ПА* сопряжена с распространенностью описторхоза в исследуемой популяции. Так, число больных *истинной ПА* в сельских районах с высоким уровнем описторхоза статистически значимо ниже аналогичного показателя в детской городской популяции в 1,6 раза и в 1,8 раза ниже, чем в сельских районах с низкой частотой инвазии (табл. 2).

При использовании альтернативных критериев наличия сенсibilизации (средний диаметр папулы ≥ 3 мм, и/или специфический IgE $\geq 0,35$ кЕдА/л) показатели распространенности *истинной ПА* в сельских районах с высоким уровнем описторхоза также были наименьшими, однако, статистической значимости при сравнении с показателями в других регионах достигнуто не было. Данное обстоятельство вызывает определенный интерес и требует анализа роли факторов, влияющих на интенсивность пищевой сенсibilизации у детей, проживающих в г. Томске и Томской области.

Проведен анализ распространенности *истинной ПА* к отдельным «приоритетным» продуктам питания в исследуемой популяции детей Томской области (табл. 3). Ведущими пищевыми аллергенами у детей, проживающих в Томской области, являются рыба, яблоко, яйцо, морковь, арахис, фундук, что подтверждено при использовании различных критериев диагноза ПА. При этом ведущими пищевыми аллергенами в г. Томске являются аллергены яблока, рыбы и арахиса (табл. 4). В сельских районах с низким уровнем описторхоза наиболее часто регистрировали аллергию на белок рыбы и куриного яйца, реже моркови и коровьего молока. Фундук являлся важным продуктом питания, вызывающим ПА у жителей сельских районов с высоким уровнем описторхоза.

Таблица 2

Распространенность *истинной пищевой аллергии* в исследуемых популяциях

Критерии <i>истинной пищевой аллергии</i>	Симптомы пищевой аллергии в течение 2-х часов к «приоритетным» продуктам питания; средний диаметр папулы при кожном прик-тестировании ≥ 1 мм, и/или специфический $IgE \geq 0,35$ кЕдА/л, %	Симптомы пищевой аллергии в течение 2-х часов к «приоритетным» продуктам питания; средний диаметр папулы при кожном прик-тестировании ≥ 3 мм, и/или специфический $IgE \geq 0,35$ кЕдА/л, %
Регионы		
г. Томск	1,354	1,184
Сельские районы с высокой распространенностью описторхоза	0,835	0,796
Сельские районы с низкой распространенностью описторхоза	1,514	0,926
p*	0,022	0,059
p**	0,005	0,332

Примечание:

* - достигнутый уровень значимости при сравнении показателей в популяциях г. Томска и сельских районов с высокой распространенностью описторхоза (двусторонний точный критерий Фишера)

** - достигнутый уровень значимости при сравнении показателей в популяциях сельских районов с высокой распространенностью описторхоза и сельских районов с низкой распространенностью описторхоза (двусторонний точный критерий Фишера)

Таблица 3

Распространенность *истинной пищевой аллергии* к различным пищевым аллергенам

Критерии <i>истинной пищевой аллергии</i>	Симптомы пищевой аллергии в течение 2-х часов к «приоритетным» продуктам питания; средний диаметр папулы при кожном прик-тестировании ≥ 1 мм, и/или специфический $IgE \geq 0,35$ кЕдА/л, %	Симптомы пищевой аллергии в течение 2-х часов к «приоритетным» продуктам питания; средний диаметр папулы при кожном прик-тестировании ≥ 3 мм, и/или специфический $IgE \geq 0,35$ кЕдА/л, %
Пищевые аллергены		
Рыба	0,39	0,32
Яблоко	0,29	0,26
Яйцо	0,19	0,11
Морковь	0,16	0,14
Фундук	0,11	0,09
Арахис	0,11	0,08

Показатели распространенности *истинной пищевой аллергии* к «приоритетным» продуктам питания в исследуемых популяциях #

г. Томск		Сельские районы с высокой распространенностью описторхоза		Сельские районы с низкой распространенностью описторхоза	
Пищевые аллергены	%	Пищевые аллергены	%	Пищевые аллергены	%
Яблоко	0,54	Фундук	0,44*	Рыба	0,62**
Рыба	0,43	Яйцо	0,44*	Пшеница	0,49
Арахис	0,27	Дыня	0,40*	Яйцо	0,31
Персик	0,16	Яблоко	0,20*	Молоко	0,15
Морковь	0,16	Рыба	0,16*	Морковь	0,15
Фундук	0,16	Морковь	0,16	Яблоко	0,15*
Яйцо	0,11	Томат	0,12	Персик	0,05
Банан	0,11	Персик	0,04	Арахис	0,05*
Подсолнечник	0,11	Арахис	0,04*	Грецкий орех	0,05
Томат	0,05	Молоко	0,00	Дыня	0,05**
Молоко	0,05	Банан	0,00	Томат	0,00
Дыня	0,05	Грецкий орех	0,00	Фундук	0,00
Грецкий орех	0,05	Пшеница	0,00	Подсолнечник	0,00
Пшеница	0,00	Подсолнечник	0,00	Банан	0,00

Примечание:

- критерии *истинной пищевой аллергии*: симптомы в течение 2-х часов к «приоритетным» продуктам питания, средний диаметр папулы ≥ 1 мм при каждом прик-тестировании, и/или специфический $IgE \geq 0,35$ кЕдА/л

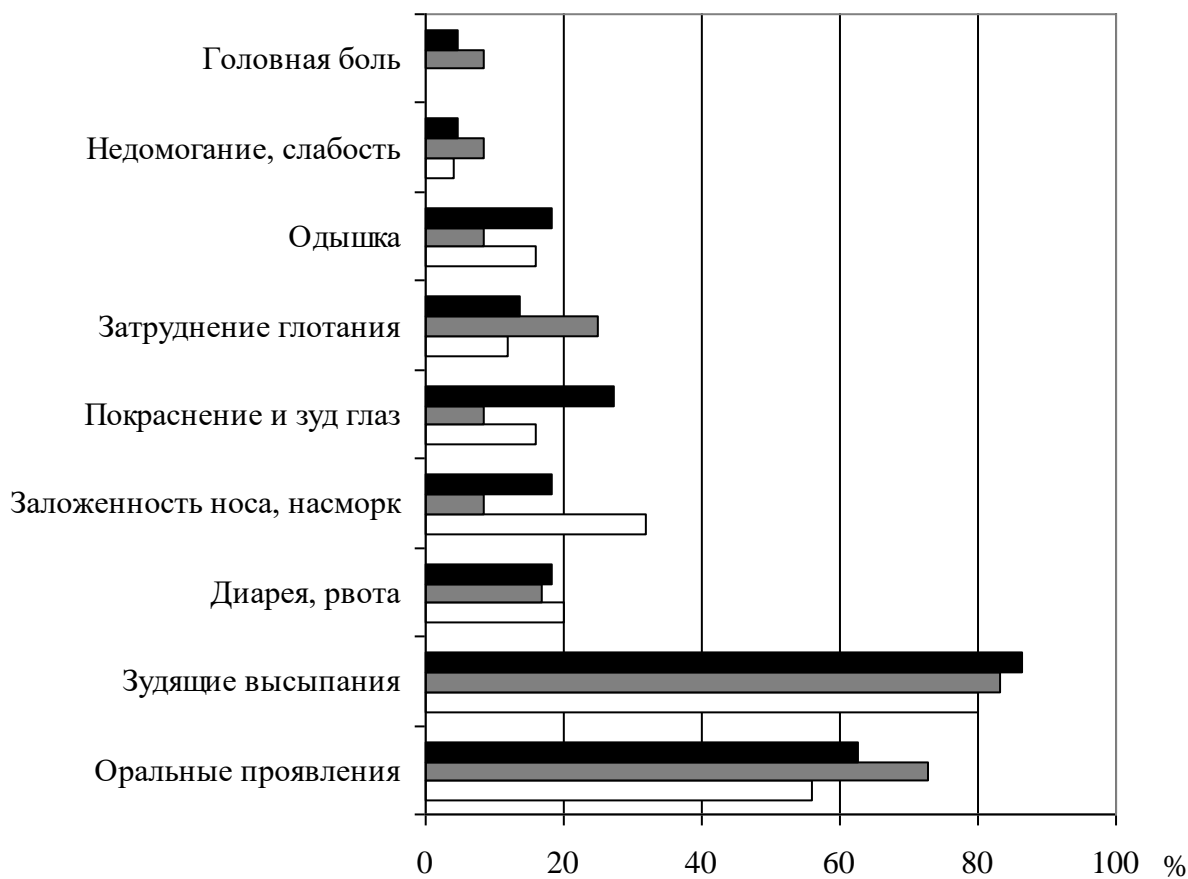
* - $p < 0,05$ - в сравнении с сенсibilизацией к данному аллергену в г. Томске (двусторонний точный критерий Фишера)

** - $p < 0,05$ - в сравнении с сенсibilизацией к данному аллергену в сельских районах с высоким уровнем описторхоза (двусторонний точный критерий Фишера)

При анализе распределения больных *истинной ПА* по половому признаку оказалось, что 54,24% составили мальчики, 45,76% - девочки. Результаты анализа распространенности клинических симптомов у больных *истинной ПА* представлены на рис. 6. Клинические проявления болезни не различались у пациентов в зависимости от региона проживания: в г. Томске, сельских районах с высокой и низкой распространенностью описторхоза. Основными симптомами у детей, страдающих ПА, являлись кожные проявления и оральный аллергический синдром, что соответствует данным литературы, значительно реже регистрировались респираторные и гастроинтестинальные проявления. Так, среди кожных проявлений преобладали уртикарные и эритематозные элементы, сопровождающиеся зудом. Наличие АД подтверждено у 22,03% детей, страдающих ПА.

Симптомы, ассоциированные с оральным аллергическим синдромом, чаще включали зуд и жжение кончика языка, десен, отечность губ. Среди симптомов поражения дыхательных путей преобладали заложенность носа,

насморк, одышка. При этом 64,41% больных ПА страдали АР или аллергическим конъюнктивитом, 27,12% - БА. Вероятно, высокая распространенность симптомов орального аллергического синдрома у данной категории пациентов ассоциирована с перекрестной реактивностью к пыльцевым и пищевым аллергенам. Гастроинтестинальные проявления, зарегистрированные у пациентов с ПА, включали тошноту, рвоту, боли в животе, диарею.



Примечание:

- - Городская выборка
- (серый) - Сельская выборка 1
- (черный) - Сельская выборка 2

Различия при сравнении показателей в группах статистически не значимы (двусторонний точный критерий Фишера)

Рис. 6. Распространенность различных симптомов, ассоциированных с употреблением причиннозначимых аллергенов у больных *истинной пищевой аллергией* в зависимости от региона проживания

Проведен анализ распространенности *латентной пищевой сенсibilизации* у детского населения исследуемых регионов по аналогичному алгоритму. В первую очередь, в качестве критериев *латентной сенсibilизации*

считали наличие положительных результатов КПТ к пищевым аллергенам (средний диаметр папулы ≥ 1 мм), либо превышение уровня специфического $IgE \geq 0,35$ кЕдА/л при отсутствии анамнестических указаний на симптомы ПА у обследуемого индивида. Установлено, что распространенность *латентной сенсibilизации* статистически значимо выше в городской выборке и сельских районах с низким уровнем инвазии (12,28% и 12,24% соответственно), чем в сельских районах с высокой частотой описторхоза (10,82%, $p < 0,05$ при парных сравнениях).

Исследование согласованности результатов кожных прик-тестов и оценки уровня специфического IgE для разработки критериев диагноза пищевой аллергии

При классическом варианте анализа точности диагностического метода проводят сравнение его результатов с «золотым стандартом» диагностики в контролируемом исследовании. В отношении диагностики ПА таким стандартом являются двойные слепые плацебо-контролируемые провокационные тесты с причиннозначимыми пищевыми аллергенами. В свою очередь, наличие пищевой сенсibilизации верифицируется положительными результатами КПТ или повышенным содержанием специфического IgE в сыворотке крови. Результаты стандартизации реагентов для определения специфического IgE позволили производителям рекомендовать к использованию для верификации сенсibilизации показатели специфического $IgE \geq 0,35$ кЕдА/л. Напротив, диагностическая ценность результатов кожного аллeрготестирования является предметом дискуссий. Учитывая, что в ходе данного исследования не проводили двойные слепые плацебо-контролируемые провокационные тесты, нами проведен анализ согласованности результатов КПТ (ALK-Abelló, Испания) и оценки уровня специфического IgE (Phadia, Швеция) к ведущим пищевым аллергенам.

В ходе исследования анализировали число совпадений и несовпадений результатов по следующим критериям:

- средний диаметр папулы ≥ 1 мм при КПТ / специфический $IgE \geq 0,35$ кЕдА/л;
- средний диаметр папулы ≥ 3 мм при КПТ / специфический $IgE \geq 0,35$ кЕдА/л;
- средний диаметр папулы ≥ 5 мм при КПТ / специфический $IgE \geq 0,35$ кЕдА/л.

Прежде всего, следует отметить, что для всех аллергенов при использовании критериев «средний диаметр папулы ≥ 1 мм / специфический $IgE \geq 0,35$ кЕдА/л» получены наиболее высокие коэффициенты согласованности, чем при использовании критериев «средний диаметр папулы ≥ 3 мм / специфический $IgE \geq 0,35$ кЕдА/л» и «средний диаметр папулы ≥ 5 мм / специфический $IgE \geq 0,35$ кЕдА/л». Возможно, значительное число детей, имеющих диагностически значимый титр специфических антител, но при этом «слабоположительные» результаты КПТ (средний диаметр папулы < 3 мм), может быть обусловлено влиянием ряда факторов, вызывающих снижение кожной реактивности у жителей г. Томска и Томской области (генетическая предрасположенность, гельминтные инвазии).

Так, при анализе результатов, средний диаметр папулы при КПТ ≥ 1 мм / специфический $IgE \geq 0,35$ кЕдА/л, для большинства аллергенов установлена умеренная согласованность результатов, а для аллергена яблока – высокая ($p < 0,001$ для всех случаев). Согласованность результатов - средний диаметр папулы при КПТ ≥ 3 мм / специфический $IgE \geq 0,35$ - была умеренной только для трех аллергенов (яблоко, фундук, рыба), для остальных – низкой. При использовании критериев средний диаметр папулы при КПТ ≥ 5 мм / специфический $IgE \geq 0,35$ кЕдА/л только для аллергена рыбы согласованность была расценена как умеренная, для ряда аллергенов (арахис, морковь, томат, подсолнечник) – как низкая, а для аллергена яблока, фундука и яйца согласованность результатов не получена ($p > 0,05$).

Таким образом, проведенный статистический анализ свидетельствует о том, что использование критерия - средний диаметр папулы ≥ 1 мм - в качестве позитивного результата при выполнении КПТ с пищевыми аллергенами (ALK-Abelló, Испания) в регионах, эндемичных по описторхозу, характеризуется наиболее высокой согласованностью с результатами измерения специфического IgE (Phadia, Швеция).

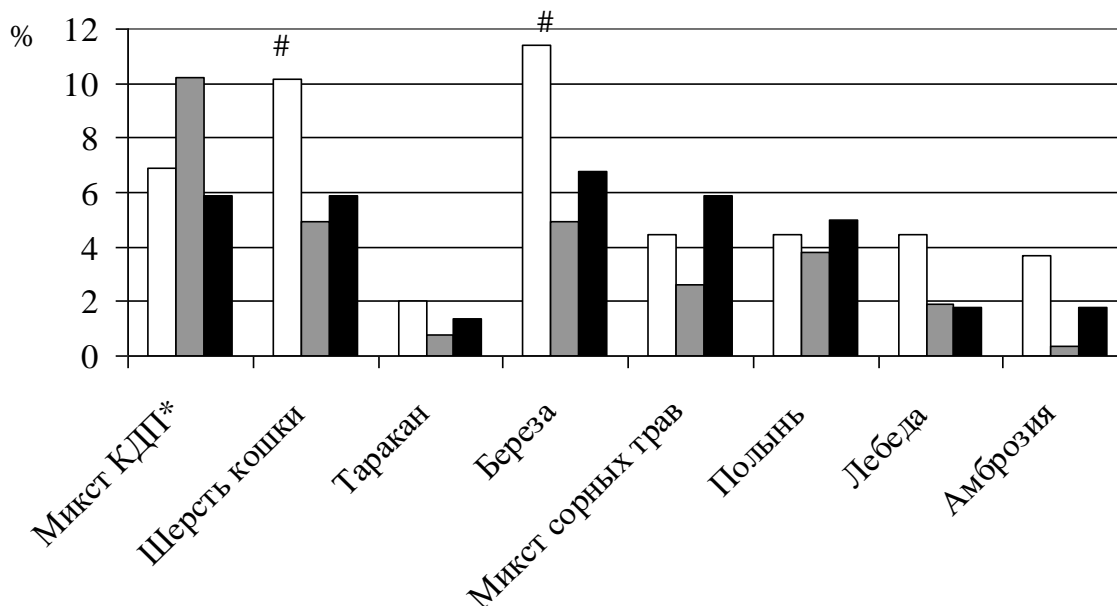
Факторы риска пищевой аллергии

Как и другие аллергические состояния, ПА является мультифакториальным заболеванием, в реализации риска которого важную роль играет значительное число наследственных и внешнесредовых факторов. Изучение вклада потенциальных факторов риска / протективных факторов в формирование пищевой сенсibilизации и ПА проводили на основании результатов интервьюирования родителей / опекунов с использованием статистического анализа методом множественной логистической регрессии.

Основными клинико-anamnestическими факторами риска истинной ПА у больных АД являются наличие аллергической патологии у отца (odds ratio (OR)=3,12, 95% confidence interval (CI) 1,69-5,73, $p < 0,01$), включая ПА (OR=2,72, 95% CI 1,13-6,32, $p = 0,01$), использование смесей для искусственного вскармливания (OR=1,95, 95% CI 1,01-3,81, $p = 0,03$), наличие высшего образования у матери (OR=3,29, 95% CI 1,86-5,84, $p < 0,01$). Риск развития ПА также возрастает при проживании в течение первых двух лет развития ребенка в городских условиях (OR=1,97, 95% CI 1,13-3,43, $p = 0,009$). Протективная роль в отношении развития ПА установлена для таких факторов, как присутствие домашних животных в доме в раннем возрасте ребенка (OR=0,42, 95% CI 0,24-0,74, $p = 0,001$), в том числе – кошки (OR=0,51, 95% CI 0,29-0,89, $p = 0,01$). Наличие старших детей в семье также ассоциировано со снижением риска развития ПА у ребенка ($p = 0,015$).

Одним из наиболее значимых факторов, влияющих на структуру сенсibilизации к пищевым аллергенам у детей, проживающих в Томской области, является высокая распространенность специфической сенсibilизации к аллергену пыльцы березы Bet v 1. Результаты кожного алерготестирования с коммерческими экстрактами аэроаллергенов продемонстрировали наличие сенсibilизации к аллергену пыльцы березы у 11,38% городских пациентов с

симптомами ПА, что достоверно выше таковой в районах с высоким уровнем описторхоза 4,9%, $p < 0,05$. Однако, распространенность сенсibilизации к аллергену пыльцы березы во всех изучаемых выборках превалировала по сравнению с распространенностью сенсibilизации к другим пыльцевым аллергенам (рис. 7).



Примечание:

- - Городская выборка
- (gray) - Сельская выборка 1
- (black) - Сельская выборка 2

* КДП – микст клещей домашней пыли *Dermatophagoides pteronyssinus* и *Dermatophagoides farinae*

- $p < 0,05$ - в сравнении с сенсibilизацией к данному аллергену в сельской выборке 1 (двусторонний точный критерий Фишера)

Рис. 7. Сенсibilизация к аэроаллергенам в группах больных предполагаемой пищевой аллергией по результатам кожного прик-тестирования (средний диаметр папулы ≥ 1 мм)

Очевидно, распространенная в популяции жителей г. Томска сенсibilизация к аллергену Bet v 1 пыльцы березы играет ключевое значение в формировании структуры пищевой сенсibilизации. Данный фактор способствует развитию перекрестной сенсibilизации к гомологичным пищевым аллергенам растительного происхождения (фрукты растений семейства Розоцветные, орехи) у детей вне зависимости от места проживания (г. Томск, сельские районы). С другой стороны, вторичный характер развития сенсibilизации к фруктам и орехам (вследствие предшествующей растительной сенсibilизации) обеспечивает сопоставимо меньшую распространенность тяжелых и жизнеугрожающих форм ПА на данные продукты в сравнении с показателями в странах Европы, где регистрируется

преимущественно первичная пищевая сенсibilизация [Fernandez-Rivas M., 2008].

Установлено, что наличие *истинной ПА* к яблоку и арахису ассоциировано с более высокой интенсивностью сенсibilизации по результатам КПТ и оценки уровня специфического IgE. Также обнаружен более высокий уровень специфического IgE к аллергену пыльцы березы у больных ПА на фундук; у больных ПА на морковь показатели среднего диаметра папулы при КПТ были выше (табл. 5).

Корреляционный анализ подтвердил полученные данные: наиболее высокие показатели зависимости получены при анализе ассоциации сенсibilизации по результатам оценки содержания специфического IgE сыворотки крови к аллергену пыльцы березы и аллергенам фундука ($r=0,528$, $p<0,05$), арахиса ($r=0,558$, $p<0,05$), яблока ($r=0,552$, $p<0,05$) и моркови ($r=0,548$, $p<0,05$).

Распространенность сенсibilизации к ведущим пищевым аллергенам, по результатам оценки специфического IgE сыворотки в исследуемой выборке клинического этапа ($n=1289$), сопоставлена с результатами КПТ и наличием клинических проявлений ПА. Оказалось, что в структуре пищевой сенсibilизации преобладают аллергены фундука, арахиса, яблока, в то время как ведущими пищевыми аллергенами при ПА являются яблоко, рыба, яйцо (табл. 6).

Распространенность инвазии *Opisthorchis felinus* у детей в г. Томске и сельских районах Томской области

В ходе клинического этапа исследования проведено изучение распространенности инвазии *Opisthorchis felinus* у детей, проживающих в г. Томске и Томской области. Известно, что стандартом диагностики описторхоза является копроовоскопия, однако, использование данного метода сопровождается высокой частотой ложноотрицательных результатов. Детекция яиц гельминта в дуоденальном содержимом является более чувствительным методом диагностики, но неприемлимым при выполнении эпидемиологического исследования в связи с инвазивностью процедуры. С целью повышения качества выявляемости гельминтоза у обследуемых лиц в исследовании применяли ПЦР-диагностику описторхоза в соответствии с протоколом, разработанным сотрудниками Сибирского государственного медицинского университета и Медицинского центра Лейденского Университета (Нидерланды). Результаты проведенного ранее исследования по валидации данной тест-системы продемонстрировали наиболее высокие показатели диагностической чувствительности и специфичности метода в сравнении с паразитологическими [Огородова Л.М., Петрова И.В., 2009]. В этой связи критериями наличия описторхозной инвазии считали позитивный результат обследования при копроовоскопии и / или ПЦР-диагностике.

Уровень сенсibilизации к аллергену пыльцы березы у детей в зависимости от наличия *истинной пищевой аллергии* к различным пищевым аллергенам по результатам аллeрготестирования и оценки уровня специфического IgE

Группы	Уровень специфического IgE к аллергену пыльцы березы, кЕдА/л		Средний диаметр папулы при кожном прик-тестировании с аллергеном пыльцы березы, мм	
	X±SE	p*	X±SE	p*
Дети, имеющие <i>истинную пищевую аллергию</i> к яблоку	36,87±5,17	0,017	4,19±0,68	<0,001
Дети, не имеющие <i>истинную пищевую аллергию</i>	1,44±0,30		0,24±0,03	
Дети, имеющие <i>истинную пищевую аллергию</i> к томату	35,28±27,49	0,114	2,87±1,74	0,175
Дети, не имеющие <i>истинную пищевую аллергию</i>	1,83±0,23		0,29±0,03	
Дети, имеющие <i>истинную пищевую аллергию</i> к подсолнечнику	17,86±6,98	0,684	5,01±2,20	0,053
Дети, не имеющие <i>истинную пищевую аллергию</i>	1,91±0,33		0,29±0,03	
Дети, имеющие <i>истинную пищевую аллергию</i> к арахису	42,86±16,74	0,024	3,64±1,00	0,019
Дети, не имеющие <i>истинную пищевую аллергию</i>	1,71±0,31		0,28±0,03	
Дети, имеющие <i>истинную пищевую аллергию</i> к фундуку	42,15±18,48	0,019	2,80±1,35	0,292
Дети, не имеющие <i>истинную пищевую аллергию</i>	1,77±0,32		0,29±0,03	
Дети, имеющие <i>истинную пищевую аллергию</i> к моркови	29,59±15,20	0,195	3,55±0,85	<0,001
Дети, не имеющие <i>истинную пищевую аллергию</i>	1,72±0,30		0,28±0,03	
Дети, имеющие <i>истинную пищевую аллергию</i> к пшенице	6,21±4,5	0,657	2,50±1,50	0,390
Дети, не имеющие <i>истинную пищевую аллергию</i>	1,93±0,33		0,30±0,03	
Дети, имеющие <i>истинную пищевую аллергию</i> к дыне	0,25±0,22	0,906	---	---
Дети, не имеющие <i>истинную пищевую аллергию</i>	1,94±0,33		0,30±0,03	

Примечание:

* - достигнутый уровень значимости (критерий Манна-Уитни)

Диагностику фазы инвазии (острый, хронический описторхоз) проводили на основании общепринятых критериев, принимая во внимание особенности клинического статуса (наличие в анамнезе проявлений холангиохолецистита,

интоксикационного, диспепсического синдромов, рецидивирующих кожных высыпаний, желтухи и т.д.). Диагноз хронического описторхоза устанавливали в случае позитивного результата обследования при копроовоскопии и / или ПЦР-диагностике, а также отсутствии характерных для острого описторхоза симптомов в течение 12-16 недель, предшествующих включению в исследование.

Таблица 6

Распространенность пищевой сенсibilизации и клинических симптомов пищевой аллергии к ведущим пищевым аллергенам

Аллерген	Распространенность сенсibilизации (уровень специфического IgE $\geq 0,35$ кЕдА/л), %	Распространенность сенсibilизации (уровень специфического IgE $\geq 0,35$ кЕдА/л и средний диаметр папулы при кожном прик-тестировании ≥ 1 мм), %	Распространенность клинических симптомов пищевой аллергии в сочетании с сенсibilизацией (уровень специфического IgE $\geq 0,35$ кЕдА/л и средний диаметр папулы при кожном прик-тестировании ≥ 1 мм), %
Яблоко	5,6	2,9	1,1
Рыба	1,7	1,1	0,8
Яйцо	3,0	0,6	0,4
Фундук	6,2	1,9	0,2
Арахис	3,7	1,9	0,3

Распространенность инвазии *Opisthorchis felinus* по результатам копроовоскопии и/или ПЦР-диагностики у детей, проживающих в сельских районах с высоким уровнем инвазии, составляет 37,25%, что статистически значимо выше аналогичных показателей в г. Томске и сельских районах с низким уровнем инвазии (16,95% и 20,68% соответственно; $p < 0,01$ при парных сравнениях).

Важной задачей настоящего исследования являлась оценка роли описторхозной инвазии в формировании *истинной ПА* у детей, проживающих в регионе, эндемичном по данному гельминтозу. Установлено, что данный показатель среди детей, страдающих описторхозной инвазией, вдвое ниже, чем в подгруппе детей, не имеющих описторхоза (2,45% и 5,30% соответственно; OR=0,45, 95% CI 0,19-0,99, $p=0,03$).

Учитывая полученные результаты, представляет интерес участие антигенов *Opisthorchis felinus* в модификации иммунной реактивности и механизмах формирования клинических проявлений ПА у больных, имеющих сформированную пищевую сенсibilизацию. С этой целью проведена стратификация пациентов, имеющих пищевую сенсibilизацию (наличие позитивных результатов КПТ (средний диаметр папулы ≥ 1 мм) и/или уровня специфического IgE $\geq 0,35$ кЕдА/л как минимум к одному «приоритетному» продукту питания) по признаку наличия или отсутствия инвазии *Opisthorchis*

felineus. В сформированных таким образом группах изучено количество больных *истинной ПА*. Выполненный статистический анализ продемонстрировал, что вероятность развития *истинной ПА* у детей, имеющих пищевую сенсibilизацию, достоверно ниже на фоне хронической описторхозной инвазии, чем у неинвазированных лиц (12,90% и 27,42% соответственно; OR=0,39, 95% CI 0,16-0,93, p=0,02).

Проведена оценка среднего диаметра папулы на гистамин, используемый при проведении КПТ обследуемым пациентам. Установлен более низкий показатель у пациентов с *истинной ПА*, страдающих хроническим описторхозом, чем у больных без паразитоза: $2,5 \pm 0,29$ мм против $4,55 \pm 0,20$ мм (p=0,002).

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о протективной роли хронической инвазии *Opisthorchis felineus* в отношении развития клинических проявлений ПА у пациентов, имеющих пищевую сенсibilизацию по данным КПТ и/или оценки содержания специфического IgE сыворотки.

2. Результаты экспериментального исследования

На первом этапе одномоментного экспериментального исследования «случай-контроль» изучали иммуногенность *Opisthorchis felineus*. С этой целью проведен анализ пролиферативной активности лимфоцитов периферической крови в краткосрочных культурах клеток больных ПА, хроническим описторхозом и сочетанной патологией, стимулированных неспецифическим митогеном фитогемагглютинином (ФГА) и лизатом зрелых форм описторхисов.

Полученные результаты свидетельствуют о высоком уровне спонтанной бласттрансформации в клетках больных ПА ($11,50 \pm 3,54$) по сравнению с таковым у больных описторхозом ($4,75 \pm 1,71$, p=0,044). Следует отметить, что уровень спонтанной бласттрансформации у больных БА на фоне описторхоза также выше ($8,50 \pm 2,65$), чем у больных описторхозом, но различия не были статистически значимыми.

При использовании антигенной стимуляции ФГА, а также *Opisthorchis felineus* различий в уровне бласттрансформации между исследованными группами больных не выявлено. Однако, уровень пролиферации у больных описторхозом в ответ на стимуляцию *Opisthorchis felineus* выше по сравнению со спонтанным ($28,06 \pm 5,85$ и $4,75 \pm 1,71$ соответственно, p=0,002). Аналогичная тенденция установлена при исследовании пролиферативной активности мононуклеаров, полученных от больных ПА на фоне описторхоза ($31,56 \pm 2,11$ и $8,50 \pm 2,65$, p=0,004).

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о выраженной способности *Opisthorchis felineus* к стимуляции иммунного ответа, а также способности описторхозных антигенов модифицировать иммунный ответ при аллергии. Предполагается, что данный механизм ассоциирован с активацией супрессорных в отношении аллергического воспаления звеньев иммунитета при описторхозной инвазии.

В рамках настоящего исследования изучено содержание цитокинов IL-4, IL-5, IL-10 и TGF- β в культуральной среде после культивирования клеток больных ПА, больных хроническим описторхозом, пациентов с обоими заболеваниями и здоровых детей при помощи метода ELISA.

Согласно результатам экспериментального исследования, наиболее выраженные колебания на фоне стимуляции антигенами зарегистрированы для IL-4, при этом максимальный уровень этого цитокина при любом варианте стимуляции бласттрансформации отмечен в культурах клеток больных ПА (табл. 7). При описторхозе содержание IL-4 приближается к показателям в контрольной группе, не зависимо от варианта стимуляции. Более того, содержание IL-4 в культуральной жидкости пациентов, страдающих ПА в сочетании с описторхозом, статистически значимо ниже, чем у больных ПА (при спонтанной бласттрансформации и после стимуляции ФГА).

Таблица 7

Уровень IL-4 в культуральной жидкости (пг/мл, X \pm SE)

Вариант стимуляции	Группы				p*
	Пищевая аллергия	Описторхоз	Пищевая аллергия и описторхоз	Контроль	
Спонтанная бласттрансформация	6,01 \pm 1,89	3,52 \pm 1,07	4,04 \pm 1,76	3,05 \pm 1,31	0,039
Стимуляция фитогемагглютинином	7,1 \pm 2,12	4,01 \pm 2,08	5,30 \pm 1,72	4,94 \pm 1,92	0,040
Стимуляция <i>Opisthorchis felinus</i>	4,89 \pm 1,74	3,71 \pm 1,07	4,22 \pm 0,80	2,06 \pm 0,98	0,064
p*	0,041	0,634	0,117	0,092	---

Примечание:

* - достигнутый уровень значимости при сравнении между разными группами и между разными вариантами антигенной стимуляции соответственно (критерий Крускала-Уоллиса)

Напротив, содержание IL-5 в культуральной жидкости статистически не различалось во всех обследованных группах при любом варианте индукции пролиферации мононуклеаров (табл. 8).

Установлено выраженное увеличение содержания IL-10 в культуральной среде мононуклеаров, полученных от больных хроническим описторхозом, после стимуляции антигеном *Opisthorchis felinus* (табл. 9).

При этом содержание IL-10 в культуральной жидкости больных ПА, протекающей на фоне хронического описторхоза достоверно выше, чем у больных изолированной ПА при спонтанной бласттрансформации. По всей видимости, антигены *Opisthorchis felinus* являются наиболее значимым индуктором продукции IL-10, особенно для мононуклеаров больных хроническим описторхозом.

Таблица 8

Уровень IL-5 в культуральной жидкости (пг/мл, X±SE)

Вариант стимуляции	Группы				p*
	Пищевая аллергия	Описторхоз	Пищевая аллергия и описторхоз	Контроль	
Спонтанная бласттрансформация	6,31±1,89	4,15±1,96	5,01±1,93	3,55±1,97	0,794
Стимуляция фитогемагглютинином	7,87±2,06	6,16±1,88	6,28±1,84	5,15±1,99	0,614
Стимуляция <i>Opisthorchis felinus</i>	8,22±2,94	6,85±2,01	8,26±2,04	5,02±2,01	0,085
p*	0,234	0,650	0,078	0,136	---

Примечание:

* - достигнутый уровень значимости при сравнении между разными группами и между разными вариантами антигенной стимуляции соответственно (критерий Крускала-Уоллиса)

Таблица 9

Уровень IL-10 в культуральной жидкости (пг/мл, X±SE)

Вариант стимуляции	Группы				p*
	Пищевая аллергия	Описторхоз	Пищевая аллергия и описторхоз	Контроль	
Спонтанная бласттрансформация	3,21±1,64	6,94±1,19	8,91±2,02	2,38±0,87	0,030
Стимуляция фитогемагглютинином	7,22±2,13	10,10±3,14	7,58±2,78	4,85±1,01	0,056
Стимуляция <i>Opisthorchis felinus</i>	5,14±1,98	12,35±3,07	13,01±2,01	2,95±1,02	0,022
p*	0,067	0,012	0,054	0,103	---

Примечание:

* - достигнутый уровень значимости при сравнении между разными группами и между разными вариантами антигенной стимуляции соответственно (критерий Крускала-Уоллиса)

Установлено, что уровень TGF-β в культуральной жидкости минимален у пациентов, страдающих ПА, по сравнению с таковым у больных хроническим описторхозом и ПА в сочетании с описторхозом; статистически значимыми оказались различия при анализе спонтанной бласттрансформации, а также при бласттрансформации при стимуляции *Opisthorchis felinus* и ФГА (табл. 10). Таким образом, проведенное исследование позволило установить, что модификация иммунного ответа при ПА, протекающей на фоне хронического описторхоза, достигается посредством супрессии Т-хелпер 2 - зависимых (Th2) механизмов аллергического воспаления антигенами *Opisthorchis felinus*. Содержание IL-10 и TGF-β статистически значимо выше у больных, страдающих ПА в сочетании с хроническим описторхозом в сравнении с аналогичными показателями у детей с изолированной ПА. Более того, при сопутствующей хронической описторхозной инвазии утрачивается

гиперпродукция IL-4, характерная для пациентов ПА, и содержание данного провоспалительного цитокина приближается к контрольным значениям.

Таблица 10

Уровень TGF- β в культуральной жидкости (пг/мл, X \pm SE)

Вариант стимуляции	Группа больных				p*
	Пищевая аллергия	Описторхоз	Пищевая аллергия и описторхоз	Контроль	
Спонтанная бласттрансформация	13,01 \pm 3,46	20,45 \pm 3,37	26,16 \pm 5,44	12,42 \pm 5,74	0,038
Стимуляция фитогемагглютинином	18,12 \pm 3,27	27,22 \pm 5,31	30,36 \pm 6,43	16,88 \pm 5,69	0,026
Стимуляция <i>Opisthorchis felineus</i>	15,97 \pm 2,71	25,24 \pm 5,53	29,01 \pm 7,01	14,60 \pm 4,67	0,039
p*	0,439	0,544	0,067	0,106	---

Примечание:

* - достигнутый уровень значимости при сравнении между разными группами и между разными вариантами антигенной стимуляции соответственно (критерий Крускаля-Уоллиса)

ВЫВОДЫ

1. Распространенность нежелательных реакций, ассоциированных с употреблением продуктов питания, и их структура не соответствуют распространенности и структуре пищевой аллергии у детей в возрасте 7-10 лет: среди основных продуктов, вызывающих нежелательные реакции, преобладают шоколад, молоко, апельсин; ведущими пищевыми аллергенами являются рыба, яблоко, яйцо, морковь, фундук, арахис. Распространенность пищевой аллергии у детей выше в г. Томске и сельских районах с низким уровнем описторхозной инвазии, чем в сельских населенных пунктах с высокой распространенностью описторхоза (1,4%, 1,5% и 0,8% соответственно).
2. В структуре сенсibilизации у детей по результатам оценки содержания специфического IgE преобладает сенсibilизация к аллергенам фундука, яблока, молока и арахиса. Ведущими причиннозначимыми аллергенами при пищевой аллергии у детей, проживающих в г. Томске являются яблоко, рыба и арахис, в сельских районах с низким уровнем описторхоза – рыба, яйцо, морковь и коровье молоко, в сельских районах с высоким уровнем описторхоза – фундук, яйцо, дыня. Специфическая сенсibilизация к пыльце березы достоверно коррелирует с уровнем специфического IgE к аллергенам фундука, арахиса, яблока и моркови; данные результаты обосновывают механизм перекрестной реактивности при формировании структуры пищевой сенсibilизации и пищевой аллергии у детей в Томской области.
3. Среди клинических проявлений пищевой аллергии у детей ведущее значение имеют эритематозные и уртикарные высыпания,

сопровождающиеся зудом, и оральный аллергический синдром. Реже встречаются симптомы поражения дыхательных путей – заложенность носа, насморк, одышка и гастроинтестинального тракта – тошнота, боли в животе, диарея. Клинические проявления болезни не различаются в зависимости от региона проживания.

4. Факторами риска пищевой аллергии у детей являются наличие аллергической патологии у отца, искусственное вскармливание, проживание в течение первых двух лет развития ребенка в городских условиях. Протективными факторами в отношении пищевой аллергии являются присутствие домашних животных в доме в раннем возрасте ребенка, в том числе – кошки, наличие старших детей в семье.
5. Распространенность инвазии *Opisthorchis felinus* по результатам копроовоскопии и ПЦР-диагностики у детей составляет 17,0% в г. Томске; в сельских районах Томской области данный показатель варьирует от 20,7% до 37,3%.
6. Вероятность развития пищевой аллергии у детей, имеющих пищевую сенсibilизацию, достоверно ниже на фоне хронической описторхозной инвазии, чем у неинвазированных лиц. Модификация иммунного ответа при пищевой аллергии, протекающей на фоне хронического описторхоза, достигается посредством повышения продукции супрессорных цитокинов IL-10 и TGF- β , а также снижения гиперпродукции IL-4, характерной для аллергического воспаления.
7. Для диагностики пищевой аллергии у детей целесообразно использовать следующие критерии: наличие симптомов в течение двух часов после употребления продуктов питания, средний диаметр папулы при проведении кожного алерготестирования ≥ 1 мм, и/или уровень специфического IgE $\geq 0,35$ кЕдА/л.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В случае возникновения симптомов непереносимости продуктов питания у детей следует учитывать, что ведущими пищевыми аллергенами в Томской области являются рыба, яблоко, яйцо, морковь, арахис, фундук. Для верификации диагноза пищевой аллергии рекомендуется использовать следующие критерии: наличие клинических симптомов, возникающих в течение двух часов после употребления продукта питания; позитивные результаты кожных прик-тестов к данному пищевому аллергену (средний диаметр папулы ≥ 1 мм) и/или повышение содержания специфического IgE $\geq 0,35$ кЕдА/л.
2. В регионах, эндемичных по описторхозу, при оценке положительных результатов кожных прик-тестов с пищевыми аллергенами рекомендуется учитывать средний диаметр папулы ≥ 1 мм, т.к. данный критерий характеризуется наиболее высокой согласованностью с результатами измерения специфического IgE сыворотки крови.

3. Ввиду того, что многие продукты питания являются поликомпонентными, рекомендуется внимательно изучать их состав, указанный на упаковке. При наличии пищевой аллергии к орехам (арахис, фундук) обоснована элиминационная диета с исключением продуктов, содержащих компоненты орехов (шоколад, кондитерские изделия).
4. Детям, имеющим сенсibilизацию к аллергену Bet v 1 пыльцы березы, рекомендуется проводить комплекс диагностических мероприятий в целях исключения пищевой аллергии к яблоку, фундуку, арахису, моркови.

ПЕРЕЧЕНЬ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Евдокимова, Т.А. Причины неконтролируемого течения бронхиальной астмы, сочетанной с описторхозом, у детей [Текст] / Т.А. Евдокимова, О.С. Федорова // Тезисы докладов XII Российского национального конгресса «Человек и лекарство», Москва. - 2005. - С. 373-374.
2. **Изучение распространенности аллергической патологии и описторхозной инвазии и их взаимосвязи у населения Томской области [Текст] / Л.М. Огородова, М.Б. Фрейдin, А.Э. Сазонов, О.С. Федорова и др. // Бюллетень сибирской медицины. – 2006. – Т. 5, № 4. - С. 48-51.**
3. **A pilot screening of prevalence of atopic states and opisthorchosis and their relationship in people of Tomsk Oblast [Текст] / L.M. Ogorodova, M.B. Freidin, A.E. Sazonov, O.S. Fedorova et al. // Parasitology Research. – 2007. - Vol. 101, I. 4. – P. 1165-1168.**
4. Основы превентивной педиатрии [Текст] : учебное пособие / Т.А. Нагаева, Л.М. Огородова, Е.Б. Кравец, А.А. Ильиных, Н.И. Басарева, О.С. Федорова и др. – Томск : Печатная мануфактура, 2007 г. - 272 с.
5. Распространенность описторхозной инвазии и атопической патологии в Томской области [Текст] / О.С. Федорова, М.С. Санжаровская, Н.Ю. Лебедева и др. // Тезисы докладов XIV Российского национального конгресса «Человек и лекарство» / Москва, 2007. - С. 593.
6. Эпидемиологическое изучение распространенности аллергической патологии и описторхозной инвазии [Текст] / О.С. Федорова, И.Э. Гербек, Н.Ю. Лебедева и др. // Сборник научных трудов по итогам межрегиональной научно-практической конференции молодых ученых-педиатров «Здоровье детей – наше будущее», Томск. – 2007. - С. 106-109.
7. **Характеристика эпидемиологических и молекулярных взаимоотношений аллергических и гельминтных болезней в эндемическом очаге описторхоза [Текст] / Л.М. Огородова, О.С. Федорова, М.Б. Фрейдin и др. // Бюллетень сибирской медицины. – 2008. – Т. 7, № 4. С. 37-43.**
8. **Гельминты и атопия [Текст] / О.С. Федорова, Н.Ю. Лебедева, Е.С. Куликов и др. // Терапевтический архив. – 2008. - № 11. - С. 47-49.**
9. Федорова, О.С. Изучение аспектов организации питания и медицинской помощи детям, страдающим пищевой аллергией, в школах г. Томска

- [Текст] / О.С. Федорова, О.В. Солодовникова, Д.С. Гонсорунова // Бюллетень сибирской медицины. – 2008. - Приложение № 2. - С. 189-191.
10. **Пищевая аллергия у детей: аспекты эпидемиологии и естественного течения [Текст] / О.С. Федорова, Л.М. Огородова, О.В. Солодовникова и др. // Педиатрия. – 2009. - Т. 87., № 2, - С. 120-125.**
 11. **Федорова, О.С. Феномен перекрестной реактивности при пищевой аллергии, результаты современных исследований [Текст] / О.С. Федорова, Л.М. Огородова // Российский аллергологический журнал. – 2009. - № 6. - С. 5-11.**
 12. Характеристика сенсibilизации при атопическом дерматите у школьников, проживающих в Томской области [Текст] / Д.С. Гонсорунова, Е.М. Камалтынова, Е.Г. Белоногова, О.С. Федорова и др. // Сборник материалов XIII Конгресса педиатров России «Фармакотерапия и диетология в педиатрии» / Союз педиатров России. – Томск, 2009. - С. 25.
 13. Изучение распространенности пищевой аллергии у школьников г. Томска [Текст] / О.С. Федорова, О.В. Солодовникова, Н.В. Косова и др. // Сборник материалов XIII Конгресса педиатров России «Фармакотерапия и диетология в педиатрии» / Союз педиатров России. – Томск, 2009. - С. 165.
 14. Организация питания и медицинской помощи детям, страдающим пищевой аллергией, в школах г. Томска [Текст] / О.В. Солодовникова, Д.С. Гонсорунова, Н.В. Косова, О.С. Федорова и др. // Сборник научных трудов по итогам межрегиональной научно-практической конференции молодых ученых-педиатров «Здоровье детей – наше будущее», Томск. – 2009. - С. 105-107.
 15. Солодовникова, О.В. Изучение организации питания и медицинской помощи детям, страдающим пищевой аллергией, в школах г. Томска [Текст] / О.В. Солодовникова, О.С. Федорова, Д.С. Гонсорунова // Сборник материалов XIII Конгресса педиатров России «Фармакотерапия и диетология в педиатрии» / Союз педиатров России. – Томск, 2009. - С. 148.
 16. **The EuroPrevall-INCO surveys on the prevalence of food allergies in children from China, India and Russia: the study methodology / G.W. Wong, P.A. Mahesh, L. Ogorodova, T.F. Leung, O.S. Fedorova et al. [Текст] // Allergy. – 2010. - Vol. 65, I. 3. - P. 385 - 390.**
 17. **ДНК-диагностика микст-инвазий *Opisthorchis felinus* и *Metorchis bilis* с помощью метода ПЦР / И.И. Брусенцов, А.В. Катохин, З.В. Сахаровская, А.Э. Сазонов, Л.М. Огородова, О.С. Федорова и др. [Текст] // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. – 2010. – №2. – С. 10-13.**
 18. **Влияние инвазии *Opisthorchis felinus* на иммунный ответ при бронхиальной астме [Текст] / Л.М. Огородова, М.Б. Фрейдин, А.Э. Сазонов, О.С. Федорова и др. // Бюллетень сибирской медицины. – 2010. – Т. 9, №3. - С. 85-90.**

19. Федорова, О.С. Распространенность пищевой аллергии у детей в мировом очаге описторхоза [Текст] / О.С. Федорова // Бюллетень сибирской медицины. – 2010. – Т 9, №5. – С. 102-107.
20. Огородова, Л.М. Новые данные о согласованности кожного аллерготестирования к пищевым аллергенам с уровнем специфического иммуноглобулина Е и симптомами пищевой аллергии у детей в эндемичных по описторхозу очагах [Текст] / Л.М. Огородова, О.С. Федорова, И.А. Деев // Бюллетень сибирской медицины. – 2010. – Т 9, №5. - С. 72-76.
21. Эпидемиологические и клинические особенности атопического дерматита у детей, проживающих в регионе, эндемичном по описторхозу [Текст] / Л.М. Огородова, Е.М. Камалтынова, И.А. Деев, Е.Г. Белоногова, О.С. Федорова и др. // Вопросы современной педиатрии. – 2010. – Т. 9, №3. - С. 50-53.
22. Косова, Н.В. Распространенность пищевой сенсбилизации у школьников г. Томска и сельских районов Томской области по данным исследования «EuroPrevall» [Текст] / Н.В. Косова, О.С. Федорова // Сборник материалов XIV Конгресса педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии» / Союз педиатров России. – Москва, 2010. - С. 431.

Условные сокращения

АР – аллергический ринит
 БА – бронхиальная астма
 ДНК - дезоксирибонуклеиновая кислота
 КК - коэффициент каппа
 КДП – микст клещей домашней пыли *Dermatophagoides pteronyssinus* и *Dermatophagoides farinae*
 КПТ - кожные прик-тесты
 ПА – пищевая аллергия
 ПЦР - полимеразная цепная реакция
 РБТЛ - реакция бласттрансформации лимфоцитов
 ФГА - фитогемагглютинин
 Bet v1 – аллерген пыльцы березы
 CI - confidence interval
 EAACI – European Academy of Allergy and Clinical Immunology
 ELISA - Enzyme Linked-Immuno-Sorbent Assay
 EuroPrevall - «The Prevalence, Cost and Basis of Food Allergy Across Europe»
 IgE – иммуноглобулин класса Е
 IL – интерлейкин
 ImmunoCAP – иммунофлюоресцентный анализ содержания IgE
 INCO – страны международного партнерства
 OR - odds ratio
 TGF-beta – трансформирующий фактор роста - β
 Th - Т-хелпер

Подписано в печать 20 октября 2010 г.
Усл. печ. листов 2,5 Печать на ризографе
Отпечатано в лаборатории оперативной полиграфии СибГМУ
634050, г. Томск, Московский тр., 2, тел. 53-04-08
Заказ № 280 Тираж 100 экземпляров