

На правах рукописи

ФЕДОТОВА МАРИНА МИХАЙЛОВНА

**РОЛЬ ИНВАЗИИ *OPISTHORCHIS FELINEUS* В РАЗВИТИИ ПИЩЕВОЙ
СЕНСИБИЛИЗАЦИИ У ДЕТЕЙ**

14.01.08 – педиатрия

14.03.03 – патологическая физиология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

ТОМСК – 2014 г.

Работа выполнена в Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор,
член-корреспондент РАМН
заслуженный деятель науки

Огородова Людмила Михайловна

доктор медицинских наук

Федорова Ольга Сергеевна

Официальные оппоненты:

профессор кафедры педиатрии факультета
повышения квалификации и
профессиональной переподготовки врачей
ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный
медицинский университет» Минздрава России,
доктор медицинских наук

Зеленская Вера Викторовна

заместитель директора по научной работе НИИ
педиатрии ФГБУ «Научный центр здоровья
детей» РАМН,
доктор медицинских наук, профессор

Смирнов Иван Евгеньевич

Ведущая организация: Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Санкт-Петербург)

Защита состоится 24 сентября 2014 г. в 10⁰⁰ часов на заседании диссертационного совета Д 208.096.02 при Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 634050, г. Томск, Московский тракт, 2.

С диссертацией можно ознакомиться в научно-медицинской библиотеке ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России и на сайте www.ssmu.ru.

Автореферат разослан 2 июля 2014 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

Агеева Т.С.

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования. Формирование пищевой сенсibilизации является одной из наиболее актуальных проблем практической педиатрии [Балаболкин И.И., 2011; Sicherer, S.H. 2014; Burks A.W., 2012]. Сенсibilизация к пищевым аллергенам на первом году жизни ребенка является инициирующим звеном «атопического марша» с последующим развитием atopического дерматита (АД), бронхиальной астмы (БА), аллергического ринита (АР) [Баранов А.А., 2006; Zheng T., 2011]. Аллергическая гиперчувствительность к пищевым продуктам нередко является причиной системных аллергических реакций, жизнеугрожающих состояний, а также является фактором риска тяжелого и неконтролируемого течения БА в старшем возрасте [Roberts G., 2003; Liu A.H. 2010].

Распространенность аллергических реакций к продуктам питания у детей в различных регионах мира составляет от 2 до 6% [Berin M.C., Sampson H.A. 2013; Nwaru V.I., 2013; Sicherer S.H., 2014]. По данным отечественных исследований пищевая аллергия (ПА) регистрируется у 10% детей, причем от 60 до 94% случаев данной патологии манифестирует в возрасте до одного года [Лусс Л.В., 2007; Ногаллер А.М., 2008]. Согласно результатам эпидемиологического «Исследования распространенности, социально-экономического значения и основ пищевой аллергии в Европе» (грант VI рамочной программы Евросоюза № FP6-2006-ТТС-TU-5 Proposal 045879), распространенность ПА в российской популяции детей в возрасте 7-10 лет составляет 1,2%; в структуре ведущих пищевых аллергенов преобладают рыба, яблоко, яйцо, морковь, фундук, арахис [Огородова Л.М., Федорова О.С., 2010].

В соответствии с современными достижениями в области молекулярной алергологии, установлено два класса пищевых аллергенов, имеющих различные механизмы развития сенсibilизации [Nowak-Wegrzyn A., 2007; Sicherer S.H., 2014]. Аллергены I класса представляют собой белки, IgE-связывающие эпитопы которых устойчивы к температурному воздействию и ферментному гидролизу. К данному классу относятся белки коровьего молока, куриного яйца, парвальбумин рыбы, белки растительного происхождения семейств купинов, проламинов. Сенсibilизация к аллергенам класса I развивается непосредственно в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ), преимущественно, в раннем детском возрасте вследствие генетически обусловленного нарушения оральной толерантности [Nowak-Wegrzyn A., 2007; Han Y., 2013]. Ключевым фактором является повышение проницаемости эпителиального барьера в сочетании с дефицитом секреторного IgA [Böttcher M.F., 2002; Turner J. R., 2009; Kukkonen K., 2010]. Пищевые аллергены взаимодействуют с дендритными клетками с последующей презентацией антигена в ассоциации с молекулами II класса главного комплекса гистосовместимости. Данный комплекс, при взаимодействии с наивными Т-клетками, приводит к дифференцировке последних в Т-хелперы (Th) 2 типа, секреции интерлейкинов (IL) 4 и 13 с последующей индукцией синтеза специфического иммуноглобулина (Ig) E [Eigenmann P.A., 2009].

Аллергены класса II представлены термолабильными белками, IgE-связывающие эпитопы которых легко разрушаются при нагревании и воздействии ферментов. К аллергенам данной группы относятся пищевые белки растительного

происхождения: белки защиты (pathogenesis-related proteins, семейство PR-белков), профилины и др., имеющие молекулярное сходство с аллергенами пыльцы растений. Сенсibilизация к аллергенам класса II формируется по механизму перекрестной реактивности с пыльцевыми аллергенами у детей старшего возраста и взрослых [Ferreira F., 2004; Nowak-Wegrzyn A., 2007; Sicherer S.H., 2014]. Наиболее значимыми являются белки группы PR-10, которые по своей аминокислотной последовательности и пространственной структуре являются гомологами аллергена березы Bet v1 [Hauser M., 2010, Ferreira F., 2004].

Получены убедительные данные о том, что риск развития сенсibilизации зависит не только от генетической предрасположенности, но и от многочисленных внешнесредовых факторов [Figueiredo C.A., 2013; von Mutius E., 2002]. Согласно основным положениям «гигиенической гипотезы», микробное и антигенное окружение в онтогенезе человека, а также направленность иммунного ответа, формируются под влиянием комплекса социально-экономических, экологических, диетических факторов [Strachan D.P., 1989, Yazdanbakhsh M., 2002, Fallon P.G., 2007]. По данным ряда эпидемиологических и экспериментальных исследований, глистные инвазии, наряду с вирусными и бактериальными инфекциями, принимают участие в регуляции воспаления при аллергической патологии, что, вероятно, является результатом сформировавшегося механизма защиты гельминта от иммунной системы хозяина [Lynch N., 1999; Infante-Rivard C., 2001; Smits, H.H., 2010]. Указанные эффекты установлены, прежде всего, для гельминтов класса трематод – возбудителей шистосомоза, описторхоза.

Так, в предшествующих исследованиях показано, что при БА, протекающей на фоне хронической описторхозной инвазии, отмечается меньшая степень гиперреактивности дыхательных путей в сравнении с неинвазированными детьми, страдающими астмой [Евдокимова Т.А., 2005]. Также, установлено, что хроническая инвазия *Opisthorchis felineus* сопряжена с инициацией супрессии IL-4-зависимых механизмов воспаления за счет изменения цитокинового профиля: увеличения продукции IL-10, трансформирующего ростового фактора β (TGF- β) [Огородова Л.М., 2010, Львова М.Н., 2013]. При аллергических заболеваниях, сочетанных с описторхозом, отмечен более высокий уровень Т-регуляторных клеток с фенотипом CD4+CD25^{high}, чем при изолированной аллергопатологии. После дегельминтизации описторхоза наблюдается динамическое снижение содержания указанной субпопуляции регуляторных клеток [Огородова Л.М., Елисеева О.В., 2010].

Результаты одномоментного эпидемиологического исследования, проведенного в популяции детей эндемичного по описторхозной инвазии региона (Томская область, Западная Сибирь), показали ассоциацию распространенности ПА и хронического описторхоза. Так, наиболее низкие показатели ПА регистрируются в сельских районах с высоким уровнем описторхоза, наиболее высокие – в городских и сельских районах с низким уровнем инвазии [Федорова О.С., 2010].

Таким образом, ряд проведенных исследований демонстрирует влияние хронической инвазии *Opisthorchis felineus* на развитие аллергических заболеваний, в частности ПА, за счет активации супрессорных механизмов. При этом, механизмы формирования сенсibilизации к пищевым аллергенам на фоне паразитоза остаются малоизученными. В этой связи, представляет научный интерес ис-

следование влияния хронической описторхозной инвазии на формирование сенсibilизации к различным классам пищевых аллергенов. Полученные в ходе исследования данные послужат основой для разработки рекомендаций по диагностике пищевой сенсibilизации в эндемичных по гельминтным инвазиям регионах, а также представят теоретическую базу для разработки ранних превентивных мероприятий в отношении аллергических болезней у детей.

Степень разработанности. Результаты ряда проведенных экспериментальных исследований свидетельствуют о супрессивном влиянии хронической описторхозной инвазии на развитие и течение аллергических заболеваний за счет активации Т-регуляторных клеток и подавления синтеза провоспалительных цитокинов. В рамках эпидемиологического исследования установлено, что распространенность ПА у детей Томской области ассоциирована с распространенностью инвазии *Opisthorchis felinus*. Представляет актуальность раскрытие патогенетических закономерностей формирования сенсibilизации к пищевым аллергенам на фоне хронической инвазии *Opisthorchis felinus* различной интенсивности.

Цель исследования: установить закономерности развития сенсibilизации к пищевым аллергенам и особенности клинического течения пищевой аллергии в зависимости от наличия и интенсивности хронической инвазии *Opisthorchis felinus* для оптимизации диагностики пищевой сенсibilизации у детей.

Задачи:

1. С использованием количественного метода – полимеразной цепной реакции в режиме реального времени – оценить интенсивность и распространенность хронической инвазии *Opisthorchis felinus* у детей в г. Томске и сельских районах Томской области.
2. По результатам кожного алерготестирования, оценки содержания общего IgE и специфического IgE сыворотки крови изучить особенности формирования пищевой сенсibilизации в зависимости от наличия и интенсивности хронической инвазии *Opisthorchis felinus*.
3. На основании компонентной алергодиагностики (оценки содержания специфического IgE сыворотки крови к пищевым аллергенам классов I и II) изучить структуру пищевой сенсibilизации и связанные с ней особенности клинического течения пищевой аллергии у детей в зависимости от наличия хронической инвазии *Opisthorchis felinus*.
4. Предложить мероприятия по оптимизации диагностики пищевой аллергии на основании анализа структуры и закономерностей развития сенсibilизации у детей, проживающих в эндемичном по инвазии *Opisthorchis felinus* регионе.

Научная новизна. Использование количественного метода полимеразной цепной реакции в режиме реального времени позволило впервые получить данные об интенсивности инвазии *Opisthorchis felinus* в эндемичном регионе. Показано, что инвазия высокой интенсивности преобладает у жителей сельских районов, а инвазия низкой интенсивности – у детей, проживающих в городе.

Впервые установлено, что наличие хронической описторхозной инвазии ассоциировано со снижением вероятности развития пищевой сенсibilизации по результатам кожного алерготестирования и оценки уровня специфического IgE.

Высокая интенсивность хронической описторхозной инвазии сопряжена с наименьшим риском развития пищевой сенсibilизации по результатам кожного аллeрготестирования и оценки уровня специфического IgE.

Впервые показано, что повышение общего IgE на фоне хронической инвазии *Opisthorchis felineus* ассоциировано с высокой интенсивностью инвазии у детей, имеющих пищевую сенсibilизацию.

Получены новые данные о более частом формировании пищевой толерантности к куриному яйцу у детей в возрасте 7 – 10 лет на фоне хронического описторхоза в сравнении с детьми, не имеющими инвазии.

Впервые по результатам компонентной аллeргодиагностики установлены различия в структуре сенсibilизации у детей в зависимости от наличия хронической описторхозной инвазии: показано, что у больных паразитозом реже формируется сенсibilизация к пищевым аллeргенам класса II в сравнении с неинвазированными детьми.

С использованием молекулярного аллeргологического анализа установлено, что диагностическим маркером высокого риска анафилаксии у детей, не имеющих хронического описторхоза, является сенсibilизация к аллeргенам: Сур с1 (рыба), Gal d2 (куриное яйцо), Ara h1(арахис), Cor a8, Cor a11 (фундук), Pru p3 (персик); у больных хроническим описторхозом – сенсibilизация к парвальбумину рыбы Сур с1.

Теоретическая и практическая значимость работы. В ходе исследования, выполненного с использованием молекулярного аллeргологического анализа и метода количественной ПЦР-диагностики, получены важные данные о влиянии описторхозной инвазии на формирование пищевой сенсibilизации у детей. В этой связи, при планировании эпидемиологических исследований в регионах, эндемичных по инвазии *Opisthorchis felineus*, следует учитывать низкую распространенность пищевой сенсibilизации и ее ассоциацию с интенсивностью гельминтной инвазии. Для оценки прогноза клинического течения ПА у детей в регионах, эндемичных по описторхозной инвазии, следует использовать компонентную аллeргодиагностику (ImmunoCAP, Phadia). По результатам компонентной аллeргодиагностики наличие сенсibilизации к аллeргенам класса I (Сур с1– рыба, Gal d2 – куриное яйцо, Ara h1 – арахис, Cor a8, Cor a11 – фундук, Pru p3 – персик) может быть использовано как маркер риска развития жизнеугрожающих состояний у детей, не имеющих описторхоза. Для больных хроническим описторхозом маркером тяжелых анафилактических реакций является аллeрген Сур с1 – рыба.

Полученные результаты применяются в работе Областного детского центра клинической иммунологии и аллeргологии (ОГБУЗ «Областная детская больница», г. Томск), детского отделения клиник ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России. Материалы диссертационного исследования используются в ходе учебного процесса на кафедре факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета, на кафедре общей врачебной практики и поликлинической терапии ФПК и ППС и на кафедре патофизиологии в разделе «Иммунопатологические реакции. Аллергия» ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России.

Методология и методы исследования. В соответствии целью и задачами в исследовании предусмотрены три этапа работы.

Этап 1. Исследование распространенности инвазии *Opisthorchis felineus* различной интенсивности. Выполнено одномоментное эпидемиологическое исследование в выборке детей в возрасте 7 – 10 лет, проживающих в г. Томске и Томской области. Использовали следующие методы:

- эпидемиологические;
- клиничко-anamнестические: интервьюирование родителей/опекунов с использованием «Клинического вопросника ПА у детей», клиническое обследование, заполнение индивидуальной регистрационной карты;
- паразитологические: копроовоскопия;
- молекулярно-генетические методы – диагностика инвазии *Opisthorchis felineus* методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени (Медицинский центр Лейденского Университета, Нидерланды).

Этап 2: Исследование влияния *Opisthorchis felineus* на формирование пищевой сенсibilизации у детей. Выполнено одномоментное исследование «случай-контроль» в рамках эпидемиологического исследования. Использовали следующие методы:

- аллергологические: кожное прик-тестирование (КПТ) с пищевыми аллергенами и аэроаллергенами (ALK-Abelló, Испания);
- иммунологические: оценка уровня общего IgE сыворотки крови; оценка уровня специфического IgE сыворотки крови к пищевым и аэроаллергенам (ImmunoCAP, Phadia, Швеция);

Этап 3: Исследование пищевой сенсibilизации с использованием компонентной аллергодиагностики. Выполнено одномоментное исследование «случай-контроль» в рамках эпидемиологического исследования. Использовали оценку содержания специфического IgE сыворотки крови к пищевым аллергенам класса I и II (ImmunoCAP ISAC, Phadia, Швеция).

Положения, выносимые на защиту:

1. Патогенетическими особенностями пищевой сенсibilизации на фоне хронической инвазии *Opisthorchis felineus* является подавление продукции специфического IgE и повышение синтеза общего IgE. Высокая интенсивность хронической описторхозной инвазии ассоциирована с наименьшим риском развития пищевой сенсibilизации по результатам оценки специфического IgE в сыворотке крови и результатам кожного аллерготестирования. Уровень общего IgE зависит от интенсивности описторхозной инвазии у детей, имеющих пищевую сенсibilизацию по результатам оценки специфического IgE в сыворотке крови.
2. Риск развития пищевой сенсibilизации к белкам класса II (семейство PR-10), установленной методом компонентной аллергодиагностики, снижен у детей, страдающих хроническим описторхозом. Данная закономерность подтверждается также для больных хроническим описторхозом, сенсibilизированных к Bet v1.

Степень достоверности и апробация результатов. Высокая степень достоверности полученных результатов подтверждается выполнением работы в соответствии с протоколом международного многоцентрового «Исследования распространенности, социально-экономического значения и основ пищевой аллергии в Европе» (грант VI рамочной программы Евросоюза), достаточным объемом выборок для клинико-эпидемиологических исследований, использованием современных и высокотехнологичных методов диагностики, а также адекватных и современных методов анализа и статистической обработки результатов.

Материалы исследования доложены и обсуждены на международном Конгрессе Европейской Академии Аллергии и Клинической Иммунологии (г. Мадрид, 2013 г.); Конгрессе педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии» (г. Москва, 2013 г., 2014 г.); проблемной комиссии по педиатрии, на заседаниях кафедры факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России (г. Томск, 2012 г., 2014 г.).

Публикации. По теме диссертации опубликованы 23 печатных работы, из них 8 полнотекстовых статей в журналах, рекомендованных ВАК РФ.

Личное участие автора. Автор лично формулировал цели и задачи, в соответствии с которыми выполнено исследование, провел анализ литературы, осуществил сбор материала для исследования, статистический анализ и интерпретацию результатов.

Объем и структура диссертации. Работа изложена на 165 страницах машинописного текста, иллюстрирована 18 рисунками и 24 таблицами. Список источников цитируемой литературы включает 181 работу, из которых 44 отечественные и 137 зарубежных публикаций.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

КЛИНИЧЕСКИЕ ГРУППЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена в рамках международного многоцентрового «Исследования распространенности, социально-экономического значения и основ пищевой аллергии в Европе» (грант VI рамочной программы Евросоюза, контракт № FP6-2006-ТТС-TU-5 Proposal 045879; главный исследователь в г. Томске член-корр. РАМН, д-р мед. наук, проф. Л.М. Огородова). Схема проекта включала скрининговое и клиническое исследование. Скрининг выполнен в дизайне одномоментного эпидемиологического исследования, в котором приняли участие дети в возрасте 7 – 10 лет, учащиеся 1 – 4 классов общеобразовательных школ города Томска и Томской области (n=13010). Сформированы выборки детей, проживающих в трех географических регионах: в г. Томске, сельских районах с высокой распространенностью описторхоза и сельских районах с низкой распространенностью инвазии. Проведено анкетирование родителей/опекунов с использованием «Скрининговых вопросников пищевой аллергии у детей», прошедших языковую адаптацию и валидизацию [Огородова Л.М., Федорова О.С., 2010]. По результатам скрининга с использованием рандомизации сформирована репрезентативная выборка детей (n=733) для участия в последующем клиническом исследовании. В

соответствии с поставленной целью и задачами настоящее исследование проведено в три этапа (рисунок 1).

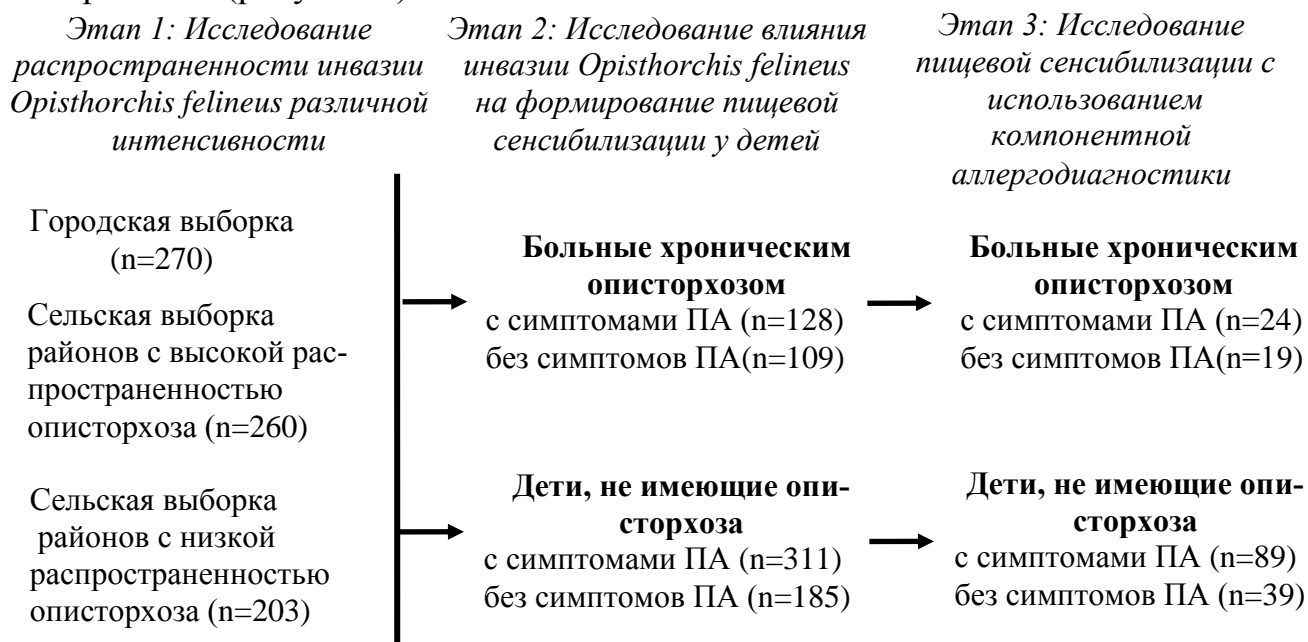


Рисунок 1. Схема исследования

Этап 1: Исследование распространённости инвазии *Opisthorchis felineus* различной интенсивности

Выполнено одномоментное эпидемиологическое исследование в репрезентативных выборках детей в возрасте 7 – 10 лет, проживающих в г. Томске и Томской области, принявших участие в эпидемиологическом «Исследовании распространённости, социально-экономического значения и основ пищевой аллергии в Европе»:

- городская выборка: г. Томск (n=270, средний возраст $8,34 \pm 1,06$ лет);
- выборка сельских районов с высокой распространённостью описторхоза (n=260, средний возраст $9,01 \pm 0,84$ лет);
- выборка сельских районов с низкой распространённостью инвазии (n=203, средний возраст $8,78 \pm 1,46$ лет).

В ходе данного этапа использовались следующие методы:

- эпидемиологические;
- клиничко-анамнестические: интервьюирование родителей/опекунов с использованием «Клинического вопросника ПА у детей», клиническое обследование, заполнение индивидуальной регистрационной карты;
- паразитологические: копроовоскопия;
- молекулярно-генетические: ПЦР-диагностика инвазии *Opisthorchis felineus* в режиме реального времени (Медицинский центр Лейденского Университета, Нидерланды). Для определения степени интенсивности инвазии приняты следующие значения St: 35 – 40 - низкая интенсивность; 30 – 34 – средняя интенсивность; < 29 – высокая интенсивность; ≥ 40 – отсутствие инвазии.

Этап 2: Исследование влияния инвазии *Opisthorchis felineus* на формирование пищевой сенсibilизации у детей

Данный этап выполнен в дизайне «случай-контроль» в рамках одномоментного эпидемиологического исследования. По результатам ПЦР-диагностики в режиме реального времени и клинического обследования, проведенного в рамках этапа 1, все участники исследования стратифицированы следующим образом (рисунки 1):

- больные хроническим описторхозом (n=237):
 - с симптомами ПА (n=128, средний возраст $9,01 \pm 1,05$ лет);
 - без симптомов ПА (n=109, средний возраст $8,95 \pm 1,01$ лет).
- дети, не имеющие хронической описторхозной инвазии (n=496):
 - с симптомами ПА (n=311, средний возраст $8,75 \pm 1,06$ лет);
 - без симптомов ПА (n=185, средний возраст $8,83 \pm 1,12$ лет).

Пациентами, имеющими *симптомы ПА*, считали респондентов, отмечавших клинические симптомы, связанные с употреблением продуктов питания: 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 («Клинический вопросник ПА у детей»).

Диагноз *хронического описторхоза* устанавливали при наличии положительного результата диагностики инвазии *Opisthorchis felineus* в образцах стула по результатам ПЦР в режиме реального времени и отсутствии симптомов острого описторхоза при клиническом обследовании и/или в течение 12–16 недель, предшествующих исследованию.

В ходе данного этапа применялись следующие методы:

- аллергологические: КППТ с аллергенами арахиса, молока, сои, куриного яйца, яблока, пшеницы, дыни, рыбы, подсолнечника, моркови, томата; микста аллергенов клещей домашней пыли, аллергенов таракана, пыльцы сорных трав, полыни, амброзии, березы (ALK-Abelló, Испания);
- иммунологические: оценка уровня общего IgE сыворотки крови; оценка уровня специфического IgE сыворотки крови к аллергенам: подсолнечник, грецкий орех, томат, яблоко, киви, ананас, лесной орех, пшеница, соя, сельдерей, арахис, морковь, персик, кунжут, горчица, треска, креветка, карп, куриное яйцо, молоко, береза, полынь, микст сорных трав, клещ домашней пыли (ImmunoCAP, Phadia, Швеция).

Этап 3: Исследование пищевой сенсibilизации с использованием компонентной алергодиагностики

Данный этап проведен в дизайне «случай-контроль» в рамках одномоментного эпидемиологического исследования. В исследовании приняли участие дети, имеющие пищевую сенсibilизацию по результатам оценки специфического IgE в сыворотке крови, и несенсибилизированные пациенты, выбранные рандомизированным образом (n=171):

- больные хроническим описторхозом (n=43):
 - с симптомами ПА (n=19, средний возраст $8,98 \pm 0,21$);
 - без симптомов ПА (n=24, средний возраст $8,93 \pm 0,23$).
- дети, не имеющие хронического описторхоза (n=128):

–с симптомами ПА (n=89, средний возраст 8,82±0,19);

–без симптомов ПА (n=39, средний возраст 8,86±0,11).

Проводилась оценка уровня специфического IgE в сыворотке крови к аллергическим компонентам (ImmunoCap ISAC):

- пищевые аллергены класса I: Cyp s1 – рыба; Gal d 2 – куриное яйцо; Bos d5 – молоко; Ara h1, Ara h2/6, Ara h3/4 – арахис; Cor a8, Cor a11 – фундук; Pru p3 – персик; Mal d3 – яблоко;

- пищевые аллергены класса II (семейство PR-10): Pru p1 – персик; Mal d1 – яблоко; Ara h8 – арахис; Cor a1 – фундук;

- пыльцевой аллерген (семейство PR-10): Bet v1 – береза.

Статистическая обработка полученных результатов

Статистические процедуры выполнялись с использованием пакета прикладных программ «IBM SPSS Statistics 20». Данные анализировали с помощью расчета описательных статистик, данные представлены в виде $X \pm x$, где X – среднее арифметическое, x – ошибка среднего. Анализ распределения признаков на нормальность осуществлялся с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Для оценки различия средних величин в несвязанных выборках использовали U-критерий Манна-Уитни. Сравнение частот качественных признаков проводилось с помощью вычисления критерия χ^2 -Пирсона, а в группах менее 5 человек – с поправкой Йетса на непрерывность. Для оценки вероятностей развития события применяли метод отношения шансов и относительного риска посредством программного продукта «Statcalc». Применялся логистический и линейный регрессионный анализ. Статистически значимыми различиями считали таковые при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования распространенности инвазии *Opisthorchis felineus* различной интенсивности (этап 1)

По результатам количественного метода – ПЦР-диагностики в режиме реального времени распространенность инвазии *Opisthorchis felineus* у детей 7-10 лет в г. Томске составила 16,29%, в сельских районах с высокой распространенностью описторхоза – 48,08%, в сельских районах с низкой распространенностью гельминтной инвазии – 33,5% ($p < 0,05$ при попарных сравнениях показателей в городской и сельских выборках). Таким образом, наиболее высокие показатели отмечены в районах Томской области, которые по данным предшествующих эпидемиологических исследований и данным официальной медицинской статистики определены как районы с высокой распространенностью описторхоза.

Высокая интенсивность инвазии наиболее часто регистрировалась в сельских выборках (63,2% в сельской выборке с высокой распространенностью описторхоза, 55,9% в сельской выборке с низкой распространенностью описторхоза) в сравнении с городской выборкой (22,73%, $p < 0,05$ при попарных сравнениях с сельскими выборками). Инвазия средней интенсивности установлена у 24,09% детей сельской выборки с высокой распространенностью описторхоза, 19,18% представителей сельской выборки с низкой распространенностью

описторхоза и 18,18% горожан ($p > 0,05$ при попарных сравнениях). Инвазию низкой интенсивности наиболее часто диагностировали у жителей г. Томска (59,09%) в сравнении с выборками школьников сельских районов с высокой и низкой распространенностью описторхоза (12,8% и 25%, соответственно; $p < 0,05$ при попарных сравнениях с городской выборкой).

Результаты исследования влияния инвазии *Opisthorchis felineus* на формирование пищевой сенсibilизации у детей (этап 2)

Анализ симптомов пищевой аллергии у детей с хроническим описторхозом и без гельминтной инвазии

По результатам клинического интервьюирования наиболее частым проявлением ПА как у больных хроническим описторхозом, так и у неинвазированных детей являлись кожные симптомы. При этом, эритематозные высыпания статистически значимо чаще регистрировались у детей, не имеющих описторхоза, в то время как уртикарная сыпь, кожный зуд отмечались с одинаковой частотой в обеих группах (таблица 1).

Таблица 1

Клинические проявления пищевой аллергии в исследуемых группах

Группы	Больные хроническим описторхозом с симптомами ПА, %	Дети, не имеющие описторхоза с симптомами ПА, %	p^*
Клинические проявления			
Уртикарные высыпания	39,06	36,65	0,63
Зуд кожи	51,66	59,81	0,15
Эритематозные высыпания	47,65	65,27	0,01
Оральный аллергический синдром	25,78	32,47	0,16
Тошнота	31,25	15,11	0,01
Боли в желудке	38,28	30,86	0,13
Вздутие кишечника	20,31	8,68	0,01
Ринит и / или конъюнктивит	15,62	19,61	0,33
Респираторные проявления	9,37	11,89	0,44
Жизнеугрожающие состояния [#]	5,46	9,32	0,18

* p – достигнутый уровень значимости (χ^2 -Пирсона); # – жизнеугрожающие состояния: отек Квинке, бронхообструктивный синдром, ларингоспазм, синкопальные состояния, артериальная гипотензия, анафилактический шок

Также часто респонденты указывали на развитие орального аллергического синдрома (отека слизистой полости рта, губ, а также зуда, покалывания в ротовой полости). Симптомы ПА, ассоциированные с поражением органов ЖКТ, напротив, чаще регистрировались у больных хроническим описторхозом, при этом, такие симптомы, как тошнота, вздутие кишечника, наблюдались статистически значимо чаще по сравнению с детьми, не имеющими хронического описторхоза. Возникновение указанных симптомов связано с поражением ЖКТ на фоне гельминтной инвазии. Респираторные проявления (одышка, визинги, кашель), а также симптомы ринита и конъюнктивита несколько чаще регистрировались у детей, не имеющих описторхоза, однако, различия не достигали статистически значимых.

Ряд жизнеугрожающих симптомов, таких как отек Квинке, бронхообструктивный синдром, ларингоспазм, артериальная гипотензия, анафилактический шок, вдвое чаще отмечались в группе обследованных, не имеющих описторхоза, по сравнению с детьми, больными описторхозом. Однако, различия при этом не достигали статистически значимых (5,46% и 9,32%, соответственно, $p=0,18$).

Формирование толерантности к пищевым аллергенам коровьего молока и куриного яйца в зависимости от наличия хронического описторхоза

Особенностью естественного течения ПА к некоторым аллергенам, в частности, к коровьему молоку, куриному яйцу, является постепенное формирование оральной толерантности [Savage J. H., 2007; DRACMA 2009]. Согласно данным клинического интервьюирования, наличие симптомов ПА к куриному яйцу в анамнезе отмечалось у 32,47% ($n=101$) детей, не имеющих описторхоза и у 26,56% больных хроническим описторхозом ($n=34$, $p=0,22$). Средний возраст манифестации симптомов составил $1,88\pm 0,33$ лет для детей, не имеющих описторхозной инвазии, и $2,22\pm 0,33$ лет для больных хроническим описторхозом ($p=0,84$). В соответствии с результатам клинического интервьюирования, у 47,05% больных хроническим описторхозом, имевших симптомы ПА к куриному яйцу, отмечено развитие оральной толерантности (отсутствие симптомов в течение двух лет и более), в то время, как у детей, не имеющих инвазии, данный показатель составил 18,8% (OR=4,30, 95% CI 1,73 – 10,81 $p=0,01$). Соблюдение элиминационной диеты отмечали сопоставимое число больных обеих групп: 42,75% пациентов с хроническим описторхозом и 57,89% неинвазированных детей, достигших толерантности ($p=0,4$).

Наличие симптомов ПА к коровьему молоку отмечено у 50,80% ($n=158$) детей, не имеющих описторхоза, и 47,66% ($n=61$, $p=0,54$) больных хроническим описторхозом. Средний возраст дебюта симптомов у детей обеих групп статистически не различался ($1,39\pm 0,16$ лет в группе неинвазированных детей, $1,55\pm 0,28$ лет в группе больных описторхозом; $p=0,61$). Развитие пищевой толерантности к коровьему молоку, которое выражалось в отсутствии симптомов в течение более, чем двух лет, отмечено у большинства обследованных: у 66,45% детей, не имеющих описторхоза и 77,05% больных хроническим описторхозом (OR=1,69; 95% CI 0,82 – 3,55; $p=0,12$). При этом, строгую элиминационную диету соблюдали 50,47% обследованных, не имеющих описторхозной инвазии и 53,19% больных описторхозом, достигших толерантности ($p=0,75$).

Полученные данные свидетельствуют о более высокой вероятности формирования пищевой толерантности к белкам куриного яйца к 7 – 10 годам у больных хроническим описторхозом. Развитие толерантности к коровьему молоку наблюдалось с одинаковой частотой у неинвазированных лиц и больных описторхозом. Вероятно, это связано с формированием толерантности к данному продукту в раннем возрасте до инвазирования гельминтами *Opisthorchis felinus*.

Исследование пищевой сенсibilизации у больных хроническим описторхозом и детей, не имеющих инвазии

Наличие пищевой сенсibilизации к какому-либо из исследуемых пищевых аллергенов чаще регистрировалось у детей с симптомами ПА, не имеющих опи-

сторхоза, по сравнению с больными хроническим описторхозом и обследованными без симптомов ПА (рисунок 2). Однако наличие пищевой сенсibilизации также отмечалось и у детей без симптомов ПА, в связи с чем дальнейшее исследование проведено в двух группах: у больных хроническим описторхозом и детей, не имеющих описторхозной инвазии, независимо от наличия симптомов ПА.

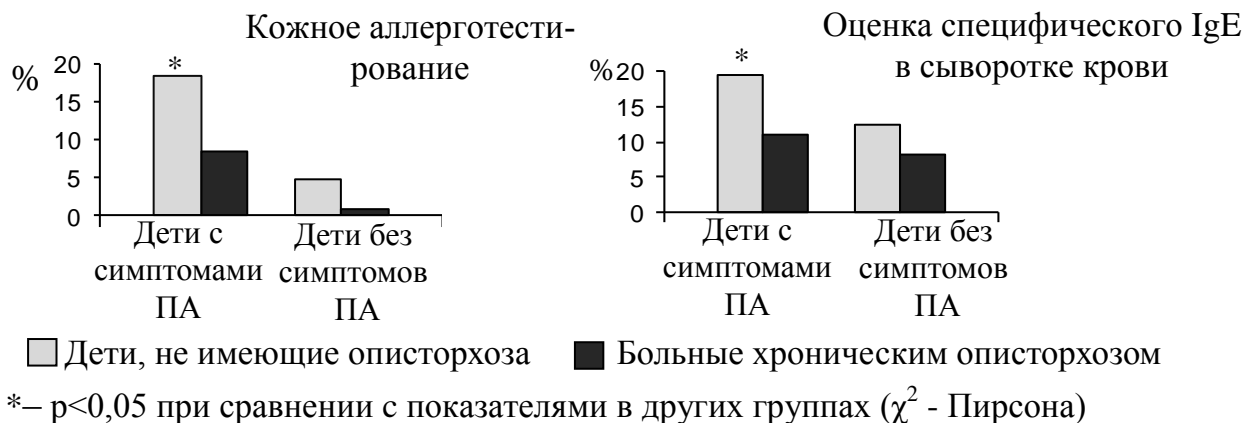


Рисунок 2. Распространенность пищевой сенсibilизации в исследуемых группах по данным КПТ и по результатам оценки уровня специфического IgE в сыворотке крови

По результатам КПТ наличие пищевой сенсibilизации отмечалось у 5,06% больных, имеющих инвазию *Opisthorchis felineus*, и 13,71% школьников без гельминтоза (OR=0,34; 95% CI 0,17 – 0,65; p=0,01). Также у больных хроническим описторхозом отмечена более низкая кожная реактивность к гистамину по сравнению с неинвазированными детьми (3,53±0,07мм и 3,74±0,06 мм, соответственно; p=0,034).

По результатам оценки содержания специфического IgE в сыворотке крови, наличие сенсibilизации к какому-либо из исследуемых пищевых аллергенов диагностировано у 9,7% школьников, страдающих хроническим описторхозом, и у 16,94% неинвазированных детей (OR=0,53; 95% CI 0,31–0,88; p=0,01). В группе детей без гельминтной инвазии в качестве ведущих пищевых аллергенов зарегистрированы фундук, персик, яблоко. Однако среди больных хроническим описторхозом отмечено более редкое формирование сенсibilизации к указанным растительным аллергенам (фундук: 7,86% против 3,36%; p=0,04; персик: 7,45% против 2,52%; p=0,04; яблоко: 7,25% против 2,52%; p=0,04). Также, в группе больных хроническим описторхозом регистрировался статистически значимо более низкий средний уровень специфического IgE к данным аллергенам в сравнении с группой детей, не имеющих инвазии (фундук: 11,97±7,62 кЕдА/л против 27,65±5,04 кЕдА/л; p=0,04; яблоко: 0,59±0,21 кЕдА/л против 4,85±1,19 кЕдА/л; p=0,01; персик: 0,74±0,28 кЕдА/л против 3,80±1,13 кЕдА/л, p=0,01).

В ходе исследования проанализирована распространенность пищевой сенсibilизации у больных с различной интенсивностью описторхозной инвазии (таблица 2). Наиболее низкая частота позитивных результатов КПТ зарегистрирована у больных с высокой интенсивностью инвазии в отличие от пациентов со средней и низкой степенью зараженности. По данным оценки уровня специфического IgE в сыворотке крови, наиболее высокая частота пищевой сенсibilизации

отмечена у детей с низкой интенсивностью инвазии *Opisthorchis felineus*. В ходе регрессионного анализа установлено, что высокая интенсивность описторхозной инвазии ассоциирована с меньшим риском развития пищевой сенсibilизации по данным КПТ и оценки специфического IgE в сыворотке крови.

Таблица 2

Распространенность пищевой сенсibilизации по результатам КПТ и оценки уровня специфического IgE сыворотки крови в зависимости от интенсивности инвазии *Opisthorchis felineus*

Интенсивность инвазии	Распространенность пищевой сенсibilизации n,%	B	b	OR	95% CI	p
Позитивные результаты КПТ						
Отсутствие инвазии (n=496)	68(13,71%)	<i>референтная группа</i>				
Низкая (n=59)	3(5,08%)	-1,08	0,61	0,37	0,10-1,11	0,07
Средняя (n=51)	5(9,80%)	-0,38	0,48	0,68	0,26-1,78	0,43
Высокая (n=127)	4(3,15%)	-1,58	0,52	0,21	0,07-0,57	0,01
Повышение специфического IgE в сыворотке крови						
Отсутствие инвазии (n=496)	84(16,94%)	<i>референтная группа</i>				
Низкая (n=59)	9 (15,25%)	-0,12	0,38	0,88	0,42-1,86	0,74
Средняя (n=51)	3(5,88%)	-1,18	0,61	0,31	0,09-1,07	0,05
Высокая (n=127)	11(8,66%)	-0,76	0,33	0,46	0,24-0,91	0,02

Логистический регрессионный анализ: B - коэффициент регрессионного уравнения; b - стандартная ошибка коэффициента B; OR - отношение шансов; 95% CI – доверительный интервал; p – достигнутый уровень значимости

Исследование уровня общего IgE в сыворотке крови больных хроническим описторхозом и детей, не имеющих инвазии

Наличие специфической сенсibilизации, равно как и гельминтная инвазия, приводят к повышению общего IgE в сыворотке крови. Каждый из этих факторов вносят отдельный вклад в повышение данного показателя. В этой связи проанализировано содержание общего IgE сыворотки у обследованных детей в зависимости от наличия или отсутствия пищевой сенсibilизации и хронической описторхозной инвазии. Так, у детей, не имеющих пищевой сенсibilизации и описторхозной инвазии, содержание общего IgE не превышало референтных значений (таблица 3). По мере повышения интенсивности инвазии отмечено достоверное повышение среднего уровня общего IgE в сыворотке крови. Пищевая сенсibilизация сопровождается повышением общего IgE, как у детей без инвазии, так и у больных хроническим описторхозом. При более высокой интенсивности инвазии также отмечается повышение общего IgE, однако, достоверных различий при использовании критерия Манна-Уитни не получено, что, очевидно, связано с малочисленностью групп.

Таблица 3

Средний уровень общего IgE у детей с различной интенсивностью хронической инвазии *Opisthorchis felineus* в зависимости от наличия пищевой сенсibilизации[#]

Инвазия <i>Opisthorchis felineus</i>	Пищевая сенсibilизация	Отсутствие пищевой сенсibilизации		Наличие пищевой сенсibilизации	
		n	Средний уровень общего IgE, кЕдА/л	n	Средний уровень общего IgE, кЕдА/л
Отсутствие инвазии		412	92,02±7,21	84	606,65±135,35**
Низкая интенсивность		50	133,12±39,27	9	974,98±264,68**
Средняя интенсивность		48	136,52±26,57*	3	861,73±188,51**
Высокая интенсивность		116	141,63±19,45*	11	1189,62±508,98**

– наличие пищевой сенсibilизации по результатам оценки специфического IgE в сыворотке крови

* $p < 0,05$ – при сравнении с показателем у детей, не имеющих описторхозной инвазии и пищевой сенсibilизации (U-критерий Манна-Уитни)

** $p < 0,05$ – при попарном сравнении с соответствующим показателем в группе детей без пищевой сенсibilизации (U-критерий Манна-Уитни)

Результаты многофакторного линейного регрессионного анализа продемонстрировали, что повышение уровня общего IgE сыворотки крови у детей с пищевой сенсibilизацией имеет статистически значимую линейную зависимость от интенсивности хронической описторхозной инвазии (таблица 4).

Таблица 4

Зависимость содержания общего IgE в сыворотке крови от интенсивности описторхозной инвазии в сочетании с пищевой сенсibilизацией[#] (многофакторный линейный регрессионный анализ)

Факторы	Коэффициенты	R ²	F	B	b	95% CI	P
Хроническая инвазия <i>Opisthorchis felineus</i>		0,39	67,10	2,83	1,27	0,35-5,32	0,02
Наличие пищевой сенсibilизации [#]				607,49	52,72	503,99-710,99	0,01

– наличие пищевой сенсibilизации по результатам оценки специфического IgE в сыворотке крови; R² – коэффициент детерминации; F – критерий Фишера; B – коэффициент регрессионного уравнения; b – стандартная ошибка коэффициента B; 95% CI – доверительный интервал для коэффициента B; p – достигнутый уровень значимости

Так, повышение интенсивности инвазии сопровождается увеличением уровня общего IgE у детей с пищевой сенсibilизацией.

Однако, ранее было показано, что на фоне хронической описторхозной инвазии регистрируются подавление специфической сенсibilизации, что выражается в более редком её формировании и более низком содержании специфических IgE к пищевым аллергенам. Очевидно, повышение общего IgE происходит не за счет специфической сенсibilизации, а по причине повышения продукции поликлонального IgE и IgE к гельминту. Поликлональные антитела способны связывать специфические IgE-рецепторы, что приводит к снижению специфического им-

мунного ответа. При этом, более высокая интенсивность инвазии приводит к значительно большему высвобождению поликлонального IgE и соответствует большему значению показателя общего IgE.

Результаты исследования пищевой сенсibilизации с использованием компонентной алергодиагностики (этап 3)

Согласно данным молекулярного алергологического анализа сенсibilизация к алергенам класса I животного и растительного происхождения (Cyp c1 (рыба), Gal d 2 (куриное яйцо), Bos d5 (молоко), Ara h1, Ara h2/6, Ara h3/4 (арахис), Cor a8, Cor a11 (фундук), Pru p3 (персик), Mal d3 (яблоко)) отмечалась с одинаковой частотой у обследованных обеих групп (рисунок 3).



* $p < 0,05$ – при сравнении с показателями в группе больных хроническим описторхозом (χ^2 - Пирсона)

класс I: Cyp c1 – рыба; Gal d 2 – куриное яйцо; Bos d5 – молоко; Ara h1, Ara h2/6, Ara h3/4 – арахис; Cor a8, Cor a11 – фундук; Pru p3 – персик; Mal d3 –яблоко

класс II: Pru p1 – персик; Mal d1 – яблоко; Ara h8 – арахис; Cor a1 – фундук

Рисунок 3. Распространенность сенсibilизации к пищевым алергенам по результатам компонентной алергодиагностики в зависимости от наличия описторхозной инвазии

Сенсibilизация к пищевым алергенам класса II (семейство PR-10) преобладала у детей, не имеющих хронической описторхозной инвазии (Pru p1 (персик), Mal d1 (яблоко), Ara h8 (арахис), Cor a1 (фундук)), в то время как у больных хроническим описторхозом сенсibilизация к белкам данной группы отмечалась достоверно реже. Сенсibilизация к пищевым алергенам класса II развивается вторично, на фоне сенсibilизации к пыльцевым алергенам [Ferreira F., 2004; Nowak-Wegrzyn A., 2007]. Наиболее значимым пыльцевым алергеном для данного географического региона (Западная Сибирь, Томская область), по результатам предшествующих исследований, является алерген пыльцы березы [Камалтынова Е.М., 2013; Сергеев А.В, 2002]. В этой связи также проанализирована распространенность сенсibilизации к основному алергену березы Bet v1 и его гомологам в исследуемых группах (семейство PR-10).

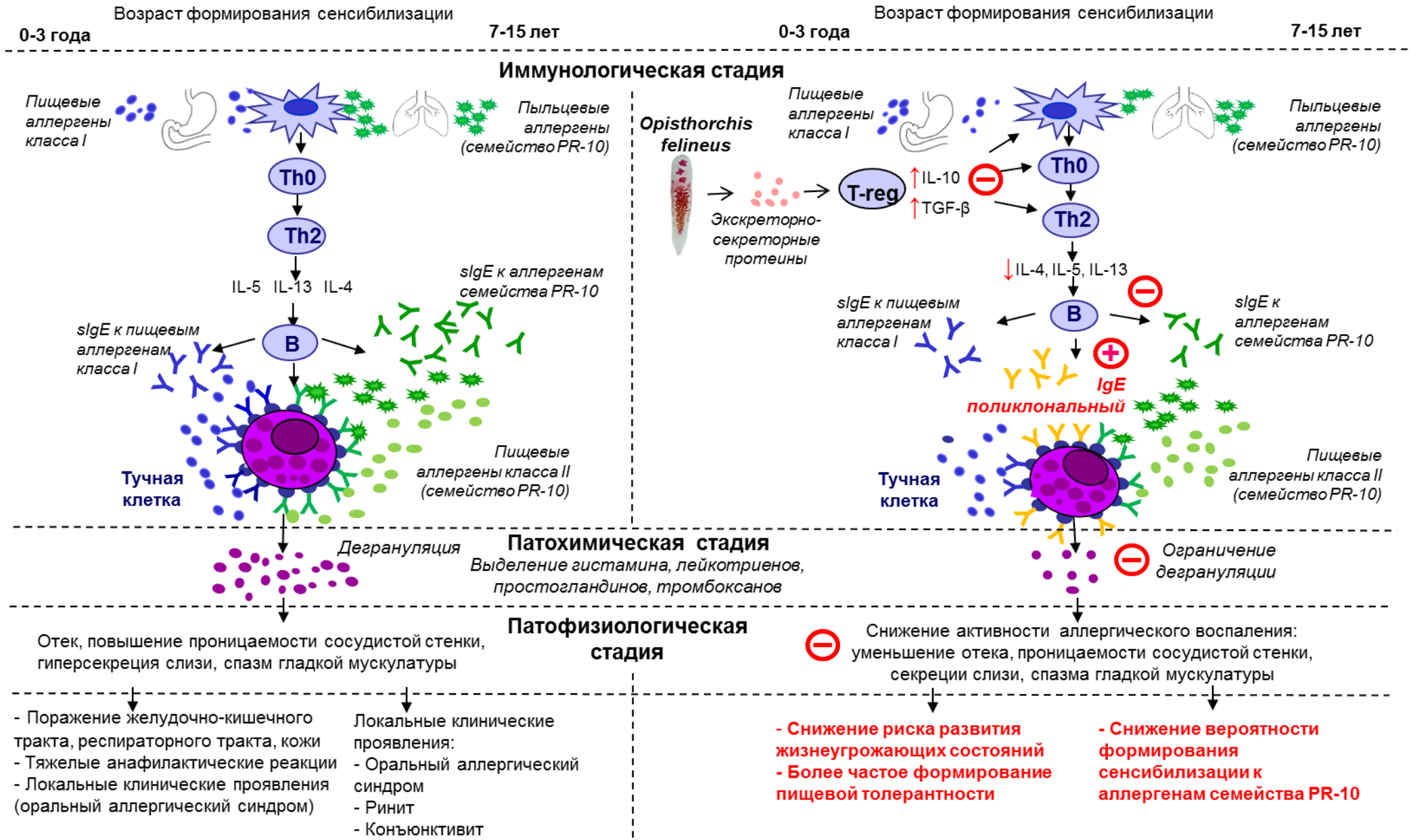
Установлено, что у больных хроническим описторхозом распространенность сенсibilизации к аллергену березы Bet v1 статистически значимо ниже, чем у детей, не имеющих гельминтной инвазии (9,3% и 27,34%, соответственно, $p=0,02$). В этой связи в данной группе отмечается более низкая распространенность сенсibilизации к пищевым аллергенам – гомологам Bet v1. Так, сенсibilизация к пищевым белкам, имеющим молекулярное сходство с аллергеном Bet v1 (класс II), отмечена у 22,65% детей, не имеющих описторхоза, и у 2,32% школьников с хроническим описторхозом ($p=0,01$; OR=0,08; 95% CI 0,01– 0,59). Однако, в ходе исследования установлено, что среди неинвазированных описторхозом детей, сенсibilизированных к Bet v1, перекрестная сенсibilизация к пищевым аллергенам класса II (Mal d1, Pru p1, Cor a1, Ara h8) развилась у 82,86%, а в группе детей, больных хроническим описторхозом, имеющих сенсibilизацию к Bet v1, данный показатель составил 25% ($p=0,04$; OR=0,07; 95% CI 0,01 - 0,99).

Анализ клинических проявлений в исследуемых группах показал, что сенсibilизация к термостабильным аллергенам класса I (Cup s1 – рыба; Gal d 2 – куриное яйцо; Bos d5 – молоко; Ara h1, Ara h2/6, Ara h3/4 – арахис; Cor a8, Cor a11 – фундук; Pru p3 – персик; Mal d3 – яблоко) у детей, не имеющих описторхоза, ассоциирована с поражением кожи в виде уртикарных, зудящих эритематозных и папулезных высыпаний (OR=15,83; 95% CI 4,76–54,98; $p=0,01$), гастроинтестинальными симптомами (OR=8,05; 95% CI 1,64–41,08; $p=0,01$), жизнеугрожающими состояниями (бронхообструктивным синдромом, ларингоспазмом, отеком Квинке, анафилактическим шоком, артериальной гипотензией, синкопальными состояниями, OR=8,16; 95% CI 1,89–36,30; $p=0,01$). В группе больных хроническим описторхозом сенсibilизация к аллергенам класса I сопряжена с гастроинтестинальными проявлениями (OR=16,5; 95% CI 1,71–204,42; $p=0,01$) и кожными симптомами (OR=20,40; 95% CI 1,38–637,12; $p=0,01$), однако, не сопровождается повышением риска развития жизнеугрожающих состояний. Риск развития жизнеугрожающих состояний для детей, не имеющих описторхоза, ассоциирован с наличием сенсibilизации к аллергенам Cup s1 – рыба (OR=22,10; 95% CI 4,34–123,00; $p=0,01$), Gal d2 – куриное яйцо (OR=43,50; 95% CI 3,34–1231,96; $p=0,01$), Ara h1 – арахис (OR=25,78; 95% CI 1,15–468,66; $p=0,01$), Cor a8 (OR=25,78; 95% CI 1,15–468,66; $p=0,01$), Cor a11 – фундук (OR=12,71; 95% CI 1,11–150,89; $p=0,03$), Pru p3 – персик (OR=12,71; 95% CI 1,11–150,89; $p=0,03$). Для больных хроническим описторхозом маркером развития тяжелых аллергических реакций является парвальбумин рыбы – Cup s1 (OR=38,00; 95% CI 1,56–196; $p=0,01$).

Таким образом, в рамках проведенного фундаментального эпидемиологического исследования в выборке детей в возрасте 7 – 10 лет с использованием молекулярного аллергологического анализа получены новые данные о закономерностях развития сенсibilизации к пищевым аллергенам и особенностях клинического течения ПА на фоне хронической инвазии *Opisthorchis felinus*. Установлено снижение вероятности развития пищевой сенсibilизации у инвазированных лиц, прежде всего, к термолабильным белкам семейства PR-10: Cor a1, Pru p1, Mal d1 (иммунологическая стадия аллергического воспаления; рисунок 4). На фоне хронической описторхозной инвазии происходит инициация ряда супрессорных механизмов, приводящих к подавлению образования специфического IgE к

Развитие типовой аллергической реакции

Развитие аллергической реакции на фоне инвазии *Opisthorchis felineus*



sIgE – специфический IgE

Пищевые аллергены класса I: *Syr s1* – рыба; *Gal d 2* – куриное яйцо; *Bos d5* – молоко; *Ara h1*, *Ara h2/6*, *Arah3/4* – арахис; *Cor a8*, *Cor a11* – фундук; *Pru p3* – персик; *Mal d3* – яблоко

Пищевые аллергены класса II: *Pru p1* – персик; *Mal d1* – яблоко; *Ara h8* – арахис; *Cor a1* – фундук

Рисунок 4. Схема иммунного ответа при аллергии на фоне инвазии *Opisthorchis felineus*

пыльцевым аллергенам, а также к более редкому развитию перекрестной реактивности к гомологичным пищевым белкам. Снижение специфической сенсибилизации сопровождается усилением продукции поликлонального IgE. Поликлональные антитела связывают рецепторы к IgE на тучных клетках, блокируя их для соединения со специфическими антителами и подавляя специфический иммунный ответ. При этом, наименьший риск развития сенсибилизации ассоциирован с высокой интенсивностью инвазии.

Настоящее исследование не продемонстрировало ассоциации хронической инвазии *Opisthorchis felineus* со снижением вероятности сенсибилизации к аллергенам класса I у детей школьного возраста. Следует учитывать, что формирование сенсибилизации к данному классу аллергенов наблюдается в раннем детском возрасте, вне рамок данного исследования, в то время как инвазирование описторхисами происходит в большинстве случаев в возрасте старше трех лет. Однако, для детей исследуемой возрастной группы установлено более частое формирование толерантности к белкам куриного яйца (потенцирование естественного механизма развития пищевой толерантности), а также снижение риска развития жизнеугрожающих состояний что связано с повышением синтеза регуляторных цитокинов IL-10 и TGF-β.

ВЫВОДЫ

1. По результатам количественной диагностики с использованием полимеразной цепной реакции в режиме реального времени, распространенность инвазии *Opisthorchis felineus* у детей 7 – 10 лет в г. Томске составила 16,29%, в сельских районах с высокой распространенностью описторхоза – 48,08%, в сельских районах с низкой распространенностью гельминтной инвазии – 33,5%. Высокая интенсивность инвазии наиболее часто диагностируется в сельских районах с высокой и низкой распространенностью описторхоза в сравнении с выборкой г. Томска (63,2%, 55,9%, 22,73%, соответственно).
2. Наличие хронической инвазии *Opisthorchis felineus* ассоциировано со снижением риска развития пищевой сенсибилизации по результатам кожного аллерготестирования и по результатам оценки уровня специфического IgE в сыворотке крови. По данным логистического регрессионного анализа хроническая инвазия *Opisthorchis felineus* высокой интенсивности сопряжена со снижением риска развития пищевой сенсибилизации. Повышение уровня общего IgE сыворотки крови у детей с пищевой сенсибилизацией имеет статистически значимую линейную зависимость от интенсивности хронической инвазии *Opisthorchis felineus*.
3. При пищевой аллергии, протекающей на фоне хронической описторхозной инвазии, чаще, чем у неинвазированных детей, регистрируются поражения желудочно-кишечного тракта, реже диагностируются эритематозные поражения кожи. Также отмечается повышение вероятности развития оральной толерантности к куриному яйцу у детей, больных пищевой аллергией, в возрасте 7 – 10 лет (47,05% и 18,81%, соответственно, OR=4,30 95% CI 1,73–10,81 p=0,01).
4. Сенсибилизация к пищевым аллергенам класса I (Сур с1– рыба; Gal d 2 – куриное яйцо; Bos d5 – коровье молоко; Ara h1, Ara h2/6, Ara h3/4 – арахис; Cor a8,

Cor a11 – фундук; Pru p3 – персик; Mal d3 – яблоко) у больных хроническим описторхозом и неинвазированных лиц ассоциирована с поражением кожи и гастроинтестинальными симптомами; для детей, не имеющих инвазии, характерна подверженность развитию жизнеугрожающих состояний. Сенсibilизация к аллергенам класса II (Mal d1 – яблоко, Pru p1 – персик, Cor a1 – фундук, Ara h8 – арахис) в группе детей, не имеющих инвазии *Opisthorchis felineus*, регистрируется чаще, чем у больных хроническим описторхозом (22,65% и 2,32%, соответственно, $p=0,01$; $OR=0,08$; 95% CI 0,01–0,59), в том числе у лиц, сенсibilизированных к аллергену пыльцы березы Bet v1 ($p=0,04$; $OR=0,07$; 95% CI 0,01–0,99), и связана с развитием орального аллергического синдрома.

5. Диагностическим маркером высокого риска развития анафилаксии у детей, не имеющих хронического описторхоза, является сенсibilизация к аллергенам: Cyp s1 (рыба), Gal d2 (куриное яйцо), Ara h1(арахис), Cor a8, Cor a11 (фундук), Pru p3 (персик); у пациентов, страдающих хроническим описторхозом – сенсibilизация к парвальбумину рыбы – Cyp s1.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При планировании эпидемиологических исследований в регионах, эндемичных по инвазии *Opisthorchis felineus*, следует учитывать низкую распространенность пищевой сенсibilизации и ее ассоциацию с интенсивностью гельминтной инвазии.
2. Для оценки прогноза клинического течения ПА у детей в регионах, эндемичных по описторхозной инвазии, следует использовать компонентную алергодиагностику (ImmunoCAP, Phadia).
3. По результатам компонентной алергодиагностики наличие сенсibilизации к аллергенам класса I (Cyp s1 – рыбы, Gal d2 – куриного яйца, Ara h1 – арахиса, Cor a8, Cor a11 – фундука, Pru p3 – персика) может быть использовано как маркер риска развития жизнеугрожающих состояний у детей, не имеющих описторхоза. Для больных хроническим описторхозом предиктором тяжелых анафилактических реакций является аллерген рыбы Cyp s1(ImmunoCAP, Phadia).

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Исследование формирования пищевой сенсibilизации у детей на фоне инвазии *Opisthorchis felineus* [Текст] / Л.М. Огородова, О.С. Федорова, М.М. Федотова, Т.А. Евдокимова // **Вестник российской академии медицинских наук.** – 2014. – № 1-2. – С. 64–69.
2. Новые данные о распространенности пищевой аллергии к арахису и фундуку у детей в России [Текст] / Л.М. Огородова, О.С. Федорова, М.М. Федотова, Т.А. Евдокимова // **Вопросы питания.** – 2014. – Т. 83, № 1. – С. 48–54.
3. Аллергия к арахису: современное состояние проблемы [Текст] / Л.М. Огородова, О.С. Федорова, М.М. Федотова, Т.А. Евдокимова // **Российский алергологический журнал.** – 2013. – № 3. – С. 3–11.
4. Влияние инвазии *Opisthorchis felineus* на формирование сенсibilизации к пищевым аллергенам [Текст] / Л.М. Огородова, М.М. Федотова, О.С. Фёдорова, Т.А. Евдокимова

// Сборник тезисов XX Российского национального конгресса «Человек и лекарство». – М., 2013. – С. 398.

5. Сенсibilизация к аллергенным компонентам арахиса у детей Томской области [Текст] / Л.М. Огородова, М.М. Федотова, О.С. Фёдорова, Т.А. Евдокимова // Сборник материалов XVII Конгресса педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии». – М., 2013. – С. 463.

6. Распространенность пищевой аллергии у детей в мировом очаге описторхоза: планирование и методология эпидемиологического исследования Europrevall [Текст] / О.С. Федорова, Л.М. Огородова, И.А. Деев, Е.В. Деева, Е.М. Камалтынова, М.М. Федотова и др. // **Вестник российской академии медицинских наук**. – 2013. – № 4. – С. 18–25.

7. Распространенность сенсibilизации и чувствительность кожи к гистамину у детей школьного возраста г. Томска и Томской области [Текст] / Е.М. Камалтынова, Л.М. Огородова, Е.А. Карбаинова, М.М. Федотова, Д.С. Афанасьева и др. // **Педиатрическая фармакология**. – 2013. – Т. 10, № 5. – С. 40–45.

8. Характеристика ранней и поздней фаз IgE-опосредованной пищевой аллергии у детей: результаты исследования Europrevall [Текст] / Т.А. Евдокимова, О.С. Федорова, Л.М. Огородова, Ф.И. Петровский, М.М. Федотова, О.С. Кобякова, И.А. Деев // **Иммунология**. – 2013. – № 6. – С. 335–339.

9. The prevalence of food allergy in *Opisthorchis Felineus* infection endemic region – the Europrevall study [Текст] / O. Fedorova, T. Yevdokimova, M. Fedotova, J. Janse, M. Yazdanbakhsh, G. Wong, I. Kummeling, P. Burney, M. Fernandez-Rivas, R. van Ree, L. Ogorodova, E.M. Kamaltynova // EAACI-WAO World Allergy and Asthma Congress. – 2013. – Abstract A-530-0022-00075.

10. Евдокимова, Т.А. Особенности формирования перекрестной сенсibilизации между пищевыми и пыльцевыми аллергенами у детей Западносибирского региона [Текст] / Т.А. Евдокимова, О.С. Федорова, М.М. Федотова // Сборник тезисов XIX Российского национального конгресса «Человек и лекарство». – М., 2012. – С. 499.

11. Изучение распространенности истинной пищевой аллергии у детей Томской области [Текст] / Л.М. Огородова, Т.А. Евдокимова, О.С. Федорова, М.М. Федотова // Сборник тезисов XIX Российского национального конгресса «Человек и лекарство». – М., 2012. – С. 547.

12. Федотова, М.М. Особенности сенсibilизации к арахису у детей Томской области [Текст] / М.М. Федотова, О.С. Федорова, Т.А. Евдокимова // Сборник материалов XVI Конгресса педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии». – М., 2012. – С. 788.

13. Евдокимова, Т.А. Эпидемиологическое изучение распространенности истинной пищевой аллергии и пищевой непереносимости у детей Томской области [Текст] / Т.А. Евдокимова, О.С. Федорова, М.М. Федотова // Сборник материалов XVI Конгресса педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии». – М., 2012. – С. 232.

14. Федотова, М.М. Изучение сенсibilизации к структурным аллергенам яблока у детей Томской области [Текст] / М.М. Федотова, О.С. Фёдорова, Т.А. Евдокимова // Вестник Уральской государственной медицинской академии. – 2012. – № 24. – С. 182.

15. Федотова, М.М. Развитие перекрестной сенсibilизации у детей в эндемичном по описторхозу регионе [Текст] / М.М. Федотова, О.С. Фёдорова, Т.А. Евдокимова // Вестник Уральской государственной медицинской академии. – 2012. – № 24. – С. 183.

16. Евдокимова, Т.А. Эпидемиологические и клинические особенности пищевой аллергии у детей Западносибирского региона [Текст] / Т.А. Евдокимова, О.С. Федорова,

М.М. Федотова // Сборник статей и тезисов X Региональной научно-практической конференции. – Владивосток, 2012. – С. 34–39.

17. Характеристика сенсibilизации и клинических синдромов при пищевой аллергии у детей, проживающих в Томской области [Текст] / Л.М. Огородова, Т.А. Евдокимова, О.С. Федорова, М.М. Федотова // Сборник материалов XVI Конгресса педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии». – М., 2012. – С. 538.

18. Молекулярная характеристика пищевых аллергенов животного происхождения [Текст] / Л.М. Огородова, О.С. Федорова, М.М. Федотова, Т.А. Евдокимова // **Российский аллергологический журнал**. – 2011. – № 5. – С. 3–9.

19. Молекулярные и эпидемиологические основы аллергии к белкам коровьего молока [Текст] / Л.М. Огородова, О.С. Федорова, М.М. Федотова, Т.А. Евдокимова // **Бюллетень сибирской медицины**. – 2011. – № 6. – С. 86–92.

20. The prevalence of food allergy to nuts in Russia [Текст] / O. Fedorova, L. Ogorodova, T. Evdokimova, M. Fedotova // 30th EAACI Congress. – 2011. – Abstract: 1875.

21. Федотова, М.М. Особенности клинического течения атопического дерматита у детей, больных пищевой аллергией [Текст] / М.М. Федотова, О.С. Федорова, Д.С. Гонсорунова // Сборник тезисов по материалам 76-ой Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Молодежная наука и современность». – Курск, 2011. – С. 90–91.

22. Федотова, М.М. Оральный аллергический синдром у детей, больных аллергическим ринитом [Текст] / М.М. Федотова, О.С. Федорова // Науки о человеке: сборник статей по материалам 12 Российского конгресса молодых ученых с международным участием. – Томск : Сибирский государственный медицинский университет, 2011. – С. 31–32.

23. Федотова, М.М. Изучение сенсibilизации к структурным аллергенам куриного яйца и рыбы у детей Томской области [Текст] / М.М. Федотова // Здоровье детей – наше будущее! : сборник научных трудов 8 межрегиональной научно-практической конференции молодых ученых-педиатров / ред. В.Б. Студницкий, В.А. Желев. – Томск : Сибирский государственный медицинский университет, 2011. – С. 65–66.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

КПТ – кожное прик-тестирование

ОАС – оральный аллергический синдром

ПА – пищевая аллергия

ПЦР – полимеразная цепная реакция

CD – cluster of differentiation, поверхностный маркер лейкоцитов

CI – confidence interval, доверительный интервал

Ct – cycle threshold, количество циклов, необходимое для достижения порогового уровня флюоресценции в ходе полимеразной цепной реакции в режиме реального времени.

IFN – интерферон

Ig – иммуноглобулин

IL – интерлейкин

OR – odds ratio, отношение шансов

PR-10 – pathogenesis-related proteins, белки-защиты класса 10

TGF – трансформирующий фактор роста

Th – Т-хелпер