

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Сибирский Государственный медицинский
университет» Министерства Здравоохранения Российской Федерации

Кутас Ульяна Вениаминовна

Клинико-генетическая характеристика пищевой аллергии у детей

Клиническая медицина

3.1.21. Педиатрия

Научно-квалификационная работа

Научный руководитель:
д-р мед. наук, профессор,
Федорова Ольга Сергеевна

Томск – 2024г

Общая характеристика работы

Актуальность темы исследования

Пищевая аллергия (ПА) является актуальной проблемой для общественного здравоохранения во всём мире: данное заболевание снижает качество жизни пациентов, повышает риск развития непрогнозируемых анафилактических реакций (EAACI, 2014). Согласно данным исследований, наблюдается тенденция к росту распространённости ПА в мире, в том числе отмечается неоднородность показателей распространённости в разных странах (от 1–5% в Европе и США до 10% в Австралии). Наиболее часто данная патология манифестирует в младенческом и раннем детском возрасте (Agache I et al 2019; Gupta R.S et al 2018). В США значимыми аллергенами в детской популяции являются арахис, молоко, моллюски и лесные орехи, а в Китае — куриное яйцо, молоко, рыба, креветки и соя (Gupta R.S et al 2018). В Российской Федерации в популяции детей в возрасте 7–10 лет распространённость заболевания составляет 1,2%, а ведущими пищевыми аллергенами являются рыба, яблоко, яйцо, морковь, фундук, арахис (Федорова О.С, 2010г). При этом ПА имеет большое значение в дебюте atopического марша и дальнейшем развитии таких аллергических заболеваний, как atopический дерматит, бронхиальная астма, аллергический ринит, у детей старшей возрастной группы (Renz H et al, 2018).

Распространённость ПА у городских жителей выше по сравнению с сельскими районами и возрастает с уровнем урбанизации страны [Jing Li, Ogorodova L.M., et al, 2019). В мире частота анафилактических реакций неуклонно растёт: увеличивается частота госпитализаций по поводу анафилактического шока, вызванного пищевым триггером (Paul J.T. et al, 2014).

Согласно накопленным данным, отмечается значимый вклад в развитие ПА как факторов внешней среды, так и генетической предрасположенности. Наследуемость для ПА, по данным нескольких близнецовых исследований, варьирует от 15 до 82% (Spergel J.M et al, 2000; Tham E.H, et al, 2019).

Широкий диапазон наследуемости свидетельствует о том, что в развитие заболевания существенный вклад вносит генетическая компонента, которая может быть модифицирована воздействием среды окружающей, поэтому исследования генетических факторов развития ПА важны в каждом конкретном регионе проживания.

Исследования, направленные на поиск полногеномных ассоциаций (genome-wide association study, GWAS), позволяют определить связь генетических вариаций с определённым признаком. Так, за последнее время с помощью GWAS идентифицированы новые генетические локусы, отражающие взаимосвязь с развитием ПА (Kanchan K, 2020).

Цель исследования

Установить значение молекулярно-генетических предикторов в формировании риска пищевой аллергии у детей, особенности клинического течения болезни, структуры сенсibilизации к пищевым аллергенам, и предложить рекомендации по формированию групп высокого риска по данной патологии.

Задачи исследования

1. Изучить ассоциации однонуклеотидных полиморфизмов генов связанных с развитием пищевой аллергии, отобранных по результатам полногеномных исследований и их роль в формировании данной патологии у детей, проживающих на территории г. Томска и Томской области.
2. Исследовать роль молекулярно-генетических предикторов в формировании структуры пищевой сенсibilизации к ведущим пищевым аллергенам у детей.
3. Оценить прогностическое значение установленных генетических факторов риска пищевой аллергии в выборке детей в Томской области.
4. На основании результатов исследования предложить рекомендации по оптимизации алгоритмов формирования групп высокого риска по развитию пищевой аллергии у детей для реализации персонализированных превентивных мероприятий.

Теоретическая и практическая значимость работы

В ходе исследования выявлены молекулярно-генетические маркеры, ассоциированные с развитием IgE-опосредованной пищевой аллергией у детей.

Проведен анализ молекулярно-генетических факторов риска в формировании пищевой сенсибилизации к ведущим пищевым аллергенам в детской популяции отдельного географического региона, а также получены данные о значимости генетических факторов риска в формировании ПА.

Создана база данных содержащая информацию клинических проявлениях пищевой аллергии, сенсибилизации, молекулярно-генетических маркерах, связанных с пищевой аллергией

Практические результаты исследования рекомендации по оптимизации алгоритмов диагностики и профилактики аллергических заболеваний у детей в группах риска.

Материалы и методы исследования

Диссертационное исследование выполнено на базе ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России в период с 2021 по 2024 гг. Протокол исследования разработан в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и одобрен этическим комитетом ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России (заключение от 24.01.2022г., регистрационный номер 8948). Клиническими базами исследования являлись: детская клиника СибГМУ (заведующий отделением – Д.В. Козырицкая); ОГАУЗ «Областной перинатальный центр им. И. Д. Евтушенко» (главный врач – И.А. Степанов).

Скрининговый этап, в рамках одномоментного рандомизированного исследования генетических факторов риска пищевой аллергии. В рамках скринингового этапа выполнено одномоментное исследование генетических факторов риска пищевой аллергии в дизайне «случай-контроль». В исследование рекрутированы дети в возрасте от 7 до 10 лет (n=392). Сформировано две группы: 1 группа – дети, страдающие ПА (n=41), 2 группа – контрольная группа (n=256).

В ходе исследования были использованы следующие методы:

- 1) Клинико-anamнестические и антропометрические.
 - опрос и осмотр пациентов,
 - заполнение специализированного и стандартизированного опросника,
 - физикальное обследование,
 - заполнение ИРК,
- 2) Забор крови для последующего серологического и иммунологического исследование.
- 3) Кожное алерготестирование.
- 4) Исследование уровня специфического иммуноглобулина Е.
- 5) Выделение ДНК из образцов венозной крови.
- 6) Молекулярно-генетическое исследование.
- 7) Статистические методы:
 - пакет прикладных программ «Statistica for Windows version 10.0»,
 - составление базы данных использована программа Microsoft office Excel.

Выводы

- 1) В рамках эпидемиологического исследования в выборке детей, проживающих в Томской области, изучена роль молекулярно-генетических маркеров, отобранных по результатам полногеномных исследований, в формировании пищевой аллергии. Установлено три генных полиморфизма, связанных с подверженностью развития пищевой аллергии: rs10018666, rs4896888, rs1343795.
- 2) Наличие генотипа СС полиморфизма rs4896888 и генотипа ТТ полиморфизма rs1343795 – риск развития пищевой аллергии у детей возрастает на 22,6% и 20,9% соответственно. В случае наличия генотипа ТС полиморфизме rs10018666 риск развития пищевой аллергии возрастает в три раза.

- 3) Развитие пищевой сенсибилизации к аллергену куриного яйца в детском возрасте ассоциировано с наличием гомозиготного варианта GG при полиморфизме rs7195. Наличие аллеля T в генотипе полиморфизма rs1343795 коррелирует с увеличением вероятности развития пищевой аллергии к куриному яйцу и рыбе.
- 4) Установлена ассоциация между развитием пищевой аллергии у мальчиков, имеющих генотип TT в генном полиморфизме rs1343795.
- 5) Рекомендовано проведение молекулярно-генетической диагностики для формирования групп риска по развитию пищевой аллергии в детском возрасте.