

Новые данные о согласованности результатов кожного аллeрготестирования к пищевым аллeргенам с уровнем специфического иммуноглобулина Е и симптомами пищевой аллeргии у детей в эндемичных по описторхозу очагах

Огородова Л.М., Фёдорова О.С., Деев И.А.

New data about consistency of skin prick-tests results with specific immunoglobulin E level and food allergy symptoms in children of opisthorchiasis endemic areas

Ogorodova L.M., Fyodorova O.S., Deyev I.A.

Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

© Огородова Л.М., Фёдорова О.С., Деев И.А.

Представлен анализ согласованности результатов кожного аллeрготестирования к пищевым аллeргенам с оценкой уровня специфического иммуноглобулина Е (IgE) и симптомами пищевой аллeргии у детей. На основании результатов эпидемиологического исследования предложены следующие критерии диагноза пищевой аллeргии у детей, проживающих в регионах с высокой распространенностью описторхоза: наличие клинических симптомов, возникающих в течение 2 ч после употребления продукта питания, положительные результаты кожного аллeрготестирования — средний диаметр папулы не менее 1 мм и (или) повышение уровня специфического IgE сыворотки крови не менее 0,35 кЕдА/л.

Ключевые слова: пищевая аллeргия, инвазия *Opisthorchis felineus*, кожные прик-тесты, специфический иммуноглобулин Е.

Aim: to investigate the consistency of skin prick-tests results with specific IgE level and symptoms of food allergy. The criteria of food allergy in children of opisthorchiasis endemic areas were developed: symptoms of food allergy within 2 hours, skin prick-tests weal size ≥ 1 mm and (or) specific IgE $\geq 0,35$ kUA/l.

Key words: food allergy, *Opisthorchis felineus* invasion, skin prick tests, specific IgE.

УДК 616.5-053.2-072.7:613.2-056.3:57.083:616.995.122.21-06

Введение

Современные тенденции развития пищевой индустрии привели к существенному росту распространенности аллeргических реакций, ассоциированных с употреблением продуктов питания, в различных регионах мира. В большинстве случаев пищевая аллeргия (ПА) формируется в детском возрасте, нередко сопровождаясь тяжелыми жизнеугрожающими состояниями, включая анафилактический шок, и снижая качество жизни больного ребенка и его семьи [1, 3, 6, 11, 18]. Ситуация осложняется высокой клинической ва-

риабельностью ПА и отсутствием четких критериев диагностики данной патологии у детей.

В практической медицине состояния и синдромы, связанные с употреблением продуктов питания, различные по механизмам развития, ошибочно фигурируют под диагнозом «пищевая аллeргия» [5, 19]. Отсутствие четких критериев диагностики приводит к нерациональному использованию диагностических мероприятий и несовершенству стандартов терапии.

Термин «пищевая аллeргия» рекомендован Всемирной аллeргологической организацией к использованию в тех ситуациях гиперчувствительности к пи-

шевым продуктам, когда подтверждены иммунологические механизмы развития болезни [10]. В настоящее время стандартом диагностики клинически значимой ПА являются двойные слепые плацебоконтролируемые провокационные тесты с причинно-значимыми 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 [19]. В этой связи с целью подтверждения иммуноглобулин Е-зависимого механизма развития ПА наиболее часто используют кожное алерготестирование и оценку содержания специфического иммуноглобулина Е (IgE) сыворотки крови. Результаты стандартизации реагентов для определения специфического IgE позволили производителям рекомендовать к использованию для верификации сенсibilизации показатели специфического IgE не менее 0,35 кЕдА/л, поскольку этот критерий обладает высокой чувствительностью, специфичностью и положительной предиктивной значимостью [15]. Напротив, диагностическая ценность результатов кожного алерготестирования является предметом дискуссий. Существуют рекомендации по использованию в качестве положительного результата кожных прик-тестов (КПТ) среднего диаметра папулы не менее 3 мм, однако различные исследователи указывают на возможность применения в качестве диагностически значимых результатов КПТ при размере папулы не менее 1—2 мм, а для отдельных аллергенов не менее 5, 8 мм [9, 12, 16]. При этом существуют данные, указывающие на снижение интенсивности кожной реактивности при воздействии ряда факторов, среди которых — гельминтные инвазии [7, 8, 13, 17, 20, 22].

В связи с тем что на территории России зарегистрировано несколько природных очагов антропонозов, включая тениаринхоз, описторхоз, дефилоботриоз и эхинококкоз, представляет актуальность разработка критериев диагностики ПА у детей, проживающих в эндемичных по гельминтозам регионах [2]. Так, по официальным данным медицинской статистики, в Томской области до 10—25% населения поражено описторхозом, что обусловлено диетическими традициями употребления в пищу сырой или термически не обработанной речной рыбы, однако, по результатам проведенных на базе Сибирского государственного

медицинского университета (СибГМУ) (г. Томск) пилотных исследований, фактическая распространенность инвазии достигает 31,4% [4, 14].

Цель исследования — анализ согласованности результатов кожного алерготестирования к пищевым аллергенам с оценкой уровня специфического IgE и симптомами пищевой аллергии у детей для использования методов диагностики болезни в эндемичных по описторхозу регионах.

Материал и методы

Настоящее исследование выполнено по гранту VI рамочной программы Евросоюза (контракт № FP6-2006-ТТС-TU-5 Proposal 045879; главный исследователь в г. Томске член-корреспондент РАМН, д-р мед. наук, профессор Л.М. Огородова) «Исследование распространенности, социально-экономического значения и основ пищевой аллергии в Европе» при участии координаторов исследования — отдела эпидемиологических исследований Имперского медицинского колледжа науки, технологии и медицины (г. Лондон, Великобритания) и Института исследований питания (г. Лондон, Великобритания) [21]. Протокол исследования одобрен локальным комитетом по этике при СибГМУ и согласован с департаментами здравоохранения и общего образования Томской области.

Схема исследования включала скрининговый и клинический этапы. В ходе одномоментного скринингового исследования проведено анкетирование детей в возрасте 7—10 лет, проживающих в г. Томске и сельских районах Томской области (12 813 человек, средний возраст $(8,90 \pm 1,09)$ года), с использованием русифицированного «Скринингового вопросника пищевой аллергии у детей». По результатам скрининга с использованием рандомизации сформированы выборки детей, имевших симптомы ПА (652 ребенка), и детей, не имевших данных симптомов в анамнезе (637 человек), для участия в клиническом одномоментном исследовании «случай — контроль». В ходе данного этапа исследования проведено интервьюирование родителей (опекунов), клиническое обследование пациентов, а также исследование сенсibilизации к пищевым аллергенам. Оценку содержания специфического IgE к пищевым аллергенам в сыворотке крови проводили в лаборатории факультета экспериментальной иммунологии Академического медицинского центра Университета Амстер-

дама (Нидерланды) посредством метода ImmunoCAP (Phadia, Швеция). Кожное прик-тестирование с экстрактами пищевых аллергенов (ALK-Abelló, Испания) проводили в соответствии с протоколом исследования и рекомендациями по технике выполнения аллерготестирования [11]. Диагностика описторхоза включала копроовоскопию и молекулярно-генетический анализ (полимеразная цепная реакция гельминтоза по образцам стула пациентов).

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 SPSS Base 14.0. Данные представлены в виде $X \pm s$, где X — среднее арифметическое, s — ошибка среднего. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. Для расчета вероятностей применяли метод отношения шансов. Для расчета 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:

$$КК = (p_o - p_e) / (1 - p_e),$$

где p_o — сумма наблюдаемых долей; p_e — сумма ожидаемых долей.

Считали, что значение КК в диапазоне 0,75—1,0 указывало на высокую согласованность результатов, значение в диапазоне 0,75—0,40 — на умеренную согласованность, менее 0,40 — на низкую согласованность результатов.

Результаты и обсуждение

В ходе данного исследования проведен анализ согласованности результатов КПТ (ALK-Abelló, Испания) и оценки уровня специфического IgE (Phadia, Швеция) к ведущим пищевым аллергенам в исследуемых выборках (яблоко, фундук, арахис, рыба, морковь, томат, подсолнечник, куриное яйцо). В ходе ис-

следования анализировали число совпадений и несовпадений результатов по следующим критериям:

- средний диаметр папулы при КПТ не менее 1 мм, специфический IgE не менее 0,35 кЕдА/л;
- средний диаметр папулы при КПТ не менее 3 мм, специфический IgE не менее 0,35 кЕдА/л;
- средний диаметр папулы при КПТ не менее 5 мм, специфический IgE не менее 0,35 кЕдА/л.

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

Значение коэффициента каппа и достигнутого уровня значимости при анализе согласованности результатов кожных прик-тестов и оценки уровня специфического IgE к ведущим пищевым аллергенам

Аллерген	Средний диаметр папулы при КПТ, специфический IgE не менее 0,35 кЕдА/л					
	не менее 1 мм		не менее 3 мм		не менее 5 мм	
	КК	<i>p</i>	КК	<i>p</i>	КК	<i>p</i>
Яблоко	0,785	0,000	0,417	0,000	0,117	0,089
Фундук	0,451	0,000	0,433	0,014	0,298	0,051
Арахис	0,475	0,000	0,312	0,000	0,131	0,000
Рыба	0,643	0,000	0,589	0,000	0,464	0,000
Морковь	0,588	0,000	0,388	0,002	0,044	0,000
Томат	0,519	0,000	0,314	0,000	0,000	0,000
Подсолнечник	0,711	0,000	0,210	0,000	0,000	0,000
Яйцо	0,436	0,000	0,343	0,000	-0,007	0,804

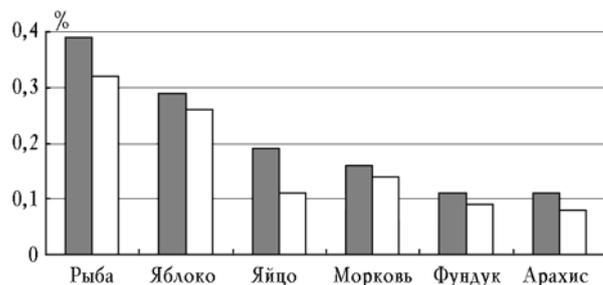
Так, при анализе совпадений критериев «средний диаметр папулы при КПТ не менее 1 мм, специфический IgE не менее 0,35 кЕдА/л» для большинства аллергенов установлена умеренная согласованность результатов, а для аллергена яблока — высокая ($p < 0,001$ для всех случаев). Согласованность резуль-

татов «средний диаметр папулы не менее 3 мм, специфический IgE не менее 0,35 кЕдА/л» была умеренной только для трех аллергенов (яблоко, фундук, рыба), для остальных — низкой. При использовании критериев «средний диаметр папулы при КПТ не менее 5 мм, специфический IgE не менее 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 ($p > 0,05$).

Также проведена оценка среднего диаметра папулы на гистамин, используемый при проведении КПТ обследуемым пациентам. Установлено, что данный показатель значительно меньше у пациентов с ПА, страдающих хроническим описторхозом, чем у больных без паразитоза: ($4,55 \pm 0,20$) против ($2,5 \pm 0,29$) мм ($p = 0,002$). Данное обстоятельство свидетельствует о снижении кожной реактивности при хроническом описторхозе.

Согласно данным предшествующих эпидемиологических исследований, проведенных в различных странах, IgE-зависимая ПА в большинстве случаев развивается в первые 1—2 ч после употребления причинно-значимого пищевого аллергена [13, 19].

Таким образом, на основании проведенного статистического анализа предложены критерии диагностики ПА: появление клинических симптомов в течение 2 ч после употребления продуктов питания и наличие сенсibilизации к данному продукту питания, подтвержденной положительными результатами КПТ (средний диаметр папулы не менее 1 мм и (или) содержание специфического IgE не менее 0,35 кЕдА/л в сыворотке крови). При этом анализ распространенности ПА к продуктам питания не продемонстрировал статистически значимых различий при использовании критериев диагноза, основанных на альтернативной оценке результатов КПТ (средний диаметр папулы не менее 1 мм, не менее 3 мм, рисунок).



Распространенность пищевой аллергии к продуктам питания при использовании различных критериев диагноза. Симптомы в течение 2 ч после употребления продуктов питания, средний диаметр папулы при КПТ не менее: ■ — 1 мм и (или) специфический IgE не менее 0,35 кЕдА/л; □ — 3 мм и (или) специфический IgE не менее 0,35 кЕдА/л

Заключение

Таким образом, в рамках представленного исследования впервые проведен анализ особенностей ПА у детей в эндемичных по описторхозу очагах. Результаты исследования свидетельствуют о том, что использование среднего диаметра папулы не менее 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).

С учетом полученных в данном исследовании результатов предложены следующие критерии диагноза ПА у детей, проживающих в регионах с высокой распространенностью описторхоза: наличие клинических симптомов, возникающих в течение 2 ч после употребления продукта питания, положительные результаты кожного аллeрготестирования — средний диаметр папулы не менее 1 мм и (или) повышение уровня специфического IgE сыворотки крови не менее 0,35 кЕдА/л).

Литература

1. Балаболкин И.И. Пищевая аллергия у детей // Аллергология. 1999. № 1. С. 38—42.
2. Бронштейн А.М., Малышев Н.А. Гельминтозы органов пищеварения: кишечные нематодозы, трематодозы печени и ларвальные цестодозы (эхинококкозы) // Рус. мед. журн. 2004. Т. 12, № 4. С. 21—23.
3. Лусс Л.В., Репина Т.Ю. Пищевая аллергия и пищевая непереносимость: принципы диагностики и терапии // Лечащий врач. 2004. № 7. С. 16—20.
4. Огородова Л.М., Фёдорова О.С., Фрейдin М.Б. и др. Характеристика эпидемиологических и молекулярных взаимоотношений аллергических и гельминтных болезней в эндемическом очаге описторхоза // Бюл. сиб. ме-

- дицины. 2008. № 4. С. 48—52.
5. Фёдорова О.С., Огородова Л.М., Солодовникова О.В. и др. Пищевая аллергия у детей: аспекты эпидемиологии и естественного течения // Педиатрия. 2009. Т. 87, № 2. С. 116—125.
 6. Фёдорова О.С., Огородова Л.М. Механизмы формирования перекрестной реактивности при пищевой аллергии: результаты современных исследований // Рос. аллерголог. журн. 2009. № 6. С. 5—11.
 7. Araujo M.I., Lopes A.A., Medeiros M. et al. Inverse association between skin response to aeroallergens and Schistosoma mansoni infection // Int. Arch. Allergy Immunol. 2000. V. 123 (2). P. 145—148.
 8. Cooper P.J. Interactions between helminth parasites and allergy // Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol. 2009. V. 9, № 1. P. 29—37.
 9. Eigenmann P.A., Sampson H.A. Interpreting skin prick tests in the evaluation of food allergy in children // Pediatr Allergy Immunol. 1998. № 9. P. 186—191.
 10. Johansson S., JO'B. Hourihane, Bousquet J. et al. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from EAACI nomenclature task force // Allergy. 2001. V. 56. P. 813—824.
 11. Kulig M., Bergmann R., Klettke U. et al. Natural course of sensitization to food and inhalant allergens during the first 6 years of life // J. Allergy Clin. Immunol. 1999. V. 103. P. 1173—1179.
 12. Maitra A., Sherriff A., Northstone K. et al. Maternal age of menarche is not associated with asthma or atopy in prepubertal children // Thorax. 2005. V. 60. P. 810—813.
 13. Nyman O.A., Walraven G.E., Banya W.A. et al. Atopy, intestinal helminth infection and total serum IgE in rural and urban adult Gambian communities // Clin. Exp. Allergy. 2001. V. 31. P. 1672—1678.
 14. Ogorodova L.M., Freidin M.B., Sazonov A.E. et al. A pilot screening of prevalence of atopic states and opisthorchosis and their relationship in people of Tomsk Oblast // Parasitol. Res. 2007. V. 101. P. 1165—1168.
 15. Paganelli R. Specific IgE antibodies in the diagnosis of atopic disease. Clinical evaluation of a new *in vitro* test system, UniCAP, in six European allergy clinics // Allergy. 1998. V. 53. P. 763—768.
 16. Position paper: Allergen standardization and skin tests. The European Academy of Allergology and Clinical Immunology // Allergy. 1993. V. 48, suppl. 14. P. 48—82.
 17. Rodrigues L.C., Newcombe P.J., Cunha S.S. et al. Early infection with Trichuris trichiura and allergen skin test reactivity in later childhood // Clin. Exp. Allergy. 2008. V. 38 (11). P. 1769—1777.
 18. Rona R.J., Keil T., Summers C. et al. The prevalence of food allergy: a meta-analysis // J. Allergy Clin. Immunol. 2007. V. 120. P. 638—646.
 19. Sampson H.A. Update on food allergy // J. Allergy Clin. Immunol. 2004. V. 114, I. 5. P. 805—819.
 20. Strachan D.P. Hayfever, hygiene, and household size // BMJ. 1989. V. 299. P. 1259—1262.
 21. Wong G.W., Mahesh P.A., Ogorodova L.M. et al. The Euro-Prevall-INCO surveys on the prevalence of food allergies in children from China, India and Russia: the study methodology // Allergy. 2009. V. 65, I. 3. P. 385—390.
 22. Yazdanbakhsh M., Matricardi P.M. Parasites and the hygiene hypothesis: regulating the immune system? // Clin. Rev. Allergy Immunol. 2004. V. 26 (1). P. 15—24.

Поступила в редакцию 16.05.2010 г.

Утверждена к печати 26.05.2010 г.

Сведения об авторах

Л.М. Огородова — заслуженный деятель науки РФ, д-р мед. наук, профессор, член-корреспондент РАМН, зав. кафедрой факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета, проректор по НР и ПП СибГМУ (г. Томск).

О.С. Фёдорова — канд. мед. наук, докторант кафедры факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета СибГМУ (г. Томск).

И.А. Деев — канд. мед. наук, докторант кафедры факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета СибГМУ (г. Томск).

Для корреспонденции

Фёдорова Ольга Сергеевна, тел. 8-906-950-7132; e-mail: osf77@list.ru