

В. А. Жарин¹, С. В. Федорович²

ДИСБАЛАНС ИММУННОГО СТАТУСА ПРИ ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИИ

*ГУ «432 ордена Красной Звезды Главный военный клинический медицинский центр Вооруженных Сил Республики Беларусь», г. Минск, Беларусь¹,
РУП «Республиканский научно-практический центр гигиены», г. Минск²*

При пищевой аллергии (ПА) наиболее часто выявляются повреждения сочетанного характера в виде комбинированных иммунодефицитных состояний (ИДС): дефицит Т-лимфоцитов с преобладанием дефицита Th1, дисгаммаглобулинемия, депрессия фагоцитарной активности с нарушением процессов переваривания и подавлением хемотаксиса нейтрофилов, дисбаланс цитокинового профиля с преобладанием IL-4, IL-5. Аллергические факторы играют важную роль в возникновении желудочно-кишечных заболеваний. Установлено, что в фазе рецидива гастродуоденальной патологии выявлен высокий уровень специфических антител класса IgE к пищевым антигенам (АГ). Микробное декарбоксилирование пищевого гистидина увеличивает количество гистамина в организме, кроме того, поврежденная слизистая оболочка тонкой кишки вырабатывает меньше гистаминазы. Это создает условия для развития аллергических реакций при нарушении кишечного биоценоза.

Доля положительных результатов проведенных Ig-тестов у пациентов с ПА в целом по группе среди всех пациентов с аллергопатологией составила 8,8%. 1-е место среди пищевых аллергенов занимал овес (13,3%), 2-е – рис (12,5%), 3-е – треска – 9,1%.

Выполнено ретроспективное когортное исследование иммунологических показателей 58 пациентов с ПА и 47 пациентов группы сравнения без повышенной чувствительности к продуктам питания. У пациентов с ПА выявлено статистически значимое снижение в сыворотке крови относительного количества Т-хелперов, абсолютного и относительного количества Т-лимфоцитов активных и В-лимфоцитов ($p < 0,05$), что свидетельствует о развитии у них повреждения сочетанного характера в виде комбинированного иммунодефицитного состояния.

Это необходимо учитывать при обследовании пациентов с ПА и выборе тактики комплексного лечебного воздействия.

Ключевые слова: пищевая аллергия, лимфоциты, иммунодефицитное состояние.

V. A. Zharin, S. V. Fedorovic

IMBALANCE IN THE IMMUNE STATUS OF FOOD ALLERG

In food allergy (FA), the most frequently observed damage of a combined nature is in the form of combined immunodeficiency states (IDS): T-lymphocyte deficiency with a predominance of Th1 deficiency, dysgammaglobulinemia, phagocytic depression with digestive disturbance and suppression of neutrophil chemotaxis, a cytokine profile, and a profile profile. IL-4, IL-5. allergic factors play an important role in the occurrence of gastrointestinal diseases. It was established that in the phase of recurrence of gastroduodenal pathology a high level of specific IgE antibodies to food antigens (AG) was detected. Microbial decarboxylation of dietary histidine increases the amount of histamine in the body, in addition, the damaged mucous membrane of the small intestine produces less histaminase. This creates the conditions for the development of allergic reactions in violation of the intestinal biocenosis.

The proportion of positive results of Ig-tests in patients with FA in the group as a whole among all patients with allergopathology was 8,8%. The first place among food allergens was occupied by oats (13,3%), the second – by rice (12,5%), the third – by cod – 9,1%.

A retrospective cohort study of immunological parameters of 58 patients with FA and 47 patients of the comparison group without increased sensitivity to food was performed. Patients with FA showed a statistically significant decrease in serum relative amount of T-helper, absolute and relative number of T-lymphocytes active and B-lymphocytes ($p < 0,05$), which indicates the development of damage in them in the form of a combined immunodeficiency state.

This must be considered when examining patients with FA and choosing the tactics of complex therapeutic effects.

Key words: food allergy, lymphocytes, immunodeficiency state.

Поражения иммунной системы при ПА могут носить самый разнообразный характер и быть изолированными или комбинированными. Встречаться на уровне локального или общего иммунного ответа, или сочетанно. Наиболее часто выявляются повреждения сочетанного характера в виде комбинированных ИДС: дефицит Т-лимфоцитов с преобладанием дефицита Th1, дисгаммаглобулинемия, депрессия фагоцитарной активности с нарушением процессов переваривания и подавлением хемотаксиса нейтрофилов, дисбаланс цитокинового профиля с преобладанием IL-4, IL-5 [5].

Аллергические факторы играют важную роль в возникновении желудочно-кишечных заболеваний. Установлено, что в фазе рецидива гастродуоденальной патологии, в частности эрозивных гастритов, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, выявлен высокий уровень специфических антител класса IgE к АГ: куриному яйцу, апельсину, шерсти со-

баки и кошки, миксту луговых трав; умеренный уровень IgE к мандарину, коровьему молоку, перу подушки, перхоти лошади, шерсти морской свинки, миксту сорных трав; низкий уровень IgE к гречневой и ячменной крупам [3].

Микробное декарбокислирование пищевого гистидина увеличивает количество гистамина в организме, кроме того, поврежденная слизистая вырабатывает меньше гистаминазы. Это создает условия для развития аллергических реакций при нарушении кишечного биоценоза. Частота аллергических реакций зависит от распространенности антигенов (АГ). Редкий контакт с АГ может вызвать острые рецидивирующие явления, а при частой или постоянной экспозиции развиваются хронические прогрессирующие воспалительно-дистрофические заболевания слизистой оболочки кишечника. В результате описанных выше нарушений пищеварения и всасывания на фоне нарушенного кишечного биоценоза резко из-

меняется состояние иммунного статуса. Анализ зависимости нарушений иммунного статуса от стадии нарушенного кишечного биоценоза показал, что самые высокие значения Т-клеточного звена иммунитета – иммунорегуляторного индекса (ИРИ) уровней сывороточных IgA и IgG, а также фагоцитарной активности нейтрофилов были обнаружены при легкой степени нарушенного кишечного биоценоза. По мере утяжеления перечисленные показатели прогрессирующе снижались. Причем иммунная недостаточность у таких пациентов в большинстве случаев сочетается с инфекционным и аллергическим синдромами [1, 2].

Характерны дискордантные изменения функционирования иммунной системы, которые с одной стороны сопровождаются дефицитом Т-супрессоров, с другой – поликлональной активацией В-лимфоцитов с характерной наработкой больших количеств аутоантител, гиперфункцией нейтрофилов в реакциях локального иммунного ответа и депрессией фагоцитарной активности нейтрофилов при прогрессировании аутоиммунного процесса в реакциях общего иммунного ответа, IL-2 зависимыми иммунодефицитами, недостаточностью интерферона и другими нарушениями. При этом следует отметить, что на фоне проведения длительной и достаточно мощной терапии кортикостероидами, цитостатиками и гепарином возможны проявления вторичных по отношению к началу заболевания, дополнительных «ятрогенных» поражений иммунной системы, например, усугубление Т-дефицита за счет дефицита Т-хелперов, дисгаммаглобулинемия за счет дефицита одного из классов иммуноглобулинов, нарушение рецепторного аппарата нейтрофилов, усугубление депрессии фагоцитарной активности, одно- или двухкомпонентная гранулоцитопения.

Длительные наблюдения за пациентами с различными воспалительными заболеваниями и многочисленные работы, посвященные оценке иммунного статуса больных хроническими воспалительными заболеваниями с частыми рецидивами, устойчивыми к традиционной терапии, показали, что снижение содержания, функциональной активности Т- и В-лимфоцитов, их субпопуляций, фагоцитарной активности нейтрофилов может быть приобретенным вследствие действия самых разнообразных причин. С другой стороны, при целом ряде хронических заболеваний, по данным Всемирной организации здравоохранения, одной из причин хронизации болезней является вторичная иммунная недостаточность.

Материал и методы

Ретроспективное когортное исследование иммунологических показателей 58 пациентов с ПА и 47 пациентов группы сравнения без повышенной чувствительности к продуктам питания. Свыше половины лиц исследуемой группы (55,0%) представляли женщины, 45,0% – мужчины. Средний возраст составил $46,0 \pm 1,9$ лет.

Количественную оценку Т- и В-лимфоцитов и М-РОК проводили общепризнанными методами Е- и М-розеткообразования. Т-лимфоциты образуют спонтанные розетки с эритроцитами барана. Содержание Т-лимфоцитов изучалось с учётом общего числа и количества иммунорегуляторных популяций (Т-хелперы, Т-цитотоксические) по содержанию теofilлин-резистентных и теofilлин-чувствительных Т-лимфоцитов. Функциональное состояние Т-системы иммунитета оценивали по реакции торможения миграции лимфоцитов с митогенами (фитогемагглютинин, конконавалин А), которая характеризовала функциональную активность теofilлин-резистентных и теofilлин-чувствительных Т-лимфоцитов [6]. Циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК) в сыворотке крови определяли по их преципитации с 2% раствором полиэтиленгликоля. Показатели неспецифической резистентности определяли методами фагоцитарной активности нейтрофилов (ФАН), расчета фагоцитарного индекса, тестом с нитросиним тетразолием и лизосомально-катионным тестом (ЛКТ).

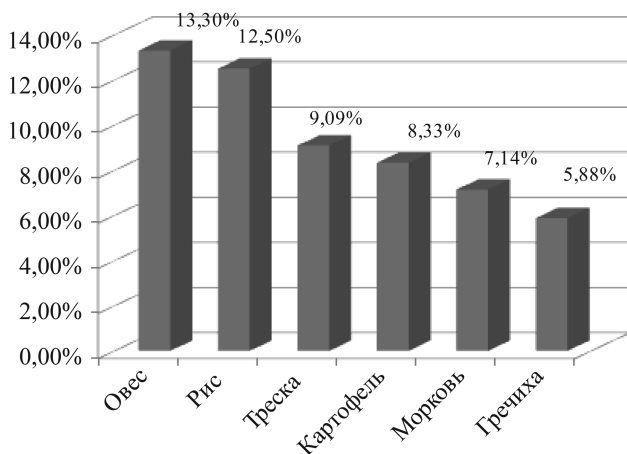
Были использованы следующие статистические методы: описательной статистики – вычисление средних значений, средних квадратичных отклонений; тест медиан; анализ соответствия вида распределения признака закону нормального распределения: критерии Колмогорова-Смирнова, Лиллиефорса и Шапира-Уилка; сравнение двух независимых (несвязанных) групп по одному и более признаку – метод параметрической статистики – t-критерий и методы непараметрической статистики: критерий Вилкоксона, Краскала – Уоллиса и Манна-Уитни [4, 8].

Основная часть

Доля положительных результатов проведенных Ig-тестов у пациентов с ПА в целом по группе среди пациентов с аллергопатологией составила 8,8 %. 1-е место среди пищевых аллергенов занимал овес (13,3%), 2-е – рис (12,5%), 3-е – треска – 9,1% (рисунок). При поливалентной ПА наиболее часто встречались злаки (45,5%), томат (36,4%), рыба (28,7%).

В 40,7% проб с положительными результатами на IgE ПА сочеталась с другими видами гиперчувствительности. Более чем у половины обследуемых с положительными пробами (59,1%) ПА сочеталась с повышенной чувствительностью к смеси ингаляционных аллергенов (пыльца, клещи, домашняя пыль, шерсть животных).

Комбинации пищевых аллергенов были следующие: томат + морковь; томат + смесь разных сортов рыбы и видов злаков; томат + яблоко; треска + курица; смесь разных видов злаков + рис; смесь разных сортов рыбы + смесь злаков, молоко, гречиха, томат; белок яйца и молоко; пшеница, овес, гречиха, картофель; томат, картофель, пшеница, смесь разных сортов рыбы, морковь, овес, рис; пшеница и яблоко;



Спектр специфических IgE при ПА

молоко, белок яйца, пшеница, рис, томат, морковь, яблоко; белок яйца + томат; пшеница + томат.

Таким образом, в поливалентной ПА наиболее часто встречались злаки (45,5%), томат (36,4%), рыба (28,7%).

В нозологической структуре ПА преобладала дерматологическая патология: крапивница, отек Квинке и дерматиты. Течение заболевания у 51,2% пациентов было хроническим, у 30,9% рецидивирующим, у 17,9% – острым. Длительность заболевания варьировала от 3 дней до 25 лет. При анализе жалоб обнаружено, что отек Квинке чаще локализуется в области век и губ, сопровождается першением в горле, затруднением дыхания, заложенностью носа, удушьем, бронхоспазмом, мелкоточечной сыпью. Реже встречались симптомы жжения и боли в абдоминальной области, повышение температуры (при отсутствии инфекционного процесса), рвота. Наследственный аллергоанмнез был отягощен по линии ближайших родственников у 4 человек (поллиноз, БА).

Произведен анализ состояния иммунитета 58 пациентов с ПА и 47 пациентов группы сравнения без повышенной чувствительности к продуктам питания. В качестве контрольных нормативов иммунологических показателей использованы данные обследования 50 практически здоровых лиц. Свыше половины лиц исследуемой группы (55,0%) представляли женщины, 45,0% – мужчины. Распределение по возрасту было следующим: до 30 лет – 24 (22,9%), до 50 лет – 40 (38,1%), более 50 лет – 41 (39,0%).

Поскольку ПА может иметь профессиональную этиологию, нами был изучен социальный статус пациента. В результате выявлено преобладание лиц, занятых преимущественно интеллектуальным трудом (41 человек – экономисты, бухгалтера, инженеры, медицинские, научные и социальные работники). Лиц, занимающихся преимущественно физическим трудом, было 17 (работники ресторанов, баров, хлебозаводов и др.).

Показатели пациентов с ПА и лиц групп сравнения разделены на подгруппы в зависимости от формы заболевания и обработаны методом непараметрической статистики с определением теста медиан, критерия Краскала-Уоллиса и U-критерия Манна-Уитни (таблица 1). У пациентов с ПА выявлено статистически значимое (таблица 1) снижение в сыворотке крови относительного количества Th, абсолютного и относительного количества Т-лимфоцитов активных и В-лимфоцитов ($p < 0,05$), что свидетельствует о развитии у них повреждения сочетанного характера в виде комбинированного иммунодефицитного состояния.

При анализе изменений иммунной системы у пациентов с ПА различных возрастных групп (таблица 2) статистически значимых различий показателей кле-

Таблица 1. Оценка показателей иммунитета у лиц с ПА и группы сравнения

Показатель	Здоровые добровольцы (ЗД) n = 50	Группа сравнения (неПА), n = 47	Группа с ПА n = 58	Тест Краскала-Уоллиса (p)	ПА в сравнении с ЗД	ПА в сравнении с неПА	неПА в сравнении с ЗД
Лейкоциты	6,1(5,1–7,2)	7,1(5,8–9,5)	7,1(5,4–11,3)	0,017	0,016	0,886	0,009
Лимфоциты относ. (%)	30,0(24,0–37,0)	28,5(19,8–41,0)	29,0(24,0–34,0)	0,529	–	–	–
Лимфоциты абс.	1,9(1,5–2,3)	2,1(1,6–2,6)	1,9(1,5–2,7)	0,311	–	–	–
Т-лимфоциты относ. (%)	62,0(54,0–66,0)	63,0(54,0–70,0)	63,0(52,0–70,0)	0,787	–	–	–
Т-лимфоциты абс.	1,1(0,8–1,4)	1,4(0,8–1,7)	1,2(0,9–1,7)	0,246	–	–	–
Т-лимфоциты акт. относ. (%)	23,5(19,0–26,5)	25,0(17,0–31,0)	16,0(10,0–22,0)	0,0008	0,001	0,003	0,376
Т-лимфоциты акт. абс.	0,5(0,3–0,8)	0,6(0,5–1,2)	0,4(0,2–0,7)	0,0006	0,088	0,0003	0,02
Т-хелп. относ. (%)	44,5(40,0–51,0)	46,0(36,0–56,0)	36,5(30,0–46,0)	0,006	0,003	0,01	0,961
Т-хелп. абс.	0,8(0,6–1,1)	0,9(0,7–1,2)	0,8(0,6–1,2)	0,221	–	–	–
Т-цит. относ. (%)	19,0(16,0–22,0)	22,0(18,0–29,0)	22,5(14,5–28,5)	0,174	–	–	–
Т-цит. абс.	0,3(0,2–0,4)	0,4(0,3–0,6)	0,4(0,3–0,7)	0,002	0,002	0,992	0,002
В-лимфоциты относ. (%)	6,0(4,0–8,0)	11,0(8,0–16,0)	6,0(4,0–8,0)	< 0,0001	0,583443	< 0,0001	< 0,0001
В-лимфоциты абс.	0,1(0,07–0,12)	0,2(0,1–0,3)	0,11(0,008–0,2)	< 0,0001	0,114750	0,00001	< 0,0001
ИРИ	2,1(1,5–3,0)	1,9(1,0–3,1)	1,6(1,1–2,7)	0,194	–	–	–
ЦИК (ед)	11,0(4,0–18,0)	13,0(6,0–19,0)	5,0(2,0–11,0)	0,024	0,026	0,0008	0,326
ЛКТ (ед)	1,2(1,0–1,2)	1,2(1,1–1,4)	1,2(1,1–1,3)	0,155	–	–	–

Таблица 2. Сравнение показателей иммунитета у пациентов с ПА различных возрастных групп

Показатель	Пациенты с ПА моложе 30 лет n = 10	Пациенты с ПА 31–50 лет n = 20	Пациенты с ПА старше 50 лет n = 27	Тест Краскала-Уоллеса (p)
Лейкоциты	11,5(8,7–13,1)	7,7(5,6–11,3)	6,3(5,0–9,8)	0,042
Лимфоциты относ.	24,1(17,0–29,0)	29,8(23,0–35,0)	30,0(24,0–35,0)	0,180
Лимфоциты абс.	2,0(1,4–3,0)	1,9(1,5–3,0)	2,0(1,5–2,3)	0,704
Т-лимфоциты относ.	62,0(49,0–72,0)	57,0(51,0–65,0)	64,0(53,0–70,0)	0,458
Т-лимфоциты абс.	1,4(0,8–1,9)	1,2(0,9–1,8)	1,2(0,9–1,6)	0,634
Т-лимфоциты акт. относ.	19,0(10,0–41,0)	17,5(13,0–31,0)	22,0(14,0–39,0)	0,716
Т-лимфоциты акт. абс.	0,3(0,1–1,3)	0,4(0,2–0,8)	0,4(0,3–0,6)	0,634
Т-хелп. относ.	38,0(31,0–42,0)	39,0(28,0–44,0)	36,0(30,0–49,0)	0,773
Т-хелп. абс.	0,9(0,5–1,2)	0,8(0,6–1,2)	0,7(0,5–1,2)	0,956
Т-цит. относ.	19,0(10,0–26,0)	21,0(12,0–27,5)	22,0(14,0–32,0)	0,442
Т-цит. абс.	0,3(0,2–0,7)	0,4(0,3–0,6)	0,4(0,3–0,7)	0,675
В-лимфоциты относ.	5,5(5,0–17,0)	6,0(4,0–8,0)	6,0(4,0–10,0)	0,514
В-лимфоциты абс.	0,11(0,07–0,66)	0,12(0,08–0,21)	0,10(0,06–0,19)	0,668
ИРИ	2,0(1,4–3,5)	1,9(1,1–3,9)	1,8(1,1–4,0)	0,990
ЦИК	10,5(3,0–14,0)	4,5(2,5–10,0)	5,0(2,0–13,0)	0,233
ЛКТ	1,2(1,1–1,4)	1,2(1,1–1,3)	1,2(1,1–1,3)	0,896

точного иммунитета, фагоцитарной активности в зависимости от возраста не выявлено.

Таким образом, на уровне звеньев иммунной системы в группе лиц с аллергодерматозами пищевой этиологии выявлено статистически значимое снижение в сыворотке крови относительного количества Т-хелперов, абсолютного и относительного количества Т-лимфоцитов активных и В-лимфоцитов, что свидетельствует о развитии у них повреждения сочетанного характера в виде комбинированного иммунодефицитного состояния; это необходимо учитывать при обследовании пациентов с ПА и выборе тактики комплексного лечебного воздействия. При анализе состояния иммунитета у пациентов с ПА в разных возрастных группах статистически значимых отличий между показателями иммунной системы не выявлено.

Литература

1. Драник, Г. Н. Клиническая иммунология и аллергология / Г. Н. Драник. – Киев, 2010. – 552 с.
2. Колхир, П. В. Доказательная аллергология – иммунология / П. В. Колхир. – М.: Практ. медицина, 2010. – 528 с.
3. Новиков, Д. К. Клиническая иммунопатология: руководство / Д. К. Новиков, П. Д. Новиков. – М.: Мед. лит., 2009. – 464 с.
4. Реброва, О. Ю. Статистический анализ медицинских данных: применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. – М.: Медиа Сфера, 2002. – 305 с.
5. Справочник по иммунотерапии: для практического врача / Н. Н. Володин [и др.]. – М.: Диалог, 2002. – 480 с.
6. Топтыгина, А. П. Методы оценки специфического Т-клеточного иммунного ответа / А. П. Топтыгина // Рос. аллергол. журн. – 2011. – № 4, вып. 1. – С. 382–383.
7. Хаитов, Р. М. Аллергология и иммунология: нац. рук. / Р. М. Хаитов, Н. И. Ильина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 656 с.
8. Юнкеров, В. И. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований / В. И. Юнкеров, С. Г. Григорьев. – СПб.: ВМА, 2002. – 267 с.