

**ДИАГНОСТИКА СЕНСИБИЛИЗАЦИИ К ПИЩЕВЫМ КРАСИТЕЛЯМ
У ДЕТЕЙ С АЛЛЕРГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ
Н.Д. Титова¹, П.Д. Новиков²**

¹Белорусская медицинская академия последипломного образования г. Минск
²Витебский государственный медицинский университет

В Республике Беларусь для окраски пищевых продуктов, (в том числе и продуктов для детей) широко используются следующие разрешенные синтетические красители: желтые – тартразин (E102) и солнечный желтый (E110); красные – кармуазин (азорубин) (E122), понсо 4R (E124); синие – «индигокармин» (E132) и некоторые другие [1, 2, 3]. Эти красители относятся к группе моноазокрасителей и могут использоваться для окрашивания пищевых продуктов по отдельности, либо в комбинации и обеспечивают их окраску в любые цвета. Они применяются для окрашивания напитков, кондитерских изделий, мороженого, конфет, мясных и рыбных продуктов, сыров и колбас. Кроме того, контакт с синтетическими красителями может быть в быту, так как они входят в состав различных моющих средств (шампуней, пен для ванн и др.), а также текстильных красителей для шерсти и шелка (кроме индигокармина) [2, 3].

Эти же красители, широко используются и в фармацевтической промышленности для окраски лекарств. Наиболее частыми проявлениями непереносимости пищевых красителей являются дерматиты, крапивницы, ангиоотеки, пищевая аллергия, бронхиальная астма, гиперактивное поведение у детей [6, 7, 8].

Высокая частота положительного анамнеза о наличии непереносимости пищи (около 20% детей) и низкая (2–8% детей) встречаемость доказанной пищевой аллергии, обусловлена наряду с другими видами нетолерантности к пище, отсутствием диагностики аллергии к пищевым добавкам, среди которых красители занимают первое место [4, 10].

Для диагностики непереносимости пищевых красителей используются кожные скарификационные тесты, прик-тесты, определение IgE-антител и другие методы. Однако по данным зарубежных исследователей кожные prick-тесты и аппликационные (patch) тесты к пищевым добавкам (тартразину, солнечному желтому, амаранту, бензоату натрия и др.) редко оказываются положительными и не совпадают с данными анамнеза и перорального тестирования [10, 11, 12] и могут привести к возникновению нежелательных побочных реакций.

Определение свободных IgE- и IgG- антител и клеточной сенсibilизации к пищевым красителям проводится редко, что связано в основном с отсутствием доступных тест-систем и лабораторных методов диагностики [4, 7].

Цель настоящего исследования – определить клиническое значение антител различных классов и сенсibilизации гранулоцитов к пищевым красителям у детей с бронхиальной астмой и атопическим дерматитом.

Материалы и методы исследования. Клинически и лабораторно было обследовано 68 детей больных атопической бронхиальной астмой (БА) легкой и средней тяжести – 36 детей, атопическим дерматитом (АтД) средней тяжести – 20 детей, их сочетание было – у 12 детей в возрасте от 3 до 14 лет, из них 36 мальчиков и 32 девочки. Диагноз БА и АтД устанавливали с учетом российских национальных согласительных документов [1]. Тяжесть течения АтД оценивали по индексу SCORAD, при величине до 19 баллов – легкое течение, 20–40 – среднетяжелое. По данным заключительного обследования у всех детей имелась аллергия на бытовые, пищевые и/или эпидермальные аллергены. Со слов родителей непереносимость пищевых добавок (красителей) отмечалась у 24 (35,3%) детей. Контрольную группу сравнения составили 20 детей того же возраста, не имевших аллергических заболеваний.

Определение IgE, IgG и IgA антител к красителям в сыворотке крови детей проводилось стандартным методом иммуноферментного анализа (ELISA). Результаты оценивали с помощью анализатора ADAPAnthosLabtecInstruments при длине волны 450/620 нм. Статистическая обработка данных проводилась с помощью программ MS Excel, Statsoft Statistica 7, критерий статистической значимости – при $p < 0,05$.

Сенсibilизацию лейкоцитов определяли в аллергенспецифическом тесте – реакции выброса миелопероксидазы (PBM). Сущность PBM заключается в том, что после инкубации лейкоцитов крови с аллергенами в надосадочной жидкости определяется прирост активности фермента миелопероксидазы, который выделяется из гранулоцитов после контакта аллергена с антителами, находящимися на их поверхности [5]. Этот метод позволяет выявлять IgG, а также и IgE-антитела, связанные с гранулоцитами: нейтрофилами, эозинофилами и базофилами через Fc_γ и Fc_ε- рецепторы.

Результаты исследования и обсуждение. Сводные данные о реакциях на пищевые красители у детей с БА и АтД показали, что у 31 ребенка из 68 (45,6%) были IgE-антитела к какому-либо из испытанных красителей, у 25 из 68 (36,8%) детей обнаруживались IgG-антитела, у 26 из 68 (38,2%) – IgA-антитела и 30 из 68 детей (44,1%) имели сенсibilизацию гранулоцитов к какому-либо из красителей. IgE-антитела к пищевым красителям имелись всего у 31 ребенка, в то время как количество положительных, IgE-зависимых реакций на разные красители было почти в два раза больше – 67. Это объясняется тем, что у 24 (35,3%) детей IgE-антитела и сенсibilизация гранулоцитов выявлялась сразу к 2–4 пищевым красителям, а IgE-антитела к какому-либо одному красителю выявлялась достоверно реже – только у 7 детей (критерий Фишера $p = 0,002$). Всего у 19 из 68 (27,9%) детей с аллергическими заболеваниями не было ни антител (IgE, IgG, IgA), ни сенсibilизации гранулоцитов к пищевым красителям. Данные анамнеза положительно коррелировали с наличием IgE-антител к красителям ($r = 0,794$, $p < 0,05$).

Выявлены особенности спектра антител к разным красителям:

К тартразину IgE антител в сыворотке крови в значимом уровне определялись у 14 (20,5%) детей. IgG и IgA антитела к тартразину встречались соответственно у 10 детей (14,7%) и у 8 детей (11,7%). Отмечалась умеренная корреляция между IgA и IgG антителами к тартразину ($r = 0,447$, $p < 0,05$). Сенсibilизация гранулоцитов в PBM выявлялась у 16 (23,5%) детей и имела умеренную корреляцию с IgE-антителами ($r = 0,515$, $p < 0,05$) и с IgG-антителами ($r = 0,494$, $p < 0,05$).

К солнечному желтому IgE-антитела имелись у 8 (11,7%) детей, IgG- и IgA-антитела встречались с примерно одинаковой частотой – у 4 (5,9%) и у 5 (7,4%) детей соответственно. Между IgE- и IgG антителами и IgE-IgA антителами к солнечному желтому имелась умеренная корреляционная взаимосвязь ($r = 0,534$, $r = 0,500$, $p < 0,05$).

Сенсibilизация гранулоцитов в PBM к солнечному желтому выявлялась у 10 (14,7%) детей и имела умеренную корреляцию с IgE-антителами ($r = 0,647$, $p < 0,05$) и с IgG-антителами ($r = 0,429$, $p < 0,05$).

К индигокармину IgE-антитела и IgG-антитела встречались одинаково часто – у 11 (16,2%), и у 10 детей (14,7%) – соответственно. IgA-антитела к индигокармину выявлялись у 7 (10,3%) больных.

Сенсибилизация гранулоцитов в РВМ к индигокармину была у 9 (13,2%) детей и имела высокую степень корреляции (самую высокую при сравнении корреляционных взаимосвязей остальных красителей) с IgE-антителами ($r=0,893$, $p<0,05$) и умеренную с IgG-антителами ($r=0,312$, $p<0,05$) и IgA-антителами ($r=0,382$, $p<0,05$).

Наиболее часто IgE-антитела обнаруживались к кармуазину – у 18 из 68 детей (26,4% $p<0,05$). IgG-антитела к кармуазину выявлялись в два раза реже, чем IgE-антитела – у 9 детей (13,2% $p=0,04$). Важно отметить, что IgA-антитела к кармуазину встречались с большей частотой – у 19 (27,9%) по сравнению с другими красителями ($p<0,05$). Значимый уровень IgE-антител к кармуазину встречался чаще, чем на другие красители, однако иммунный ответ на него сопровождался наличием IgA-антител – у 11 детей из 18. Известно, что выработке системной толерантности способствует местная толерантность, в развитии которой важная роль принадлежит секреторному IgA, а у лиц с его дефицитом чаще наблюдаются аллергические заболевания [1, 7]. Возможно, что относительно большая индукция IgA-антител по сравнению с IgE-антителами, у больных на данный краситель, поступающий через кишечник, делает его потенциально менее опасным аллергеном в сравнении с другими красителями.

Сенсибилизация гранулоцитов в РВМ к кармуазину выявлялась у 15 детей (22,1%) и имела высокую степень корреляции с IgE-антителами ($r=0,893$, $p<0,05$).

К понсо IgE-антитела были обнаружены у 16 (23,5%) детей, IgG-антитела встречались у 12 (17,9%), IgA-антитела выявлялись достоверно реже IgE-антител – у 7 (10,3%) детей (критерий Фишера $p=0,032$). Сенсибилизацию гранулоцитов к понсо имели 12 детей (17,6%). Определялась умеренная положительная корреляционная взаимосвязь сенсибилизации гранулоцитов с IgE-антителами ($r=0,696$, $p<0,05$), слабая с IgG-антителами ($r=0,316$, $p<0,05$) и IgA-антителами ($r=0,219$, $p<0,05$).

Интересно отметить, что из 14 детей с наличием IgE-антител к тартразину у 9 были антитела к индигокармину и у 7 к кармуазину. Имела место умеренная положительная корреляция между IgE-антителами к тартразину и индигокармину $r=0,406$, $p<0,05$, между IgE-антителами к тартразину и кармуазину – $r=0,521$ $p<0,05$. У этих детей (возраст 5–12 лет), страдающих atopическим дерматитом с раннего возраста, отмечались высыпания на коже, зуд при приеме ярко окрашенных напитков, конфет, печенья. У пяти из них при кожном тестировании с пищевыми аллергенами (яйцо, молоко, хек, курица, свинина, говядина, рис, пшеница) выявлялась сенсибилизация к молоку и яйцу, а у четырех – все пробы с пищевыми аллергенами были отрицательными, что указывает на необходимость тестирования пищевых красителей. Частое присутствие в крови IgE-антител сразу к нескольким пищевым красителям возможно объясняется использованием в промышленности их смеси и кроме того, возможностью перекрестных реакций между азокрасителями из-за сходной химической структуры.

По наличию антител к красителям группы детей с БА и АтД различались. Так IgE- и IgG-антитела, а также сенсибилизация гранулоцитов к тартразину у детей с АтД встречались достоверно чаще, чем у детей с БА ($p<0,01$). В тоже время между ними не было различий по IgA-антителам к тартразину ($p>0,05$). Между группами: дети с АтД и дети с АтД+БА, группами детей с БА и с АтД+БА различия были недостоверны ($p>0,05$).

У 20 детей контрольной группы IgE-антитела к красителям не выявлялись. Низкий уровень IgG-антител к индигокармину обнаружен у одного ребенка. IgA-антитела к тартразину и понсо выявлены по одному случаю. Следовательно, наличие IgE-антител было характерно для детей с аллергическими заболеваниями ($p<0,05$). РВМ была положительной у одного ребенка на тартразин и у 2-х на кармуазин, что достоверно реже, чем у больных с аллергией ($p<0,05$). Между контрольной группой и опытными (АтД, БА, АтД+БА) различия достоверны – $p<0,05$. В то же время у одного ребенка контрольной группы обнаружены IgE-антитела (I класс) к аллергенам молока, и у одного – IgG-антитела к аллергенам трески.

В настоящее время, механизм действия пищевых добавок точно не установлен, предполагается развитие типичных немедленных и замедленных аллергических реакций, а также индукция псевдоаллергических реакций в связи с прямым действием препаратов на чувствительные клетки, выделяющие медиаторы [1, 6, 7].

Побочные реакции к пищевым добавкам у детей регистрировались преимущественно по данным изучения пероральных провокационных тестов с красителями и консервантами [10, 12]. Распространенность побочных реакций к пищевым добавкам у детей школьников по опросам родителей составляла в среднем 16–22%, в то же время по данным двойных слепых провокационных пероральных тестов с «чистыми» препаратами (красителями и др.) была значительно меньше – в

среднем 1.1% [11]. По другим исследованиям – 63,8% пациентов с хронической крапивницей имели положительные провокационные пробы на пищевые добавки, к тартразину – 47%, к солнечно-желтому – 64,2% [8, 9]. Данные, полученные в ходе этих исследований, существенно различаются, как различается дозировка и длительность применения пищевых добавок для провокационного тестирования.

Выводы:

1. К пищевым красителям (тартразину, индигокармину, понсо, кармуазину, солнечно-желтому) в сыворотке крови у 31 из 68 (45,6%) детей больных БА и АтД присутствуют IgE-антитела, у 25 (36,8%) IgG-антитела, у 26 (38,2%) IgA-антитела, что достоверно чаще, чем в контрольной группе.

2. Как правило, у детей имеет место полисенсibilизация к 2–3 и более пищевым красителям. Наличие IgE-антител к красителям часто сочетается с сенсibilизацией гранулоцитов больных. Между этими показателями имеется положительная корреляционная взаимосвязь от умеренной до высокой степени выраженности ко всем исследованным пищевым красителям.

3. Дети с АтД по сравнению с детьми с БА достоверно чаще имели IgE-антитела и сенсibilизацию гранулоцитов к тартразину.

Выявление IgE-антител и сенсibilизация гранулоцитов к пищевым красителям не только указывает на их клиническую значимость в развитии АтД и БА, но и на необходимость тщательного исключения этих добавок из пищи и лекарств, особенно у детей с отягощенным аллергоanamнезом.

Литература

1. Баранов, А.А. Детская аллергология / А.А. Баранов, И.И. Балаболкин. – М.: Гэотар-Медиа, 2006. – 687 с.
2. Болотов, В.М. Пищевые красители: классификация, свойства, анализ, применение / В.М. Болотов, А.П. Нечаев, Л.А. Сарафанова. – С.-Пб.: ГИОРД, 2008. – 240 с.
3. Гигиенические требования к качеству и безопасности пищевых добавок и их применению: Санитарные правила и нормы 13–10 РБ 2002. – Мн.: Минздрав РБ, 2003. – 16 с.
4. Новиков, П.Д. Выявление IgE- и IgG-антител к пищевому красителю тартразину в сыворотке крови больных / П.Д. Новиков, Н.Д. Титова // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2006. – № 1. – С. 36–41.
5. Новиков, П.Д. Метод диагностики аллергии в реакции выброса миелопероксидазы гранулоцитами: Инструкция на метод / П.Д. Новиков, Н.Д. Новикова // МЗ РБ. – 2005. – 6 с.
6. Титова, Н.Д. Пищевые добавки как алиментарные аллергены / Н.Д. Титова // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2008. – №2. – С. – 41–46.
7. Cantani, A. Pediatric Allergy, Asthma and Immunology / A. Cantani // Springer. – 2008. – P. 706–708.
8. Dipalma, J.R. Tartrazine sensitivity / J.R. Dipalma // Am. Fam. Physician. – 1990. – 42(5). – P. 1347–1350.
9. Food-additive intolerance and its correlation with atopy in children with recurrent or intermittent urticaria-angioedema / M. Martino [et al] // Pediatric. Allergy and Immunology. – 1992. – vol. 3, Issue 1. – P. 33 – 38.
10. Prevalence of chronic urticaria following the ingestion of food additives in a third tier hospital / G.S. Jimenez-Aranda [et al] // Rev. Alerg. Mex. – 1996, Nov–Dec. – 43(6). – P. 152–168.
11. Puglsang, G. Osterball. Prevalence of intolerance to food additives among Danish school children / G. Puglsang, C. Madsen, P. Saval // Pediatric Allergy and Immunology. – 1993. – Vol. 4. – P. 123–129.
12. Weber, R.W. Food additives and allergy / R.W. Weber // Ann. Allergy. – 1993, Mar. – 70(3). – P. 183–190.