

Екатерина Стасий
**ПОКАЗАТЕЛИ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ И СПЕЦИФИЧНОСТИ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ МЕТОДОВ
ПРИ ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИИ У ДЕТЕЙ**

Государственный Университет Медицины и Фармации им. Николая Тестемицану, Департамент Педиатрии
(директор – д.н., профессор Н.Ревенко)

SUMMARY

**THE INDEXES OF SENSITIVITY AND SPECIFICITY OF DIFFERENT DIAGNOSTIC TESTS
IN CHILDREN WITH FOOD ALLERGY**

Key words: food allergy, specific diagnostic tests, index of sensitivity, index of specificity.

Background: Food allergy incidents have increased substantially over the past decade. The success of the clinical management depends on early diagnosis and identification of the whole spectrum of sensitization to food allergens.

Aim: The aim of the study was to determine the indexes of sensitivity and specificity of different diagnostic tests in children with food allergy.

Materials and Methods: There were analyzed the results of the data of allergy history, food diary registers, skin tests, identification of allergen-specific Ig E, oral food challenge tests and reaction of inhibition of leukocyte migration at 525 patients with food allergy, aged from 1 month to 18 years.

Results: It was established, that the index of sensitivity of allergen-specific Ig E identification has a value of 95% with specificity of 86%, respectively; the test of leukocyte migration inhibition – 100% and 90%, respectively; diary food registration – 95% and 86%, the skin test – 41% and 71%; the oral food challenge – 45% and 97%, respectively.

Conclusions: Thus, for an early detection of food sensitivity in vitro tests have advantages with higher indexes of sensitivity and specificity in comparison with diagnostic tests in vivo.

REZUMAT

INDICII DE SENSIBILITATE ȘI SPECIFICACITATE A TESTELOR DIAGNOSTICE LA COPIII CU ALERGIE ALIMENTARĂ

Cuvinte cheie: alergii alimentare, diagnostic specific, indice de sensibilitate, indice de specificitate.

Actualitatea: În ultimii ani se notează o creștere substanțială a alergiilor alimentare și în special la copii. Succesul managementului clinic în mare măsură depinde de promptitudinea diagnosticului și a detectării cât mai precise a spectrului de sensibilizare.

Scopul studiului a fost de a determina indicii de sensibilitate și specificitate a diferitor teste diagnostice în stabilirea alergiilor alimentare la copii.

Materiale și metode: Au fost studiate indicii de sensibilitate, specificitate, indicelui de predictivitate a rezultatelor pozitive și a celor negative ale testelor diagnostice la copiii cu alergii alimentare. Au fost analizate rezultatele testului de colectare a anamnezei alergologice, a zilnicului alimentar, a testelor cutanate, de determinare a IgE specifice și a testului de inhibiție a migrării leucocitelor la 525 copii cu alergii alimentare în vârstă de la 1 lună până la 18 ani.

Rezultate: S-a constatat, că indicele de sensibilitate a testului de detectare a IgE specifice a fost de 95% cu specificitatea de 86% și respectiv în testul de inhibiție a migrării leucocitelor de 100% și 90%, a zilnicului alimentar de 95% și 86%, în testele cutanate 41% și 71%, testul de provocare – 45% și 97% respectiv.

Concluzie: Deci, pentru diagnosticul mai precoce și de stabilire a spectrului de sensibilizare față de alergenii alimentari la copii, metodele de investigație in vitro posedă indici de informativitate semnificativ mai înalți ($P < 0,1$) comparativ cu testele aplicate in vivo.

Актуальность проблемы. В последние годы отмечается рост распространенности и более тяжелое течение аллергических болезней в детском возрасте сдвиг начала их возникновения на более ранний период, увеличение удельного веса соче-

танных форм аллергической патологии Согласно опубликованным данным пищевая аллергия (ПА) в структуре аллергической патологии занимает до 10% у взрослых и до 20-70% в детском возрасте. Значительная разница в показателей распро-

странности пищевой аллергии в разных странах обусловлена и методами изучения пищевой сенсibilизации в популяцию [1, 5, 6]. Используемые в широкой практике методы выявления причинно-значимых пищевых аллергенов, таких как кожное тестирование, и провокационные пробы, недостаточно информативны и часто их выполнение противопоказано в остром периоде заболевания, а существующие современные лабораторные методы диагностики недостаточно изучены и об их диагностической ценности приводятся разноречивые данные [1,4,6]. Нередки случаи когда ребенку назначается необоснованно элиминационные диеты на долгое время, что ведет к различным проявлениям нарушения питания. Вместе с тем, своевременное выявление причинно-значимых пищевых аллергенов и их элиминация являются залогом успешной терапии.

Целью нашей работы было изучить показатели чувствительности и специфичности диагностических тестов для выявления пищевой аллергии у детей при различных клинико-патогенетических вариантах аллергической патологии.

Материалы и методы. Для решения поставленной цели обследовано 525 детей с пищевой аллергией в возрасте от 1 месяца до 18 лет (307 мальчиков и 218 девочек), среди которых у 315 зарегистрирован atopический дерматит (АД); 243- бронхиальная астма (БА); 53- хроническая крапивница с отеками Квинке (ХК). В 132 случаях, среди них, наблюдались сочетанные кожно-респираторные поражения. Были изучены показатели информативности: чувствительность (ЧВТ), специфичность (СПФ), уровни прогностической значимости положительных (ПЗПР) и отрицательных результатов (ПЗОР) методов аллергодиагностики. В ходе исследования мы проводили сравнительную характеристику этих показателей при изучении данных аллергологического анамнеза (АА), ведения пищи х дневников (ПД), провокационных проб (ПП), скарификационных кожных проб (СКП), иммуноферментного анализа (ИФА) и реакции торможения миграции лейкоцитов (РТМЛ). В качестве положительного контроля служили полученные результаты в группе пациентов с подтвержденной пищевой аллергией с помощью комплекса методов, а отрицательным контролем послужили данные полученные в группе детей страдающие аллергической патологией непищевого генеза и/или среди практически здоровых детей.

Результаты исследований были обработаны традиционными методами математической статистики с вычислением показателей средне арифметических M , среднего квадратического отклонения, средней арифметической ошибки m , средне геометрических $M_{\text{геом}}$, доверительных интер-

валов, выборочных медиан, коэффициента корреляции. Был использован метод анализа распределения частот вариационного ряда в зависимости от величины изучаемого признака. Достоверность различий показателей устанавливали с помощью критерия Стьюдента t .

Результаты и дискуссии. Анализ, проведенный нами у 525 детей с пищевой аллергией позволили выявить различную степень информативности АА при разных клинических формах и в зависимости от вида и от спектра сенсibilизации и от возраста больных. На первом этапе мы определили диагностическую значимость АА для выявления пищевой аллергии среди аллергических больных. Расчет показателей информативности метода АА позволили определить величину коэффициента равной 68,7% при более высокой СПФ - 84,2%. Ложноположительные (ЛП) данные отмечались у 15,7%, а ложноотрицательные (ЛО) у 31,3% пациентов. Выявлено, что диагностическая значимость положительных результатов метода АА достигла уровень 83,8% при прогностической значимости отрицательных результатов в 69,4%. При сравнении полученных данных, наиболее высокая информативность АА для выявления пищевой аллергии была в группе детей с рецидивирующей крапивницей и atopическим дерматитом и наименее при бронхиальной астме, например, коэффициент чувствительности был на уровне 45% при значительно высокой специфичности - 92% (рис.1). Наиболее высокий коэффициент чувствительности АА был получен в возрастной группе детей в возрасте до 1 года по сравнению с детьми в возрастной группе от 4 до 6 лет ($P < 0,02$) и от 7 до 18 лет.

При изучении приемлемости метода АА для выявления причинно-значимых пищевых аллергенов, установлено, что наибольшей информативностью он обладает для выявления сенсibilизации к большинству облигатных аллергенов (рыбе, меду, белку яиц, цитрусам) и наименьшая к продуктам повседневного питания (пшеничной муке, говядине, молоку).

Мы проанализировали данные записей пищевых дневников у 83 пациентов в возрасте от 3 месяцев до 14 лет с продолжительностью регистраций на протяжении сроков от 3 месяцев до 1 года. Всего были оценены 833 пробы, из которых положительными оказались 356 или 42,7%. Как видно из таблицы 1, среди обследованных больных с помощью ПД чаще всего была выявлена повышенная чувствительность к белку яиц, рыбе, меду, молоку. В 47,5% случаев клинические симптомы после употребления причинного аллергена появлялись в течение времени от 30 минут до 6 часов; несколько реже (38,7%) в течении первых 30 минут; через 6-12 часов - 10,1% случаев и позже 12 часов были

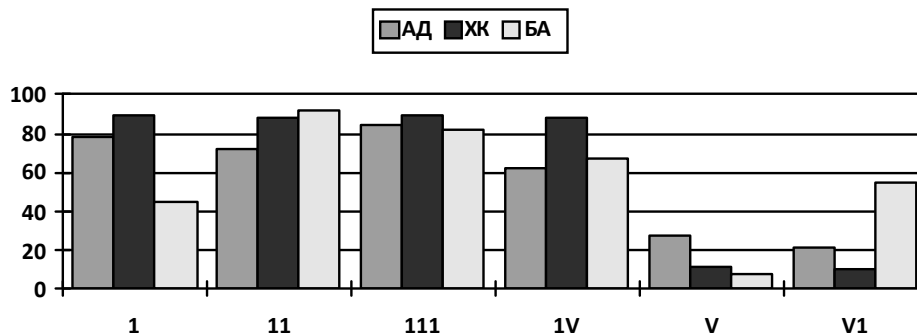


Рисунок 1. Сравнительная характеристика показателей информативности метода сбора аллергологического анамнеза для выявления пищевой аллергии при различных клинических формах. Обозначение: I-чувствительность; II-специфичность; III-диагностическая значимость (+) результатов; IV- прогностическая значимость (-) результатов; V ложно(+) результаты; VI ложно(-) результаты.

зарегистрированы специфические симптомы только в 3,7% случаев. Установлено, что ЧВТ метода ПД для выявления пищевой аллергии достигает 95% при СПФ 86% с диагностической значимостью положительных результатов на уровне 90,5% и прогностической значимостью отрицательных данных - 92,8%. ЛО реакции при проведении метода ПД были получены у 5% больных что связаны, по-видимому, с наличием субклинических форм

и/или подтверждают цикличность клинического течения пищевой сенсибилизации. В 13% случаев были получены ЛПП результаты, которые, согласно нашему мнению, связаны с неправильной интерпретацией ответных реакций, особенно в группе детей с поливалентной сенсибилизацией, с повышенной чувствительностью к неспецифическим факторам или псевдоаллергией.

Таблица 1

Частота положительных результатов регистрации пищевых дневников и их распределение в зависимости от времени их появления(%)

| Название пищевого продукта | Частота положительных проб | Время появления клинических симптомов | | | |
|----------------------------|----------------------------|---------------------------------------|-------------|------------|----------------|
| | | менее 30 минут | 30-60 минут | 6-12 часов | более 12 часов |
| Коровье молоко | 51,8 | 23,2 | 55,8 | 18,6 | 4,6 |
| Белок яйца | 65,0 | 35,2 | 51,8 | 3,7 | 9,3 |
| Желток яйца | 37,3 | 19,4 | 59,2 | 22,6 | 6,5 |
| Рыба | 62,6 | 53,8 | 37,0 | 7,4 | 0 |
| Пшеничная мука | 9,6 | 0 | 25,0 | 50,0 | 25,0 |
| Говядина | 26,5 | 13,6 | 63,6 | 22,7 | 0 |
| Цитрусы | 38,5 | 56,3 | 43,7 | 0 | 0 |
| Мед | 54,6 | 19,1 | 68,0 | 8,5 | 4,3 |
| Орехи | 34,9 | 6,9 | 17,2 | 34,5 | 41,4 |
| Виноград | 21,7 | 44,4 | 50,0 | 5,6 | 0 |

В настоящее время придается огромное значение применению провокационных тестов в аллергодиагностике (5). По поводу информативности провокационных методов при пищевой аллергии существуют разноречивые мнения, однако однозначно подчеркивается всеми авторами, что провокационные оральные тесты пищевыми аллергенами подтверждают факт непереносимости пищевого продукта, а не только наличие пищевой сенсибилизации. ПП использовали у 42 больных в возрасте старше 4 лет. В качестве аллергена мы использовали коровье молоко, белок и желток яйца, пшеничную муку. Всего проведено 156 проб. Рас-

чет информативности данного метода выявил ЧВТ на уровне 62% с коэффициентом СПФ в 91,4% и высоким уровнем ЛО (45,7%).

СКП были проведены у 355 детей, страдающие различными клиническими формами пищевой аллергии. Для проведения проб мы использовали 25 видов различных аллергенов (коровье молоко, куриное яйцо, белок яйца, желток яйца, мясо курицы, говядину, свинину, мясо утки, рыбу, треску, хек, сайду, пшеничная и ржаная мука, греча, овсяная крупа, рис, ячмень, лимон, апельсин, мандарин, виноград, клубника, морковь, томаты). Проведено всего 5865 скарификационных проб, из ко-

торых 1348 (22,9%) были положительными. Наиболее часто при помощи кожных проб выявлялась сенсibilизация к аллергену яиц (32%), белку яиц (32%), рыбы (30%), мясо курицы (28%), лимона (25%), апельсинам (23%), томатов (23%), молоку (22%), винограду (21%). Наиболее высокий удельный вес положительных проб выявлен в группе детей страдающих рецидивирующей крапивницей и атопическим дерматитом (47% и 38% соответ-

ственно) и реже были обнаружены положительные результаты при астматическом бронхите и бронхиальной астме (16% и 14% соответственно). Анализ случаев ложноотрицательных результатов СКП позволили установить, что наиболее часто они наблюдались при аллергии к молоку, яйцу, мясу, гречихи, рису, ячменю и реже к рыбе, клубнике, апельсинам, малине (рисунок 2).

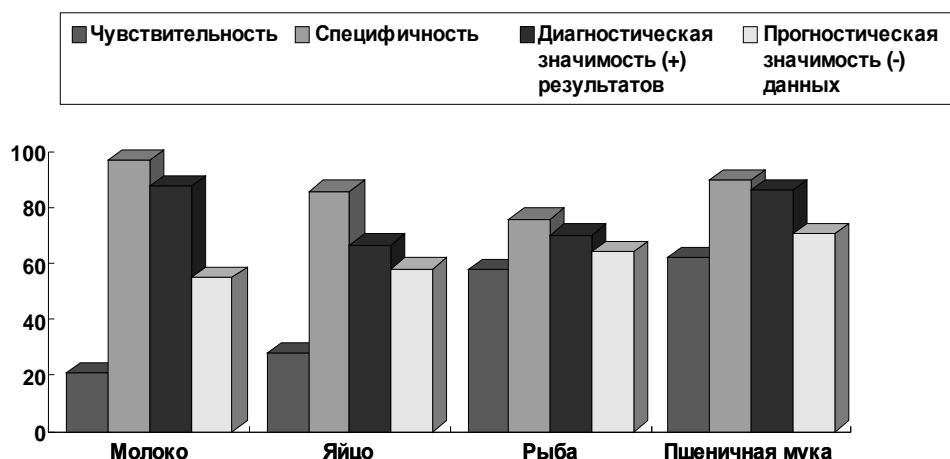


Рисунок 2. Сравнительная информативность метода кожного тестирования для выявления сенсibilизации к аллергенам молока, яиц, рыбы и пшеничной муки.

Таким образом, информативность метода СКП для выявления пищевой аллергии является умеренно-значимой, ценность которой увеличивается в зависимости от количества используемых аллергенов для тестирования. Диагностическая значимость метода КТ при пищевой аллергии зависит от вида сенсibilизации, характера течения сенсibilизации, периода болезни и от возраста больных.

Иммуноферментный анализ (ИФА) для определения IgE специфических антител был проведен у 325 детей с пищевой аллергией. В тест-системах мы использовали для исследования 11 видов пищевых аллергенов. Всего было проведено 2038 проб, из которых положительными диагностически значимыми, соответствующие 2-4 классу выраженности реакции отмечены в 838 случаев, что соответствует 42,6%. Проведенный нами анализ полученных данных позволили установить коэффициент ЧВТ на уровне 88% с большим значением его СПФ (95%) и высокой прогностической значимостью положительных результатов (94,6%). Эти результаты позволяют нам заключить, что в патогенезе клинических реакций и симптомов вызванных пищевой аллергией в 88% случаев участвует механизм иммунопатологических реакций IgE- реагинового типа.

РТМЛ была изучена у 172 детей в возрасте от 6 месяцев до 14 лет, из них 126 страдающие различ-

ными клиническими проявлениями пищевой аллергии (атопический дерматит, рецидивирующая крапивница, бронхиальная астма), 16 здоровых детей и 30 детей страдающие бронхиальной астмой, у которых была подтверждена аллергическая этиология непищевого генеза. Всего было поставлено 1886 проб с 21 видами пищевых аллергенов. Реакцию считали положительной при значениях индекса миграции (ИМ) меньше 0,7 (торможение миграции) и выше 1,3 (стимуляция миграции). Результаты исследований показали, что у здоровых детей РТМЛ была отрицательной со всеми используемыми нами аллергенами, при этом ИМ колебался между значениями 0,7 и 1,3, средняя величина равнялась $1,02 \pm 0,05$. Коэффициент ЧВТ при РТМЛ показал 100% со значением СПФ 90%. При сопоставлении результатов РТМЛ в зависимости от выраженности реакций с аналогичными данными полученными ИФА и КТ выявлен очень низкий коэффициент их совпадения, который колебался от 0,13 до 0,35 при сравнении с ИФА и от 0,28 до 0,65 при СКП. Эти данные свидетельствуют о самостоятельной информации полученной методом РТМЛ, указывающую, согласно существующему мнению, на выявление клеточно-опосредованной сенсibilизации.

Анализируя вышеизложенное можно заключить, что использованные методы алергодиагностики таких как АА, ПД, СКП, ПП, ИФА, и РТМЛ

являются высокоспецифичными для диагностики пищевой аллергии, однако по чувствительности

они отличаются в диапазоне от 41% до 100% (таблица 3).

Таблица 3

Сравнительная характеристика информативности методов алерго диагностики при пищевой аллергии у детей (%)

| Показатели | АА | ПД | ПП | СКП | ИФА | РТМЛ |
|------------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| ЧВТ | 68,7±3,6 | 95,0±3,4 | 54,8±8,4 | 41,0±4,9 | 80,0±3,2 | 100 |
| СПВ | 84,2±3,1 | 86,0±6,3 | 97,1±2,8 | 71,0±4,5 | 95,0±2,1 | 90,0±1,2 |
| ДЗПР | 83,8±3,2 | 90,5±3,6 | 95,0±4,8 | 58,5±5,9 | 94,6±2,3 | 90,1±1,2 |
| ДЗОР | 69,4±3,5 | 92,8±3,1 | 68,0±6,6 | 54,6±4,4 | 88,7±3,1 | 100 |
| ЛО | 31,3 | 5,0 | 45,7 | 59,0 | 12,0 | 0 |
| ЛП | 15,8 | 14,0 | 2,9 | 29,0 | 5,0 | 10,0 |

Таким образом, наиболее информативными методами для выявления сенсибилизации к пищевым аллергенам являются тесты *in vitro*, которые обладают наиболее высокими показателями ЧВТ и СПФ чем пробы *in vivo*. Преимущество методов *in vitro* является возможность их использования в различном возрастном периоде и при различных клинических формах и в любом периоде болезни, а также позволяет получать наиболее полную информацию для более быстрого составления элиминационных диет, лежащие в основе комплексной терапии пищевой аллергии у детей.

Список литературы.

- 1. Atkins D.** Food allergy: Diagnosis and management. Primary Care: Clinics in Office Practice. 2008;35:119.
- 2. Branum AM, Lukacs SL.** Food allergy among children in the United States. Pediatrics 2009; 124:1549–1555 Baena-Cagnani CE, Badellino HA. Diagnosis of allergy and asthma in childhood. Curr Allergy Asthma Rep 2011; 11:71–77.
- 3. Burks W.** Clinical manifestations of food allergy: An overview. <http://www.uptodate.com/home/index.html>. Accessed Nov. 11, 2010.

- 4. Fleischer DM, Bock SA, Spears GC, et al** Oral Food Challenges in Children with a diagnosis of Food Allergy- The Journal of Pediatrics. 2011, Nr.158. p.578-583.

- 5. Food allergy:** An overview. National Institute of Allergy and Infectious Diseases.<http://www.niaid.nih.gov/topics/foodAllergy/Documents/foodallergy.pdf>. Accessed Nov. 11, 2010.

- 6. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States:** Summary of the NIAID sponsored expert panel report. Bethesda, Md.: National Institute of Allergy and Infectious Diseases. <http://www.niaid.nih.gov/topics/foodallergy/clinical/Pages/default.aspx>. Accessed Dec. 13, 2010.

- 7. Lack G.** Food allergy. New England Journal of Medicine. 2008, p. 359-1252.

- 8. Nowak-Wegrzyn A, Assa'ad AH, Bahna SL, Bock SA, Sicherer SH, Teuber SS.** Work Group report: oral food challenge testing. Jun 2009, Vol 123(6 Suppl),p.365-83.

- 9. Teuber S.S., et al.** Unproved diagnostic and therapeutic approaches to food allergy and intolerance. Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology. 2003, Vol 3, 217p.