*Е.В.Агафонова^{1,2}, Г.Ш.Исаева^{1,2}, Н.М. Хакимов², А.Н Сакр.¹
E.V. Agafonova^{1,2}, G.Sh. Isaeva^{1,2}, N.M. Hakimov², A.N. Sakr¹*

ЛЯМБЛИОЗНАЯ ИНВАЗИЯ - СЕРОИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С АЛЛЕРГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ НА ПРОТЯЖЕНИИ ДЕСЯТИЛЕТНЕГО ПЕРИОДА GIARDIA INVASION - SEROIMMUNOLOGICAL STUDIES IN PATIENTS WITH ALLERGIC DISEASES OVER A TEN-YEAR PERIOD

¹ФБУН "Казанский НИИ эпидемиологии и микробиологии" Роспотребнадзора г. Казань
²ФГБОУ ВО "Казанский государственный медицинский университет г. Казань"

¹Kazan Research Institute of Epidemiology and Microbiology Kazan
²Kazan State Medical University, Kazan

Проведены сероиммунологические исследования по распространенности лямблиозной инвазии у пациентов с аллергическими заболеваниями на протяжении десятилетнего периода (с 2007 по 2017 гг) с использованием иммуноферментного анализа. Выявлено 32,1 % серопозитивных сывороток содержащих суммарные антитела и 7,9 % содержащих Ig М антитела к антигенам лямблий. Получены новые данные о периодах с максимальными и минимальными уровнями серопозитивных сывороток у пациентов с аллергическими заболеваниями, что определяется низкими показателями протективного иммунитета и возрастной кагортностью инфицирования. Выявлены критические периоды манифестации влияний лямблиозной инвазии - дошкольный возраст и период от 18 до 35 лет. Превалирование невысоких уровней серопозитивных сывороток является особенностью пациентов с аллергическими заболеваниями и определяется преимущественно низкими уровнями инфицирования и иммунодепрессией при атопии. Синергическое влияние *Giardia intestinalis* на формирование гипериммуноглобулинемии Е отмечается во всех возрастных перииодах с максимальной реализацией в детском возрасте.

Ключевые слова: Антитела к антигенам лямблий, сероиммунологический мониторинг, аллергические заболевания

Held seroimmunity monitoring of the prevalence of giardiasis invasion in patients with allergic diseases over the ten-year period (2007 to 2017) using ELISA. 32.1% of seropositive sera containing total antibodies and 7.9% containing IG M antibodies to *Giardia* antigens were found. New data on the periods with maximum and minimum levels of seropositive sera in patients with allergic diseases, as determined by low rates of protective immunity and age of infection cohortatio. The critical periods of manifestation of the effects of giardiasis invasion - preschool age and the period from 18 to 35 years are revealed. The prevalence of low levels of seropositive sera is a feature of patients with allergic diseases and is determined mainly by low levels of infection and immunosuppression in atopy. Synergistic effect *Lamblia intestinalis* on the formation of hyperimmunoglobulinemia E is marked in all age periiod with maximal realization in childhood.

Key words: Antibodies to Giardia antigens, seroimmunological monitoring, allergic diseases

В последние десятилетия во всем мире наблюдается значительный рост распространенности аллергических заболеваний (АЗ) среди всех возрастных групп населения. Многочисленные эпидемиологические исследования, изучающие распространенность АЗ в России и за рубежом, объективно отражают неуклонный рост аллергопатологии [1]. Во многих странах мира отмечается наибольшая пораженность аллергией населения, проживающего в регионах с высокоразви-

тым экономическим потенциалом. Резкий рост заболеваемости АЗ определяется усилением аллергенной нагрузки на человека, что в значительной мере, связывают с факторами окружающей среды-экологическими, биологическими и социальными [1, 8]. Гельминтозы и протозоозы привлекают все большее внимание исследователей как факторы, влияющие на распространенность и течение АЗ [3, 9, 11]. Повышенный интерес к данной проблеме возник в связи с выдвинутой F. Martinez и P. Holt в 1994 г. «hygiene hypothesis», согласно которой, рецидивирующие инфекции дают мощный стимул иммунной системе на переориентацию Th1/Th2 профиля иммунного ответа, что способствует формированию аллергопатологии. Участие *Giardia (Lamblia) intestinalis* в генезе аллергических заболеваний может быть обусловлено повреждением кишечной стенки, токсико – аллергическим воздействием продуктов обмена паразитов на макроорганизм, в результате чего отмечаются усиление проявлений атопии, гиперпродукция IgE и эозинофилия [6, 7, 9, 14]. Потенцирование антигенами лямблий сенсibilизации также связывают с проникновением в кровь через кишечный барьер так называемых «необработанных белков» пищи и других метаболитов [4, 7, 9, 13, 14].

Лямблиоз-космополитная инфекция, распространенная повсеместно. Данные эпидемиологических исследований по распространенности лямблиоза на сегодняшний день вариabельны и определяются возрастом, территорией, экономическими условиями, сезонностью, качеством воды, а также применяемыми в конкретных условиях диагностическими методами и настороженностью врачей [4, 5, 6, 7]. Общность эволюционного иммунного ответа при протозоонозах и аллергии, связанная с повышенной продукцией Ig E, выраженной активностью Th2 популяции Т-лимфоцитов, сходство клиники, предполагает особый интерес специалистов к значимости протозоонозов при аллергической патологии [8, 9, 10, 11, 15]. Вместе с тем, данные по распространенности лямблиозной инвазии у пациентов с АЗ на сегодняшний день немногочисленны и противоречивы [9, 11].

В связи с вышеизложенным, целью исследования было изучение распространенности лямблиозной инвазии у пациентов с АЗ.

Материалы и методы

В консультативно-диагностической поликлинике инфекционно-аллергических заболеваний ФБУН КНИИЭМ Роспотребнадзора на протяжении длительного времени мониторинг и диагностика лямблиозной инвазии осуществляется различными методами-копроовоскопическими и иммунологическими [2, 5, 6, 7]. Серологические методы диагностики лямблиоза, основанные на выявлении специфических антител к антигенам лямблий, позволяют проводить эпидемиологический мониторинг распространенности лямблиозной инвазии у различных групп пациентов [2, 7, 11]. Критериями включения в исследование были пациенты с симптомами атопических заболеваний (ринорея, заложенность носа, рецидивирующий кашель, приступы удушья, кожные рецидивирующие высыпания в сочетании с кожным зудом), повышенный уровень общего Ig E (у детей более 75 МЕ/мл, у взрослых более 100 МЕ/мл), положительные результаты кожного тестирования с аллергенами. Критериями исключения- ассоциированные с лямблиозной инвазией проявления неврологического и гастроэнтерологического синдромов [4], уровень общего Ig E в пределах возрастной нормы, отрицательные результаты кожного тестирования. Сероиммунологический мониторинг лямблиозной инвазии проводили методом ИФА с использованием тест систем “Лямблия- антитела-ИФА-Бест”, “Лямблия Ig M -ИФА-Бест «Вектор-Бест»” Новосибирск [12]. Тест системы выявляют специфические суммарные антитела (CA-G, A, M), которые представлены по вкладу в оптическую плотность преимущественно классом Ig G, а также антитела класса Ig M (AM). Уровень общего IgE определяли с использованием тест-систем «Хема-Медика», г. Москва. Для оценки концентрации иммуноглобулинов в сыворотке крови использовали коэффициент позитивности (КП), который показывает, во сколько раз величина оптической плотности исследуемого образца превышает значение расчетной диагностической оптической плотности (согласно инструкции фирмы производителя). КП отражает как степень инфицирова-

ния, так и напряженность иммунитета [2, 6, 7] к возбудителю. Исходя из предыдущих исследований [2] устанавливали интервалы для КП: низкий (1-2), средний (2-3), высокий (3-6), очень высокий (>6). Всего в анализ были включены 16375 пациентов отобранные за период 10 летнего мониторинга (2007-2017 годы).

На первом этапе исследований оценивали встречаемость повышенных уровней СА и АМ по годам (2007-2017 гг.) и также динамику уровней антител по годовому фактору в зависимости от КП, рассчитанного согласно описанным выше интервалам. На втором этапе исследований проведено изучение возрастной зависимости повышенных уровней СА и АМ. Изучение распределения уровней АТ проводилось в возрастные периоды: дети- до 1 года (группа 1), 2-5 лет (группа 2), 6-11 лет (группа 3), 12-17 лет (группа 4); взрослые - 18-35 лет (группа 5), 36-60 лет (группа 6), лица старше 61 года (группа 7). В данные возрастные периоды также оценивалось распределение СА и АМ в зависимости от уровня КП, согласно описанным выше интервалам. Изучались взаимозависимости между уровнями общего Ig E и КП в периодах детского возраста (группы 1, 2, 3, 4) и у взрослых лиц (группы 5, 6, 7) как изолированно в каждой группе, так и суммарно по периодам- детский возраст и взрослые. Статистическую обработку результатов выполняли с помощью программы «Statistica v6.0». Использовали корреляционный анализ и методы вариационной статистики с расчетом среднего арифметического (М), ошибки среднего арифметического (m); результаты считались достоверными при достигнутом уровне значимости $p < 0,05$. Все количественные результаты исследования обрабатывали с применением t-критерия Стьюдента для независимых выборок, поскольку тестирование закона распределения при помощи критерия Колмогорова-Смирнова не выявило отличий от нормального.

Результаты и обсуждение

В результате проведенных исследований за период с 2007 по 2017 гг. у пациентов с АЗ (рис.1) было выявлено 32,1 % (17,6-40,2 %) серопозитивных сывороток (СПС) содержащих СА. Регистрируемый нами уровень СПС, содержащих СА, по данным литературы, определяется не только инфицированием патогеном, но и формированием эндогенных структур с антигенными свойствами, их замедленной элиминацией в связи с иммунодепрессией у пациентов с АЗ [3, 6, 7, 9, 10].

Рис. 1. Результаты сероиммунологического мониторинга больных с аллергическими заболеваниями на лямблиозную инвазию (данные за 10 лет, 2007-2017 гг.).

Как показано в нашем исследовании (рис. 1) в целом, наблюдается умеренный тренд снижения распространенности лямблиозной инвазии среди пациентов с АЗ -по данным СА, среднегодовой темп снижения составляет 3,4%. Отмечалась определенная динамика распределения показателей повышенных уровней СА по годовому фактору. Наибольшее количество СПС к СА было выявлено в 2007 (39,9%), в 2011-2012 (37,5-40,2 %%) годы, также, довольно высоким был уровень СПС в 2017 году (35,8%). Периоды с минимально низкими показателями встречаемости повышенных уровней СА регистрировались в 2010 (20,6%), 2014-2016 (17,6-20,6%%) годы. Количество пациентов с повышенным уровнем АМ имело широкий разброс в пределах -2,5-10,5 %, среднее количество составило 7,9 %.По результатам тестирования на IgM выявлена стабильная ситуация по заражаемости лямблиозом, среднегодовой темп снижения равен 0,7%. Поскольку присутствие в крови АМ свидетельствует о свежем заражении *G. intestinalis*, динамика АМ близка к заболеваемости этим паразитозом, и таким образом, на фоне снижения общей распространенности инфицирования наблюдается стабильная заболеваемость среди пациентов с АЗ. Наибольшее количество СПС, содержащих АМ, регистрировалось в 2007 (7,1%), 2011-2012 (10,5-10,7 %%), 2017 (8,8%) годы. Периоды с минимально низкими показателями встречаемости повышенных уровней АМ регистрировались в 2010 (6,5%), 2014-2016 (6,4; 5,0; 2,0 %%) годах. Таким образом, регистрируемые в нашем исследовании периоды с максимально высокими и максимально низкими уровнями выявляемости СА и АМ выявили временные интервалы (в пределах 4-5 лет) с высокими и низкими показателями специфического иммунитета к антигенам лямблий у пациентов с АЗ. Интересные данные были получены нами при анализе распределения повышенных уровней СА, рассчитанных с помощью КП (табл. 2).

В целом преобладали СПС с низкими значениями КП - 64,5 % (49,2-75,3 %%) для СА, 52,0 % для АМ (48-77,8 %%), что отражает как низкий уровень напряженности иммунитета к возбудителю[5, 6, 14, 16],так и снижение интенсивности инвазий в современных условиях [4, 13]. СПС со средними значениями КП составили в среднем для СА 24,1 % (15,1-28,1 %%), для АМ 22,3% (11,1-28,5 %%). Высокий и очень высокий уровень КП к антигенам лямблий составил в среднем для СА 10,8 % (3,1-20,0 %%), для АМ 12,9 % (2,7-23,0%%). Среднегодовой темп прироста (снижения) структуры для низкого, среднего, высокого и очень высокого КП составил 1,87; 10,9;-5,5;-9 (рис. 2).

Рис 2. Структура коэффициента позитивности суммарных и Ig М антител к лямблиям, среди пациентов с аллергическими заболеваниями.

Таким образом, в целом по группе наблюдается относительный прирост пациентов с низким КП, стабильное количество -со средним КП и выраженное снижение лиц с высоким и очень высоким КП. В периоды с максимальными уровнями выявляемости СПС (2007; 2011-12; 2017 гг) количество пациентов с низкими значениями КП уменьшалось (СА 49,5 %; АМ 46,2 %), в периоды с минимальными уровнями, напротив, количество пациентов с низкими значениями КП увеличивалось (СА 68,6 %; АМ 70,7 %). Средние уровни КП, как для СА, так и для АМ, распределялись равномерно по временному интервалу. В периоды с максимальными уровнями выявляемости СПС (2007; 2011-12; 2017 гг.) количество пациентов с высокими и очень высокими уровнями КП увеличивалось (СА 12,3 %, АМ 16,8 %). В периоды с минимальными уровнями выявляемости СПС напротив, количество пациентов с высокими и очень высокими уровнями КП уменьшалось (СА 6,7 %, АМ 6,6 %). Низкие уровни КП в периоды низкой выявляемости инвазии (2007-; 2011-12; 2017 годы) коррелировали с уровнями СПС СА и АМ во временные периоды высокой заболеваемости (соответственно 2010-2011 годы: $r=0,67$, $p<0,05$ для показателей СА -69,6 -40,2, $r=0,67$, $p<0,05$, для показателей АМ - 69,6 – 10,5; соответственно 2016-2017 годы: $r=0,71$, $p<0,05$ для показателей СА -62,1 – 35,4, $r= -0,64$, $p<0,05$ для показателей АМ -62,1 – 8,8, $p<0,05$). Таким образом, периоды, с низким уровнем протективного иммунитета и более низкой заболеваемостью, предопределяют формирование периодов с более высокими уровнями заболеваемости у пациентов с АЗ. Наши данные согласуются с данными исследователей, отмечающих низкую иммуногенность возбудителя [3, 7, 9, 10, 13]. Вместе с тем, недостаточность элиминирующих структур, несостоятельность систем иммунитета, связанная с регуляторными субпопуляциями Т-лимфоцитов и натуральных киллерных клеток, неполноценный фагоцитоз эндогенных субстанций с антигенными свойствами при лямблиозе приводит к длительной персистенции возбудителя с периодами нарастания и снижения интенсивности инвазии [3,6,7,10]. Инфицирование в подавляющем большинстве случаев происходит в детском возрасте, при этом, по-видимому, имеет значение так называемый эффект «возрастных когорт», когда люди, рожденные в определенный год (возрастная когорта) имеют определенно больший риск инфицирования, отличающийся от него в другом поколении [15]. В соответствии с эффектом «возрастных когорт» можно объяснить наблюдаемые в нашем исследовании определенные временные интервалы снижения и нарастания частоты выявляемости СПС.

На втором этапе исследований (табл.1) нами было проведено изучение распространенности повышенных уровней СА и АМ в зависимости от возраста, что, в первую очередь, касается аспектов детства. Проявления АЗ имеют определенные периоды развития- «шаги атопии» или «атопический марш». В основе «атопического марша» лежат морфофункциональные и иммунологические особенности онтогенеза органов и систем, в том числе критические периоды развития иммунитета [8]. Анализ структуры потока СПС по возрастному фактору выявил преобладание повышенных уровней к СА среди детского контингента- 59 % (группы 1, 2, 3, 4), по сравнению с взрослыми пациентами - 41 % (группы 5, 6, 7, $p<0,05$). Полученные данные согласуются с результатами эпидемиологических исследований, показывающих, что заболеваемость лямблиозом в детской популяции наблюдается значительно чаще [2, 4, 11, 16]. Особый интерес в аспекте АЗ представляет ранний детский возраст (до 1 года), когда происходит старт атопического марша. Стартовая сенсibilизация у грудных детей, обуславливающая возникновение АЗ, связана, в большинстве случаев, с повышенной чувствительностью к пищевым аллергенам. В группе 1 выявлены низкие показатели уровней положительных значений СА и АМ (3,4; 3,9 %). При этом, анализ взаимозависимости уровней противоямблиозных антител с уровнем общего Ig E ($78,5 \pm 5,7$ МЕ/мл в группе 1) выявил положительные корреляции высокой силы ($r=0,63$, $p<0,05$ для СА; $r=0,74$, $p<0,05$ для АМ). Настораживает тенденция к увеличению СПС в последние годы, соответственно для СА 2,4 % в 2013 году, 4,3 % по периоду 2014-2017 годы, $p<0,05$; для АМ 2,9 % в 2012 году, 4,7 % по периоду 2013-2017 годы, $p<0,05$). Второй «шаг атопического марша» установлен у младших дошкольников, в этом периоде сохраняется высокая значимость пищевой сенсibilизации и, в подавляющем большинстве, отмечается манифестация повышенной чувствительности к бытовым и эпидермальным аллергенам. По всему изучаемому временному

Таблица 1. Возрастные аспекты сероиммунологического мониторинга к антигенам лямблий.

Год	Количество СЧС	Группа 1 (0-1 года) Суммарные АТ Ig М АТ	Группа 2 (2-5 лет) Суммарные АТ Ig М АТ	Группа 3 (6-11 лет) Суммарные АТ Ig М АТ	Группа 4 (12-17 лет) Суммарные АТ Ig М АТ	Группа 5 (18-35 лет) Суммарные АТ Ig М АТ	Группа 6 (36-60 лет) Суммарные АТ Ig М АТ	Группа 7 (61 и >) Суммарные АТ Ig М АТ
2007	679 120	20/2,9±0,1 3/2,5 ±0,1	203/29,8±0,3* 22/18,3±2,1*	126/18,6±0,7* 15/12,5±1,2	91/13,4±1,1* 22/18,3±1,7*	114/16,8±1,9* 25/20,8±2,3*	105/15,5±1,8 21/17,5±1,4	20/2,9±2,0* 12/10,0±1,1*
2008	380 85	7/1,8±0,1 3/3,5±0,2	120/31,6±0,4* 18 /21,2 ±1,9*	47/12,4±0,6* 21/24,7±0,1	56/ 14,7±2,0* 13/15,2±0,1*	86/22,6±2,0* 5/5,9±0,1*	39/10,3±1,9 15/17,6±0,1	25/ 6,6±1,5* 10/11,8±0,1
2009	482 105	8/1,7±0,1 4/3,8±0,2	113/23,4±0,2* 26/24,7±2,6*	64/13,3±1,6* 13/12,3±1,6*	76/15,8±1,1* 21/20,0±2,9*	103/21,4±1,9* 12/11,4±1,1*	62/12,9±1,6 12/11,4±1,8	56/11,6±1,9 17/16,2±1,9*
2010	325 102	10/3,1±0,3 2/2,0±0,3	109/33,5±0,4* 26/25,5±2,8*	75/23,1±2,1* 14/13,7±1,9	47/14,5±1,9* 14/13,7±1,9	61/18,8±1,9* 16/15,7±1,9*	13/4,0±0,7 16/15,7±1,9	10/3,3±2,1 14/13,7±2,3
2011	503 131	12/2,4±0,2 2/1,5±0,1	132/26,2±0,8* 32/24,4±2,9*	126/25,0±1,7* 21/16,0±0,9*	59/11,7±0,9* 25/19,1±1,9	112/22,3±0,9* 21/16,0±1,9*	50/9,9±1,0 17/13,0±0,9	12/2,3±0,4* 13/9,9±1,0*
2012	590 168	24/4,1±0,4 5/2,9±0,3	167/28,3±0,5* 35/20,8±2,3*	110/18,6±1,9* 34/20,2±1,9*	75/12,7±1,7* 30/17,8±2,0	113/19,2±1,1* 27/16,1±1,3	67/11,4±0,8 19/11,3±0,9	34/5,8±0,7* 18/10,7±1,3*
2013	315 85	14/4,4±0,4 4/4,7±0,3	79 /25,1±0,7* 19/15,3±1,8*	64/ 20,3±2,0* 12/14,1±1,9	36/11,4±1,6* 17/20,0±0,9*	67/21,3±0,9* 14/16,4±1,4*	45/14,2±1,1 11/12,9±2,4	10 /3,2±0,4* 8/9,4±1,4*
2014	253 85	12/4,7±0,5 5/5,9±1,4	65/25,7±0,4* 20/23,5±1,9*	41/16,2±0,9* 16/18,8 ±1,1*	44/17,4±2,0 12/14,1±0,9*	57/22,5±2,1* 10/11,8±1,2	21/8,3±0,9 12/14,1±1,2	13/5,1±0,6* 10/11,8±0,9*
2015	344 90	19/5,5±0,4 5/5,6±1,4	85/24,7±0,2* 16/17,8±2,4*	57/16,5±0,8* 13/14,4±0,4*	68/19,8±1,1* 15/16,7±0,4*	78 /22,6±1,4* 14/15,6±0,4	28/8,1±1,2 14/15,6±0,4	9/2,6±0,2* 13/14,4±0,4
2016	309 80	15,0/4,3±0,5 5/6,3±0,7	74 /26,9±0,3* 19/23,8 ±2,9*	52/17,4±1,2* 12/15,0±1,9*	60 /18,6±1,9* 10/12,5±1,8	61 /23,7±1,9* 11/13,8±1,7	24/9,5±0,8 11/13,8±1,9	23/5,1±0,7* 12/15,0±1,4
2017	559 139	20,0/3,6±0,3 8/5,8±0,9	128/22,5±0,3* 30/21,5±0,9*	86 /15,4±1,9* 20/14,4±2,3*	66/11,8±1,9 22/15,8±1,9	134/24,0±1,6* 21/15,1±1,5	87/15,6±1,3 19/13,7±1,1	38/ 6,7±0,5* 19/13,7±1,4
Всего	4739	161/3,4±0,2	1275/26,9±2,4*	848/17,8±1,4*	678/14,3±1,1*	986/20,8±2,8*	541/11,4±1,8	250/5,3±0,7*
Всего	1190	46/3,9±0,4	263/22,1±2,2*	191/16,1±1,3*	201/16,9±1,9	176/14,8±2,1	167/14,0±1,4	146/12,3±1,9

*-различия достоверны между группами (p<0,05)

интервалу регистрируется резкое нарастание встречаемости положительных уровней СА и АМ в этом возрасте (26,9;22,1%%), в группе 2 отмечена корреляция высокой силы между уровнем Ig E, уровнями СА и АМ (Ig E $346,8 \pm 2,5$ МЕ/мл; $r=0,71$, $p<0,05$ для СА; $r=0,71$; $p<0,05$ для АМ). В данных возрастных периодах на манифестацию аллергии оказывает влияние морфофункциональная незрелость многих органов и систем ребенка, течение беременности и родов у матери. Именно в этом возрасте предоставляется возможность для профилактического и терапевтического воздействия на прогрессирование аллергии в будущем, связанная с предупреждением инфицирования патогенами. В периодах школьного возраста превалирует сенсibilизация к ингаляционным аллергенам. На первый план выходят бронхиальная астма, аллергический ринит, поллиноз. У детей старшего школьного возраста в большинстве случаев отмечается развитие сочетанных проявлений при вовлечении в патологический процесс нескольких органов-мишеней аллергии, что в большинстве своём обусловлено поливалентной сенсibilизацией. В нашем исследовании в периодах школьного возраста уровни СА и АМ снижались (16,2%; 16,5 %%).

Выявлены значительные взаимозависимости высокой силы между уровнем общего Ig E в периоде младшего школьного ($437,6 \pm 3,9$ МЕ/мл; $r=0,72$, $p<0,05$ для СА; $r=0,77$, $p<0,05$ для АМ) и средней силы в периоде старшего школьного возраста ($430,8 \pm 4,2$ МЕ/мл; $r=0,51$, $p<0,05$ для СА; $r=0,53$, $p<0,05$ для АМ). На фоне общей тенденции к снижению уровней СА и АМ у взрослых, выявлен период с нарастанием показателя в возрасте от 18 до 35 лет (20,8 %), что, по видимому, определяется социализацией в данной возрастной группе, а также манифестацией патологии (функциональные и органические поражения желудочно-кишечного тракта, заболевания, ассоциированные с *Helicobacter pylori*, изменение тонуса сфинктеров желчевыводящих путей, реактивных изменений в поджелудочной железе), способствующей нарушению пристеночного пищеварения и инфицированию патогеном. Минимальные значения положительных уровней суммарных СА отмечены группе 7 (5,3 %). Именно в этот период отмечен дисбаланс между довольно высоким уровнем АМ (12,3 %) определяемым острой инвазией и низким уровнем протективного иммунитета, связанным с СА. В периоде 18-35 лет выявлены взаимозависимости высокой силы между общим Ig E и уровнями СА и АМ ($359,6 \pm 3,1$ МЕ/мл; $r=0,73$, $p<0,05$ для СА; $r=-0,79$, $p<0,05$ для АМ) и слабой силы в периодах - 35-60 лет ($401,6 \pm 5,3$ МЕ/мл; $r=-0,46$, $p<0,05$ для СА; $r=-0,42$, $p<0,05$ для АМ) и старше 60 лет ($300,6 \pm 2,8$ МЕ/мл $r=-0,43$, $p<0,05$ для СА; $r=-0,47$, $p<0,05$ для АМ).

Таким образом, анализ возрастной зависимости встречаемости положительных уровней суммарных антител показал, что выявляются критические периоды манифестации лямблиозной инвазии - дошкольный возраст и возраст 18-35 лет (максимально социально активный). Кроме того, отмечались и определенные закономерности при анализе зависимости КП от возрастного фактора (табл. 2). Низкие уровни КП превалировали в детской популяции пациентов с АЗ. Корреляционный анализ выявил взаимозависимости высокой силы между общим Ig E и низким уровнем КП: соответственно для периодов детского возраста для СА ($r=0,73$; $p<0,05$), для АМ ($r=0,71$; $p<0,05$). В группах взрослых пациентов взаимозависимости между низким уровнем КП и общим Ig E не выявлены. Средний уровень КП коррелировал с уровнем общего IgE в периодах детского возраста - для СА ($r=0,68$, $p<0,05$), для АМ ($r=0,61$, $p<0,05$), в группах 5,6,7 для СА ($r=0,61$, $p<0,05$); для АМ ($r=0,65$, $p<0,05$). Высокий и очень высокий уровень КП коррелировал с уровнем общего IgE в группах 1, 2, 3, 4 - для СА ($r=0,66$, $p<0,05$); для АМ ($r=0,67$, $p<0,05$), в группах 5,6,7 для СА ($r=-0,71$, $p<0,05$), для АМ ($r=-0,73$, $p<0,05$). Влияние паразитозов на уровень общего Ig E подтверждается рядом исследований, так показано что дети инвазированные гельминтами и простейшими имеют гораздо высокие уровни Ig E, как специфических так и общих Ig E [8, 9, 11], установлено что паразитарная инвазия, (в частности лямблиоз), приводит к гиперпродукции поликлонального Ig E и способствует формированию пищевой сенсibilизации [6, 9]. Таким образом, в клинической практике необходимо учитывать ряд возрастных закономерностей специфического иммунного ответа на антигены *G. intestinalis*: превалирующие низкие показатели специфического иммунитета и их значимое влияние как факторов формирования повышенного уровня IgE в педиатрической клинике, дисбаланс между заболеваемостью и низким

уровнем протективного иммунитета к антигенам лямблий у пациентов старше 60 лет. Также необходимо отметить и возможность профилактического воздействия на ранние шаги «атопического марша» (дети до года, ранний дошкольный возраст) у пациентов с АЗ, связанные с предупреждением инфицирования *G. intestinalis*.

Таблица 2. Взаимосвязь между возрастом и уровнями антител к лямблиям, рассчитанными с помощью коэффициента позитивности.

Возрастная группа	Количество СПС	Низкий КП (1-2)	Средний КП (2-3)	Высокий КП (3-6)	Очень высокий КП (> 6)
0-1 лет Группа 1	Суммарные, 161	105/65,2±5,4	35/21,7±2,3*	21/13,0±1,8*	-
	Ig M, 46	25/54,3±4,4	12/22,2±3,1*	9/16,7±1,9*	-
1-6 лет Группа 2	Суммарные, 1275	824/64,6±5,9	310/24,4±1,9*	129/10,2±1,3*	12/0,94±0,1*
	Ig M, 263	171/65,0±2,9	45/16,9±1,8*	41/15,4±1,9	6/2,3±0,4*
6-11 лет Группа 3	Суммарные, 848	547/64,5±7,2	171/20,2±2,4*	75/8,8±0,9*	55/6,5±0,7*
	Ig M, 191	108/56,5±8,8	43/22,8±1,9*	30/15,9±1,9*	10/5,3±0,8*
11-17 лет Группа 4	Суммарные, 678	392/57,8±0,3	131/19,3±0,3*	93/13,7±0,3*	62/9,2±0,3*
	Ig M, 201	115/57,2±4,6	42/20,9±2,9*	29/14,4±1,9*	15/7,5±0,9*
18-35 лет Группа 5	Суммарные, 986	432/43,9 ±0,3	210/21,2±2,3*	248/25,1±2,8*	96/9,7±1,3*
	Ig M, 176	70/39,8±4,1	43/24,4±3,1	41/23,3±3,1	22/12,5±1,7*
36-60 лет Группа 6	Суммарные, 541	236/43,6±5,0	160/29,6±2,9*	89/16,5±1,3*	56/10,4±1,6*
	Ig M , 167	67/40,1±3,5	42/25,1±1,9*	35/20,9±3,8	23/13,8±1,9*
>60 лет Группа 7	Суммарные, 250	118/47,2±4,5	59/25,6±2,9*	46/18,4±1,3	27/10,8±1,5*
	Ig M, 146	63/43,1±4,2	38/26,0±2,9*	28/19,2±2,4*	17/11,6±1,9*
Итого, суммарные	4739	2654,0//56,0±5,2	1076//22,7±2,2*	701/14,7±1,9*	308/6,4±5,9*
Итого, Ig M	1190	619//52,0±5,2	265//22,2±1,9*	213/17,9±2,1*	93/7,8±0,6*

*-различия достоверны между группами (p<0,05)

Выводы

- 1. Результаты сероиммунологических исследований на протяжении десятилетнего периода показали, что среди пациентов с АЗ регистрируют СПС в 32,1% содержащие суммарные, и в 7,9 % Ig M антитела к антигенам *G. intestinalis*. На фоне снижения общей распространенности инфицирования наблюдается стабильная заболеваемость среди пациентов с АЗ .
- 2. У пациентов с АЗ регистрируются временные интервалы (в пределах 4-5 лет) с максимально высокими и максимально низкими показателями специфического иммунитета к антигенам *G. intestinalis*, что объясняется эффектом «возрастных когорт». Периоды с низким уровнем протективного иммунитета и более низкой заболеваемостью определяют формирование временных интервалов с более высоким уровнем заболеваемости.
- 3. Выявлены критические периоды манифестации лямблиозной инвазии при АЗ - период до 1 года, дошкольный возраст и период от 18 до 35 лет. Превалирование невысоких уровней СПС является особенностью пациентов с АЗ и определяется преимущественно низкими уровнями инфицирования и иммунодепрессией при атопии. Синергическое влияние *G. intestinalis* на

формирование гипериммуноглобулинемии Е отмечается во всех возрастных периодах с максимальной реализацией в детском возрасте. В отличие от взрослых пациентов, факторами влияющими на формирование повышенного уровня общих и специфических Ig Е в детском возрасте являются не только средние и высокие уровни антител к *G. intestinalis*, но и низкие показатели специфического иммунитета.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аллергология и иммунология. Национальное руководство. Под редакцией академика РАН и РАМН Р.М. Хаитова, проф. Н.И. Ильиной. Москва, издательская группа ГЭОТАР-Медиа, 2009, 656 с. [Allergology and Immunology. National leadership. Edited by Academician RAS and RAMS R.M. Haitova, prof. N.I. Ilyina. Moscow, publishing group GEOTAR-Media, 2009. 656 p. [in Russian].
2. Агафонова Е.В., Долбин Д.А., Куликов С.Н. и др. Современные аспекты диагностики лямблиоза у человека // Рус. мед. журн. 2008;16,17: 146–149. [Agafonova E.V., Dolbin D.A., Kulikov S.N. Modern aspects of the diagnosis of giardiasis in humans.// Rus. med. journal 2008; 16, 17:146-149 [in Russian].
3. Елисеева О.В. 8. Бронхиальная астма и гельминтные инвазии: особенности клеточного иммунного ответа // Бюллетень сибирской медицины 2011;3:93-99. [Eliseeva O.V. Bronchial asthma and helminth infestations: features of the cellular immune response //Bulletin of Siberian Medicine 2011; 3: 93-99[in Russian].
4. Захарова И.Н., Авдюхина Т.И., Бережная И.В., Зайденварг Г.Е., Скоробогатова Е.В. Лямблиоз у детей. Что нового? //Медицинский совет 2014;14: 59-62. [Zakharova I.N., Avdyukhina T.I., Berezhnaya I.V., Seidenvard G.E., Skorobogatova E.V. Giardiasis in children. What's new ? // Medical Council 2014; 14: 59-62 [in Russian].
5. Одинцева В.Е., Александрова В.А. Методы диагностики и лечения глистно-протозойных инвазий у детей с заболеваниями желудочно-кишечного тракта.//Детские инфекции 2010;9 (2):58–61. [Odintseva V.Ye., Aleksandrova V.A. Methods of diagnosis and treatment of helminth-protozoal invasions in children with diseases of the gastrointestinal tract//Children's infections.2010;9 (2): 58-61[in Russian].
6. Медицинская паразитология и паразитарные болезни: учебное пособие / под ред. А.Б. Ходжаян, С.С. Козлова, М.В. Голубевой. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2014. 448 с. [Medical Parasitology and parasitic diseases: Textbook /Ed. A.B. Khojayan, S.S. Kozlov, M.V. Golubeva. - М .: GEOTAR Media. 2014. 448 p. [in Russian].
7. Медицинская протозоология. Паразитические простейшие человека: учебное пособие /под ред. Н.В. Чебышева, В.П. Сергеева. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2012. 264 с. [Meditsinskaya protozoology. Parasitic protozoa person: Textbook / Ed. N.V. Chebyshev, V.P.Sergieva. М .: GEOTAR Media.2012. 264 p. [in Russian].
8. Разина Л.А., Супрун Е.Н., Смолкин Ю.С. Распространённые аллергические заболевания детей раннего возраста: особенности проявлений, применение антигистаминных препаратов, профилактическая вакцинация //Аллергология и иммунология в педиатрии 2012; 3 (30):67-73. [Razina L.A., Suprun E.N., Smolkin Yu.S. Common allergic diseases of young children: features of manifestations, use of antihistamines, preventive vaccination //Allergology and Immunology in Pediatrics 2012; 3 (30): 67-73[in Russian].
9. Рябиченко Т.И., Трунов А.Н., Тимофеева Е. П., Скосырева Г. А., Косьянова Т.Г., Карцева Т. В. Аллергические реакции при паразитозах у детей// Рус. мед. журнал. 2014; 14: 1072-1076. [Ryabichenko T.I., Trunov A.N., Timofeeva E.P., Skosyрева G.A., Kosyanova T.G., Kartseva T.V. Allergic reactions in parasitosis in children. Rus. med. journal. 2014; 14: 1072-1076 [in Russian].
10. Рябиченко Т.И., Трунов А.Н., Тимофеева Е.П., Скосырева Г.А., Косьянова Т.Г., Карцева Т.В. Цитокиновый профиль у подростков с лямблиозом.// Российский вестник перинатологии и педиатрии 2013; 5: 71-73.[Ryabichenko T. I., Trunov A. N., Timofeeva E. P., Skosyрева A.G., Kosyanov T. G., Kartsev V. T. The Cytokine profile in adolescents with giardiasis. The Russian bulletin of Perinatology and Pediatrics 2013; 5: 71-73 [in Russian].

11. Санникова А. В., Файзуллина Р. М., Ткаченко Т. Н., Решетников С. С., Аглытдинов Э. Ф. Частота встречаемости гельминтозов и лямблиоза у детей с аллергопатологией. Доктор.Ру 2013; 4 (82): 25–28. [Sannikova A.V., Faizullina R.M., Tkachenko T.N., Reshetnikov S.S., Aglyatdinov E.F. Frequency of occurrence of helminthiases and giardiasis in children with allergopathology. Doctor of Medicine 2013; 4 (82): 25-28. [in Russian].
12. Сижажева А.М., Хулаев И.В., Малаева М.Б., Шогенова Р.С. Диагностика лямблиоза иммуноферментным методом у детей в возрасте от 1 года до 15 лет по КБР//Современные проблемы науки и образования.2015;3:71-73. [Sizhazheva A.M., Khulaev I.V., Malaeva M.B., Shogenova R.S. Diagnostics of giardiasis by the enzyme immunoassay in children aged 1 to 15 years according to the Kabardino-Balkarian Republic //Current problems of science and education, 2015;3: 71-73 [in Russian].
13. Усенко Д.В., Конаныхина С.Ю. Современные аспекты диагностики и лечения лямблиоза// Вопросы современной педиатрии. 2015;14 (1): 108–113.[Usenko DV, Konanykhina S.Yu. Modern aspects of diagnosis and treatment of giardiasis. Questions of modern pediatrics. 2015; 14 (1): 108-113 [in Russian].
14. Baldursson S., Karanis P. Waterborne transmission of protozoan parasites: review of worldwide outbreaks//Water Res. 2011; 15; 45 (20): 6603–6614 [in Russian].
15. Mark S. Riddle, Herbert L. DuPont, Bradley A. Connor ACG Clinical Guideline: Diagnosis, Treatment, and Prevention of Acute Diarrheal Infections in Adults //Am J Gastroenterol 2016; 111:602–622.
16. Anim-Baidoo I, Akugbey Narh C, Oddei D et al. *Giardia lamblia* infections in children in Ghana //Pan Afr Med J. 2016; 24: 217-220.