

ДЕРЖАВНА УСТАНОВА «ІНСТИТУТ ПЕДІАТРІЇ, АКУШЕРСТВА І
ГІНЕКОЛОГІЇ ІМЕНІ АКАДЕМІКА О.М. ЛУК'ЯНОВОЇ НАЦІОНАЛЬНОЇ
АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ»

ДЕРЖАВНА УСТАНОВА «ІНСТИТУТ ПЕДІАТРІЇ, АКУШЕРСТВА І
ГІНЕКОЛОГІЇ ІМЕНІ АКАДЕМІКА О.М. ЛУК'ЯНОВОЇ НАЦІОНАЛЬНОЇ
АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ»

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ГАЙДУЧИК ГАЛИНА АНДРІЇВНА

УДК:616-056.3:616.34-053.2-036-07-08-092

ДИСЕРТАЦІЯ

ПАТОГЕНЕТИЧНІ МЕХАНІЗМИ ФОРМУВАННЯ, ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ
ТА ОПТИМІЗАЦІЯ ДІАГНОСТИКИ І ЛІКУВАННЯ АЛЕРГІЧНИХ
ЗАХВОРЮВАНЬ ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ У ДІТЕЙ РАНЬОГО
ВІКУ

14.01.10 – педіатрія

Подається на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук.

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

_____ Гайдучик Г.А.

Науковий консультант: Шадрін Олег Геннадійович, доктор медичних наук,
професор, заслужений діяч науки і техніки України

Київ –2020

АНОТАЦІЯ

Гайдучик Г.А. Патогенетичні механізми формування, особливості перебігу та оптимізація діагностики і лікування алергічних захворювань шлунково-кишкового тракту у дітей раннього віку – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.10 «Педіатрія». – Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової Національної академії медичних наук України, м. Київ, 2020.

Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової Національної академії медичних наук України, м. Київ, 2020.

Дисертаційна робота присвячена удосконаленню діагностики та лікування алергічних захворювань шлунково-кишкового тракту дітей раннього віку на підставі вивчення клінічних та морфо-функціональних особливостей їх перебігу в залежності від патогенетичних механізмів формування алергічного запалення.

Відповідно до завдань дослідження обстежено 343 дитини з алергічними захворюваннями (АЗ) шлунково-кишкового тракту (ШКТ), середній вік 21,3 [1-36] місяців, які, в залежності від патогенетичних механізмів розвитку гастроінтестинальних імунних реакцій на їжу, були розділені на групи: I група - 164 дитини з IgE-залежним механізмом розвитку імунних реакцій (27 дітей з оральним алергічним синдромом (ОАС) та 137 пацієнтів із негайною гастроінтестинальною гіперчутливістю, включаючи 8 дітей із анафілаксією; II група - 144 дитини з IgE-незалежним (клітинно-опосередкованим) механізмом розвитку імунних реакцій, серед яких: 90 дітей із хронічним ентероколітом, індукованим харчовими білками, 6 дітей з ентеропатією, індукованою харчовими білками, 48 дітей з індукованим харчовими білками проктоколітом).

Описано три клінічних випадки еозинофільних захворювань ШКТ (1 дитина з еозинофільним колітом та двоє дітей з еозинофільним гастроентеритом), патогенез яких обумовлений змішаним механізмом імунних реакції (IgE-залежний

та клітинно-опосередкований).

Групу порівняння склали 32 дитини аналогічного віку з необтяженим індивідуальним та сімейним алергологічним анамнезом.

Перший етап роботи передбачав вивчення розповсюдженості та клініко-параклінічних особливостей перебігу АЗ ШКТ у дітей раннього віку в залежності від патогенетичних механізмів розвитку імунних реакцій на їжу.

Встановлено високу питому вагу АЗ ШКТ у дітей раннього віку (16,9 %) в структурі захворювань органів травлення за даними аналізу госпітальної статистики за 5 років (з 2014 по 2018 р.р.) відділення проблем харчування та соматичних захворювань дітей раннього віку ДУ «ІПАГ імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України».

Для визначення впливу епігенетичних факторів на реалізацію АЗ ШКТ, був проведений розрахунок відношення шансів (ВШ). Встановлено, що обтяжений сімейний алергологічний анамнез, особливо по материнській лінії, медикаментозне лікування матері під час вагітності та обтяжений акушерський анамнез достовірно ($p < 0,05$) збільшують вірогідність розвитку АЗ ШКТ у дитини.

Дебют гастроінтестинальних симптомів у дітей раннього віку відмічався протягом перших трьох місяців життя. Ізольоване ураження ШКТ вірогідно частіше реєстрували в II групі (57,6 %, $n=83/144$ та 29,3 %, $n=48/164$ відповідно, $\chi^2=25,2$; $p < 0,01$). У 58,8 % обстежених дітей відмічалось ураження шкіри (атопічний дерматит (АД)), який вірогідно частіше реєстрували у дітей з IgE-залежними АЗ ШКТ (67,7 %, $n=116/164$ проти 42,4 %, $n=61/144$; $\chi^2=25,2$; $p < 0,01$).

Аналіз результатів клініко-параклінічного обстеження дітей з АЗ ШКТ дозволив встановити основні клінічні синдроми. Гастроінтестинальні симптоми у дітей раннього віку з АЗ ШКТ не мали специфічних ознак і перебігали, переважно, з синдромом мальабсорбції - діарейним синдромом (63,9 %) з домішкою великої кількості склоподібного слизу та/або крові (29,5 %), зригуваннями та блювотою (40,3 %), кольками (53,2 %), які супроводжувались розвитком анемії (43,2 %), гіпотрофії (33,4 %) і потребували проведення диференціальної діагностики з запальними захворюваннями кишечника,

хірургічною патологією, целиакією.

22,2 % хворих мали важкий перебіг захворювання, який перебігав із симптомами гемоколіту, гіпотрофією, важкою анемією, що потребувало використання ендоскопічних методів дослідження.

На основі результатів гістологічного дослідження матеріалів ендоскопічних біопсій, встановлено морфологічні ознаки алергічного запалення слизової оболонки травного тракту у дітей раннього віку: інфільтрація власної пластинки слизової оболонки запальними клітинами (лімфоцитами, поліморфно-ядерними лейкоцитами, плазматичними клітинами) із достовірним збільшенням кількості еозинофілів (>10 еозинофілів у полі зору), які рекрутуються у власну пластинку СО, порушення утворення слизу, атрофія поверхневого епітелію та ворсин.

Підвищення експресії CD68-макрофагів, IgA та IgE у слизовій оболонці дванадцятипалої кишки дітей раннього віку, за даними імуногістохімії, вказує на активацію як клітинного, так і місцевого гуморального імунітету при алергічному запаленні кишечника.

За результатами комплексної оцінки кількісних маркерних показників, отриманих за допомогою водневого дихального тесту з навантаженням харчовою лактозою, у 58,7 % дітей з АЗ ШКТ встановлено інтолерантність до лактози, яка потребувала відповідної корекції ферментом лактази в гострий період лікування основного захворювання. У 23,2 % дітей діагностований лактозо-залежний надлишковий бактеріальний ріст у тонкій кишці.

Аналіз профілю сенсibilізації дітей раннього віку за результатами визначення сироваткових специфічних IgE та шкірних прик-тестів виявив наявність полівалентної сенсibilізації, у тому числі до респіраторних алергенів, що складає патогенетичне підґрунтя для розвитку у них респіраторної алергії і потребує заходів вторинної профілактики розвитку «алергічного маршу».

Визначено чутливість (65,3 %) та специфічність (26,8 %) використання аплікаційних патч-тестів з харчовими продуктами у дітей раннього віку з алергічними захворюваннями ШКТ, що дозволяє рекомендувати їх використання у якості допоміжного методу діагностики алергічних реакцій гіперчутливості

сповільненого типу на їжу.

Виявлення специфічних IgE до харчових протеїнів у 17,5 % дітей з IgE-незалежним типом реакцій та реакцій гіперчутливості сповільненого типу на їжу у 8,4 % дітей з IgE-залежними алергічними реакціями на харчові білки свідчить про участь обох типів реакцій (IgE-залежних та клітинно-опосередкованих) у патогенезі розвитку алергічних захворювань ШКТ (25,9 %).

Вперше на підставі отриманих позитивних результатів відкритої оральної провокаційної проби з безлактозною молочною сумішшю (молоком) та діагностичного введення харчового продукту до раціону матері або дитини, встановлено основні причинно-значущі харчові алергени, які індукують розвиток алергічного запалення травного тракту у дітей раннього віку, незалежно від типу імунних реакцій: білки коров'ячого молока (84,1 %), яйця (42,5 %), пшениці (14,6 %), сої (2,9 %).

За результатами аналізу жирно-кислотного спектру крові обстежених дітей методом газової хроматографії встановлено потенційні біомаркери алергічного запалення травного тракту в залежності від типу імунних реакцій: для IgE-залежних реакцій характерно достовірне підвищення ліпогенного індексу, що відображає високу інтенсивність процесів ліпогенезу, а для клітинно-опосередкованого – достовірне підвищення індексу активності десатураз, що вказує на підвищення біодоступності арахідонової кислоти та її прозапальних метаболітів (ейкозаноїдів).

Встановлений дисбаланс співвідношення омега-3ПНЖК/омега-6 ПНЖК у бік збільшення частки омега-6 ПНЖК (1:10-1:13) свідчить про прозапальну спрямованість ліпідного спектру крові з переважанням продукції прозапальних цитокінів.

Вперше встановлено достовірне підвищення концентрацій ліпідних медіаторів алергічного запалення - цистеїнілових лейкотрієнів (цис-ЛТ) 4 серії (ЛТС4, LTD4, LTE4) у різних біологічних середовищах (сироватка крові, сеча, слина) обстежених дітей, що розширює уявлення про патогенез алергічних захворювань ШКТ у дітей раннього віку. Отримані результати високих

концентрацій цис-ЛТ у сироватці крові дітей раннього віку з АЗ ШКТ узгоджуються з виявленим дисбалансом жирно-кислотного спектру крові, а саме співвідношенням омега-3 ПНЖК/омега-6 ПНЖК зі збільшенням частки омега-6 ПНЖК - попередників синтезу лейкотрієнів 4 серії.

Перебіг алергічного запалення травного тракту супроводжувався змінами імунологічної регуляції у бік підвищення продукції прозапальних цитокінів (IL-5 та TNF- α), концентрації яких у сироватці крові обстежених дітей були вірогідно вищими, ніж у групі порівняння ($p < 0,001$). У хворих із клітинно-опосередкованим типом імунних реакцій на харчові білки встановлено достовірно вищі середні концентрації сироваткового TNF- α , ніж у обстежених I групи ($36,7 \pm 3,5$ проти $9,12 \pm 5,4$) пг/мл, $p < 0,001$, що підкреслює його провідну роль у патогенезі розвитку реакцій гіперчутливості сповільненого типу.

Наявність прямого зв'язку різної інтенсивності між концентраціями TNF- α у сироватці крові та фекального кальпротектина у дітей з АЗ ШКТ дозволила встановити достовірно вищу активність алергічного запалення травного тракту при IgE-незалежному типі реакцій на харчові білки з боку гастроінтестинального тракту, ніж при IgE-залежному ($p = 0,01$).

Наявність прямого кореляційного зв'язку середньої сили ($r = +0,625$ та $r = +0,515$), між концентраціями IL-5 та еозинофільного катіонного білка (ЕКБ) у сироватці крові обстежених дітей відображає інтенсивність вивільнення ЕКБ з гранул еозинофілів і може використовуватись для визначення активності алергічного запалення і контролю ефективності терапії.

Діагностика АЗ ШКТ, індукованих харчовими білками, у дітей раннього віку повинна ґрунтуватись виключно на позитивному результаті елімінаційно-провокаційної проби – ефективної елімінаційної дієти протягом 2-4 тижнів із відновленням клінічних симптомів на фоні діагностичного введення харчового продукту до раціону харчування матері або дитини.

Для діагностики алергії до білків коров'ячого молока (при відсутності протипоказань), рекомендовано проведення відкритої оральної провокаційної проби з безлактозною сумішшю/ молоком в умовах стаціонару під наглядом

лікаря.

На другому етапі вивчали ефективність застосування елімінаційних дієт та фармакотерапії у дітей раннього віку з АЗ ШКТ.

Дієтотерапія у комплексі з диференційованим призначенням омега-3 поліненасичених жирних кислот (ПНЖК), *Lactobacillus rhamnosus* GG або їх ферментативних лізатів забезпечує значний позитивний вплив на перебіг алергічних захворювань травного тракту у 93,8 % дітей та нормалізує дисбаланс ліпідного спектру крові.

Катамнестичними спостереженнями встановлено розширення спектру сенсibiliзації та збільшення частки коморбідних алергічних захворювань у дітей з алергічним ураженням травного тракту. Призначення блокатора лейкотрієнових рецепторів (монтелукаст) у комплексі з дієтотерапією підвищує ефективність лікувально-профілактичних заходів за рахунок зменшення частоти розвитку коморбідних алергічних захворювань – атопічного дерматиту (у 1,9 разів), алергічного риніту (у 3,7 разів).

Наукова новизна. Вперше комплексно вивчено клініко-параклінічні особливості перебігу алергічних захворювань травного тракту у дітей раннього віку в залежності від патогенетичних механізмів їх розвитку із застосуванням сучасних методів алергодіагностики на підставі аналізу жирно-кислотного спектру крові, визначення концентрацій цистеїнілових лейкотрієнів, прозапальних білків, гістологічних та імуногістохімічних характеристик алергічного запалення слизової оболонки ШКТ.

Уточнено фактори, які впливають на реалізацію гастроінтестинальних форм харчової алергії в пери- та антенатальному періодах: обтяжений сімейний алергологічний анамнез, особливо по материнській лінії, медикаментозне лікування матері під час вагітності та обтяжений акушерський анамнез.

Встановлено високу частоту полівалентної сенсibiliзації на підставі результатів алергодіагностики за рахунок як харчових, так і респіраторних алергенів в групах дітей з алергічними захворюваннями ШКТ: до БКМ (89,6 % та 34,7 %), пшениці (46,3 % та 14,6 %), яйця (39,0 % та 15,9 %), сої (6,7 % та 0,7 %),

кліщів домашнього пилу (11,5 % та 4,2 %), епідермісу kota та собаки (11,6 % та 8,5 %), що складає патогенетичне підґрунтя для розвитку у них респіраторної алергії і потребує розробки заходів вторинної профілактики «алергічного маршу».

Визначено інформативність результатів аплікаційних патч-тестів із харчовими продуктами з високою чутливістю для діагностики клітинно-опосередкованих реакцій на пшеничну муку (76,9 %), сою (75,0 %), яєчний жовток (72,2 %) та білок (70,4 %), курятину (71,4 %). Доведено участь обох типів реакцій (IgE-залежних та клітинно-опосередкованих) у патогенезі розвитку алергічних захворювань ШКТ у 25,9 % дітей за рахунок визначення сироваткових sIgE до харчових протеїнів у 17,5 % дітей з клітинно-опосередкованим типом імунних реакцій та реакцій гіперчутливості сповільненого типу, за результатами патч-тестів, у 8,4 % дітей з IgE-залежним типом реакцій.

Вперше на підставі результатів елімінаційно-провокаційної проби встановлено основні причинно-значущі харчові алергени, які індукують розвиток алергічного запалення ШКТ у дітей раннього віку: білки коров'ячого молока (БКМ) (84,1 %), яйце (42,5 %), пшениця (14,6 %), соя (2,9 %).

Встановлено розповсюдженість та клінічну значимість інтолерантності до лактози (58,7 %) у дітей раннього віку, яку можна розцінити, як вторинну, на тлі алергічного запалення тонкої кишки та лактозо-залежного надлишкового бактеріального росту (23,2 %).

Вперше визначено біомаркери прозапальної спрямованості ліпідного спектра крові при алергічному запаленні травного тракту у дітей раннього віку в залежності від механізмів його розвитку на підставі аналізу жирно-кислотного спектру крові та розрахунку метаболомних індексів, які відображають переважання продукції прозапальних цитокінів: достовірне підвищення ліпогенного індексу ($p=0,02$) при IgE-залежному типі реакцій, що вказує на активацію процесів ліпогенезу, та збільшення індексу активності $\Delta 6$ -десатурази-елонгази- $\Delta 5$ -десатурази при клітинно-опосередкованому алергічному запаленні, який демонструє підвищення біодоступності арахідонової кислоти та її прозапальних метаболітів (ейкозаноїдів).

Вперше в педіатричній практиці встановлено вірогідне підвищення концентрацій ліпідних медіаторів (цистеїнілових лейкотрієнів) ($p < 0,001$) у біологічних середовищах (кров, сеча, слина) дітей раннього віку з алергічним ураженням ШКТ. Наукова новизна результатів підтверджена Деклараційними патентами України на корисну модель - №130859 «Спосіб діагностики алергічного ентероколіту у дітей раннього віку», №134044 «Спосіб діагностики IgE-незалежних алергічних уражень шкіри та шлунково-кишкового тракту у дітей раннього віку». Отримані результати розширюють уявлення про патогенез формування алергічного запалення травного тракту та визначають можливості впливу на перебіг захворювання шляхом індивідуалізованого призначення блокатора лейкотрієнових рецепторів.

Доведено зміни імунної регуляції при алергічному запаленні ШКТ у дітей раннього віку, які характеризуються вірогідним підвищенням експресії прозапальних цитокінів (IL-5, TNF- α) у сироватці крові ($p < 0,001$), що уточнює особливості перебігу еозинофільного запалення та прозапальних білків (еозинофільного катіонного білка та фекального кальпротектину), які можна вважати маркерами гостроти та тяжкості гастроінтестинального синдрому.

Уточнено ендоскопічні, морфологічні та імуногістохімічні характеристики алергічного запалення ШКТ у дітей раннього віку з харчовою алергією.

Вперше розроблено і науково обґрунтовано алгоритм ранньої діагностики алергічних захворювань ШКТ у дітей раннього віку в залежності від характеру вигодовування. Обґрунтовано диференційований підхід до лікувально-профілактичних заходів у дітей раннього віку з алергічним ураженням ШКТ з розробкою індивідуалізованих схем лікування із застосуванням в якості супровідної терапії омега-3ПНЖК, *Lactobacillus rhamnosus* GG або їх ферментативних лізатів у поєднанні з фармакотерапією (монтелукаст) та доведено їх високу ефективність.

Ключові слова: алергічні захворювання шлунково-кишкового тракту, діти раннього віку, сенсibilізація, елімінація, діагностика, лікування.

ANNOTATION

Haiduchyk H. A. Pathogenetic mechanisms of formation, peculiarities of course and optimization of diagnosis and treatment of allergic diseases of the gastrointestinal tract in children of early age – qualification scientific work on the rights of manuscript.

Dissertation for obtaining the scientific degree of the doctor of medical sciences on the specialty 14.01.10 "Pediatrics".– Institute of Pediatrics, obstetrics and gynecology named after Academician O. M. Lukyanova National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, 2020.

Institute of Pediatrics, obstetrics and gynecology named after Academician O. M. Lukyanova National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, 2020.

The thesis is devoted to improvement of diagnostics and treatment of allergic diseases of the gastrointestinal tract of children of early age based on the study of clinical and morpho-functional features of their course depending on the pathogenetic mechanisms of formation of allergic inflammation.

According to the tasks of the study examined 343 child with allergic diseases (AD) of the gastrointestinal tract (GI), the average age of 21.3 [1-36] months, which, depending on the pathogenetic mechanisms of the reactions, were divided into groups: I group-164 baby with IgE-dependent allergy mechanism (27 children with oral allergic syndrome (OAS) and 137 patients with immediate gastrointestinalnoû hypersensitivity, including 8 children with anaphylaxis; II group-144 patients who had an IgE-independent (cell-mediated) mechanism for the development of allergic reactions, including 90 children with chronic enterocolitis, induced food proteins, 6 children with enteropathy, induced food proteins, 48 children with induced food proteins proctocolitis).

Three clinical cases of eosinophilic gastrointestinal diseases are described (1 child with eosinophilic colitis, and two children with eosinophilic gastroenteritis), which pathogenesis is due to a mixed mechanism of allergic reaction (IgE-dependent and IgE-independent).

The comparison group consisted of 32 children of the same age with an unencumbered individual and family history of allergy. The first stage of work provided

for the study of prevalence and clinical-paramaclinical features of AD gastrointestinal tract in children of early age depending on pathogenetic mechanisms of development of immune reactions to food.

A high proportion of GI AD in children of early age has been established (16,9 %) In the structure of diseases of the digestive system according to the analysis of hospital statistics for 5 years (from 2014 to 2018), department of nutrition and somatic diseases of children of young age "IPAG named Academician O. M. Lukyanova NAMS of Ukraine».

To determine the impact of epigenetic factors on the implementation of AD gastrointestinal tract was carried out calculation of odds ratio. Determined, which is burdened with the family allergic history, especially on the maternal line, drug treatment of the mother during pregnancy and burdened obstetric history authentically ($p < 0,05$) increases the probability of gastrointestinal tract development in a child.

The debut of gastrointestinal symptoms in children of early age was celebrated in the first three months of life. Isolated GI involvement likely to be more likely to be recorded in the II group (57,6 %, $n=83/144$ and 29,3 %, $n=48/164$, respectively, $\chi^2 = 25,2$; $p < 0,01$). In 58,8 % of the examined children were marked by skin lesions (atopic dermatitis), which is probably more frequently recorded in I group (67,7 %, $n=116/164$ versus 42,4 %, $n=61/144$; $\chi^2 = 25,2$; $p < 0,01$).

Analysis of the clinical results-the clinical examination of children with AD GI allowed to establish the basic clinical syndromes.

Gastrointestinal symptoms in early children with AD GI had no specific signs and were overran, preferably with malabsorption syndrome - diarrheic syndrome (63,9 %) with a dash of large amounts of vitreous mucus and/or blood (29,5 %), with vomiting (40,3 %), colic (53,2 %), which were accompanied by the development of anemia (43,2 %), hypotrophy (33,4 %) and needed to conduct differential diagnostics with inflammatory bowel disease, surgical pathology, celiac disease.

22.2% of patients had a severe disease, which was associated with symptoms of hemocolitis, hypotrophy, severe anemia, requiring the use of endoscopic research methods.

On the basis of histology, endoscopic biopsies are the morphologic findings of allergic mucosal inflammation in early children: the infiltration of its own plates mucous membranes of inflammatory cells (lymphocytes, polymorphic-nuclear leukocytes, plasma cells) with an accurate increase in the number of eosinophiles (> 10 eosinophiles in sight), which are recruited into its own plate of mucosa, disorders of mucus formation, surface epithelium atrophy.

Increased CD68-macrophages, IgA, and IgE expression in the duodenal gut of young children in an early age according to immunohistochemistry indicates the activation of both cellular and local humoral immunity with allergic inflammation of the intestine.

According to the results of a comprehensive estimation of the quantiated marker indices obtained with the help of a hydrogen respiratory test with food lactose, 58,7 % of children with gastrointestinal tract installed lactose intolerance, which was closely correlated with the degree of intensity of inflammatory changes of mucous membrane small intestine ($p < 0,01$) and needed appropriate correction with lactase medications in the acute period of treatment.

Analysis of sensitization profile for young children according to the results of determination of serum specific IgE and cutaneous respiratory tests found presence of polyvalent sensitization, including to respiratory allergens, and pathogenetic basis for the development of a respiratory allergy and requires measures of secondary prevention of development of "allergic march".

Identified sensitivity (65,3 %) and specificity (26,8 %) use of the application patch tests for food in young children with allergic diseases of the gastrointestinal tract, which allows recommending their use as an auxiliary method for diagnosing allergic reactions of delayed-type hypersensitivity for food.

To identify specific IgE to food proteins in 17,5 % of children with IgE-independent type of reactions and hypersensitivity reactions of the delayed type for food in 8,4 % of children with IgE dependent testifies to participation of both types of reactions (IgE-dependent and cell-mediated) in pathogenesis of development of allergic diseases of the gastrointestinal tract (25,9 %).

For the first time on the basis of received positive results of open oral provocation

with lactose-free milk mixture (milk) and diagnostic introduction of food product to the diet of a mother or child, basic food allergens are defined, which the development of allergic diseases of the gastrointestinal tract in children of early age: cow's milk (84,1 %), eggs (42,5 %), wheat (14,6 %), soy (2,9 %).

According to the results of analysis of fatty acid spectrum of blood of examined children by gas chromatography, potential biomarkers of allergic inflammation of the digestive tract depending on the type of immune reactions: IgE-dependent reactions are characterized by a significant increase in lipogenic index, reflecting high intensity of lipogenesis - a significant increase in the index of desaturase activity, which indicates an increase in the bioavailability of arachidonic acid and its pro-inflammatory metabolites (eicosanoids).

The established imbalance of the ratio of omega-3 PUFA / omega-6 PUFA in the direction of increasing the proportion of omega-6 PUFA (1:10 - 1:13) indicates a pro-inflammatory orientation of the blood lipid spectrum with a predominance of proinflammatory cytokines.

For the first time, the reliable increase of lipid mediators of allergic inflammation - cysteinyl leukotrienes 4 series (LTC₄, TD₄, LTE₄) in various biological mediums (blood serum, urine, saliva) of examined children is established, which expands the perception of the pathogenesis of allergic diseases of the gastrointestinal tract. The results of high concentrations of cysteinyl leukotrienes in serum of early-age children with GI AD are consistent with the detected imbalance of fatty acid spectrum, namely the ratio of omega 3/omega 6 polyunsaturated fatty acids with an increase in the proportion of omega 6 polyunsaturated fatty acids predecessor of the synthesis of cysteinyl leukotrienes 4-th series.

The course of allergic inflammation of the digestive tract was accompanied by changes in immunological regulation in the direction of increasing the production of proinflammatory cytokines (IL-5 and TNF- α), concentrations of which in the serum of examined children were significantly higher than in the comparison group ($p < 0.001$). In patients with cell-mediated type of immune responses to dietary proteins found significantly higher average concentrations of serum TNF- α than in subjects of group I

(36.7 ± 3.5 vs. 9.12 ± 5.4) pg/ml, $p < 0.001$, which emphasizes its leading role in the pathogenesis of the development of delayed-type hypersensitivity reactions.

The presence of direct communication of different intensity between TNF- α concentrations in serum and fecal calprotectin in children with gastrointestinal tract has allowed to establish a authentically higher activity of an allergic inflammation of the gastrointestinal tract in IgE-independent mechanism of reaction development of the gastrointestinal tract than in the IgE-dependent ($p=0.01$).

The presence of direct correlation between medium force ($r=+ 0,625$ and $r=+ 0,515$), between IL-5 and eosinophilic cationic protein (ECP) concentrations in the blood serum of the examined children reflects the intensity of release of ECP granules of eosinophiles and may it is used to determine the activity of allergic inflammation and control of efficacy of therapy.

The diagnosis of AD GI, induced by dietary proteins, in young children should be based solely on a positive result of the elimination of the diagnosis within 2-4 weeks with the recovery of clinical findings secondary to the diagnostic introduction of food product to the diet of the mother or child.

For the diagnosis of allergy to the protein of cow's milk in the absence of contraindications, it is recommended to conduct an open oral food challenge sample with non-lactose mixture/milk.

The next stage has been studied the efficiency of application of elimination diets in children of early age with allergic diseases of gastrointestinal tract.

Diet therapy in combination with differentiated administration of omega-3 PUFA, *Lactobacillus rhamnosus* GG or their enzymatic lysates provides a significant positive effect on the course of allergic diseases of the digestive tract in 93.8 % of children and normalizes the imbalance of the blood lipid spectrum.

Follow-up observations revealed an expansion of the spectrum of sensitization and an increase in the proportion of comorbid allergic diseases in children with allergic lesions of the digestive tract. Prescribing a leukotriene receptor blocker (montelukast) in combination with diet therapy increases the effectiveness of treatment and prevention measures by reducing the incidence of comorbid allergic diseases - atopic dermatitis

(1.9 times), allergic rhinitis (3.7 times).

Scientific novelty. For the first time the clinical and paraclinical features of allergic diseases of the digestive tract in young children depending on the pathogenetic mechanisms of their development using modern methods of allergodiagnosics based on analysis of fatty acid spectrum of blood, determination of concentrations of cysteinyl leukotrienes, proinflammatory and histochemical proteins inflammation of the gastrointestinal mucosa.

The factors influencing the implementation of gastrointestinal forms of food allergy in the peri- and antenatal periods are clarified: burdened family allergy history, especially in the maternal line, medical treatment of the mother during pregnancy and burdened obstetric history.

A high frequency of polyvalent sensitization based on the results of allergy diagnosis due to both food and respiratory allergens in groups of children with allergic diseases of the gastrointestinal tract: cow's milk (89.6 % and 34.7 %), wheat (46.3 % and 14.6 %), eggs (39.0 % and 15.9 %), soybeans (6.7 % and 0.7 %), house dust mites (11.5 % and 4.2 %), cat and dog epidermis 11.6 % and 8.5 %), which is the pathogenetic basis for the development of respiratory allergies and requires the development of measures for secondary prevention of "allergic march".

The informativeness of the results of application patch tests with food with high sensitivity for the diagnosis of cell-mediated reactions to wheat flour (76.9 %), soy (75.0 %), egg (72.2 %) and protein was determined (70.4 %), chicken (71.4 %).

The participation of both types of reactions (IgE-dependent and cell-mediated) in the pathogenesis of gastrointestinal diseases in 25.9 % of children by determining serum sIgE to dietary proteins in 17.5 % of children with cell-mediated type of immune reactions and hypersensitivity reactions is proved delayed type, according to patch tests, in 8.4 % of children with IgE-dependent type of reactions.

For the first time, based on the results of the elimination-provocation test, the main causal food allergens that induce the development of allergic gastrointestinal inflammation in young children were identified: cow's milk (84.1 %), egg (42.5 %), wheat (14.6 %), soybeans (2.9 %).

The prevalence and clinical significance of lactose intolerance (58.7 %) in young children, which can be regarded as secondary, against the background of allergic inflammation of the small intestine and lactose-dependent excess bacterial growth - (23.2 %).

Biomarkers of pro-inflammatory orientation of blood lipid spectrum in allergic inflammation of the digestive tract in young children depending on the mechanisms of its development based on the analysis of fatty acid spectrum of blood and calculation of metabolic indices, which reflect the predominance of proinflammatory cytokine production: significant increase in lipogenic index ($p=0.02$) in IgE-dependent type of reactions, indicating the activation of lipogenesis, and an increase in the activity index of $\Delta 6$ -desaturase-elongase- $\Delta 5$ -desaturase in cells inno-mediated inflammation, which demonstrates increased bioavailability of arachidonic acid and its pro-inflammatory metabolites (eicosanoids).

For the first time in pediatric practice, a probable increase in the concentrations of lipid mediators (cysteinyl leukotrienes) ($p<0.001$) in biological media (blood, urine, saliva) of young children with allergic gastrointestinal lesions was found. The scientific novelty of the results is confirmed by the Declarative Patents of Ukraine for a utility model - №130859 "Method for diagnosing allergic enterocolitis in young children", №134044 "Method for diagnosing IgE-independent allergic lesions of the skin and gastrointestinal tract in young children". The obtained results expand the understanding of the pathogenesis of the formation of allergic inflammation of the digestive tract and determine the possibility of influencing the course of the disease by individualized administration of leukotriene receptor blockers.

Changes in immune regulation in allergic gastrointestinal inflammation in young children, characterized by a probable increase in the expression of proinflammatory cytokines (IL-5, TNF- α) in serum ($p<0,001$), which clarifies the features of eosinophilic inflammation and proinflammatory proteins (eosinophil) protein and fecal calprotectin), which can be considered markers of the severity and severity of gastrointestinal syndrome.

The endoscopic, morphological and immunohistochemical characteristics of

allergic gastrointestinal inflammation in young children with food allergies have been clarified.

For the first time, an algorithm for early diagnosis of allergic gastrointestinal diseases in young children depending on the nature of breastfeeding has been developed and scientifically substantiated. A differentiated approach to treatment and prevention measures in young children with allergic lesions of the gastrointestinal tract with the development of individualized treatment regimens with the use of omega-3 PUFA, *Lactobacillus rhamnosus* GG or their enzymatic lysates in combination with their pharmacotherapy is proved.

Keywords: allergic diseases of the gastrointestinal tract, children of early age, sensitization, elimination, diagnosis, treatment.

Список публікацій здобувача:

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Гайдучик Г.А. Оптимізація лікування алергічного ентероколіту у дітей раннього віку. *Современная педиатрия*. 2018. №5(93). С.49-53. DOI: 10.15574/SP.2018.93.49

2. Гайдучик Г.А. Характеристика спектру сенсibiliзації дітей раннього віку з гастроінтестинальною харчовою алергією та коморбідними алергічними захворюваннями. *Перинатология и педиатрия*. 2019. №1 (77). С. 58-62. DOI: 10.15574/PP.2019.77.58

3. Гайдучик Г.А. Клініко-параклінічні особливості перебігу індукованого харчовими білками ентероколітичного синдрому у дітей раннього віку. *Перинатология и педиатрия*. 2018. №4 (76). С.99-105. DOI:10.15574/PP.2018.76.99

4. Гайдучик Г.А. Ефективність елімінаційної дієти у дітей грудного віку з гастроінтестинальними проявами харчової алергії. *International Academy Journal Web of Scholar*. 2019.V.5(35).P.16-21.DOI:10.31435/rsglobal_wos/31052019/6500

5. Шадрін О.Г., Гайдучик Г.А. Оптимізація терапії гастроінтестинальних розладів при харчовій непереносимості в дітей раннього віку. *Здоровье ребёнка*. 2016. №3(71). С.11-15. (Здобувачем проведено літературний пошук, огляд хворих,

призначені діагностика та лікування хворим, проведено клінічне спостереження, статистична обробка та аналіз даних, підготовлено статтю до друку).

6. Шадрін О.Г., Гайдучик Г.А. Жирно-кислотний спектр крові та шляхи корекції його порушень у дітей раннього віку з харчовою алергією. *Современная педиатрия*. 2016. №1(72). С.111-115. DOI:10.15574/SP.2016.73.111 *(Здобувачем проведено літературний пошук, огляд хворих, призначені діагностика та лікування хворим, проведено клінічне спостереження, статистична обробка та аналіз даних, підготовлено статтю до друку).*

7. Шадрін О.Г., Гайдучик Г.А. Оптимізація лікування харчової алергії у дітей дошкільного віку із використанням лізатів молочнокислих бактерій *Lactobacillus rhamnosus* V. *Современная педиатрия*. 2018. №7(95). С.13-19. DOI:10.15574/SP.2018.95.13 *(Здобувачем проведено клінічне та лабораторне дослідження, літературний пошук, статистична обробка та аналіз даних, підготовлено статтю до друку).*

8. Шадрін О.Г., Гайдучик Г.А. Інтollerантність до лактози при алергічному ентероколіті у дітей грудного віку. *Здоровье ребёнка*. 2019. № 2(14). С.33-37. DOI:10.22141/2224-0551.14.2.2019.165540 *(Здобувачем проведено огляд хворих, призначений план діагностики та лікування з подальшим клінічним спостереженням, проведено літературний пошук, статистична обробка та аналіз даних, підготовлено статтю до друку).*

9. Шадрін О.Г., Гайдучик Г.А. Лейкотрієнові механізми патогенезу алергічного ентероколіту у дітей раннього віку. *Запорізький медичний журнал*. 2018. Т.20, № 6(111). С.817-821. DOI:10.14739/2310-1210.2018.6.146750 *(Здобувачем проведено клінічне та лабораторне дослідження, літературний пошук, статистична обробка та аналіз даних, підготовлено статтю до друку).*

10. Haiduchyk H., Shadrin O. Concentrations of cysteinyl leukotrienes in various biological fluids of children with bronchial asthma, atopic dermatitis and food-protein induced enterocolitis. *Eureca: Health sciences*. 2019. Vol. 4(22). P. 3-8. DOI:10.21303/2504-5679.2019.00945. *(Здобувачем здійснено відбір відповідних груп хворих, статистична обробка і аналіз отриманих результатів).*

11. Шадрін О.Г., Марушко Т. Л., Гайдучик Г.А., Дюкарева С. В., Марушко Р. В., Полковниченко Л. М. Сучасні підходи до лікування кишкових кольок у дітей з харчовою непереносимістю. *Современная педиатрия*. 2015. №3(67). С.69-74. DOI:10.15574/SP.2015.67.69 (Здобувачем проведено відбір частини пацієнтів, призначене лікування, проведено клінічне спостереження, підготовлено первинну документацію та базу даних, проведено збір та проміжний аналіз даних).

12. Шадрін О.Г., Гайдучик Г.А., Місник В. П., Дюкарева С. В., Ковальчук А. А., Басараба Н. М., Радущинська Т. Ю. Характеристика цитокінового профілю дітей раннього віку з харчовою гіперчутливістю. *Современная педиатрия*. 2017. №5(85). С.117-120. Doi: 10.15574/SP.2017.85.117 (Здобувачем проведено літературний пошук, огляд хворих, призначені діагностика та лікування хворим, проведено клінічне спостереження, статистична обробка та аналіз даних, підготовлено статтю до друку).

13. Шадрін О.Г., Гайдучик Г.А., Ковальчук А.А., Дюкарева С.В., Бондаренко Н.Ю. Оптимізація лікування гастроінтестинальної харчової алергії в дітей раннього віку. *Перинатология и педиатрия*. 2015. №3 (63). С.84-88. DOI:10.15574/PP.2015.63.84 (Здобувачем проведено відбір частини пацієнтів, призначене лікування, проведено клінічне спостереження, підготовлено первинну документацію та базу даних, проведено збір та проміжний аналіз даних).

14. Nyankovskyy S., Nyankovska O., Dobryanskyu D., Shadrin O., Klimenko V., Iatsula M., Nedelska S., Ashcheulov O., Haiduchyk H., Paholchuk O. Clinical effectiveness of amino acid formula in infants with severe atopic dermatitis and cow's-milk protein allergy. *Pediatrics polska*. 2016. №91. P. 521-527. (Здобувачем проведено відбір частини пацієнтів, призначене лікування, проведено клінічне спостереження, підготовлено первинну документацію та базу даних, проведено збір та проміжний аналіз даних).

15. Шадрін О.Г., Задорожна Т.Д., Березенко В.С., Басараба Н.М., Радущинська Т.Ю., Гайдучик Г.А., Арчакова Т.М., Місник В.П. Особливості перебігу та диференціальної діагностики хронічної діареї у дітей раннього віку. *Перинатология и педиатрия*. 2018. №1(73). С.105-110. (Здобувачем проведено

обстеження хворих, літературний пошук, статистична обробка та аналіз даних, підготовлено статтю до друку).

16. Шадрін О.Г., Гайдучик Г.А., Ковальчук А.А., Дюкарева С.В. Актуальні питання застосування елімінаційних заходів у дітей грудного та раннього віку з харчовою алергією. *Перинатология и педиатрия*. 2016. №1(65). С.100-103. *(Здобувачем проведено відбір частини пацієнтів, призначене лікування, проведено клінічне спостереження, підготовлено первинну документацію та базу даних, проведено збір та проміжний аналіз даних).*

17. Шадрін О.Г., Задорожна Т.Д., Гайдучик Г.А., Арчакова Т.М., Місник В.П. Клініко-морфологічні особливості алергічного ентероколіту у дітей раннього віку. *Патологія*. 2019. Т. 16, №2(46). С.238-244. DOI:10.14739/2310-1237.2019.2.177189 *(Здобувачем проведено відбір частини пацієнтів, призначене лікування, проведено клінічне спостереження, підготовлено первинну документацію та базу даних, проведено збір та проміжний аналіз даних).*

18. Matvieieva S., Umanets T., Lapshyn V., Haiduchyk H., Antipkin Yu. Pollen-food allergy syndrome among children with sensitized to spring trees. *Eureca: Health sciences*. 2019. Vol. 2 (20). P. 3-11. DOI: <https://doi.org/10.21303/2504-5679.2019.00879>. *(Здобувачем здійснено відбір відповідних груп хворих, статистична обробка і аналіз отриманих результатів).*

19. Няньковський С.Л., Шадрін О.Г., Клименко В.А., Добрянський Д.О., Яцула М.С., Івахненко О.С., Неделська С.М., Кобець Т.В., Ащеулов О.М., Гайдучик Г.А., Пахольчук О.П., Гостіщева Г.А. Результати багатоцентрового проспективного дослідження ефективності амінокислотної суміші у дітей грудного віку з тяжким атопічним дерматитом та алергією до білків коров'ячого молока. *Здоровье ребенка*. 2014. № 4. С. 43-50. *(Здобувачем проведено огляд частини пацієнтів за розподіленим розділом дослідження, призначений план діагностики та лікування, клінічне спостереження, створено базу даних та проведено їх статистичну обробку та аналіз).*

20. Шадрін О.Г., Гайдучик Г.А. Оптимізація лікування атопічного дерматиту в дітей раннього віку із застосуванням урсодеоксихолевої кислоти. *Здоровье*

ребёнка. 2016. №6(74). С.33-37. DOI:10.22141/2224-0551.6.74.2016.82128 (Здобувачем проведено огляд хворих, призначений план діагностики та лікування з подальшим клінічним спостереженням, проведено літературний пошук, статистична обробка та аналіз даних, підготовлено статтю до друку).

Опубліковані праці апробаційного характеру:

21. Патент на винахід №115287 Україна, МПК А61В 5/091(2006.01). Спосіб діагностики стану шлунково - кишкового тракту при харчовій непереносимості у дітей раннього віку /О.Г. Шадрін, К.О. Хомутовська, Г.А. Гайдучик/; заявник і патентовласник Державна установа «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології Національної академії медичних наук України». – № а 2016 07233; заявл. 04.07.2016; опубл. 10.10.2017, бюл. № 19. *(Здобувачем проведено патентно-інформаційний пошук, оформлено документацію, заявку).*

22. Патент на корисну модель №130859 Україна, МПК G01N 33/50 (2006.01). Спосіб діагностики алергічного ентероколіту у дітей раннього віку / О.Г. Шадрін, Г.А. Гайдучик/; заявник і патентовласник Державна установа «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології імені академіка О.М. Лук'янової Національної академії медичних наук України». – № u 201807473; заявл. 03.07.2018; опубл. 26.12.2018, бюл. №24. *(Здобувачем проведено патентно-інформаційний пошук, оформлено документацію, заявку).*

23. Патент на корисну модель № 134044 Україна, МПК G01N 33/53 (2006.01). Спосіб діагностики ІgЕ-незалежних алергічних уражень шкіри та шлунково-кишкового тракту у дітей раннього віку /О. Г. Шадрін, Г.А. Гайдучик/; заявник і патентовласник Державна установа «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології імені академіка О.М. Лук'янової Національної академії медичних наук України». – № u 2018 12276; заявл. 11.12.2018; опубл. 25.04.2019, бюл. №8. *(Здобувачем проведено патентно-інформаційний пошук, оформлено документацію, заявку).*

24. Інформаційний лист № 249-2015 «Оптимізація лікування atopічного дерматиту у дітей раннього віку із застосуванням продуктів функціонального харчування» (Київ, 2015).

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:

25. Шадрін О.Г., Няньковський С.Л., Бекетова Г.В., Гайдучик Г.А., Добрянський Д.О., Белоусова О.Ю., Клименко В.А., Зубаренко О.В., Банадига Н.В., Стоєва Т.В., Уманець Т.Р., Платонова О.М., Няньковська О.С., Яцула М.С., Гайдучик Г.А. Особливості діагностики та підходи до лікувально-профілактичного харчування дітей раннього віку з функціональними розладами травної системи. *Дитячий лікар*. 2017. №1(52). С.15-36 (Здобувачем проведено огляд хворих, призначений план діагностики та лікування, проведено літературний пошук).

26. Шадрін О.Г., Няньковський С.Л., Уманець Т.Р., Клименко В.А., Добрянський Д.О., Івахненко О.С., Яцула М.С., Гайдучик Г.А. Рекомендації щодо ведення дітей із харчовою алергією до білка коров'ячого молока. *Дитячий лікар*. 2012. №7(20). С.27-42. (Здобувачем проведено огляд частини пацієнтів за розподілим розділом дослідження, призначений план діагностики та лікування, клінічне спостереження, створено базу даних та проведено їх статистичну обробку та аналіз).

27. Шадрін О.Г., Гайдучик Г.А. Щодо застосування антигістамінних засобів у дітей раннього віку з алергією до білків коров'ячого молока. *Здоров'я України*. 2017. №3(42). С. 30-31 (Здобувачем проведено аналіз літератури, клінічне спостереження, аналіз даних, підготовлено статтю до друку).

28. Шадрін О.Г., Гайдучик Г.А. Проблемні питання харчування дітей раннього віку і шляхи їх вирішення. *Український медичний часопис*. 2016. №2(112). – С.68-69 (Здобувачем проведено аналіз літератури, підготовлено статтю до друку).

29. Шадрін О.Г., Гайдучик Г.А., Січел Л. Оптимізація лікування вірус-індукованих загострень бронхіальної астми у дітей із використанням лізатів молочнокислих бактерій *Lactobacillus rhamnosus* V. *Современная педиатрия*. 2019. №1(97). С.19-25. DOI:10.15574/SP.2019.97.19 (Здобувачем проведено клінічне дослідження, літературний пошук, підготовлено статтю до друку).

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	25
ВСТУП.....	26
РОЗДІЛ 1 Проблема гастроінтестинальної харчової алергії у дітей раннього віку (огляд літератури)	38
1.1 Сучасні погляди на гастроінтестинальні розлади при харчовій алергії	38
1.2 Клінічні форми гастроінтестинальної харчової алергії у дітей раннього віку	49
1.3 Підходи до діагностики гастроінтестинальної харчової алергії.....	57
1.4 Сучасні підходи до лікування гастроінтестинальної харчової алергії у дітей раннього віку.....	64
1.5 Можливості профілактики гастроінтестинальної харчової алергії в ранньому віці	67
РОЗДІЛ 2 Матеріали та методи досліджень	70
2.1 Клінічна характеристика обстежених хворих.....	70
2.2 Методи дослідження	72
РОЗДІЛ 3 Структура та клінічні особливості перебігу алергічних захворювань шлунково-кишкового тракту у дітей раннього віку.....	82
3.1 Структура захворювань шлунково-кишкового тракту у дітей раннього віку за даними госпітальної статистики	82
3.2 Характеристика клінічних форм алергічних захворювань шлунково-кишкового тракту у дітей раннього віку	84
3.3 Стан мікрофлори кишечника у дітей раннього віку з алергічним ураженням травного тракту	109
3.4 Вивчення стану інтолерантності до лактози та синдрому надлишкового бактеріального росту у тонкій кишці при алергічному запаленні кишечника за допомогою водневого дихального тесту	114

3.5 Спектр сенсibiliзації дітей раннього віку з алергічними захворюваннями шлунково-кишкового тракту	122
3.6 Діагностика харчової алергії за результатами діагностичного введення харчового продукту	132
РОЗДІЛ 4 Ендоскопічні та морфологічні особливості алергічного запалення слизової оболонки шлунково-кишкового тракту у дітей раннього віку	138
РОЗДІЛ 5 Особливості жирно-кислотного спектру крові дітей раннього віку з алергічними захворюваннями шлунково-кишкового тракту	150
РОЗДІЛ 6 Лейкотрієнові механізми патогенезу алергічного запалення шлунково-кишкового тракту у дітей раннього віку	162
РОЗДІЛ 7 Цитокіновий профіль дітей раннього віку з алергічними захворюваннями шлунково-кишкового тракту	169
РОЗДІЛ 8 Розробка та оцінка ефективності удосконалених методів діагностики та лікування алергічних захворювань шлунково-кишкового тракту у дітей раннього віку	177
РОЗДІЛ 9 Аналіз та узагальнення результатів дослідження	198
ВИСНОВКИ	231
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	235
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	238
Додаток А Список публікацій за темою дисертації	271
Додаток Б Апробація результатів дисертації	277

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АД	- атопічний дерматит
АЗ	- алергічне захворювання
АСІТ	- алерген-специфічна імунотерапія
БА	- бронхіальна астма
БКМ	- білки коров'ячого молока
ВДТ	- водневий дихальний тест
ДПК	- дванадцятипала кишка
ЕКБ	- еозинофільний катіонний білок
ІХБ	- індукований харчовими білками
КВВП	- коефіцієнт водню у видихуваному повітрі
НГГ	- негайна гастроінтестинальна гіперчутливість
ОАС	- оральний алергічний синдром
ОПП	- оральна провокаційна проба
ПНЖК	- поліненасичені жирні кислоти
СНБР	- синдром надлишкового бактеріального росту
СО	- слизова оболонка
ФК	- фекальний кальпротектин
ХА	- харчова алергія
цис-ЛТ	- цистеїнілові лейкотрієни
ШКТ	- шлунково-кишковий тракт
ШПТ	- шкірний прик-тест
IgE	- імуноглобулін Е
IL	- інтерлейкін
H ₂	- водень
ppm	- одиниця вимірювання КВВП
sIgE	- специфічний імуноглобулін класу Е
Th	- Т-лімфоцит хелпер
TNF- α	- фактор некрозу пухлин альфа

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження

Стрімке зростання розповсюдженості алергічних захворювань у світі набуло характеру «неінфекційної пандемії». [1-3] Дебют алергії часто розпочинається в ранньому дитинстві у відповідь на їжу, причому у 47-60 % випадків «органомішенню» виступає шлунково-кишковий тракт, який безпосередньо контактує з харчовими протеїнами. [4,5]

Патогенез алергічного запалення ШКТ включає участь різних типів імунних реакцій з ураженням ділянок травного тракту на всьому його протязі – від ротової порожнини до прямої кишки, що визначає клінічні особливості перебігу його різних нозологічних форм.

Алергічні ураження слизової оболонки органів травлення у дітей раннього віку клінічно проявляються у вигляді зригувань, блювоти, метеоризму, кишкових кольок, діареї, закріпів, неспокою після прийому їжі, однак відсутність своєчасної їх діагностики призводить до встановлення альтернативних діагнозів (лактазна недостатність, дисбактеріоз кишечника, функціональна диспепсія, ентероколіт) та призначення нераціональної фармакотерапії. [5,6,7]

Предметом дискусій залишаються ізольовані алергічні ураження ШКТ з клітинно-опосередкованим (IgE-незалежним) механізмом розвитку реакцій, патогенетичні механізми розвитку яких до теперішнього часу залишаються невизначеними, що викликає найбільші діагностичні труднощі. [8,9]

Чисельні наукові дослідження [10-12] засвідчують вікову трансформацію IgE-незалежного алергічного фенотипу в IgE-залежний у 40 % випадків, що асоційовано з тривалістю формування оральної толерантності, можливим розширенням спектру сенсibiliзації до респіраторних алергенів та реалізацією сценарію «алергічного маршу».

Алергічне запалення ШКТ супроводжується пошкодженням фосфоліпідів мембран ентероцитів із наступним вивільненням жирних кислот, ендогенний синтез яких безпосередньо впливає на метаболічне програмування Т-клітин, їх

проліферацію та продукцію прозапальних цитокінів.[13-15] Саме тому, дослідження жирно-кислотного спектру крові дітей раннього віку з алергічними ураженнями ШКТ дозволить визначити специфічну метаболічну сигнатуру, ідентифікувати біомаркери запалення при різних типах алергічних реакцій та розробити підходи до їх модифікації.

Важливими ліпідними медіаторами алергічних реакцій є продукти метаболізму арахідонової кислоти - цистеїнілові лейкотрієни, які займають ключові позиції у патогенезі бронхіальної астми.[16-18] Вивчення лейкотрієнових механізмів формування запалення при алергічних захворюваннях ШКТ дозволить розширити показання для призначення антагоністів рецепторів лейкотрієнів у складі комплексної терапії з метою оптимізації вторинної профілактики розвитку алергічних захворювань шляхом попередження розвитку «алергічного маршу».

Сьогодні існують складності термінологічного характеру, відсутні алгоритми диференційованого підходу до діагностики та патогенетичного лікування алергічних захворювань ШКТ, у тому числі дієтичної корекції харчового раціону.

Необхідність диференціальної діагностики важких проявів алергічних захворювань ШКТ з запальними захворюваннями кишечника, целиакією, хірургічною патологією, часто потребує використання інвазивних методів діагностики - фіброезофагогастроуденоскопії та фіброколоноскопії з прицільною біопсією слизової оболонки кишечника. Однак, специфічних гістологічних маркерів алергічного запалення шлунково-кишкового тракту також не існує, адже еозинофільна інфільтрація слизової оболонки зустрічається при багатьох неалергічних захворюваннях (хвороба Крона, целиакія, васкуліти) [19,20], тому перспективним напрямком є встановлення імуногістохімічних особливостей слизової кишечника у даної категорії пацієнтів.

Основним методом лікування ХА є дієтотерапія, головним принципом якої є елімінація причинного алергену при збереженні раціонального та збалансованого харчування, проте у частини пацієнтів відмічається низька її ефективність, що потребує фармакологічної корекції.[21-23]

Розглядаючи гастроінтестинальні симптоми ХА, як початок маніфестації

«алергічного маршу», розробка чіткого алгоритму діагностики та лікування алергічних захворювань ШКТ у дітей раннього віку дозволить попередити можливе розширення спектру сенсibiliзації та вікову трансформацію алергічних захворювань – атопічного дерматиту, алергічного риніту та бронхіальної астми.

Таким чином, узагальнення наведених даних свідчить про актуальність вивчення патогенетичних механізмів та особливостей клінічного перебігу алергічних захворювань ШКТ у дітей раннього віку з метою наукового обґрунтування і розробки диференційованих підходів до ведення даної категорії дітей, що обумовлює доцільність проведення даного наукового дослідження.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дисертаційна робота виконана згідно з планом науково-дослідних робіт ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України» - «Вивчити патогенетичні механізми формування гастроінтестинальних розладів у дітей раннього віку при харчовій непереносимості та розробити методи їх аліментарної корекції (номер державної реєстрації 0114U003087), «Вивчити патогенетичні механізми формування алергічних уражень шлунково-кишкового тракту у дітей раннього віку з харчовою гіперчутливістю» (державний реєстраційний номер 0117U004534). Здобувач є відповідальним виконавцем вказаної роботи.

Мета дослідження: підвищення ефективності діагностичних і лікувально-профілактичних заходів у дітей раннього віку з алергічними захворюваннями шлунково-кишкового тракту на підставі визначення патогенетичних механізмів формування, особливостей перебігу, розробки методів діагностики, диференційованих схем терапії та впровадження їх в практику охорони здоров'я.

Завдання дослідження:

1. Провести ретроспективний аналіз структури алергічних захворювань ШКТ у дітей раннього віку за даними госпітальної статистики та вивчити основні фактори ризику їх виникнення.

2. Визначити клінічні особливості перебігу алергічних захворювань ШКТ у дітей раннього віку в залежності від механізму розвитку імунних реакцій на їжу.

3. Оцінити функціональний стан травного тракту дітей раннього віку з алергічними захворюваннями ШКТ за результатами водневого дихального тесту.

4. Визначити профіль сенсibilізації до харчових та респіраторних алергенів у дітей раннього віку з алергічним ураженням ШКТ.

5. Встановити ендоскопічні, морфологічні та імуногістохімічні особливості алергічного запалення слизової оболонки ШКТ у дітей раннього віку.

6. Встановити потенційні біомаркери запалення у дітей раннього віку з алергічними захворюваннями на підставі аналізу стану жирно-кислотного спектру крові.

7. Визначити роль лейкотрієнових механізмів у розвитку алергічного запалення ШКТ шляхом визначення концентрацій ліпідних медіаторів (цистеїнілових лейкотрієнів C4, D4, E4) у різних біологічних середовищах організму (кров, сеча, слина) дітей.

8. Оцінити активність алергічного запалення ШКТ шляхом дослідження експресії прозапальних цитокінів у сироватці крові.

9. Обґрунтувати та розробити диференційований алгоритм діагностики та комплекс аліментарно-медикаментозної корекції алергічних захворювань ШКТ у дітей раннього віку.

10. Визначити ефективність диференційованих схем лікування при різних типах алергічного запалення ШКТ у дітей раннього віку в катамнезі спостереження.

Об'єкт дослідження: алергічні захворювання ШКТ у дітей раннього віку.

Предмет дослідження: фактори ризику розвитку та клініко-параклінічні особливості перебігу алергічних захворювань ШКТ, сенсibilізація до харчових та респіраторних алергенів, жирно-кислотний спектр крові, цистеїнілові лейкотрієни, прозапальні цитокіни, гістологічні маркери запалення слизової кишечника, ефективність лікувально-профілактичних заходів із застосуванням дієтотерапії та фармакотерапії.

Методи дослідження: загально-клінічні (збір анамнезу, фізикальне обстеження, заповнення індивідуальних карт спостереження пацієнтів),

інструментальні (фіброезофагогастродуоденоскопія та/або колоноскопія з прицільною біопсією слизової оболонки різних відділів ШКТ), імунологічні (визначення концентрацій прозапальних цитокінів (IL-5, TNF- α) у сироватці крові); біохімічні (визначення концентрацій цистеїнілових лейкотрієнів (LTC₄, LTD₄, LTE₄) у біологічних рідинах (сироватка крові, слина, сеча), еозинофільного катіонного білка у сироватці крові, кальпротектину в копрофільтратах, визначення відсоткового складу жирних кислот цільної крові; алергологічні (визначення концентрацій загального IgE та специфічних IgE-антитіл до харчових та респіраторних алергенів, шкірний прик-тест та аплікаційні патч-тести, відкрита оральна провокаційна проба, діагностичне введення харчового продукту); гістологічні, гістохімічні, імуногістохімічні – для оцінки особливостей алергічного запалення слизової оболонки кишечника; статистичні методи (параметричні, непараметричні, кореляційний аналіз, розрахунок відношення шансів).

Наукова новизна одержаних результатів

Вперше комплексно вивчено клініко-параклінічні особливості перебігу алергічних захворювань травного тракту у дітей раннього віку в залежності від патогенетичних механізмів їх розвитку із застосуванням сучасних методів алергодіагностики на підставі аналізу жирно-кислотного спектру крові, визначення концентрацій цистеїнілових лейкотрієнів, прозапальних білків, гістологічних та імуногістохімічних характеристик алергічного запалення слизової оболонки ШКТ.

Уточнено фактори, які впливають на реалізацію гастроінтестинальних форм харчової алергії в пери- та антенатальному періодах: обтяжений сімейний алергологічний анамнез, особливо по материнській лінії, медикаментозне лікування матері під час вагітності та обтяжений акушерський анамнез.

Встановлено високу частоту полівалентної сенсibilізації на підставі результатів алергодіагностики за рахунок як харчових, так і респіраторних алергенів в групах дітей з алергічними захворюваннями ШКТ: до БКМ (89,6 % та 34,7 %), пшениці (46,3 % та 14,6 %), яйця (39,0 % та 15,9 %), сої (6,7 % та 0,7 %),

кліщів домашнього пилу (11,5 % та 4,2 %), епідермісу kota та собаки (11,6 % та 8,5 %), що складає патогенетичне підґрунтя для розвитку у них респіраторної алергії і потребує розробки заходів вторинної профілактики «алергічного маршу».

Визначено інформативність результатів аплікаційних патч-тестів із харчовими продуктами з високою чутливістю для діагностики клітинно-опосередкованих реакцій на пшеничну муку (76,9 %), сою (75,0 %), яєчний жовток (72,2 %) та білок (70,4 %), курятину (71,4 %).

Доведено участь обох типів реакцій (IgE-залежних та клітинно-опосередкованих) у патогенезі розвитку алергічних захворювань ШКТ у 25, 9 % дітей за рахунок визначення сироваткових sIgE до харчових протеїнів у 17,5 % дітей з клітинно-опосередкованим типом імунних реакцій та реакцій гіперчутливості сповільненого типу, за результатами патч-тестів, у 8,4 % дітей з IgE-залежним типом реакцій.

Вперше на підставі результатів елімінаційно-провокаційної проби встановлено основні причинно-значущі харчові алергени, які індукують розвиток алергічного запалення ШКТ у дітей раннього віку: білки коров'ячого молока (БКМ) (84,1 %), яйце (42,5 %), пшениця (14,6 %), соя (2,9 %).

Встановлено розповсюдженість та клінічну значимість інтолерантності до лактози (58,7 %) у дітей раннього віку, яку можна розцінити, як вторинну, на тлі алергічного запалення тонкої кишки та лактозо-залежного надлишкового бактеріального росту (23,2 %).

Вперше визначено біомаркери прозапальної спрямованості ліпідного спектра крові при алергічному запаленні травного тракту у дітей раннього віку в залежності від механізмів його розвитку на підставі аналізу жирно-кислотного спектру крові та розрахунку метаболомних індексів, які відображають переважання продукції прозапальних цитокінів: достовірне підвищення ліпогенного індексу ($p=0,02$) при IgE-залежному типі реакцій, що вказує на активацію процесів ліпогенезу, та збільшення індексу активності $\Delta 6$ -десатурази-елонгази- $\Delta 5$ -десатурази при клітинно-опосередкованому запаленні, який демонструє підвищення біодоступності арахідонової кислоти та її прозапальних

метаболітів (ейкозаноїдів).

Вперше в педіатричній практиці встановлено вірогідне підвищення концентрацій ліпідних медіаторів (цистеїнілових лейкотрієнів) ($p < 0,001$) у біологічних середовищах (кров, сеча, слина) дітей раннього віку з алергічним ураженням ШКТ. Наукова новизна результатів підтверджена Деклараційними патентами України на корисну модель - №130859 «Спосіб діагностики алергічного ентероколіту у дітей раннього віку», №134044 «Спосіб діагностики IgE-незалежних алергічних уражень шкіри та шлунково-кишкового тракту у дітей раннього віку».

Отримані результати розширюють уявлення про патогенез формування алергічного запалення травного тракту та визначають можливості впливу на перебіг захворювання шляхом індивідуалізованого призначення блокатора лейкотрієнових рецепторів.

Доведено суттєві зміни імунної регуляції при алергічному запаленні ШКТ у дітей раннього віку, які характеризуються вірогідним підвищенням експресії прозапальних цитокінів (IL-5, TNF- α) у сироватці крові ($p < 0,001$), що уточнює особливості перебігу еозинофільного запалення та прозапальних білків (еозинофільного катіонного білка та фекального кальпротектину), які можна вважати маркерами гостроти та тяжкості гастроінтестинального синдрому.

Уточнено ендоскопічні, морфологічні та імуногістохімічні характеристики алергічного запалення ШКТ у дітей раннього віку з харчовою алергією.

Вперше розроблено і науково обґрунтовано алгоритм ранньої діагностики алергічних захворювань ШКТ у дітей раннього віку в залежності від характеру вигодовування. Обґрунтовано диференційований підхід до лікувально-профілактичних заходів у дітей раннього віку з алергічним ураженням ШКТ з розробкою індивідуалізованих схем лікування із застосуванням в якості супровідної терапії омега-3поліненасичених жирних кислот (ПНЖК), *Lactobacillus rhamnosus* GG або їх ферментативних лізатів у поєднанні з фармакотерапією (монтелукаст) та доведено їх високу ефективність.

Практичне значення одержаних результатів.

Основні результати роботи мають безпосереднє відношення до практичної діяльності педіатрів, дитячих гастроентерологів та алергологів і спрямовані на підвищення ефективності діагностичних та лікувально-профілактичних заходів у дітей раннього віку з алергічними захворюваннями ШКТ.

На підставі проведених досліджень запропоновано до використання у педіатричній практиці алгоритм ранньої діагностики алергічних захворювань ШКТ у дітей раннього віку в залежності від характеру вигодовування. Для визначення толерантності до білків коров'ячого молока у дітей на штучному вигодовуванні, рекомендовано проведення відкритої оральної провокаційної проби з безлактозною сумішшю/молоком після ефективної діагностичної елімінаційної дієти при відсутності протипоказань в умовах стаціонару. У дітей на грудному вигодовуванні та для діагностики алергії до інших харчових алергенів, рекомендовано ротаційне діагностичне введення харчового продукту до раціону після ефективної його елімінації.

Запропоновано і впроваджено в практику удосконалений метод дослідження моторики ШКТ («Спосіб діагностики стану шлунково-кишкового тракту при харчовій непереносимості у дітей раннього віку за допомогою водневого дихального тесту, патент України на винахід №115287).

Доповнено перелік діагностичних обстежень, які дозволять практичному лікарю провести ранню діагностику алергічних захворювань ШКТ: для діагностики реакцій гіперчутливості сповільненого типу на їжу рекомендовано проведення аплікаційних патч-тестів з харчовими продуктами, що дозволить індивідуалізувати діагностичну елімінаційну дієту. Для діагностики стану інтолерантності до лактози та лактозо-залежного надлишкового бактеріального росту в тонкій кишці рекомендовано проведення водневого дихального тесту з навантаженням харчовою лактозою.

Доцільно до впровадження визначення біомаркерів активності алергічного запалення (еозинофільного катіонного білка сироватки крові та фекального кальпротектину) для моніторингу активності запального процесу та оцінки

ефективності дієто- та фармакотерапії у дітей раннього віку з харчовою алергією. Для неінвазивної діагностики алергічного запалення травного тракту доцільно проводити визначення концентрацій цистеїнілових лейкотрієнів у сечі або слині.

Запропоновано до використання морфологічні та імуногістохімічні критерії алергічного запалення травного тракту, які можуть бути рекомендовані для диференціальної діагностики із запальними захворюваннями кишечника: інфільтрація власної пластинки слизової оболонки запальними клітинами із достовірним збільшенням кількості еозинофілів (>10 еозинофілів у полі зору мікроскопа), підвищення експресії CD68-макрофагів, IgA та IgE у слизовій оболонці дванадцятипалої кишки.

Рекомендовано до застосування індивідуалізовані схеми лікування дітей раннього віку з алергічним ураженням ШКТ із застосуванням омега-3ПНЖК, *Lactobacillus rhamnosus* GG або їх ферментативних лізатів у поєднанні з фармакотерапією (монтелукаст) поряд з дієтотерапією.

Впровадження результатів дослідження в практику

Запропоновано і впроваджено в практику спосіб діагностики стану шлунково-кишкового тракту при харчовій непереносимості у дітей раннього віку за допомогою водневого дихального тесту з навантаженням харчовою лактулозою, що включає дослідження моторики шлунково-кишкового тракту (патент України на винахід №115287), Пат. №130859 Україна, МПК G01N 33/50 (2006.01), спосіб діагностики алергічного ентероколіту у дітей раннього віку (патент України на корисну модель №130859), спосіб діагностики IgE-незалежних алергічних уражень шкіри та шлунково-кишкового тракту у дітей раннього віку (патент України на корисну модель №134044), галузеве нововведення в систему охорони здоров'я № 249-2015.

Опубліковано методичні рекомендації «Особливості діагностики та підходи до лікувально-профілактичного харчування дітей раннього віку з алергією до білків коров'ячого молока».

Результати дослідження впроваджено у діяльність дитячих лікувальних закладів і використовуються у роботі Бориспільської центральної районної

лікарні, дитячої клінічної лікарні №5, Комунального закладу «Харківська міська дитяча поліклініка №2», Товариства з обмеженою відповідальністю «Ісіда-INF», Київської міської дитячої клінічної лікарні №1, дитячої клінічної лікарні №5 м. Києва, дитячої клінічної лікарні №8 м. Києва, Полтавської обласної дитячої лікарні.

Теоретичні положення та практичні рекомендації дисертаційного дослідження включені до навчального процесу на кафедрі педіатрії післядипломної освіти Національного медичного університету імені О.О.Богомольця, кафедрі педіатрії №1 Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, кафедрі педіатрії №2 Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, кафедрі педіатрії №1 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.

Особистий внесок здобувача

Автором самостійно проведений літературний та патентний пошуки з наступним узагальненням їх результатів для визначення напрямків дослідження, проаналізована сучасна наукова література за темою роботи, особисто сформульовані мета та завдання дослідження та розроблено дизайн його виконання.

Здобувачем самостійно проведено клінічне обстеження хворих із використанням інструментальних методів дослідження. Автором особисто призначалась терапія пацієнтам та проводилось динамічне спостереження за ними. Автор особисто систематизувала отримані результати, створила електронну базу даних для подальших статистичних розрахунків, самостійно написала усі розділи дисертаційної роботи, підготувала до друку наукові праці, впровадила наукові розробки в роботу лікувально-профілактичних закладів України. Автор не запозичувала та не використовувала у науковій роботі ідеї та розробки співавторів публікацій, матеріали кандидатської дисертації.

Апробація результатів дисертації

Основні положення дисертаційної роботи доповідались та обговорювались на міжнародних та всеукраїнських наукових форумах: 4-rd Probiotics congress (м.

Сан Дієго, 2019); Національній науково-практичній конференції з міжнародною участю «Запальні та функціональні захворювання кишечника» (м. Київ, 2019); Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Складний пацієнт в практиці педіатра (присвяченій 60-річчю кафедри педіатрії-2 НМАПО імені П.Л. Шупика)» (м. Київ, 2019); Науково-практичній конференції з міжнародною участю, присвяченій пам'яті професора Ю.В. Белоусова «Інновації в дитячій гастроентерології та нутріціології в практиці дитячого та сімейного лікаря» (м. Харків, 2019); III Науковому конгресі з міжнародною участю «Актуальні питання дитячої гастроентерології» (м. Київ, 2018); Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Педіатрія – на все життя» (до 100-річчя від заснування НМАПО імені П.Л. Шупика та 100-річчя від дня заснування кафедри педіатрії №1) (м. Київ, 2018); Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Новітні технології у педіатричній науці, практиці та освіті», присвячена пам'яті академіка Б.Я. Резника, (м. Одеса, 2018); XX Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання педіатрії» (Сідельниковські читання), присвяченій 90-річчю члена-кореспондента НАМН України, професора В.М. Сідельникова (м. Харків, 2018); VIII Міжнародному медичному форумі. VI міжнародному медичному конгресі. Круглий стіл «Проблеми харчової алергії і непереносимості у дітей» (м. Київ, 2017); International Scientific Conference on Probiotics and Prebiotics (м. Будапешт, 2016); II Науковому конгресі за міжнародною участю на тему: «Актуальні питання дитячої гастроентерології» (м. Київ, 2016); Науково-практичній конференції «Сучасні проблеми педіатричної дієтології», (м. Київ, 2016); XVIII Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання педіатрії» (Сідельниковських читань), (м. Львів, 2016); Конференції присвяченій 100-річчю заснування Дніпропетровської медичної академії і 20-річчю впровадження сімейної медицини в Дніпропетровській області (м. Дніпро, 2016); Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання респіраторної та алергічної патології у дітей: Національний консенсус» (м. Київ, 2016); Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Нові медичні технології

в педіатрії та сімейній медицині, присвяченій пам'яті академіка Б.Я. Резника» (м. Одеса, 2016); Науковому симпозиумі з міжнародною участю «Різдвяні читання: Харчова алергія – проблема XXI століття» (м. Львів, 2015); Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання респіраторної та алергічної патології у дітей» (м. Київ, 2015); Науково-практичній конференції «Мультипробіотики в профілактиці та лікуванні найбільш поширених захворювань» (м. Київ, 2015); VI Міжнародному медичному форумі. IV міжнародному медичному конгресі. Круглий стіл «Актуальні проблеми алергії у дітей» (м. Київ, 2015); Науково-практичній конференції «Медико-соціальні аспекти діагностики, лікування та реабілітації захворювань у дітей» (м. Київ, 2015); Науково-практичній конференції «Актуальні питання дитячої гастроентерології» (м. Київ, 2015); Міжрегіональній науково-практичній конференції з міжнародною участю, присвяченій пам'яті Ю.В. Белоусова «Педіатрична гастроентерологія: наука і практика» (м. Харків, 2015); XVII Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання педіатрії» (Сідельниковських читань) (м. Дніпро, 2015).

Публікації. За темою дисертаційного дослідження опубліковано 28 наукових праць, з яких 14 статей – у фахових наукових виданнях України, 3 – в журналах, що входять до міжнародних наукометричних баз, 4 – у закордонних виданнях, 4 роботи – без співавторів. Отримано 1 патент України на винахід та 2 патенти України на корисну модель, опубліковано 1 галузеве нововведення в системі охорони здоров'я, 1 методичні рекомендації.

Структура та обсяг дисертації. Матеріали дисертаційної роботи викладено на 279 сторінках друкованого тексту, проілюстровано 18 таблицями та 41 рисунком. Робота складається з анотації, вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, шести розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаної літератури, що містить 322 джерела (62 – кирилицею та 260 – латиною) і займає 32 сторінки. Обсяг основного тексту складає 236 сторінок.

РОЗДІЛ 1

ПРОБЛЕМА ГАСТРОІНТЕСТИНАЛЬНОЇ ХАРЧОВОЇ АЛЕРГІЇ У ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Сьогодні в усьому світі відмічається стійка тенденція до зростання поширеності алергічних захворювань, що становить актуальну проблему медицини. Відмічається «омолодження» алергії, тобто зміщення її початку на ранній вік, із появою тяжких клінічних форм, резистентних до лікування. За прогнозами вчених, до середини ХХІ століття алергічна патологія стане найпоширенішою серед людства.

Відомо, що у 60% випадків дебют алергії виникає у ранньому дитинстві у вигляді реакцій на їжу. [24,25,26] Харчова алергія є стартом «алергічного маршу» з наступним розширенням спектру сенсibiliзації та клінічною реалізацією atopічного дерматиту, алергічного риніту та бронхіальної астми, тому своєчасна діагностика та лікування імунних реакцій на їжу є важливою проблемою сучасної педіатрії.

1.1 Сучасний погляд на гастроінтестинальні розлади при харчовій алергії

За визначенням Європейської академії алергології та клінічної імунології (EAACI - European Academy of Allergology and Clinical Immunology), ХА – це патологічна реакція на компоненти їжі, в основі якої лежать імунні механізми за участю специфічних імуноглобулінів Е (IgE-залежні імунні реакції), реакцій клітинного імунітету (IgE-незалежні або клітинно-опосередковані реакції) і поєднання цих двох механізмів (реакції змішаного типу – IgE-залежні та IgE-незалежні). [27]

Харчова алергія є системною патологією, з ураженням багатьох органів і систем організму, яка у дітей раннього віку найчастіше клінічно проявляється ураженням шкіри (5-90 %) та/або шлунково-кишкового тракту (30-60 %). [28]

Поширеність ХА через відсутність єдиних стандартизованих підходів до діагностики та різноманіття клінічних проявів у дітей раннього віку, точно не відома, і, орієнтовно, складає від 2 % до 8-10 %.

Розповсюдженість ХА, яка підтверджена провокаційними тестами, в популяції становить 2,3-3,6 %.

В Україні немає офіційних статистичних даних щодо розповсюдженості ХА у дітей та дорослих, а поодинокі публікації щодо її поширеності за даними опитування та визначення специфічних IgE у сироватці крові, не відображають реального стану проблеми.

Алергічні реакції на їжу складають основу патогенезу багатьох клінічних синдромів та захворювань. Найчастіше їх класифікують за топічним (задіяні органи і системи) та патогенетичним (IgE-залежний, клітинно-опосередкований (IgE-незалежний) або змішаний типи імунних реакцій на їжу) принципом.

Сьогодні найбільш структурованою та адаптованою визнана класифікація клінічних проявів ХА за патогенетичним принципом (табл.1.1), представлена Керівництвом по веденню хворих з харчовою алергією та анафілаксією Європейської академії алергології та клінічної імунології (European Academy of Allergy and Clinical Immunology, EAACI). [29]

Таблиця 1.1.

Класифікація клінічних проявів харчової алергії (адаптовано з EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines, 2014) [29]

Патологія	Особливості клінічних проявів	Типова вікова група	Прогноз
IgE-опосередковані реакції			
Оральний алергічний синдром	Свербіж, набряк, обмежені ротовою порожниною	Початок проявів на фоні полінозу (у дітей рідше, ніж у дорослих)	Можливі як персистенція, так і сезонність проявів
Кропив'янка/ангіонабряк	Виникає при пероральному прийомі або після контакту	Діти страждають частіше	Залежить від контакту з причинним алергеном
Ринокон'юнктивіт/астма	Може супроводжувати інші прояви ХА та провокуватись	У немовлят та дітей частіше, ніж у дорослих	Залежить від контакту з причинним алергеном

	вдиханням аерозоллю алергену		
Гастроінтестинальні симптоми	Нудота, блювота, абдомінальний больовий синдром та діарея, викликані прийомом їжі	Будь-який вік	Залежить від контакту з причинним алергеном
Анафілаксія	Швидко прогресуюча мультисистемна реакція	Будь-який вік	Залежить від контакту з причинним алергеном
Пов'язана з їжею анафілаксія, індукована фізичним навантаженням	Прийом їжі викликає анафілаксію тільки при наступному фізичному навантаженні	Діти, підлітки	Персистуючий перебіг
Змішані (IgE-опосередковані та клітинні) реакції			
Атопічний дерматит	Асоційований з ХА у 30-40% з середньо тяжким та тяжким перебігом АД	Найчастіше пов'язана з ХА у дітей першого року, рідше у дітей старше року	Зазвичай регресує у старшому віці
Еозинофільна гастроінтестинальна патологія	Симптоматика залежить від рівня ураження ШКТ та інтенсивності еозинофільного запалення	Будь-який вік	Частіше має персистуючий перебіг
Прояви, опосередковані клітинними реакціями			
Індукований харчовими білками проктит, проктоколіт	Слиз та кров в калі	Діти першого року життя	Зазвичай регресує у старшому віці
Індукований харчовими білками синдром ентероколіту	При хронічному перебігу: блювота, діарея, затримка росту, в'ялість	Діти першого року життя	Зазвичай регресує у старшому віці

Згідно класифікації ЕААСІ, до гастроінтестинальних проявів IgE-залежної ХА відносять: оральний алергічний синдром (харчову алергію, обумовлену сенсibilізацією до пилку), гастроінтестинальні симптоми, викликані вживанням їжі (негайна гастроінтестинальна гіперчутливість) та анафілактичні реакції на їжу.

Реакції на їжу, які перебігають за змішаним (IgE-залежним та клітинним) механізмом включають еозинофільну гастроінтестинальну патологію, яка, в залежності від локалізації процесу, має клінічні форми - еозинофільний езофагіт, еозинофільний гастрит та еозинофільний коліт.

За клітинно-опосередкованим типом перебігають ентероколітичний синдром, індукований харчовими білками та білок-індукований проктоколіт.

Існують складності термінології через відсутність єдиної класифікації гастроінтестинальних форм ХА. Не дивлячись на створення Рекомендацій щодо діагностики та лікування ентероколітичного синдрому, індукованого харчовими білками [30], де чітко виділені гостра та хронічна форми захворювання, у гастроентерологічній літературі ентероколіт та проктоколіт, індуковані харчовими білками, об'єднують під назвою «алергічний ентероколіт», що створює певну плутанину.

Ентеропатія, індукована харчовими білками, взагалі не включена до класифікації ХА, представленої у документі ЕААСІ (2014), так як її клінічні прояви відповідають хронічній формі ентероколіту, індукованого харчовими білками, у той час як дана форма присутня в класифікації Всесвітньої алергологічної організації проявів алергії до білків коров'ячого молока (БКМ).[31] Подальше вивчення особливостей патогенезу клітинно-опосередкованих гастроінтестинальних реакцій на їжу дозволить об'єднати чи більш чітко розмежувати ці дві клінічні форми і створити єдину класифікацію.

Брак даних щодо розповсюдженості різних форм алергічних уражень ШКТ можна пояснити відсутністю діагностичного коду згідно Міжнародної класифікації хвороб 10-го перегляду (МКХ-10) для кожної його нозологічної одиниці.

Еозинофільний езофагіт належить до рубрики К 20, а всі інші перераховані нозологічні форми об'єднані кодом К52.2 – Алергічний і аліментарний гастроентерит та коліт. Через відсутність коду за МКХ-10 неможливо визначити розповсюдженість окремих клінічних форм алергічних захворювань ШКТ у світі, а існуючі статистичні дані ґрунтуються виключно на результатах наукових досліджень.

18 червня 2018 року Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) опублікувала нову версію Міжнародної класифікації хвороб (МКХ-11) [33], у якому передбачені діагностичні коди для кожної нозологічної форми

гастроінтестинальної ХА: ЕК 10.0 - оральний алергічний синдром; 4А 85.20 – гастроінтестинальна гіперчутливість, індукована їжею (негайна гастроінтестинальна гіперчутливість); 4 А 84.0 – анафілаксія, викликана алергічною реакцією на їжу; DA 94.20 – IgE-залежний алергічний ентерит; DA 24.1 – еозинофільний езофагіт; DA 94.21 – еозинофільний ентерит; DA 94.22 – ентероколітичний синдром, індукований харчовими білками; DA 42.40 – IgE-залежний алергічний гастрит; DA 42.41 – IgE-незалежний алергічний гастрит; DA 42.21 – еозинофільний гастрит; DA 51.1 – еозинофільний дуоденит; DB 33.20 – індукований харчовими білками проктит/коліт; DB 33.2Z – еозинофільний коліт, однак, МКХ-11 набере чинності тільки з 1 січня 2022 року.

Актуальність вивчення алергічних реакцій на їжу з боку ШКТ обумовлена труднощами їх діагностики внаслідок полісистемності та неспецифічності клінічних симптомів. Відомо, що ХА у ранньому віці часто поєднується з алергічними проявами на шкірі, але її практично не діагностують у випадках, коли вона дебютує ізольованим ураженням ШКТ.[34,35]

Гастроінтестинальна харчова алергія є складовою ХА, де шоківим органом виступає шлунково-кишковий тракт (ШКТ), який безпосередньо контактує з харчовими протеїнами. Маніфестація гастроінтестинальних симптомів ХА у 60-65 % відмічається протягом першого року життя після введення до раціону дитини нових харчових продуктів. [36]

Дані епідеміологічних досліджень свідчать, що алергічні ураження слизової оболонки (СО) органів травлення відмічаються у 48-67 % дітей з ХА і клінічно проявляються у вигляді зригувань, блювоти, метеоризму, кишкових кольок, діареї з домішками слизу та/або крові, закріпів, неспокою після прийому їжі, однак відсутність своєчасної їх діагностики призводить до встановлення альтернативних діагнозів (езофагіт, функціональна диспепсія, ентероколіт, непереносимість лактози, дисбактеріоз) та призначенню неадекватної терапії. [37,38,39]

Ізольовані ураження ШКТ з клітинно-опосередкованим механізмом розвитку рідко діагностуються, потребують проведення диференційної діагностики з великим спектром хірургічних, метаболічних, гастроентерологічних захворювань

і часто є «діагнозом виключення».

До кола диференціальної діагностики АЗ ШКТ входять захворювання ШКТ, психічні, метаболічні порушення, інтоксикації, інфекційні захворювання, запальні захворювання кишечника, аномалії розвитку ШКТ, недостатність ендо- та екзокринної функцій підшлункової залози, целиакія, імунодефіцитні стани, передозування лікарських засобів, непереносимість лактози, ендокринна патологія, синдром подразнених кишок тощо.[40,41]

У клінічній практиці також існує проблема гіпердіагностики алергічних реакцій ШКТ через помилкову інтерпретацію зв'язку виникнення клінічних симптомів непереносимості після вживання їжі, розвиток яких зумовлюють певні ферментативні розлади в організмі дитини, зокрема, непереносимість лактози внаслідок дефіциту фермента лактази, наявність високого вмісту гістаміну та саліцилатів у продуктах харчування. [42,43]

Діагностичні помилки призводять до призначення необґрунтованих елімінаційних дієт, що викликає порушення нутритивного статусу дитини, формування супутньої хронічної патології, затримки фізичного та нервово-психічного розвитку та суттєво погіршує якість життя сім'ї. [44,45,46]

ХА може еволюціонувати в організмі дитини по-різному: перші прояви поступово регресують і формується оральна толерантність, або настає трансформація за сценарієм «алергічного маршу», коли з віком приєднується підвищена чутливість до інгаляційних алергенів, що співпадає з розвитком алергічного риніту (АР) та бронхіальної астми (БА). Протягом останніх років на багатьох міжнародних науково-практичних форумах головною метою вторинної профілактики алергічної патології визнано припинення еволюції «алергічного маршу». [47-50]

Теоретично будь-який харчовий продукт може виступати алергеном. Встановлено наявність реакцій, опосередкованих IgE, на 170 харчових протеїнів, однак, до «великої вісімки» найбільш поширених харчових алергенів відносять: коров'яче молоко, яйця, арахіс, сою, пшеницю, горіхи, рибу та ракоподібні. [51-54]

Можливий розвиток ХА на деякі харчові добавки, особливо азобарвники (зокрема, тартразин), які виконують роль гаптенів і, утворюючи комплекси з сироватковим білком, набувають властивостей повноцінного антигену з наступною продукцією специфічних антитіл. [55-57]

За даними епідеміологічних досліджень найчастіше у дітей раннього віку зустрічається алергія до білків коров'ячого молока (БКМ), яка в структурі ХА складає від 2 до 7% [58,59], причому її розповсюдженість залежить від характеру вигодовування та реєструється у 0,5-1,5 % дітей на природному вигодовуванні та у 2-5 % дітей на штучному вигодовуванні. [60]

Друге місце серед харчових алергенів у ранньому віці посідають протеїни яйця та пшениці, проте, існує брак даних щодо розповсюдженості алергії на злаки та сою у всіх дитячих вікових групах, що потребує подальшого вивчення.

В Україні, за даними опитування та рівнями специфічних IgE, у дітей раннього віку превалює алергія на БКМ та куряче яйце.[61], проте існують регіональні відмінності спектру харчових алергенів, які обумовлені особливостями їх експозиції, засобами приготування їжі та культурними традиціями.

Зазвичай, дитина народжується з універсальною схильністю до початкової відповіді Т-лімфоцитів у бік Th 2 типу та зниженням продукції інтерферону- γ . Одна з гіпотез формування ХА – гігієнічна, або «гіпотеза депривації мікроорганізмів». Мікроорганізми, які заселяють кишечник у ранньому постнатальному періоді, беруть участь в активації природженого й адаптивного імунітету та необхідні для успішного дозрівання імунної системи слизової оболонки травного каналу (GALT – gut associated lymphoid tissue).

Мікробна експозиція в ранньому періоді життя забезпечує активацію Т-регуляторних і дендритних клітин і корелює з меншою алергічною захворюваністю. Зменшення контакту з бактеріальними антигенами (у зв'язку зі зменшенням розміру сім'ї, плановими щепленнями, широким використанням антибіотиків, покращанням санітарних умов) перешкоджає переключенню сформованої в антенатальному та неонатальному періодах поляризованої імунної

відповіді. [62,63]

Доповнює гігієнічну «гіпотеза мікробіоти», концепція якої полягає в тому, що якісні і кількісні порушення інтестинальної мікрофлори в результаті широкого використання антибіотиків та зміни стилю харчування, негативно вплинули на зміни якісного її складу, що призвело до розладу механізмів формування оральної імунологічної толерантності.

Недостатні або неадекватні мікробні стимули призводять до редукції площі кишкової поверхні, змін ферментних патернів слизової оболонки (СО) кишкового бар'єру, зниження продукції IgA. Сформований дисбаланс кишкової мікрофлори сприяє формуванню імунної відповіді за участю Th-2 типу. [64,65]

На розвиток і перебіг ХА впливають як генетичні, так і епігенетичні фактори. Безумовно, провідне місце належить генетичній схильності до atopії. [66] Наявність АЗ у батьків дитини або її родичів є вагомим фактором ризику розвитку ХА протягом перших місяців життя малюка. Якщо у сім'ї АЗ має один з батьків, ризик реалізації алергії у дитини складає від 20 до 40 %, обидва батьки – 60-80 %. Однак, навіть при відсутності обтяженого сімейного алергологічного анамнезу, у 10-15 % дітей існує ризик розвитку алергії, що дозволяє розглядати кожну дитину з гастроінтестинальними симптомами, як таку, що може мати ХА, поки не буде виключений імунний механізм реакції на їжу.

У літературі є дані щодо впливу соціально-економічного статусу сім'ї на частоту розвитку алергії у дітей. [67]

Більшість авторів [68-75] вважають, що до основних фактори, які сприяють розвитку гастроінтестинальних алергічних реакцій, належать:

- спадкова схильність до розвитку atopії та хронічних захворювань ШКТ;
- нераціональне харчування під час вагітності;
- гестози та загроза переривання вагітності на ранніх термінах;
- прийом антибіотиків під час вагітності;
- забруднення навколишнього середовища хімічними речовинами;
- незрілість ШКТ новонародженої дитини;
- тютюнопаління батьків, особливо матері;

- раннє введення прикорму;
- вікові особливості проникності слизової оболонки ШКТ для макромолекул;
- нейрон-імунний ефект материнських гормонів;
- незрілість регуляції місцевого імунітету;
- імуносупресивний ефект вірусних інфекцій;
- дефіцит вітаміну D .

Важливе значення у зростанні кількості АЗ, у тому числі і ХА, належить факторам епігенетичного впливу, а саме характеру харчування вагітної жінки та дитини. [76,77,78]

Харчування сучасної людини характеризується дисбалансом між споживанням продуктів, які містять «чисті» калорії, наповнювачів, солоду, пальмової олії та інших жирів та дефіцитом у їжі вітамінів, есенціальних мінеральних речовин, природних жирів, антиоксидантів, незамінних амінокислот. Безпрецедентні зміни у харчуванні пов'язані зі значним зменшенням споживання корисних жирів, які отримують з риби, дичини, диких рослин, та широким використанням рафінованих олій (кукурудзяної, соєвої, соняшnikової). [79-80]

Вчені засвідчують існування причинно-наслідкового зв'язку між збільшенням споживання лінолевої кислоти (C18:2, незамінна амінокислота, попередник омега-6 ПНЖК), зменшенням споживання α -ліноленової кислоти (C18:3, незамінна амінокислота, попередник омега-3 ПНЖК) у другій половині ХХ століття та зростанням розповсюдженості АЗ. [81,82]

За даними наукових досліджень [83-89], проведених у різних країнах світу, встановлено зв'язок між розвитком бронхіальної астми, алергічного риніту, atopічного дерматиту серед школярів та надмірним споживанням маргарину із високим вмістом лінолевої кислоти.

За результатами дослідження ліпідного спектру пуповинної крові та грудного молока дітей раннього віку з АЗ встановлені високі концентрації лінолевої кислоти на фоні низьких концентрацій ейкозапентаєнової та докозагексаєнової кислот, які доводять вплив харчування вагітної жінки на формування atopічного фенотипу дитини. [90]

Поліненасичені жирні кислоти (ПНЖК), як важливі компонентами фосфоліпідів мембран клітин в організмі, здатні модулювати функцію імунних клітин та впливати на розвиток клінічних проявів АЗ шляхом продукції ліпідних медіаторів – ейкозаноїдів (простацикліни, простагландини, лейкотрієни, тромбоксани), які відрізняються за своєю активністю. [91-96] Утворення ейкозаноїдів відбувається в результаті метаболізму арахідонової кислоти (омега-6 ПНЖК) за циклооксигеназним (з утворенням простагландинів PGD та тромбоксану A2) та ліпооксигеназним (із утворенням лейкотрієнів) шляхами.

Простагландин D₂, (PGD₂), який вивільняється з тучних клітин та активованих макрофагів, справляє потужну бронхоконстрикторну дію, сприяє підвищенню проникності судин, активації еозинофілів та формуванню алергічної відповіді за участю Th2-типу, у той час, як PGE₂, з одного боку сприяє сенсibiliзації, пригнічуючи утворення цитокінів Th1-типу та посилюючи продукцію прозапальних IL-4, IL-5, синтез IgE В-лімфоцитами, з іншого боку – при повторному потрапленні алергену здатен пригнічувати активність Th2-лімфоцитів, рекрутування еозинофілів, активність 5-ліпооксигенази та продукцію цистеїнілових лейкотрієнів. Також, завдяки індукції 5-ліпооксигенази відбувається утворення протизапального ліпоксину A4. [97-101]

Цистеїнілові лейкотрієни (цис-ЛТ) посилюють хемотаксис еозинофілів, підвищують проникність судин, ініціюють вивільнення лізосомальних ферментів, кисню нейтрофілами та фактору некрозу пухлин-α (TNF-α) макрофагами, продукцію IgE В-лімфоцитами. Цис-ЛТ спроможні підвищувати тонус гладких м'язів бронхів та ШКТ, опосередковувати ексудацію плазми та скорочення паренхіми легень, сприяти рекрутуванню еозинофілів та секреції слизу. [102-105]

При достатньому надходженні до організму, омега-3 ПНЖК (20:5, ейкозапентаєнова кислота та 22:6, докозагексаєнова кислота), які утворюються при метаболізмі α-ліноленової кислоти, вступаючи у конкурентне заміщення арахідонової кислоти у фосфоліпідах клітинних мембран, сприяють зниженню синтезу з неї ліпідних медіаторів алергії.

Натомість, омега-3 ПНЖК відіграють центральну роль у підтримці

гомеостазу запальних реакцій, а саме, їхні окислені метаболіти (резолвіни, докозатрієни і нейропротектини) знижують активність запальних та імунних реакцій за рахунок пригнічення синтезу ІЛ-6, ІЛ-8, фактору некрозу пухлин - β , сприяючи формуванню харчової толерантності. [106]

Дослідження, присвячені вивченню можливих профілактичних та лікувальних ефектів омега-3 ПНЖК, підтверджують важливу роль у розвитку алергічних реакцій зменшенню вмісту у сироватці крові омега-3 ПНЖК та збільшенню співвідношення ПНЖК омега-6 ПНЖК/омега-3 ПНЖК, що підтримує хронічне алергічне запалення, а їх співвідношення у сучасному раціоні підвищилося від 1:1 до 10:1 - 20:1, що призвело до негативних наслідків. [107-111]

Результати деяких досліджень [112,113], демонструють зниження захворюваності на астму, atopічний дерматит у дітей, матері яких приймали риб'ячий жир або препарати омега-3 ПНЖК під час вагітності, що сприяло формуванню менш алергенної імунної відповіді плода. Проте, для встановлення чітких імунологічних та клінічних ефектів у дітей грудного та раннього віку з метою виявлення тривалості захисної дії омега-3 ПНЖК, необхідно проведення подальших клінічних досліджень.

Накопичення омега-3 ПНЖК у тканинах буде більш ефективним у разі їх надходження з їжею або при низьких концентраціях омега-6 ПНЖК. У сучасному світі нашим єдиним реальним джерелом омега-3 ПНЖК є морська риба (лосось, форель, макрель, оселедець, тунець), жир морських ссавців, морські водорості, курячі домашні яйця, насіння льону та лляна олія. Невелику кількість містять волоські горіхи, насіння тикви, соєва, рапсова та оливкова олії, а також петрушка, кріп, кінза, портулак. Однак, у дітей з ХА часто виникає алергія саме на вищевказані продукти, що, навпаки, потребує їх елімінації з раціону харчування, тому вплинути на дисбаланс ПНЖК у даної категорії пацієнтів, мабуть, можливо тільки за рахунок додаткового прийому препаратів омега-3 ПНЖК.

У сучасній літературі відсутні дані щодо характеристики жирно-кислотного спектру крові дітей раннього віку з алергічним запаленням травного тракту, що потребує проведення дослідження кількісного вмісту та співвідношення жирних

кислот з метою розширення знань патогенезу алергічного ураження ШКТ та розробки ефективних методів дієтичної корекції його порушень.

Чисельними дослідженнями [114-123] доведено важливе значення ліпідних медіаторів, а саме цистеїнілових лейкотрієнів (цис-ЛТ), у патогенезі бронхіальної астми (БА), алергічного риніту, атопічного дерматиту, однак, наукових праць щодо їх ролі у патогенезі білок-індукованого алергічного запалення травного тракту у дітей немає.

Розглядаючи ХА, як старт сенсibiliзації, першу сходинку розвитку «алергічного маршу», враховуючи спільні патогенетичні механізми реалізації алергії, важливим напрямом є вивчення біологічних ефектів цис-ЛТ при різних типах імунних реакцій на їжу у дітей раннього віку з ураженням травного тракту, що дозволить розробити індивідуалізовані алгоритми лікування для попередження вікової трансформації клінічних проявів алергії.

1.2 Клінічні форми гастроінтестинальної харчової алергії у дітей раннього віку

Згідно класифікації EAACI, до гастроінтестинальних проявів IgE-залежної ХА відносять оральний алергічний синдром та гастроінтестинальні симптоми, викликані вживанням їжі (негайну харчову гіперчутливість).

Негайна гастроінтестинальна гіперчутливість (НГГ) – захворювання з IgE-залежним механізмом розвитку, яке клінічно проявляється нудотою, блюванням, абдомінальними болями через 1-2 години після вживання причинних продуктів та/або діареєю через 2-6 годин. [124,125] Для дітей раннього віку характерними симптомами НГГ є неспокій після годування, рясні зригування, відмова від їжі. Часто гастроінтестинальні симптоми супроводжуються IgE-залежними реакціями з боку інших органів і систем та анафілаксією. Причиною НГГ найчастіше виступають алергени молока, злаків, сої, яєць, морепродуктів та арахісу.

Розвиток *орального алергічного синдрому (ОАС)* [пилково-харчовий синдром (Pollen food allergy syndrome), контактна кропив'янка орофарингеальної ділянки

(Contact urticaria of the oropharyngeal sites)], обумовлений реакцією гіперчутливості до продуктів рослинного походження у дітей, сенсibilізованих до пилку, яка виникає у результаті перехресної реакції між пилковими та харчовими алергенами через схожість їх антигенних детермінант. [125]

Клінічні симптоми ОАС (свербіж та печія слизової ротової порожнини, ангіонабряк губів, язика, м'якого піднебіння, глотки, відчуття свербежу та поколювання у вухах) виникають через декілька хвилин після вживання причинного продукту з можливим наступним розвитком системних та анафілактичних реакцій (у 5% випадків) – нудота, блювота, абдомінальний больовий синдром, обструкція верхніх дихальних шляхів. [126]

Близько 60% хворих на поліноз демонструють клінічні прояви ОАС після вживання овочів, фруктів, горіхів та спецій, однак етіологічний спектр полінозів різниться в залежності від кліматичних, географічних та екологічних особливостей окремих регіонів та якості харчових продуктів, які викликають симптоми ОАС. [127-130]

За даними Матвєєвої С.М. [131], при обстеженні дитячого населення України віком від 4 до 18 років, формування ОАС виявлено у 46,9 % дітей з полінозом, який був представлений переважно асоціаціями: березо-харчовий (фундук, арахіс, яблуко, персик, морква) синдром (у 71,7 % дітей), злаки-томати – у 4,2 % дітей, бур'яни (амброзія, полин) - банан, диня, персик, селера – у 16,7 % дітей.

За клітинно-опосередкованим типом імунних реакцій перебігають ентероколітичний синдром, індукований харчовими білками та білок-індукований проктоколіт.

Індукований харчовими білками ентероколітичний синдром (ЕКІХБ), Food protein-induced enterocolitis syndrome (FPIES) клінічно характеризується багаторазовою блювотою через 1-4 години після вживання причинних продуктів та профузною діареєю, які можуть призвести до дегідратації, гіпотензії та летаргії. [132-135]

Згідно міжнародним консенсусним рекомендаціям щодо діагностики ентероколіту, ІХБ, виділяють два його клінічних фенотипи – гострий та

хронічний.

Гострий епізод ентероколіту, ІХБ виникає при повторному вживанні тригерної їжі після певного періоду уникнення її вживання і характеризується повторними епізодами блювоти та діареєю, що часто призводить до розвитку симптомів дегідратації з наступною регресією клінічних симптомів протягом 24 годин.

Симптоми хронічного ентероколіту, ІХБ, виникають при щоденному постійному вживанні харчового білка у дітей віком від 2-х до 7 місяців, які вигодовуються молочними чи соєвими сумішами, або при введенні до раціону немовлят прикорму та характеризується періодичною блювотою, здуттям живота, хронічною діареєю (часто зі слизом або кров'ю), затримкою фізичного розвитку. [136] Дані щодо його розповсюдженості відсутні. За даними єдиного дослідження, проведеного в Австралії, розповсюдженість ентероколіту, ІХБ склала 15,4/100 000 на рік серед дітей від народження до 2-х років життя. [137]

Найбільш поширеними тригерними продуктами, які викликають симптоми ентероколіту, ІХБ, вважають молочні та соєві суміші, проте існують повідомлення, що тверда їжа: рис [138-142], овес [138], яйця [143-144], ячмінь, картопля, курятина [145], індичка, горох, банани [146], риба [138], баранина, кукурудза також може індукувати його розвиток.

Науковими дослідженнями встановлено можливість розвитку симптомів ентероколіту, ІХБ у дітей на виключно грудному вигодовуванні на фоні вживання матір'ю молочних або соєвих продуктів. [147,148]

Не зважаючи на клітинно-опосередкований (IgE-незалежний) механізм розвитку імунних реакцій, які складають патогенетичну основу розвитку ентероколіту, ІХБ, доведено наявність сенсibiliзації у пацієнтів з ентероколітом, ІХБ [149], зокрема у 8-25 % пацієнтів США та Австралії. У дослідженні Nomura I. (2012) виявлено підвищення концентрацій sIgE до харчових протеїнів у 30 % дітей з ентероколітом, ІХБ, а у 47,0 % дітей з ентероколітом, індукованим БКМ, виявляли сироваткові sIgE до білків коров'ячого молока. [150]

При катамнестичному спостереженні за великою когортою дітей з

ентероколітом, індукованим білками коров'ячого молока у 41,0 % випадків встановлено трансформацію у IgE-залежний фенотип. [151]

Натомість, існують дані щодо трансформації IgE-залежних реакцій на харчові алергени у IgE-незалежні (клітинно-опосередковані) [152-155], що свідчить про розвиток алергічної реакції одночасно за двома патогенетичними шляхами: клітинно-опосередкованим та IgE-залежним і дозволяє розглядати ентероколіт, ІХБ, як фактор ризику розвитку атопії.

За даними епідеміологічних досліджень, найбільш розповсюдженими харчовими алергенами, які індукують розвиток ентероколіту, ІХБ у США є білок коров'ячого молока (БКМ), пшениця, соя, а в країнах Іспанії та Італії – риба. [156] Від 65% до 85% хворих з ентероколітом, ІХБ, реагують лише на один продукт, в основному БКМ, у той час, як 5-10 % демонструють реакцію більш ніж на 3 харчових алергени. [157]

Дані щодо розповсюженості коморбідних алергічних захворювань у дітей з ентероколітом, ІХБ суперечливі. Зокрема, у США та австралійській популяції екзема зареєстрована у 11 - 57 % дітей з ентероколітом, ІХБ, у той час як аналогічні показники серед дитячого населення Ізраїлю та Італії склали тільки 0 - 9 %. [158,159]

Ентеропатія, індукована харчовими білками або алергічна ентеропатія багатьма дослідниками розглядається, як хронічна форма ентероколіту, ІХБ, яка дебютує до 9-місячного віку клінікою типового синдрому мальабсорбції (хронічна профузна діарея, блювота) із затримкою фізичного розвитку, анемією та гіпопротеїнемією. У дітей раннього віку найчастіше розвиток алергічної ентеропатії пов'язують із гіперчутливістю до БКМ. [160]

Індукований харчовими білками проктоколіт (алергічний коліт, коліт при природному вигодовуванні) маніфестує у дітей перших місяців життя наявністю домішок крові та/ або слизу у випорожненнях при відсутності інших симптомів. Здебільшого, симптоми алергічного коліту розвиваються у дітей, які вигодовуються виключно грудним молоком, однак, у 40,0 % дітей на штучному вигодовуванні також реєструють симптоми гемоколіту. Причинними алергенами

найчастіше виступають білки коров'ячого молока та сої. [161]

Еозинофільну гастроінтестинальну патологію відносять до імунних реакцій на їжу, які перебігають за змішаним механізмом розвитку імунних реакцій із обов'язковою наявністю тканинної еозинофілії.

В залежності від локалізації процесу виділяють три клінічні форми: еозинофільний езофагіт, еозинофільний гастроентерит, еозинофільний коліт, а з урахуванням глибини еозинофільної інфільтрації умовно виділяють слизову, м'язову та серозну форми. [162-164]

Найбільш розповсюдженою є слизова форма, симптоматика якої залежить від рівня ураження травного тракту і клінічно проявляється абдомінальним больовим синдромом, нудотою, блювотою та дисфагією. Для еозинофільного езофагіту характерні дисфагія та за грудиною біль, для гастропатії – блювота та біль в епігастральній ділянці, а еозинофільне ураження тонкої кишки характеризується діареєю з картиною синдрому мальабсорбції, а у разі тяжких форм за рахунок втрати білку кишечником – розвитком гіпоальбумінемії та набряків. [165-167] При ураженні товстої кишки розвивається синдром, подібний до дизентерії, з великою кількістю слизу та крові у випорожненнях.

М'язова форма має локальний або генералізований характер. Локалізація патологічного процесу в антральному відділі шлунку викликає потовщення його стінки і клінічно проявляється обструктивним синдромом, а у дітей раннього віку симптоматика нагадує гіпертрофічний пілоростеноз. Ураження кишечника характеризується дифузним або сегментарним потовщенням стінки кишки, що потребує проведення диференціальної діагностики зі стенозуючою формою хвороби Крона. Серозна форма еозинофільної гастроентеропатії має тяжкий перебіг з еозинофільним асцитом, перитонітом та вираженим метеоризмом. [168-171]

Вважають, що *еозинофільний коліт* частіше зустрічається у дорослих, ніж у дітей, однак останнім часом збільшилась кількість публікацій про випадки даної патології у дітей. [172-175] У дослідженні U. Grzybowska-Chlebowczyk та співавт. [175] за результатами аналізу 43 випадків еозинофільного коліту у дітей,

встановлено найбільш часті його клінічні прояви: больовий абдомінальний синдром (54,5%), діарея (у 39,1 % - домішки крові у випорожненнях). Зниження індексу маси тіла було характерним для поєднання еозинофільного запалення товстої кишки з хворобою Крона (45,5%) та лімфоїдним колітом (50%) та рідко зустрічалось при ізольованому еозинофільному коліті (13%). Високі концентрації загального IgE діагностовано у 39,5 % обстежених дітей, специфічні IgE до харчових алергенів визначались у 11,6 % хворих, а у 50-75% випадках еозинофільного коліту виявлена коморбідність з алергічними захворюваннями, особливо з ХА на БКМ, сої та арахісу.

За даними R. Noel et al. [176], серед дитячого населення штату Огайо (США), захворюваність на еозинофільний езофагіт на 10 тисяч населення в рік склала 1 випадок, а розповсюдженість – 4,3. Дані методичних рекомендацій ЕААСІ зазначають, що у 15-43 % пацієнтів з еозинофільним езофагітом діагностовано ХА, а у 80 % виявлена сенсibiliзація до пилку. [177]

Таким чином, діагностика АЗ ШКТ тільки на основі клінічної оцінки гастроінтестинальних симптомів неможлива через полісистемність та неспецифічність клінічних симптомів, а при клітинно-опосередкованих реакціях сповільненого типу часто відсутній чіткий зв'язок симптомів з їжею, а захворювання має стерту клінічну симптоматику.

Відсутність рекомендацій щодо ранньої діагностики АЗ ШКТ у дітей раннього віку диктує необхідність подальшої розробки та впровадження нових діагностичних підходів, у тому числі комплексних, які поєднують особливості клінічного перебігу захворювання і лабораторні тести.

Патогенез розвитку IgE-залежних АЗ ШКТ достатньо вивчений і характеризується продукцією специфічних IgE-антитіл у відповідь на повторне вживання харчового алергену. Активація Th 2-го типу супроводжується вивільненням прозапальних цитокінів (IL-4, IL-5, IL-13), що призводить до активації В-лімфоцитів і гіперпродукції sIgE з наступною їх фіксацією на клітинах-мішенях (тучних клітинах і базофілах). Повторне потрапляння алергену індукує реакцію «антиген-антитіло» з наступним вивільненням і синтезом

медіаторів запалення (гістамін, лейкотрієни, простагландини). [178,179]

Рання фаза алергічної реакція характеризується впливом медіаторів на СО травного тракту, які викликають спазм гладкої мускулатури, що клінічно проявляється кольками та абдомінальним больовим синдромом, гіперсекрецію слизу (блювання і діарея) та набряком слизової оболонки ШКТ. У пізню фазу алергічної реакції відбувається міграція еозинофілів, активованих Т-лімфоцитів у вогнище запалення з наступним вивільненням цитокінів, що підтримує хронічне алергічне запалення слизової оболонки ШКТ. [180]

Патогенетичні механізми розвитку ентероколітичного синдрому, індукованого харчовими білками (FPIES) недостатньо вивчені. Вважають, що харчовий протеїн ініціює розвиток запалення через підвищення проникності кишечника. [181-182]

Підтверджено роль антиген-специфічних Т-клітин та прозапальних цитокінів. Активація Т-клітин харчовими алергенами провокує місцеве запалення кишечника через вивільнення TNF- α та IFN- γ , що призводить до підвищеної кишкової проникності [183]. Деякі дослідники підтверджують відсутність гуморальної реакції сироватки дітей з FPIES, однак виявлені у них високі концентрації сироваткового IL-8 та триптази передбачають участь нейтрофілів та тучних клітин. [184] Інші дослідження продемонстрували активацію вроджених імунних клітин цільної крові, а саме моноцитів, нейтрофілів, натуральних кілерів та еозинофілів у відповідь на провокацію алергеном. [185,186]

Патогенетичні особливості перебігу алергічного коліту, який частіше зустрічається у дітей на природному вигодовуванні, пов'язують із потраплянням чужинних білків у материнське молоко та їх здатністю викликати розвиток клітинно-опосередкованих імунних реакцій із переважанням Th-1 відповіді та продукцією IL-2 та IFN- γ , що призводить до ураження сегментів товстої кишки. [187,188]

Сучасні уявлення щодо патогенезу еозинофільного езофагіту наступні: на фоні спадкової схильності та/або рефлюксної хвороби, харчова сенсibiliзація сприяє порушенню епітеліального бар'єру та впливає на мікробіоту. [189,190]

Антиген-презентуючі клітини мігрують до регіональних лімфатичних вузлів та стимулюють специфічну Т-клітинну відповідь на харчові антигени, як за рахунок презентації антигену дендритним клітинам, так і безпосередньо в результаті активації еозинофілів. Дегрануляція еозинофілів із наступним вивільненням токсичних білків та цитокінів, яка спрямована на захист від проникнення патогенів, викликає альтерацію тканин, сприяючи фіброзу та прогресії запалення. [191]

Не дивлячись на те, що еозинофільний езофагіт, згідно класифікації ЕААСІ, відноситься до захворювань зі змішаним механізмом розвитку імунних реакцій, та частіше зустрічається у хворих з IgE-залежним фенотипом, консенсус алергологів зробив висновок про відмінність механізмів розвитку еозинофільного езофагіту від IgE-залежних реакцій на їжу, та запропонував розглядати його, як патологію з IgE-незалежним механізмом. [192]

Єдиного погляду на етіологію і патогенез еозинофільного коліту немає, більшість авторів вважають, що дана патологія опосередкована клітинними механізмами. [193] Серед патогенетичних механізмів алергії виділяють наявність дисбалансу у системі цитокінів, що призводить до переважного створення Th2-типу у сенсibiliзованому організмі з продукцією прозапальних цитокінів (IL-4, IL-5, IL-13) та визначає вибіркoву активацію, подовження терміну життя та акумуляції еозинофілів, тучних клітин та базофілів у СО [194], тому визначення особливостей цитокінового профілю при алергічному запаленні ШКТ у дітей раннього віку є важливим імунодіагностичним та прогностичним методом ефективності лікування.

Таким чином, класифікація АЗ ШКТ за патогенетичним принципом не є досконалою, адже у пацієнтів з IgE-залежним механізмом розвитку можуть реалізовуватись клітинно-опосередковані реакції і навпаки, що потребує пошуку нових патофізіологічних механізмів розвитку алергічного запалення ШКТ для удосконалення класифікації.

1.3. Підходи до діагностики гастроінтестинальної харчової алергії

Згідно сучасних рекомендацій [195-197], провідна роль при верифікації діагнозу ХА належить ретельному вивченню анамнезу, включаючи сімейний алергологічний анамнез, аналізу клінічних симптомів, лабораторному обстеженню з визначенням sIgE, провокаційним пробам, зникненню симптомів на фоні призначення елімінаційної дієти та їх відтворюваності після реінтродукції харчового алергену.

Діагностика розпочинається з ретельного збору анамнезу, який включає встановлення зв'язку виникнення гастроінтестинальних симптомів із прийомом певного харчового продукту, час появи клінічних симптомів, кількість продукту, яка спричинила розвиток реакцій, ранні відомості про годування (тривалість грудного вигодовування, тип дитячої суміші, введення прикорму); ефективність елімінаційних (дієти матері під час годування груддю, застосування лікувальних сумішей, соєвих продуктів та ін.), терапевтичні втручання та їх ефективність.

Можливим інструментом діагностики є ведення харчового щоденника (хронологічний облік усіх продуктів/напоїв споживання із записами будь-яких клінічних симптомів, що виникли), але існує імовірність отримання хибних результатів через суб'єктивність оцінювання симптомів батьками, тому даний діагностичний етап використовують нечасто.

Аналіз алергологічного анамнезу та скарг дозволяє виявити спектр імовірних алергенів та припустити тип алергічної реакції, але припущення повинні бути підтвержені специфічними методами алергологічного обстеження для оцінки сенсibilізації: шкірний прик-тест (ШПТ) та визначення концентрацій сироваткових sIgE до харчових алергенів.

При наявності клінічно-значущих симптомів та високої імовірності алергії до харчового продукту, навіть при відсутності сенсibilізації рекомендовано призначення діагностичної елімінаційної дієти з виключенням підозрюваного продукту з раціону харчування дитини та матері.

Тривалість елімінаційної дієти залежить від форми ХА: для оцінки реакцій

гіперчутливості негайного типу (IgE-залежних) – 3-5 днів, реакцій гіперчутливості сповільненого типу (клітинно-опосередкованих) – 1-2 тижні; для хворих із синдромом мальабсорбції та затримкою фізичного розвитку – від 2-х до 4-х тижнів. [198,199]

При відсутності клінічного ефекту від елімінації протягом даного періоду часу, імовірність алергії до даного продукту низька, однак, необхідно, також, виключити полівалентну ХА. [200]

Існують різні типи елімінаційних дієт: таргетні, елементні та емпіричні. [201] При еозинофільних езофагітах найбільшого поширення отримала емпірична дієта з виключенням 6 основних алергенів (молока, сої, яєць, пшениці, горіхів, риби/морепродуктів).

У дітей раннього віку найчастіше використовують елементну дієту, коли дитину повністю переводять на харчування сумішами на основі амінокислот, що дозволяє досягти повного видалення з раціону харчових алергенів.

За даними Markowitz J.E. [202], зникнення гастроінтестинальних симптомів (блювота, болі в животі та дисфагія) у дітей відмічались не раніше 8 доби або через 2 тижні [203] від початку елементної дієти, у той час, як покращення гістологічної картини відмічено через 4 тижні.

За даними Henderson C. J. [203], після 18 тижнів елементної дієти нормалізація гістологічної картини відмічалась у 95 % дітей, які отримували амінокислотну суміш, однак, її тривалість обмежена високою вартістю суміші.

Суміш на основі амінокислот використовують у дітей раннього віку з полівалентною сенсibilізацією, тяжким перебігом АЗ ШКТ з синдромом мальабсорбції та затримкою фізичного розвитку. [204-206]

При таргетній (точковій) дієті з раціону харчування дитини виключають причинно-значущі алергени. Недоліки точкової дієти пов'язані з труднощами визначення харчових тригерів, особливо при IgE-незалежних реакціях з боку травного тракту, полівалентній сенсibilізації, за наявності прихованих алергенів у продуктах харчування, а також у разі перекресних алергічних реакцій, а рандомізовані контрольовані дослідження щодо вивчення ефективності різних

типів елімінаційних дієт відсутні.

При ефективності елімінаційної дієти проводять діагностичне введення причинного продукту в дозі, значно меншій від тієї, яка викликала симптоми алергії. Термін спостереження після діагностичного введення продукту залежить від характеру попередньої реакції на нього і складає: до 2-х годин при реакціях гіперчутливості негайного типу та 24-48 годин при реакціях гіперчутливості сповільненого типу. При відсутності будь-яких реакцій на перше діагностичне введення, продукт вводять до раціону харчування у поступово зростаючих дозах з обов'язковою реєстрацією клінічних симптомів (шкірних, гастроінтестинальних, респіраторних).

Для визначення sIgE до харчових алергенів сьогодні найбільш інформативним вважають метод імунофлуоресцентного аналізу ImmunoCAP, який має високу чутливість, специфічність та відтворюваність, і визнаний світовим стандартом діагностики IgE-залежної алергії. [207,208]

Позитивні результати ШПТ, сироваткових sIgE до харчових алергенів інформативні при IgE-залежних реакціях і свідчать виключно про сенсibilізацію організму до алергену і зовсім не інформативні при IgE-незалежних (клітинно-опосередкованих) алергічних реакціях на харчові білки. [209] Клінічна оцінка даних тестів дозволяє тільки припустити імовірний розвиток реакції, зокрема, вірогідність розвитку алергічної реакції збільшується при високих концентраціях sIg E та великому діаметрі ШПТ.

На практиці зустрічається безліч пацієнтів із високим рівнем sIgE-антитіл до харчових алергенів, які клінічно не реагують на їх вживання, і навпаки, ряд дітей без сенсibilізації демонструють класичні алергічні реакції після їх вживання. Саме тому, інтерпретацію результатів алергологічного обстеження необхідно проводити тільки у контексті анамнестичних даних.

Діагностичні труднощі ХА обумовлені наявністю перехресно-реагуючих реактивних сімейств білків у харчових продуктах, що потребує їх ідентифікації для встановлення тригерних джерел алергенів і індивідуалізації рекомендацій для призначення елімінаційних дієт. [210]

Молекулярна (компонентна) алергодіагностика (МАД) з окремими алергенами чи використання мікроматриць є сучасним методом, який дозволяє отримати повну інформацію щодо профілю сенсibilізації пацієнта, зокрема, оцінити перехресну реактивність, прогнозувати тяжкість реакцій, обумовлених різними алергенами та визначити ефективність призначення алергенспецифічної імунотерапії (АСІТ). [211-213]

Для діагностики IgE-незалежних реакцій гіперчутливості сповільненого типу на їжу використовують аплікаційні патч-тести (АПТ), але дані щодо їх діагностичної цінності суперечливі і потребують проведення масштабних клінічних досліджень. [214-216]

За даними проспективного дослідження Fogg M. [217] у дітей грудного віку з ентероколітом, ІХБ, позитивні результати АПТ співпали з позитивним результатом оральної провокаційної проби (ОПП) у 28 із 33 випадків, однак, у 5 випадках АПТ виявився позитивним при негативному результаті ОПП.

Результати дослідження Kirsi M. [218] спростували діагностичну значимість АПТ для діагностики ентероколітичного синдрому, індукованого харчовими білками, довівши їх низьку чутливість та специфічність. Проте, однозначно трактувати результати Kirsi M. не можна, адже середній термін останнього епізоду ентероколіту, ІХБ, у групі досліджуваних ним дітей був довшим (14,5-79 місяців) у порівнянні з даними Fogg M. (4-29 місяців), що може свідчити про зменшення активації відповідних Т-клітин з перебігом часу та пояснює негативний результат АПТ.

Дослідження Cudowska B. [219] демонструє високу чутливість (67 %) і специфічність (100 %) АПТ у діагностиці гастроінтестинальних симптомів, індукованих білком пшениці, та низьку чутливість (21 %) для діагностики алергії до БКМ.

З огляду на те, що алергічні ураження ШКТ у дітей раннього віку можуть мати змішаний (IgE-залежний та клітинно-опосередкований) механізм розвитку імунних реакцій, доцільним буде проведення аплікаційних патч-тестів із харчовими продуктами у дітей із негайною харчовою гіперчутливістю для

діагностики у них реакцій гіперчутливості сповільненого типу.

«Золотим стандартом» діагностики ХА є ефективна елімінація з наступною провокацією з використанням для фази провокації подвійної сліпої плацебо-контрольованої оральної провокаційної проби (ПСПКОПП), результат якої не залежить від типу імунних реакцій (IgE-залежні, клітинно-опосередковані, змішані), які приймають участь у алергічному запаленні (рівень рекомендацій IV, D). [220-222]

Висока імовірність розвитку анафілактичних реакцій (1,7 %), відсутність стандартизованого протоколу проведення ПСПКОПП з урахуванням дози, часових проміжків введення продукту та його модифікації, обмежують її проведення у рутинній практиці. Не дивлячись на відомості про те, що відкрита ОПП у разі позитивного тесту дає помилковий результат у 70 % випадків [223], її позитивний результат у дітей раннього віку вважають достатнім доказом харчової алергії за наявності об'єктивних симптомів через 100 % кореляцію її позитивних результатів з ПСПКОПП у таких пацієнтів.

Запропоновані диференційно-діагностичні критерії між трьома формами алергічних захворювань ШКТ, основу яких складають IgE-незалежні алергічні реакції (ентероколітом, ентеропатією та проктоколітом, індукованими харчовими білками) при проведенні ОПП з причинно-значимим алергеном: для ентероколіту, індукованого харчовими білками, характерні блювота через 4-6 годин та діарея через 5-8 годин; для ентеропатії – блювота та/або діарея через 40-72 години; для алергічного проктоколіту – ректальна кровотеча через 40-72 години. [155]

Пацієнти з тяжким перебігом гастроінтестинальних симптомів та симптомами гемоколіту, які супроводжуються затримкою фізичного розвитку, анемію та при неефективності елімінаційних заходів, для диференційної діагностики з запальними захворюваннями кишечника, целиакією, хірургічною патологією потребують проведення ендоскопічного дослідження верхніх та нижніх відділів ШКТ з наступним морфологічним дослідженням біоптатів. [224-226]

При клітинно-опосередкованих алергічних реакціях з боку ШКТ

макроскопічні зміни неспецифічні і характеризуються збідненням судинного малюнку, набряком і гіперемією слизової, контактною кровоточивістю, лімфо-фолікулярною гіперплазією, наявністю ерозій, виразок, крипт-абсцесів.

Гістологічні зміни представлені інфільтрацією лімфоцитами, плазматичними клітинами власної пластинки та залоз, атрофією поверхневого епітелію та ворсин. [227] Загальною гістологічною ознакою є еозинофілія власної пластинки слизової оболонки кишечника, однак збільшення кількості еозинофілів у кишечнику відмічається при гельмінтозах, запальних захворюваннях кишечника, аутоімунних хворобах (склеродермія, синдром Чарга-Строса), целиакії, медикаментозному коліті. [228]

Для еозинофільних захворювань ШКТ проведення морфологічного дослідження біоптатів є обов'язком, без чого верифікація діагнозу неможлива. [229]

За даними Attwood S.E. [229], типовими ендоскопічними ознаками еозинофільного езофагіту у дітей за частотою виявлення були: гранулярна слизова оболонка (43 %), поздовжні борозни (25 %), циркулярні складки та кільця (23 %), ексудативні зміни та білі нашарування (11 %), мембрана слизової стравоходу (2 %). У 23 % дітей ендоскопічних змін не було виявлено, а за результатами гістологічного дослідження біоптатів слизової оболонки, виявлено запальні зміни та більше 15 еозинофілів у полі зору мікроскопа (при розрішенні 400), що визнано діагностичним критерієм еозинофільного езофагіту.

Для діагностики еозинофільного гастроентериту необхідно наявність більше 20 еозинофілів у полі зору мікроскопа високої потужності (при розрішенні 400), еозинофільного коліту – більше 35 еозинофілів при відсутності інших причин еозинофільної інфільтрації. [230,231]

Враховуючи низьку специфічність результатів ендоскопічного та гістологічного досліджень для діагностики алергічних захворювань ШКТ з клітинно-опосередкованим механізмом розвитку, з метою уточнення діагнозу використовують імуногістохімію – аналітичний метод визначення антигенів у клітинах біологічних тканин на основі реакції «антиген-антитіло». Зокрема, у

пацієнтів з ентероколітом, ІХБ за результатами імуногістохімії виявлена експресія TNF- α , який сприяє підвищенню кишкової проникності, та мононуклеарів. [232]

Для діагностики активності алергічного запалення в кишечнику, перспективним напрямком є впровадження у педіатричну практику лабораторних методів дослідження, які дозволять скоротити кількість інвазивних втручань у дітей раннього віку. До таких маркерів можна віднести кальпротектин, концентрація якого в калі пропорційна міграції лейкоцитів у ШКТ та підвищується при запальних захворюваннях кишечника. [233,234]

Фекальний кальпротектин (ФК) - білок, який складає 60 % цитозольних білків нейтрофілів, макрофагів та, зв'язуючись із кальцієм, пригнічує цинк-залежні ферменти, справляючи антимікробну та антипроліферативну дію. [235]

Встановлено, що слизова оболонка кишки при запальних захворюваннях кишечника інтенсивно інфільтрована лімфоцитами, плазмоцитами та нейтрофільними лейкоцитами, які продукують кальпротектин. Завдяки повільному розчиненню протеазами мікроорганізмів, його концентрація в калі залишається стабільною протягом 7 діб, що дозволяє визначити активність запалення в слизовій оболонці кишечника. [236]

Низкою досліджень засвідчено кореляцію концентрацій ФК з ендоскопічними та гістологічними показниками запального процесу в кишечнику. [237,238] Визначення ФК є неінвазивним, високочутливим та специфічним маркером, який використовують для діагностики, оцінки ефективності лікування запальних захворювань кишечника, виразково-некротичного коліту у новонароджених, при інфекційних захворюваннях кишечника у дітей та у трансплантології. [239]. Попередніми дослідженнями встановлено високу інформативність ФК у прогнозуванні активності, ефективності терапії та ризику виникнення рецидивів запальних захворювань кишечника. [236,237]

Встановлено, що підвищення концентрації ФК при ЗЗК обумовлено посиленням міграції нейтрофілів через запальну слизову оболонку кишечника. Підвищені концентрації ФК відмічають при бактеріальному гастроентериті, нестероїдних ентеропатіях, функціональних захворюваннях кишечника [238,239],

однак при целиакії його концентрація залишається нормальною [240]. Підвищений рівень ФК відмічають при синдромі надлишкового бактеріального росту. [241-243] Таким чином, попередніми дослідженнями доведено високу інформативність ФК, як показника наявності та активності інфекційного та автоімунного запального процесу в слизовій оболонці кишечника. Досліджень щодо визначення інформативності ФК при алергічному запаленні ШКТ у дітей раннього віку немає, що підтверджує актуальність їх проведення у даної категорії пацієнтів.

Існуючі методи діагностики АЗ ШКТ обмежені та не досконалі, що вимагає подальших наукових пошуків і досліджень, спрямованих на своєчасне виявлення даної патології в ранньому дитинстві для попередження прогресування її клінічних проявів у майбутньому.

1.4 Сучасні підходи до лікування гастроінтестинальної харчової алергії у дітей раннього віку

Основу лікування ХА, у тому числі і алергічних уражень ШКТ, складає елімінація причинно-значимих алергенів із раціону харчування із обов'язковою раціональною заміною «причинних» продуктів такими, які за об'ємом і співвідношенням харчових інгредієнтів відповідатимуть масі і віку дитини. [22,23,244]

Існують різні типи елімінаційних дієт: таргетні, елементні та емпіричні. При еозинофільних езофагітах найбільшого поширення отримала емпірична дієта з виключенням 6 основних алергенів (молока, сої, яєць, пшениці, горіхів, риби/морепродуктів).

При таргетній (точковій) дієті з харчування дитини виключають причинні алергени. Недоліки точкової дієти пов'язані з труднощами визначення причинно-значущих тригерів, особливо при IgE-незалежних механізмах розвитку реакцій, полівалентній сенсibiliзації та наявності прихованих алергенів у продуктах харчування, а також у разі перехресних алергічних реакцій. Через відсутність контрольованих досліджень щодо вивчення ефективності різних типів

елімінаційних дієт, дане питання потребує подальшого вивчення.

При підтвердженій алергії до БКМ необхідно виключити з раціону харчування матері та дитини не тільки продуктів, які містять БКМ, а й продуктів зі схожими антигенними детермінантами (яловичина, телятина). При грудному вигодовуванні рекомендовано його збереження у повному об'ємі із призначенням матері елімінаційної дієти та препаратів кальцію у дозі 1000 мг/добу.

При штучному вигодовуванні рекомендовано призначення суміші з екстенсивним гідролізом БКМ, а при тяжкому перебігу алергічних уражень ШКТ, який супроводжується гіпопротеїнемією та/або затримкою фізичного розвитку - амінокислотної суміші.

Чітких рекомендацій щодо призначення соєвої суміші при алергії до БКМ немає: з одного боку, дітям із гастроінтестинальними проявами ХА на БКМ її призначення не рекомендовано, з іншого боку – суміш на основі соєвого білка може використовуватись у харчуванні дітей старше 6 місяців з IgE-залежною ХА. Контрольованих клінічних досліджень щодо визначення відносних переваг і недоліків використання суміші на основі амінокислот у порівнянні з соєвою сумішшю, немає.

До специфічних методів лікування відносять алерген-специфічну імунотерапію (АСІТ) з харчовими алергенами, однак, її ефективність не доведено, тому дане питання потребує подальшого вивчення. [244]

Новим сучасним методом лікування ХА є епікутанна імунотерапія з використанням спеціального пластиру, насиченого антигенами, який поміщають на неушкоджену шкіру передньої поверхні плеча. Антиген через антиген-презентуючі клітини потрапляє у глибокі шари шкіри і викликає специфічну імунну відповідь (зниження концентрацій алерген-специфічних антитіл, продукції цитокінів Th2-лімфоцитами і підвищення концентрацій блокуючих алерген-специфічних антитіл класу IgG2a, IgG4 та кількості Т-регуляторних лімфоцитів), що пригнічує місцеву та системну відповідь під час контакту хворого з антигеном. Метод продемонстрував високий профіль безпеки і рекомендований для застосування у дітей раннього віку, однак знаходиться на

стадії клінічних випробувань. [244]

При недостатній ефективності дієтотерапії в якості монотерапії, у комплексному лікуванні ХА рекомендовано призначення фармакологічних препаратів. Препаратом вибору є пероральна форма кромоглікату натрію, ефективність якого доведена клінічними дослідженнями при гастроінтестинальних формах ХА, резистентних до дієтотерапії, однак, препарат не зареєстрований в Україні. [29,162]

При еозинофільних захворюваннях ШКТ доведена ефективність застосування стабілізаторів мембран тучних клітин протягом 4-6 місяців. [192,195]

Для лікування еозинофільного езофагіту застосовують інгаляційні глюкокортикостероїди (флутиказону пропіонат) протягом 8 тижнів, що дозволяє досягти як клінічної, так і морфологічної ремісії (зменшення тканинної еозинофільної інфільтрації). [245] Позитивна динаміка клінічних симптомів при алергічному ентероколіті відмічена на фоні прийому будесоніду, а при тяжких та рефрактерних його формах часто виникає необхідність у призначенні системних глюкокортикостероїдів (ГКС) (преднізолон 1-2 мг/кг/добу) та імуномодуляторів (азатиоприн або 6-меркаптопурин). [152]

Неефективність терапії ГКС та антигістамінними препаратами обумовлена неможливістю їх впливу на ліпідні медіатори алергії – цистеїнілові лейкотрієни, реалізація біологічних ефектів яких відбувається через взаємодію зі специфічними рецепторами – цис-ЛТ1 та цис-ЛТ2. Сьогодні найбільш вивченим у педіатричній практиці антилейкотрієновим препаратом є монтелукаст, який продемонстрував найкращий профіль ефективності/безпечності при лікуванні астми, алергічного риніту, атопічного дерматиту та рецидивуючої кропив'янки. [16,17,18] У дітей з еозинофільним гастроентеритом терапія монтелукастом успішно підтримувала клінічну ремісію та сприяла зменшенню тканинної еозинофілії. [194]

За даними ретроспективного дослідження Yamaoka Y. et al. [246] у 65 дітей раннього віку з ХА, які у комплексі з дієтотерапією отримували пранлукаст (7

мг/кг/добу) протягом року, встановлено достовірне зниження кількості еозинофілів периферичної крові, загального IgE, IL-4, IL-5 та еозинофільного катіонного білка у сироватці крові у порівнянні з пацієнтами, які отримували тільки дієтотерапію, що дозволяє розгляди призначення антилейкотрієнового препарату, як раннє втручання, у дітей з ХА для попередження реалізації «атопічного маршу».

Новітні підходи до лікування гастроінтестинальних форм ХА полягають у застосуванні моноклональних антитіл проти медіаторів запалення - IgG1к (омалізумаб) та IL-5 (меполізумаб). [194]

У якості допоміжної неспецифічної терапії при наявності показань можуть призначатись ентеросорбенти, ферментні препарати, гепатопротектори, пре- та пробіотики.

Домінуюча роль у забезпеченні нормального функціонування мікробіоценозів людини належить молочнокислим бактеріям роду *Lactobacillus*, які належать до групи GRAS (generally regarded as safe) мікроорганізмів. Наукові дослідження останніх років довели ефективність використання як пробіотиків, так і їх ферментативних лізатів у профілактиці та лікуванні АЗ. [247] Біологічні компоненти клітинних стінок молочнокислих бактерій здатні ініціювати цілу низку реакцій, спрямованих на зменшення алергічного запалення: ад'ювантна та плейотропна дія, індукція цитокінів: IL-1, фактор некрозу пухлин (ФНП- α), IL-2, IL-6, IL-8, IL-12 та ІФН- γ , які координують імунну відповідь організму до диференціації Th у напрямку Th1 субпопуляції. [248] Природне походження, цитокін-індукуюча активність та пребіотичні властивості ферментативних лізатів молочнокислих бактерій обґрунтовують можливості їх застосування у лікуванні дітей з АЗ ШКТ.

1.5 Можливості профілактики гастроінтестинальної харчової алергії у ранньому віці

Аntenатальна профілактика ХА включає раціональне харчування здорової вагітної жінки, гіпоалергенну дієту вагітної жінки, що страждає на АЗ,

поліпшення екологічного оточення і створення гіпоалергенних побутових умов.

Первинна профілактика ХА: виділення групи дітей з високим ризиком розвитку АЗ, виявлення головних причин розвитку ХА у дітей та здійснення превентивних заходів, спрямованих на елімінацію причинно-значущих харчових алергенів.

Постнатальна профілактика включає: грудне вигодовування не менше 6 місяців, гіпоалергенна дієта матері, раціональне введення прикорму не раніше 6 місяців, у разі штучного вигодовування - використання сумішей на основі гідролізу БКМ.

Відповідно до рекомендацій Європейського товариства дитячих гастроентерологів, гепатологів і нутриціологів (ESPGHAN) у разі призначення профілактичної дієти дітям із групи ризику не рекомендується повністю виключати з раціону харчування лактозу (за винятком випадків, коли йдеться про її непереносимість), використовувати продукти з високим вмістом вільних амінокислот і тригліцеридів середнього ланцюга. У зв'язку з цим вважається нераціональним профілактичне використання лікувальних сумішей із екстенсивним гідролізом БКМ, а сумішей профілактичного призначення - для лікування дітей з алергією до білка коров'ячого молока.

В Україні немає єдиних рекомендацій щодо ведення дітей з алергічними захворюваннями ШКТ, що на практиці призводить до діаметрально протилежних шляхів лікування: від повного ігнорування дієти та тривалої фармакотерапії до складання необґрунтовано жорсткого раціону харчування.

Сьогодні не існує вагомих доказів профілактичного ефекту гіпоалергенної дієти матері протягом вагітності щодо запобігання розвитку алергічної патології у дитини, обмежувати вагітних у харчуванні не рекомендується. Грудне вигодовування повинно бути рекомендоване всім дітям, оскільки воно сприяє формуванню харчової толерантності та попереджує реалізацію atopії і має суттєві переваги стосовно поживних, імунологічних і психологічних аспектів над вигодовуванням сумішами. Виключно грудне годування рекомендовано в перші 6 міс життя дитини. Для первинної профілактики алергії немає потреби обмежувати

маму-годувальницю в харчуванні, якщо грудне вигодовування не провокує проявів алергії у дитини.

При неможливості грудного вигодовування у дітей перших місяців життя єдиним можливим вибором є штучне вигодовування. Основними ланками профілактики ХА є формування харчового сприйняття (толерантності) до білків їжі та зниження антигенного навантаження, тому дітям із групи ризику по розвитку алергії рекомендовано призначення гіпоалергенних сумішей із частковим гідролізом білка коров'ячого молока.

Оскільки лікування всіх форм ХА базується на елімінації з раціону харчування причинно-значимих продуктів, виявлення усіх тригерних білків має ключове значення для діагностики та ефективної терапії.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Клінічна характеристика обстежених хворих

Робота виконана за результатами обстеження 343 дітей раннього віку, які на момент включення у дослідження знаходились на стаціонарному лікуванні у відділенні проблем харчування та соматичних захворювань дітей раннього віку (керівник – доктор мед. наук, професор О.Г. Шадрін) або звернулись амбулаторно за медичною допомогою до «Алергологічного центру з діагностикою медикаментозної алергії у дітей і жінок ДУ» Інституту педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової Національної академії медичних наук України (директор – академік НАМНУ Ю. Г. Антипкін) в терміни 2012-2019 рр.

Критеріями включення пацієнтів у дослідження були:

- наявність ізольованих гастроінтестинальних або поєднання гастроінтестинальних та шкірного симптомів, пов'язаних із вживанням їжі, з підтвердженим імунним механізмом їх розвитку;

- вік від 1 місяця до 3 років;

- письмова інформована згода батьків або опікунів на участь дитини у дослідженні.

Критерії виключення:

- відмова батьків дитини від участі у дослідженні;

- функціональні захворювання ШКТ;

- інфекційні, онкогематологічні та психічні захворювання;

- целиакія;

- муковісцидоз;

- метаболічні захворювання;

- запальні захворювання кишечника.

У більшості випадків діти мали тривалі гастроінтестинальні та шкірний симптоми (більше трьох тижнів), у зв'язку з чим їм призначали дієтичну та

медикаментозну корекцію, яка не мала клінічної ефективності, що спонукало батьків звернутися до спеціалізованої установи для верифікації діагнозу.

Для вирішення поставлених у дослідженні задач проведено комплексне обстеження 343 дітей віком від 1 місяця до 3-х років, серед яких:

- основна група - 311 дітей з ізольованими гастроінтестинальними або поєднанням гастроінтестинальних та шкірного симптомів, пов'язаних із вживанням їжі, з підтвердженим імунним механізмом їх розвитку, які, залежно від механізмів розвитку імунних реакцій за класифікацією ЕААСІ (2014) [29], були розподілені на групи:

I група - 164 дитини з IgE-залежним механізмом розвитку імунних реакцій у відповідь на їжу, серед яких: 27 дітей з оральним алергічним синдромом (ОАС) та 137 пацієнтів із гастроінтестинальними симптомами, викликаними прийомом їжі (негайною гастроінтестинальною гіперчутливістю), включаючи 8 дітей з анафілаксією;

II група - 144 дитини з IgE-незалежним (клітинно-опосередкованим) механізмом розвитку імунних реакцій, серед яких: 90 дітей із хронічним ентероколітом, індукованим харчовими білками, 6 дітей з ентеропатією, індукованою харчовими білками, 48 дітей з індукованим харчовими білками проктоколітом).

У трьох дітей за результатами морфологічного дослідження біоптатів слизових оболонок різних відділів ШКТ діагностовано еозинофільне захворювання ШКТ (1 дитина з еозинофільним колітом та двоє дітей з еозинофільним гастроентеритом), патогенез яких, згідно класифікації ЕААСІ (2014), обумовлений змішаним механізмом імунних реакцій (IgE-залежний та клітинно-опосередкований). Через малу вибірку хворих, їх описали окремо, як клінічні випадки, у розділі 3.2.

Групу порівняння склали 32 дитини аналогічного віку з необтяженим індивідуальним і сімейним алергологічним анамнезом для порівняння факторів ризику розвитку АЗ, показників жирно-кислотного спектру крові, цистеїнілових лейкотрієнів, цитокінів, показників водневого дихального тесту.

Для порівняння концентрацій цистеїнілових лейкотрієнів у різних біологічних середовищах (кров, слина, сеча) додатково обстежено 16 дітей аналогічного віку з з бронхіальною астмою в стадії загострення.

Для визначення морфологічних, гістохімічних та імуногістохімічних особливостей алергічного запалення СО ШКТ дітей раннього віку, для порівняння було використано 16 матеріалів ендоскопічних біопсій слизової оболонки кишечника дітей аналогічного віку з гастроінтестинальними розладами, обумовленими затяжним або хронічним перебігом неспецифічного невиразкового процесу в кишечнику.

Перший етап дослідження передбачав вивчення структури, факторів ризику, етіопатогенетичних та клініко-параклінічних особливостей перебігу АЗ ШКТ у дітей раннього віку.

На другому етапі дослідження вивчали ефективність різних методів лікування АЗ ШКТ - алерген-специфічного (елімінаційних дієт) та алерген-неспецифічного (фармакотерапії).

Для вивчення прогресії «алергічного маршу» - розширення спектру сенсibilізації та формування коморбідної алергічної патології у дітей з АЗ ШКТ, провели катамнестичне спостереження за 56 пацієнтами, які у комплексі з дієтотерапією отримували блокатор рецепторів цистеїнілових лейкотрієнів (монтелукаст) за схемою протягом двох років. Через 2 роки провели повторне алергологічне обстеження - шкірний прик-тест та визначення sIgE до мажорних білків алергенів, до яких встановлено сенсibilізацію за результатами ШПТ.

Дослідження проводилось у відповідності до основних положень ІСН/GCPR, Гельсинської декларації Всесвітньої медичної асоціації прав людини (1964-2000 рр.), Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицини (1997 р.) та чинних Законів України – Конституції України (ст. 3, 21, 24, 28, 32), Основ законодавства України про охорону здоров'я (ст. 43.1, 44.1), Закону України «Про лікарські засоби» (ст. 7, 8).

Дизайн дослідження погоджено з Комісією з питань біоетики при ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової

НАМН України» (протокол № 2 від 22.04.2015 р.) та затверджено проблемною комісією МОЗ України та Національної академії медичних наук України зі спеціальності «Педіатрія» (протокол № 1 від 16.02.2015 р.).

Батьки або опікуни дітей, які взяли участь у дослідженні, отримали повну інформацію щодо обсягу діагностичних та лікувальних заходів та надавали письмову інформовану згоду на участь їхньої дитини у науковому дослідженні.

Взяті під нагляд діти обстежувалися та лікувалися за рекомендаціями згідно уніфікованим протоколам, затвердженим МОЗ України, включаючи дієтотерапію (лікувальні суміші, елімінаційна дієта), антигістамінні препарати, селективну деконтамінацію з подальшою корекцією індигенної мікрофлори, ентеросорбцію і ентеропротекцію, терапію імунних порушень, корекцію моторно-секреторної функції ШКТ.

Загально-клінічне обстеження включало оцінку характеру вигодовування, фізичного та соматичного статусу (маса тіла, зріст, сон, апетит), стану шкіри та СО, кісткової системи, внутрішніх органів, характеру та частоти випорожнень, даних копрологічного дослідження.

Особливу увагу приділяли ретельному вивченню перинатального, сімейного та індивідуального алергологічного анамнезу дитини і стану здоров'я батьків. Рівень і ступень фізичного розвитку оцінювався антропометричними дослідженнями.

Діагностика АЗ ШКТ з IgE-залежним механізмом розвитку імунних реакцій (оральний алергічний синдром, гастроінтестинальні симптоми, викликані вживанням їжі, анафілактичні реакції на їжу) та коморбідної алергічної патології (алергічний риніт, бронхіальна астма) проводилась у відповідності до Наказу МОЗ України № 767 від 27.12.2005 р. «Про затвердження Протоколів діагностики та лікування алергологічних хвороб у дітей», рекомендацій EAACI Food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy (2014).

Для встановлення діагнозу АД використовували діагностичні критерії Hanifin та Rajka (1980) при наявності трьох головних та трьох вторинних критеріїв, керуючись Наказом МОЗ України № 670 від 04.07.2016 р. «Уніфікований

клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Атопічний дерматит». Оцінка ступеня тяжкості перебігу АД визначалась за міжнародною шкалою SCORAD (Scoring Atopic Dermatitis), яка включала об'єктивну оцінку лікарем тяжкості АД і суб'єктивну оцінку батьками пацієнта інтенсивності свербіння та порушення сну. Легкий ступінь АД відповідав значенню за шкалою SCORAD - до 20 балів, середньо-тяжкий - 20-40 балів, тяжкий ступінь діагностували при значенні показника >40 балів.

Верифікація діагнозу ентероколіту, індукованого харчовими білками, проводилась згідно Міжнародних рекомендацій Американської академії алергії, астми та імунології щодо діагностики та лікування синдрому ентероколіту, індукованого харчовими білками. [30]

2.2 Методи дослідження

Для вирішення поставлених задач у дослідженні використано:

а) методи алергодіагностики:

1) визначення концентрацій загального IgE та sIgE-антитіл до харчових та респіраторних алергенів імунофлуоресцентним методом ImmunoCAP на аналізаторі «Phadia 250» у комерційній лабораторії «Діла» (ліцензія МОЗ України МЗ №013358 від 21.03.17);

2) шкірний прик-тест (ШПТ) із харчовими, побутовими, епідермальними, пилковими та грибковими алергенами стандартизованими розчинами алергенів виробництва ТОВ «Дансон фарма», Україна.

Алергологічне обстеження (постановка ШПТ та аплікаційних патч-тестів) проводили в умовах маніпуляційного кабінету «Алергологічного центру з діагностикою медикаментозної алергії у дітей і жінок» ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України».

ШПТ проводили в стадії ремісії захворювання з обов'язковою попередньою відміною антигістамінних препаратів, стабілізаторів мембран тучних клітин, антилейкотрієнових препаратів, системних глюкокортикостероїдів за 10-14 днів до проведення шкірного тестування.

Прик-тест проводили за традиційною схемою: шкіру внутрішньої поверхні передпліччя спочатку обробляли 70 % етиловим спиртом, після чого наносили окремо по 1 краплі 0,01 % розчину гістаміну гідрохлориду та тест-контрольної рідини. Шкірне тестування з алергенами вважалося інформативним і проводилося лише у випадку позитивної реакції шкіри на гістамін (гіперемія шкіри більше 3 мм та виникнення папули) та негативної реакції з тест-контрольною рідиною. Потім наносили по 1 краплі алергену кожної серії на відстані 2-2,5 см між краплями, після чого проводили укол попередньо натягнутої шкіри за допомогою спеціального ланцету та оцінювали результат тестування через 15-20 хвилин. Постановка та оцінка результатів ШПТ проводилась згідно Наказу МОЗ України та АМН України за № 127/18 від 02.04.02.

3) аплікаційні патч-тести (SmartPractice, Germany) з харчовими продуктами;

Шкіру спини попередньо обробляли 70% етиловим спиртом, після чого наносили аплікаційний пластир з лунками, в які поміщали спеціально приготовані харчові продукти. Паралельно накладали чистий пластир та пластир з тест-контрольною рідиною. Оцінка результатів реакції шкіри проводилась через 48 та 72 години після зняття пластиру. Позитивним вважали результат наявності гіперемії, папули, везикули розміром більше 1 см при негативному результаті після зняття чистого пластиру та пластиру з тест-контрольною рідиною.

4) відкриту оральну провокаційну пробу (ОПП) проводили дітям на штучному вигодовуванні для діагностики алергії до БКМ в стаціонарі під наглядом лікаря згідно вітчизняних «Настанов з ведення хворих з алергією до коров'ячого молока» (2015) та рекомендацій EAACI Food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy (2014) після ефективної діагностичної елімінаційної дієти.

У якості провокаційного алергену використовували безлактозну молочну суміш (дітям до 2-х років) або безлактозне молоко (з дворічного віку) для виключення впливу лактози на ШКТ дитини та усунення можливої появи гастроінтестинальних симптомів, пов'язаних із вторинною лактазною недостатністю при алергічному запаленні кишечника.

Початкову дозу алергену (1 крапля або 0,1 мл) наносили на внутрішню поверхню губи (при підозрі на IgE-залежну алергію до БКМ) чи внутрішньо (при підозрі на гіперчутливість сповільненого типу на БКМ). Наступні дози вводили з інтервалом 20-30 хвилин, поступово збільшуючи дозу у логарифмічній прогресії (0,1, 0,2, 0,5, 1,5, 4,5, 15, 40 та 150 мл) з реєстрацією клінічних симптомів протягом 24-72 годин. Загальний об'єм провокаційного продукту відповідав кількості суміші чи молока на одне годування. Відкрити ОПП припиняли при появі перших симптомів алергії та вважали позитивною при виникненні об'єктивних симптомів (генералізована уртикарія, еритематозний висип зі свербіжем, блювота, абдомінальний біль, закладеність носу, ринокон'юнктивіт, інспіраторний стридор, ларингоспазм, зміна тембру голосу, блідість шкіри, підвищення частоти серцевих скорочень, зменшення артеріального тиску на 20 %, колапс, анафілаксія). Поява суб'єктивних симптомів алергії (свербіж, нудота, дисфагія, диспное, зміна поведінки, протрація, головний біль або відмова від молока) була показанням для проведення повторної ОПП.

Додатково оцінювали наявність клінічних ознак реакцій через 2-3 години та 24, 48 та 72 години (для виключення реакцій гіперчутливості сповільненого типу). Поява клінічних симптомів протягом перших двох годин свідчила про IgE-залежний механізм розвитку реакції, від двох годин до 5 діб – про реакцію гіперчутливості сповільненого типу (IgE-незалежну).

5) Діагностичне введення харчового продукту. Діагноз харчової алергії до інших харчових протеїнів, у тому числі у дітей на грудному вигодовуванні, встановлювали на основі позитивного ефекту від елімінації «причинних» продуктів, які містять харчові алергени, та відновлення клінічної симптоматики на фоні діагностичного їх введення до раціону харчування матері або дитини.

Кількість продукту, який містить харчовий алерген, для першого введення визначали, враховуючи анамнестичні дані, зокрема кількість продукту, на яку виникала поява клінічних симптомів у дитини. Розпочинали з дози, значно меншої від тієї, яка призвела до розвитку гастроінтестинальних симптомів. Термін спостереження за дитиною після діагностичного введення продукту

залежав від особливостей попередніх реакцій на даний продукт і склав до 2-х годин при реакціях негайного типу та 24-72 години при реакціях гіперчутливості сповільненого типу. Відсутність реакції на перше введення продукту визначало необхідність подальшого його введення із поступовим збільшенням дози та обов'язковою реєстрацією клінічних симптомів (гастроінтестинальних, шкірних, респіраторних).

б) біохімічні методи:

Кількісне визначення концентрацій жирних кислот у крові проводили методом капілярної газової хроматографії в лабораторії аналітичної хімії і моніторингу токсичних речовин ДУ «Інститут медицини праці імені Ю.І. Кундієва НАМН України» (зав. лабораторією – к.б.н. Демченко В.Ф.). Екстракцію жирних кислот ліпідної фракції цільної венозної крові проводили методом Блайя-Дайера. Хроматографію метилових ефірів жирних кислот проводили на газовому хроматографі «Кристаллюкс-4000М» із полум'яно-іонізаційним детектором у визначених оптимальних умовах газохроматографічного розділення та кількісного визначення. Розділення досліджуваних речовин проводилось на капілярній колонці «Zebron» ZB-WAX з поліетиленгліколем. Обробка хроматографічної інформації проводилась за допомогою програми «Netchromwin». За результатами роботи був визначений склад та кількісне співвідношення жирних кислот у ліпідній фракції цільної венозної крові;

в) імунологічні дослідження проводили в лабораторії імунології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової Національної академії медичних наук України (зав. лабораторії – професор Чернишов В.П.):

1) визначення концентрацій цистеїнілових лейкотрієнів (LTC₄, LTD₄, LTE₄) у біологічних рідинах (сироватка крові, слина, сеча) імуноферментним методом із використанням наборів виробництва компанії «EnzoLifeScience» (США) за допомогою аналізатора-фотометра Multiskan Plus «Labsystems»;

2) визначення концентрацій прозапальних цитокінів (IL-5 та TNF- α) у сироватці крові із використанням наборів виробництва компанії Diaclone

(Франція) за допомогою імуноферментного аналізатору Multiskan Plus «Labsystems»;

г) бактеріологічні дослідження калу проводили в бактеріологічній лабораторії імунології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової Національної академії медичних наук України (зав. лабораторії – к.б.н. Лісяна Т.О.).

Для визначення стану мікробіоценозу кишечника проводили мікробіологічні дослідження випорожнень із визначенням видового складу та популяційного рівня мікрофлори за методикою Р.Б. Епштейн-Літвак (1977), рутинним методом підрахунку бактерій, які виявляються у розведенні 1 г випорожнень, засіяних на селективні поживні середовища. Показник інтенсивності колонізації мікробами (мікробне число) визначали шляхом підрахунку колоній (колонієутворюючі одиниці – КУО). Для зручності розрахунку інтенсивність колонізації виражали у вигляді десяткового логарифму – $1-12 \lg \text{КУО/г}$.

д) інструментальні:

1) ультразвукове дослідження органів черевної порожнини проводили у відділенні ультразвукової і функціональної діагностики ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. академіка О.М. Лук'янової НАМН України» (керівник – доктор мед. наук, професор І.М. Лук'янова) на апараті My Lab, Esaote S.p.A (Іспанія).

2) Для оцінки порушення засвоєння лактози в кишечнику проводили водневий дихальний тест (ВДТ) із навантаженням харчовою лактозою. ВДТ проводили зранку натщесерце за допомогою портативного монітору для визначення концентрації водню (H_2) у видихуваному повітрі Gastro+Gastrolyzer (Gastro+Gastrolyzer Breath hydrogen (H_2) monitor) виробництва Bedfont Scientific Limited (UK), дотримуючись протоколу ведення тесту. У немовлят використовували маски для обличчя відповідного розміру, які спрямовували повітря при видиху у пристрій для запобігання його витоку.

Для навантаження використовували харчову лактозу із розрахунку 1,5 г/кг розведеної у 10 мл/кг теплої води і вимірювали концентрацію H_2 до навантаження

(базальний рівень) та через кожні 30 хвилин протягом трьох годин. Підвищення концентрації H_2 у видихуваному повітрі (КВВП) дитиною визначали кількісно у ppm (ppm - одиниця КВВП) і фіксували апаратом із наступним записом на комп'ютер у вигляді графіка кривої. Для попередження отримання хибно-негативних результатів ВДТ, від максимального значення КВВП віднімали первинне (базальне) значення. Оцінку результатів проводили наступним чином:

- збільшення КВВП понад 20 ppm від базального рівня вказувало на позитивний результат ВДТ, а наявність показника КВВП < 20 ppm протягом усього часу проведення ВДТ вказувало на відсутність лактазної недостатності та лактозо-залежного надлишкового бактеріального росту в тонкому кишечнику;

- при збільшенні КВВП понад 20 ppm порівняно з базальним рівнем із реєстрацією максимальних показників КВВП через 70-90 хвилин після навантаження (саме такий час необхідний, щоб незасвоєна частина лактози потрапила до товстого кишечника) – діагностували лактазну недостатність;

- збільшення КВВП більше, ніж на 20 ppm у порівнянні з базальним рівнем протягом від 0-ї до 70-90-ї хвилин вказувало на лактозо-залежний надлишковий бактеріальний ріст у тонкому кишечнику;

- при КВВП >20 ppm від 0-ї до 70-90-ї хвилин та чергування показників < 20 ppm із показниками, вищими за порогові значення, протягом усього часу визначення з утворенням піків свідчило на користь недостатності ілеоцекального клапану;

- при утриманні КВВП > 20 ppm до 240-ї хвилини та більше реєстрували уповільнення моторики кишечника.

Обов'язково проводили моніторинг клінічних симптомів (метеоризм, неспокій, кишкові кольки, блювота, діарея з домішкою слизу), які виникали після вживання розчину харчової лактози. Висновок про позитивний результат ВДТ надавали тільки у випадку виконання обох критеріїв, а саме підвищення концентрації водню понад 20 ppm порівняно з базальним рівнем із реєстрацією максимального росту не раніше ніж через 70-90 хвилин після вживання харчової лактози та наявності клінічної симптоматики непереносимості лактози.

3) Фіброгастродуоденоскопія та/або колоноскопія (за показаннями) з прицільною біопсією окремих ділянок СО кишечника проводилась на апараті Olympus (GIF-0150 та GF-0150 L) з наступним морфологічним, гістохімічним та імуногістохімічним дослідженням матеріалів ендоскопічних біопсій.

е) Морфологічні дослідження проводили в лабораторії патоморфології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. академіка О.М. Лук'янової НАМН України» (керівник – доктор мед. наук, професор, член-кор. НАМН України Т.Д. Задорожна). Гістологічні, гістохімічні та імуногістохімічні дослідження біоптатів здійснювали на мікроскопі Axiskop 40 (Німеччина) із фотодокументуванням. Біоптати фіксували в 10% розчині формаліну та опрацьовували за загальноприйнятою гістологічною методикою із забарвленням зрізів гематоксиліном, еозином та пікрофуксином за Ван-Гізон.

Для оцінки секреторної функції епітелію, проводили гістохімічну PAS - реакцію (забарвлення Шифф-йодною кислотою) для виявлення нейтральних муцинів. Імуногістохімічні дослідження проводились на серійних парафінових зрізах у відповідності зі стандартними протоколами із застосуванням моноклональних антитіл CD68 (Macrophage Marker) Ab-3 (Clone KP1), антитіл IgA (Heavy Chain) Ab-2, IgE (epsilon-Heavy Chain) Ab-1 та системи візуалізації Ultra Vision Quanto Detectson System HRP DAB (USA) непрямим стрептавідин – пероксидазним методом виявлення експресії CD 68, IgA, IgE.

Морфометричне дослідження експресії CD 68, IgA, IgE в СО дванадцятипалої кишки здійснювали за підрахунком позитивно забарвлених клітин у трьох полях зору при збільшенні 200 з перерахунком на 100 клітин. Кількість еозинофілів підрахована у трьох полях зору при збільшенні 400.

Для визначення активності алергічного запалення в кишечнику та оцінки ефективності дієто- та фармакотерапії, проводили визначення концентрацій еозинофільного катіонного білка у сироватці крові та кальпротектину у копрофільтратах у лабораторії «Діла» методом імуноферментного аналізу.

є) математико-статистичні:

Для статистичного аналізу отриманих результатів використовували

стандартні методики оцінки достовірності відмінностей у порівнюваних групах, базові статистичні показники, методи параметричного і непараметричного статистичного аналізу. Проводили розрахунок середнього значення (M), похибки середньої арифметичної (m); відносних величин (%). Для порівняння сукупностей за кількісними ознаками застосовували параметричний аналіз (t-критерій Стьюдента) або непараметричний (U-критерій Манна-Уїтні (U), W-критерій Вілкоксона). Міжгрупові відмінності якісних ознак оцінювали за критерієм Хі-квадрат (χ^2) Пірсона. Для оцінки впливу факторів розраховували відношення шансів (ВШ) з визначенням довірчого 95 % інтервалу (ДІ). Для оцінки взаємозв'язків між показниками використовували кореляційний аналіз Спірмена та Кендала. Відмінності вважали достовірними при значенні $p < 0,05$. Для оцінки вірогідності негативного та позитивного результату діагностичного тесту розраховували його чутливість (Se) та специфічність (Sp). Статистична обробка результатів проводилась із використанням стандартного офісного пакету Microsoft Office та програмного продукту IBM SPSS Statistics 21.

РОЗДІЛ 3

СТРУКТУРА ТА КЛІНІКО-ПАРАКЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ АЛЕРГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ У ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ

3.1 Структура захворювань шлунково-кишкового тракту у дітей раннього віку за даними госпітальної статистики

Аналіз госпітальної статистики за останніх 5 років (з 2014 по 2018 р.р.) встановив високу частку захворювань шлунково-кишкового тракту (27,4 %) в структурі захворюваності відділення проблем харчування та соматичних захворювань дітей раннього віку ДУ «ПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», що обумовлено напрямком роботи наукового підрозділу відділення.

Структура захворювань ШКТ дітей раннього віку (рис.3.1) представлена: функціональними захворюваннями ШКТ (15,0 %), постінфекційним ентероколітом (34,9 %), лактазною недостатністю (21,8 %), алергічними захворюваннями ШКТ (16,9 %), целиакією (4,1 %), муковісцидозом (2,1 %), виразковим колітом (2,3 %), хворобою Крона (1,3 %), вродженими вадами розвитку ШКТ (1,6 %).

Всім хворим для встановлення діагнозу було проведено повне клініко-параклінічне обстеження. Функціональні захворювання ШКТ (15,0 %) діагностували у випадку, коли не вдалося виявити морфологічних, генетичних, метаболічних та інших змін, якими б можна було пояснити наявні гастроінтестинальні симптоми.

Хворобу Крона діагностовано у 1,3 % дітей на підставі наявності дефіциту маси тіла, хронічної діареї, больового абдомінального синдрому, анемії, підвищення ШОЕ, фекального кальпротектину та характерної ендоскопічної та морфологічної картини.

У 2,3 % хворих із симптомами гемоколіту на підставі клініко-морфологічної картини діагностовано виразковий коліт.

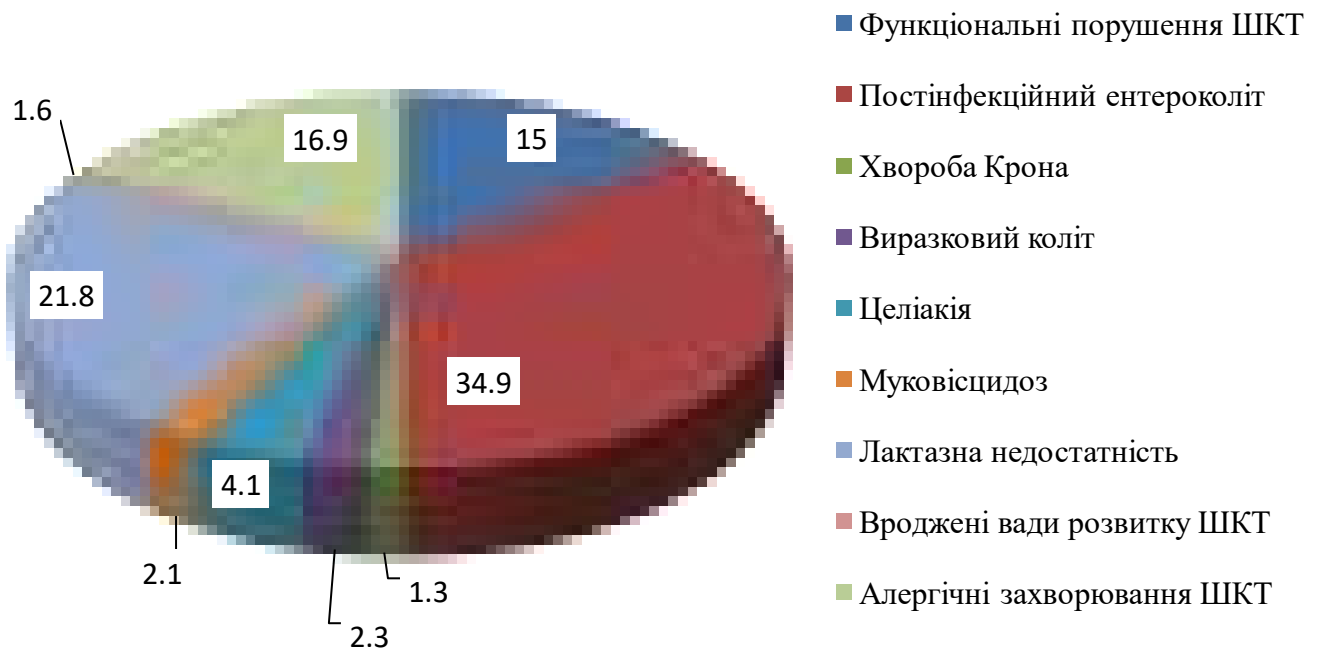


Рис. 3.1 – Структура захворювань ШКТ у дітей раннього віку за даними госпітальної статистики (2014-2018 р.р.), %

У 2,1 % дітей хронічна діарея супроводжувалась підвищенням концентрації хлоридів поту, зниженням показників еластази калу, яким на підставі проведеного генетичного дослідження був встановлений діагноз муковісцидозу. У 4,1 % хворих із хронічною діареєю виявлені антитіла до тканинної трансглютамінази та на підставі генетичного та морфологічного дослідження встановлено діагноз целиакії.

У 16,9 % дітей з ізольованими гастроінтестинальними симптомами або у поєднанні з ураженням шкіри, які мали зв'язок із вживанням певної їжі, та позитивний ефект від елімінаційної дієти, за результатами проведення відкритої провокаційної проби з БКМ або на підставі відновлення клінічних симптомів після діагностичного введення харчового продукту до раціону харчування матері або дитини, результатів морфологічного дослідження біоптатів слизових оболонок різних відділів травного каналу, діагностували алергічне захворювання ШКТ.

АЗ ШКТ (16,9 %) в структурі захворювань ШКТ серед дітей раннього віку

займають третє місце після постінфекційних ентероколітів (34,9 %) і лактазної недостатності (21,8 %). Вроджені вади розвитку ШКТ (1,6 %) потребували проведення хірургічного лікування.

Необхідно відмітити, що окремі нозології можуть провокувати виникнення або ускладнювати перебіг інших станів. Наприклад, інфекційні ураження ШКТ або запальні захворювання кишечника супроводжуються транзиторним порушенням пристінкового всмоктування дисахаридів та здатні індукувати розвиток гастроінтестинальних форм алергії до харчових білків. Натомість, дисбаланс мікробіоти кишечника сприяє зниженню формування толерантності до харчових алергенів та підвищує проникність слизових бар'єрів для харчових білків, індукуючи розвиток алергічних реакцій.

Функціональні порушення ШКТ часто виступають «діагнозом виключення», який встановлюють до ідентифікації інших можливих причин гастроінтестинальних симптомів у дитини.

3.2 Характеристика клінічних форм алергічних захворювань ШКТ у дітей раннього віку

Аналіз клінічних форм перебігу АЗ ШКТ у дітей раннього віку (рис. 3.2) встановив, що частка захворювань з IgE-залежним механізмом розвитку імунних реакцій на їжу була найвищою і склала 51,9 % (n=164/311), серед яких: негайна гастроінтестинальна гіперчутливість – 43,2 % (n=137), оральний алергічний синдром – 8,7 % (n=27).

Звертає увагу високий відсоток АЗ ШКТ з IgE-незалежним механізмом розвитку імунних реакцій – 46,2 % (n=144/311): ентероколітичний синдром, індукований харчовими білками – 28,9 % (n=90), ентеропатія, індукована харчовими білками – 1,9 % (n=6), проктоколіт, індукований харчовими білками – 15,4 % (n=48), що вказує на широку розповсюдженість клітинно-опосередкованих реакцій при алергічному ураженні травного тракту у дітей раннього віку та підкреслює актуальність вивчення клініко-патогенетичних особливостей даних

нозологічних форм.

Найменший відсоток (0,9 %, n=3) у структурі хворих з АЗ ШКТ склали еозинофільні захворювання ШКТ (еозинофільний гастроентерит - 1, еозинофільний коліт - 2), діагностика яких ґрунтується виключно на результатах гістологічного дослідження з виявленням чітко визначеної кількості тканинних еозинофілів при морфологічному дослідженні для кожного з відділів травного каналу (> 15 еозинофілів у стравоході, > 25 еозинофілів у тонкій кишці, > 30 еозинофілів у товстій кишці).

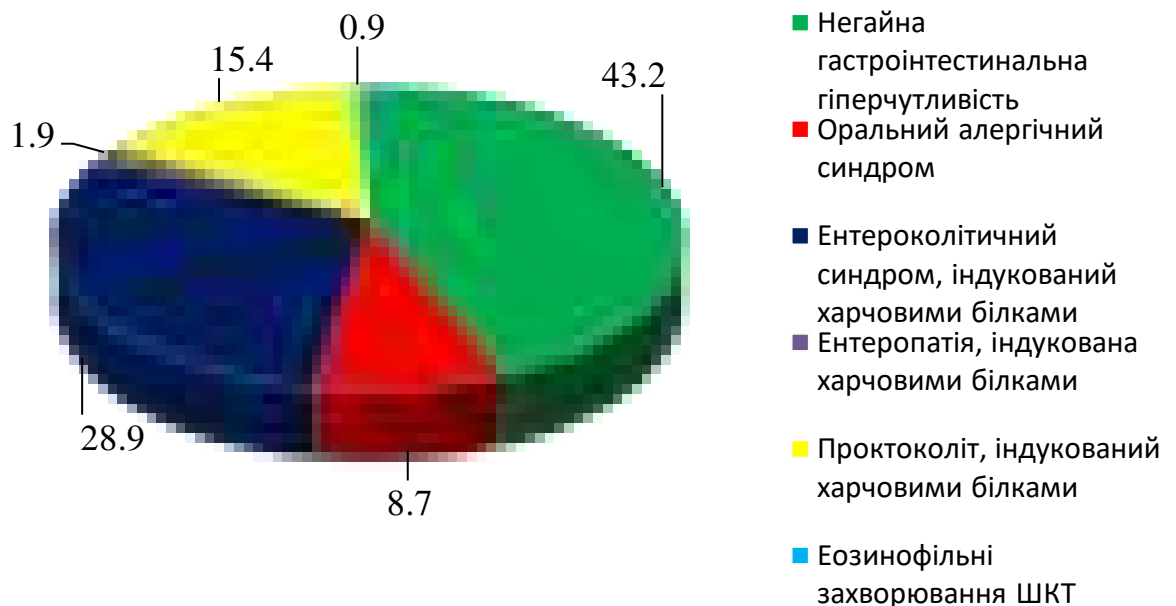


Рис. 3.2 - Відсотковий розподіл нозологічних форм алергічних захворювань шлунково-кишкового тракту у дітей раннього віку, %

При виконанні ФЕГДС прицільна біопсія слизової оболонки стравоходу не проводилась через високу імовірність виникнення кровотечі у дітей перших трьох років життя.

За даними гістологічного дослідження матеріалів ендоскопічних біопсій тільки у трьох дітей отримано підтвердження еозинофільного захворювання ШКТ (двоє дітей з еозинофільним колітом (60 еозинофілів у полі зору мікроскопа з високим розрішенням) та одна дитина з еозинофільним гастроентеритом (30

еозинофілів у полі зору мікроскопа з високим розрішенням).

До I групи увійшли 164 дитини з IgE-залежним механізмом розвитку імунних реакцій з боку ШКТ (виявлені специфічні сироваткові IgE до харчових протеїнів), середній вік яких на момент обстеження склав 25,1 [1;36] місяців, із вірогідно більшою часткою дітей віком від 24 до 36 місяців (31,7 %, n=52/164), хоча клінічна маніфестація гастроінтестинальних симптомів у них відмічалась вже з перших місяців життя, що свідчить про пізні терміни верифікації діагнозу.

II групу склали 144 хворих з клітинно-опосередкованим (IgE-незалежним) типом імунних реакцій на харчові білки, середній вік яких на момент обстеження – 21,2 [1;36] місяців, переважну більшість склали діти віком від 13 до 24 місяців (37,5 %, n=54/144). 26,4 % дітей були віком від 1 до 6 місяців, які на момент обстеження вперше звернулись за медичною допомогою.

Розподіл дітей I групи за статевою ознакою встановив переважну більшість хлопчиків (60,4 % проти 39,6 %; $\chi^2=14,09$; $p<0,05$), що вказує на більшу схильність до реалізації атопії серед осіб чоловічої статі в ранньому віці (табл. 3.1).

В II групі розподіл дітей за гендерною ознакою статистично не відрізнявся – (52,1 % проти 47,9 %; $\chi^2=0,50$; $p>0,05$).

Таблиця 3.1

Характеристика обстежених за віковою та статевою ознаками, n (%)

Показник	I група (n=164)		II група (n=144)		Група порівняння (n=32)	
	n	%	n	%	n	%
1-6 міс	13	7,9	38	26,4	5	15,6
7-12 міс	34	20,7*	23	15,9*	13	40,6
13-24 міс	65	39,6	54	37,5	8	25,0
24-36 міс	52	31,7#	29	20,1#	6	18,8
Чоловіча	99	60,4#	75	52,1	18	56,3
Жіноча	65	39,6	69	47,9	14	43,7

Примітка. *- Різниця вірогідна відносно групи порівняння, ($p<0,01$);
- Різниця вірогідна при порівнянні I та II груп, ($p<0,05$)

У групі порівняння кількість хлопчиків та дівчаток була майже однаковою (56,3 %, n=18 та 43,7 %, n=14 відповідно), середній вік обстежених склав 19,3 [1;36] місяців із вірогідно більшою часткою дітей віком від 7 до 12 місяців у порівнянні з I (40,6 %, n=13 проти 20,7 %, n = 34; $\chi^2=5,8$; $p<0,01$) та II групами (40,6 %, n = 13 проти 15,9 %, n=23; $\chi^2=9,8$; $p=0,02$).

Відомо, що фактори ризику визначають реактивний стан дитини, тому кожен із факторів ризику підвищує вірогідність захворювання, а їх комбінація призводить до високого ризику його реалізації.

За результатами проведеного аналізу виділено основні анамнестичні фактори ризику, які мали суттєвий зв'язок із розвитком АЗ ШКТ у дітей раннього віку та статистично відрізнялись від групи порівняння (табл. 3.2).

Таблиця 3.2

Фактори ризику розвитку АЗ ШКТ у обстежених дітей, n (%)

Фактор ризику	I група (n=164)		II група (n=144)		Група порівняння (n=32)	
	n	%	n	%	n	%
Обтяжений акушерський анамнез	112	68,3 [^]	98	59,8 [^]	7	21,9
Медикаментозне лікування матері під час вагітності	103	62,8 [^]	78	54,2 [^]	5	15,6
Раннє штучне вигодовування	119	72,6 [^]	112	77,8 [^]	12	37,5
Обтяжений сімейний алергологічний анамнез	79	48,2 ^{^*}	46	31,9 [^]	1	3,1
по лінії матері	46	58,2 [^]	29	63,1 [^]	1	3,1
по лінії батька	33	41,8	17	36,9	-	-
Захворювання ШКТ в сім'ї	91	55,5 [^]	74	51,4 [^]	8	25,0
Примітка.*-Різниця вірогідна в I та II групах ($p<0,05$); ^-різниця вірогідна відносно показників групи порівняння ($p<0,05$).						

Результати аналізу анамнестичних даних виявили несприятливий перебіг вагітності у вигляді гестозів 1-ї та 2-ї половини, загрози переривання, загострення соматичних захворювань, які відмічались вірогідно частіше у матерів в обох

групах дослідження, ніж у групі порівняння: I та групі порівняння - 68,3 %, n=112 проти 21,9 %, n=7; $\chi^2=24,2$; $p<0,001$; II та групі порівняння - 59,8 %, n=98 проти 21,9 %, n=7; $\chi^2=23,2$; $p<0,001$), у зв'язку з чим вагітні статистично частіше отримували медикаментозну терапію, у тому числі антибактеріальну, яка сприяла збільшенню проникності матково-плацентарного бар'єру і розвитку ранньої сенсibiliзації плода: I та група порівняння - 62,8 %, n=103 проти 15,6 %, n=5; $\chi^2=24,1$; $p<0,001$; II та група порівняння - 54,2 %, n=78 проти 15,6 %, n=5; $\chi^2=15,6$; $p<0,001$.

Раннє штучне вигодовування, яке вважається найбільш вагомим сенсibiliзуючим фактором, статистично частіше виявляли у хворих з алергічним ураженням ШКТ, ніж у групі порівняння: I та група порівняння - 72,6 %, n=119 проти 37,5 %, n=12; $\chi^2=14,8$; $p<0,001$; II та група порівняння - 77,8 %, n=112 проти 37,5 %, n=12; $\chi^2=20,4$; $p<0,001$).

Спадкова схильність до алергічних реакцій і захворювань у родині сприяє більш ранньому розвитку ХА, ризик розвитку якої становить до 40,0 % у пацієнтів, у яких один із членів сім'ї страждає на АЗ, та до 80,0 % у пацієнтів, у яких два члени сім'ї мають алергічні хвороби, у порівнянні з дітьми без обтяженого алергологічного сімейного анамнезу. [16]

У дітей з IgE-залежними АЗ ШКТ спадкову схильність до атопії реєстрували достовірно частіше, ніж у II групі (48,2 %, n=79 проти 31,9 %, n=46; $\chi^2=8,37$; $p=0,004$) та групі порівняння (48,2 %, n=79 проти 3,1 %, n=1; $\chi^2=23,21$; $p<0,001$), причому, обтяженість анамнезу по материнській лінії реєстрували вірогідно частіше, ніж по лінії батька (58,2 %, n=46 проти 41,8 %, n=33; $\chi^2=4,27$; $p=0,039$).

У II групі обтяжений сімейний алергологічний анамнез реєстрували частіше, ніж у групі порівняння (31,9 %, n=46 проти 3,1 %, n=1; $\chi^2=11,51$; $p<0,001$), причому обтяженість по материнській лінії відмічалась достовірно частіше, ніж по лінії батька (63,1 %, n=29 проти 36,9 %, n=17; $\chi^2=6,26$; $p=0,013$).

Частота виявлення захворювань ШКТ у сім'ях хворих з АЗ ШКТ була достовірно вищою, ніж у групі порівняння (I та група порівняння - 55,5 %, n=91 проти 25,0 %, n=8; $\chi^2=9,95$; $p=0,002$; II та група порівняння - 51,4 %, n=74 та 25,0

%, $n=8$; $\chi^2=7,32$; $p=0,007$).

Для аналізу впливу різних факторів на реалізацію АЗ ШКТ у дітей раннього віку в залежності від типу алергічних реакцій (IgE-залежний та IgE-незалежний), був проведений розрахунок відношення шансів (ВШ) (табл. 3.3). Аналіз результатів анамнестичних факторів обстежених дітей встановив, що наявність обтяженого сімейного алергологічного анамнезу у дитини вірогідно (у 28 разів) збільшує ризик розвитку IgE-залежних АЗ ШКТ ($p<0,05$).

Відносний шанс розвитку IgE-залежних АЗ ШКТ у дитини зростає у 7 разів при наявності обтяженого акушерського анамнезу, у 9 разів при отриманні матір'ю під час вагітності медикаментозного лікування та у 4 рази при ранньому введенні до раціону харчування дитини адаптованих молочних сумішей ($p<0,05$).

Таблиця 3.3

Фактори ризику розвитку IgE-залежних АЗ ШКТ у дітей

Фактор ризику	ВШ	95 % ДІ (min-max)	p
Обтяжений акушерський анамнез	7,692	3,126-18,927	< 0,05
Медикаментозне лікування матері під час вагітності	9,118	3,336-24,920	< 0,05
Раннє штучне вигодовування	4,407	1,993- 9,747	< 0,05
Обтяжений сімейний алергологічний анамнез	28,812	3,842-216,062	< 0,05
Захворювання ШКТ в сім'ї	3,740	(1,587-8,814)	< 0,05

Найбільш вагомими факторами ризику розвитку IgE-незалежних (клітинно-опосередкованих) АЗ ШКТ були: сімейна схильність до atopії, яка підвищує ризик реалізації алергічного запалення у кишечнику у 14 разів та обтяжений акушерський (у 7 разів) ($p<0,05$) (табл. 3.4). Медикаментозне навантаження під час вагітності та захворювання ШКТ в сім'ї достовірно збільшують імовірність реалізації IgE-незалежних АЗ ШКТ у дитини (у 6 та 3 рази відповідно).

За даними анамнезу також встановлено, що матері, які мали алергічну хворобу, не дотримувались гіпоалергенної дієти як під час вагітності, так і в

період грудного вигодовування, що сприяло ранній маніфестації алергії у дитини на природному вигодовуванні.

Таблиця 3.4

Фактори ризику розвитку IgE-незалежних АЗ ШКТ у дітей

Фактор ризику	ВШ	95 % ДІ (min-max)	p
Обтяжений акушерський анамнез	7,609	3,068-18,872	< 0,05
Медикаментозне лікування матері під час вагітності	6,382	2,327-17,504	< 0,05
Раннє штучне вигодовування	5,833	2,578- 13,197	< 0,05
Обтяжений сімейний алергологічний анамнез	14,551	1,927-109,903	< 0,05
Захворювання ШКТ в сім'ї	3,171	(1,336-7,527)	< 0,05

Діти з групи ризику по розвитку алергії, при неможливості грудного вигодовування, отримували звичайні молочні суміші, а не гіпоалергенні формули, що свідчить про недостатню обізнаність педіатрів щодо вигодовування дітей із обтяженим сімейним алергологічним анамнезом.

На момент проведення дослідження на виключно грудному вигодовуванні знаходилось 25,1 % (n=78/311) дітей, на штучному – 57,5 % (n=179/311), змішаному – 17,4 % (n=54/311). Натомість, враховуючи анамнестичні дані, на момент дебюту клінічних симптомів у обстежених пацієнтів, на виключно грудному вигодовуванні знаходилось 56,6 % (n=176/311) дітей, що підтверджує високу імовірність реалізації гастроінтестинальних алергічних реакцій у дітей на природному вигодовуванні.

Ретельний збір анамнезу дозволив встановити наявність зв'язку та часу виникнення гастроінтестинальних та шкірних симптомів у обстежених дітей із вживанням певної їжі.

Причинами появи клінічних симптомів у дітей на природному вигодовуванні було надмірне вживання матерями коров'ячого молока або молочних продуктів (молоко більше 0,5 л на день, сметана, кефір, йогурт, говядина) та продуктів із високим алергенним потенціалом (яйця, курятина, риба, горіхи, печиво).

Раннє штучне вигодовування, як вагомий фактор ризику розвитку алергії, відмічено у дітей обох груп дослідження (72,6 % та 77,8 % відповідно), у яких дебют клінічних симптомів співпадав із введенням до раціону адаптованих молочних сумішей.

Також, відмічено випадки вигодовування дітей першого року життя цільним коров'ячим або козячим молоком, молочною манною кашею (14,0 % та 8,3 % відповідно). У дітей, які почали отримувати прикорм, гастроінтестинальні симптоми виникали після повторного вживання молока, яєць, курятини, злакових каш, печива.

У дітей з клітинно-опосередкованим типом алергічних реакцій на харчові білки (II група) ізольоване ураження ШКТ зустрічалось вірогідно частіше, ніж у I групі (57,6 %, n=83/144 проти 29,3 %, n=48/164; $\chi^2=25,2$; $p<0,01$).

У 58,8 % обстежених дітей поряд із гастроінтестинальними симптомами відмічалось ураження шкіри (дермоінтестинальний синдром), яке характеризувалось появою еритематозно-сквамозного висипу на фоні гіперемії і набряку із симетричним розташуванням, без ураження ділянки носо-губного трикутника, який вірогідно частіше реєстрували у дітей з IgE-залежними АЗ ШКТ, ніж у пацієнтів II групи (67,7 %, n=116/164 проти 42,4 %, n=61; $\chi^2=25,2$; $p<0,01$).

У 57,9 % (n=95) дітей I групи початок гастроінтестинальних симптомів відмічався у віці від 1 до 3 місяців, як і ураження шкіри – у 60,3 % (n=70). Вік дебюту АД в досліджуваних групах представлено на рис.3.3.

У дітей I групи з дермоінтестинальним синдромом, маніфестація клінічних симптомів з боку шкіри передувала розвитку гастроінтестинальних симптомів (середній вік дебюту АД – 2,4 [0;12] місяців, інтестинального синдрому – 3,4 [0;14] місяців), що узгоджується з літературними даними щодо ранньої маніфестації АД (у 47,0 % дітей АД дебютує одразу після народження або протягом перших двох місяців життя). [249]

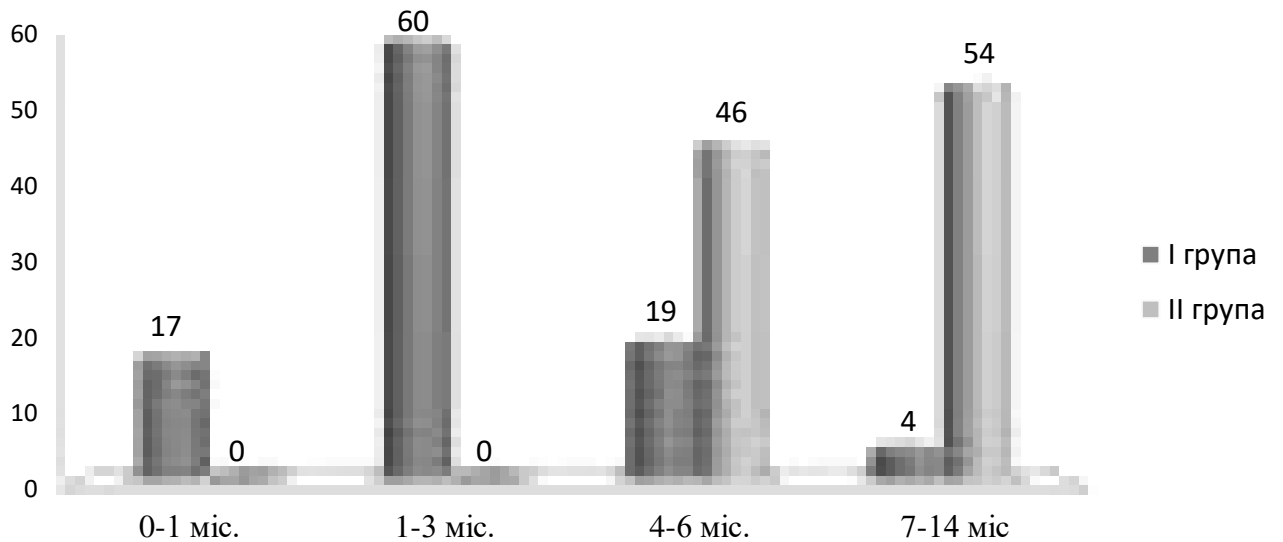


Рис. 3.3 - Вік дебюту atopічного дерматиту у досліджуваних групах, %

В I групі дебют АД достовірно частіше реєстрували з перших тижнів життя до 3-х місяців (76,7 %, $n=89/116$) у порівнянні з хворими II групи, де маніфестація АД відмічалась тільки з 4-х місячного віку ($p<0,001$). Діти з IgE-залежними АЗ ШКТ мали більш тяжкий перебіг АД, ніж діти II групи, що підтверджено достовірно вищим показником у них індексу SCORAD ($50,1\pm 12,4$ проти $21,7\pm 5,3$) балів, $p<0,05$.

Дебют гастроінтестинальних симптомів найчастіше розпочинався у віці від 1 до 3 місяців (57,9 % та 59,7 % відповідно), що відображено на рис. 3.4.

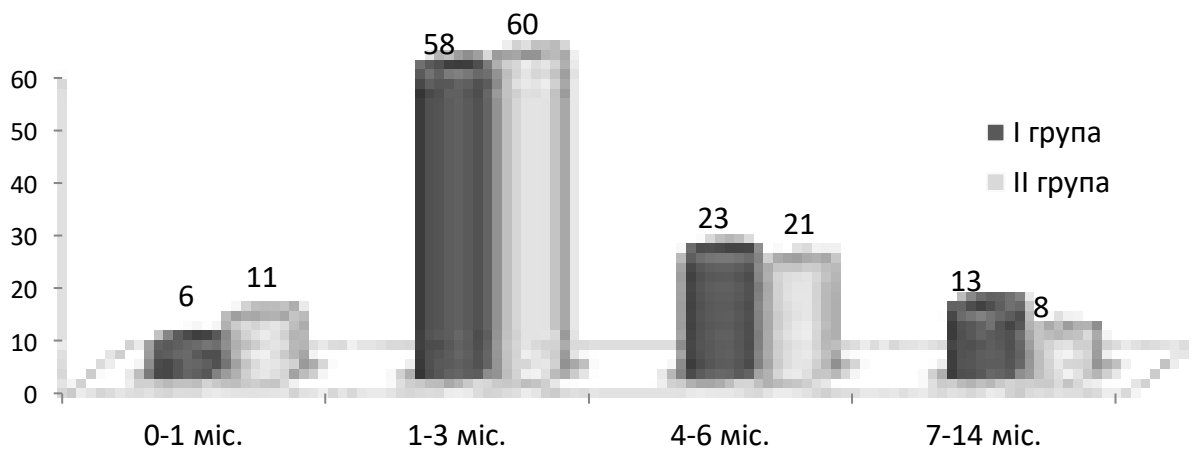


Рис. 3.4 - Вік дебюту гастроінтестинальних симптомів у досліджуваних групах, %

Для II групи характерним був початок захворювання з клінічних симптомів ураження травного тракту (середній вік початку гастроінтестинальних скарг – 2,6 [0;12] місяців із наступною появою шкірного синдрому. Середній вік дебюту АД у них відмічався вірогідно пізніше, ніж у дітей I групи – $(5,6 \pm 1,1$ проти $2,4 \pm 0,7)$ місяців, $p < 0,001$.

Формування ХА тісно пов'язано не тільки зі спадковою схильністю, а також зі зниженням імунної толерантності до антигенів, які потрапляють до травного тракту дитини, різними порушеннями системного і місцевого імунітету та змінами функціонального стану ШКТ.

Інтестинальні клінічні прояви носили підгострий, затяжний, хронічний, а часом і латентний перебіг із періодичними загостреннями, які виникали після гострих респіраторних захворювань, введення нових продуктів, порушення дієти та режиму харчування або на тлі загострення хронічних захворювань.

Варіабельність клінічної симптоматики гастроінтестинальних порушень у обстежених дітей обумовлена індивідуальними особливостями чутливості кишечника та відмінностями біоценозу.

Зригування, кишкові кольки, метеоризм, больовий абдомінальний синдром найбільш характерні для дітей раннього віку, що обумовлено анатомо-фізіологічними особливостями дозрівання травного тракту, незрілістю ферментативних систем і переважанням молочних продуктів у раціоні харчування.

Для визначення особливостей клінічного перебігу алергічних захворювань ШКТ, провели аналіз частоти основних клінічних симптомів та синдромів у групах дослідження (рис. 3.5).

Найчастіше, у хворих відмічався діарейний синдром (59,8 %, $n=98$ та 68,7 %, $n=99$ відповідно), інтенсивність якого коливалась за частотою випорожнень від трьох до восьми разів на добу, зі значною кількістю води та склоподібного слизу (63,8 % та 58,3 %) та/або крові та визначалась віком дитини, клінічними особливостями перебігу захворювання.

Синдром гемоколіту достовірно частіше зустрічався у хворих II групи і часто

був єдиним клінічним симптомом захворювання (47,9 %, n=69/144 проти 13,4 %, n=22/164; $\chi^2=43,8$; $p<0,001$).

Зригування та блювота були ознакою інтоксикаційного та диспептичного синдромів і зустрічались у групах з однаковою частотою (40,9 % та 39,0 % відповідно), як і закрепи (22,6 %, n=37 та 18,8 %, n=27 відповідно).

Кишкові кольки та больовий абдомінальний синдром вірогідно частіше реєстрували у дітей з IgE-залежним типом імунних реакцій на харчові білки, ніж у дітей II групи (60,4 %, n=99 проти 45,1 %, n=65; $\chi^2=7,14$; $p=0,008$).

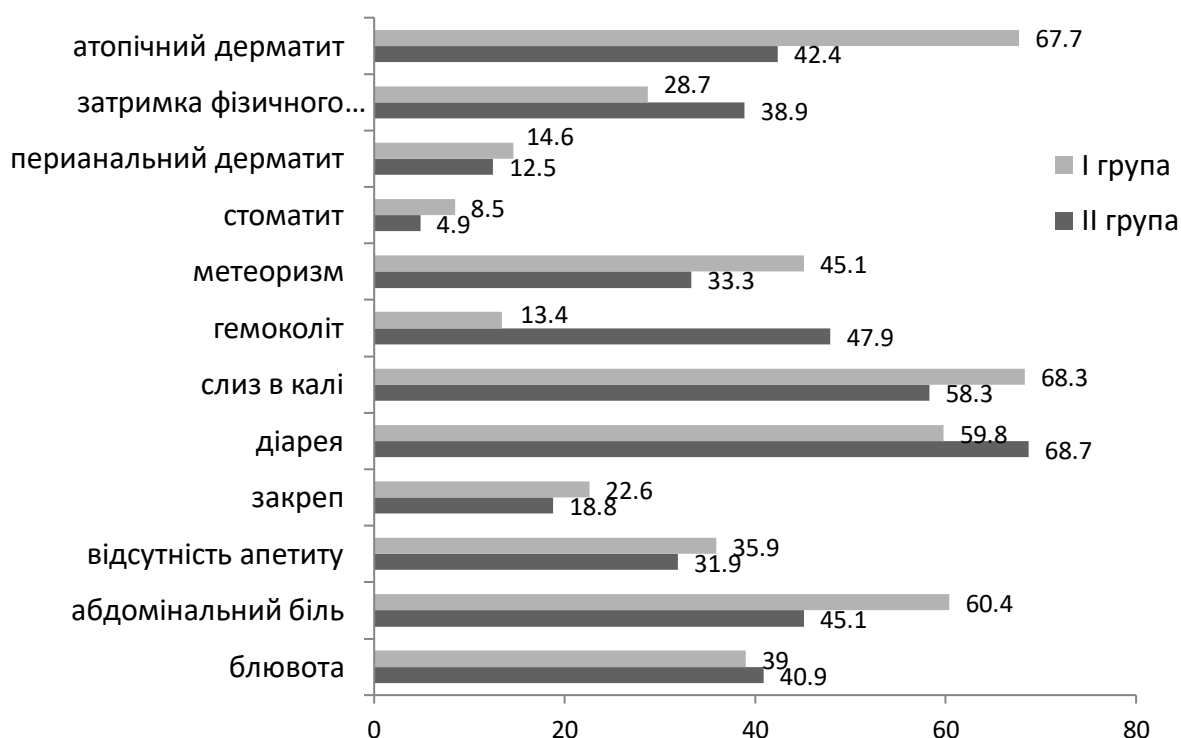


Рис. 3.5 – Частота клінічних симптомів та синдромів у досліджуваних групах, %

Відсутність апетиту (35,9 % та 31,9 %) та метеоризм (45,1 % та 33,3 %) зустрічались у групах з однаковою частотою. Звертає на увагу наявність гіпотрофії у хворих обох груп дослідження (28,7 %, n=56 та 38,9 %, n=47). Прояви стоматиту, як реакція слизової ротової порожнини на потрапляння харчового алергену, відмічались у пацієнтів обох груп дослідження (8,5 % та 4,9 %

відповідно), як і перианальний дерматит (14,6 % та 12,5 %).

Коморбідну алергічну патологію (БА, алергічний риніт, АД, кропив'янка, ангіонабряк) достовірно частіше реєстрували у пацієнтів з IgE-залежними АЗ ШКТ (рис. 3.6), ніж у дітей із клітинно-опосередкованим типом алергічних реакцій: АД (67,7 %, n=116/164 проти 42,4 %, n=61/144; $\chi^2=23,8$; p<0,01), АР (17,7 %, n=29/164 проти 2,1 %, n=3/144; $\chi^2=20,0$; p<0,01), БА (11,6 %, n=19/164 проти 0,7 %, n=1; $\chi^2=14,9$; p<0,001), кропив'янка (7,9 %, n=13/164 проти 0,7 %, n=1; $\chi^2=9,2$; p=0,008), ангіонабряк (6,1 %, n=13/164 проти 0,7 %, n=1/144; $\chi^2=9,07$; p=0,003).

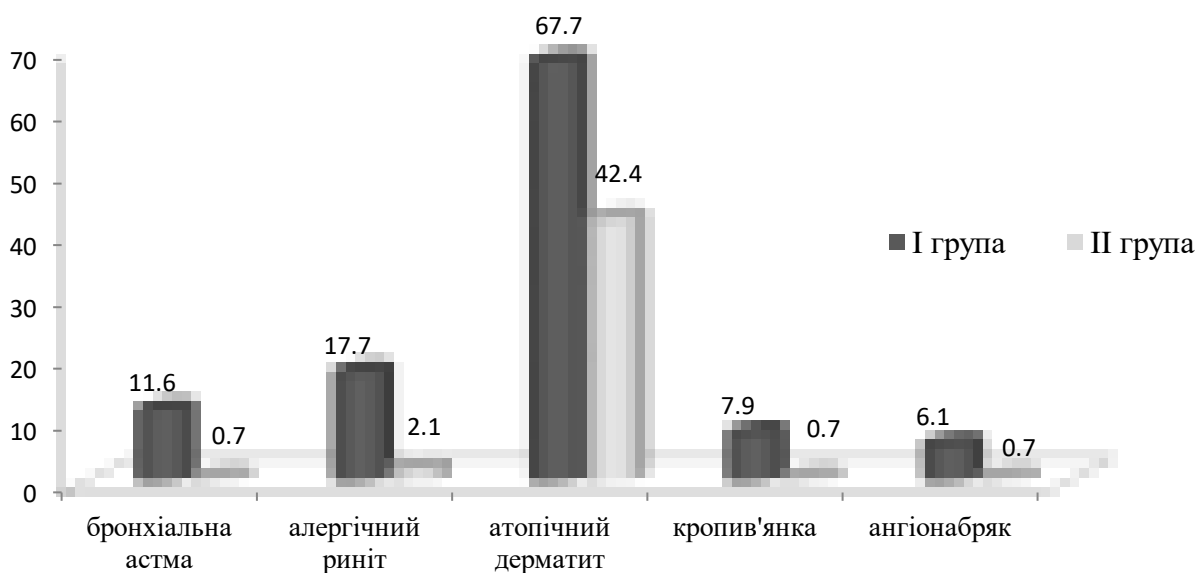


Рис. 3.6 – Частота виявлення коморбідної алергічної патології у дітей груп дослідження, %

Частота виявлення та інтенсивність клінічних симптомів у пацієнтів варіювала у залежності від відділу ураження травного тракту та мала свої особливості для кожної нозологічної форми алергічних захворювань ШКТ.

Для дітей із негайною гастроінтестинальною гіперчутливістю (НГГ) (n=137) характерними клінічними симптомами були блювота або зригування (35,0 %, n=48), які виникали через декілька хвилин або до двох годин після повторного

вживання їжі, виражений абдомінальний больовий синдром (58,4 %, n=80) та діарея (62,0 %, n=85) із великою кількістю склоподібного слизу (72,3 %, n=99) та домішками крові у випорожненнях (12,4 %).

Звертає на увагу висока частка виявлення коморбідних алергічних хвороб у дітей з НГГ, а саме: АД (68,6 %, n=94), БА (4,4 %, n=6), алергічного риніту (8,0 %, n=11), кропив'янки (2,9 %, n=4), ангіонабряку (6,6 %, n=9) (рис.3.7).

У 18,2 % хворих реєстрували рецидиви бронхообструктивного синдрому (БОС) в анамнезі, який не був пов'язаний із гострими респіраторними захворюваннями.

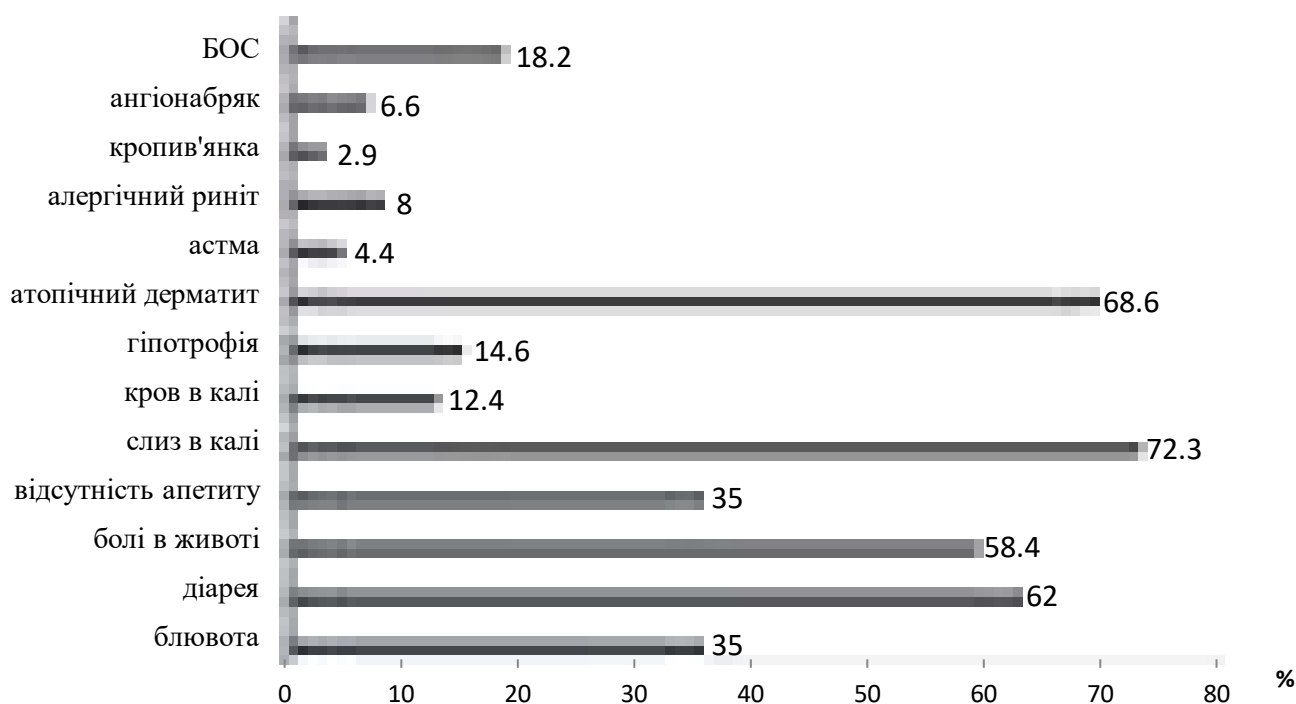


Рис. 3.7 – Частота виявлення клінічних симптомів та коморбідних алергічних захворювань у хворих з НГГ, %

Для хворих з оральним алергічним синдромом (ОАС) (n=27), який діагностували після дворічного віку, характерною скаргою був свербіж у ротовій порожнині після вживання свіжих овочів, фруктів, горіхів. Також, часто реєстрували симптоми як з боку шкіри (периоральний дерматит, АД у 81,5 %,

n=22), так і травного тракту (абдомінальний больовий синдром - 70,4 % (n=19), блювота - 59,3 % (n=16), рідкі випорожнення - 48,1 % (n=13), закрепи – 25,9 % (n=7) з домішкою слизу – 48,1 % (n=13)). У 40,7 % дітей з ОАС відмічався вибірковий апетит, метеоризм (59,3 %) та перианальний дерматит (48,1 %), а у 40,0 % пацієнтів реєстрували системні реакції у вигляді кропив'янки (33,3 %) та гастроінтестинальної анафілаксії після вживання свіжого яблука (3,7 %). Частота клінічних симптомів та коморбідної алергічної патології у дітей з ОАС представлено на рис. 3.8.

Сезонний алергічний риніт мали 66,7 % (n=18) дітей, цілорічний АР – 4, бронхіальну астму - 48,1 % (n=13), поєднання АР та БА - 40,7 % (n=11). Рецидиви БОС, які не мали зв'язку з гострими респіраторними захворюваннями, мали місце у 37,0 % (n=10) хворих даної групи, що вказує на тенденцію до формування у них гіперреактивності дихальних шляхів та ризику реалізації атопічної БА.

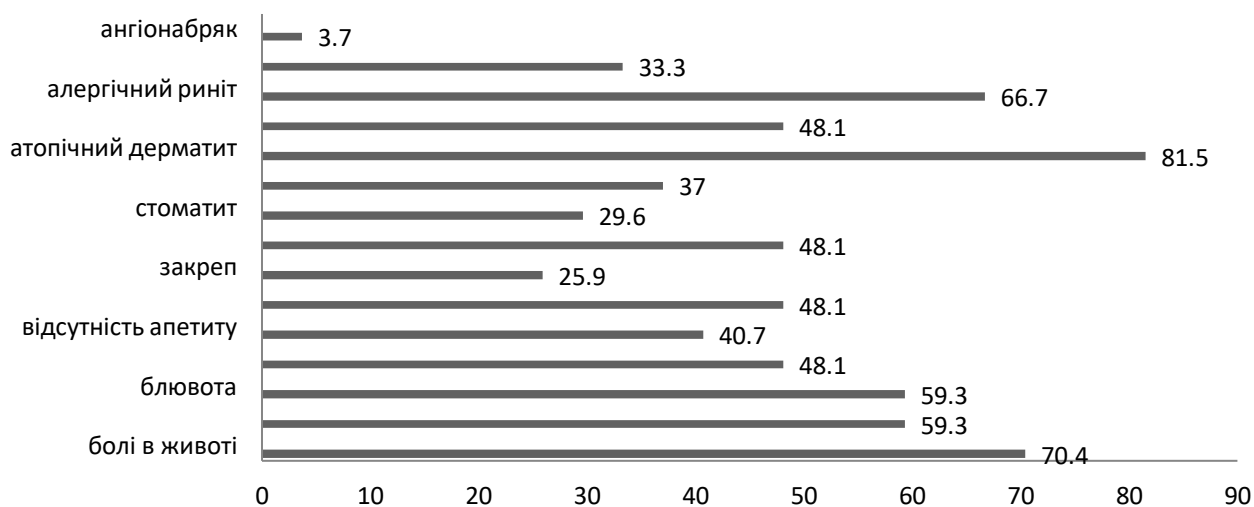


Рис. 3.8 – Частота реєстрації клінічних симптомів та коморбідної алергічної патології у дітей з оральним алергічним синдромом, %

Епізоди гострого ентероколіту, індукованого харчовими білками (ІХБ), виникали, коли їжа вживалась епізодично або після періоду уникнення її прийому, і характеризувались блювотою через 1-4 години після годування та водянистою діареєю (іноді з домішками крові та слизу) через 5-10 годин після прийому їжі.

Для хронічної форми ентероколіту, ІХБ, (n=90), яка виникала при щоденному вживанні алергенної їжі, характерними клінічними симптомами були - блювота через 1-4 години після годування (58,9 %, n=53) та діарея (100,0 %) з домішкою великої кількості склоподібного слизу (57,8 %, n=52) та/або крові (35,5 %, n=32), які супроводжувались інтенсивним больовим абдомінальним синдромом (65,5 %, n=59), відмовою від їжі (45,5 %, n=41), що призвело до розвитку гіпотрофії у половини хворих (55,5 %, n=50). У 15,6 % (n=14) дітей відмічались прояви перианального дерматиту, стоматиту (3,3 %, n=3).

Частота клінічних симптомів та коморбідної алергічної патології у дітей з ентероколітом, ІХБ, представлена на рис. 3.9.

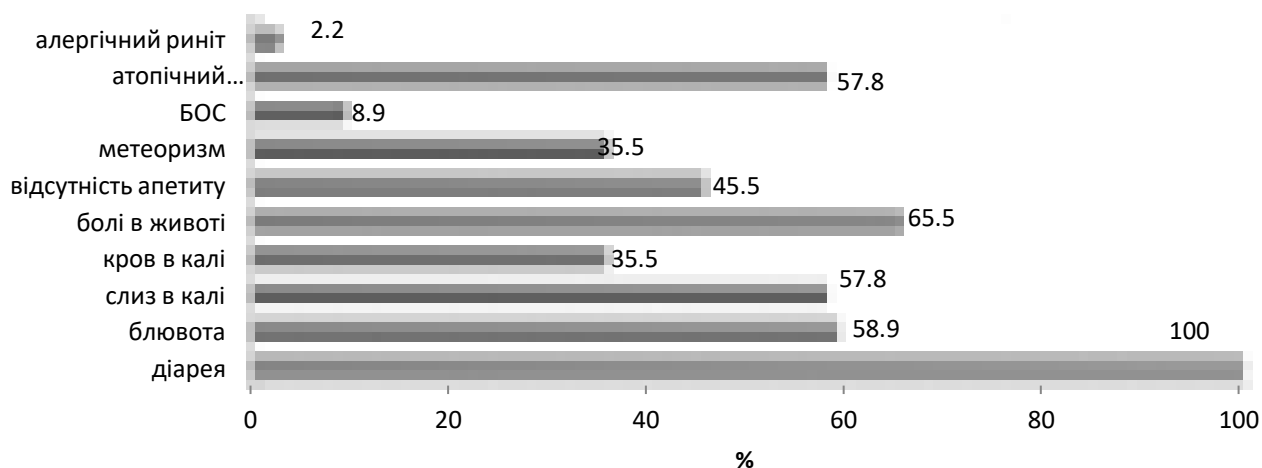


Рис. 3.9 – Частота реєстрації клінічних симптомів та коморбідної алергічної патології у дітей із хронічним ентероколітом, ІХБ, %

Найчастіше серед коморбідних алергічних захворювань у дітей з хронічним ентероколітом, ІХБ, зустрічався АД (57,8 %, n=52), у двох дітей встановлений діагноз АР (2,2 %).

Ентеропатія, індукована харчовими білками, не включена до класифікації харчової алергії ЕААСІ, 2014 [29] і розглядається, як хронічна форма білок-індукованого ентероколіту. Проте, у більшості публікацій, ентеропатія, ІХБ, розглядається, як окрема нозологічна одиниця, і включена до класифікації клінічних проявів алергії до білків коров'ячого молока [31]. Саме тому, нами

описано 6 клінічних випадків білок-індукованої ентеропатії з вираженим синдромом мальабсорбції, гіпопротеїнемією та атрофією ворсинок тонкого кишечника за результатами морфологічного дослідження.

Для ентеропатії, ІХБ, у дітей раннього віку характерними симптомами були: діарея з великою кількістю склоподібного слизу та крові (83,3 %), багаторазова блювота з наступним розвитком ацетонемічних станів, гіпопротеїнемія та дефіцит маси тіла у 100,0 % пацієнтів. У 50,0 % дітей відмічалось збільшення розмірів живота, набряки. Дана клінічна картина була схожою на маніфестацію целиакії, однак антитіла до тканинної трансглутамінази, дезамінованих пептидів гліадину та генетичний тест на целиацію у дітей були негативні. Більшість хворих з ентеропатією, ІХБ, мали прояви дермоінтестинального синдрому - АД (50,0 %), перианальний дерматит (66,7 %).

При проктоколіті, індукованому харчовими білками (n=47), дебют клінічних симптомів відмічався у перші 2-3 місяці життя (середній вік дебюту 2,6 [1;7] місяців) і характеризувався переважанням у клінічній картині колітичного синдрому. Характерною клінічною ознакою білок-індукованого проктоколіту у дітей раннього віку була наявність домішок крові та слизу у випорожненнях (100,0 %) на фоні гармонійного фізичного розвитку дитини та задовільного апетиту. Частоту клінічних симптомів та коморбідної алергічної патології у хворих із проктоколітом, ІХБ наведено на рис. 3.10.

Маніфестація клінічних симптомів проктоколіту, ІХБ, відмічалась у дітей як на грудному (61,7 %), так і на штучному (25,5 %) вигодовуванні, 12,8 % хворих знаходились на змішаному вигодовуванні. На момент верифікації діагнозу білок-індукованого проктоколіту середній вік пацієнтів складав 17,2 [1;36] місяців і тільки у 12 дітей діагноз був встановлений у віці від 1 до 6 місяців, що вказує на тривалий термін діагностичного пошуку.

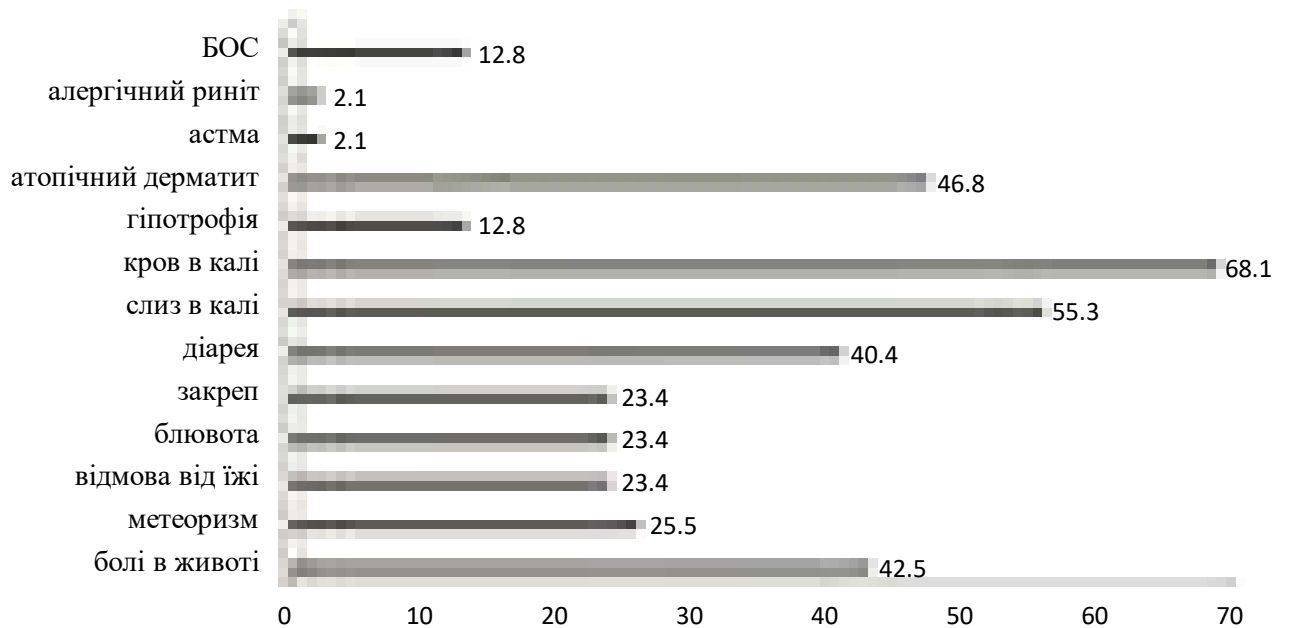


Рис. 3.10 - Частота клінічних симптомів та коморбідної алергічної патології у хворих із білок-індукованим проктоколітом, %

Неефективне лікування хворих на попередніх етапах з приводу альтернативних діагнозів (дисбактеріоз, лактазна недостатність, інфекційний ентероколіт) та призначення неадекватної терапії (антибактеріальних препаратів, безлактозних сумішей, тощо) призвело до прогресії алергічного запалення у кишечнику та появи у частини пацієнтів симптомів ураження тонкого кишечника - блювоти (23,4 %) та діареї (40,4 %).

У дітей із проктоколітом, ІХБ, найчастіше реєстрували симптоми гемоколіту (68,1 %, n=14), у 8,5 % відмічено кровотечі з прямої кишки та наявність слизу у випорожненнях (55,3 %, n=26), абдомінальний больовий синдром (42,5 %, n=20). Діарея (40,4 %, n=19), затримка фізичного розвитку (12,8 %, n=20) поряд з метеоризмом, блювотою та відсутністю апетиту, які реєстрували з однаковою частотою (23,4 %) свідчили на користь ураження і тонкого кишечника у хворих із білок-індукованим проктоколітом. Пізня верифікація діагнозу та відсутність своєчасного усунення причинного харчового алергену призвели до розширення площі алергічного ураження кишечника.

АД реєстрували у 46,8 % хворих із проктоколітом, ІХБ (n=22), у однієї

дитини встановлений діагноз БА та алергічного риніту.

Еозинофільні гастроінтестинальні захворювання у дітей раннього віку зустрічаються вкрай рідко, а діагностуються ще рідше. Це єдина група захворювань, яка має чіткі діагностичні гістологічні критерії для встановлення діагнозу при дослідженні біоптатів слизової оболонки різних відділів травного тракту, тому вважаємо необхідним описати два клінічних випадки еозинофільного коліту та один випадок еозинофільного гастриту.

Дівчинка М., 5 місяців. Скарги на нестійкі випорожнення з домішками слизу та крові у випорожненнях, недостатню прибавку в масі (за останній місяць у вазі прибавила 40,0 г). Дитина знаходиться на виключно грудному вигодовуванні.

Anamnesis vitae: Дитина від II нормальної вагітності, II фізіологічних пологів на 39-40 тижні. Народилась доношеною, з вагою 3100 г, зріст – 51 см. Закричала зразу, до грудей прикладена в пологовій залі. Вакцинована БЦЖ на третю добу. Виписана з пологового будинку на 5-ту добу. Сімейний алергологічний анамнез не обтяжений. У матері в анамнезі виразка дванадцятипалої кишки, у батька – хвороба Бехтерева. В сім'ї є старший хлопчик, який, за словами батьків, здоровий.

Anamnesis morbi: Початок захворювання з 3-х місячного віку після перенесеного вірусного гастроентериту (позитивний тест калу на ротавірус) при відсутності клінічних ознак захворювання у членів родини.

Попередні етапи обстеження та лікування дитини проводилось за місцем проживання. Враховуючи наявність підвищеної концентрації вуглеводів (2,0 %) та низького показника рН калу (6,5), які свідчать про можливу наявність транзиторної або вторинної лактазної недостатності, дитині був рекомендований прийом ферменту лактази у дозі 1350 Од при кожному годуванні протягом двох тижнів без отримання ефекту.

За даними алергологічного обстеження виявлена сенсibiliзація до БКМ (високий рівень специфічних IgE до казеїну – 4,2 kU/l), у зв'язку з чим матері була призначена сувора безмолочна дієта. Враховуючи збереження клінічних проявів на фоні елімінаційної дієти матері, дитина була направлена для

обстеження у дитячі клініки інституту.

У відділенні молодшого дитинства дитячих клінік інституту для верифікації діагнозу були проведені додаткові обстеження: загальний та біохімічний аналіз крові без особливостей; копрограма - позитивна реакція на приховану кров, лейкоцити – сукупчення до 20-50 в полі зору; концентрація сироваткового еозинофільного катіонного білка - 4,61 (норма < 24 нг/мл); IgE загальний - 6,24 kU/l; нормальні концентрації антиперинуклеарних антитіл та антитіл до гліадину, тканинної трансглутамінази.

Об'єктивно: Вага - 6940 г, зріст - 64 см. Загальний стан не порушений. Правильної тілобудови, пониженого харчування. Шкіра та видимі слизові чисті, бліді. Аускультативно в легенях – везикулярне дихання, хрипи не вислуховуються. Серцева діяльність ритмічна. Живіт м'який, доступний глибокій пальпації, безболісний. Стілець двічі на добу, із домішками алої крові різної інтенсивності (від прожилок до крапель).

Враховуючи неефективність елімінаційної дієти матері, високий рівень фекального кальпротектину (795,6 мг/кг), для виключення хірургічної патології та запальних захворювань кишечника була проведена колоноскопія, за результатами якої діагностовано ерозивний лімфо-фолікулярний коліт (виражений судинний малюнок, гіперемія та субатрофія слизової сигмоподібної та прямої кишки з наявністю ерозій).

Мікроскопічне дослідження біоптатів СО товстої кишки: архітектоніка крипт збережена, однак виявляються поверхневі ерозії і дрібні стромальні крововиливи, вогнищева регенерація поверхневого епітелію. В стромі підвищена кількість лімфоцитів та плазмоцитів, наявність численних лімфоїдних фолікулів, частково зі світлими центрами. Звертає на себе увагу підвищення кількості стромальних еозинофільних гранулоцитів (до 60 в 10 полях зору), наявність поодиноких еозинофільних гранулоцитів у поверхневому епітелії та навколо лімфоїдних фолікулів. Крипт-абсцеси та гранульоми відсутні.

Клінічний діагноз: Еозинофільний алергічний коліт.

Через відсутність ефективності елімінаційної дієти матері, дитині

рекомендовано призначення амінокислотної суміші, яку вона відмовилась їсти, тому була призначена соєва суміш. Через місяць вигодовування соєвою сумішшю відмічена позитивна клініко-лабораторна динаміка у вигляді нормалізації випорожнень, відсутності домішок слизу та крові (видимих та прихованих) у випорожненнях, нормалізацію рівня фекального кальпротектину (37,5 мг/кг), що вказує на відсутність активності запалення в кишечнику, та позитивним набором ваги (за місяць набрала у вазі 560 г). Дитині рекомендовано ротаційне введення продуктів прикорму.

Дівчинка С., 2 роки 4 міс. Скарги на болі в животі, метеоризм, нестійкі випорожнення з домішками слизу та крові.

Anamnesis vitae: Дитина від першої нормальної вагітності, фізіологічних пологів на 40-41 тижні. Народилась доношеною, з вагою 3300 г, зріст – 53 см. Закричала зразу, до грудей прикладена в пологовій залі. Вакцинована БЦЖ на 3-тю добу. Виписана з пологового будинку на 5-ту добу. Сімейний алергологічний анамнез обтяжений по материнській лінії – у бабусі бронхіальна астма. В анамнезі – рецидивуючий бронхообструктивний синдром на фоні ГРВІ.

Anamnesis morbi: Початок захворювання з 4-х місячного віку після введення до раціону харчування молочної суміші у зв'язку з гіполактазією у матері. Через тиждень після введення молочної суміші відмічено появу кольок, зригувань, у віці 7 місяців – нестійкі випорожнення з домішками крові і слизу, з 12 місяців – розповсюджена форма атопічного дерматиту, затримка набору ваги (маса – 8 600 г).

Об'єктивно: Вага - 13 кг. Загальний стан дитини порушений. Правильної тілобудови, пониженого харчування. Шкіра бліда, на згинальних поверхнях передпліччя, у ділянці підколінних ямок - еритематозно-сквамозний висип, який супроводжується інтенсивним свербінням. Видимі слизові оболонки чисті, бліді. Аускультативно в легенях – везикулярне дихання, хрипи не вислуховуються. Серцева діяльність ритмічна. Живіт м'який, доступний глибокій пальпації, безболісний. Стілець двічі на добу, із домішками крові та слизу.

Результати обстеження: в гемограмі – відносна еозинофілія, прискорена

швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) (20 мм/год), підвищення концентрації С-реактивного білку удвічі, гіпоальбумінемія. Концентрація загального IgE збільшена 876 IU/ml, виявлені підвищені концентрації специфічних сироваткових IgE до БКМ, яйця. Фекальний кальпротектин – збільшення концентрації у 10 разів (586,5 мг/кг). Антитіла до сахароміцетів та антиперинуклеарні антитіла не виявлені.

За даними колоноскопії – множинні ерозії слизової товстої кишки, вкриті фібрином, помірна контактна кровоточивість, набряк і гіперемія слизової. Клінічні дані та результати колоноскопії потребували проведення диференціальної діагностики з запальними захворюваннями кишечника.

Морфологічне дослідження: Слизова клубової кишки інфільтрована лімфоцитами та плазмоцитами з помірною кількістю еозинофілів. Крипти неглибокі, деякі деформовані, в базальних відділах - густо інфільтровані еозинофілами. Власна пластинка густо інфільтрована еозинофілами – 50 %. Морфологічна картина сліпої, поперечно-ободової кишок аналогічна. Клітинна інфільтрація представлена лімфоцитами, плазмоцитами, 50,0 % складають еозинофіли.

Враховуючи ефективність елімінаційної дієти з виключенням харчових алергенів (молочні продукти, яловичина, телятина, яйця, м'ясо птиці), позитивний результат відкритої оральної провокаційної проби з БКМ та результати гістологічного дослідження слизової оболонки товстої кишки (еозинофільна інфільтрація власної пластинки складає 50,0 % запального інфільтрату), був встановлений клінічний діагноз: Еозинофільний алергічний коліт. Атопічний дерматит, дитяча розповсюджена форма, середньо-тяжкий перебіг (індекс SCORAD 51).

Дитині рекомендовано дотримання елімінаційної дієти протягом шести місяців із наступним визначенням концентрацій специфічних сироваткових IgE-антитіл до БКМ, яйця та проведенням відкритої оральної провокаційної проби з БКМ для визначення толерантності. Враховуючи обтяжений сімейний та індивідуальний алергологічний анамнез, наявність харчової алергії, атопічного

дерматиту та еозинофільного коліту, рецидивуючого бронхообструктивного синдрому, дитині рекомендований прийом блокатору рецепторів цистеїнілових лейкотрієнів (монтелукаст) з метою попередження розширення спектру сенсibiliзації та прогресії «алергічного маршу».

Дівчинка Л., 2 роки 2 місяці. Скарги на болі в епігастральній ділянці, нудоту, блювання, діарею, висипання на шкірі з свербінням.

Anamnesis vitae: Дитина від першої нормальної вагітності, фізіологічних пологів на 41-42 тижні. Народилась доношеною, з вагою 3290 г, зріст – 52,5 см. Закричала зразу, до грудей прикладена в пологовій залі. Вакцинована БЦЖ на 3-тю добу. Виписана з пологового будинку на 6-ту добу. Сімейний алергологічний анамнез не обтяжений. В анамнезі – коагулопатія після проведення щеплення ацелюлярною шестикомпонентною вакциною у віці 5 місяців, atopічний дерматит з 3-х місячного віку. На грудному вигодовуванні знаходилась до 1 року 3 місяців.

Anamnesis morbi: Хворіє з 1 року 8 місяців, коли з'явилися скарги на вибірковий апетит, болі в животі, нудоту, періодично блювоту, закладеність носу у весняний період.

Об'єктивно: Вага - 15 кг. Загальний стан дитини порушений. Правильної тілобудови, нормального харчування. Шкіра бліда, на згинальних поверхнях передпліччя, пальцях кистей рук, тулубі - еритематозно-сквамозний висип, який супроводжується інтенсивним свербінням. Видимі слизові оболонки чисті, бліді. Аускультативно в легенях – везикулярне дихання, хрипи не вислуховуються. Серцева діяльність ритмічна. Живіт м'який, доступний глибокій пальпації, безболісний. Стілець двічі на добу, оформлений, без патологічних домішок.

Загальний та біохімічний аналіз крові без особливостей; копрограма – без патологічних змін; концентрація еозинофільного катіонного білка у сироватці крові - 71,8 (норма < 24 нг/мл); концентрація загального IgE та специфічних IgE - антитіл до харчових алергенів – у межах референтних значень, однак виявлена сенсibiliзація до епідермісу собаки при відсутності клінічних симптомів реакції після контакту з тваринами; за результатами шкірних прик-тестів виявлена сенсibiliзація до пилку берези, дані компонентної діагностики підтвердили

сенсibilізацію до мажорного білка берези (Betv1), що вказує на істинну алергію до берези та пояснює механізми перехресної реакції на харчові продукти. Результат назоцитограми – еозинофіли 23 %.

Виявлені нормальні концентрації антиперинуклеарних антитіл та антитіл до дезамінованих пептидів гліадину, тканинної трансглутамінази.

За результатами ФЕГДС діагностовано ознаки езофагіту. Гістологічне дослідження біоптату СО дванадцятипалої кишки встановило дифузну інфільтрацію власної пластинки лімфоцитами, плазматичними клітинами та еозинофілами (більше 25-30 в полі зору) з дрібнофокусними крововиливами, розширенням капілярів. Частина залоз мали ознаки вогнищевої інтраепітеліальної інфільтрації. При гістологічному дослідженні біоптату слизової оболонки шлунку відмічено наявність ерозії СО, вогнищеву десквамацію поверхневого епітелію, набряк та фіброз власної пластинки з її інфільтрацією лімфоцитами, плазматичними клітинами та еозинофілами (більше 25-35 в полі зору). Виявлені залози з ознаками вогнищевої інтраепітеліальної інфільтрації.

Враховуючи клінічні гастроінтестинальні та шкірний симптоми, наявність тканинної еозинофілії СО шлунку та дванадцятипалої кишки, встановлено клінічний діагноз: Еозинофільний алергічний гастроентерит. Атопічний дерматит, дитяча розповсюджена форма, середньо-тяжкий перебіг (індекс SCORAD 32). Сезонний алергічний риніт. Сенсibilізація до Betv1 (мажорного білка берези). Перехресна харчова алергія.

Дитині рекомендовано дотримання елімінаційної дієти з виключенням із раціону свіжих овочів та фруктів, які мають гомологічні білки з Betv1 та прийом антилейкотрієнового препарату у сезон цвітіння берези. Для специфічного лікування полінозу та перехресної харчової алергії - рекомендовано призначення алергенспецифічної імунотерапії з алергеном берези після досягнення трирічного віку.

Комплексне обстеження дітей раннього віку з АЗ ШКТ включало проведення загальноклінічних аналізів - загальний крові та сечі, обстеження калу на яйця гельмінтів та найпростіших, копроцитограму, визначення біохімічних показників

крові, білкового та електролітного спектру венозної крові, бактеріологічне дослідження калу, шкіри, інструментальні методи дослідження - ультразвукове дослідження органів черевної порожнини, ендоскопічне дослідження верхніх та нижніх відділів ШКТ (фіброколоноскопія, фіброгастроуденоскопія при наявності показань) з прицільною біопсією слизової кишечника та наступним проведенням морфологічного дослідження матеріалів ендоскопічних біопсій.

За результатами загального аналізу крові у 39,0 % дітей I групи (n= 64) та 47,9 % пацієнтів II групи (n= 69) виявлена гіпохромна анемія, розвиток якої обумовлений порушенням всмоктування заліза у кишечнику через наявність вираженого синдрому мальабсорбції при алергічному запаленні кишечника.

Достовірно зниження середнього показника гемоглобіну у дітей II групи обумовлено високою активністю алергічного запалення та розвитком анемії хронічного захворювання ((90±4,8 проти 105±5,7) г/л, p=0,04).

Реактивний (вторинний) тромбоцитоз відмічався у 22,6 % дітей I групи (560±30,6) Г/л та 33,3 % хворих II групи (583±28,6) Г/л з анемією і був обумовлений, імовірно, перевищенням швидкості дозрівання клітин-попередниць у мегакаріоцити над швидкістю їх руйнування та стимулюючим ефектом трансферину на мегакаріоцитопоез. [250]

Збільшення кількості еозинофілів периферичної крові вважається показником наявності алергічного запалення, середній показник концентрації еозинофілів периферичної крові у дітей з IgE-залежними АЗ ШКТ статистично не відрізнявся від показника II групи (6,5±1,6 проти 5,9±2,4) % (p=0,83). Ступінь еозинофілії периферичної крові не може у повній мірі відображати активність алергічного запалення, адже при його наявності основна кількість еозинофілів мігрує у вогнище запалення, при цьому показник еозинофілів у крові може мати нормальну величину.

Оцінку характеру випорожнень проводили за Бристольською шкалою (Bristol stool scale) [251], яка дозволяє уніфікувати підходи до оцінки характеру випорожнень.

У 59,8 % хворих з IgE-залежними АЗ ШКТ та у 68,7 % II групи відмічалась

тривала діарея (7 тип калових мас). 17,7 % I групи періодично відмічали чергування закрепи (1 та 2 тип калових мас) та діареї (6 та 7 тип). Закреп (1 та 2 тип калових мас) був виявлений у 22,6 % дітей I групи та у 18,8 % хворих II групи. 12,5 % обстежених II групи мали нормальні випорожнення (4 та 5 тип).

Порівняльний аналіз виявлених порушень консистенції калових мас у дітей I та II груп статистичних відмінностей по жодному з параметрів не виявив ($p > 0,05$), тобто порушення характеру та частоти випорожнень в однаковій мірі характерні для алергічних уражень ШКТ з різними патогенетичними механізмами розвитку запалення.

Аналіз показників копрограми обстежених хворих виявив численні неперетравлені м'язові волокна (креаторея), наявність нейтрального жиру (стеаторея), велику кількість крохмальних зерен (амілорея) у дітей обох груп дослідження (рис. 3.11), що свідчить про значне порушення процесів травлення.

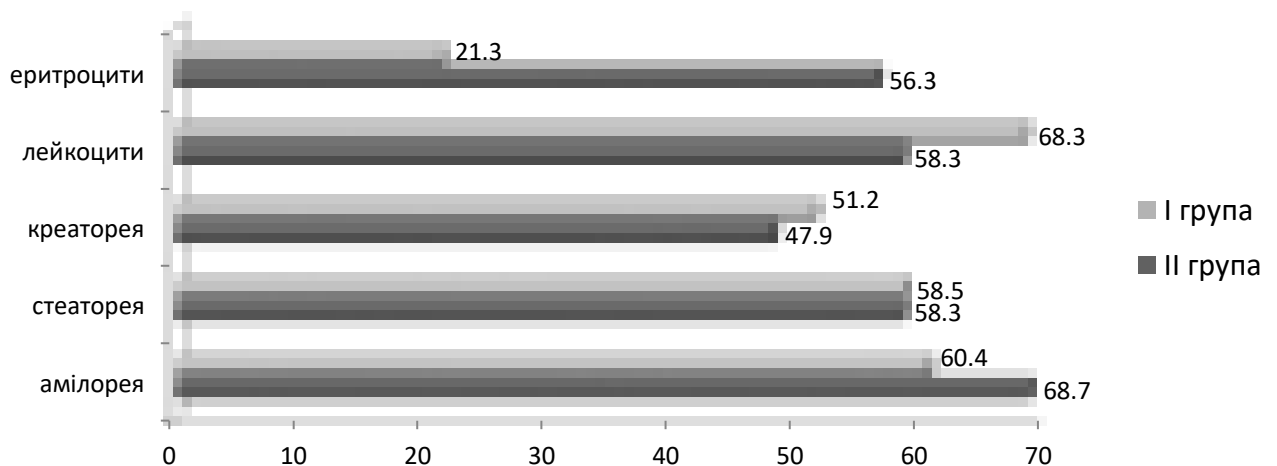


Рис. 3.11 - Показники копрологічного дослідження дітей з АЗ ШКТ, %

Збільшення кількості лейкоцитів у копрограмі, як маркерів запалення кишечника, частіше відмічалось у дітей I групи, однак статистичних відмінностей із показником II групи встановлено не було (68,3 %, $n=112/164$ проти 58,3 %, $n=84/144$; $\chi^2=3,2$; $p=0,07$). Натомість, у обстежених дітей II групи вірогідно частіше виявляли збільшення кількості еритроцитів за результатами копрологічного обстеження у порівнянні з I групою (56,3 %, $n=81/144$ проти 21,3 %, $n=35/164$; $\chi^2=39,8$; $p < 0,001$).

Розвиток алергічного запалення в кишечнику сприяє виникненню порушень моторної функції сфінктерного апарату різних відділів ШКТ.

При проведенні ультразвукового дослідження органів черевної порожнини у 71,1 % дітей із гастроінтестинальними проявами ХА виявлено ознаки порушення моторики верхніх відділів ШКТ та метеоризму (затримка їжі в шлунку більше 3-х годин після годування, спазм або недостатність сфінктерів, дуодено-гастральний та/або гастроезофагельний рефлюкс, здуття і підвищена пневмотизація кишечника тощо).

Реактивні зміни гепатобіліарної системи у вигляді збільшення розмірів печінки та/або жовчного міхура, підвищення ехогенності та неоднорідність структури паренхіми печінки, ущільнення стінок внутрішньо-печінкових жовчних протоків реєстрували у третини обстежених пацієнтів.

3.3 Стан мікрофлори кишечника у дітей раннього віку з алергічним ураженням травного тракту

Результати багатьох наукових досліджень свідчать про важливе значення дисбалансу кишкової мікробіоти (дисбіозу) у розвитку та прогресуванні алергічної патології. [252,253] Згідно сучасних позицій, порушення мікробіоценозу кишок вважають чинником, який змінює бар'єрну функцію травної системи, нормальну модель фізіологічного розвитку імунної системи, сприяючи підвищенню ризику розвитку алергічних реакцій і захворювань.

Встановлено, що зміни співвідношення мікроорганізмів у кишечнику призводять до тривалих змін запальної відповіді у пацієнтів з алергією, а бактеріальні ендотоксини здатні активувати Toll-подібні рецептори, які розпізнають ліпополісахариди бактерій із наступною активацією вродженої імунної відповіді. [254,255]

Розвиток алергічних реакцій при синдромі надмірного бактеріального росту пов'язують із посиленням розмноженням гістаміногенної флори, яка шляхом декарбоксілювання харчового гістидину підвищує кількість гістаміну в організмі.

При алергічному запаленні ШКТ важливим механізмом розвитку неалергічної харчової гіперчутливості визнано зменшення продукції ферменту гістамінази пошкодженою слизовою оболонкою кишечника. Алергенами можуть також виступати деякі продукти метаболізму мікроорганізмів. [256]

Для визначення особливостей мікробіоценозу кишечника у дітей з алергічним ураженням ШКТ проведено визначення видового та кількісного спектру мікробіоти: облігатної (індигенної) (*Bifidobacteria*, *Lactobacteria*, повноцінна *Escherichia*) та факультативної, представленої умовно-патогенними штамми (табл. 3.5).

У дітей з алергічним запаленням ШКТ за результатами бактеріологічного дослідження мікрофлори кишечника встановлено порушення якісного та кількісного складу як анаеробних, так і аеробних представників флори.

Таблиця 3.5

Характеристика складу мікрофлори товстої кишки дітей груп дослідження, $M \pm m$

Вид мікроорганізмів, Ig КУО/г	I група (n=135)	II група (n=129)	Група порівняння (n=32)
Біфідобактерії	(3,96±0,25)*	(4,02±0,32)*	8,72±0,25
Лактобактерії	(4,16±0,16)*	(4,22±0,28)*	8,62±0,37
Загальна кількість кишкової палички	(4,62±0,21)*	(5,12±0,26)*	7,14±0,21
УПМ	(5,34±0,22)*	(5,21±0,34)*	2,34±0,23
<i>Staphylococcus aureus</i>	(2,83±0,27)*	(2,32±0,16)*	0,87±0,34
Гриби роду <i>Candida</i>	0,58±0,13	0,64±0,23	0,35±0,15
Примітка. * - Різниця вірогідна відносно групи порівняння, $p < 0,001$			

Виявлено достовірне зниження кількості біфідо- та лактобактерій, *E.coli* з нормальною ферментативною активністю та збільшення числа стафілококів та інших представників умовно-патогенної флори у дітей обох груп дослідження з АЗ ШКТ, ніж у групі порівняння ($p < 0,001$).

Відомо, що дефіцит резидентної мікрофлори сприяє активній контамінації

слизової оболонки товстої кишки умовно-патогенними бактеріями, які здатні набувати патогенних властивостей завдяки продукції ентеротоксинів, веротоксинів, гемолізинів та цитотоксичних некротизуючих факторів. [255]

У дітей з АЗ ШКТ встановлено достовірне зменшення кількості біфідобактерій, ніж у групі порівняння: між I та групою порівняння - ($3,96 \pm 0,25$ проти $8,72 \pm 0,25$) ІgКУО/г, $p < 0,001$; між II та групою порівняння - ($4,02 \pm 0,32$ проти $8,72 \pm 0,25$) ІgКУО/г, $p < 0,001$.

Доведено, що *Bacteroides spp.* позитивно впливають на процеси травлення та забезпечують формування толерантності до харчових алергенів, а дефіцит біфідофлори, відповідно, сприяє розвитку сенсibilізації організму. [257]

Вміст лактобактерій у дітей з АЗ ШКТ також був достовірно нижчий, ніж у групі порівняння: між I та групою порівняння - ($4,16 \pm 0,16$ проти $8,62 \pm 0,37$) ІgКУО/г, $p < 0,001$; між II та групою порівняння - ($4,22 \pm 0,28$ проти $8,62 \pm 0,37$) ІgКУО/г, $p < 0,001$ без статистичної різниці між показниками I та II груп ($p = 0,85$). Зниження кількості бактерій роду *Lactobacillus* сприяє надмірному розмноженню патогенних та умовно-патогенних мікроорганізмів у кишечнику завдяки зсуву рН середовища товстого кишечника у лужний бік.

Для хворих з алергічним запаленням ШКТ характерним було вірогідне зменшення показника загальної кількості *E.coli*, ніж у групі порівняння (між I та групою порівняння - ($4,62 \pm 0,26$ проти $7,14 \pm 0,21$) ІgКУО/г, $p < 0,01$; між II та групою порівняння - ($5,12 \pm 0,26$ проти $7,14 \pm 0,21$) ІgКУО/г, $p < 0,01$).

Майже втричі відмічено збільшення кількості умовно-патогенних мікроорганізмів за рахунок *Enterobacter*, *Streptococcus faecalis*, *Klebsiella pneumoniae*, *E.coli* (гемолітична) у дітей з АЗ ШКТ, ніж у групі порівняння (між I та групою порівняння - ($5,34 \pm 0,22$ проти $2,34 \pm 0,23$) ІgКУО/г, $p < 0,001$; між II та групою порівняння контролем - ($5,21 \pm 0,34$ проти $2,34 \pm 0,23$) ІgКУО/г, $p < 0,001$).

Звертає на увагу високий рівень визначення *Staphylococcus aureus* у дітей з алергічним ураженням ШКТ, середній показник якого був достовірно вищий, ніж у групі порівняння (між I та групою порівняння - ($2,83 \pm 0,27$ проти $0,87 \pm 0,34$) ІgКУО/г, $p < 0,001$; між II та групою порівняння - ($2,32 \pm 0,16$ проти $0,87 \pm 0,34$) ІgКУО/г, $p < 0,001$).

IgKУО/г, $p < 0,001$.

Зниження кількості лакто- та біфідобактерій поряд із одночасним збільшенням кількості *Staphylococcus aureus*, *Clostridium* сприяє зменшенню харчової толерантності та розвитку алергічних реакцій.

Суперантигени патогенних штамів золотистого стафілокока та піогенного стрептокока, такі як ентеротоксини, ексфолятини та еритрогеніни, виступають активаторами імунної відповіді завдяки безпосередній дії на Т-лімфоцити та антигенпрезентуючі клітини імунної системи (макрофаги, дендритні клітини та ін.) порушують взаємодію одних клітин з іншими та з міжклітинними речовинами. Мішенню дії ексфолятинів А і В *Staphylococcus aureus* є рецептори Т-клітин, неспецифічна активація яких призводить до реалізації патологічних процесів на шкірі та обумовлює розвиток синдрому «ошпареної шкіри» з формуванням великих вогнищ еритеми, гігантських пухирів (як при термічних опіках) та ерозивних ділянок.

Статистично значимих відмінностей між кількісними показниками грибів роду *Candida* у групах дослідження виявлено не було.

Грам-негативні бактерії при своїй фізіологічній загибелі або після впливу антибактеріальних препаратів вивільняють ентеротоксин (ліпополісахарид) у просвіт травного тракту, який впливає на експресію генів із наступною продукцією прозапальних цитокінів та медіаторів запалення, що підтримує хронічне алергічне запалення ШКТ.

Згідно «Уніфікованої робочої класифікації порушень біоценозу кишечника у дітей раннього віку» за І.Б. Кураєвою та К.С. Ладодо (1991), у дітей з АЗ ШКТ переважали порушення біоценозу товстого кишечника III-IV ступеня (рис. 3.12), зокрема у хвориз з IgE-залежним типом імунних реакцій на харчові білки порушення біоценозу товстого кишечника III ступеня виявлено у 51,8 % ($n=70/135$) обстежених, IV – у 21,5 % ($n=29/135$) дітей.

В II групі III ступінь порушень біоценозу кишечника виявлено у 61,2 % ($n=79/129$) обстежених, IV – у 13,9 % ($n=18/129$) без статистичних відмінностей із показниками I групи ($p > 0,05$).

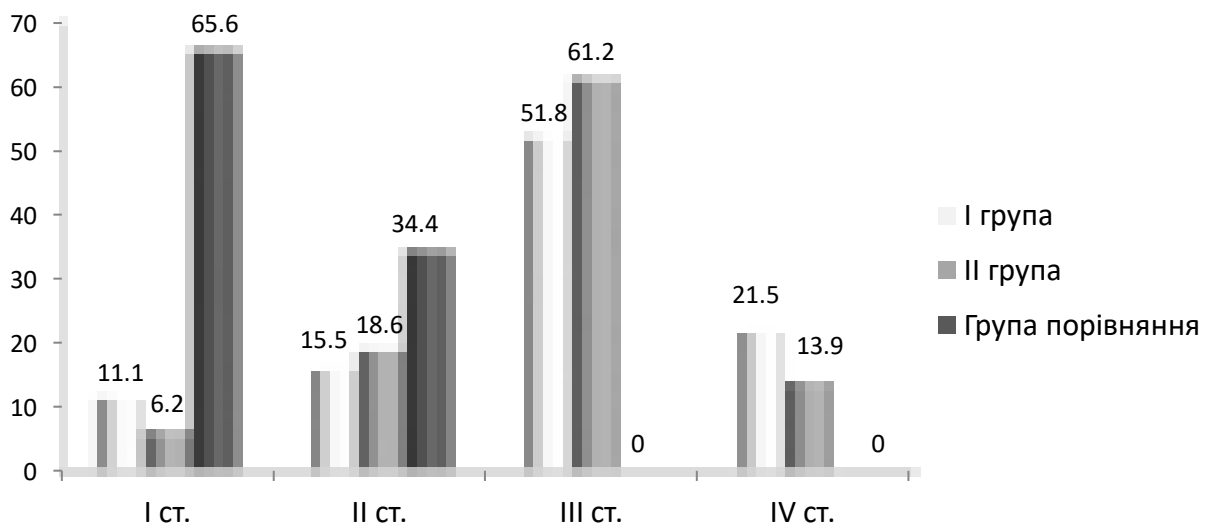


Рис. 3.12 – Частота виявлення порушень біоценозу товстої кишки у групах дослідження, %

Порушення біоценозу товстого кишечника I ступеня достовірно частіше виявляли у дітей групи порівняння, ніж у хворих з алергічним ураженням ШКТ (між групою порівняння та I групою – (65,6 %, n=21/32 проти 11,1 %, n=15/135; $\chi^2=45,46$; $p<0,001$; між групою порівняння і II групою – (65,6 %, n=21/32 проти 6,2 %, n=8/129; $\chi^2=61,30$; $p<0,001$) без статистичних відмінностей між показниками I та II груп ($p=0,15$).

II ступінь порушень мікробіоценозу реєстрували достовірно рідше у дітей I групи, ніж у групі порівняння (15,5 %, n=21/135 проти 34,4 %, n=11/21; $\chi^2=5,91$; $p=0,016$ на відміну від пацієнтів II групи, у яких показник статистично не відрізнявся від групи порівняння (18,6 %, n=24/129 проти 34,4 %, n=11/21; $\chi^2=3,74$; $p=0,053$).

Таким чином, для дітей раннього віку з АЗ ШКТ характерні порушення мікробіоценозу товстої кишки у вигляді зниження кількості біфідо- та лактобактерій, E.coli із нормальною ферментативною активністю та збільшення числа стафілококів та інших представників умовно-патогенної флори. Виявлені зміни співвідношення мікроорганізмів кишечника сприяють порушенню бар'єрної функції кишкового епітелію із наступною транслокацією мікроорганізмів у кров'яне русло, що порушує рівновагу між реактивністю і толерантністю до

мікроорганізмів просвіту кишечника у бік реактивності та сприяє прогресії алергічного запалення.

3.4 Вивчення стану інтолерантності до лактози та надлишкового бактеріального росту у тонкій кишці за даними водневого дихального тесту у дітей раннього віку з алергічними захворюваннями шлунково-кишкового тракту

Алергічне запалення слизової оболонки кишечника супроводжується пошкодженням структури та руйнуванням ентероцитів, що може призводити до значного зменшення ферменту лактази на їх апікальній поверхні та розвитку вторинної лактазної недостатності (ЛН), причому ступінь зниження активності лактази тісно корелює зі ступенем атрофії ворсин та інтенсивністю запальних змін слизової оболонки тонкого кишечника. [258,259] У даному випадку симптоматика вторинної ЛН нашаровується на симптоми основного захворювання, що значно ускладнює її діагностику

У 5,8-17 % дітей перших місяців життя виявлено транзиторну недостатність ферменту лактази, пов'язану з анатомо-фізіологічними особливостями дозрівання кишечника грудних дітей, а саме функціональною незрілістю ентероцитів та низькою активністю ферменту лактази. [260]

Сьогодні доведено, що лактоза виконує роль тригера імунної відповіді за Th1-типом за рахунок пригнічення активності галектину-9 (Gal-9), який регулює внутрішньоклітинний метаболізм (клітинний ріст, запалення, імунну відповідь, апоптоз), у результаті чого відмічається посилення клітинно-опосередкованих прозапальних процесів, реакцій гіперчутливості сповільненого типу, які підтримують хронічне алергічне запалення, з можливою індукцією автоімунних захворювань. [261]

Надлишок лактози сприяє зменшенню представництва Т-регуляторних клітин, які справляють імуносупресивну дію. Лактоза інгібує взаємодію галектину-9 з IgE та гіалуронзв'язуючою молекулою CD44, що сприяє розвитку

алергічних станів. Надлишок нерозщепленої лактози у кишечнику сприяє прогресії алергічного запалення за рахунок індукції синтезу прозапальних цитокінів, у т.ч. TNF- α та IL-5. [262-264]

Синдром мальабсорбції при алергічному запаленні ШКТ часто супроводжується розвитком синдрому надлишкового бактеріального росту в тонкій кишці - патологічного стану, в основі якого лежить підвищена контамінація тонкої кишки (понад 10^5 КУО/мл аспірату) умовно-патогенною мікрофлорою, яка надходить із верхніх відділів травного тракту (або верхніх дихальних шляхів) або фекальної мікрофлори внаслідок її ретроградної транслокації.

Харчовий дисбаланс, обумовлений порушенням розщеплення дисахариду лактози, викликає надлишковий лактозо-залежний бактеріальний ріст, який може ініціювати розвиток мукозиту з гіперплазією бокаловидних клітин, інфільтрацією власної пластинки поліморфно-ядерними клітинами та дезінтеграцією слизової оболонки та м'язового шару. Дисбіоз кишечника негативно впливає на стан місцевого імунітету ШКТ, що полегшує антигенну пенетрацію кишкового епітелію та сприяє розвитку та прогресії ХА у дітей.

В основі розвитку вторинної інтолерантності до лактози при алергічному запаленні кишечника є пошкодження ентероцитів імунними комплексами (антиген-антитіло) та інфільтрація їх клітинами запалення із вивільненням великої кількості нейромедіаторів.

Еозинофіли функціонують як антиген-презентуючі клітини та індують розвиток запалення за участю спеціальних білків - катіонні білки еозинофілів (ЕСР), еозинофільний нейротоксин (EDN), пероксидаза еозинофілів (ЕРО) і так званий major basic protein (МВР), які справляють цитотоксичний ефект на епітелій травного тракту, викликають дегрануляцію мастоцитів із наступним вивільненням цитокінів і нейромедіаторів, у результаті чого знижується функціональна здатність ентероцитів. [262].

З іншого боку, розвиток ЛН індукує посилення клітинно-опосередкованих запальних процесів та реакцій гіперчутливості сповільненого типу, що підтримує

хронічне алергічне запалення кишечника та ініціює реалізацію тяжких клінічних гастроінтестинальних симптомів.

Симптоми ЛН пов'язані з ферментацією лактози молочнокислими бактеріями (кольки, метеоризм, здуття кишечника, пінисті випорожнення з кислим запахом) та наявністю неферментованої лактози (часті рідкі випорожнення, зниження рН калу до $< 5,5$) і клінічно практично не відрізняються від гастроінтестинальних симптомів при алергічному ураженні ШКТ.

Сучасні методи діагностики ЛН включають: дієтодіагностику, глікемічний навантажувальний тест із лактозою, визначення загального вмісту вуглеводів у калі, визначення рН калу, визначення екскреції коротколанцюгових жирних кислот, проведення водневого дихального тесту та визначення активності ферменту лактази в біоптатах слизової оболонки тонкої кишки.

Генетичне дослідження наявності генів не є інформативним для дітей раннього віку і не повинно використовуватись практичними лікарями для діагностики ЛН, оскільки результат визначення генотипу вказує на наявність або відсутність персистенції лактази лише у дорослих осіб.

Сьогодні водневий дихальний тест (ВДТ) визнано стандартом у діагностиці порушень метаболізму лактози та її непереносимості, як неінвазивний метод дослідження, що рекомендований для широкого використання через простоту у проведенні, дешевизну та високу точність, а у Римському консенсусі (2009) представлені стандартизовані теоретичні та практичні рекомендації щодо його використання, у тому числі у дітей раннього віку.[264]

ВДТ із навантаженням харчовою лактозою є високоспецифічним методом діагностики ЛН, чутливість якого становить 97-100%, а специфічність – 100%, принцип якого полягає у тому, що частина водню (H_2), який виділяється при бактеріальній ферментації субстрату в товстій кишці, потрапляє у кров та виділяється легеньми з диханням, де його концентрація може бути визначена кількісно. [265,266]

Для діагностики ЛН та синдрому лактозо-залежного надлишкового бактеріального росту (ЛНБР) у тонкому кишечнику всім дітям досліджуваних

груп провели ВДТ із навантаженням харчовою лактозою. ВДТ проводили в період клінічних симптомів загострення алергічних захворювань ШКТ до призначення елімінаційної дієти дітям або їхнім матерям. Встановлено вірогідні відмінності ($p < 0,01$) між показниками коефіцієнта водню у видихуваному повітрі (КВВП), отриманими у дітей з АЗ ШКТ, та групою порівняння (табл.3.6).

Таблиця 3.6

Результати ВДТ з навантаженням харчовою лактозою в досліджуваних групах, n, (%)

КВВП при проведенні ВДТ з навантаженням харчовою лактозою	Кількість дітей в групах (всього n=151)					
	І група (n = 57)		ІІ група (n = 64)		Група порівняння (n = 30)	
	n	%	n	%	n	%
Лактазна недостатність (КВВП ≥ 20 ppm після 70 - 90-ї хвилини)	31	54,4*	40	62,5*	5	16,7
Лактозо-залежний надлишковий бактеріальний ріст в тонкому кишечнику (КВВП >20 ppm від 0-ї до 70-90-ї хвилини)	18	31,6*	17	26,6*	2	6,7
Недостатність ілеоцекального клапану (КВВП >20 ppm від 0-ї до 70-90-ї хвилини та чергування показників <20 ppm із показниками надпорогових значень протягом всього визначення з утворенням піків)	9	15,8*	8	12,5*	1	3,3
Сповільнення моторики кишечника (утримання КВВП >20 ppm до 240-ї хвилини та більше)	5	8,8 [#]	16	25,0* [#]	1	3,3
КВВП < 20 ppm протягом всього часу проведення ВДТ	3	5,3*	7	10,9*	20	66,7
ЛНБР в тонкому кишечнику та лактазна недостатність (КВВП >20 ppm від 0-ї до 70-90-ї хвилини та КВВП >20 ppm після 70-90 хвилини)	13	22,8*	18	26,6*	1	3,3
Примітка.*-Різниця вірогідна відносно групи порівняння, $p < 0,01$; # - Різниця вірогідна при порівнянні І та ІІ групи, $p < 0,01$						

ЛН вірогідно частіше реєстрували у дітей з алергічним ураженням ШКТ (у 54,4 % обстежених дітей I групи (n=31/57) та у 61,2 % хворих II групи (n=40/64), ніж у групі порівняння (16,7%, n=5/30), (p<0,001) (рис.3.13).

Статистично значимих відмінностей при порівнянні груп дітей з АЗ ШКТ не виявлено (p>0,05).



Рис. 3.13 - Графік кривої висоти піку (ppm) за результатами ВДГ з навантаженням харчовою лактозою у дитини з лактазною недостатністю

У 31,6 % дітей I групи та 26,6 % хворих II групи вірогідно частіше, ніж у групі порівняння (6,7 %, n=2/5), (p<0,05) реєстрували підйом кривої КВВП >20 ppm від 30-ї до 70-90-ї хвилин із наступним зниженням до рівня 5 ppm, що свідчить про лактозо-залежний надлишковий бактеріальний ріст у тонкому кишечнику (ЛНБР) без ознак мальабсорбції лактози.

У 22,8 % хворих I групи (n=13/57) та 26,6 % дітей II групи (n=18/64) зареєстровано два максимуми змін концентрації водню – збільшення КВВП >20 ppm протягом перших 30 хвилин (бактерії в тонкій кишці здатні метаболізувати лактозу) із наступним зниженням КВВП та підвищенням більше 20 ppm після 70-ї хвилини дослідження (бродиння незасвоєної лактози у товстій кишці), що є свідченням поєднання інтолерантності до лактози та лактозо-залежного надлишкового бактеріального росту у тонкому кишечнику при нормальному

функціонуванні ілеоцекального клапана (рис. 3.14).

Поєднання ЛН та ЛНБР вірогідно частіше реєстрували у хворих з алергічним ураження ШКТ (22,8 % та 26,6 %), ніж у групі порівняння (3,3 %), $p < 0,001$.

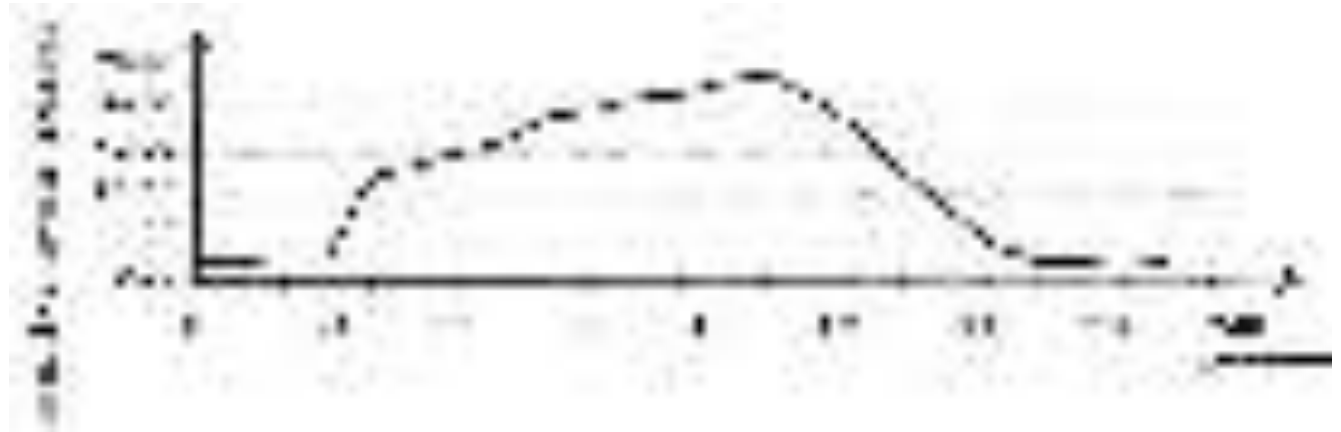


Рис. 3.14 – Графік кривої висоти піку (ppm) за результатами ВДТ з навантаженням харчовою лактозою у дитини з ЛН та ЛНБР у тонкому кишечнику

Показник КВВП < 20 ppm протягом всього часу проведення ВДТ відмічався тільки у трьох (5,3 %) дітей I групи та 7 (10,9 %) обстежених II групи, що свідчить про відсутність мальабсорбції лактози та ЛНБР у тонкому кишечнику (рис.3.15), на відміну від групи порівняння, де даний показник визначався вірогідно частіше - у 66,7 %, $n=20/30$, $p < 0,001$.

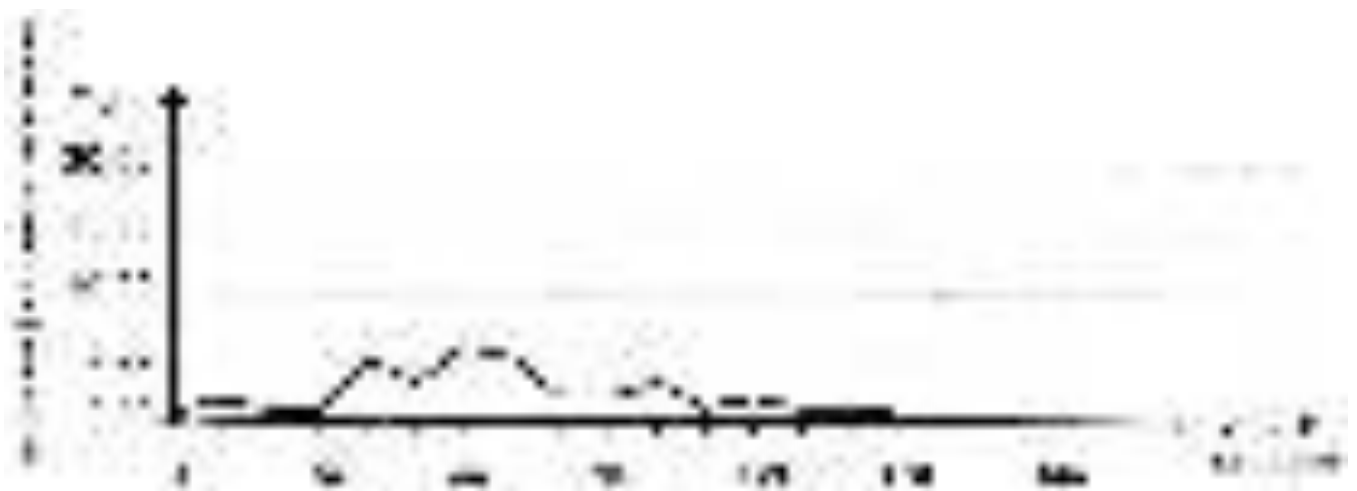


Рис. 3.15 - Графік кривої висоти піку (ppm) за результатами ВДТ у дитини при КВВП < 20 ppm протягом всього часу проведення тесту

Динаміка зміни КВВП > 20 ррт, який реєстрували до 60-ї хвилини зі збереженням КВВП, що мінімум на 20 ррт перевищував базальний, до 90-ї хвилини без подальшого зниження, свідчив про зворотній перехід вмісту товстої кишки у тонку через ілеоцекальний клапан. При порушенні засвоєння лактози в результаті її бродіння в товстій кишці виникає антиперистальтичний рух, який призводить до розтягнення ілеоцекального клапану.

Частота виявлення недостатності ілеоцекального клапану статистично не відрізнялась у групах дітей з АЗ ШКТ (15,8 % та 12,5 % відповідно, $p > 0,05$) та була вірогідно нижчою у групі порівняння (3,3 %), $p < 0,001$.

Сповільнення моторики кишечника характеризувалось утриманням КВВП > 20 ррт до 240-ї хвилин та довше і вірогідно частіше відмічалось у дітей II групи, ніж у I групі (25,0 %, $n=16/64$ проти 8,8 %, $n=5/57$), $\chi^2=5,53$; $p=0,01$) та групі порівняння (25,0 %, $n=16/64$ проти 3,3 %, $n=1/30$), $p < 0,001$.

Необхідно відмітити, що основну частину дітей із виявленим уповільненням моторики кишечника склали хворі з білок-індукованим проктоколітом, у клінічній картині яких домінував колітичний синдром без діареї.

Статистичних відмінностей між показниками I групи та групи порівняння не встановлено ($p > 0,05$).

Високий показник КВВП ≥ 40 ррт реєстрували в обох групах дітей з АЗ ШКТ та ЛН (12,9 %, $n=4/31$ та 7,5 %, $n=7/33$ відповідно) без статистичної різниці в групах ($p > 0,05$).

У дітей групи порівняння з ЛН КВВП ≥ 40 ррт не визначався. Значення показника КВВП від 30 до 40 ррт, який характеризує інтенсивність синдрому мальабсорбції у дітей з алергічним ураженням кишечника, виявляли достовірно частіше (41,9 % та 45,0 % відповідно), ніж у групі порівняння (3,3 %), $p < 0,05$ (рис. 3.16). Статистично значимої різниці між низьким показником КВВП (від 20 до 30 ррт) у групах дослідження не встановлено ($p > 0,05$).

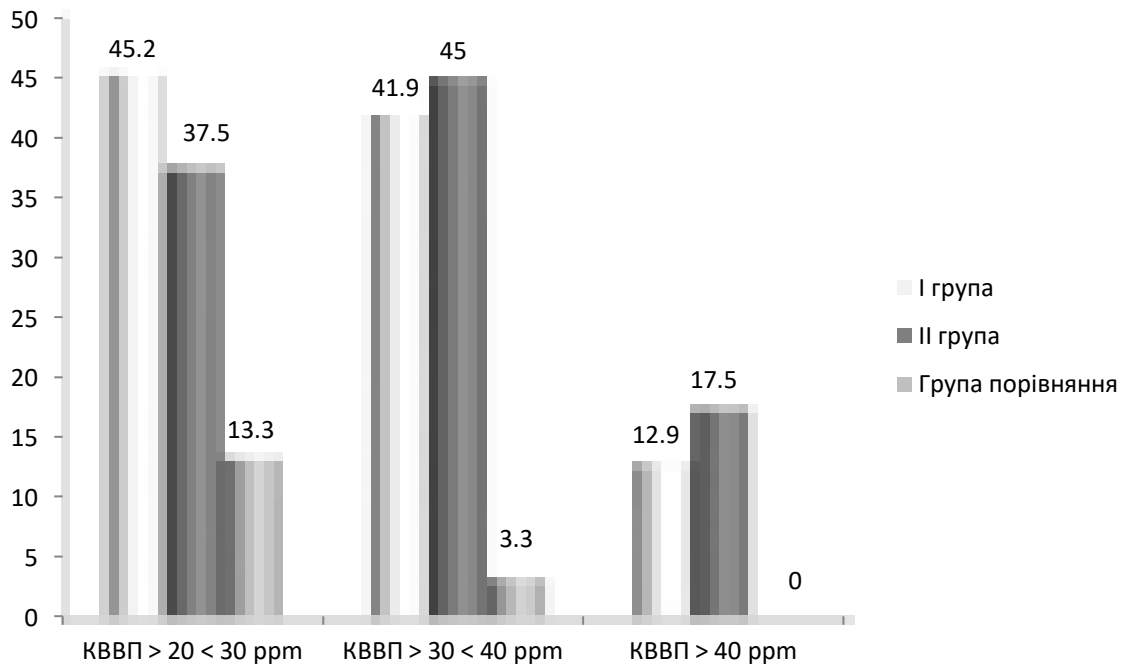


Рис. 3.16 - Показники ВДТ у хворих з АЗ ШКТ та ЛН, %

Порушення засвоєння лактози у кишечнику у всіх обстежених дітей (n=37) під час проведення ВДТ супроводжувалось появою клінічних симптомів після вживання розчину харчової лактози: кишкові кольки (48,6 %), метеоризм (91,9 %), діарея зі значною кількістю слизу (86,5 %), блювота (29,7 %), загальний неспокій (27,0 %). Відповідні симптоми виникали після 70-ї хвилини проведення ВДТ, що свідчить про порушення засвоєння лактози у кишечнику.

Таким чином, комплексна оцінка кількісних маркерних показників, отриманих за допомогою ВДТ з навантаженням харчовою лактозою виявила ЛН у 58,7 % (n=121/151) дітей та ЛНБР у тонкому кишечнику у 23,2 % (n=35/151) дітей раннього віку з АЗ ШКТ, які, у більшості випадків, мають вторинний характер і потребують відповідної корекції.[267]

Враховуючи наявність синдрому мальабсорбції при алергічному ураженні ШКТ, який супроводжується порушенням структури ентероцитів, інтолерантність до лактози може мати як вторинний характер, так і транзиторний - через функціональну незрілість ентероцитів та низьку активність ферменту лактази в ранньому віці, однак в обох випадках потребує корекції препаратами лактази в

гострий період лікування основного захворювання.

Лікування включає, насамперед, призначення елімінаційної дієти: у разі штучного вигодовування - сумішей з екстенсивним гідролізом білків коров'ячого молока або соєвих сумішей, які не містять лактозу, та елімінаційної дієти матері при грудному та змішаному вигодовуванні. Дітям на грудному або змішаному вигодовуванні обов'язковим є призначення препаратів ферменту лактази на фоні елімінаційних заходів через високий вміст лактози у грудному молоці.

Виникнення ЛНБР в тонкому кишечнику у більшості випадків є вторинним, тобто саме основне захворювання визначає його розвиток, тому першочерговим кроком має бути призначення адекватної елімінаційної дієти. При повторному виявленні ЛНБР після необхідного терміну елімінації за результатами ВДТ необхідно проведення корекції ЛНБР – призначення пре- і пробіотиків з метою підвищення колонізаційного бар'єру кишечника та модуляції кишкової мікробіоти.

Зважаючи на виявлену високу частоту інтолерантності до лактози та лактозо-залежного надлишкового бактеріального росту при алергічному запаленні кишечника, до плану обстеження хворих з алергічним ураженням ШКТ необхідно включити ВДТ із навантаженням лактозою.

3.5. Спектр сенсibiliзації дітей раннього віку з алергічними захворюваннями шлунково-кишкового тракту

На етапі верифікації діагнозу для визначення спектру сенсibiliзації всім дітям проводилось алергологічне обстеження. Діагностика алергічних реакцій гіперчутливості негайного типу (IgE-залежних) включала кількісне визначення концентрацій загального IgE та sIgE-антитіл у сироватці крові до харчових та респіраторних алергенів імунофлуоресцентним методом ImmunoCap та проведення шкірних прик-тестів з екстрактами алергенів.

Для діагностики клітинно-опосередкованих імунних реакцій на їжу, які перебігають без участі sIgE, проводили аплікаційні патч-тести з харчовими

продуктами.

Високі концентрації загального IgE у сироватці крові відмічено у третини обстежених дітей з IgE-залежним типом імунних реакцій на харчові білки та у 9,7 % хворих з клітинно-опосередкованим типом алергічних реакцій з боку ШКТ. Середній показник загального сироваткового IgE в I групі (n=74) був вірогідно вищим, ніж у II (n=75) - ((313,52±65,2 проти 36,04±6,2) Од/мл, p<0,001) та групі порівняння (11,0±2,41) Од/мл, p<0,001. Найвищі показники загального IgE реєстрували у дітей із тяжкою формою АД та полівалентною сенсibilізацією.

Встановлено вірогідне підвищення середньої концентрації загального IgE у дітей II групи, ніж у групі порівняння (36,04±6,2 проти 11,0±2,41) Од/мл, p<0,001).

Серед харчових алергенів найчастіше визначали сенсibilізацію до БКМ у дітей обох груп дослідження – у 89,6 %, n=147 дітей з IgE-залежними алергічними реакціями та у 34,7 %, n=50 хворих з IgE-незалежним типом алергічних реакцій, що відповідає сучасним даним про провідну роль БКМ у розвитку ХА в ранньому дитинстві. [2-4]

Друге місце за частотою у I групі посідає сенсibilізація до алергену пшениці, специфічні IgE до якого виявлені у 46,3 %, n=76 пацієнтів на відміну від результатів досліджень інших країн, де високою була частота виявлення сенсibilізації до алергену яйця після БКМ (рис. 3.17). [2,3,71]

Високий відсоток виявленої сенсibilізації до алергену пшениці, можливо, пов'язаний із особливостями сільського господарства в Україні щодо вирощення злакових культур та, відповідно, широкого виробництва борошна та харчових продуктів з нього, які споживають, як діти, так і їхні матері.

Сенсibilізацію до яйця виявлено у 39,0 %, n=64 дітей I групи та 15,9 %, n=23 хворих II групи. Найрідше серед основних харчових алергенів, які мають значення для розвитку харчової алергії у ранньому дитинстві, виявляли специфічні IgE до білка сої - у 6,7 % хворих I групи та лише у однієї дитини (0,7 %) II групи.

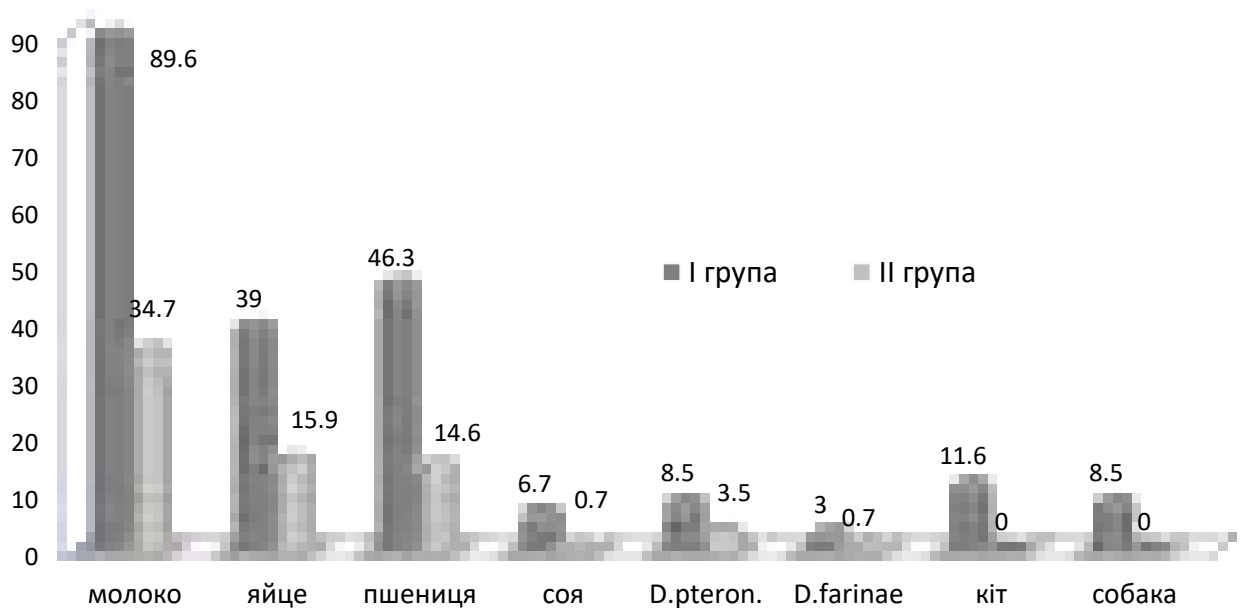


Рис. 3.17 – Характеристика спектру сенсibilізації дітей у досліджуваних групах за результатами визначення специфічних сироваткових IgE-антитіл, n %

Моносенсibilізація (тільки до одного харчового протеїну) виявлена у 34,8 %, n=57 дітей I групи (БКМ – 30,5 %, n=50, яйця - 0,6 %, n=1, пшениці - 3,7 %, n=6) та у 18,1 %, n=26 дітей II групи (БКМ – 14,6 %, n=21, яйця - 2,8 %, n=4, пшениці - 0,7 %, n=1).

Звертає на увагу факт наявності сенсibilізації до харчових протеїнів у дітей II групи з IgE-незалежним (клітинно-опосередкованим) механізмом розвитку алергічних реакцій з боку ШКТ, що потребує інтерпретації. Аналогічні результати, які засвідчують сенсibilізацію до харчових алергенів у дітей раннього віку з ентероколітом, індукованим харчовими білками, отримані в різних країнах світу: у США та Австралії – 8-25%, у 47,0 % японських пацієнтів з ентероколітом, ІХБ визначались IgE, специфічні для молока. [156,157]

Діти з ентероколітом, ІХБ, у яких визначаються специфічні IgE до причинного харчового алергену, мають більш тривалий перебіг захворювання через формування оральної толерантності до харчового триггеру у більш пізні терміни. Даний факт підтверджують також результати катамнестичного

дослідження великої когорти дітей з ентероколітом, ІХБ та сенсibilізацією до БКМ, клінічні симптоми якого зберігались після 3-х років життя. [30] Тобто, наявність сенсibilізації при ІgЕ-незалежних (клітинно-опосередкованих) АЗ ШКТ є прогностичним маркером тривалого перебігу захворювання.

Таким чином, з одного боку, наявність ІgЕ-антитіл у дітей з ІgЕ-незалежними АЗ ШКТ свідчить про наявність у них обох типів імунних реакцій (ІgЕ-залежного та клітинно-опосередкованого), з іншого боку – спростовує чіткий розподіл алергічних захворювань ШКТ за патогенетичною ознакою.

Сенсibilізацію до кліщів домашнього пилу зареєстровано у 11,5 % (n=19/164) дітей І групи (*D.pteronysinus* - 8,5 %, n=14, *D.farinae* – 3,0 %, n=5) та у 4,2 % (n=6/144) хворих ІІ групи (*D.pteronysinus* - 3,5 %, n=5, *D.farinae* – 0,7 %, n=1). Епідермальну сенсibilізацію до лупи kota та собаки (51,6 %, n=33/164) визначали тільки у дітей І групи (11,6 %, n=19 та 8,5 %, n=14 відповідно). Характеристика спектру сенсibilізації за результатами визначення специфічних сироваткових ІgЕ-антитіл представлена в табл. 3.7.

Таблиця 3.7

Характеристика спектру сенсibilізації обстежених дітей за результатами визначення специфічних сироваткових ІgЕ-антитіл, n %

Алерген	І група (n=164)				ІІ група (n=144)			
	НГГ (n=137)		ОАС (n=27)		Ентероколіт, ІХБ (n=90)		Проктоколіт, ІХБ (n=47)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Молоко	126	91,9	21	77,8	35	38,8	15	31,9
Яйце	57	41,6	7	25,9	19	21,1	4	8,5
Пшениця	64	46,7	12	44,4	15	16,7	6	12,8
Соя	8	5,8	3	11,1	1	1,1	-	-
<i>D.pteronysinus</i>	11	8,0	3	11,1	5	5,5	-	-
<i>D.farinae</i>	5	3,6	-	-	1	1,1	-	-
Лупа kota	14	10,2	5	18,5	-	-	-	-
Лупа собаки	12	8,7	2	7,4	-	-	-	-

Звертає на увагу факт наявності полівалентної сенсibilізації (більш як до двох алергенів) у 50,6 % дітей раннього віку з IgE-залежним типом імунних реакцій з боку ШКТ, що потребує індивідуалізованого підходу до складання елімінаційних дієт та вторинної профілактики розвитку «алергічного маршу».

Для визначення розширеного спектру сенсibilізації, дітям із дворічного віку (n=108) проводили шкірні прик-тести (ШПТ) з побутовими, епідермальними, пилковими та грибковими алергенами. У всіх обстежених хворих II групи (n=29) результати ШПТ були негативними.

У дітей з IgE-залежними АЗ ШКТ найчастіше за результатами ШПТ виявляли сенсibilізацію до алергенів пилку, які мають схожі антигенні детермінанти з алергенами певних харчових продуктів, зокрема 32,7 % хворих I групи були сенсibilізовані до пилку берези, 30,8 % - до пилку тимофіївки, 28,8 % - до амброзії, 15,4 % - до полину (рис. 3.18).

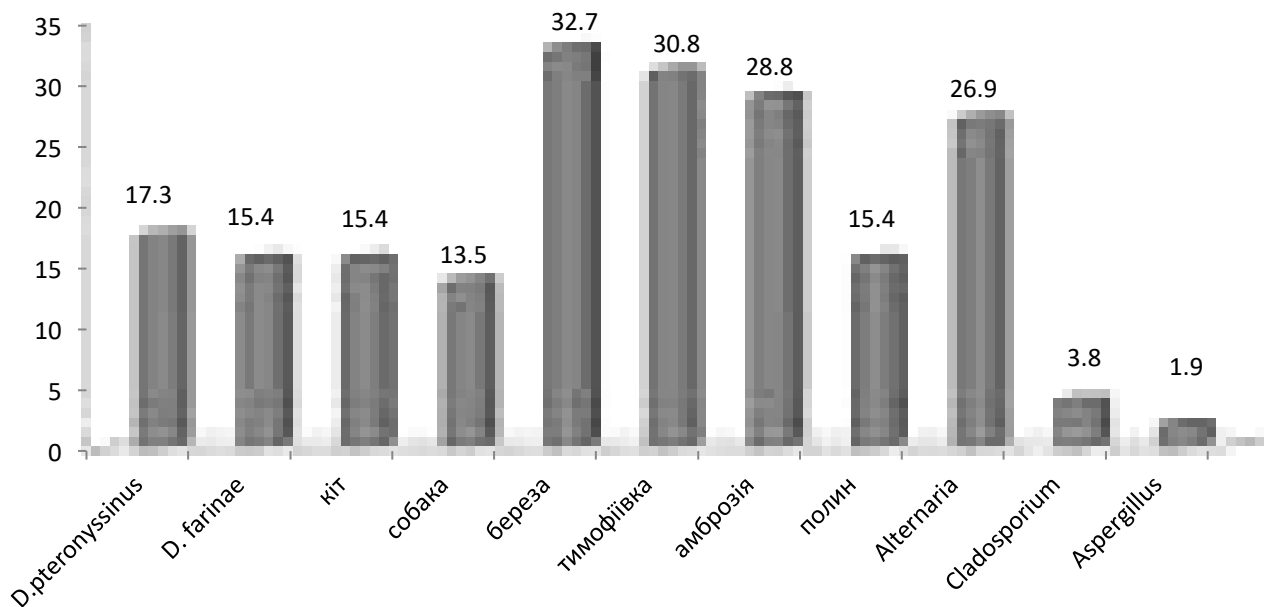


Рис. 3.18 - Профіль сенсibilізації дітей раннього віку з IgE-залежними АЗ ШКТ за результатами ШПТ, %

Встановлено високу частку дітей із грибковою сенсibilізацією (32,6 %), особливо до грибка *Alternaria* (26,9 %, n=14), з гіперчутливістю до якого асоційований тяжкий перебіг БА та імовірність розвитку фатальної астми. Сенсibilізацію до кліщів домашнього пилу виявлено у 32,7 % обстежених дітей І групи (*D.pteronyssinus* (7,3 %), *D.farinae* (15,4 %)). Гіперчутливість до лупи kota та собаки зустрічалась майже з однаковою частотою (15,4 % та 13,5 % відповідно).

Для дітей раннього віку з ОАС та НГГ, у тому числі з анафілаксією, характерна висока ступінь полівалентної сенсibilізації до харчових, пилоквих, побутових, епідермальних та грибкових алергенів (табл. 3.8).

Таблиця 3.8

Характеристика спектру сенсibilізації дітей з IgE-залежними АЗ ШКТ за результатами ШПТ, n, (%)

Алерген	НГГ (n=25)		ОАС (n=27)	
	n	%	n	%
<i>D.pteronyssinus</i>	4	16	5	18,5
<i>D.farinae</i>	4	16	4	14,8
Лука kota	4	16	4	14,8
Лука собаки	4	16	3	11,1
Береза	7	28	10	37,0
Тимофіївка	8	32	8	29,6
Амброзія	4	16	11	40,7
Полин	2	8	6	22,2
<i>Alternaria tenuis</i>	5	20	9	33,3
<i>Cladosporium herb.</i>	1	4	1	3,7
<i>Aspergillus niger</i>	1	4	-	-

Виявлена сенсibilізація до пилку дерев, лугових трав та бур'янів потребувала проведення молекулярної (компонентної) алергодіагностики для визначення істинної та перехресної алергії та перспектив призначення алерген-

специфічної імунотерапії (АСІТ). Визначення сенсibilізації до конкретного алергену рослинного продукту за допомогою компонентної діагностики дозволяє прогнозувати імовірність виникнення симптомів анафілаксії, ризик розвитку перехресних реакцій, дозволяє призначити оптимальні елімінаційні заходи та прогнозувати ефективність АСІТ. [268]

Для визначення перспектив ефективності призначення АСІТ, дітям із виявленою сенсibilізацією до побутових, грибкових та пилоквих алергенів (за результатами ШПТ) та клінічними симптомами алергічного захворювання, провели визначення сенсibilізації до мажорних компонентів білків.

За результатами компонентної алергодіагностики у 4-х пацієнтів із БА виявлена сенсibilізація до мажорних білків кліща домашнього пилу (Derp1, Derp2), у 11 дітей з ОАС та сезонним алергічним ринітом – до мажорного білка берези (Betv1), у 5 - до мажорного білка амброзії (Amba1), у 12 дітей з БА та цілорічним АР – до мажорного білка грибка *Alternaria* (Alta1).

Сенсibilізація до мажорних компонентів алергенів поряд із наявністю клінічних симптомів захворювання є показанням для проведення АСІТ та слугує прогнозом її високої ефективності у конкретного пацієнта. Всім дітям із сенсibilізацією до мажорних компонентів алергенів було рекомендовано проведення сублінгвальної АСІТ з причинним алергеном.

Для визначення реакцій гіперчутливості сповільненого типу на їжу 108 хворим з алергічним ураженням ШКТ проводили аплікаційні патч-тести (АПТ) з 12 харчовими продуктами (І група (n=41), ІІ група (n=67)). У 15 дітей І групи та 24 дітей ІІ групи результати АПТ були негативними. Позитивні результати АПТ виявлено у 26 дітей І групи та 43 дітей ІІ групи (рис.3.19).

У хворих з ІgЕ-залежними алергічними реакціями (n=26) найчастіше виявляли реакцію шкіри на пшеничну крупу (38,5 %, n=10), яєчний жовток (34,6 %, n=9), яєчний білок (30,8 %, n=8), вівсяну крупу (26,9 %, n=7), молоко (15,4 %, n=4), рибу (15,4 %, n=4), гречку (15,4 %, n=4), сою (11,5 %, n=3), рис (7,7 %, n=2), курятину (7,7 %, n=2), телятину (3,8 %, n=1).

У ІІ групі найвищий відсоток реакцій з боку шкіри відмічено на яєчний білок

(44,2 %, n=19), молоко (27,9 %, n=12), курятину (27,9 %, n=12), рибу (27,9 %, n=12), сою (27,9 %, n=12), пшеничну крупу (20,9 %, n=9). Позитивний результат АПТ виявлено, також, на яєчний жовток (18,6 %, n=8), вівсяну крупу (18,6 %, n=8), гречку (11,6 %, n=5), рис (9,3 %, n=4), свинину (9,3 %, n=4), телятину (4,6 %, n=2).

Отримані результати узгоджуються із даними зарубіжних дослідників, які серед найбільш поширених тригерів розвитку IgE-незалежних алергічних уражень ШКТ виділяють БКМ, сою та злаки. [269,270] Наприклад, у США та Австралії серед злакових продуктів саме рис є найбільш частим тригером розвитку ентероколіту, ІХБ. [271] Для порівняння, ентероколіти, індуковані вживанням риби, більш типові для Італії та Іспанії, на відміну від інших країн світу. [272,273].

Географічна різниця у причинних алергенах може бути обумовлена відмінностями у досліджуваних популяціях, особливостями харчування та генетичними факторами, які ще необхідно встановити.

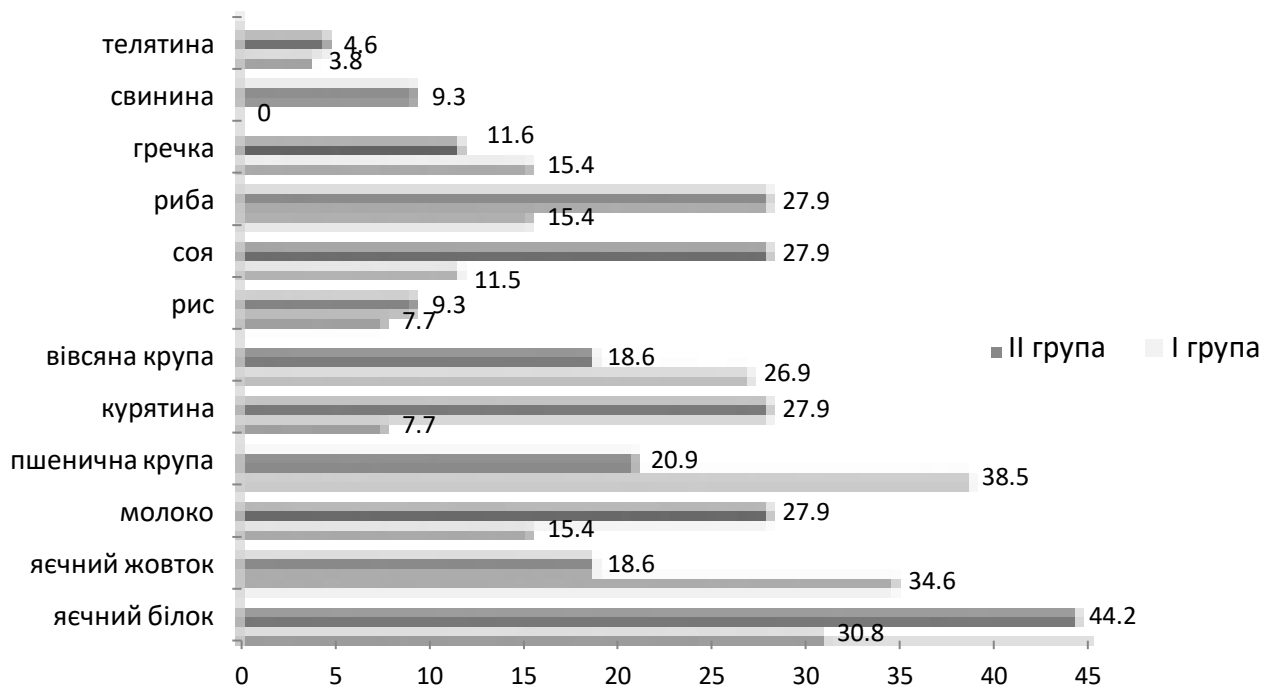


Рис. 3.19. – Частота виявлення харчової гіперчутливості сповільненого типу у досліджуваних групах за результатами аплікаційних патч-тестів з харчовими продуктами, %

Звертає на увагу наявність високого відсотку реакцій на сою (27,9 %, $n=12/67$) серед дітей II групи, що необхідно враховувати при призначенні соєвих сумішей дітям із клітинно-опосередкованим типом алергічних реакцій на харчові білки.

Виявлені реакції гіперчутливості сповільненого типу, за результатами АПТ, які перебігають без участі IgE, у хворих з IgE-залежними алергічними реакціями з боку ШКТ, свідчать про наявність обох типів реакцій, які беруть участь у патогенезі алергічного запалення ШКТ (IgE-залежних та клітинно-опосередкованих).

Для визначення доцільності проведення АПТ для діагностики реакцій гіперчутливості сповільненого типу у дітей раннього віку з алергічним ураженням ШКТ, вивчали показники їх специфічності (Sp) та чутливості (Se) для кожного харчового продукту з урахуванням позитивних результатів відкритої ОПП з БКМ та діагностичного введення харчового продукту, які проводили після ефективної елімінаційної дієти (табл.3.9).

За результатами АПТ, позитивний результат отримали у 161 випадку з 828 проведених тестів. Відновлення клінічної симптоматики у вигляді гастроінтестинальних та шкірного симптомів на фоні діагностичного введення харчового продукту після його ефективної елімінації відмічено у 102 випадках з 161 позитивного результату АПТ.

Чутливість (Se) АПТ з харчовими продуктами для діагностики клітинно-опосередкованих алергічних реакцій на харчові білки склала 65,3 %, специфічність (Sp) – 26,8 %. Найвищу чутливість АПТ встановлено для діагностики клітинно-опосередкованих реакцій на пшеничну муку (76,9 %), сою (75,0 %), яєчний жовток (72,2 %) та білок (70,4 %), курятину (71,4 %) (табл. 3.9).

Таким чином, чутливість АПТ засвідчує ймовірність того, що тест буде позитивним, коли буде наявне захворювання. Специфічність тесту відображає частку негативних результатів, які правильно ідентифіковані. Найвищу специфічність АПТ виявлено для діагностики реакцій гіперчутливості сповільненого типу на сою (37,5 %).

Таблиця 3.9

Аналіз чутливості (Se) та специфічності (Sp) аплікаційних патч-тестів для діагностики реакцій гіперчутливості сповільненого типу, %

Харчовий продукт	Чутливість, Se (%)	Специфічність, Sp (%)
Пшенична крупа	76,9	19,0
Яєчний жовток	72,2	19,1
Яєчний білок	70,4	22,9
Вівсяна крупа	64,3	26,8
Молоко	54,5	20,0
Риба	62,5	27,3
Гречка	54,5	25,0
Соя	75,0	37,5
Рис	66,6	25,0
Курятина	71,4	22,2

Не дивлячись на різні погляди щодо інформативності використання аплікаційних патч-тестів для діагностики імунних реакцій гіперчутливості сповільненого типу на їжу, отримані нами результати дозволили виявити додаткові харчові продукти, елімінація яких із раціону харчування матерів-годувальниць та дітей призвела до позитивної динаміки гастроінтестинальних та шкірних симптомів у обстежених дітей.

Таким чином, прості діагностичні процедури, такі як ШПТ та визначення сироваткових sIgE-антитіл можуть використовуватись для оцінки сенсibiliзації при IgE-залежних алергічних реакціях, а проведення АПТ може бути рекомендовано для виявлення реакцій гіперчутливості сповільненого типу на харчові продукти, хоча будь-який із цих тестів може давати як хибно-позитивні, так і хибно-негативні результати.

3.6 Діагностика алергічних захворювань шлунково-кишкового тракту у дітей раннього віку за результатами діагностичного введення харчового продукту

Дієта та специфічні тести є необхідним інструментом діагностики імунних реакцій на їжу, однак, «золотим стандартом» діагностики ХА є ефективна елімінація з використанням для фази провокації подвійної сліпої плацебо-контрольованої оральної провокаційної проби, результат якої не залежить від типу алергічних реакцій (IgE-залежні, клітинно-опосередковані), які приймають участь у алергічному запаленні (рівень рекомендацій IV, D). [276]

У дітей раннього віку рекомендовано проведення відкритої оральної провокаційної проби (ОПП), позитивний результат якої вважають достатнім доказом ХА за наявності об'єктивних симптомів. [277]

На сьогоднішній день розроблений алгоритм проведення відкритої ОПП тільки з БКМ. Стосовно провокації іншими алергенами, чітких стандартів проведення оральної провокації у дітей раннього віку немає, тому для діагностики алергії до інших харчових алергенів, ми проводили діагностичне введення харчового продукту після його ефективною елімінації. У дітей на грудному вигодовуванні діагноз ХА встановлювали на основі відновлення клінічних симптомів на фоні діагностичного введення харчового продукту до раціону матері після його ефективною елімінації.

Хворим з IgE-залежними алергічними реакціями на харчові білки (n=8), які в анамнезі мали симптоми ангіонабряку та блювоти (гастроінтестинальна анафілаксія) після повторного вживання молочної суміші та яйця, відкрита ОПП не проводилась. Діагноз ХА у них був встановлений на основі клінічних симптомів, які відмічались через кілька хвилин після вживання алергену, та виявлених високих концентрацій специфічних IgE до харчових алергенів у сироватці крові.

Для проведення відкритої ОПП з БКМ у дітей перших двох років життя в якості провокаційного харчового алергену використовували безлактозну молочну

суміш, а у дітей віком старше двох років – безлактозне молоко (для виключення впливу лактози на ШКТ дитини та усунення можливого виникнення гастроінтестинальних симптомів, пов'язаних із вторинною лактазною недостатністю на тлі алергічного запалення кишечника).

Позитивний результат відкритої ОПП з БКМ отримали у 98 хворих I групи та у 93 обстежених II групи (після отримання позитивного ефекту від елімінації в умовах стаціонару під наглядом лікаря), рис. 3.20.

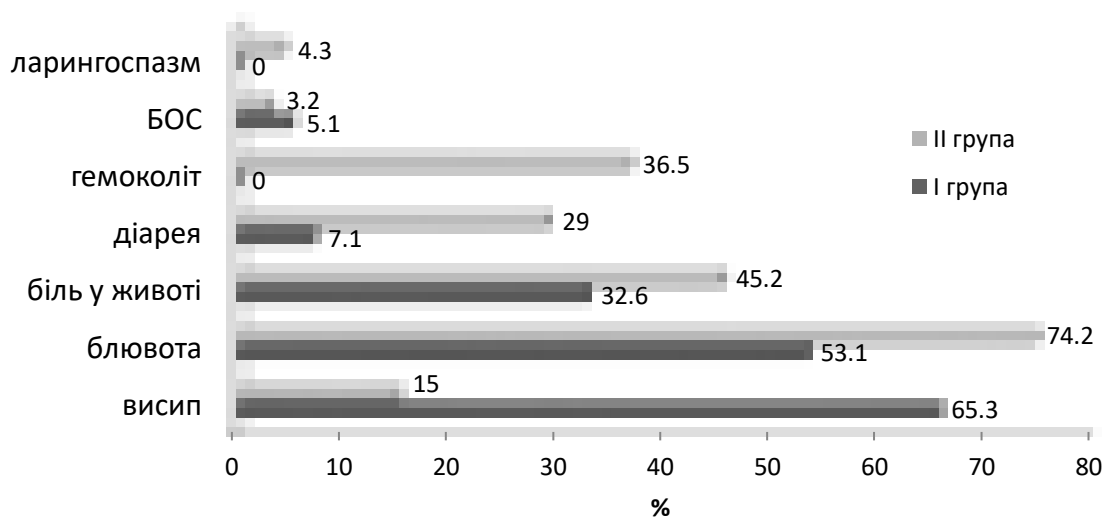


Рис. 3.20 - Характеристика об'єктивних симптомів під час проведення відкритої ОПП з білком коров'ячого молока у обстежених дітей, %

65,3 % дітей I групи з дермоінтестинальним синдромом та сенсibilізацією до БКМ (n=64/98) після провокації демонстрували появу еритематозного висипу зі свербінням, а у 53,1 % дітей реєстрували гастроінтестинальні симптоми - блювоту (53,1 %), болі в животі (32,6 %), діарею (7,1 %) у відповідь на провокацію БКМ, які виникали протягом 2-4 годин після проведення відкритої ОПП, що свідчить про IgE-залежний (гіперчутливість негайного типу) тип алергічної реакції.

У дітей з ізольованими гастроінтестинальними симптомами, у яких не виявлено сенсibilізацію до БКМ, діагноз алергії до БКМ був підтверджений позитивним результатом відкритої ОПП з безлактозною молочною сумішшю.

У дітей із хронічною формою ентероколіту, індукованого харчовими білками (ІХБ) характерними симптомами були - блювота (74,2%), болі в животі (45,2%)

через 4-6 годин після провокації та діарея зі слизом та/ або кров'ю (29,0%) через 8-10 годин, що підтверджує IgE-незалежний (клітинно-опосередкований) тип реакції.

Однак, у 15,0 % (n=14/93) хворих з ентероколітом, ІХБ, відмічали появу еритематозного висипу на шкірі обличчя протягом години після початку проведення відкритої ОПП, кишкових (абдомінальний біль, діарея) та респіраторних симптомів (ларингіт та бронхообструктивний синдром) через 8-10 годин після провокації харчовим алергеном, що засвідчує змішаний механізм розвитку алергічних реакцій (IgE-залежний та IgE-незалежний).

Поява у хворих II групи клінічних симптомів (болі в животі, розріджений стілець зі слизом, гемоколіт) через 24-48 годин після провокації свідчили на користь IgE-незалежного типу реакції на введення харчового алергену.

У семи пацієнтів II групи після провокації реєстрували лише ізольовані респіраторні симптоми у вигляді ларингіту (4,3 %) та бронхообструктивного синдрому (3,2 %), які з'явилися через 8-10 годин після провокації та самостійно зникли.

У дітей із проктоколітом, ІХБ, відмічали появу виключно гастроінтестинальних симптомів (гемоколіт, поява слизу в калі) через 24-48 годин після початку проведення відкритої ОПП.

Позитивний результат відкритої ОПП з БКМ дозволив встановити діагноз алергії до БКМ у дітей раннього віку.

Відкрита ОПП з БКМ є простим у виконанні, безпечним та надійним способом діагностики алергії до БКМ у дітей раннього віку. Анафілактичних реакцій під час проведення відкритої ОПП не відмічено у жодної дитини, що дозволяє рекомендувати її для широкого впровадження в клінічну педіатричну практику.

У дітей, які вигодовувались виключно грудним молоком, діагностика алергії до БКМ ґрунтувалась на відновленні клінічних симптомів у дитини на фоні діагностичного введення молочних продуктів до раціону харчування матері після ефективної елімінаційної дієти матері протягом трьох тижнів.

Діагностику алергії до інших харчових білків у дітей раннього віку, незалежно від характеру вигодовування, проводили на основі позитивного результату елімінаційно-провокаційної проби (позитивний ефект від елімінаційної дієти з виключенням підозрюваного алергену протягом 2-4 тижнів та відновлення клінічних симптомів на фоні діагностичного введення харчового продукту до раціону харчування).

Кількість продукту, який містить харчовий алерген, для першого введення визначали, враховуючи анамнестичні дані, зокрема кількість продукту, на яку виникала поява клінічних симптомів у дитини. Розпочинали діагностичне введення продукту з дози, значно меншої від тієї, яка призвела до розвитку гастроінтестинальних і шкірних симптомів. Термін спостереження за дитиною після діагностичного введення продукту залежав від особливостей попередніх реакцій на даний продукт і складав до 2-х годин (при реакціях негайного типу) та 24 години (при реакціях гіперчутливості сповільненого типу). Відсутність реакції на перше введення продукту потребувала подальшого його введення із поступовим збільшенням дози та обов'язковою реєстрацією клінічних симптомів (гастроінтестинальних, шкірних, респіраторних).

Під час діагностичного введення БКМ матері або дитині, поява клінічних симптомів відмічалась у 37 хворих I групи та 27 дітей II групи, що дозволило підтвердити імунний механізм реакції на БКМ.

Таким чином, діагностичні тести (визначення сироваткових sIgE, шкірні прик-тести) дозволяють визначити спектр сенсibiliзації при IgE-залежному механізмі розвитку алергічних реакцій, а патч-тести корисні для оцінки реакцій гіперчутливості сповільненого типу, однак, для встановлення діагнозу АЗ ШКТ у дітей раннього віку обов'язковим є проведення відкритої оральної провокаційної проби з БКМ або діагностичне введення харчового продукту після його тритижневої ефективної елімінації.

Характеристика причинно-значущих харчових алергенів у дітей з АЗ ШКТ за результатами відкритої ОПП з БКМ, діагностичного введення харчового продукту та клінічними проявами анафілактичної реакції представлені на рис. 3.21.

На основі позитивних результатів відкритої ОПП з безлактозною сумішшю, діагностичного введення харчового продукту до раціону харчування матері або дитини та клінічних симптомів анафілаксії, встановлено основні харчові алергени, які індукують розвиток алергічного запалення травного тракту у дітей раннього віку незалежно від типу імунних реакцій - білки коров'ячого молока (84,1 %), яйця (42,5 %), пшениці (14,6 %), сої (2,9 %).

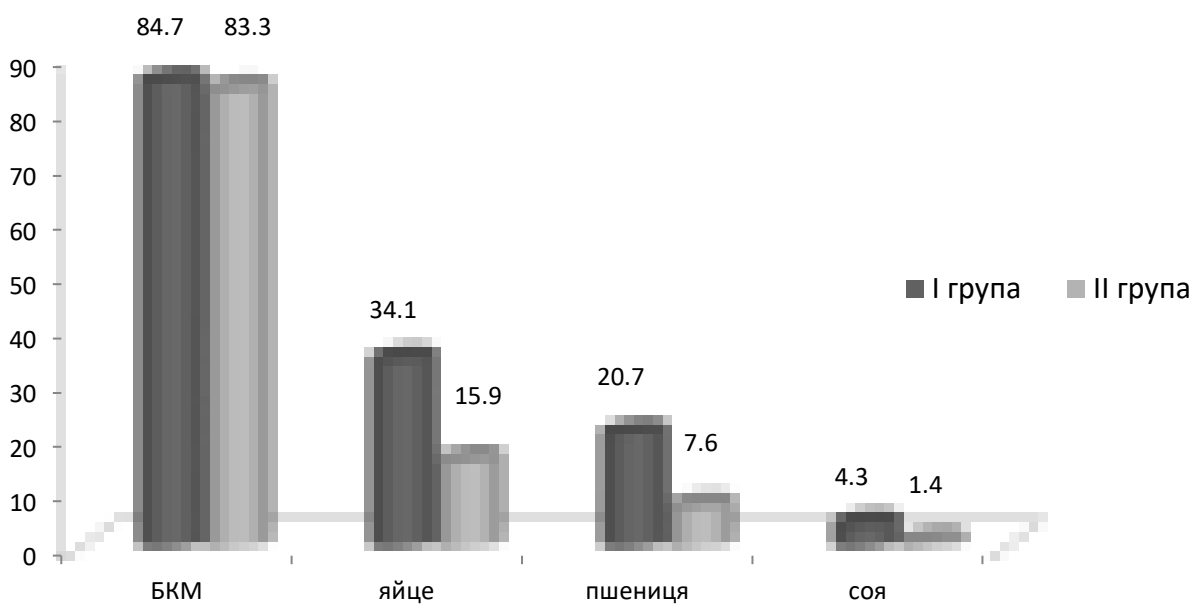


Рис. 3.21 – Характеристика причинно-значущих харчових алергенів у дітей раннього віку з АЗ ШКТ, %

Причинним харчовим алергеном, який найчастіше викликав гастроінтестинальні та шкірний симптоми у дітей раннього віку з алергічними захворюваннями ШКТ, був БКМ (84,1 %) (в I групі – 84,7 %, n=139/164, у II групі – 83,3 %, n=120/144), що узгоджується з результатами наукових досліджень про провідне значення БКМ у розвитку харчової алергії в ранньому дитинстві.

В I групі алергію до яєчного білка реєстрували вірогідно частіше, ніж у II групі (34,1%, n=108/164 проти 15,9 % n=23/144; $\chi^2=13,3$; p<0,001), як і алергію до пшениці (20,7 %, n=34/164 проти 7,6 %, n=11/144; $\chi^2=10,5$; p=0,002).

Найменшу частку серед харчових алергенів в обох групах склала алергія до протеїнів сої (4,3 %, n=7/164 та 1,4 % n=2/144), що дозволяє рекомендувати соєві

суміші для лікувального харчування дітей з гастроінтестинальними формами ХА.

Матеріали даного розділу опубліковані в наукових працях [261,267,268,274,275].

РОЗДІЛ 4

ЕНДОСКОПІЧНІ, МОРФОЛОГІЧНІ, ГІСТОХІМІЧНІ ТА ІМУНОГІСТОХІМІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ АЛЕРГІЧНОГО ЗАПАЛЕННЯ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ У ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ

Діагностика алергічних уражень ШКТ у ранньому віці ускладнена через відсутність специфічних клінічних гастроінтестинальних симптомів та неінформативність алергологічного обстеження (при IgE-незалежному типі алергічних реакцій), що може потребувати проведення морфологічного дослідження для верифікації діагнозу.

Враховуючи той факт, що визначення специфічних IgE-антитіл у сироватці крові до харчових алергенів та проведення шкірних прик-тестів при IgE-незалежному механізмі розвитку алергічної реакції з боку ШКТ не інформативні, а відсутність специфічних гастроінтестинальних симптомів потребує проведення диференціальної діагностики із запальними захворюваннями кишечника, целіакією, хірургічною патологією, часто виникає необхідність у проведенні інвазивних методів обстеження - ФЕГДС та фіброколоноскопії з прицільною біопсією слизової оболонки (СО) кишечника.

Для пошуку специфічних діагностичних маркерів алергічного запалення травного тракту, окрім гістологічного дослідження матеріалів ендоскопічних біопсій, застосовують специфічні гістохімічні, імуногістохімічні методи дослідження.

Вивчення макрофагальних механізмів імунного статусу, а саме визначення експресії CD68 у СО кишечника, дозволить оцінити фагоцитарну активність тканинних макрофагів, а дослідження експресії IgA та IgE – участь гуморального імунітету при алергічному запаленні.

Для вивчення морфологічних, гістохімічних, та імуногістохімічних особливостей алергічного запалення ШКТ у дітей раннього віку досліджено 143 матеріали ендоскопічних біопсій СО дванадцятипалої (ДПК) та товстої кишки,

серед яких:

- 41 матеріал хворих з IgE-залежним типом алергічних реакцій на харчові білки - I група (29 біоптатів СО ДПК (підгрупа А) та 12 біоптатів товстої кишки (підгрупа Б));

- 77 біоптатів дітей з IgE-незалежним (клітинно-опосередкованим) типом імунних реакцій на харчові білки - II група (37 біоптатів СО ДПК (підгрупа А) та 40 біоптатів товстої кишки (підгрупа Б));

- групу порівняння (III група) склали 16 матеріалів ендоскопічних біопсій СО ДПК та товстої кишки дітей аналогічного віку з гастроінтестинальними розладами, обумовленими затяжним або хронічним перебігом неспецифічного невиразкового процесу в кишечнику: 8 біоптатів СО ДПК (підгрупа А) та 8 біоптатів товстої кишки (підгрупа Б).

При проведенні ФЕГДС у 46,9 % дітей з алергічним ураженням ШКТ виявлено порушення моторики різних відділів ШКТ: рефлюкс-езофагіт (24,2 %), дуодено-гастральний рефлюкс (7,6 %), недостатність кардії (15,1 %).

Макроскопічні зміни стану СО верхніх відділів ШКТ характеризувалися ознаками помірного еритематозного езофагіту у нижній третині стравоходу (25,7 %) з ознаками ерозивного процесу (4,5 %). У однієї дитини з негайною гастроінтестинальною гіперчутливістю до їжі діагностовано дрібні білі включення СО стравоходу, наявність яких описують у науковій літературі, як діагностичний критерій алергічного запалення ШКТ, індукованого харчовими білками.[171]

При проведенні ФЕГДС у 4,5 % хворих II групи виявлено поліп та ковзну килу стравоходу. У 31,8 % дітей з алергічним ураженням ШКТ діагностовано еритематозну гастропатію, еритематозну дуоденопатію (22,7 %) та ерозивні зміни СО ДПК (10,6 %) без статистичної різниці між показниками у групах.

Характерною ендоскопічною ознакою СО верхніх відділів ШКТ була наявність лімфо-фолікулярної гіперплазії СО ДПК, яку виявлено у 31,8 % обстежених.

Частота виявлення атрофічних змін СО ДПК була достовірно вищою у дітей

II групи, ніж I (16,2 % та 3,4 % відповідно, $p < 0,05$).

За даними фіброколоноскопії, набряк і гіперемію СО сигмоподібної та поперечно-ободової кишки відмічали в обох групах (16,7 % та 20,0 % відповідно). Проте, виражений судинний малюнок із контактною кровотечею зареєстровано тільки у дітей з IgE-незалежним механізмом розвитку гастроінтестинальних реакцій (40,0 %), як і наявність ерозивних змін (40,0 %) та виразок, вкритих фібрином (15,0 %), що вказує на більш інтенсивне ушкодження СО при клітинно-опосередкованому типі алергічних реакцій.

Пошкоджені поверхні (зокрема, низхідної частини товстої кишки і сигмоподібної кишки) чергувалися із незміненими ділянками (відновленими ділянками). У однієї дитини I групи виявлено білі включення на СО прямої кишки за типом «манної крупи». Частота реєстрації лімфо-фолікулярної гіперплазії СО товстої кишки - характерної ознаки алергічного ураження ШКТ, була вірогідно вищою у II групі, ніж в I (60,0 % та 20,0 % відповідно), ($p < 0,001$). У 5,0 % хворих II групи діагностовано поліп прямої та сигмоподібної кишок, атрофічні зміни СО товстої кишки (22,5 %).

Ендоскопічне дослідження супроводжувалось прицільною біопсією СО різних відділів ШКТ для проведення подальшого гістологічного, гістохімічного та імуногістохімічного дослідження. Морфологічний аналіз біоптатів СО ДПК та товстої кишки встановив наявність запального процесу виразного та помірного ступеня в усіх групах дослідження. Визначався відсоток дітей, які мали вогнищеву атрофію СО, ерозії, інтраепітеліальну лімфоцитарну інфільтрацію, лімфангіоектазії та кількість еозинофілів у запальному інфільтраті. Статистично значимих відмінностей між морфологічними змінами у СО ДПК (А) та товстої кишки (Б) в групах не встановлено (табл. 4.1).

Вогнищева атрофія СО відмічалась в усіх групах. Частка ерозивних змін СО була практично однаковою: в I групі - 10,3 % (А) та 50,0 % (Б), в II групі - 10,8 % (А) та 40,0 % (Б). У поверхневому епітелії та епітелії залоз виявлено інтраепітеліальну лімфоцитарну інфільтрацію без статистично значимої різниці між групами.

Гістологічне дослідження виявило абсцеси крипт тільки у хворих II групи (15,0 %). У власній пластинці СО відмічалась виразна запальна клітинна інфільтрація з вірогідно вищою кількістю еозинофілів у запальному інфільтраті в групах дітей з алергічним ураженням ШКТ, як у СО ДПК (підгрупа А) - (11,1±0,5) клітин та (11,5±0,4) клітин відповідно, так і в СО товстої кишки (підгрупа Б) - (12,5±0,6) клітин та (12,1±0,3) клітин відповідно, на відміну від III групи, де відсоток еозинофілів склав відповідно у підгрупі А - (4,6±0,2) клітин та (3,9±0,2) клітин у підгрупі Б, (p<0,001).[278]

Таблиця 4.1

Морфологічні особливості СО ДПК (А) та товстої (Б) кишки за частотою зустрічаємості у дітей досліджуваних груп, n, (%)

Групи дослідження		Вогнищева атрофія СО		Ерозії СО		Абсцеси крипт		Інтраепітеліальна лімфоцитарна інфільтрація		Лімфангіоектазії		Кількість еозинофілів у запальному інфільтраті M±m
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
I група (n=58)	A (n=29)	12	41,4	3	10,3	-	-	7	24,1	3	10,3	(11,1±0,5)
	Б (n=12)	7	58,3	6	50,0	-	-	4	33,3	2	16,7	(12,5±0,6)
II група (n=77)	A (n=37)	17	45,9	4	10,8	-	-	9	24,3	4	10,8	(11,5±0,4)
	Б (n=40)	16	40,0	14	40,0	6	15,0	18	48,6	5	12,5	(12,1±0,3)
III група (n=16)	A (n=8)	3	37,5	-	-	-	-	3	37,5	-	-	(4,6±0,2)*
	Б (n=8)	4	50,0	1	12,5	-	-	2	25,0	-	-	(3,9±0,2)*
Примітка. * - відмінності статистично вірогідні між групами (p<0,001).												

Морфологічними особливостями алергічного запалення СО ДПК у дітей з АЗ ШКТ були: значна еозинофільна інфільтрація зі збільшенням кількості міжепітеліальних еозинофілів та наявність лімфангіоектазій (10,3 %). Відмічено тенденцію до зниження кількості келихоподібних клітин, які продукують муцин, що свідчить про пригнічення місцевої неспецифічної резистентності СО.

Загальними гістологічними ознаками алергічного запалення товстої кишки

були: виразна еозинофільна інфільтрація власної пластинки СО (рис. 4.1), рідше - інтраепітеліальна еозинофілія (рис.4.2) та еозинофільні мікроабсцеси з наявністю нейтрофілів, що вказує на активність запалення.



Рис. 4.1 - Мікрофото. Біоптат СО товстої кишки дитини з ентероколітом, індукованим БКМ. Еозинофільна інфільтрація власної пластинки. Забарвлення гематоксилін-еозин. Збільш. 10x20.



Рис. 4.2 - Мікрофото. Біоптат СО товстої кишки дитини з проктоколітом, ІХБ. Інфільтрація епітелію залоз еозинофілами. Забарвлення гематоксилін-еозин. Збільш. 10x40.

Для вивчення функції продукції слизу епітелієм СО, провели гістохімічну PAS-реакцію Шифф-йодною кислотою для виявлення нейтральних муцинів. У частині матеріалів біопсій спостерігалось інтенсивне позитивне забарвлення, яке було виявлене по апікальній зоні поверхневого епітелію у вигляді тонкої смужки, у вакуолях келихоподібних клітин та епітелії дуоденальних залоз (рис.4.3).

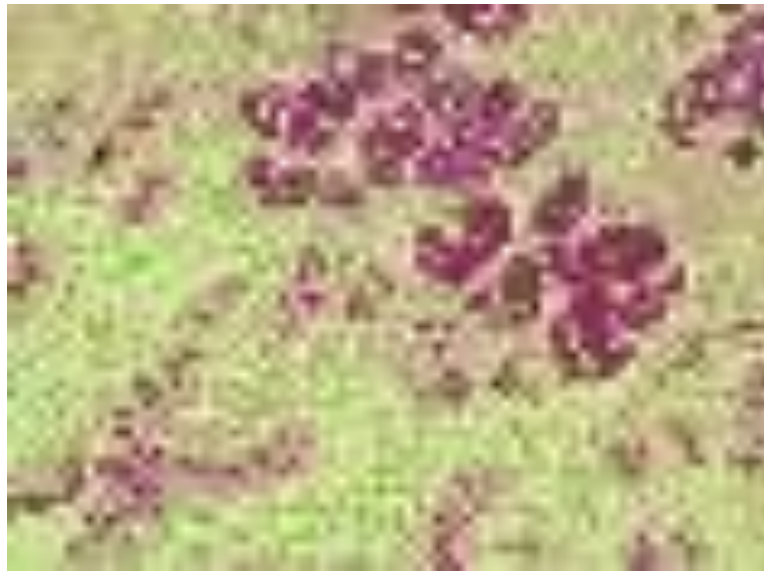


Рис. 4.3 - Мікрофото. Біоптат СО ДПК дитини з ентероколітом, ІХБ. Інтенсивне забарвлення цитоплазми келихоподібних клітин поверхневого епітелію, крипт та епітелію дуоденальних залоз. Гістохімічна PAS-реакція Шифф-йодною кислотою. Збільш.10x10.

Вогнищеве зниження PAS-реакції виявлено в обох групах дітей з АЗ ШКТ (65,5 % та 70,3 %), що свідчить про порушення функції утворення слизу епітелієм, і, відповідно, вказує на зниження бар'єрної функції СО кишечника (рис.4.4).

Відсоток вогнищєвого зниження PAS-реакції у групі порівняння (ІІІ група) був вірогідно нижчий і склав 37,5 % ($p < 0,05$).



Рис. 4.4 - Мікрофото. Біоптат СО ДПК дитини з ентероколітом, індукованим білками коров'ячого молока. Зниження забарвлення у цитоплазмі келихоподібних клітин. Забарвлено тільки контур вакуолі. Гістохімічна PAS-реакція Шифф-йодною кислотою. Збільш.10x20.

Таким чином, за результатами гістологічного дослідження матеріалів ендоскопічних біопсій при алергічному ураженні ШКТ у дітей раннього віку виявлено запальні зміни у слизових оболонках - інфільтрація власної пластинки СО ДПК запальними клітинами (лімфоцитами, поліморфно-ядерними лейкоцитами, плазматичними клітинами) із достовірним збільшенням кількості еозинофілів, які рекрутуються у власну пластинку СО після індукції харчовим алергеном, порушення утворення слизу, атрофію поверхневого епітелію та ворсин.

Отримані дані щодо участі еозинофілів у алергічному запаленні кишечника узгоджуються з виявленими на попередніх етапах дослідження високими концентраціями сироваткового еозинофільного катіонного білка (ЕКБ) у хворих з АЗ ШКТ, який вивільняється при дегрануляції еозинофілів та індукує вихід медіаторів запалення з тучних клітин.

Імуногістохімічним методом визначали локалізацію і рівень експресії CD68 (маркер фагоцитарної активності макрофагів) у матеріалах ендоскопічних біопсій

СО ДПК. У місці локалізації антигену відмічалась цитоплазматична реакція коричневого забарвлення. У власній пластинці СО ДПК CD68-позитивні клітини мали дифузне розташування (рис.4.5).

Значення середнього показника експресії CD 68-позитивних макрофагів у групах хворих з алергічним ураженням ШКТ було вірогідно вищим і склало ($20,8 \pm 0,8$ та $22,3 \pm 1,6$) % порівняно з показником, отриманим у групі порівняння – ($4,8 \pm 0,6$) %, $p < 0,05$ (табл. 4.2).



Рис. 4.5 - Мікрофото. Біоптат СО ДПК дитини з ентероколітом, індукованим харчовими білками. Експресія CD68-макрофагів у цитоплазмі клітин власної пластинки СО. Непрямий стрептавідин-пероксидазний метод виявлення експресії з моноклональними антитілами CD68-макрофагів (імуногістохімічне дослідження). Збільш.10x10.

За результатами імуногістохімічного дослідження, експресія IgA в СО ДПК (рис. 4.6) обох груп дітей з алергічним ураженням ШКТ була вірогідно вищою – ($29,7 \pm 1,2$ та $23,6 \pm 1,7$ відповідно) % у порівнянні з показником, отриманим у III групі – ($14,6 \pm 0,8$) %, ($p < 0,001$).

Таблиця 4.2

Характеристика показників експресії CD68-макрофагів, IgA, IgE у СО ДПК у досліджуваних групах за даними імуногістохімії, (M±m) %

Показник експресії клітин	I група (n=29)	II група (n=37)	III група (n=8)
CD68- макрофаги	(20,8±0,8)	(22,3±1,6)	(4,8±0,6)*
Клітини, що продукують IgA	(29,7±1,2)	(28,6±1,7)	(14,6±0,8)*
Клітини, що продукують IgE	(14,5±0,7)	(12,7±0,9)	(2,6±0,7)*
Примітка.* - Різниця вірогідна між I,II групами та III групою (p<0,05).			

Враховуючи здатність IgA сприяти нейтралізації антигенів у СО кишечника, збільшення їх кількості може відбуватись у відповідь на порушення цілісності епітеліального бар'єру при білок-індукованому алергічному запаленні.



Рис. 4.6 - Мікрофото. Біоптат СО ДПК дитини з ентероколітом, ІХБ. Експресія Ig A у цитоплазмі клітин власної пластинки СО ДПК. Непрямий стрептавідин-пероксидазний метод виявлення експресії з поліклональними антитілами IgA (імуногістохімічне дослідження). Збільш.10x10.

Імуногістохімічним дослідженням локальної експресії IgE у СО ДПК дітей з АЗ ШКТ виявлено дифузне розташування позитивно забарвлених клітин у власній пластинці СО (рис. 4.7).



Рис. 4.7 - Мікрофото. Біоптат СО ДПК дитини з ентеропатією, індукованою харчовими білками. Експресія IgE у цитоплазмі клітин власної пластинки СО ДПК. Непрямий стрептавідин-пероксидазний метод виявлення експресії з поліклональними антитілами IgE (імуногістохімічне дослідження). Збільш.10x20.

За даними морфометричного дослідження встановлено достовірне збільшення кількості клітин, які продукують IgE у СО ДПК хворих з АЗ ШКТ в обох групах дослідження ($14,5 \pm 0,7$ та $12,7 \pm 0,9$ відповідно) % на відміну від групи дітей із гастроінтестинальними розладами, обумовленими затяжним або хронічним перебігом неспецифічного невиразкового процесу в кишечнику, де відмічали лише поодинокі позитивно забарвлені клітини ($2,6 \pm 0,7$) %, ($p < 0,001$).[279]

Звертає на увагу факт локальної експресії IgE у СО ДПК дітей з IgE-незалежним механізмом реалізації алергії при відсутності специфічних сироваткових IgE-антитіл до харчових алергенів без статистично значимих відмінностей з показником хворих з IgE-залежними АЗ ШКТ, що вказує на

безпосередню участь IgE у патогенезі алергічних захворювань ШКТ з клітинно-опосередкованим механізмом розвитку та свідчить про змішаний механізм розвитку алергічних реакцій.

Роль IgE-залежних реакцій при ХА добре відома, однак, значення локальної експресії IgE у ШКТ при клітинно-опосередкованих алергічних реакціях на їжу, не встановлено. Імовірно, локальна присутність ІЛ-4-продукуючих клітин у СО кишечника може стимулювати експресію специфічного IgE, опосередковуючи імунну відповідь у пацієнтів з негативними результатами шкірних прик-тестів та сироваткових IgE.

Реакції гіперчутливості негайного та сповільненого типу також можуть бути опосередковані присутністю великої кількості тучних клітин, вкритих IgE.

Діагностика АЗ ШКТ у ранньому дитинстві ускладнена через відсутність специфічних клінічних гастроінтестинальних симптомів, необхідність проведення диференціальної діагностики з широким спектром захворювань та недостатню інформативність алергологічного обстеження (негативні результати специфічних IgE-антитіл у сироватці крові до харчових алергенів та шкірних прик-тестів), що часто потребує підтвердження діагнозу за допомогою морфологічного дослідження.

Морфологічних досліджень щодо вивчення особливостей алергічного ураження ШКТ у дітей раннього віку в Україні не проводилось, однак результати нашого дослідження виявили запальні зміни СО кишечника з характерною еозинофільною інфільтрацією та локальною експресією IgE у СО ДПК. Аналогічні дані щодо еозинофільної інфільтрації СО ДПК та експресії IgE були отримані у дорослих пацієнтів з IgE-незалежною харчовою алергією у дослідженні Xiao Ping Lin. [280]

Виявлене нами збільшення експресії CD68-макрофагів, IgA та IgE в СО ДПК у порівнянні з пацієнтами з гастроінтестинальними розладами, обумовленими затяжним або хронічним перебігом неспецифічного невиразкового процесу в кишечнику вказує на активацію як клітинного, так і місцевого гуморального імунітету у дітей з IgE-залежним та клітинно-опосередкованим механізмами

реалізації алергічних реакцій на їжу та може бути рекомендоване для використання у якості маркерів алергічного запалення кишечника.

Морфологічними ознаками алергічного запалення ШКТ у дітей раннього віку є: наявність запального процесу СО кишечника зі значною інфільтрацією еозинофілами, інтраепітеліальною лімфоцитарною інфільтрацією, наявністю лімфангіоектазій та порушення функції утворення слизу епітелієм (за результатами гістохімічної PAS-реакції Шифф-йодною кислотою).

Підвищення експресії CD68-макрофагів, IgA та IgE у СО ДПК дітей раннього віку, за даними імуногістохімії, вказує на активацію як клітинного, так і місцевого гуморального імунітету при алергічному запаленні кишечника.

За результатами імуногістохімічного дослідження з антитілом до CD68 у дітей із хворобою Крона (Селіванова Л.С., 2017) у власній пластинці СО клубової кишки виявлено вогнищеві CD68-позитивні скупчення зі щільним компактним розташуванням.[281]

Враховуючи виявлену експресію CD68-позитивних клітин у СО ДПК дітей із алергічним ураженням ШКТ, перспективним буде проведення порівняльного дослідження експресії CD 68-макрофагів у кишечнику дітей з АЗ ШКТ та хворобою Крона, що підвищить якість діагностики хвороби Крона у дітей раннього віку або буде використаний у якості маркеру можливої трансформації алергічного запалення ШКТ у хворобу Крона.

Матеріали даного розділу опубліковані в наукових працях [278,279].

РОЗДІЛ 5

СТАН ЖИРНО-КИСЛОТНОГО СПЕКТРУ КРОВІ ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ З АЛЕРГІЧНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ ШЛУНКОВО- КИШКОВОГО ТРАКТУ

В умовах алергічного запалення ШКТ деструкція ліпідної структури клітинних мембран кишечника супроводжується вивільненням поліненасичених жирних кислот (ПНЖК), зміна співвідношення яких визначає перебіг патологічного процесу за рахунок продукції про- або протизапальних цитокінів. Зокрема, омега-6 ПНЖК індукують утворення простагландинів та лейкотрієнів 4-ої серії, які стимулюють синтез, переважно, прозапальних цитокінів, у свою чергу, омега-3 ПНЖК за рахунок синтезу протизапальних лейкотрієнів 5 серії пригнічують розвиток запального процесу. [282,283]

Доведено важливу роль метаболізму жирних кислот (ЖК) у формуванні імунних реакцій при багатьох захворюваннях. [284,285] Ендогенний синтез ЖК безпосередньо впливає на метаболічне програмування Т-клітин, розвиток Т-хелперів, особливо Th-17 та Т-регуляторних клітин, їх проліферацію з наступною продукцією прозапальних цитокінів. Патофізіологічні зміни в організмі супроводжуються модифікацією метаболізму плазми, створюючи специфічну метаболомну сигнатуру для кожного захворювання, яка дозволить ідентифікувати конкретні біомаркери запалення.

Сучасні підходи із застосуванням метаболоміки складають основу стратегії ідентифікації нових біомаркерів захворювання, тому дослідження жирно-кислотного спектру крові з визначенням метаболомних індексів дозволить оптимізувати діагностику АЗ ШКТ у дітей раннього віку.

Вивчення стану жирно-кислотного спектру крові, як механізму впливу на процеси дисбалансу цитокінів, дозволить розширити уявлення щодо патогенезу різних типів алергічних реакцій з боку ШКТ у дітей раннього віку та дозволить визначитись із проведенням у них лікувально-дієтичних заходів.

Аналіз результатів жирно-кислотного спектру цільної крові обстежених дітей

встановив статистичні відмінності між концентраціями ліпідних показників у досліджуваних групах (табл. 5.1).

Таблиця 5.1

Концентрації жирних кислот цільної венозної крові у досліджуваних групах, %

Показник та одиниці вимірювання	I група (n =39)	II група (n =41)	Група порівняння (n=23)
НЖК, %	(35,1±1,9)*	(29,7±1,7)*	48,9±3,9
НеНЖК, %	52,5±1,7	52,9±1,7	53,8±2,7
МоноНеНЖК, %	(29,5±1,3)^	24,8±0,9	27,0±1,7
ПНЖК, %	23,0±1,9	(28,1±1,6)^	26,8±3,3
Омега-3 ПНЖК, %	3,1±0,9	2,3±0,2	2,2±0,5
Омега-6 ПНЖК, %	19,9±1,8	(25,8±1,5)^	(24,6±3,1)^
Капронова, С6:0, %	0,1±0,01	(0,7±0,03)*^	0,5±0,03
Тридеканова, С 13:0, %	0,2±0,09	(1,9±0,5)*^	0,3±0,1
Пентадеканова С 15:0, %	0,6±0,2	(0,3±0,05)*	0,8±0,2
Пальмітинова, С 16:0, %	21,9±1,5	(18,3±0,9)*^	22,1±1,9
Гептадеканова, С 17:0, %	0,39±0,15	(0,21±0,04)*	0,38±0,09
Стеаринова, С 18:0, %	(4,93±0,41)*	5,71±0,24	6,51±0,55
Бегенова, С 22:0, %	(0,5±0,2)*	0,5±0,1	0,1±0,04
Пальмітолейнова, С 16:1, %	(3,4±0,3)*	(2,52±0,13)^	2,3±0,4
Олеїнова, С 18:1, %	20,62±1,33	19,39±0,75	21,95±1,6
Міристолейнова, С 14:1, %	3,53±0,84	1,38±0,38	1,08±0,49
Ейкозанова, С 20:1, %	0,33±0,07	0,19±0,02	0,78±0,35
Пентадеценава, С 15:1, %	(0,5±0,1)*	0,3±0,1	0,2±0,1
Лінолева, С 18:2, %	15,2±1,6	18,6±1,2	18,5±2,4
Арахідонова, С 20:4, %	3,2±0,4	(4,6±0,4)^	4,2±0,8
Ейкозадієнова, С 20:2, %	0,4±0,1	0,7±0,3	0,7±0,5
α-Ліноленова, С 18:3, %	1,2±0,6	0,5±0,08	0,4±0,15
Ейкозапентаєнова, С 20:5, %	0,3±0,08	0,4±0,2	0,3±0,1
Докозагексасєнова, С22:6, %	0,6±0,2	0,8±0,1	0,6±0,2

Примітка.* - Різниця вірогідна відносно показників групи порівняння (p<0,05);

^ - Різниця вірогідна в групах I та II (p<0,05).

Привертає увагу достовірне зменшення відсоткової частки насичених жирних кислот (НЖК) цільної крові дітей I ($35,1 \pm 1,9$) % та II ($29,7 \pm 1,7$) % груп дослідження у порівнянні з контрольною групою ($48,9 \pm 3,9$) %, ($p < 0,01$), що відображає перевищення надходження з їжею ненасичених жирів у порівнянні з насиченими (рис. 5.1).

Статистичне зменшення середнього показника НЖК у пацієнтів з IgE-залежними АЗ ШКТ (I група) відмічалось за рахунок зниження концентрацій капронової, тридеканової та стеаринової ЖК, а у дітей II групи – низької частки лауринової, пентадеканової, гептадеканової та пальмітинової ЖК у порівнянні з контрольною групою. Аналогічні результати були отримані Adel-Patient К. при дослідженні ліпідного спектру крові дітей з ентероколітом, індукованим білками коров'ячого молока, у порівнянні з IgE-залежними гастроінтестинальними симптомами: зменшення частки НЖК, пальмітинової, пальмітолеїнової ЖК. [286]

Капронова кислота (C6:0) – ЖК з коротким ланцюгом, яка синтезується у кишечнику облігатними анаеробними бактеріями *Bacteroides* spp., *Megasphaera* spp. (сімейство *Veillonellaceae*, тип *Firmicutes*), представниками IV кластеру *Clostridia* та здійснює протимікробну дію за рахунок модуляції експресії антимікробних пептидів. [287] Виявлене у дослідженні достовірне зниження концентрації капронової кислоти у дітей I групи порівняно з II ($0,1 \pm 0,01$ проти $0,7 \pm 0,03$) % та групою порівняння ($0,5 \pm 0,03$) %, ($p < 0,01$) може бути результатом зменшення її мікробної продукції при дисбіотичних змінах та опосередковано свідчити про її протизапальну дію.

Лауринова (C12:1) та міристинова ЖК (C14:0) містяться в грудному молоці та здатні індукувати імунну відповідь при проникненні патогенних грам-негативних мікроорганізмів, зокрема *Staphylococcus aureus*, та грибків у кишечник.

Виявлені статистично низькі концентрації лауринової ЖК у дітей II групи порівняно з групою порівняння ($0,37 \pm 0,1$ та $0,8 \pm 0,2$) %, ($p < 0,05$), імовірно, пов'язані з особливостями харчування дітей раннього віку.

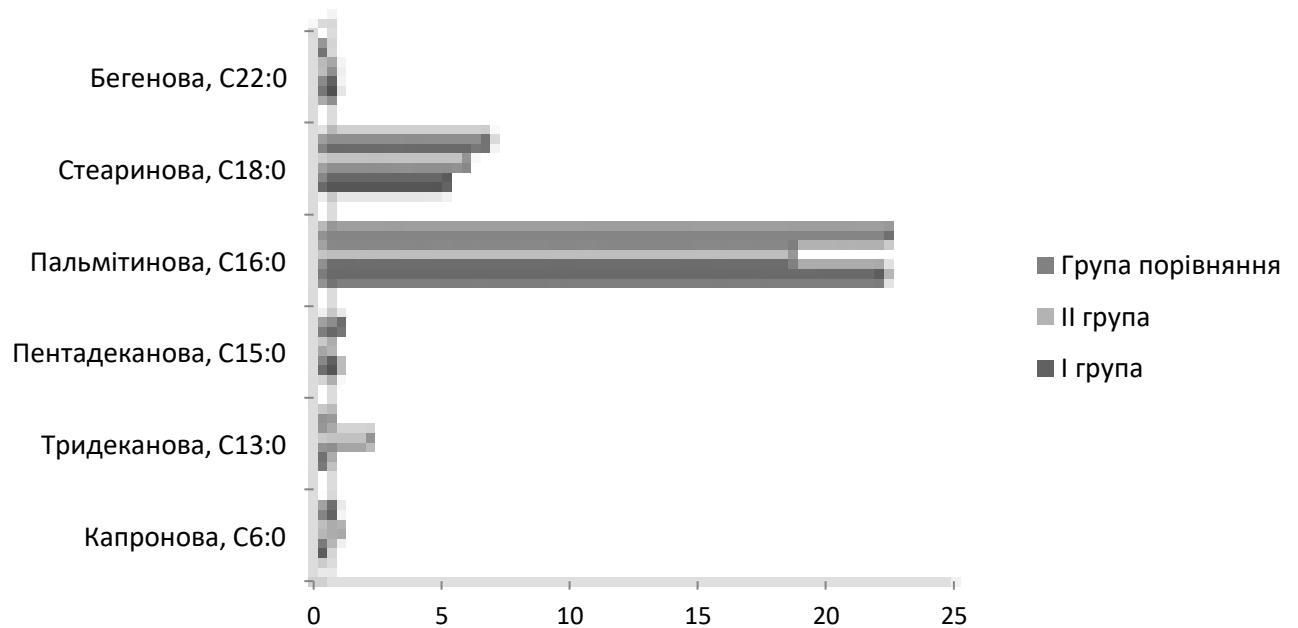


Рис. 5.1 - Показники середніх концентрацій насичених жирних кислот цільної крові обстежених дітей, %

ЖК надходять в організм з їжею, синтезуються мікроорганізмами товстого кишечника та утворюються ендогенним шляхом з інших жирних кислот. Біотрансформація ЖК відбувається за участю двох основних типів ферментів – елонгаз (подовжують вуглецевий ланцюг) та десатураз (формують подвійні зв'язки певних ділянок вуглецевого ланцюга молекул ЖК).

Пальмітинова (C16:0) та стеаринова (C18:0) ЖК входять до складу більшості рослинних масел та тваринних жирів і є основним субстратом для забезпечення клітин енергією (синтез АТФ). Пальмітинова кислота надходить з їжею або синтезується в організмі шляхом ліпогенезу, а стеаринова ЖК утворюється з пальмітинової ЖК за участю елонгаз жирних кислот.

В умовах гіпоксії, яка супроводжує запалення, метаболізм ЖК суттєво змінюється, а саме відмічається індукція елонгації пальмітинової кислоти до стеаринової, що призводить до значного підвищення індексу активності елонгази – співвідношення концентрацій стеаринової ЖК та пальмітинової ЖК.[288,289]

У II групі відмічено достовірне зниження середньої концентрації пальмітинової кислоти ($18,3 \pm 0,9$ %), а в I групі стеаринової кислоти ($4,9 \pm 0,4$ %),

ніж у групі порівняння ($22,1 \pm 1,6$ та $4,9 \pm 1,6$) % відповідно, $p=0,04$). Індекс активності елонгази у хворих II групи мав тенденцію до підвищення порівняно з I групою без статистичної різниці між показниками ($0,31$ та $0,22$, $p=0,07$).

Для оцінки біосинтезу ЖК (ліпогенез *de novo*) провели розрахунок ліпогенного індексу (співвідношення концентрацій пальмітинової та ліноленової ЖК C16:0/C18:2), показник якого у дітей з IgE-залежним типом імунних реакцій на харчові білки був достовірно вищий, ніж у II групі ($1,4$ та $0,9$, $p=0,02$) без статистичної різниці з групою порівняння ($1,2$).

Підвищення ліпогенезу може бути обумовлено різноманітними причинами, насамперед, хронічною гіпоксією в результаті хронічного запалення, порушенням складу мікробіоти кишечника, зменшенням частки ПНЖК у харчуванні, підвищеною експресією пальмітат-синтази ЖК (ключового ферменту ліпогенезу, відповідального за синтез пальмітинової кислоти) у CO товстої кишки. [290]

На фоні зниження концентрації НЖК у дітей з алергічним ураженням ШКТ, середній сумарний показник ненасичених жирних кислот (HeНЖК) дітей I групи ($52,5 \pm 1,7$) % та II групи ($52,9 \pm 1,7$) % статистично не відрізнявся від групи порівняння ($53,8 \pm 2,7$) %, $p > 0,05$. Натомість, показник співвідношення HeНЖК/НЖК в II групі ($1,78$) виявився вищим, ніж у I ($1,49$) та групі порівняння ($1,1$), а показник співвідношення НЖК/ПНЖК у II групі виявився вірогідно нижчим – $1,06$, ніж у I ($1,52$) та групі порівняння – $1,83$ (при нормальному показнику - $2,9$), що вказує на найбільший перерозподіл цих фракцій ЖК у дітей раннього віку з клітинно-опосередкованим механізмом розвитку алергічного ураження ШКТ.

Виявлені метаболічні порушення співвідношення ЖК у бік збільшенням частки HeНЖК можуть свідчити про використання НЖК у якості субстрату для забезпечення енергетичних потреб організму в умовах патологічного процесу. Збільшення частки HeНЖК підвищує ризик активації процесів перекисного окислення ліпідів та ліполізу з наступним утворенням вільних ЖК, які викликають ліпотоксичний ефект.

У I групі на фоні вірогідного підвищення середньої концентрації

мононенасичених ЖК ($29,5 \pm 1,3$) % порівняно з II групою ($24,8 \pm 0,9$) %, $p=0,02$ за рахунок пальмітолеїнової (C16:1), міристолеїнової (C14:1) та пентадецевої (C15:1) ЖК, виявлено тенденцію до зниження концентрацій омега-9 ПНЖК (ейкозанової, нервонової ($p < 0,01$), ейкозатрієнової, олеїнової) (рис. 5.2).

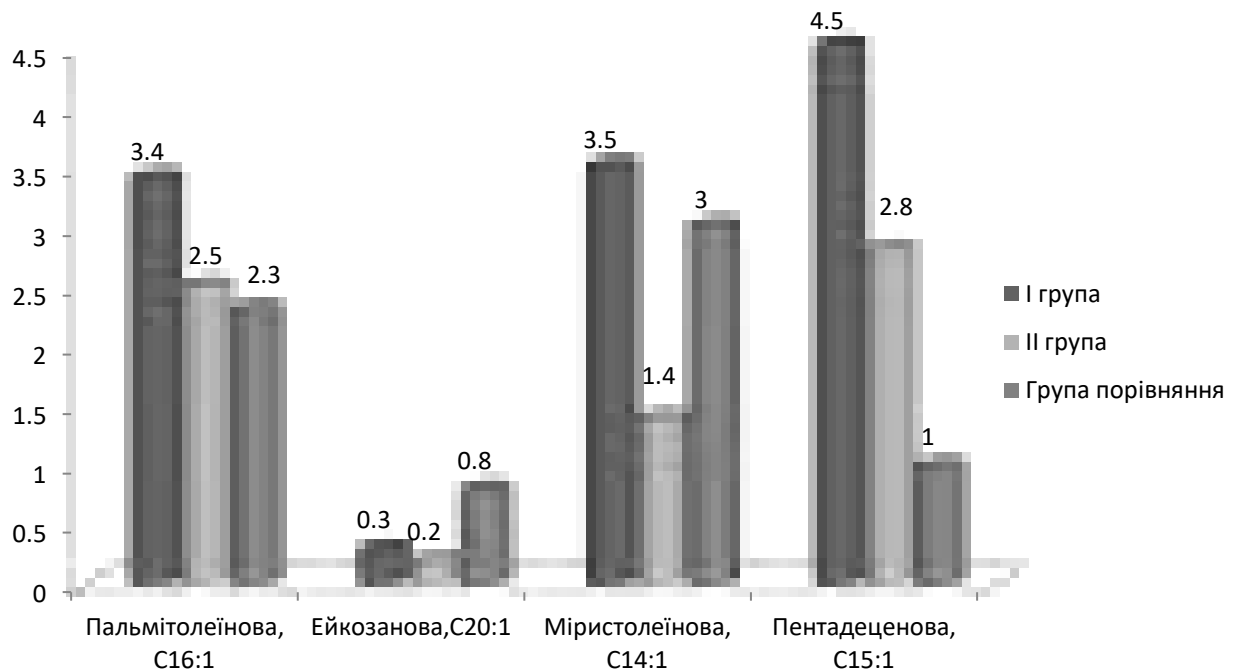


Рис. 5.2 - Показники середніх концентрацій мононенасичених жирних кислот цільної крові обстежених дітей, %

Насичені і ненасичені ЖК необхідні мембранам клітин для нормального їх функціонування та використовуються не тільки для підтримки їх структури, але і як попередники синтезу біологічно активних сполук.

Фізіологічна дія цих кислот в організмі значною мірою є протилежною. НЖК беруть участь у побудові клітинних та субклітинних мембран, зменшують їх плинність та підвищують в'язкість, що супроводжується помірною схильністю до перекисного окислення та підвищенням згортання крові. НеНЖК знижують в'язкість і підвищують плинність мембран, знижують згортання та вміст холестерину в крові.

Виявлені зміни насиченості ЖК, які відбуваються при активації процесів ліпідної пероксидації, супроводжуються накопиченням ПНЖК. В умовах запального процесу в ШКТ деструкція фосфоліпідів клітинних мембран

ентероцитів супроводжується вивільненням ПНЖК, які визначаються в крові. Підтвердженням розвитку цього процесу є значне підвищення концентрації ПНЖК у дітей II групи, ніж у групі порівняння ($28,1 \pm 1,5$ та $26,8 \pm 3,3$) %, $p=0,038$ переважно за рахунок омега-6 фракції – лінолевої (C18:2), гамма-ліноленової (C18:3 п 3) та її основного представника – арахідонової кислоти (C20:4).

Найбільше фізіологічне значення серед омега-6 ПНЖК належить арахідоновій кислоті (АК), оскільки вона є джерелом синтезу ейкозаноїдів (простагландинів, тромбоксанів, лейкотрієнів) та складає основу фосфоліпідів клітинних мембран.

АК надходить до організму з їжею (м'ясо, яйця, молочні продукти) та синтезується в організмі з лінолевої кислоти. Середній показник концентрації АК у II групі був достовірно вищий, ніж у I групі ($4,6 \pm 0,4$ та $3,2 \pm 0,4$) %, $p=0,017$ та статистично не відрізнявся від показника групи порівняння ($4,2 \pm 0,8$) %.

Поряд зі збільшенням відсоткової частки АК у II групі відмічалась тенденція до підвищення концентрації попередника омега-6 ПНЖК - незамінної лінолевої кислоти (C18:2) порівняно з I групою ($18,6 \pm 1,2$ та $15,2 \pm 1,6$) %, $p>0,05$ та групою порівняння. Високі концентрації лінолевої та АК мають вищу конкурентоспроможність у використанні цикло- та ліпооксигеназних шляхів метаболізму АК з наступною продукцією прозапальних цитокінів.

При метаболізмі лінолевої кислоти утворюється також кон'югована лінолева кислота з протизапальними властивостями, синтез якої молочнокислими бактеріями напряду залежить від мікробного складу товстої кишки. [291]

Зважаючи на те, що рівень зазначених кислот залежить як від наявності у раціоні харчування рослинних олій і тваринних жирів, так і синтезу АК з лінолевої кислоти, був розрахований індекс активності $\Delta 6$ -десатурази-елонгази- $\Delta 5$ -десатурази - співвідношення концентрацій арахідонової та лінолевої ЖК (C20:4/C18:2).

В II групі відмічено підвищення індексу активності $\Delta 6$ -десатурази-елонгази- $\Delta 5$ -десатурази, ніж у I та групі порівняння (0,25, 0,21 та 0,22), що свідчить на користь синтезу АК. Підвищення індексу активності десатураз вказує на

підвищення біодоступності арахідонової кислоти та її прозапальних метаболітів (ейкозаноїдів). [292]

У процесі елонгації лінолевої кислоти утворюється ейкозадієнова ЖК (C20:2) з протизапальними властивостями, концентрація якої в крові відображає рівень інших омега-6ПНЖК та залежить від частки лінолевої кислоти та інтенсивності ендogenous синтезу АК. Переважання конверсії лінолевої кислоти в ейкозадієнову (замість арахідонової) сприяє зменшенню прозапального ефекту омега-6ПНЖК.

Для оцінки спрямованості біотрансформації лінолевої кислоти провели розрахунок індексу співвідношення концентрації АК до концентрації ейкозадієнової кислоти (C20:4/C20:2), достовірне підвищення якого відмічено у дітей з IgE-залежними алергічними реакціями на харчові білки, ніж у групі порівняння (8 та 6, $p=0,03$) без статистичної різниці з показником II групи (6,6). Даний індекс відображає баланс між прозапальними та протизапальними компонентами пулу омега-6 ПНЖК, які синтезуються із лінолевої кислоти та може бути запропонований у якості біомаркеру хронічного алергічного запалення.

У I групі відмічено тенденцію до зменшення частки омега-3ПНЖК, ніж у II групі ($3,1\pm 0,9$ та $2,3\pm 0,2$) % та групі порівняння ($2,2\pm 0,5$) % при відносному збільшенні середньої концентрації α -ліноленової кислоти ліпідного спектру крові.

В II групі на фоні зменшення концентрації α -ліноленової кислоти порівняно з I групою ($0,5\pm 0,1$ та $1,2\pm 0,6$) % відмічено тенденцію до підвищення відсоткової частки її похідних (ейкозапентаєнової та докозагексаєнової ЖК), які конкурують з омега-6 ЖК (арахідоновою кислотою) за цикло- та ліпооксигеназу з наступним синтезом омега-3-тромбоксанів та лейкотрієнів 5 серії з антикоагуляційними, протизапальними та спазмолітичними властивостями, що може мати клінічне значення.

Переважання у ліпідному комплексі мембран того чи іншого класу ПНЖК визначає перебіг патологічного процесу. Збільшення омега-6 ПНЖК в організмі в умовах розвитку патологічного процесу сприяє переважному синтезу ейкозаноїдів

та лейкотрієнів 4 серії, які стимулюють синтез прозапальних цитокінів, омега-3 ПНЖК забезпечують синтез протизапальних лейкотрієнів, пригнічуючи розвиток запального процесу, та ініціюють продукцію макрофагами оксиду азоту.

Аналіз результатів хроматографічного дослідження ліпідного спектру цільної крові визначив низький рівень вмісту омега-3 ПНЖК та високі концентрації омега-6 ПНЖК в усіх досліджуваних групах. [293] Показник співвідношення омега-3 ПНЖК/ омега-6 ПНЖК в I групі виявився найнижчим 1:7, в II групі - 1:13, у групі порівняння склав 1:12 (рис. 5.3), що не відповідає нормі, яка за даними різних дослідників складає 1:4-9 або 1:5-10. [294]

Таким чином, виявлений дисбаланс ЖК цільної крові дітей раннього за рахунок збільшення частки омега-6 ПНЖК свідчить про прозапальну спрямованість обміну ліпідів.

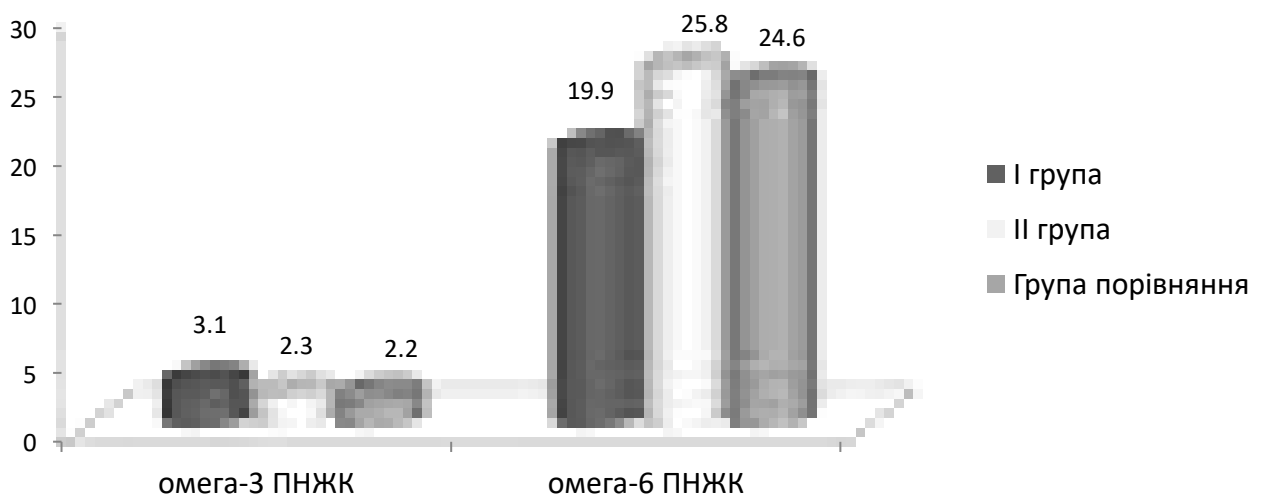


Рис. 5.3 – Середні показники концентрацій омега-3 ПНЖК та омега-6 ПНЖК цільної крові обстежених дітей, %

Оцінка стану жирно-кислотного спектру цільної крові дітей раннього віку з алергічним ураженням ШКТ встановила неоднорідні зміни його складу в залежності від типу імунних реакцій (IgE-залежний чи клітинно-опосередкований).

В обох групах дітей з АЗ ШКТ виявлено статистичне зменшення частки насичених ЖК, ніж у групі порівняння за рахунок низьких концентрацій капронової, тридеканової, стеаринової та бегенової ЖК при IgE-залежних алергічних реакціях з боку кишечника та низьких рівнів пентадеканової, гептадеканової, пальмітинової, трикозанової ЖК при клітинно-опосередкованих імунних реакціях на харчові білки.

В II групі достовірно підвищення ПНЖК за рахунок омега-6 ПНЖК (арахідонової кислоти) призвело до порушення співвідношення омега-3/омега-6 ПНЖК (1:13). В I групі встановлено достовірно підвищення ліпогенного індексу, що свідчить про високу інтенсивність ліпогенезу та індексу співвідношення концентрацій арахідонової та ейкозадієнової ЖК, у результаті чого виникає дисбаланс між прозапальними та протизапальними цитокінами пулу омега-6 ПНЖК на фоні хронічного алергічного запалення в кишечнику.

Статистичне збільшення індекса активності елонгаз при клітинно-опосередкованих реакціях свідчить про інтенсивність перетворення пальмітинової ЖК у стеаринову ЖК, а високий індекс активності десатураз вказує на збільшення біодоступності арахідонової кислоти та її метаболітів (ейкозаноїдів).

Підвищення метаболомного індексу співвідношення концентрації АК до концентрації ейкозадієнової кислоти (C20:4/C20:2) у дітей з IgE-залежними АЗ ШКТ відображає дисбаланс між прозапальними та протизапальними компонентами пулу омега-6 ПНЖК у бік прозапальних при алергічному запаленні кишечника.

Результати проведеного дослідження вказують на зміни ліпідного спектру крові дітей раннього віку при алергічному запаленні кишечника, однак концентрації як окремих жирних кислот, так і їх частки у загальному пулі ЖК, не можуть слугувати ефективними діагностичними або прогностичними маркерами при конкретних нозологічних формах захворювання через неспецифічність процесів, які обумовлюють дані зміни.

Окрім того, основна частка вищих ЖК надходить до організму з їжею, тому рівень незамінних ЖК залежить від характеру харчування, інтенсивності

синдрому мальабсорбції, мікробного метаболізму кишечника, кон'югації лінолевої та ліноленової ЖК, насичення ПНЖК та низки інших факторів. [295]

Саме тому, на наш погляд, для більшого розуміння метаболічних порушень при алергічному запаленні ШКТ необхідно проводити оцінку спрямованості метаболічних процесів, які складають основу ліпідного обміну, з використанням метаболомних індексів, які відображають процеси біотрансформації ЖК у печінці та жировій тканині – біосинтезу ЖК (ліпогенез *de novo*) та взаємоперетворення ЖК. [284]

Таким чином, за результатами метаболомного аналізу ліпідного спектру цільної крові дітей раннього віку з АЗ ШКТ встановлено потенційні біомаркери запалення в залежності від типу імунних реакцій:

1. Для IgE-залежного типу алергічних реакцій з боку ШКТ характерні висока інтенсивність процесів ліпогенезу та виражений дисбаланс між прозапальними та протизапальними компонентами пулу омега-6 ПНЖК у бік прозапальних.

2. Для клітинно-опосередкованих алергічних реакцій на харчові білки характерно підвищення індексу активності десатураз, що вказує на підвищення біодоступності арахідонової кислоти та її прозапальних метаболітів (ейкозаноїдів) на фоні підвищення відсоткової частки похідних α -ліноленової кислоти (ейкозапентаєнової та докозагексаєнової ЖК), які конкурують з омега-6 ПНЖК (арахідоновою кислотою) за цикло- та ліпооксигеназу з наступним синтезом омега-3-тромбоксанів та лейкотрієнів із антикоагуляційними, протизапальними та спазмолітичними властивостями, що має клінічне значення.

Виявлений дисбаланс омега-3ПНЖК/омега-6 ПНЖК у бік збільшення частки омега-6 ПНЖК у дітей раннього віку з АЗ ШКТ викликає зміну фізико-хімічних властивостей клітинних мембран та ініціює продукцію прозапальних цитокінів, що негативно позначається на функціях гастроінтестинальної системи і сприяє персистенції алергічного запалення.

Встановити фізіологічну рівновагу виявленого дисбалансу можливо за рахунок збільшення споживання омега-3ПНЖК.

Механізм протизапальної дії омега-3ПНЖК полягає, насамперед, у їх

конкурентному впливі на метаболізм АК на циклооксигеназно-ліпооксигеназному рівні з можливою модифікацією спектра продукції простагландинів та лейкотрієнів.

За допомогою сучасного харчового раціону досить складно отримати необхідну кількість омега-3 ПНЖК. Ситуація ускладнюється широким використанням у харчовому виробництві кулінарних жирів, маргаринів, рослинних олій, транс-жирів, які містять багато омега-6 ЖК, що на фоні зниженого вживання омега-3 ПНЖК поглиблює дисбаланс між квотою омега-6 та омега-3 ПНЖК у бік збільшення надходження в організм омега-6 ПНЖК. Враховуючи необхідність застосування елімінаційних дієт з виключенням основних джерел омега-3 ПНЖК у дітей раннього віку з АЗ ШКТ, вирівняти вказаний дисбаланс дозволить додатковий прийом препаратів омега-3 ПНЖК.

Матеріали даного розділу опубліковані в наукових працях [293].

РОЗДІЛ 6

ЛЕЙКОТРИЄНОВІ МЕХАНІЗМИ ПАТОГЕНЕЗУ АЛЕРГІЧНОГО ЗАПАЛЕННЯ КИШЕЧНИКА У ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ

За результатами метаболомного аналізу жирно-кислотного спектру цільної крові дітей раннього віку з АЗ ШКТ встановлено дисбаланс співвідношення омега-3 ПНЖК/омега-6 ПНЖК у бік збільшення частки омега-6 ПНЖК, що вказує на прозапальну спрямованість обміну ліпідів з утворенням простагландинів та лейкотриєнів 4 серії.

Клінічні прояви алергічного запалення ШКТ є результатом взаємодії первинних та вторинних медіаторів із переважанням окремих груп речовин в залежності від типу алергічних реакцій. У патогенезі пізньої фази алергічних реакцій провідна роль належить еозинофілам. Еозинофільні білки, які вивільняються з гранул еозинофілів, викликають альтерацію епітелію ШКТ з наступним вивільненням медіаторів запалення.

Відомо, що основними медіаторами пізньої фази алергічних реакцій є цистеїнілові лейкотриєни (цис-ЛТ), яким належить провідна роль у патогенезі багатьох алергічних та запальних захворювань. [119,120]

Цис-ЛТ – органічні сполуки, група високоактивних речовин, які утворюються в організмі з арахідонової кислоти (АК) за участю ферменту фосфоліпази А₂, активація якого відбувається внаслідок зростання внутрішньоклітинної концентрації іонів кальцію через збільшення проникності цитоплазматичної мембрани фосфоліпідів.

Наступна трансформація вільної АК за циклооксигеназним шляхом призводить до утворення простагландинів і тромбоксана А₂, а за участю ліпооксигенази – до вивільнення ЛТ. Вільна АК спочатку перетворюється у нестабільний ЛТА₄, потім – у ЛТВ₄ або ЛТС₄. Далі ЛТС₄ трансформується у LTD₄ та LTE₄. Через наявність амінокислоти цистеїну ЛТС₄, D₄ і E₄ називають цистеїніловими (цис-ЛТ). ЛТС₄, LTD₄ та LTE₄ раніше називали «субстанція анафілаксії, що повільно реагує» (англ. slow reacting substance), оскільки їх

вивільнення призводить до повільно наростаючого, але тривалого скорочення гладких м'язів бронхів і шлунково-кишкового тракту.

Доведено важливе значення ліпідних медіаторів – цис-ЛТ у патогенезі бронхіальної астми (БА). Вони чинять у тисячу разів сильнішу констрикторну дію на гладкі м'язи дихальних шляхів порівняно з гістаміном та спричиняють ефекти, характерні для БА: збільшення проникності мікросудин, формування набряку, залучення еозинофілів у дихальні шляхи й інфільтрації бронхів із пошкодженням ендотелію, значну бронхообструкцію, зумовлену спазматичним ефектом на гладкі м'язи дихальних шляхів. [121-123]

Розглядаючи харчову алергію, зокрема гастроінтестинальні її прояви, як старт сенсibiliзації та першу сходинку розвитку «алергічного маршу» та враховуючи спільні патогенетичні механізми реалізації алергії, важливим напрямом є вивчення біологічних ефектів цис-ЛТ у дітей раннього віку з алергічним ураженням ШКТ. На сьогодні не знайдено в доступній науковій літературі досліджень щодо вивчення участі ліпідних медіаторів (цистеїнілових лейкотрієнів) у патогенезі алергічного запалення ШКТ дітей раннього віку.

Для оцінки параметрів запального процесу, ми визначили концентрації цистеїнілових лейкотрієнів 4 серії (ЛТС4, LTD4, LTE4), які утворюються з ЛТА4 у результаті метаболізму арахідонової кислоти за ліпооксигеназним шляхом, у різних біологічних середовищах (сироватка крові, сеча, слина) дітей раннього віку з алергічним ураженням ШКТ.

Враховуючи доведене патогенетичне значення цис-ЛТ у дітей з БА, для об'єктивного аналізу результатів та порівняння показників, визначили концентрації цис-ЛТ у різних біологічних рідинах у 18 дітей аналогічного віку із загостренням БА (11 пацієнтів з atopічною БА, що персистує, та 7 дітей з вірус-індукованим фенотипом БА).

Аналіз результатів встановив вірогідне збільшення середнього показника концентрацій цис-ЛТ (C4, D4, E4) у крові, сечі, слині в обох групах дітей з алергічними захворюваннями ШКТ та дітей з БА (рис. 6.1.), обстежених у період маніфестації захворювання, ніж у групі порівняння ($p < 0,01$).

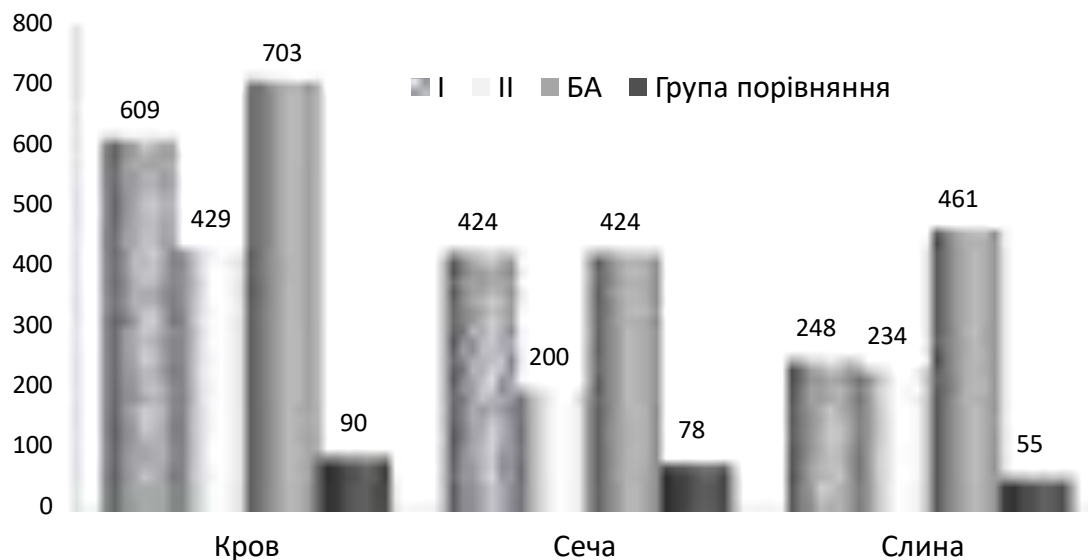


Рис. 6.1 - Розподіл концентрацій цис-ЛТ (сироватка крові, сеча, слина) у досліджуваних групах, $M \pm m$

Найвищі концентрації цис-ЛТ виявлено у дітей з БА, що узгоджується з результатами багатьох досліджень щодо провідного значення лейкотрієнів 4 серії у патогенезі розвитку даного захворювання. [118,121]

Літературні джерела підкреслюють високу ефективність лікування антилейкотрієновими препаратами вірус-індукованого (IgE-незалежного) фенотипу БА, що підтверджує важливу роль цис-ЛТ не тільки при IgE-залежному типі алергічних реакцій. [122,123]

Середній показник концентрації цис-ЛТ сироватки крові у дітей з бронхіальною астмою був вірогідно вищий, ніж у хворих з клітинно-опосередкованими реакціями на харчові білки (II група) ($703,9 \pm 68,7$ проти $429,2 \pm 71,9$) пг/мл, ($p=0,03$) та групі порівняння ($703,9 \pm 68,7$ проти $90,6 \pm 16,8$) пг/мл ($p < 0,001$), і статистично не відрізнявся від показника I групи ($703,9 \pm 68,7$ проти $609,5 \pm 76,5$) пг/мл, ($p=0,36$).

Показники середніх концентрацій цис-ЛТ (ЛТС4, ЛТD4, ЛТЕ4) у біологічних рідинах (кров, сеча, слина) обстежених дітей наведено у табл. 6.1.

Таблиця 6.1

Концентрації цистеїнілових лейкотрієнів (ЛТС4, ЛТD4, ЛТЕ4) у біологічних рідинах (кров, сеча, слина) обстежених дітей, пг/мл (M ± m)

Біологічні рідини, одиниці вимірювання	Значення показника в групах дітей (всього n=91)			
	I група (n=31)	II група (n=27)	БА (n=16)	Група порівняння (n=15)
Кров, пг/мл	(609,5 ± 76,5)*	(429,2 ± 71,9)*^	(703,9 ± 68,7)*^	(90,6 ± 16,8)
Сеча, пг/мл	(424,0 ± 96,5)*#	(200,2 ± 41,6)*#	(424,0 ± 115,6)*	(78,2 ± 24,7)
Слина, пг/мл	(248,12 ± 44,8)*	(234,1 ± 25,3)*^	(461,3 ± 107,0)*^	(55,5 ± 26,2)
Примітка. * - різниця вірогідна відносно показників групи порівняння (p<0,001); # - різниця вірогідна в групі дітей з БА та II групою (p<0,05); ^ різниця вірогідна в групах I та II (p < 0,05);				

Звертає на увагу тенденція до зменшення концентрації цис-ЛТ у сироватці крові дітей II групи у порівнянні з I групою (609,5±76,5 проти 429,2±71,9) пг/мл, (p=0,09), хоча концентрація арахідонової кислоти у них, за даними оцінки ліпідного спектру крові, вірогідно вища, ніж у I групі (4,6±0,4 проти 3,2±0,4) %.

Виявлені зміни, можливо, пов'язані з використанням арахідонової кислоти у якості субстрату для синтезу простагландинів і тромбоксанів за циклооксигеназним шляхом у дітей із гіперчутливістю сповільненого типу.

Важливу роль при IgE-залежних реакціях відіграють еозинофіли та тучні клітини, які є джерелом синтезу цис-ЛТ. Встановлено наявність прямого зв'язку середньої сили між концентраціями еозинофільного катіонного білка (ЕКБ) та цис-ЛТ у сироватці крові дітей I групи (r=+0,565), що засвідчує безпосередню участь еозинофілів у запальному процесі в ШКТ.

В I групи показник середньої концентрацій цис-ЛТ у сироватці крові (609,5±76,5) пг/мл був вірогідно вищим, ніж у слині (248,12±44,8) пг/мл (p<0,01).[296]

Діти з клітинно-опосередкованим (IgE-незалежним) механізмом розвитку алергічного ураження ШКТ мали вірогідно вищі концентрації цис-ЛТ у сироватці

крові ($429,2 \pm 71,9$) пг/мл, ніж у сечі ($200,2 \pm 41,6$) пг/мл ($p < 0,01$) та слині ($234,1 \pm 25,3$) пг/мл, ($p < 0,01$).

Концентрації цис-ЛТ у сироватці крові пацієнтів з БА пг/мл статистично не відрізнялися від показників цис-ЛТ у сечі ($703,9 \pm 68,7$ проти $461,3 \pm 107,0$) пг/мл ($p < 0,04$).

В групі порівняння не виявлено статистично значимих відмінностей між показниками цис-ЛТ у різних біологічних середовищах.

Порівняльна характеристика концентрацій цис-ЛТ у сечі хворих I групи ($424,0 \pm 96,5$) пг/мл та дітей з БА ($424,0 \pm 115,6$) пг/мл не виявила статистичних відмінностей ($p = 0,36$), однак, показник цис-ЛТ у II групі ($424,0 \pm 96,5$) пг/мл виявився вірогідно нижчим, ніж у I групі, ($p = 0,36$).

Натомість, середній показник концентрації цис-ЛТ у слині був вірогідно вищий у дітей з БА ($461,3 \pm 107,0$) пг/мл у порівнянні з пацієнтами II групи ($234,1 \pm 25,3$) пг/мл ($p = 0,04$), та вірогідно не відрізнявся при порівнянні показника I групи та II групи ($p = 0,78$), I групи та БА ($p = 0,07$).

В I групі середній показник концентрації цис-ЛТ у крові ($609,5 \pm 76,5$) пг/мл були вищими, ніж у слині ($239,7 \pm 19,3$ пг/мл) та сечі ($338,5 \pm 14,5$ пг/мл), а показники цис-ЛТ у сечі достовірно вищі, ніж у слині.

Для визначення зв'язку між показниками цис-ЛТ у крові, сечі та слині обстежених дітей, виконали ранговий кореляційний аналіз Тау Кендалла, за результатами якого не виявлено значущого рангового кореляційного зв'язку між концентраціями цис-ЛТ крові та сечі – $\tau = 0,14$ ($p > 0,05$), крові та слини – $\tau = 0,07$ ($p > 0,05$), сечі та слини – $\tau = -0,52$ ($p > 0,05$).

Отримані дані свідчать про можливість вибору будь-якої біологічної рідини, зокрема, слини або сечі, як неінвазивного способу визначення концентрацій цис-ЛТ для моніторингу активності алергічного запалення.

Отримані результати високих концентрацій цис-ЛТ у сироватці крові дітей раннього віку з алергічними захворюваннями ШКТ узгоджуються з виявленим дисбалансом жирно-кислотного спектру крові, а саме співвідношенням омега-3ПНЖК/омега-6ПНЖК зі збільшенням частки омега-6ПНЖК - попередників

синтезу лейкотрієнів 4 серії.

Реалізація біологічних ефектів цис-ЛТ відбувається через взаємодію зі специфічними рецепторами: цис-ЛТ1 та цис-ЛТ2, тому блокування синтезу і рецепції лейкотрієнів для зменшення їх фізіологічних ефектів шляхом призначення антигістамінних препаратів і системних глюкокортикостероїдів не буде ефективним. Саме з цих причин актуальними будуть препарати, які селективно блокують рецептори цис-ЛТ, що сприятиме зменшенню алергічного запалення ШКТ.

Сьогодні не проводились дослідження щодо вивчення участі ліпідних медіаторів (цистеїнілових лейкотрієнів) у патогенезі алергічного запалення ШКТ у дітей раннього віку.

Таким чином, отримані дані високих концентрацій цис-ЛТ у різних біологічних середовищах (кров, сеча, слина) є об'єктивним критерієм участі еозинофілів у розвитку клінічних симптомів при АЗ ШКТ і розширюють уявлення щодо патогенетичних можливостей впливу на перебіг алергічного запалення ШКТ у дітей раннього віку шляхом індивідуалізованого призначення інгібіторів цистеїнілових рецепторів лейкотрієнів.

Відсутність значущого рангового кореляційного зв'язку між концентраціями цис-ЛТ у крові та сечі, крові та слині, слині та сечі свідчить про можливість вибору будь-якої біологічної рідини, зокрема слини або сечі, як неінвазивного способу визначення концентрацій цистеїнілових лейкотрієнів для моніторингу активності алергічного запалення. [297,298]

Отримані показники концентрацій цис-ЛТ 4 серії у різних біологічних середовищах організму у здорових дітей раннього віку, пацієнтів з БА та алергічним ураженням ШКТ можуть бути рекомендовані у якості референтних значень при проведенні наступних клініко-біохімічних досліджень.

Результати нашого дослідження підтверджують значення ліпідних медіаторів (цистеїнілових лейкотрієнів) у патогенезі алергічного запалення ШКТ у дітей раннього віку, тому наступним етапом подальших досліджень буде вивчення ефективності блокаторів рецепторів цистеїнілових лейкотрієнів

(антилейкотрієнових препаратів) у дітей раннього віку з алергічним ураженням шлунково-кишкового тракту.[299]

Необхідно підкреслити, що з позицій клінічної фармакології, неможливо зменшити синтез лейкотрієнів та блокувати їх фізіологічну дію за рахунок глюкокортикостероїдів та антигістамінних препаратів, тому нова стратегія раціональної патогенетичної терапії алергічних захворювань на сучасному етапі включає використання інгібіторів рецепторів лейкотрієнів.

Матеріали даного розділу опубліковані в наукових працях [296,297,298,299].

РОЗДІЛ 7

ЦИТОКІНОВИЙ ПРОФІЛЬ ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ З АЛЕРГІЧНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ

Основу патогенетичних механізмів розвитку алергічних реакцій складає дисбаланс у системі цитокінів (cytos-клітина) - біологічно активних білкових молекул, продукцію яких забезпечують клітини імунної системи при алерген-індукованому запаленні. [300,301] Цитокіни виступають у якості універсальної системи регуляції організму, яка формує і регулює комплекс патофізіологічних реакцій у відповідь на потрапляння алергену.

Синтез прозапальних цитокінів макрофагальними клітинами відбувається у вогнищі запалення у відповідь на пошкодження тканин, причому збільшення їх концентрацій у сироватці крові відмічається до появи інших маркерів запалення та клінічних симптомів захворювання. [302]

Цитокіни впливають на всі клітини-учасниці запалення (гранулоцити, макрофаги, фібробласти, клітини ендотелію, епітелію, Т- та В-лімфоцити), а їх концентрації слугують відображенням активності, тяжкості і тривалості запального процесу.

При IgE-залежному типі алергічних реакцій на харчові білки з боку ШКТ, у сенсibilізованому організмі переважає утворення Т-хелперів 2 типу (Th2) та експресія ними цитокінів (IL-4, IL-5, IL-13), які визначають вибіркoву активацію, подовження терміну життя та акумуляцію еозинофілів та тканинних базофілів у слизових оболонках. [303]

За результатами морфологічного дослідження матеріалів ендоскопічних біопсій дітей раннього віку з алергічним ураженням ШКТ, обстежених нами в період маніфестації гастроінтестинальних симптомів, встановлено еозинофільну інфільтрацію слизової оболонки різних відділів травного тракту, що характеризує його, як алергічне еозинофільне запалення. Тому, важливим завданням для розуміння патофізіології алергічного запалення ШКТ є вивчення механізмів, які складають основу диференціювання, проліферації та тривалості життя основних

ефекторних клітин – еозинофілів.

Вважають, що найбільший вплив на функцію еозинофілів справляє інтерлейкін-5 (IL-5), сприяючи проліферації, диференціюванню, дозріванню еозинофілів, накопиченню їх у тканинах та пригніченню апоптозу, оскільки експресія рецепторів для IL-5 відбувається переважно на еозинофілах.

IL-5 або еозинофільний колонієстимулюючий фактор – поліпептидний цитокін, який відноситься до групи гранулоцитарно-макрофагальних колонієстимулюючих факторів разом із IL-3. Встановлено важливе значення IL-5 у формуванні еозинофільного запалення при бронхіальній астмі з позитивною кореляцією між кількістю еозинофілів у стінці бронхів та ступенем тяжкості захворювання.

Еозинофіли модулюють запальний процес у пізню стадію алергічного запалення за рахунок продукції основних лужних токсичних білків, ліпідних медіаторів, цитокінів. Відомо, що пошкоджувальна дія еозинофільних лейкоцитів реалізується через вивільнення з них у позаклітинний простір специфічних агресивних білків, зокрема еозинофільного катіонного білка (ЕКБ). IL-5 посилює синергізм взаємодії з факторами некрозу пухлин- α (TNF- α) та TNF- β .

Паралельно з активацією макрофагальної ланки імунітету, взаємодія алергену з фіксованими на мембрані тучних клітин антитіл класу IgE призводить до активації синтезу фактору некрозу пухлин (TNF- α), який є медіатором пізньої фази алергічної реакції. TNF- α контролює ступінь інфільтрації нейтрофільними гранулоцитами і регулює експресію молекул адгезії еозинофілів у вогнище запалення, завдяки чому існують припущення, що саме TNF- α відповідальний за хронічний перебіг алергічного запалення.

TNF- α вважають основним медіатором запалення та важливим регулятором імунної відповіді, який чинить пряму дію на ендотелій, підвищує його проникність, що сприяє міграції лейкоцитів у тканини, розвитку ендотоксемії і, як наслідок, алергічної гіперчутливості організму. Саме TNF- α належить провідна роль у патогенезі розвитку клітинно-опосередкованих реакцій алергічних реакцій при ентероколіті та проктоколіті, індукованих харчовими білками. [303]

Білок-індукована активація Т-клітин викликає місцеве запалення кишечника завдяки продукції TNF- α та інтерферону-гамма, що призводить до підвищення проникності кишкового бар'єру, виходу рідини та клінічній реалізації симптомів блювоти та діареї. Індукторами експресії TNF- α також є бактеріальні ліпополісахариди, які знаходяться у кишечнику. Концентрації TNF- α у сироватці крові корелюють із тяжкістю перебігу захворювання та ендоскопічними змінами хворих на виразковий коліт. [304]

Для оцінки активності запального процесу при алергічному ураженні ШКТ проведено визначення концентрацій прозапальних цитокінів (TNF- α , IL-5) у сироватці крові дітей раннього віку з АЗ ШКТ. Для порівняння використано показники обстеження 18 дітей аналогічного віку з необтяженим індивідуальним і сімейним алергологічним анамнезом. Встановлено вірогідне підвищення середніх концентрацій прозапальних цитокінів у дітей обох груп дослідження з АЗ ШКТ, ніж у групі порівняння ($p < 0,01$) [308], що відображає активність алергічного запального процесу в ШКТ (рис. 7.1, табл. 7.1).

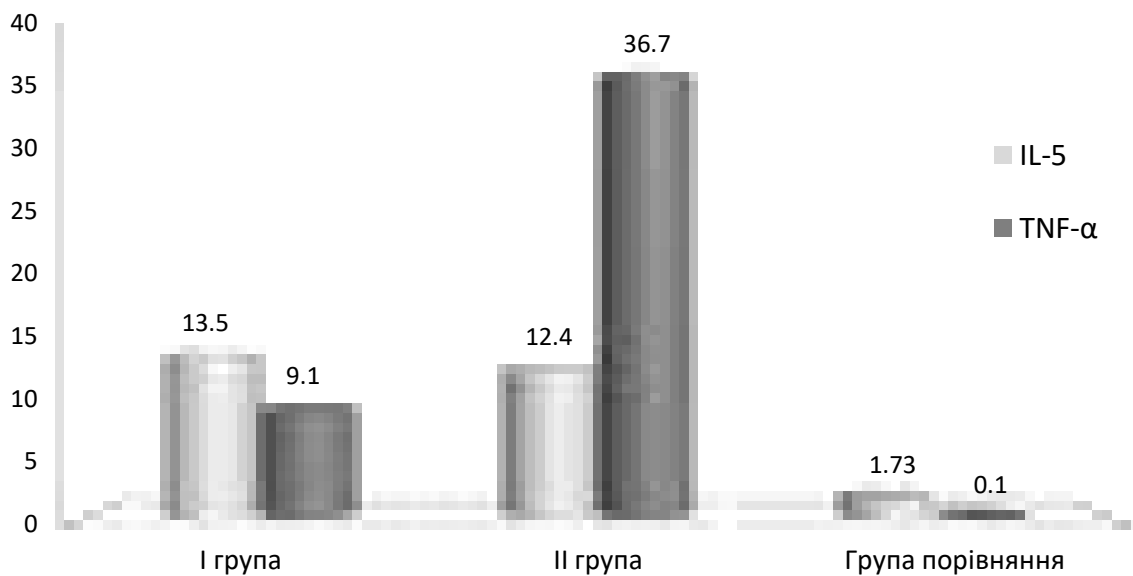


Рис. 7.1 – Концентрації прозапальних цитокінів (TNF- α , IL-5) у сироватці крові дітей груп дослідження, пг/мл

Статистичних відмінностей між концентраціями ІЛ-5 сироватки крові у обстежених хворих І групи ($13,5 \pm 2,4$) пг/мл та ІІ групи ($12,4 \pm 2,3$) пг/мл не виявлено ($p=0,73$), що свідчить про однакову активність еозинофільного запалення при ІgЕ-залежному та клітинно-опосередкованому типах імунних реакцій на харчові білки.

Таблиця 7.1

Концентрації цитокінів у сироватці крові обстежених дітей раннього віку, ($M \pm m$)

Показник	І група (n=36)	ІІ група (n=33)	Група порівняння (n=18)
ІЛ-5, пг/мл	$(13,5 \pm 2,4)^*$	$(12,4 \pm 2,3)^*$	$1,7 \pm 0,6$
TNF- α , пг/мл	$(9,12 \pm 5,4)^*$	$(36,7 \pm 3,5)^* \wedge$	$0,1 \pm 0,1$
Примітка.*-Різниця вірогідна відносно показників групи порівняння, $p < 0,001$, \wedge -Різниця вірогідна між показниками І та ІІ груп, $p < 0,001$			

Встановлено, що ІЛ-5 індукує вивільнення еозинофільного катіонного протеїна (ЕКБ) з гранул еозинофілів у відповідь на взаємодію алергену та ІgЕ, який стимулює імунну відповідь за Th2-типом шляхом впливу на лімфоцити.

Більшість наукових досліджень вказують на високу інформативність визначення ЕКБ у якості маркеру активності запальних процесів, які характеризуються еозинофільною інфільтрацією тканин. [305,306]

Для діагностики активності алергічного запалення визначення концентрацій ЕКБ має високу чутливість у порівнянні з визначенням концентрацій еозинофілів у периферичній крові [306]. Результати визначення концентрації ЕКБ у сироватці крові дітей груп дослідження представлені на рис. 7.2.

Аналіз отриманих результатів середніх концентрацій ЕКБ у сироватці крові встановив вірогідне їх збільшення у дітей обох груп дослідження з АЗ ШКТ, ніж у групі порівняння ($p < 0,01$).

Вірогідних відмінностей між показниками, отриманими в І групі ($59,9 \pm 93,5$) нг/мл та ІІ групі ($46,05 \pm 5,49$) нг/мл не виявлено ($p=0,22$).

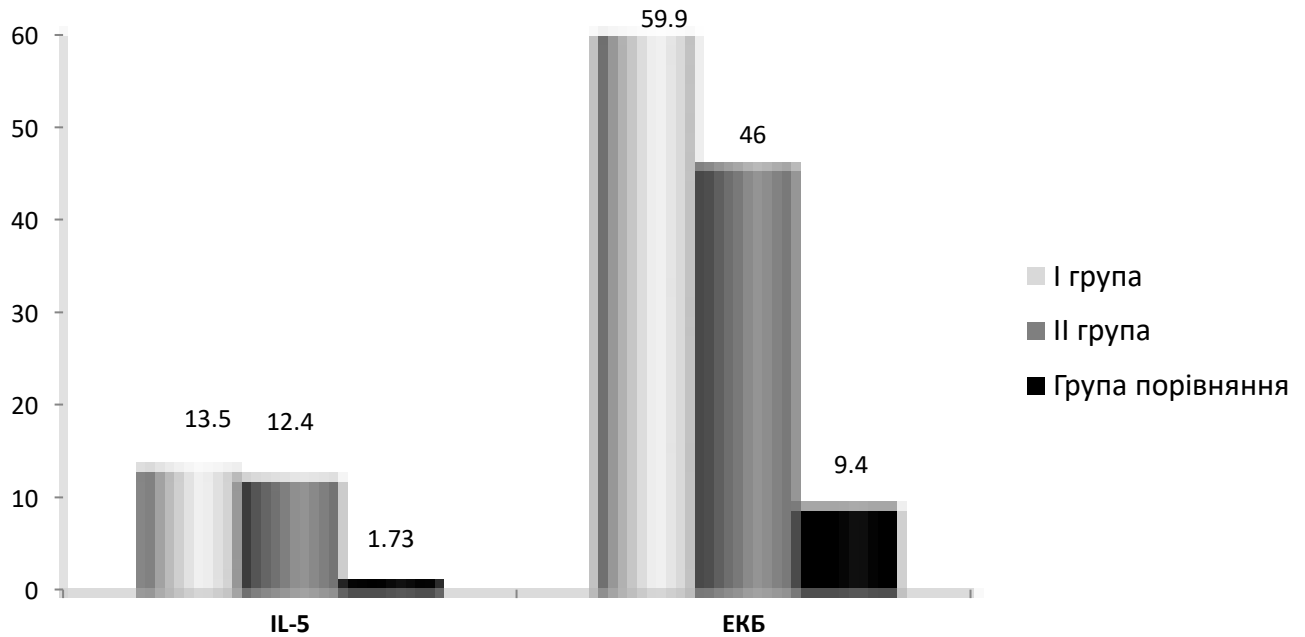


Рис. 7.2 – Концентрації ІЛ-5, ЕКБ у сироватці крові дітей груп дослідження, пг/мл

Встановлено достовірний прямий кореляційний зв'язок середньої сили між сироватковими концентраціями ІЛ-5 та ЕКБ у дітей з алергічним запаленням ШКТ (І група - $r = + 0,625$, $p=0,01$, II група $r = + 0,515$, $p=0,02$) вказує на провідне значення еозинофілів у патогенезі його розвитку.

У дітей обох груп дослідження виявлено вірогідне підвищення показника концентрації сироваткового TNF- α порівняно з контролем ($p<0,01$).

В групі дітей з ІgE-незалежним (клітинно-опосередкованим) типом алергічних реакцій відмічено достовірно вищі концентрації сироваткового TNF- α , ніж у обстежених I групи ($36,7\pm 3,5$ проти $9,12\pm 5,4$) пг/мл, $p<0,001$, що підкреслює провідну роль даного цитокіну в патогенезі реакцій гіперчутливості сповільненого типу.

Встановлено високі концентрації TNF- α поряд з підвищенням експресії зонуліну у копрофільтратах дітей з ІgE-незалежною харчовою алергією, що дозволяє розглядати даний цитокін у якості аутокринного учасника

мукоепітеліального ушкодження та триггеру цілого каскаду імунопатологічних реакцій. Оскільки TNF- α бере безпосередню участь у формуванні специфічної імунної відповіді, його надлишок сприяє розвитку і підтримці хронічного запалення у слизовій оболонці шляхом пригнічення процесів антиінфекційного захисту, формування локального імунодефіцитного стану та посилення альтеруючої дії різноманітних антигенів та патогенних мікроорганізмів.

Також, TNF- α підвищує проникність капілярів шляхом ушкодження ендотелію судин, сприяє синтезу нейтрофілами та моноцитами молекул ендотеліальної лейкоцитарної і внутрішньосудинної адгезії. Отримані дані вказують на участь ендотеліальної дисфункції у розвитку харчової алергії.

Визначали концентрацію фекального кальпротектину (ФК), як маркеру активності запального процесу в кишечнику.

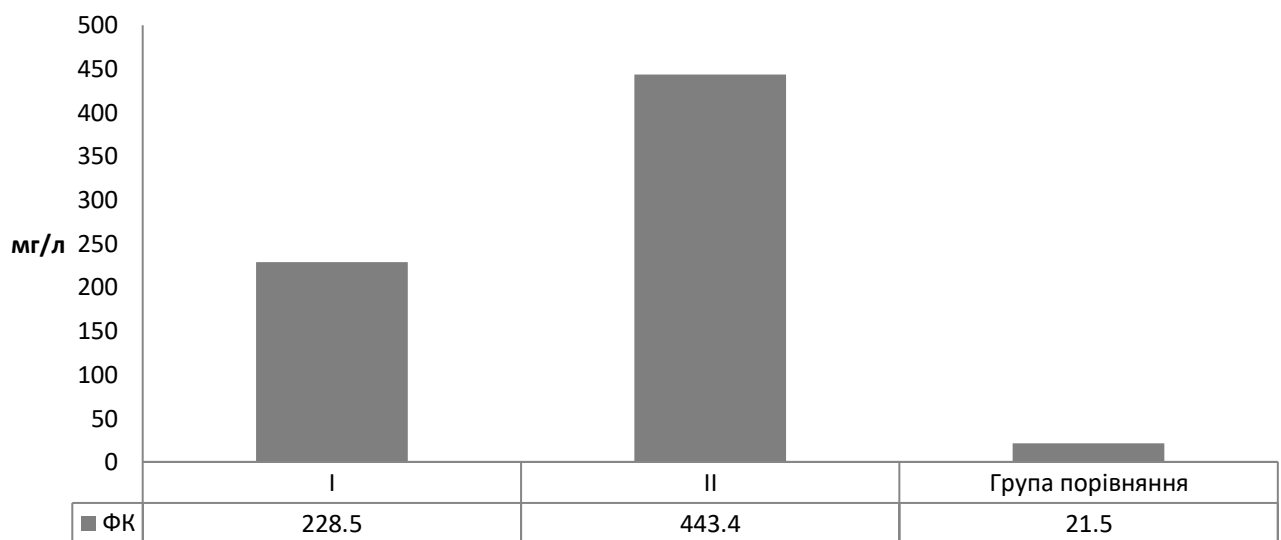


Рис. 7.3 – Концентрації фекального кальпротектину у досліджуваних групах, мг/л

Встановлено вірогідне підвищення середньої концентрації ФК у хворих з алергічним ураженням ШКТ, ніж у групі порівняння: між I та групою порівняння ($228,5 \pm 76,4$ проти $34,6 \pm 11,3$) мг/л; $p=0,01$; між II та групою порівняння ($565,2 \pm 82,0$ проти $34,6 \pm 11,3$) мг/л; $p<0,001$; між I та II ($228,5 \pm 76,4$ проти

565,2±82,0) мг/л; $p=0,12$.

Встановлено наявність достовірного прямого лінійного зв'язку різної інтенсивності між концентраціями TNF- α у сироватці крові та кальпротектину у копрофільтратах дітей з АЗ ШКТ: в I групі – слабкий прямий зв'язок ($r = + 0,235$, $p=0,02$), в II групі – середній прямий зв'язок ($r = + 0,565$, $p=0,01$).

Виявлена залежність свідчить про достовірно вищу активність алергічного запалення ШКТ при клітинно-опосередкованому (IgE-незалежному) типі алергічних реакцій гастроінтестинального тракту, ніж при IgE-залежному.

Встановлено наявність достовірного тісного зворотного кореляційного зв'язку між концентрацією TNF- α у сироватці крові та абсолютною кількістю представників індигенної мікрофлори (біфідо- та лактобактерій, КУО/г) в обох групах хворих з алергічним ураженням ШКТ ($r = - 0,634$ та $r = - 0,724$ відповідно), $p=0,04$.

На попередніх етапах дослідження нами встановлено дефіцит біфідо- та лактобактерій, E.coli із нормальною ферментативною активністю та збільшення числа стафілококів та інших представників умовно-патогенної флори у товстій кишці хворих з алергічним ураженням ШКТ. Відповідно, антигенна стимуляція умовно-патогенними бактеріями у кишечнику призводить до синтезу прозапальних цитокінів, зокрема TNF- α , і є однією з ланок формування алергічного запалення в кишечнику.

Алергічне запалення кишечника у дітей раннього віку характеризується вірогідним підвищенням середніх концентрацій сироваткових прозапальних цитокінів (IL-5 та TNF- α), що свідчить про активацію еозинофільного запалення в кишечнику.

Таким чином, контакт із харчовим білком індукує вивільнення біологічно-активних речовин та медіаторів запалення з тучних клітин та базофілів, залучення до алергічного процесу еозинофілів та екскрецію Th2-клітинами прозапальних цитокінів (IL-5, TNF- α), вплив на клітини кишечника вказаних медіаторів і викликає розвиток алергічного запалення і маніфестацію клінічних гастроінтестинальних симптомів.

Отже, визначення концентрацій прозапальних цитокінів у сироватці крові при алергічних захворюваннях кишечника має важливе діагностичне значення, оскільки вони відображають інтенсивність альтеративно-деструктивних змін.

Визначення цитокінового статусу у дітей з алергічним ураженням ШКТ може бути рекомендовано у якості маркеру активності запального процесу та імунодіагностичного критерію прогнозування розвитку запальних захворювань кишечника.

Матеріали даного розділу опубліковані в наукових працях [278,308].

РОЗДІЛ 8

РОЗРОБКА ТА ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ УДОСКОНАЛЕНИХ МЕТОДІВ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ АЛЕРГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ У ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ

Враховуючи світову тенденцію щодо стрімкого зростання поширеності АЗ, дебют яких розпочинається у ранньому дитинстві у вигляді реакцій на їжу, своєчасна діагностика харчової алергії, особливо гастроінтестинальних її проявів, є надзвичайно важливою. Найбільші труднощі виникають при діагностиці ізольованих алергічних уражень шлунково-кишкового тракту, хоча вони зустрічаються з такою ж частотою, як і шкірні прояви ХА.

Зважаючи на те, що ХА є початком «алергічного маршу», рання діагностика АЗ ШКТ та індивідуалізована дієтотерапія дозволять попередити можливе подальше розширення спектру сенсibiliзації (за рахунок респіраторних алергенів) з наступною трансформацією гастроінтестинальних симптомів - у шкірний та респіраторний.

Діагностика АЗ ШКТ розпочинається з підозри, тобто у кожної дитини раннього віку з ізольованими гастроінтестинальними симптомами (зригування, діарея, кольки, закрепи, домішки слизу та крові у випорожненнях) або при поєднанні з ураженням шкіри, які мають зв'язок із харчуванням, необхідно виключити ХА.

Важливим етапом діагностики вважається ретельний збір алергологічного анамнезу, адже, у разі його обтяженості, ризик реалізації алергії значно підвищується. Однак, варто пам'ятати, що розвиток алергічного захворювання у дитини можливий при відсутності алергічних хвороб у родині, що дозволяє розглядати кожну дитину раннього віку з гастроінтестинальними симптомами як таку, що може мати ХА.

Для оптимізації ранньої діагностики гастроінтестинальних форм харчової алергії у дітей раннього віку, нами був розроблений алгоритм їх діагностики (рис.8.1).

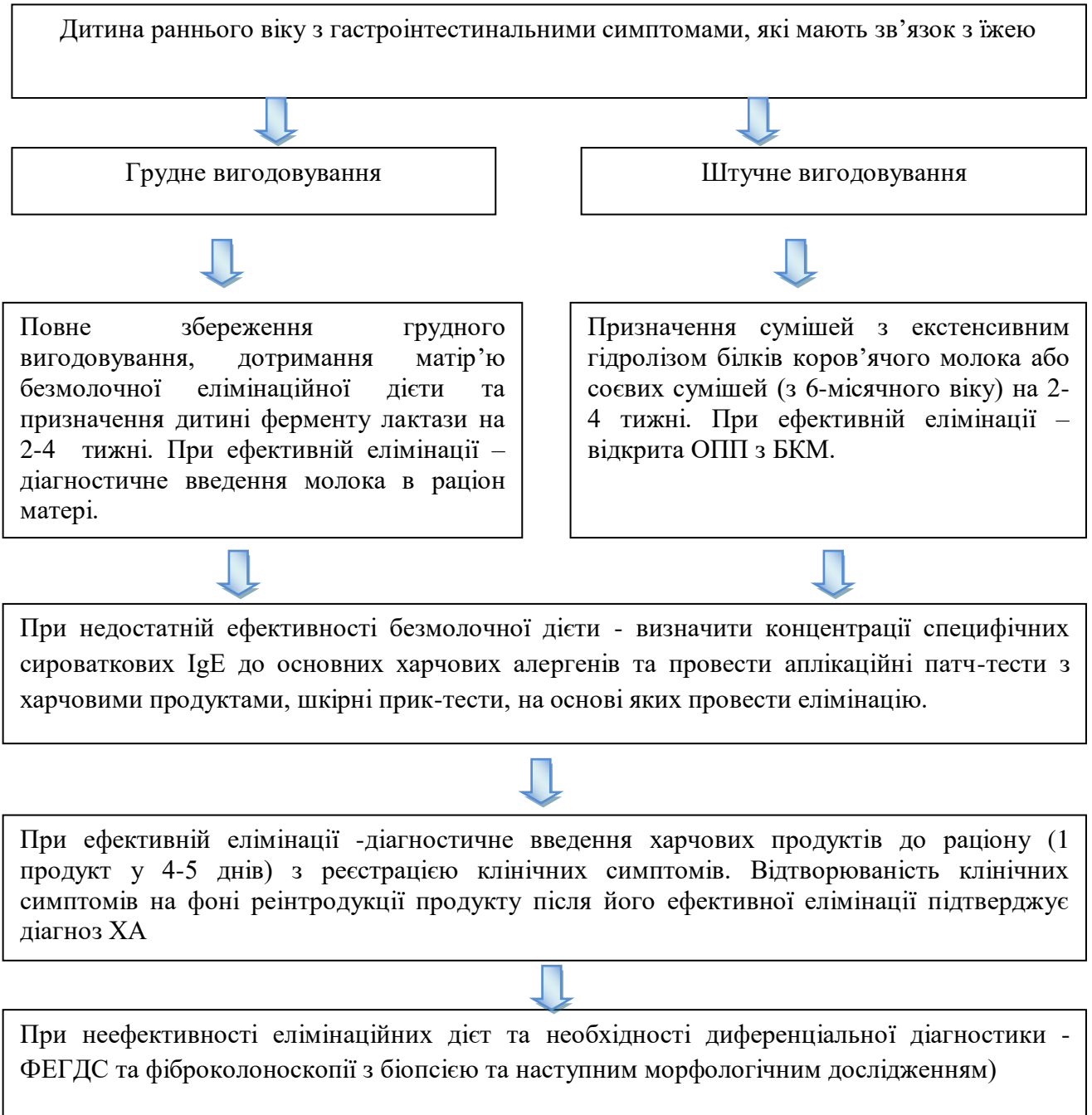


Рис. 8.1 – Алгоритм діагностики алергічних захворювань ШКТ удітей раннього віку

Відомо, що основними харчовими алергенами, які індукують розвиток клінічних симптомів (гастроінтестинальних, шкірного та респіраторних) у дітей перших трьох років життя, виступають білки коров'ячого молока (БКМ), яйця, пшениці, сої. Однак, найбільш поширеним причинним алергеном є БКМ, тому,

діагностика АЗ ШКТ у дітей раннього віку розпочинається з призначення елімінаційної безмолочної дієти матері (при грудному та змішаному вигодовуванні) та дитині.

Головною метою ЕААСІ, як і всіх міжнародних керівництв, є підтримка грудного вигодовування дітей, у тому числі з ХА. [29,30,31] Грудне молоко визнане найкращим джерелом харчування. Присутність харчових протеїнів у грудному молоці протягом багатьох годин і, навіть днів, після годування має важливе значення для формування оральної толерантності, однак, у 2,5 % грудних дітей можуть виникати як ІgЕ-залежні, так і ІgЕ-незалежні імунні реакції на їжу.

Згідно рекомендацій ЕААСІ, діагностика алергічних захворювань ШКТ у дітей на грудному вигодовуванні передбачає елімінацію продуктів із раціону харчування матері протягом 2-4 тижнів, однак, необґрунтоване їх виключення може негативно відобразитись на нутритивному та психологічному статусі матері. [29,30,31,37]

При грудному вигодовуванні важливо зберегти його у повному об'ємі та рекомендувати матерям дотримуватись суворої елімінаційної дієти. Враховуючи найбільшу розповсюдженість алергії до БКМ у дітей раннього віку, на початковому етапі діагностики достатньо виключити з раціону харчування матері молочні продукти та продукти зі схожими антигенними детермінантами (яловичина, телятина) протягом 2-4 тижнів. Беручи до уваги можливий розвиток тразиторної або вторинної лактазної недостатності у дітей раннього віку, при наявності у дитини на грудному вигодовуванні гастроінтестинальних симптомів, необхідно призначення ферменту лактази під час кожного годування у вікових дозах, які відповідають об'єму годування.

При наявності тяжких гастроінтестинальних проявів, які супроводжуються затримкою фізичного розвитку та/або гіпопротеїнемією, анемією, з діагностичною метою можливо розглянути питання щодо тимчасової заміни грудного молока амінокислотою сумішшю (від декількох днів до двох тижнів), що дозволить уникнути контакту слизової оболонки травного тракту з харчовими протеїнами з наступною оцінкою ефективності елімінаційних заходів. [30,37]

У разі штучного або змішаного вигодовування, необхідна заміна адаптованих молочних сумішей сумішами з екстенсивним гідролізом білків коров'ячого молока (при наявності тяжкого перебігу атопічного дерматиту, затримки фізичного розвитку – амінокислотної суміші) протягом 2-4 тижнів.

«Золотим» стандартом діагностики ХА незалежно від типу імунних реакцій (IgE-залежні, клітинно-опосередковані, змішані) є ефективна елімінація та відтворюваність клінічних симптомів після реінтродукції харчового алергену (оральної провокації).

При недостатній ефективності безмолочної дієти матері, для виключення полівалентної сенсibilізації до харчових тригерів, з раціону матері додатково виключають харчові алергени, які також можуть викликати ХА у дітей перших років життя - яйце, сою, пшеницю протягом 2-4 тижнів.

У випадку регресії клінічних симптомів на фоні елімінаційної дієти – необхідно провести діагностичне введення молочних або інших підозрюваних продуктів до раціону харчування матері (1 продукт у 4-5 днів) з обов'язковою реєстрацією клінічних симптомів на фоні реінтродукції харчового тригера.

Відновлення клінічної симптоматики на фоні введення харчового продукту вказує на наявність алергії до нього, а у разі відсутності появи симптомів - виключає імунний механізм харчової гіперчутливості. При сумнівному результаті діагностичного введення харчового продукту до раціону матері, рекомендовано його виключення з наступним введенням даного продукту дитині, якщо вона отримує прикорм.

Після отримання позитивного ефекту від елімінації БКМ у дітей на штучному або змішаному вигодовуванні, рекомендовано проведення відкритої оральної провокаційної проби з безлактозною сумішшю або безлактозним молоком з наступним спостереженням за пацієнтом протягом 24-48 годин (для оцінки реакцій гіперчутливості сповільненого типу). Позитивний результат відкритої ОПП підтверджує діагноз алергії до БКМ, що потребує елімінації молочних продуктів із раціону харчування із наступним проведенням відкритої ОПП через 12-18 місяців для визначення формування толерантності до БКМ.

Негативний результат відкритої ОПП з БКМ спростовує наявність зв'язку між вживанням молочних продуктів та виникненням гастроінтестинальних та шкірних симптомів у пацієнта, що вимагає повернення їх до раціону харчування дитини.

Недостатня ефективність елімінаційної дієти з виключенням БКМ потребує проведення алергодіагностики, яка дозволяє визначити спектр сенсibiliзації до харчових протеїнів шляхом визначення сироваткових специфічних IgE та шкірних прик-тестів із екстрактами харчових алергенів і встановити реакції гіперчутливості сповільненого типу на їжу.

Наявність у дитини тяжких гастроінтестинальних симптомів (персистуюча діарея, гемоколіт, блювота), резистентних до дієтотерапії, які супроводжуються затримкою фізичного розвитку, анемією, гіпопротеїнемією, потребує обов'язкового проведення інструментальних досліджень (ФЕГДС та фіброколоноскопії з біопсією та наступним морфологічним дослідженням) для виключення хірургічної патології, целиакії, запальних захворювань кишечника.

Основним методом лікування ХА є дієтотерапія, спрямована на елімінацію причинного харчового алергену. У науковій літературі зустрічаються застереження щодо необґрунтованого призначення елімінаційних дієт без чітких доказів етіологічної значимості харчового алергену.[31,80] У зв'язку з цим, для призначення елімінаційної дієти недостатнім аргументом є тільки підтвердження наявності сенсibiliзації, обов'язковим має бути реалізація клінічних симптомів ХА.

У разі підтвердженої АБКМ призначається безмолочна дієта з виключенням продуктів, які містять БКМ та перехресно-реагуючі продукти зі схожими антигенними детермінантами (яловичина, телятина).

Складним практичним питанням є тривалість елімінаційної дієти. З одного боку, дієта повинна бути достатньо тривалою для зникнення клінічних симптомів алергії та формування оральної толерантності, з іншого - невиправдано тривала дієта негативно впливає на нутритивний статус та формування харчової поведінки дитини. Згідно сучасних рекомендацій [29-31,310,314], у разі підтвердження

АБКМ, тривалість елімінаційної дієти для дітей першого року життя повинна складати від 6 до 12 місяців.

При наявності грудного молока зберігається природне вигодовування з обов'язковим дотриманням матір'ю-годувальницею безмолочної гіпоалергенної дієти (важливо виключити з раціону всі продукти, які містять молочні білки, яловичину, телятину).

При відсутності грудного молока для харчування дитини рекомендують використання сумішей з екстенсивним гідролізом БКМ або амінокислотних сумішей.

При наявності позитивного ефекту від елімінації продуктів, які містять БКМ, та перехресно-реагуючих продуктів, дітям з IgE-залежною формою ХА рекомендовано введення БКМ після контролю рівнів сироваткових специфічних IgE-антитіл до БКМ, але не раніше 6 місяців від початку елімінаційної дієти.

Діти раннього віку з тяжкими реакціями гіперчутливості негайного типу повинні дотримуватись елімінаційної дієти протягом 12-18 місяців із наступним повторним визначенням сироваткових специфічних IgE-антитіл до БКМ. Оскільки необґрунтоване тривале виключення БКМ є небажаним, максимальна тривалість елімінації без повторного обстеження не повинна перевищувати 12 місяців навіть у дітей з тяжкими симптомами алергії та високим рівнем sIgE до БКМ та 18 місяців у разі анафілактичних реакцій, після чого необхідно провести повторне алергологічне обстеження для запобігання необґрунтованого продовження елімінаційної дієти. У разі збереження сенсibiliзації термін дієти подовжується.

Дітям з IgE-незалежною алергією до БКМ при відсутності тяжких алергічних реакцій в анамнезі може бути проведена відкрита оральна провокаційна проба з БКМ, за результатами якої роблять висновки щодо можливості введення до раціону молочних продуктів. [310]

Всім пацієнтам з алергічними захворюваннями ШКТ призначали елімінаційну дієту з виключенням з раціону харчування матері та дитини не тільки продуктів, які містять алерген, а і продуктів зі схожими алергенними

детермінантами (при алергії до БКМ - яловичина, телятина, при алергії до яєць – м'ясо птиці) протягом 6 місяців. Матерям-годувальницям рекомендували додатковий прийом препаратів кальцію в дозі 1000 мг/добу.

Дітям із гастроінтестинальними та шкірними проявами, індукованими БКМ, які вигодовувались або догодовувались адаптованими молочними сумішами, була проведена заміна харчування на суміші з екстенсивним гідролізом БКМ. Дітям із 6-місячного віку (при відсутності сенсibiliзації до сої та негативному результаті патч-тесту на сою), які відмовлялись від годування високогідролізованими сумішами, рекомендували суміш на основі соєвого протеїну з обережним поступовим їх уведенням через імовірність розвитку перехресної алергії. Для вигодовування дітей з ентеропатією, індукованою БКМ, та затримкою фізичного розвитку, була призначена елементарна дієта - суміш на основі амінокислот.[309,312,315]

За результатами метаболомного аналізу жирно-кислотного спектру крові дітей з алергічними захворюваннями ШКТ встановлено порушення співвідношення омега-3ПНЖК/омега-6 ПНЖК у бік збільшення частки омега-6 ПНЖК, що вказує на прозапальну спрямованість ліпідного спектру, підтримуючи персистенцію алергічного запалення.[293]

Враховуючи необхідність застосування елімінаційних дієт із виключенням основних джерел омега-3 ПНЖК у дітей груп дослідження та з метою встановлення фізіологічної рівноваги виявленого дисбалансу, у комплексі з дієтотерапією був призначений додатковий прийом омега-3ПНЖК.

Зважаючи на доведені імуномодельючі ефекти пробіотичного штаму *Lactobacillus rhamnosus* GG, обумовлені, насамперед, поляризацією імунної відповіді у бік Th1, у базисну терапію алергічних захворювань ШКТ включили пробіотик *Lactobacillus rhamnosus* GG (дітям до 2-х років життя) або ферментативний лізат *Lactobacillus rhamnosus* V (дітям з дворічного віку).

Методом простої рандомізації діти були поділені на дві групи. Основну групу склали 160 дітей з алергічними захворюваннями ШКТ, які у комплексі з дієтотерапією отримували препарат омега-3ПНЖК (Смарт-омега бейбі у дозі 10

крапель на добу) та *Lactobacillus rhamnosus* GG (з 1 місяця до 2-х років – пробіотик «Према кідс» у дозі 10 крапель/добу, з 2-х років – лізат *Lactobacillus rhamnosus* V (дієтична добавка «Дел-Іммун V®») у дозі 1 капсула один раз на день за 30 хвилин до їжі (вміст однієї капсули можна розчинити у невеликій кількості рідини). До групи порівняння увійшли 148 дітей, які отримували виключно дієтотерапію.

Оцінка ефективності комплексної терапії дітей раннього віку з алергічними захворюваннями ШКТ проводилась на 3-й, 7-й та 14-й та 30-й за динамікою як клінічних симптомів, так і лабораторних показників (концентрацій сироваткового еозинофільного катіонного білка (ЕКБ) та фекального кальпротектину), які визначали до та через місяць призначення лікування.

Динаміка регресії клінічних симптомів на фоні лікування у досліджуваних групах представлена на рис. 8.2.

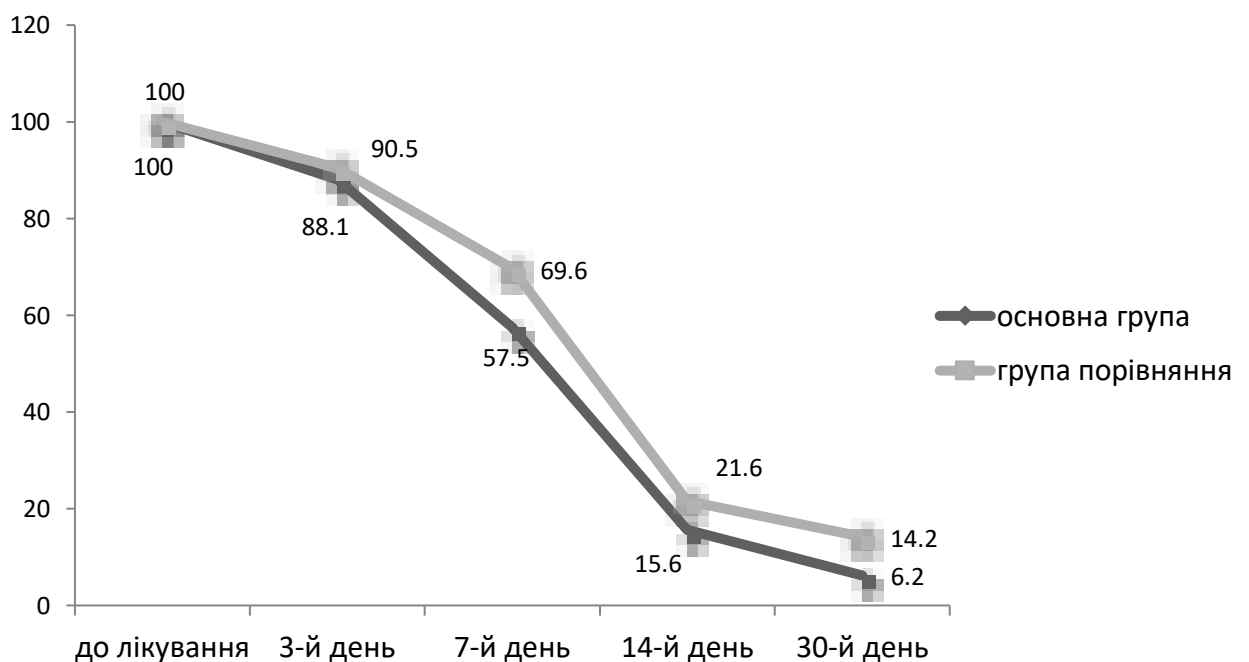


Рис. 8.2 – Динаміка регресії клінічних симптомів у дітей груп дослідження на фоні терапії, %

Аналіз даних, представлених на рис. 8.2, демонструє прямо пропорційне зменшення відсотку хворих із клінічними симптомами від терміну елімінації та вірогідне зменшення відсотка дітей, які мали клінічні симптоми у дітей обох груп дослідження з алергічними захворюваннями ШКТ на 3-й, 7-й, 14-й та 30-й день лікування ($p < 0,001$). [313]

У дітей основної групи, які отримували комплексну терапію (елімінаційна дієта+омега-3ПНЖК+Lactobacillus rhamnosus GG або лізат Lactobacillus rhamnosus V), регресія клінічних симптомів відмічалась вірогідно швидше, ніж у дітей II групи як на 7-й ($p < 0,001$), так і на 14-й ($p < 0,01$) день від початку елімінаційної дієти. На 14-й день дієтотерапії клінічні симптоми спостерігались у 15,6 % дітей основної групи ($n=25/160$) та у 21,6 % хворих групи порівняння ($n=21/148$).

Через місяць лікування повне зникнення гастроінтестинальних та шкірного симптомів зареєстровано у 93,8 % дітей, які отримували комплексну терапію, та у 85,8 % дітей групи порівняння, які отримували виключно дієтотерапію, що вказує на високу ефективність елімінаційних заходів.

Однак, динаміка регресії клінічних симптомів у дітей раннього віку з алергічними захворюваннями ШКТ відмічалась вірогідно швидше у групі дітей, які отримували комплексне лікування ($p < 0,01$).

За даними дослідження встановлено позитивну динаміку клінічних симптомів у дітей раннього віку з алергічними захворюваннями ШКТ на фоні лікування, що додатково підтверджено вірогідним зниженням концентрації ЕКБ сироватки крові дітей груп дослідження у порівнянні з показниками до лікування ($p < 0,05$), що відображено на рис. 8.3.

В обох групах дослідження відмічено вірогідне зменшення середнього показника концентрації ЕКБ у сироватці крові через місяць дієтотерапії у порівнянні з показником, отриманим до її призначення (в основній групі – $34,2 \pm 4,3$ проти $51,1 \pm 4,4$) нг/мл, ($p = 0,006$); в групі порівняння - $30,7 \pm 3,5$ проти $46,0 \pm 5,4$) нг/мл, ($p = 0,02$), що вказує на зменшення інтенсивності еозинофільного запалення.

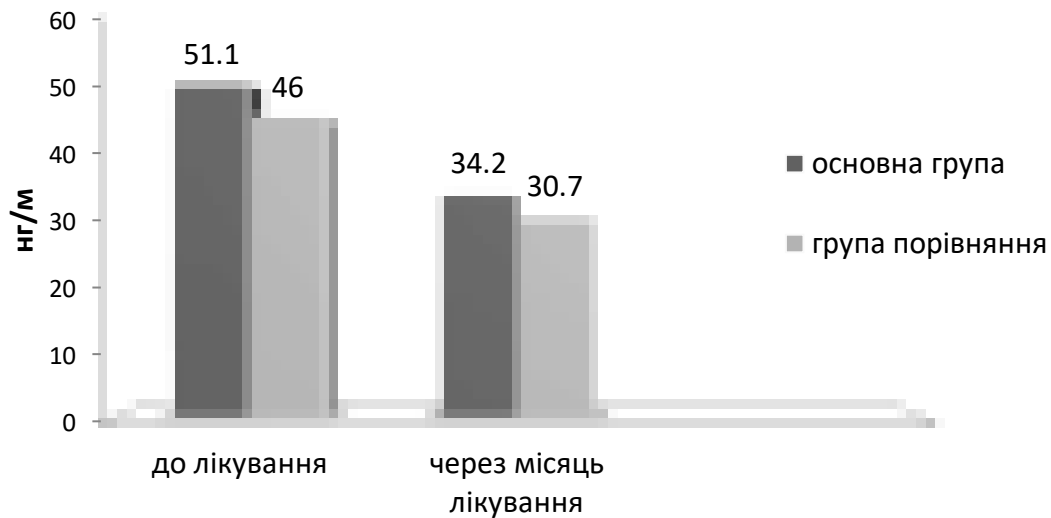


Рис. 8.3 - Динаміка концентрації еозинофільного катіонного білка сироватки крові дітей груп дослідження на фоні лікування, нг/мл

Також, відмічено достовірне зменшення концентрації фекального кальпротектину (ФК), як маркера активності запального процесу в кишечнику, в динаміці лікування в групах дослідження (рис. 8.4): в основній групі - ($63,4 \pm 9,2$ проти $335,9 \pm 17,4$) мг/л, ($p < 0,001$), в групі порівняння - ($72,3 \pm 8,2$ проти $317,5 \pm 14,4$) мг/л, $p < 0,001$.

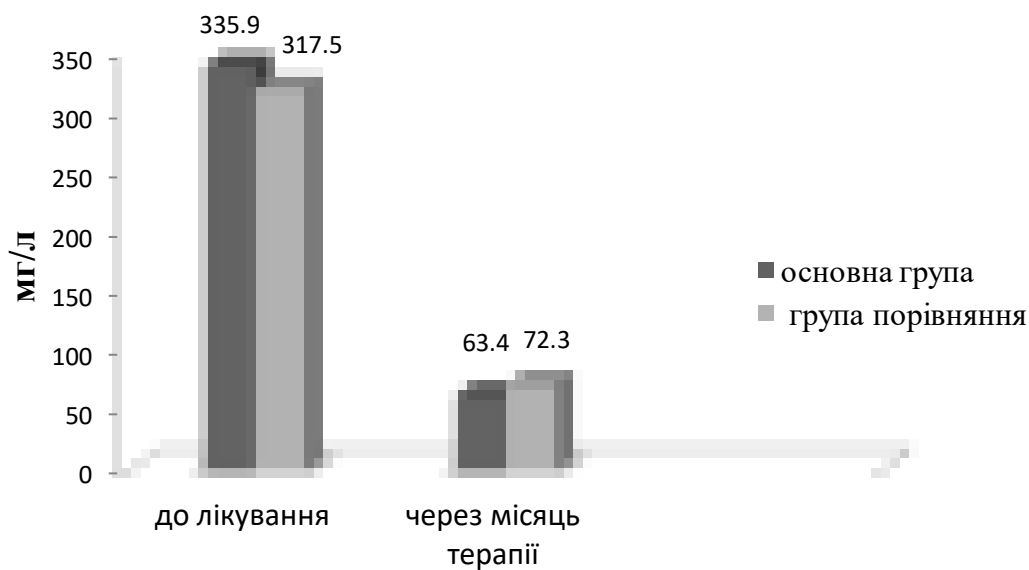


Рис. 8.4 – Динаміка концентрації фекального кальпротектину на фоні терапії у досліджуваних групах, мг/л

Ефективність дієтотерапії залежить від своєчасного встановлення всіх причинно-значимих харчових алергенів, їх здатності до перехресного реагування, кількості алергенів, які приймають участь в алергічному запаленні та тривалості захворювання. Визначення концентрації фекального кальпротектину може використовуватись у якості додаткового неінвазивного критерію ефективності дієтотерапії.

Дослідження жирно-кислотного спектру крові обстежених дітей раннього віку в динаміці лікування встановило, що включення у комплексну терапію алергічних захворювань ШКТ додаткового прийому омега-3 ПНЖК (дієтичної добавки «Смарт омега бебі») призвело до позитивних змін ліпідного спектру крові: достовірно збільшилась концентрація омега-3 ПНЖК - (з $2,1 \pm 0,4$ до $2,9 \pm 0,2$) %, $p=0,05$ та знизився рівень омега-6 ПНЖК (з $27,36 \pm 2,2$ до $20,12 \pm 0,7$) %, $p = 0,02$, що призвело до достовірного зниження співвідношення омега-3/омега-6 ПНЖК - з 1:13 на початку лікування до 1:7 через місяць терапії (рис. 8.5).

Для досягнення більш вираженого ефекту у співвідношенні омега-3/омега-6 ПНЖК, ймовірно, необхідний триваліший курс прийому дієтичної добавки, яка містить у своєму складі омега-3 ПНЖК.

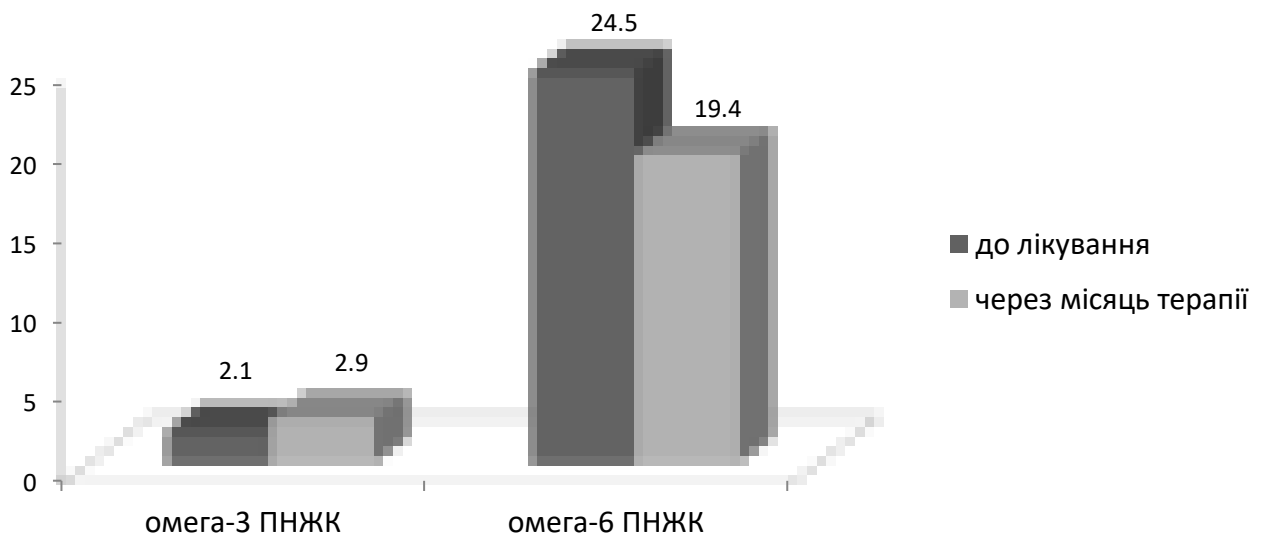


Рис. 8.5 - Співвідношення омега-3 ПНЖК/омега-6 ПНЖК обстежених дітей основної групи в динаміці лікування, %

У дітей групи порівняння, лікування яких включало виключно елімінаційну дієту, показник співвідношення омега-3 ПНЖК/ омега-6 ПНЖК також змінився з 1:12 до 1:10 (рис.8.6), однак, без достовірного збільшення частки омега-3 ПНЖК (з $2,3 \pm 0,5$ до $2,5 \pm 0,6$) %, $p=0,8$ та достовірного зменшення відсотку омега-6 ПНЖК (з $23,7 \pm 1,2$ до $20,3 \pm 1,7$) %, $p=0,1$.

Виявлений дисбаланс омега-3 ПНЖК/ омега-6 ПНЖК у дітей раннього віку з алергічними захворюваннями ШКТ, які отримували дієтотерапію, засвідчує спрямованість до подальшого синтезу прозапальних цитокінів.

Таким чином, комплексна терапія алергічних захворювань ШКТ дітей раннього віку, яка передбачала включення омега-3ПНЖК та *Lactobacillus ghamnosus* GG або їх ферментативних лізатів поряд з елімінаційними заходами, призвела як до вірогідно швидшої регресії клінічних симптомів захворювання, так і до зменшення прозапальної активності ліпідного спектру крові у 93,8 % дітей з АЗ ШКТ, що підтверджує її ефективність.[318]

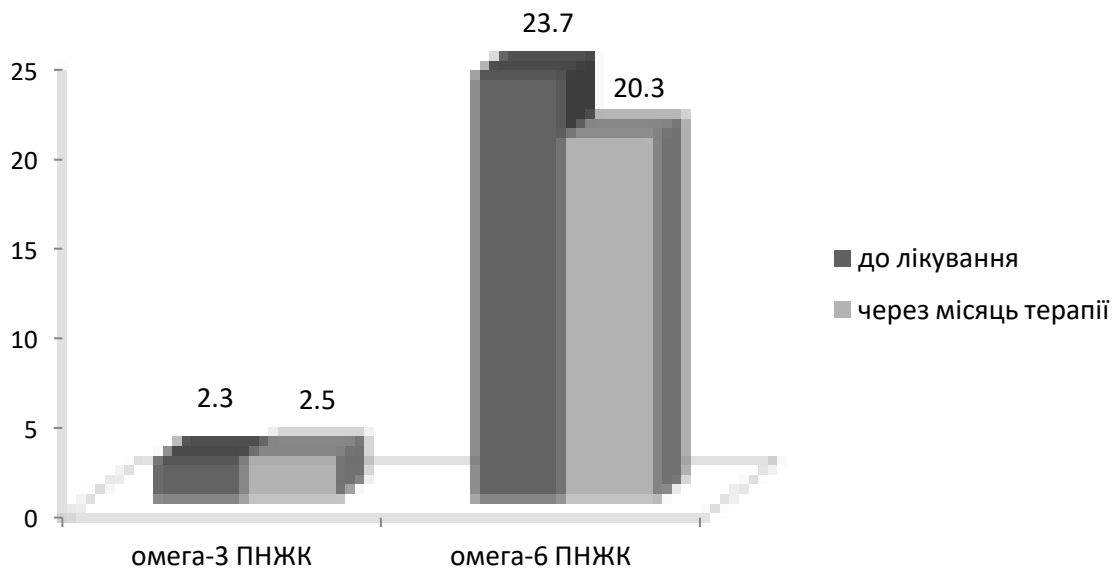


Рис. 8.6 - Співвідношення омега-3 ПНЖК/омега-6 ПНЖК у дітей групи порівняння в динаміці лікування, %

Звертає на увагу факт наявності дітей в обох групах дослідження, у яких ефект від елімінації тригерних продуктів був відсутнім (у 6,2 % дітей основної групи та 14,2 % дітей групи порівняння), що може бути обумовлено порушенням дотримання дієти матерями, вживанням продуктів, до складу яких входять приховані алергени, наявністю харчових тригерів, алергія до яких не була встановлена використаними у дослідженні методами та наявністю колонізації шкіри та кишечника умовно-патогенною флорою.

Аналіз клініко-параклінічних особливостей перебігу захворювання дітей, у яких ефективність застосування комплексної терапії була недостатньою або відсутньою (n = 31) встановив, що дану групу склали, переважно, діти з IgE-залежним типом імунних реакцій на харчові білки, які мали полівалентну сенсibiliзацію та коморбідні алергічні захворювання (n=27) та 9 дітей із клітинно-опосередкованими алергічними реакціями та високими концентраціями цис-ЛТ у сироватці крові (> 500 пг/мл).

Основною стратегією лікування ХА вважають попередження подальшого розвитку «алергічного маршу» – хронологічної етапності розвитку сенсibiliзації з наступною трансформацією клінічних проявів харчової алергії (шкірних та гастроінтестинальних), у залежності від віку дитини, у алергічний риніт та бронхіальну астму.

Враховуючи встановлені нами на попередніх етапах дослідження достовірно високі концентрації цистеїнілових лейкотрієнів (C4, D4, E4) у сироватці крові дітей з гастроінтестинальними формами харчової алергії, обстежених у період маніфестації захворювання, дітям з дворічного віку, у яких комплексна терапія виявилась неефективною, для оптимізації лікування і вторинної профілактики «атопічного маршу», у комплексі з елімінаційними заходами призначали тривалий курс лікування антагоністами лейкотрієнових рецепторів.

Розглядаючи гастроінтестинальну харчову алергію, як старт сенсibiliзації та першу сходинку розвитку «алергічного маршу», та враховуючи спільні патогенетичні механізми реалізації алергії, важливим напрямом є вивчення ефективності антагоністу лейкотрієнових рецепторів у дітей з алергічним

ураженням ШКТ, як раннього втручання, у попередженні трансформації шкірних та респіраторних проявів алергії у майбутньому. [319]

Для вивчення ефективності блокатору лейкотрієнових рецепторів у дітей раннього віку, проведено порівняльне дослідження за участю 56 дітей віком від 2-х до 3-х років з алергічним ураженням ШКТ (середній вік обстежених дітей - $(24,9 \pm 2,7)$ місяців, які були розділені на дві групи.

Основну групу склали 30 дітей з АЗ ШКТ, які у комплексі з дієтотерапією отримували антагоніст лейкотрієнових рецепторів (монтелукаст) тримісячним курсом двічі на рік протягом двох років у дозі 4 мг (1 жувальна таблетка 1 раз увечері), до групи порівняння увійшли 26 дітей, які отримували виключно дієтотерапію.

На початку дослідження статистично значущої різниці між дітьми досліджуваних груп за віком і статтю, результатами стандартного алергологічного обстеження за допомогою шкірного прик-тестування, відкритої оральної провокаційної проби та концентраціями сироваткових специфічних IgE виявлено не було ($p > 0,05$).

Оцінку клінічної ефективності застосування антагоністу лейкотрієнових рецепторів проводили за результатами визначення спектру сенсibilізації методом шкірних прик-тестів, інтенсивністю клінічних проявів з боку шлунково-кишкового, респіраторного трактів і шкіри, та динамікою активності алергічного запалення за показниками сироваткових концентрацій еозинофільного катіонного білка (ЕКБ) та загального IgE в динаміці (на початку та через два роки прийому монтелукаста).

Для виявлення у дітей з алергічним ураженням ШКТ прогресії «алергічного маршу» - розширення спектру сенсibilізації та формування коморбідної алергічної патології, через два роки катамнестичного спостереження дітям груп дослідження провели повторне алергологічне обстеження (шкірний прик-тест, молекулярна алергодіагностика (визначення sIgE до мажорних білків алергенів, до яких встановлено сенсibilізацію за результатами шкірного прик-тесту), результати якого представлені в табл. 8.1.

Таблиця 8.1

Характеристика спектру сенсibilізації обстежених дітей з АЗ ШКТ в динаміці лікування за результатами шкірних прик-тестів, n %

Алерген	До лікування				Через 2 роки лікування			
	Основна група (n=30)		Група порівняння (n=26)		Основна група (n=30)		Група порівняння (n=26)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
D.pteronysinus	2	6,7	1	3,8	3	10,0	7	26,9*
D.farinae	1	3,3	2	7,7	2	6,7	6	23,1
Лупа kota	2	6,7	3	11,5	2	6,7	5	11
Лупа собаки	1	3,3	2	7,7	2	6,7	4	19,2
Береза	3	10,0	2	7,7	4	13,3	10	38,5*
Тимофіївка	2	6,7	2	7,7	4	13,3	7	26,9
Амброзія	2	6,7	1	3,8	3	10,0	8	30,8*
Полин	1	3,3	-	-	3	10,0	4	15,4
Alternaria	2	6,7	1	3,8	2	6,7	7	26,9*
Cladosporium	-	-	1	3,8	1	3,3	2	7,7
Aspergillus	-	-	-	-	-	-	1	3,8
Примітка.*- Різниця вірогідна в динаміці лікування (p<0,05)								

Аналіз профілю сенсibilізації за результатами шкірних прик-тестів через два роки катамнестичного спостереження встановив розширення її спектру за рахунок респіраторних алергенів у дітей обох груп спостереження з АЗ ШКТ, що вказує на прогресію «алергічного маршу».

Виявлена сенсibilізація до пилкових та побутових алергенів за результатами шкірних прик-тестів у 16,1 % дітей групи порівняння з IgE-незалежним механізмом розвитку алергічного ураження кишечника (n=9/56) та негативним результатом шкірних прик-тестів, що підтверджує трансформацію клітинно-опосередкованих імунних реакцій (IgE-незалежних) у IgE-залежні алергічні

реакції з віком і дозволяє розглядати дітей з IgE-незалежними алергічними захворюваннями ШКТ, як групу ризику по розвитку atopії.

У дітей, які отримували у складі комплексної терапії монтелукаст, статистично значимої різниці між профілями сенсibilізації в динаміці лікування встановлено не було ($p > 0,05$).

Натомість, у дітей з АЗ ШКТ, які отримували тільки дієтотерапію (група порівняння), через два роки катамнестичного спостереження встановлено вірогідне розширення спектру сенсibilізації до респіраторних алергенів, а саме: кліщів домашнього пилу *D.pteronysinus* (3,8 %, $n=1$ та 26,9 % $n=7$, $\chi^2=5,31$; $p=0,02$), пилку берези (7,7 %, $n=2$ та 38,5 % $n=10$, $\chi^2=6,93$; $p=0,009$), амброзії (3,8 %, $n=1$ та 30,8 % $n=8$, $\chi^2=6,58$; $p=0,01$) та грибка *Alternaria* (3,8 %, $n=1$ та 26,9 % $n=7$, $\chi^2=5,31$; $p=0,02$).

Отримані результати вказують на розширення спектру сенсibilізації у дітей раннього віку з алергічним ураженням ШКТ за рахунок сенсibilізації до побутових, пилоквих алергенів та грибка *Alternaria* незалежно від механізму розвитку алергічних реакцій і дієтотерапії.

Виявлена сенсibilізація за результатами ШПТ до побутових, пилоквих та грибкових алергенів у пацієнтів з алергічним ураженням ШКТ потребувала проведення молекулярної (компонентної) алергодіагностики (визначення sIgE до мажорних білків алергенів, до яких встановлено сенсibilізацію за результатами шкірного прик-тесту) для підтвердження істинної алергії та оцінки перспектив призначення алерген-специфічної імунотерапії.

Результати молекулярної алергодіагностики підтвердили алергію до кліщів домашнього пилу, пилку дерев, лугових трав, бур'янів та грибка *Alternaria* у 61,9 % дітей основної групи ($n=13/21$) та 61,7 % групи порівняння ($n=37/60$), однак, специфічні IgE до Derp1, Derp2 (мажорних білків кліщів домашнього пилу) (38,5 %, $n=16$ проти 10,0 %, $n=3$, $\chi^2=6,3$; $p=0,01$) та Alta1 (мажорного білка грибка *Alternaria*) (26,9 %, $n=7$ проти 3,3 %, $n=1$, $\chi^2=6,3$; $p=0,01$) в групі порівняння визначали вірогідно частіше, ніж в основній групі, які отримували монтелукаст (рис. 8.7).

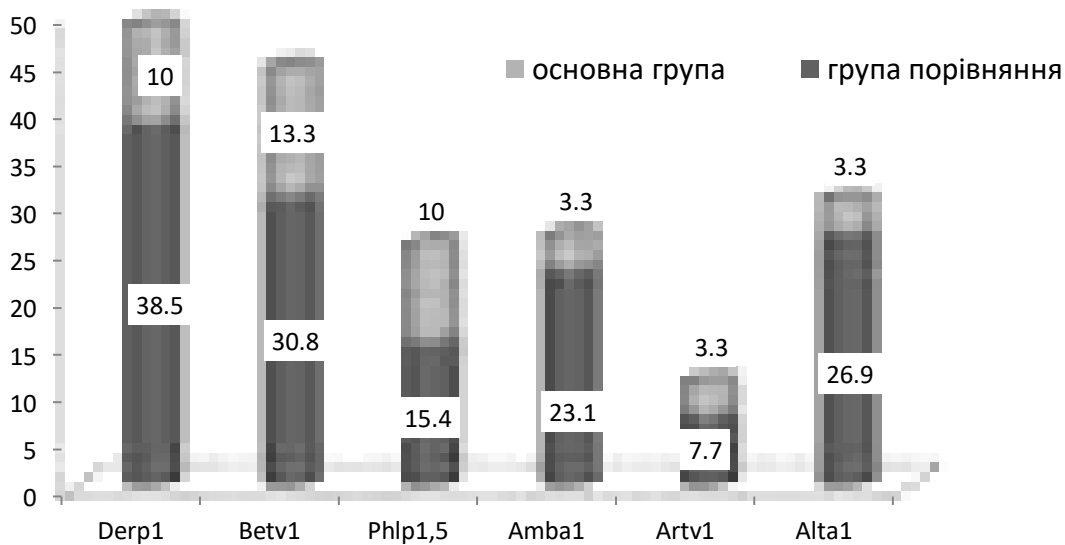


Рис. 8.7 - Профіль сенсibilізації до мажорних білків у групах, %

У кожному випадку виявлення позитивних результатів ШПТ та специфічних IgE до мажорних білків у сироватці крові свідчить тільки про сенсibilізацію організму, для верифікації діагнозу необхідною умовою має бути реалізація клінічних симптомів алергії.

Результати аналізу частоти виникнення та інтенсивності клінічних проявів алергії після проведеного курсу лікування (табл.8.2) виявили позитивний ефект терапії у дітей основної групи у вигляді зменшення частоти розладів з боку ШКТ, респіраторного тракту та вірогідне зменшення частоти діагностики atopічного дерматиту (13,3 %, n=4 проти 36,7 %, n=11, F-критерій Фішера = 0,043; p=0,002).

У групі порівняння, поряд із розширенням спектру сенсibilізації, відмічено тенденцію до збереження гастроінтестинальних симптомів та вірогідне збільшення частоти коморбідної алергічної патології, зокрема, АД (61,5 %, n=16 проти 30,8 %, n=8; $\chi^2=4,95$; p=0,02), алергічного риніту (26,9 %, n=7 проти 7,3 %, n = 2, $\chi^2 = 4,95$; p=0,02) через два роки катамнестичного спостереження.

Поряд зі збільшенням частоти виявлення АД, відмічено тенденцію до більш тяжкого його перебігу, що підтверджує вірогідне збільшення середнього показника за шкалою SCORAD в динаміці лікування ((24±1,2 проти 20±1,3) балів,

$p=0,027$) на відміну від основної групи, де частота виявлення АД зменшилась втричі з вірогідним зменшенням індексу SCORAD в динаміці лікування - $(12\pm 1,2)$ балів проти $(21\pm 2,3)$ балів, $p<0,001$.

На фоні прийому антилейкотрієнового препарату (монтелукаст), батьки відмічали швидку регресію свербіж у дітей з АД (на 3-4 добу лікування). У двох дітей, які отримували виключно дієтотерапію, протягом двох років спостереження встановлено діагноз atopічної БА.

Таблиця 8.2

Характеристика клінічних симптомів та синдромів у дітей раннього віку з АЗ ШКТ в динаміці лікування, n %

Клінічний симптом, синдром	До лікування				Через 2 роки лікування			
	Основна група (n=30)		Група порівняння (n=26)		Основна група (n=30)		Група порівняння (n=26)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Больовий абдомінальний	3	10,0	2	7,7	1	3,3	7	26,9
Диспепсичний	5	16,7	4	15,4	2	6,7	6	23,1
Дискінетичний	2	6,7	3	11,5	2	6,7	5	19,2
Бронхообструктивний	4	13,3	3	11,5	2	6,7	9	34,6*
Атопічний дерматит	11	36,7	8	30,8	4	13,3*	16	61,5*
Алергічний риніт	1	3,3	-	-	2	7,3	7	26,9*
Бронхіальна астма	-	-	-	-	-	-	2	7,7
Примітка. *-Різниця достовірна в динаміці лікування ($p<0,05$)								

Також, відмічено вірогідне збільшення частоти виникнення бронхообструктивного синдрому в групі дітей, які не отримували монтелукаст (34,6 %, n=9 та 11,5 %, n=3; $\chi^2=3,92$; $p=0,04$), що вказує на формування у них гіперреактивності дихальних шляхів та значно підвищує ризик реалізації бронхіальної астми.

Отримані результати дослідження вказують на недостатньо високу ефективність застосування елімінаційної дієти у дітей з алергічними захворюваннями ШКТ у якості монотерапії для лікування та профілактики розвитку atopічних захворювань.

Для контролю активності алергічного запалення ШКТ, проводили визначення концентрацій ЕКБ та загального IgE у сироватці крові дітей досліджуваних груп методом імуноферментного аналізу в динаміці лікування (табл. 8.3).

Таблиця 8.3

Показники активності алергічного запалення у досліджуваних групах в динаміці лікування, (M±m)

Показник	Основна група (n=30)		Група порівняння (n=26)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
ЕКБ, нг/мл	42,4±3,4	(21,8±4,3)*	50,5±3,2	(57,8±4,2)*
Загальний IgE, IU/ml	146,8±4,7	(84,6±5,4)*	139,5±5,6	(164,7±8,4)*
Примітка.*- Різниця вірогідна в динаміці лікування (p<0,01)				

В основній групі встановлено вірогідне зменшення середньої концентрації ЕКБ після дворічного лікування ((21,8±4,3) нг/мл проти (42,4±3,4) нг/мл, p<0,01, на відміну від дітей групи порівняння, у яких відмічено тенденцію до підвищення показника середньої концентрації ЕКБ у сироватці крові після двох років катамнестичного спостереження (57,8±4,2) нг/мл у порівнянні з початковим значенням (50,5±3,2) нг/мл, (p=0,17).

У дітей основної групи, які отримували у складі комплексної терапії монтелукаст, відмічено вірогідне зниження середньої концентрації загального IgE у сироватці крові в динаміці лікування (84,6±5,4) IU/ml проти (146,8±4,7) IU/ml, (p<0,01) на відміну від дітей групи порівняння, де реєстрували вірогідне збільшення його концентрації через 2 роки спостереження - (164,7±8,4) IU/ml

проти ($139,5 \pm 5,6$) IU/ml на початку лікування, $p=0,01$.

Аналогічні результати отримав Yamakawa Y. (2010) [246] при проведенні ретроспективного дослідження 65 дітей раннього віку з харчовою алергією, які у комплексі з дієтотерапією отримували пранлукаст (7 мг/кг/добу) протягом року. Встановлено достовірне зниження кількості еозинофілів периферичної крові, загального IgE, IL-4, IL-5 та еозинофільного катіонного білка у сироватці крові у порівнянні з пацієнтами, які отримували тільки дієтотерапію.

У процесі виконання дослідження не було відмічено алергічних або інших негативних реакцій на прийом монтелукасту, в тому числі не було виявлено алергічних реакцій або посилення клінічної симптоматики захворювання у дітей з алергічним ураженням ШКТ, що свідчить про безпеку його застосування у даній категорії пацієнтів.

За результатами катамнестичного спостереження, встановлено розширення спектру сенсibiliзації у дітей з алергічними захворюваннями ШКТ за результатами ШПТ та визначення специфічних IgE до мажорних білків у сироватці крові за рахунок побутових, пилоквих та грибкових алергенів із реалізацією клінічних симптомів з боку шкіри, шлунково-кишкового та респіраторного тракту на фоні дієтотерапії, що вказує на прогресію «алергічного маршу».

Призначення антагоністу лейкотрієнових рецепторів (монтелукаст) дітям з АЗ ШКТ з дворічного віку у комплексі з дієтотерапією призводить до достовірного зменшення частоти та тяжкості гастроінтестинальних та шкірних симптомів, що підвищує ефективність лікування і, як раннє втручання, попереджає розвиток респіраторних симптомів алергії, що забезпечує профілактику ескалації «алергічного маршу».

Прийом антилейкотрієнового препарату (монтелукаст) у дозі 4 мг у дітей віком від 2-х до 4-х років (1 жувальна таблетка 1 раз ввечері) у складі комплексної терапії АЗ ШКТ протягом двох років, був ефективним та безпечним, що дозволяє рекомендувати його призначення дітям з алергічним ураженням ШКТ для вторинної профілактики алергічних захворювань. Зручна форма прийому, добрі

органолептичні властивості препарату поряд із відсутністю побічних ефектів сприяли формуванню прихильності батьків щодо лікування їхніх дітей.

Матеріали даного розділу опубліковані в наукових працях [309,310,311,312,313,314,317,318,319].

РОЗДІЛ 9

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Зростання розповсюдженості алергічної патології у світі набуло характеру неінфекційної пандемії. [1,2,25,29] В останні роки спостерігається різке збільшення частоти реакцій харчової гіперчутливості та пов'язаних з нею захворювань органів травлення. [30,38,134,135] Так, поширеність гіперчутливості до їжі за результатами стандартизованих епідеміологічних досліджень, проведених у різних країнах світу, в тому числі і в Україні, варіює залежно від віку та методу обстеження від 0,5 до 30,0 % та складає 2,0-3,0 % серед дорослих та 10,0 % серед дитячого населення.

Враховуючи можливий початок алергії у ранньому дитинстві у вигляді реакцій на їжу, вивчення клінічних особливостей перебігу та механізмів формування харчової алергії (ХА), зокрема гастроінтестинальних її проявів, є актуальною проблемою сучасної педіатрії.

ХА часто дебютує у перші місяці життя дитини і має безпосередній вплив на формування алергічних захворювань у старшому віці. Гетерогенність імунних механізмів реалізації алергічного запалення ШКТ (IgE-залежний, клітинно-опосередкований, змішаний) значно ускладнює своєчасну діагностику, що призводить до призначення нераціональної фармакотерапії.

Найбільші труднощі в діагностичному аспекті виникають при верифікації ізольованих алергічних уражень ШКТ, які не мають специфічних клінічних ознак, а єдиним «золотим стандартом» діагностики є елімінаційно-провокаційна проба, яка залишається не уніфікованою для багатьох харчових продуктів і може викликати загострення основного захворювання.

АЗ ШКТ в ранньому дитинстві потребують проведення диференціальної діагностики з великою кількістю захворювань, які перебігають із гастроінтестинальними симптомами. [321,322]

До теперішнього часу залишаються не визначеними діагностичні критерії та біомаркери алергічного запалення ШКТ. До кінця не розкриті патогенетичні

механізми розвитку клітинно-опосередкованих гастроінтестинальних імунних реакцій на харчові протеїни.

Важливим аспектом у діагностиці АЗ ШКТ є встановлення комплексу клініко-морфологічних, імуногістохімічних та метаболічних критеріїв даної патології, що визначатиме тактику лікувально-профілактичних заходів у даної категорії дітей.

В сучасних умовах стратегія лікування гастроінтестинальних форм харчової алергії у дітей спрямована на елімінацію причинного харчового алергену, яка, при тривалому та нераціональному призначенні, виключає можливість розвитку толерантності у дитини, а при виключно грудному вигодовуванні - впливає на нутритивний статус жінки.

Невизначеність єдиних підходів до діагностики та лікування алергічних захворювань ШКТ у дітей раннього віку обумовлює проведення даного наукового дослідження.

Таким чином, метою дослідження стало підвищення ефективності діагностичних і лікувально-профілактичних заходів у дітей раннього віку з алергічними захворюваннями шлунково-кишкового тракту на підставі визначення патогенетичних механізмів формування, особливостей перебігу, розробки методів діагностики, диференційованих схем терапії та впровадження їх в практику охорони здоров'я.

Для досягнення поставленої мети було заплановано виконання таких завдань:

1. Провести ретроспективний аналіз структури алергічних захворювань шлунково-кишкового тракту у дітей раннього віку за даними госпітальної статистики та вивчити основні фактори ризику їх виникнення.
2. Вивчити клініко-параклінічні особливості перебігу алергічних захворювань ШКТ у дітей раннього віку в залежності від механізму розвитку імунних реакцій на їжу.
3. Оцінити функціональний стан травного тракту дітей раннього віку з алергічними захворюваннями ШКТ за результатами водневого дихального тесту.
4. Визначити профіль сенсibiliзації до харчових та респіраторних алергенів у дітей раннього віку з алергічним ураженням ШКТ.

5. Встановити ендоскопічні, морфологічні та імуногістохімічні особливості алергічного запалення слизової оболонки ШКТ у дітей раннього віку.
6. Встановити потенційні біомаркери запалення у дітей раннього віку з алергічними захворюваннями ШКТ на підставі аналізу жирно-кислотного спектру крові.
7. Визначити роль лейкотрієнових механізмів у розвитку алергічного запалення ШКТ шляхом визначення концентрацій ліпідних прозапальних медіаторів (цистеїнілових лейкотрієнів C4, D4, E4) у різних біологічних середовищах (кров, сеча, слина) дітей раннього віку.
8. Оцінити активність алергічного запалення ШКТ шляхом дослідження експресії прозапальних цитокінів у сироватці крові.
9. Обґрунтувати та розробити диференційований алгоритм діагностики та комплекс аліментарно-медикаментозної корекції алергічних захворювань ШКТ у дітей раннього віку.
10. Визначити ефективність диференційованих схем лікування при різних типах алергічного запалення ШКТ у дітей раннього віку в катамнезі спостереження. Дизайном передбачено проведення відкритого проспективного рандомізованого дослідження.

Роботу виконано за результатами комплексного обстеження 343 дітей раннього віку (середній вік складав 23,15 [1;36] місяців, серед яких хлопчиків - 192 (56,0 %), дівчаток – 151 (44,0 %)), які на момент включення у дослідження знаходились на стаціонарному лікуванні у відділенні проблем харчування та соматичних захворювань дітей раннього віку або звернулись амбулаторно за медичною допомогою до «Алергологічного центру з діагностикою медикаментозної алергії у дітей і жінок» ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової» Національної академії медичних наук України.

У залежності від механізмів розвитку імунних реакцій на харчові білки з боку ШКТ, за класифікацією EAACI (2014) [29], діти з підтвердженим імунним механізмом розвитку гастроінтестинальних симптомів у відповідь на їжу (за

результатами відкритої оральної провокаційної проби з безлактозною сумішшю та/або морфологічного дослідження) були розділені на групи:

I група - 164 дитини з IgE-залежним механізмом розвитку імунних реакцій з боку ШКТ (27 дітей з оральним алергічним синдромом (ОАС) та 137 пацієнтів із гастроінтестинальними симптомами, викликаними прийомом їжі (негайна гастроінтестинальна гіперчутливість), включаючи 8 дітей з анафілаксією;

II група - 144 дитини з IgE-незалежним (клітинно-опосередкованим) механізмом розвитку імунних реакцій з боку ШКТ, серед яких - 90 дітей із хронічним ентероколітом, індукованим харчовими білками, 6 дітей з ентеропатією, індукованою харчовими білками, 48 дітей з білок-індукованим проктоколітом.

За результатами морфологічного дослідження біоптатів СО різних відділів ШКТ, у трьох дітей діагностовано еозинофільне захворювання ШКТ (1 дитина з еозинофільним колітом та двоє дітей з еозинофільним гастродуоденітом), патогенез яких обумовлений змішаним механізмом алергічної реакції (IgE-залежний та IgE-незалежний).

Групу порівняння склали 32 дитини аналогічного віку з необтяженим індивідуальним і сімейним алергологічним анамнезом для порівняння факторів ризику розвитку алергічних хвороб, показників жирно-кислотного спектру крові, цистеїнілових лейкотрієнів та цитокінів.

Критеріями включення дітей у дослідження були: наявність гастроінтестинальних та шкірних симптомів, пов'язаних із вживанням їжі, з підтвердженим імунним механізмом їх розвитку; вік від 1 місяця до 3-х років; письмова інформована згода батьків або опікунів на участь дитини у дослідженні.

Критерії виключення: відмова батьків дитини від участі у дослідженні; функціональні захворювання ШКТ; інфекційні, онкогематологічні та психічні захворювання; целиакія; муковісцидоз; метаболічні захворювання; запальні захворювання кишечника.

Перший етап дослідження передбачав вивчення структури, факторів ризику, етіопатогенетичних та клініко-параклінічних особливостей перебігу АЗ ШКТ у

дітей раннього віку.

На другому етапі дослідження вивчали ефективність різних методів лікування АЗ ШКТ - алерген-специфічного (елімінаційних дієт) та алерген-неспецифічного (фармакотерапії).

Діагностика АЗ ШКТ з IgE-залежним механізмом розвитку імунних реакцій (оральний алергічний синдром, негайна гастроінтестинальна гіперчутливість, анафілактичні реакції на їжу) та коморбідної алергічної патології (алергічний риніт, бронхіальна астма) проводилась у відповідності до Наказу МОЗ України № 767 від 27.12.2005 р. «Про затвердження Протоколів діагностики та лікування алергологічних хвороб у дітей», рекомендацій EAACI Food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy (2014).

Для встановлення діагнозу атопічного дерматиту (АД) використовували діагностичні критерії Hanifin та Rajka згідно Наказу МОЗ України №670 від 04.07.2016 р. Оцінка ступеня тяжкості перебігу АД визначалась за міжнародною шкалою SCORAD.

Верифікація діагнозу ентероколіту, ІХБ, проводилась згідно Міжнародних рекомендацій щодо діагностики та лікування синдрому ентероколіту, індукованого харчовими білками (2017).

Для оцінки спектру сенсibilізації проводили визначення концентрацій загального IgE та специфічних IgE (sIgE) до харчових та респіраторних алергенів імунофлуоресцентним методом ImmunoCAP (Phadia 250, Швеція) та шкірні прик-тести (ШПТ) з набором комерційних екстрактів алергенів ТОВ «Дансон фарма», Україна.

Для визначення толерантності до БКМ у дітей на штучному вигодовуванні, проводили відкриту оральну провокаційну пробу (ОПП) з безлактозною молочною сумішшю (безлактозним молоком) після тритижневої ефективної елімінаційної дієти згідно вітчизняних «Настанов з ведення хворих з алергією до коров'ячого молока» (2015).

Діагностика імунних реакцій гіперчутливості до інших харчових алергенів ґрунтувалась на відновленні клінічної симптоматики на фоні діагностичного

введення «причинного» продукту до раціону харчування матері або дитини після ефективної його елімінації, у тому числі у дітей на грудному вигодовуванні.

Для діагностики порушення засвоєння лактози в кишечнику (ЛН) та лактозо-залежного надлишкового бактеріального росту (ЛНБР) в тонкій кишці проводили водневий дихальний тест (ВДТ) із навантаженням харчовою лактозою за допомогою портативного монітору для визначення концентрації водню (H_2) у видихуваному повітрі Gastro+Gastrolyzer (Gastro+Gastrolyzer Breath hydrogen (H_2) monitor) виробництва Bedfont Scientific Limited (UK), дотримуючись протоколу ведення тесту. Для навантаження використовували харчову лактозу із розрахунку 1,5 г/кг розведеної у 10 мл/кг теплої води і вимірювали концентрацію H_2 до навантаження (базальний рівень) та через кожні 30 хвилин протягом трьох годин. Підвищення концентрації H_2 у видихуваному повітрі (КВВП) визначали кількісно у ppm (ppm - одиниця КВВП) і фіксували апаратом із наступним записом на комп'ютер у вигляді графіка кривої.

Склад та кількісне співвідношення концентрацій жирних кислот ліпідної фракції цільної венозної крові проводили методом капілярної газової хроматографії в лабораторії аналітичної хімії і моніторингу токсичних речовин ДУ «Інститут медицини праці імені Ю.І. Кундієва НАМН України» на газовому хроматографі «Кристаллюкс-4000М» з наступним опрацюванням результатів за допомогою програми «Netchromwin».

Визначення концентрацій прозапальних цитокінів (IL-5, TNF- α) у сироватці крові проводили на імуноферментному аналізаторі Multiskan Plus «Labsystems» із використанням наборів виробництва компанії Diaclone (Франція).

Визначення концентрацій цистеїнілових лейкотрієнів (LTC₄, LTD₄, LTE₄) у біологічних рідинах (сироватка крові, слина, сеча) проводили на імуноферментному аналізаторі Multiskan Plus «Labsystems» із використанням наборів виробництва компанії «EnzoLifeScience» (США).

За показаннями проводили фіброгастроуденоскопію (ФЕГДС) та/або фіброколоноскопію з прицільною біопсією окремих ділянок слизових оболонок (СО) ШКТ на апараті Olympus (GIF-0150 та GF-0150 L) з наступним

морфологічним, гістохімічним та імуногістохімічним дослідженням матеріалів ендоскопічних біопсій на мікроскопі Axiskop 40 (Німеччина) із фотодокументуванням. Біоптати фіксували у 10% розчині формаліну та опрацьовували за загальноприйнятою гістологічною методикою із забарвленням зрізів гематоксиліном, еозином та пікрофуксином за Ван-Гізон.

Для оцінки секреторної функції епітелію (виявлення нейтральних муцинів) проводили гістохімічну PAS-реакцію (забарвлення Шифф-йодною кислотою). Імуногістохімічні дослідження проводили на серійних парафінових зрізах у відповідності зі стандартними протоколами із застосуванням моноклональних антитіл CD68 (Macrophage Marker) Ab-3 (Clone KP1), антитіл IgA (Heavy Chain) Ab-2, IgE (epsilon-Heavy Chain) Ab-1 та системи візуалізації Ultra Vision Quanto Detectson System HRP DAB (USA) непрямим стрептавідин - пероксидазним методом виявлення експресії CD 68, IgA, IgE.

Морфометричне дослідження експресії CD 68, IgA, IgE здійснювали за підрахунком позитивно забарвлених клітин у трьох полях зору при збільшенні 200 із перерахунком на 100 клітин. Кількість еозинофілів підрахована у трьох полях зору при збільшенні 400.

Для визначення активності алергічного запалення в кишечнику та оцінки ефективності елімінаційних дієт та медикаментозного лікування, проводили кількісне визначення концентрацій еозинофільного катіонного білка у сироватці крові та кальпротектину у копрофільтратах методом імуноферментного аналізу в комерційній лабораторії «Діла».

Для статистичного аналізу отриманих результатів використовували стандартні методики оцінки достовірності відмінностей у порівнюваних групах, базові статистичні показники, методи параметричного і непараметричного статистичного аналізу. Проводили розрахунок середнього значення (M), похибки середньої арифметичної (m); відносних величин (%). Для порівняння сукупностей за кількісними ознаками застосовували параметричний аналіз (t-критерій Стьюдента) або непараметричний (U-критерій Манна-Уїтні (U), W-критерій Уїлкоксона). Міжгрупові відмінності якісних ознак оцінювали за критерієм Хі-

квадрат (χ^2) Пірсона. Для оцінки впливу факторів розраховували відношення шансів (ВШ) з визначенням довірчого 95 % інтервалу (ДІ). Для оцінки взаємозв'язків між показниками використовували кореляційний аналіз Спірмена та Кендала. Відмінності вважали достовірними при значенні $p < 0,05$. Статистична обробка результатів проводилась із використанням стандартного офісного пакету Microsoft Office та програмного продукту IBM SPSS Statistics 21.

У третьому розділі представлено результати клініко-параклінічних особливостей перебігу окремих нозологічних форм АЗ ШКТ у дітей раннього віку в залежності від механізму реалізації алергічного запалення ШКТ (IgE-залежний, клітинно-опосередкований, змішаний).

Аналіз госпітальної статистики відділення проблем харчування та соматичних захворювань дітей раннього віку ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України» за останніх 5 років (з 2014 по 2018 р.р.) встановив високу частку захворювань ШКТ (27,4 %) в структурі захворюваності відділення.

Етіологічна структура захворювань ШКТ дітей раннього віку представлена: функціональними захворюваннями ШКТ (15,0 %), постінфекційним ентероколітом (34,9 %), ЛН (21,8 %), алергічними захворюваннями ШКТ (16,9 %), целиакією (4,1 %), муковісцидозом (2,1 %), виразковим колітом (2,3 %), хворобою Крона (1,3 %), вродженими вадами розвитку ШКТ (1,6 %). АЗ ШКТ (16,9 %) в етіологічній структурі захворювань ШКТ серед дітей раннього віку займають третє місце після постінфекційних ентероколітів і ЛН.

Частка АЗ ШКТ з IgE-залежним механізмом розвитку імунних реакцій склала 51,9 %, серед яких: негайна гастроінтестинальна гіперчутливість - 43,2 %, оральний алергічний синдром - 8,7 %. Високий відсоток хворих з IgE-незалежним механізмом розвитку реакцій (46,2 %), серед яких: хронічний ентероколіт, ІХБ (28,9 %), ентеропатія, ІХБ (1,9 %), проктоколіт, ІХБ (15,4 %) свідчить про широку розповсюдженість клітинно-опосередкованих реакцій на їжу у дітей раннього віку та підкреслює актуальність вивчення клініко-патогенетичних особливостей даних нозологічних форм.

За даними гістологічного дослідження матеріалів ендоскопічних біопсій, у

трьох дітей (0,9 %) діагностовано еозинофільне захворювання ШКТ: еозинофільний гастроентерит – 1 (>25 еозинофілів у полі зору мікроскопа з високим розрішенням у тонкій кишці), еозинофільний коліт – 2 (>30 еозинофілів у полі зору мікроскопа у товстій кишці).

До I групи увійшли 164 дитини з IgE-залежними алергічними реакціями на харчові білки (виявлені специфічні сироваткові IgE до харчових протеїнів у сироватці крові), середній вік яких на момент обстеження склав 25,1 [1;36] місяців, хоча клінічна маніфестація гастроінтестинальних симптомів у них відмічалась вже з перших місяців життя, що свідчить про пізні терміни верифікації діагнозу.

II групу склали 144 дитини з клітинно-опосередкованими імунними реакціями з боку ШКТ, середній вік на момент обстеження – 21,2 [1;36] місяців.

Розподіл обстежених хворих I групи за статевою ознакою встановив переважну більшість хлопчиків (60,4 % проти 39,6 %, $\chi^2=14,09$; $p<0,05$), що вказує на більшу схильність до реалізації атопії серед осіб чоловічої статі в ранньому віці, на відміну від II групи, де розподіл дітей за гендерною ознакою статистично не відрізнявся ($p>0,05$).

Результати аналізу анамнестичних даних виявили несприятливий перебіг вагітності у вигляді гестозів 1-ї та 2-ї половини, загрози переривання, загострення соматичних захворювань, які відмічались вірогідно частіше у матерів в обох групах дослідження, ніж у матерів дітей групи порівняння: між I групою та групою порівняння - 68,3 % , $n=112$ проти 21,9 % , $n=7$; $\chi^2=24,2$; $p<0,001$; між II групою та групою порівняння - 59,8 % , $n=98$ проти 21,9 % , $n=7$; $\chi^2=23,2$; $p<0,001$), у зв'язку з чим вагітні статистично частіше отримували медикаментозну терапію, у тому числі антибактеріальну, яка сприяла збільшенню проникності матково-плацентарного бар'єру і розвитку ранньої сенсibiliзації плода: між I групою та групою порівняння - 62,8 % , $n=103$ проти 15,6 % , $n=5$; $\chi^2=24,1$; $p<0,001$; між II групою та групою порівняння - 54,2 % , $n=78$ проти 15,6 % , $n=5$; $\chi^2=15,6$; $p<0,001$).

Раннє штучне вигодовування, яке вважається найбільш вагомим сенсibiliзуючим фактором, статистично частіше виявляли у хворих з алергічним

ураженням ШКТ, ніж у групі порівняння: між I групою та групою порівняння - 72,6 %, n=119 проти 37,5 %, n=12; $\chi^2=14,8$; $p<0,001$; між II групою та групою порівняння - 77,8 %, n=112 проти 37,5 %, n=12; $\chi^2=20,4$; $p<0,001$).

Спадкова схильність до алергічних реакцій і захворювань у родині сприяє більш ранньому розвитку ХА, ризик розвитку якої становить до 40,0 % у пацієнтів, у яких один із членів сім'ї страждає на АЗ, та до 80,0 % у пацієнтів, у яких два члени сім'ї мають алергічну хворобу, у порівнянні з дітьми без обтяженого алергологічного сімейного анамнезу. [16]

У дітей з IgE-залежними АЗ ШКТ спадкову схильність до атопії реєстрували достовірно частіше, ніж у II групі (48,2 %, n=79 проти 31,9 %, n=46; $\chi^2=8,37$; $p=0,004$) та групі порівняння (48,2 %, n=79 проти 3,1 %, n=1; $\chi^2=23,21$; $p<0,001$), причому, обтяженість анамнезу по материнській лінії реєстрували вірогідно частіше, ніж по лінії батька (58,2 %, n=46 проти 41,8 %, n=33; $\chi^2=4,27$; $p=0,039$).

У II групі обтяжений сімейний алергологічний анамнез реєстрували частіше, ніж у групі порівняння (31,9 %, n=46 проти 3,1 %, n=1; $\chi^2=11,51$; $p<0,001$), причому обтяженість по материнській лінії відмічалась достовірно частіше, ніж по лінії батька (63,1 %, n=29 проти 36,9 %, n=17; $\chi^2=6,26$; $p=0,013$).

Частота виявлення захворювань ШКТ у сім'ях дітей обох груп дослідження була достовірно вищою, ніж у групі порівняння (між I групою та групою порівняння - 55,5 %, n=91 проти 25,0 %, n=8; $\chi^2=9,95$; $p=0,002$; між II групою та групою порівняння - 51,4 %, n=74 та 25,0 %, n=8; $\chi^2=7,32$; $p=0,007$).

Для аналізу впливу різних факторів на реалізацію АЗ ШКТ у дітей раннього віку в залежності від механізму розвитку алергічних реакцій (IgE-залежний та IgE-незалежний), був проведений розрахунок відношення шансів (ВШ).

Аналіз результатів анамнестичних факторів обстежених дітей встановив, що наявність обтяженого сімейного алергологічного анамнезу у дитини вірогідно (у 28 разів) збільшує ризик розвитку IgE-залежних АЗ ШКТ ($p<0,05$). Відносний шанс розвитку IgE-залежних АЗ ШКТ у дитини зростає у 7 разів при наявності обтяженого акушерського анамнезу, у 9 разів при отриманні матір'ю під час

вагітності медикаментозного лікування та у 4 рази при ранньому введенні до раціону харчування дитини адаптованих молочних сумішей ($p < 0,05$).

Найбільш вагомими факторами ризику розвитку IgE-незалежних АЗ ШКТ були: сімейна схильність до atopії, яка підвищує ризик реалізації алергічного запалення у кишечнику у 14 разів та обтяжений акушерський (у 7 разів) ($p < 0,05$).

Медикаментозне навантаження під час вагітності та захворювання ШКТ в сім'ї достовірно збільшують імовірність реалізації IgE-незалежних АЗ ШКТ у дитини (у 6 та 3 рази відповідно).

На момент проведення дослідження на виключно грудному вигодовуванні знаходилось 25,1 % дітей, на штучному – 57,5 %, змішаному – 17,4 %. Натомість, на момент дебюту клінічних симптомів, грудне вигодовування отримували 56,6 % дітей, що підтверджує високу імовірність реалізації алергічного запалення ШКТ у дітей на природному вигодовуванні.

Ретельний збір анамнезу встановив наявність зв'язку та часу виникнення гастроінтестинальних та шкірних симптомів у дітей із вживанням певної їжі: на фоні вживання матерями молочних продуктів (молока більше 0,5 л на день, сметани, кефіру, йогурту, яловичини), продуктів із високим алергенним потенціалом (яйця, курятина, риба, горіхи, печиво) та введення до раціону харчування дитини адаптованих молочних сумішей. У дітей, які почали отримувати прикорм, маніфестацію клінічних симптомів відмічено після повторного вживання молочних продуктів, яєць, курятини, злакових каш, печива, тощо.

Найчастіше, дебют гастроінтестинальних симптомів у обстежених дітей відмічався протягом перших трьох місяців життя і у 58,8 % випадків супроводжувався ураженням шкіри (дермоінтестинальний синдром), який вірогідно частіше реєстрували у хворих з IgE-залежними АЗ ШКТ (67,7 % проти 42,4 %; $\chi^2=25,2$; $p < 0,01$).

Ізольоване ураження ШКТ вірогідно частіше зустрічалось у дітей II групи (57,6 % проти 29,3 %; $\chi^2=25,2$; $p < 0,01$). У дітей з IgE-залежними АЗ ШКТ первинним «органом-мішенню» є шкіра: маніфестація симптомів з боку шкіри у

них передувала розвитку гастроінтестинальних скарг (середній вік дебюту АД – 2,4 [0;12] місяців, інтестинального синдрому – 3,4 [0;14] місяців).

Натомість, для дітей II групи характерний дебют захворювання з клінічних симптомів ураження ШКТ (середній вік початку гастроінтестинальних симптомів – 2,6 [0;12] місяців із наступною появою шкірного синдрому – 5,6 [0;12] місяців), що свідчить про першочерговий розвиток алергічного запалення ШКТ.

Діти I групи мали більш тяжкий перебіг АД, що підтверджено достовірним підвищенням у них індексу SCORAD ($50,1 \pm 12,4$ проти $21,7 \pm 5,3$) балів, $p < 0,05$.

Для визначення особливостей клінічного перебігу АЗ ШКТ, провели аналіз частоти основних клінічних симптомів та синдромів у дітей груп дослідження.

Гастроінтестинальні симптоми у дітей раннього віку з АЗ ШКТ не мали специфічних ознак і перебігали, переважно, із синдромом мальабсорбції - діарейним синдромом (63,9 %) із домішкою великої кількості склоподібного слизу та/або крові (29,5 %), зригуваннями та блювотою (40,3 %), кольками (53,2 %). Синдром гемоколіту достовірно частіше зустрічався у дітей II групи і часто був єдиним клінічним симптомом захворювання ($47,9$ % проти $13,4$ %; $\chi^2=43,8$; $p < 0,001$).

Прояви стоматиту, як реакцію слизової ротової порожнини на потрапляння харчового алергену, реєстрували в обох групах дослідження (8,5 % та 4,9 % відповідно), як і перианальний дерматит (у результаті подразнення фекаліями) (14,6 % та 12,5 %). 22,2 % хворих мали важкий перебіг захворювання, який супроводжувався розвитком анемії (43,2 %), гіпотрофії (33,4 %), що потребувало проведення диференціальної діагностики з запальними захворюваннями кишечника, хірургічною патологією, целиацією із використанням ендоскопічних методів дослідження.

Для дітей із негайною гастроінтестинальною гіперчутливістю (НГГ) ($n=137$) характерними клінічними симптомами були блювота або зригування (35,0 %, $n=48$), які виникали через декілька хвилин або до двох годин після повторного вживання їжі, виражений абдомінальний больовий синдром (58,4 %, $n=80$) та діарея (62,0 %, $n=85$) із великою кількістю склоподібного слизу (72,3 %, $n=99$) та

домішками крові у випорожненнях (12,4 %).

Звертає увагу висока частота коморбідних алергічних захворювань у дітей з НГТ, зокрема АД (68,6 %, n=94), БА (4,4 %, n=6), алергічного риніту (8,0 %, n=11), кропив'янки (2,9 %, n=4), ангіонабряку (6,6 %, n=9). У 18,2 % дітей реєстрували рецидиви бронхообструктивного синдрому (БОС) в анамнезі, який не був пов'язаний із гострими респіраторними захворюваннями.

Для орального алергічного синдрому (ОАС) (n=27), який діагностували у дітей після дворічного віку, характерною скаргою був свербіж у ротовій порожнині після вживання свіжих овочів, фруктів, горіхів. Також, у дітей з ОАС відмічали симптоми як з боку шкіри (периоральний дерматит, АД у 81,5 %, n=22 та ШКТ (абдомінальний больовий синдром - 70,4 % (n=19), блювота - 59,3 % (n=16), рідкі випорожнення - 48,1 % (n=13), закрепи - 25,9 % (n=7) з домішкою слизу - 48,1 % (n=13)). У 40,7 % дітей з ОАС відмічався вибірковий апетит, метеоризм (59,3 %) та перианальний дерматит (48,1 %), а у 40,0 % хворих реєстрували системні реакції у вигляді кропив'янки (33,3 %) та гастроінтестинальної анафілаксії після вживання свіжого яблука (3,7 %).

Сезонний алергічний риніт мали 66,7 % (n=18) дітей, цілорічний АР - 4, бронхіальну астму - 48,1 % (n=13), поєднання АР та БА - 40,7 % (n=11). Рецидиви БОС, які не мали зв'язку з гострими респіраторними захворюваннями, мали місце у 37,0 % (n=10) пацієнтів даної групи, що вказує на тенденцію до формування у них гіперреактивності дихальних шляхів та ризику реалізації атопічної БА.

Епізоди гострого ентероколіту, індукованого харчовими білками, виникали, коли їжа вживалась епізодично або після періоду уникнення її прийому, і характеризувались блювотою, яка виникала через 1-4 години після годування та водянистою діареєю (іноді з домішками крові та слизу) через 5-10 годин після прийому їжі.

Хронічна форма ентероколіту, ІХБ, (n=90) виникала при щоденному вживанні алергенної їжі, характерними клінічними симптомами якої була блювота через 1-4 години після годування (58,9 %, n=53) та діарея (100,0 %) з домішкою великої кількості склоподібного слизу (57,8 %, n=52) та/або крові (35,5

%, n=32), які супроводжувались інтенсивним больовим абдомінальним синдромом (65,5 %, n=59), відмовою від їжі (45,5 %, n=41), що призвело до розвитку гіпотрофії у половини пацієнтів (55,5 %, n=50). У 15,6 % (n=14) дітей відмічались прояви перианального дерматиту, стоматиту (3,3 %, n=3).

Серед коморбідної алергічної патології у хворих з ентероколітом, ІХБ, найчастіше зустрічався АД (57,8 %, n=52), у двох дітей встановлений діагноз алергічного риніту (2,2 %).

Ентеропатія, індукована харчовими білками, не включена до класифікації харчової алергії ЕААСІ, 2014 [29] і розцінюється, як хронічна форма ентероколіту, ІХБ. Проте, у більшості публікацій ЕПХБ розглядається, як окрема нозологічна одиниця і включена до класифікації клінічних проявів алергії до білків коров'ячого молока [31], тому нами описано 6 випадків білок-індукованої ентеропатії, перебіг якої характеризувався вираженим синдромом мальабсорбції, гіпопротеїнемією та атрофією ворсинок тонкого кишечника за результатами морфологічного дослідження.

Для ентеропатії, ІХБ, у дітей раннього віку характерними симптомами були: діарея з великою кількістю склоподібного слизу та крові (83,3 %), багаторазова блювота з наступним розвитком ацетонемічних станів, гіпопротеїнемія та дефіцит маси тіла у 100,0 % пацієнтів. У 50,0 % дітей відмічалось збільшення розмірів живота, набряки. Дана клінічна картина була схожою на маніфестацію целиакії, однак антитіла до тканинної трансглютамінази, дезамінованих пептидів гліадину та генетичний тест на целиацію у дітей були негативні. Всі хворі з ентеропатією, ІХБ, мали прояви дермоінтестинального синдрому - АД (50,0 %), перианальний дерматит (66,7 %).

При проктоколіті, індукованому харчовими білками (n=47), дебют клінічних проявів відмічався у перші 2-3 місяці життя (середній вік дебюту 2,6 [1;7] місяців) і характеризувався переважанням у клінічній картині колітичного синдрому, характерними клінічними ознаками якого у дітей раннього віку були: наявність домішок крові та слизу у випорожненнях (100,0 %) на фоні гармонійного фізичного розвитку та задовільного апетиту.

Маніфестація клінічних симптомів проктоколіту, ІХБ, відмічалась у дітей як на грудному (61,7 %), так і на штучному (25,5 %) вигодовуванні, 12,8 % пацієнтів знаходились на змішаному вигодовуванні. На момент верифікації діагнозу білок-індукованого проктоколіта, середній вік хворих складав 17,2 [1;36] місяців і тільки у 12 дітей діагноз був встановлений у віці від 1 до 6 місяців, що вказує на тривалий термін діагностичного пошуку.

Неефективне лікування пацієнтів на попередніх етапах з приводу альтернативних діагнозів (дисбактеріоз, лактазна недостатність, інфекційний ентероколіт) та призначення неадекватної терапії (антибактеріальних препаратів, безлактозних сумішей, тощо) призвело до прогресії алергічного запалення у кишечнику та появи у частини пацієнтів симптомів ураження тонкого кишечника - блювоти (23,4 %) та діареї (40,4 %).

У дітей із проктоколітом, ІХБ, найчастіше реєстрували симптоми гемоколіту (68,1 %, n=14), причому у 4 пацієнтів (8,5 %) відмічались кровотечі з прямої кишки та наявність слизу у випорожненнях (55,3 %, n=26). Абдомінальний больовий синдром відмічався у 42,5 %, n=20. Наявність діареї (40,4 %, n=19), затримки фізичного розвитку (12,8 %, n=20) поряд з метеоризмом, блювотою та відсутністю апетиту, які реєстрували з однаковою частотою (23,4 %) свідчили на користь ураження і тонкого кишечника у хворих із проктоколітом, ІХБ.

Пізня верифікація діагнозу та відсутність своєчасного усунення причинного харчового алергену призвели до розширення площі алергічного ураження кишечника. АД реєстрували у 46,8 % дітей із проктоколітом, ІХБ (n=22), у однієї дитини встановлений діагноз БА та алергічного риніту.

За результатами комплексної оцінки кількісних маркерних показників, отриманих за допомогою водневого дихального тесту з навантаженням харчовою лактозою, встановлено достовірні відмінності між показниками коефіцієнта водню у видихуваному повітрі (КВВП) у дітей з АЗ ШКТ та групі порівняння ($p < 0,01$): ЛН вірогідно частіше реєстрували у дітей з АЗ ШКТ без статистичних відмінностей між групами (І група - 54,4 %, ІІ група - 61,2 %), ніж у групі порівняння (16,7%), ($p < 0,001$), як і лактозо залежний надлишковий бактеріальний

ріст у тонкій кишці без ознак мальабсорбції лактози (підйом кривої КВВП >20 ppm від 30-ї до 70-90-ї хвилин із наступним зниженням до рівня 5 ppm) - (I група - 31,6 %, II група - 26,6 % проти 6,7 % у групі порівняння; $p < 0,05$). ЛН у дітей раннього віку може бути як вторинною (порушення структури ентероцитів при алергічному запаленні), так і транзиторною (функціональна незрілість ентероцитів та низька активність ферменту лактази), однак в обох випадках потребує корекції ферментом лактази в гострий період лікування основного захворювання.

За результатами кількісного визначення концентрацій sIgE-антитіл у сироватці крові, встановлено полівалентну сенсibilізацію до харчових та респіраторних алергенів в обох групах дітей з АЗ ШКТ: до БКМ (89,6 % та 34,7 %), пшениці (46,3 % та 14,6 %), яйця (39,0 % та 15,9 %), сої (6,7 % та 0,7 %), кліщів домашнього пилу (11,5 % та 4,2 %), епідермісу kota та собаки (11,6 % та 8,5 %).

Наявність сенсibilізації до харчових алергенів у дітей з IgE-незалежними АЗ ШКТ свідчить про наявність у них обох механізмів розвитку імунних реакцій на їжу (IgE-залежного та клітинно-опосередкованого), що спростовує чіткий розподіл АЗ ШКТ за патогенетичною ознакою і є прогностичним маркером тривалого перебігу захворювання через пізні терміни формування оральної толерантності до харчового триггеру.

За результатами ШПТ, які виявились позитивними тільки у дітей з IgE-залежними імунними реакціями, найчастіше виявляли сенсibilізацію до алергенів: берези (32,7 %), тимофіївки (30,8 %), амброзії (28,8 %), полину (15,4 %) та грибка *Alternaria* (26,9 %), кліщів домашнього пилу (32,7 %).

Для діагностики реакцій гіперчутливості сповільненого типу на їжу проводили аплікаційні патч-тести (АПТ) з 12 харчовими продуктами. Позитивний результат АПТ отримали в обох групах дітей з АЗ ШКТ: пшенична крупа (38,5 % та 20,9 %), яєчний жовток (34,6 % та 18,6 %), яєчний білок (30,8 % та 44,2 %), вівсяна крупа (26,9 % та 18,6 %), молоко (15,4 % та 27,9 %), риба (15,4 % та 27,9 %), гречка (15,4 % та 11,6 %), соя (11,5 % та 27,9 %), рис (7,7 % та 9,3 %),

курятину (7,7 % та 27,9 %), телятина (3,8 % та 4,6 %). Чутливість методу (Se) склала 65,3 %, специфічність (Sp) - 26,8 %. На основі результатів патч-тестів встановлено харчові тригери, елімінація яких із раціону харчування, призвела до позитивної динаміки гастроінтестинальних та шкірних симптомів у дітей.

На підставі позитивного результату елімінаційно-провокаційної проби (ефективність елімінаційної дієти та відтворюваність клінічних симптомів після провокації харчовим білком) встановлено основні харчові алергени, які індукують розвиток алергічного запалення ШКТ у дітей раннього віку, незалежно від типу імунних реакцій: БКМ (84,1 %), яйце (42,5 %), пшениця (14,6 %), соя (2,9 %).

Коморбідну алергічну патологію (бронхіальну астму, алергічний риніт, АД, кропив'янку, ангіонабряк) достовірно частіше реєстрували у хворих з IgE-залежними АЗ ШКТ, ніж у дітей із клітинно-опосередкованими алергічними реакціями, а саме: АД (67,7 % проти 42,4 %; $\chi^2=23,8$; $p<0,01$), АР (17,7 % проти 2,1 %; $\chi^2=20,0$; $p<0,01$), БА (11,6 % проти 0,7 %; $\chi^2=14,9$; $p<0,001$), кропив'янка (7,9 % проти 0,7 %; $\chi^2=9,2$; $p=0,008$), ангіонабряк (6,1 % проти 0,7 %; $\chi^2=9,07$; $p=0,003$).

Неспецифічність гастроінтестинальних симптомів у дітей раннього віку з алергічним ураженням ШКТ та низька інформативність методів алергодіагностики часто потребували проведення ендоскопічних досліджень для диференціальної діагностики із запальними захворюваннями кишечника, хірургічною патологією, целиакією.

Для пошуку специфічних діагностичних маркерів алергічного запалення ШКТ (за показаннями) проводили ФЕГДС та/або фіброколоноскопію з прицільною біопсією різних відділів СО ШКТ та наступним гістологічним, гістохімічним та імуногістохімічним їх дослідженням. Результати проведеного дослідження висвітлено у четвертому розділі.

За результатами ФЕГДС у 46,9 % обстежених дітей діагностовано порушення моторики різних відділів ШКТ: рефлюкс-езофагіт (24,2 %), дуодено-гастральний рефлюкс (7,6 %), недостатність кардії (15,1 %). У 4,5 % дітей II групи виявлено поліп та ковзну килу стравоходу. Макроскопічні зміни стану СО верхніх відділів

ШКТ характеризувались ознаками помірного еритематозного езофагіту (25,7 %) з ознаками ерозивного процесу (4,5 %), еритематозної гастропатії (31,8 %), еритематозної дуоденопатії (22,7 %) та ерозивних змін СО ДПК (10,6 %) без статистичної різниці між показниками у групах.

Характерною ендоскопічною ознакою СО верхніх відділів ШКТ була наявність лімфо-фолікулярної гіперплазії СО ДПК (31,8 %). Частота виявлення атрофічних змін СО ДПК була достовірно вищою у дітей II групи, ніж I (16,2 % проти 3,4 %; $p < 0,05$).

За даними фіброколоноскопії набряк і гіперемія СО сигмоподібної та поперечно-ободової кишки відмічались в обох групах (16,7 % та 20,0 % відповідно), проте, виражений судинний малюнок із контактною кровотечею зареєстровано тільки у хворих із клітинно-опосередкованими алергічними реакціями на харчові білки (40,0 %), як і наявність ерозивних змін (40,0 %) та виразок, вкритих фібрином (15,0 %), що вказує на більш інтенсивне ушкодження СО при клітинно-опосередкованих імунних реакціях. У однієї дитини I групи виявлено білі включення на СО прямої кишки за типом «манної крупи».

Частота реєстрації лімфо-фолікулярної гіперплазії була вірогідно вищою у II групі, ніж в I (60,0 % та 20,0 % відповідно), ($p < 0,001$). У 5,0 % дітей II групи діагностовано поліп прямої та сигмоподібної кишок, атрофічні зміни СО товстої кишки (22,5 %).

Досліджено 143 матеріали ендоскопічних біопсій СО дванадцятипалої (ДПК) та товстої кишки, серед яких: I група - 41 біоптат дітей з IgE-залежними АЗ ШКТ (29 біоптатів СО ДПК (підгрупа А) та 12 біоптатів товстої кишки (підгрупа Б)); II група - 77 матеріалів ендоскопічних біопсій дітей із клітинно-опосередкованим типом імунних реакцій на їжу (37 біоптатів СО ДПК (підгрупа А) та 40 біоптатів товстої кишки (підгрупа Б)); III група (група порівняння) - 16 матеріалів ендоскопічних біопсій СО ДПК та товстої кишки дітей аналогічного віку з гастроінтестинальними розладами, обумовленими затяжним або хронічним перебігом неспецифічного невиразкового процесу в кишечнику: 8 біоптатів СО ДПК (підгрупа А) та 8 біоптатів товстої кишки (підгрупа Б).

Морфологічний аналіз матеріалів ендоскопічних біопсій СО ДПК та товстої кишки встановив наявність запального процесу виразного та помірного ступеня в усіх групах дослідження. Вогнищеву атрофію СО реєстрували в усіх групах з однаковою частотою, як і інтраепітеліальну лімфоцитарну інфільтрацію у поверхневому епітелії та епітелії залоз без статистично значимої різниці між групами ($p > 0,05$). Ерозивні зміни СО товстої кишки (Б) реєстрували вірогідно частіше, ніж СО ДПК (А): в I групі – (50,0 % проти 10,3 %; $p < 0,05$), в II групі – (40,0 % проти 10,8 %; $p < 0,05$). Крипт-абсцеси СО товстої кишки виявлені тільки в II групі (15,0 %).

У власній пластинці СО ДПК і товстої кишки дітей з алергічним ураженням ШКТ встановлено вірогідне збільшення кількості еозинофілів у запальному інфільтраті у порівнянні з групою дітей з гастроінтестинальними розладами, обумовленими затяжним або хронічним перебігом неспецифічного невиразкового процесу в кишечнику: між I (підгрупа А) та III (підгрупа А) – ($11,1 \pm 0,5$ проти $4,6 \pm 0,2$) клітин; $p < 0,001$; між II (підгрупа А) та III (підгрупа А) – ($11,5 \pm 0,4$ проти $4,6 \pm 0,2$) клітин; $p < 0,001$; між I (підгрупа Б) та III (підгрупа Б) – ($12,5 \pm 0,6$ проти $3,9 \pm 0,2$) клітин; $p < 0,001$; між II (підгрупа Б) та III (підгрупа Б) – ($12,1 \pm 0,3$ проти $3,9 \pm 0,2$) клітин; $p < 0,001$.

Для оцінки функції продукції слизу епітелієм СО (виявлення нейтральних муцинів), провели гістохімічну PAS-реакцію Шифф-йодною кислотою: вогнищеве зниження PAS-реакції виявляли вірогідно частіше в групах дітей з алергічним ураженням ШКТ, ніж у групі порівняння: між I та III – 65,5 % проти 37,5 %; $p < 0,05$; між II та III – 70,3 % проти 37,5 %; $p < 0,05$, що свідчить про порушення функції утворення слизу епітелієм, і, відповідно, вказує на зниження бар'єрної функції СО кишечника.

Імуногістохімічним методом визначали локалізацію і рівень експресії CD68 (маркеру фагоцитарної активності макрофагів) у матеріалах ендоскопічних біопсій СО ДПК. У власній пластинці СО ДПК CD68-позитивні клітини мали дифузне розташування, середній показник експресії яких у групах дітей з АЗ ШКТ був вірогідно вищим, ніж у групі порівняння: між I та III – ($20,8 \pm 0,8$ проти

4,8±0,6) %; $p < 0,05$; між II та III – (22,3±1,6 проти 4,8±0,6) %; $p < 0,05$. Середній показник експресії IgA в СО ДПК обох груп дітей з алергічним ураженням ШКТ був вірогідно вищим у порівнянні з показником, отриманим у III групі: між I та III – (29,7±1,2 проти 14,6±0,8) %; $p < 0,001$; між II та III – (23,6±1,7 проти 14,6±0,8) %; $p < 0,001$.

Враховуючи здатність IgA сприяти нейтралізації антигенів у СО кишечника, збільшення їх кількості може відбуватись у відповідь на порушення цілісності епітеліального бар'єру при алерген-індукованому запаленні.

Морфометричним дослідженням встановлено достовірне збільшення кількості клітин, які продукують IgE у СО ДПК дітей обох груп дослідження з алергічним запаленням ШКТ (14,5±0,7 та 12,7±0,9) % на відміну від групи дітей із гастроінтестинальними розладами, обумовленими затяжним або хронічним перебігом неспецифічного невиразкового процесу в кишечнику, де відмічали лише поодинокі позитивно забарвлені клітини: між I та III – (14,5±0,7 проти 2,6±0,7) %; $p < 0,001$; між II та III – (12,7±0,9 проти 2,6±0,7) %; $p < 0,001$.

Звертає на увагу факт локальної експресії IgE у СО ДПК дітей з IgE-незалежними реакціями при відсутності сироваткових sIgE до харчових алергенів, без статистично значимих відмінностей із показником дітей з IgE-залежними реакціями, що вказує на безпосередню участь IgE у патогенезі алергічного запалення ШКТ з клітинно-опосередкованим механізмом його розвитку та свідчить про змішаний механізм розвитку імунних реакцій. Імовірно, локальна присутність IL-4-продукуючих клітин у слизовій оболонці кишечника стимулює експресію sIgE, опосередковуючи імунну відповідь у дітей із негативними результатами ШПТ та сироваткових sIgE.

Достовірне збільшення експресії CD68-макрофагів, IgA та IgE у СО ДПК у дітей раннього віку з алергічним ураженням ШКТ, незалежно від механізму розвитку імунних реакцій, у порівнянні з хворими з гастроінтестинальними розладами, обумовленими затяжним або хронічним перебігом неспецифічного невиразкового процесу в кишечнику, вказує на активацію як клітинного, так і місцевого гуморального імунітету, а визначення даних показників експресії може

бути рекомендоване для використання у якості маркерів алергічного запалення кишечника.

Алергічне запалення ШКТ супроводжується деструкцією ліпідної структури клітинних мембран кишечника з наступним вивільненням поліненасичених жирних кислот (ПНЖК), зміна співвідношення яких визначає перебіг патологічного процесу за рахунок продукції про- або протизапальних цитокінів. Для вивчення патогенетичних механізмів розвитку імунних реакцій у дітей раннього віку з АЗ ШКТ, проведений аналіз жирно-кислотного спектру крові з визначенням метаболомних індексів, результати дослідження описані у п'ятому розділі.

Встановлено статистичні відмінності між концентраціями ліпідних показників цільної крові хворих з алергічним ураженням ШКТ в залежності від патогенетичних механізмів реалізації імунних реакцій і групою порівняння. Привертає увагу достовірне зменшення відсоткової частки насичених жирних кислот (НЖК) цільної крові дітей I (35,1±1,9) % та II (29,7±1,7) % груп дослідження, ніж у групі порівняння (48,9±3,9) %, ($p < 0,01$), що відображає перевищення надходження з їжею ненасичених жирів у порівнянні з насиченими.

На фоні зниження концентрації НЖК, середній сумарний показник ненасичених жирних кислот (НеНЖК) в обох групах дітей з АЗ ШКТ статистично не відрізнявся від групи порівняння (52,5±1,7 проти 53,8±2,7) %; $p > 0,05$, (52,9±1,7 проти 53,8±2,7) %; $p > 0,05$. Натомість, показник співвідношення НеНЖК/НЖК в II групі виявився вищим, ніж у I (1,78 проти 1,49) та групі порівняння (1,78 проти 1,1), на фоні вірогідного зниження показника співвідношення НЖК/ПНЖК у порівнянні з I групою – (1,06 проти 1,52; $p < 0,05$) та групою порівняння – (1,06 проти 1,83; $p < 0,05$), що вказує на найбільший перерозподіл цих фракцій ЖК у дітей раннього віку з клітинно-опосередкованим типом імунних реакцій на їжу.

Виявлені метаболічні порушення співвідношення ЖК у бік збільшення частки НеНЖК можуть свідчити про використання НЖК у якості субстрату для забезпечення енергетичних потреб організму в умовах патологічного процесу, що підвищує ризик активації процесів перекисного окислення ліпідів та ліполізу з

наступним утворенням вільних ЖК з ліпотоксичним ефектом.

У II групі відмічено достовірне зниження середньої концентрації пальмітинової ЖК, яка надходить з їжею або синтезується в організмі шляхом літогенезу, а в I групі - стеаринової кислоти, яка утворюється з пальмітинової ЖК за участю елонгаз жирних кислот, ніж у групі порівняння - ($18,3 \pm 0,9$ проти $22,1 \pm 1,6$) %; $p=0,04$ та ($4,9 \pm 1,6$ проти $6,5 \pm 0,5$) %; $p=0,04$). Підвищення індексу активності елонгази (співвідношення концентрацій стеаринової ЖК та пальмітинової ЖК - C18:0/C16:0) в II групі порівняно з I ($0,31$ проти $0,22$; $p=0,07$) відображає індукцію елонгації пальмітинової ЖК до стеаринової ЖК в умовах гіпоксії, яка супроводжує алергічне запалення.

Для оцінки біосинтезу ЖК (ліпогенез de novo), провели розрахунок ліпогенного індексу (співвідношення концентрацій пальмітинової та ліноленої ЖК C16:0/C18:2), показник якого в I групі був достовірно вищий, ніж у II ($1,4$ проти $0,9$; $p=0,02$) без статистичної різниці із групою порівняння ($1,4$ проти $1,2$; $p>0,05$), що може бути обумовлено хронічною гіпоксією на фоні алергічного запалення, порушенням складу мікробіоти кишечника, зменшенням частки ПНЖК у харчуванні та підвищенням експресії пальмітат-синтази ЖК (ключового ферменту ліпогенезу, відповідального за синтез пальмітинової кислоти) у товстої кишки.

Виявлені зміни насиченості супроводжувались накопиченням ПНЖК, а саме, встановлено вірогідне підвищення концентрації ПНЖК у дітей II групи порівняно з I групою ($28,1 \pm 1,5$ проти $23,0 \pm 1,9$) %; $p=0,03$ переважно за рахунок омега-6 фракції – лінолевої (ЛК), гамма-ліноленої ЖК та її основного представника – арахідонової кислоти (АК). Середній показник концентрації АК у в II групі був достовірно вищий, ніж у I ($4,6 \pm 0,4$ проти $3,2 \pm 0,4$) %; $p=0,02$ та статистично не відрізнявся від групи порівняння ($p>0,05$).

При метаболізмі ЛК утворюється кон'югована лінолева кислота з протизапальними властивостями, синтез якої молочнокислими бактеріями та пробіотичними штамами залежить від мікробного складу товстої кишки. Зважаючи на те, що рівень зазначених ЖК залежить як від наявності у раціоні

харчування рослинних олій і тваринних жирів, так і синтезу АК з ЛК, був розрахований індекс активності $\Delta 6$ -десатурази-елонгази- $\Delta 5$ -десатурази - співвідношення концентрацій АК та ЛК (C20:4/C18:2).

Підвищення індексу активності $\Delta 6$ -десатурази-елонгази- $\Delta 5$ -десатурази в II групі у порівнянні з I та групою порівняння (0,25, 0,21 та 0,22) вказує на підвищення біодоступності АК та її прозапальних метаболітів (ейкозаноїдів).

У процесі елонгації ЛК утворюється ейкозадієнова ЖК (C20:2) з протизапальними властивостями, концентрація якої відображає рівень інших омега-6ПНЖК та залежить від частки ЛК та інтенсивності ендogenous синтезу АК. Переважання конверсії лінолевої кислоти в ейкозадієнову (замість АК) сприяє зменшенню прозапального ефекту омега-6ПНЖК.

Для оцінки спрямованості біотрансформації ЛК провели розрахунок індексу співвідношення концентрації АК до ейкозадієнової кислоти (C20:4/C20:2), достовірне підвищення якого відмічено у дітей з IgE-залежними алергічними реакціями на харчові білки, ніж у групі порівняння (8 та 6, $p=0,03$) без статистичної різниці з показником II групи (6,6). Даний індекс відображає баланс між прозапальними та протизапальними компонентами пулу омега-6 ПНЖК, які синтезуються із лінолевої ЖК, та може використовуватись у якості біомаркери хронічного алергічного запалення.

Результати проведеного дослідження вказують на зміни ліпідного спектру крові дітей раннього віку при алергічному запаленні кишечника, однак концентрації як окремих жирних кислот, так і їх частки у загальному пулі ЖК, не можуть слугувати ефективними діагностичними або прогностичними маркерами при конкретних нозологічних формах захворювання через неспецифічність процесів, які обумовлюють дані зміни. Окрім того, основна частка вищих ЖК надходить до організму з їжею, тому рівень незамінних ЖК залежить від характеру харчування, інтенсивності синдрому мальабсорбції, мікробного метаболізму кишечника, кон'югації лінолевої та ліноленової ЖК, насичення ПНЖК та низки інших факторів. [295]

Для більшого розуміння метаболічних порушень при алергічному запаленні травного тракту, необхідно проводити оцінку спрямованості метаболічних процесів, які складають основу ліпідного обміну, з використанням метаболомних індексів, які відображають процеси біотрансформації ЖК у печінці та жировій тканині – біосинтезу ЖК (ліпогенез *de novo*) та взаємоперетворення ЖК. [284]

Таким чином, за результатами метаболомного аналізу ліпідного спектру цільної крові дітей раннього віку з АЗ ШКТ встановлено потенційні біомаркери запалення в залежності від механізмів розвитку імунних реакцій:

1. Для IgE-залежного типу реакцій на харчові білки з боку гастроінтестинального тракту характерними особливостями ліпідного спектру є висока інтенсивність процесів ліпогенезу та виражений дисбаланс між прозапальними та протизапальними компонентами пулу омега-6 ПНЖК у бік прозапальних.

2. Для клітинно-опосередкованих імунних реакцій при алергічному запаленні ШКТ характерно підвищення індексу активності десатураз, що вказує на підвищення біодоступності арахідонової кислоти та її прозапальних метаболітів (ейкозаноїдів) на фоні підвищення відсоткової частки похідних α -ліноленової кислоти (ейкозапентаєнової та докозагексаєнової ЖК), які конкурують з омега-6 ПНЖК (арахідоновою кислотою) за цикло- та ліпооксигеназу з наступним синтезом омега-3-тромбоксанів та лейкотрієнів із антикоагуляційними, протизапальними та спазмолітичними властивостями, що має клінічне значення.

В I групі відмічено тенденцію до зменшення частки омега-3ПНЖК при відносному збільшенні концентрації α -ліноленової кислоти ліпідного спектру крові. у порівнянні з II групою та групою порівняння.

У дітей II групи на фоні зменшення концентрації α -ліноленової кислоти порівняно з I групою ($0,5 \pm 0,1$ та $1,2 \pm 0,6$) % відмічено тенденцію до підвищення відсоткової частки її похідних (ейкозапентаєнової та докозагексаєнової ЖК), які конкурують з омега-6 ЖК (АК) за цикло- та ліпооксигеназу з наступним синтезом омега-3-тромбоксанів та лейкотрієнів 5 серії з протизапальними властивостями.

Аналіз результатів хроматографічного дослідження ліпідного спектру цільної крові визначив низький рівень вмісту омега-3ПНЖК та високі концентрації омега-6 ПНЖК у всіх досліджуваних групах, що відображає прозапальну спрямованість обміну ліпідів (переважання синтезу ейкозаноїдів та лейкотрієнів 4 серії з наступною продукцією прозапальних цитокінів). Показник співвідношення омега-3ПНЖК/омега-6ПНЖК в I групі виявився найнижчим 1:7, в II групі - 1:13, у групі порівняння склав 1:12, що не відповідає нормі, яка за даними різних дослідників складає 1:4-9 або 1:5-10.

Враховуючи доведене патогенетичне значення цистеїнілових лейкотрієнів (цис-ЛТ) у розвитку БА, АР та розглядаючи гастроінтестинальні прояви ХА, як старт сенсibilізації та першу сходинку розвитку «алергічного маршу», провели дослідження концентрацій цис-ЛТ 4 серії (ЛТС4, ЛТD4, ЛТЕ4) у різних біологічних середовищах (сироватка крові, сеча, слина) дітей раннього віку з алергічним ураженням ШКТ, результати якого висвітлені у шостому розділі. Для об'єктивного аналізу результатів та порівняння показників, визначили концентрації цис-ЛТ у 18 дітей аналогічного віку із загостренням БА.

Встановлено вірогідне збільшення концентрацій цис-ЛТ у крові, сечі, слині дітей раннього віку з АЗ ШКТ та БА, обстежених у період маніфестації захворювання, ніж у групі порівняння ($p < 0,01$).

Максимальні концентрації цис-ЛТ у всіх біологічних рідинах визначали у дітей з БА. Середній показник сироваткових концентрацій цис-ЛТ у дітей з БА був вірогідно вищий, ніж у хворих з клітинно-опосередкованими алергічними реакціями на харчові білки (II група) ($703,9 \pm 68,7$ проти $429,2 \pm 71,9$) пг/мл, ($p = 0,03$) та групі порівняння ($703,9 \pm 68,7$ проти $90,6 \pm 16,8$) пг/мл ($p < 0,001$) без статистичних відмінностей із показником I групи ($703,9 \pm 68,7$ проти $609,5 \pm 76,5$) пг/мл, ($p = 0,36$).

Звертає увагу тенденція до зменшення сироваткових концентрацій цис-ЛТ у дітей II групи у порівнянні з I групою на фоні високих концентрацій у них арахідонової кислоти, за результатами оцінки ліпідного спектру крові ($4,6 \pm 0,4$ проти $3,2 \pm 0,4$) %, що свідчить про інтенсивне її використання у якості субстрату

для синтезу простагландинів і тромбоксанів за циклооксигеназним шляхом, а не цис-ЛТ, у дітей з клітинно-опосередкованим типом алергічних реакцій з боку ШКТ.

У хворих з IgE-залежними гастроінтестинальними алергічними реакціями на харчові білки (I група) встановлено вірогідно вищі концентрації цис-ЛТ у сироватці крові, ніж у слині та сечі ($p < 0,01$), а концентрації цис-ЛТ у сечі виявились достовірно вищими, ніж у слині ($p < 0,05$).

В II групі сироваткові концентрації цис-ЛТ виявились достовірно вищими, ніж у сечі ($429,2 \pm 71,9$ проти $200,2 \pm 41,6$) пг/мл ($p < 0,01$) та слині ($429,2 \pm 71,9$ проти $234,1 \pm 25,3$) пг/мл, ($p < 0,01$). Порівняльна характеристика концентрацій цис-ЛТ у сечі між I групою та БА не виявила статистичних відмінностей ($424,0 \pm 96,5$ проти $424,0 \pm 115,6$) пг/мл, $p = 0,36$.

Натомість, середній показник концентрації цис-ЛТ у слині був вірогідно вищим у дітей з БА ($461,3 \pm 107,0$) пг/мл у порівнянні з хворими II групи ($234,1 \pm 25,3$) пг/мл ($p = 0,04$) та вірогідно не відрізнявся при порівнянні показника I групи та II групи ($p = 0,78$), I групи та БА ($p = 0,07$).

Сироваткові концентрації цис-ЛТ у дітей з БА статистично не відрізнялися від їх концентрації у сечі ($p < 0,04$). У групі порівняння статистичних відмінностей між показниками цис-ЛТ у різних біологічних середовищах не виявлено.

Результати рангового кореляційного аналізу Тау Кендала не виявили кореляційного зв'язку між концентраціями цис-ЛТ крові та сечі – $\tau = 0,14$ ($p > 0,05$), крові та слини – $\tau = 0,07$ ($p > 0,05$), сечі та слини – $\tau = -0,52$ ($p > 0,05$), що свідчить про можливість вибору будь-якої біологічної рідини, зокрема, слини або сечі, як неінвазивного способу визначення концентрацій цис-ЛТ для моніторингу активності алергічного запалення.

Отримані результати високих концентрацій цис-ЛТ у сироватці крові дітей раннього віку з алергічним ураженням ШКТ узгоджуються з виявленим дисбалансом жирно-кислотного спектру крові, а саме співвідношенням омега-3ПНЖК/омега-6ПНЖК зі збільшенням частки омега-6 ПНЖК – попередників синтезу цис-ЛТ 4 серії.

Достовірне підвищення середніх концентрацій цис-ЛТ у різних біологічних середовищах (кров, сеча, слина) дітей раннього підтверджують участь ліпідних медіаторів у патогенезі алергічного запалення ШКТ у дітей раннього віку та розширюють уявлення щодо патогенетичних можливостей впливу на його перебіг шляхом індивідуалізованого призначення блокаторів лейкотрієнових рецепторів. Отримані показники середніх концентрацій цис-ЛТ у крові, сечі та слині здорових дітей, дітей з БА та АЗ ШКТ, можуть бути рекомендовані у якості референтних значень при проведенні наступних клініко-біохімічних досліджень.

Для оцінки активності алергічного запалення ШКТ, визначали концентрації прозапальних цитокінів (TNF- α , IL-5) у сироватці крові дітей груп дослідження. Результати проведеного дослідження описані у сьомому розділі.

Встановлено достовірно високі їх концентрацій у дітей з АЗ ШКТ, ніж у групі порівняння: IL-5 - між I та групою порівняння ($13,5 \pm 2,4$ проти $1,7 \pm 0,6$) пг/мл; $p < 0,001$; між II та групою порівняння ($12,4 \pm 2,3$ проти $1,7 \pm 0,6$) пг/мл; $p < 0,001$ та TNF- α - між I та групою порівняння ($9,1 \pm 5,4$ проти $0,1 \pm 0,1$) пг/мл; $p < 0,001$; між II та групою порівняння ($36,7 \pm 3,5$ проти $0,1 \pm 0,1$) пг/мл; $p < 0,001$.

Відсутність статистичних відмінностей між концентраціями IL-5 у сироватці крові в групах дітей з алергічним запаленням ШКТ ($13,5 \pm 2,4$ проти $12,4 \pm 2,3$) пг/мл; $p = 0,73$ свідчить про однакову активність еозинофільного запалення ШКТ при IgE-залежному та клітинно-опосередкованому типах імунних реакцій.

Для клітинно-опосередкованих алергічних реакцій з боку ШКТ (II група) характерним було достовірне підвищення середньої концентрації TNF- α у сироватці крові у порівнянні з I групою ($36,7 \pm 3,5$ проти $9,12 \pm 5,4$) пг/мл, $p < 0,001$, що вказує на участь ендотеліальної дисфункції у патогенезі розвитку реакцій гіперчутливості сповільненого типу.

Встановлено достовірне підвищення сироваткових концентрацій еозинофільного катіонного білка (ЕКБ), який вивільняється з гранул еозинофілів під впливом IL-5, у хворих з алергічним запаленням ШКТ, ніж у групі порівняння ($p < 0,01$) без статистичних відмінностей між показниками у групах ($59,9 \pm 93,5$ проти $46,05 \pm 5,49$) нг/мл; $p = 0,22$.

Встановлений достовірний прямий кореляційний зв'язок середньої сили між сироватковими концентраціями ІЛ-5 та ЕКБ у дітей з алергічним запаленням ШКТ (І група - $r = + 0,625$, $p=0,01$, II група $r = + 0,515$, $p=0,02$) вказує на провідне значення еозинофілів у патогенезі його розвитку.

Результати дослідження концентрацій кальпротектину у копрофільтратах встановили вірогідне підвищення його середньої концентрації у хворих з алергічним ураженням ШКТ, ніж у групі порівняння: між I та групою порівняння ($228,5 \pm 76,4$ проти $34,6 \pm 11,3$) мг/л; $p=0,01$; між II та групою порівняння ($565,2 \pm 182,0$ проти $34,6 \pm 11,3$) мг/л; $p < 0,001$; між I та II ($228,5 \pm 76,4$ проти $565,2 \pm 182,0$) мг/л; $p=0,12$.

Також, встановлено достовірний прямий лінійний зв'язок різної інтенсивності між концентраціями TNF- α у сироватці крові та кальпротектину у копрофільтратах дітей з алергічним ураженням ШКТ: в I групі – слабкий прямий зв'язок ($r = + 0,235$, $p=0,02$), в II групі – середній прямий зв'язок ($r = + 0,565$, $p=0,01$). Наявність вірогідних кореляційних зв'язків між концентраціями ІЛ-5 та ЕКБ у сироватці крові, TNF- α у сироватці крові та кальпротектину у копрофільтратах хворих з АЗ ШКТ дозволяють рекомендувати їх визначення у якості маркерів активності алергічного запалення в кишечнику.

Наявність достовірного тісного зворотного зв'язку між концентраціями TNF- α у сироватці крові та абсолютною кількістю представників індигенної мікрофлори (біфідо- та лактобактерій, КУО/г) при алергічному запаленні ШКТ (I група - $r = - 0,634$; $p=0,04$, II група - $r = - 0,724$; $p=0,03$) доводить вплив антигенної стимуляції умовно-патогенними бактеріями у кишечнику на синтез прозапальних цитокінів, зокрема TNF- α , і є однією з ланок формування алергічного запалення в кишечнику.

У восьмому розділі висвітлено результати оцінки ефективності удосконалених методів діагностики та лікування алергічних захворювань ШКТ у дітей раннього віку.

На основі отриманих результатів дослідження розроблено алгоритм ранньої діагностики АЗ ШКТ у дітей раннього віку в залежності від характеру

вигодовування.

Враховуючи провідну роль БКМ у розвитку харчової алергії в ранньому дитинстві, на першому етапі рекомендовано призначення безмолочної діагностичної елімінаційної дієти протягом 2-4 тижнів: при грудному вигодовуванні – сувора дієта матері з виключенням з її раціону молочних продуктів, продуктів зі схожими антигенними детермінантами та призначення дитині ферменту лактази; при штучному або змішаному вигодовуванні – призначення сумішей з екстенсивним гідролізом білків коров'ячого молока (при тяжкому перебігу захворювання, який супроводжуються затримкою фізичного розвитку та/або гіпопротеїнемією, анемією, рекомендовано застосування суміші на основі амінокислот).

При ефективній елімінації (регресія клінічних симптомів) наступним діагностичним кроком має бути відтворюваність клінічних симптомів після оральної провокації «причинним» харчовим алергеном: діагностичне введення молока до раціону матері при грудному вигодовуванні та проведення відкритої оральної провокаційної проби з безлактозною сумішшю/молоком при штучному вигодовуванні.

Неефективність безмолочної дієти потребує проведення алергологічного обстеження або додаткового виключення з раціону харчування матері або дитини потенційних харчових тригерів (яйце, соя, пшениця) протягом 2-4 тижнів з наступним діагностичним їх введенням до раціону харчування матері або дитини (1 продукт у 4-5 днів) при ефективній елімінації. Тільки відтворюваність клінічних симптомів при проведенні елімінаційно-провокаційної проби підтверджує імунний механізм харчової гіперчутливості дитини.

Наявність у дитини тяжких гастроінтестинальних симптомів (персистуюча діарея, гемоколіт, блювота), резистентних до дієтотерапії, які супроводжуються затримкою фізичного розвитку, анемією, гіпопротеїнемією, потребує обов'язкового проведення інструментальних досліджень (ФЕГДС та фіброколоноскопії з біопсією та наступним морфологічним дослідженням) для виключення хірургічної патології, целіакії, запальних захворювань кишечника.

На другому етапі дослідження вивчали ефективність різних методів лікування АЗ ШКТ - алерген-специфічного (елімінаційних дієт) та алерген-неспецифічного (фармакотерапії).

Враховуючи виявлений дисбаланс омега-3ПНЖК/омега-6ПНЖК у бік збільшення частки омега-6ПНЖК та імуномодельючі властивості пробіотичного штаму *Lactobacillus rhamnosus* GG, запропоновано схему оптимізованого лікування АЗ ШКТ із включенням омега-3ПНЖК, *Lactobacillus rhamnosus* GG або їх ферментативних лізатів у комплексі з елімінаційними заходами.

Основну групу склали 160 хворих з АЗ ШКТ, які у комплексі з дієтотерапією отримували омега-3ПНЖК (Смарт-омега бейбі у дозі 10 крапель на добу) та *Lactobacillus rhamnosus* GG (з 1 місяця до 2-х років – пробіотик «Према кідс» у дозі 10 крапель/добу, з 2-х років – лізат *Lactobacillus rhamnosus* V (дієтична добавка «Дел-Імун V®») у дозі 1 капсула один раз на день за 30 хвилин до їжі (вміст однієї капсули можна розчинити у невеликій кількості рідини); групу порівняння склали 148 дітей, які отримували виключно дієтотерапію.

Встановлено прямо пропорційне зменшення відсотку дітей із клінічними симптомами від терміну елімінації в обох групах дослідження.

Ефективність елімінаційних заходів підтверджено повною регресією клінічних симптомів через місяць від початку дієтотерапії у 93,8 % дітей основної групи та 85,8 % дітей групи порівняння та достовірним зниженням концентрацій ЕКБ у сироватці крові ($p < 0,05$), кальпротектину у копрофільтратах ($p < 0,001$), що вказує на зменшення інтенсивності еозинофільного запалення. Однак, динаміка регресії клінічних симптомів в основній групі відмічалась вірогідно швидше на 3-й, 7-й ($p < 0,001$), 14-й ($p < 0,01$) день від початку лікування.

Доведено, що включення у комплексну терапію АЗ ШКТ додаткового прийому омега-3 ПНЖК призводить до позитивних змін ліпідного спектру крові у вигляді зменшення його прозапальної активності: достовірного підвищення концентрацій омега-3 ПНЖК ($2,1 \pm 0,4$ проти $2,9 \pm 0,2$) %, $p = 0,05$, зниження частки омега-6 ПНЖК ($27,36 \pm 2,2$ проти $20,12 \pm 0,7$)%, $p = 0,02$, достовірне зниження співвідношення омега-3/омега-6 ПНЖК - з 1:13 на початку лікування до 1:7 через

місяць терапії.

В групі порівняння показник співвідношення омега-3 ПНЖК/ омега-6 ПНЖК зменшився (з 1:12 до 1:10), однак, без достовірного збільшення частки омега-3 ПНЖК (з $2,3 \pm 0,5$ до $2,5 \pm 0,6$)%, $p=0,8$ та зменшення відсотку омега-6 ПНЖК (з $23,7 \pm 1,2$ до $20,3 \pm 1,7$)%, $p=0,1$. Виявлений дисбаланс омега-3 ПНЖК/омега-6 ПНЖК у дітей, які отримували дієтотерапію, засвідчує спрямованість до подальшого синтезу прозапальних цитокінів.

Неефективність лікування відмічено у 6,2 % дітей основної групи та 14,2 % дітей групи порівняння, що може бути обумовлено порушенням дотримання дієти матерями, вживанням продуктів, до складу яких входять приховані алергени, наявністю харчових тригерів, алергія до яких не була встановлена використаними у дослідженні методами, колонізацією шкіри та кишечника умовно-патогенною флорою.

Розглядаючи гастроінтестинальні форми ХА, як старт сенсibilізації та першу сходинку розвитку «алергічного маршу» та враховуючи спільні патогенетичні механізми реалізації алергії (достовірно високі концентрації цис-ЛТ у сироватці крові), провели порівняльне дослідження ефективності блокатору лейкотрієнових рецепторів (монтелукасту) у дітей з АЗ ШКТ.

Основну групу склали діти віком від 2-х років з неефективністю проведеного попереднього лікування (діти з IgE-залежними алергічними реакціями на харчові білки, полівалентною сенсibilізацією та коморбідними алергічними захворюваннями, високими концентраціями цис-ЛТ у сироватці крові > 500 пг/мл), які у комплексі з елімінаційними заходами отримували блокатор лейкотрієнових рецепторів (монтелукаст) тримісячним курсом двічі на рік протягом двох років у дозі 4 мг (1 жувальна таблетка 1 раз ввечері), групу порівняння - 26 дітей, які отримували тільки дієтотерапію.

Для вивчення прогресії «алергічного маршу» - розширення спектру сенсibilізації та формування коморбідної алергічної патології у дітей з АЗ ШКТ, через два роки провели повторне алергологічне обстеження (ШПТ та визначення sIgE до мажорних білків алергенів, до яких встановлено сенсibilізацію за

результатами ШПТ).

В катамнезі спостереження за результатами ШПТ встановлено розширення спектру сенсibilізації за рахунок побутових, пилкових та грибкових алергенів у дітей обох груп спостереження, що вказує на прогресію «алергічного маршу». Виявлена сенсibilізація до пилкових та побутових алергенів у 16,1 % дітей із клітинно-опосередкованим типом імунних реакцій на харчові білки з боку ШКТ підтверджує вікову трансформацію IgE-незалежних імунних реакцій у IgE-залежні, що дозволяє розглядати дітей із клітинно-опосередкованим механізмом розвитку реакцій на їжу, як групу ризику по розвитку атопії.

У дітей, які отримували у складі комплексної терапії монтелукаст, достовірної різниці між профілями сенсibilізації в динаміці лікування не виявлено ($p > 0,05$). Натомість, в групі порівняння через два роки катамнестичного спостереження встановлено вірогідне розширення спектру сенсibilізації за рахунок респіраторних алергенів: кліщів домашнього пилу *D.pteronysinus* (3,8 % проти 26,9 %; $\chi^2=5,31$; $p=0,02$), пилку берези (7,7 % проти 38,5 %; $\chi^2=6,93$; $p=0,009$), амброзії (3,8 % проти 30,8 %; $\chi^2=6,58$; $p=0,01$) та грибка *Alternaria* (3,8 % проти 26,9 %; $\chi^2=5,31$; $p=0,02$).

За результатами компонентної діагностики сенсibilізацію до мажорних білків в групі порівняння визначали вірогідно частіше, ніж у дітей, які отримували монтелукаст: IgE до Derp1, Derp2 (мажорні білки кліщів домашнього пилу) - (38,5 % проти 10,0 %; $\chi^2=6,3$; $p=0,01$) та IgE до Alta1 (мажорний білок грибка *Alternaria*) (26,9 % проти 3,3 %; $\chi^2=6,3$; $p=0,01$).

Аналіз частоти виникнення та інтенсивності клінічних симптомів після проведеного курсу лікування виявив позитивний ефект терапії в основній групі у вигляді зменшення частоти розладів з боку ШКТ, респіраторного тракту та вірогідне зменшення частоти АД (36,7 % проти 13,3, F-критерій Фішера = 0,043; $p=0,002$).

У групі порівняння відмічено тенденцію до збереження гастроінтестинальних симптомів та вірогідне збільшення частоти коморбідної алергічної патології: АД (30,8 % проти 61,5 %; $\chi^2=4,95$; $p=0,02$), алергічного риніту (26,9 % проти 7,3 %; χ^2

= 4,95; $p=0,02$).

Поряд зі збільшенням частоти виявлення АД, відмічено тенденцію до більш тяжкого його перебігу, що підтверджено вірогідним збільшенням середнього показника за шкалою SCORAD в динаміці лікування ($20\pm 1,3$ проти $24\pm 1,2$) балів, $p=0,027$, на відміну від основної групи, де частота виявлення АД зменшилась практично втричі з вірогідним зменшенням індексу SCORAD в динаміці лікування - ($21\pm 2,3$ проти $12\pm 1,2$) балів, $p<0,001$.

Отримані результати вказують на недостатньо високу ефективність застосування елімінаційної дієти у дітей з АЗ ШКТ у якості монотерапії для лікування та профілактики розвитку АЗ.

Для контролю ефективності дієто- та фармакотерапії проводили визначення сироваткових концентрацій ЕКБ та загального IgE в динаміці лікування: в основній групі встановлено вірогідне їх зменшення ($p<0,01$) на відміну від дітей групи порівняння, де спостерігалось достовірне збільшення концентрацій загального IgE ($p=0,01$) та тенденція до зростання концентрацій ЕКБ ($p=0,17$).

Розширення спектру сенсibilізації за рахунок побутових, пилкових та грибкових алергенів та збільшення частки алергічних захворювань у дітей раннього віку з алергічними захворюваннями ШКТ в катамнезі спостереження, незалежно від механізму розвитку алергічних реакцій і дієтотерапії, вказує на прогресію «алергічного маршу».

Призначення блокатору лейкотрієнових рецепторів (монтелукасту) дітям з АЗ ШКТ у комплексі з дієтотерапією призводить до достовірного зменшення частоти та тяжкості гастроінтестинальних та шкірних симптомів, що підвищує ефективність лікування і, як раннє втручання, дозволяє попередити розвиток респіраторних симптомів алергії.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення і нове вирішення актуальної наукової проблеми педіатрії – підвищення ефективності надання медичної допомоги дітям раннього віку з алергічними захворюваннями ШКТ, на основі визначення особливостей клінічного перебігу та патогенетичних механізмів розвитку захворювання, удосконалення їх діагностики, розробки методів лікування із застосуванням алерген-специфічної та фармакотерапії.

1. За даними офіційної статистики, у всьому світі відмічається прогресуюче зростання розповсюдженості алергічних захворювань, які часто маніфестують у ранньому дитинстві у вигляді реакцій на їжу. Особливої актуальності сьогодні набула проблема своєчасної діагностики та лікування гастроінтестинальних форм харчової алергії, які зустрічаються у 47-60 % випадків і практично не діагностуються. Гетерогенність патогенетичних механізмів розвитку, відсутність специфічності клінічних симптомів і недосконалість методів діагностики значно ускладнюють своєчасну діагностику алергічного ураження ШКТ в ранньому дитинстві, що визначає актуальність проведеного дослідження.
2. Алергічні захворювання ШКТ посідають третє місце (16,9 %) в структурі захворювань органів травлення серед обстежених дітей раннього віку і представлені різними нозологічними формами в залежності від типу імунних реакцій та відділу ураження ШКТ: IgE-залежні (51,9 %) - негайна гастроінтестинальна гіперчутливість (43,2 %), оральний алергічний синдром (8,7 %); IgE-незалежні (46,2 %) - ентероколітичний синдром, індукований харчовими білками (28,9 %), ентеропатія, індукована харчовими білками (1,9 %), білок-індукований проктоколіт (15,4 %); змішані (0,9 %) – еозинофільний коліт (0,3 %), еозинофільний гастроентерит (0,6 %).
3. Дебют алергічних захворювань ШКТ у дітей найчастіше відмічається

протягом перших трьох місяців життя, часто супроводжується ураженням шкіри (58,7 %) з переважанням у клінічній картині діарейного синдрому (63,9 %) з домішкою великої кількості склоподібного слизу та/або крові (29,5 %), зригувань та блювоти (40,3 %), кишкових кольок (53,2 %) та ускладнюється залізодефіцитною анемією (43,2 %) і гіпотрофією (33,4 %). У 58,7 % обстежених хворих діагностовано вторинну лактазну недостатність на тлі алергічного запалення тонкої кишки.

4. Для дітей раннього віку з алергічним ураженням ШКТ характерна полівалентна сенсibiliзація (50,6 %) не тільки до харчових, а й до респіраторних алергенів, що складає патогенетичне підґрунтя для реалізації у них «алергічного маршу». Доведено участь обох типів реакцій (IgE-залежних та клітинно-опосередкованих) у розвитку алергічних захворювань ШКТ у 25,9 % хворих.
5. На підставі результатів елімінаційно-провокаційної проби встановлено основні причинно-значущі харчові алергени, які індукують розвиток алергічного запалення ШКТ у дітей раннього віку, незалежно від типу імунних реакцій: білки коров'ячого молока (84,1 %), яйце (42,5 %), пшениця (14,6 %), соя (2,9 %).
6. Найбільш поширеною ендоскопічною ознакою алергічного запалення ШКТ у дітей раннього віку, незалежно від відділу його ураження, є лімфо-фолікулярна гіперплазія слизових оболонок (44,1 %). Білок-індуковане алергічне запалення ШКТ у дітей раннього віку характеризується еозинофільною інфільтрацією власної пластинки слизової оболонки (> 10 еозинофілів) та формується на тлі активації як клітинних механізмів, із залученням факторів неспецифічного захисту (підвищення експресії антигенів до CD68-макрофагів), так і місцевого гуморального імунітету (підвищення експресії антигенів до IgA та IgE у слизових оболонках дванадцятипалої кишки).
7. Встановлено дисбаланс співвідношення омега-3ПНЖК/омега-6

ПНЖК у крові у бік збільшення частки омега-6 ПНЖК (1:10-1:13) та визначено метаболомні індекси, які відображають прозапальну спрямованість ліпідного спектру крові з переважанням продукції прозапальних цитокінів: активацію процесів ліпогенезу при IgE-залежному типі реакцій на харчові білки та підвищення біодоступності арахідонової кислоти та її прозапальних метаболітів (ейкозаноїдів) при клітинно-опосередкованому типі алергічних реакцій.

8. Доведено високі рівні концентрацій цистеїнілових лейкотрієнів 4 серії у різних біологічних середовищах (сироватка крові, сеча, слина) дітей раннього віку з алергічними захворюваннями ШКТ, що доводить їх патогенетичне значення та розширює терапевтичні можливості за рахунок індивідуалізованого призначення антилейкотрієнових препаратів.
9. Для білок-індукованого алергічного запалення ШКТ у дітей раннього віку характерна імунна дисрегуляція з підвищенням експресії сироваткових прозапальних цитокінів (IL-5, TNF- α), що свідчить про активацію еозинофілів на тлі дисфункції ендотелію й інтенсивність альтеративно-деструктивних змін.
10. Дієтотерапія у комплексі з диференційованим призначенням омега-3 поліненасичених жирних кислот, *Lactobacillus rhamnosus* GG або їх ферментативних лізатів забезпечує значний позитивний вплив на перебіг алергічних захворювань ШКТ у 93,8 % дітей та нормалізує дисбаланс ліпідного спектра крові.
11. За результатами катамнезу встановлено розширення спектру сенсibiliзації та збільшення частки коморбідних алергічних захворювань у дітей з алергічним ураженням травного тракту. Лікування антилейкотрієновим препаратом (монтелукаст) у комплексі з дієтотерапією підвищує ефективність лікувально-профілактичних заходів за рахунок зменшення частоти розвитку коморбідних

алергічних захворювань – атопічного дерматиту (у 1,9 разів),
алергічного риніту (у 3,7 разів).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для своєчасної діагностики алергічних захворювань шлунково-кишкового тракту у дітей раннього віку та скорочення кількості інвазивних втручань, доцільно застосовувати діагностичний алгоритм в залежності від характеру вигодовування дитини. Перший етап передбачає призначення безмолочної діагностичної елімінаційної дієти протягом 2-4 тижнів: при грудному вигодовуванні – сувора дієта матері з виключенням з її раціону молочних продуктів, а також продуктів зі схожими антигенними детермінантами та призначення дитині ферменту лактази; при штучному або змішаному вигодовуванні – призначення сумішей з екстенсивним гідролізом білків коров'ячого молока (при тяжкому перебігу захворювання, який супроводжуються затримкою фізичного розвитку та/або гіпопротеїнемією, анемією, рекомендовано застосування суміші на основі амінокислот).

При ефективній елімінації (регресія клінічних симптомів), наступним діагностичним кроком має бути відтворюваність клінічних симптомів після оральної провокації «причинним» харчовим алергеном: діагностичне введення молока до раціону матері при грудному вигодовуванні та проведення відкритої оральної провокаційної проби з безлактозною сумішшю/молоком при штучному вигодовуванні. Неефективність безмолочної дієти потребує проведення алергологічного обстеження або додаткового виключення з раціону харчування матері або дитини потенційних харчових тригерів (яйце, соя, пшениця) протягом 2-4 тижнів з наступним діагностичним їх введенням до раціону харчування матері або дитини (1 продукт протягом 4-5 днів) при ефективній елімінації. Тільки відтворюваність клінічних симптомів при проведенні елімінаційно-провокаційної проби підтверджує імунний механізм харчової гіперчутливості.

дитини. Наявність у дитини тяжких гастроінтестинальних симптомів (персистуюча діарея, гемоколіт, блювота), резистентних до дієтотерапії, які супроводжуються затримкою фізичного розвитку, анемією, гіпопротеїнемією, потребує обов'язкового проведення інструментальних досліджень (ФЕГДС та фіброколоноскопії з біопсією та наступним морфологічним дослідженням) для виключення хірургічної патології, целиакії, запальних захворювань кишечника.

2. Для діагностики реакцій гіперчутливості сповільненого типу на їжу у дітей раннього віку рекомендовано застосовувати аплікаційні патч-тести з харчовими продуктами.
3. Для виявлення інтолерантності до лактози, лактозо-залежного надлишкового бактеріального росту у тонкій кишці та оцінки стану моторики ШКТ у дітей раннього віку доцільно застосовувати водневий дихальний тест.
4. Для моніторингу активності запального процесу в кишечнику та контролю ефективності терапії запропоновано визначати концентрації еозинофільного катіонного білка у сироватці крові та кальпротектину у копрофільтратах.
5. Для своєчасної неінвазивної діагностики алергічних захворювань кишечника рекомендовано визначати вміст цистеїнілових лейкотрієнів у сечі або слині.
6. Для оптимізації лікування алергічних захворювань ШКТ у дітей раннього віку запропоновано застосування комплексної терапії з включенням омега-3 поліненасичених жирних кислот, *Lactobacillus rhamnosus* GG або їх ферментативних лізатів поряд з елімінаційними заходами.
7. При неефективності елімінаційних заходів у дітей раннього віку з алергічним ураженням ШКТ, полівалентною сенсibiliзацією та коморбідними алергічними хворобами для оптимізації лікування і

вторинної профілактики «алергічного маршу», дітям з дворічного віку у комплексі з елімінаційними заходами доцільно призначати антагоніст лейкотрієнових рецепторів (монтелукаст) тримісячним курсом двічі на рік протягом двох років у дозі 4 мг (1 жувальна таблетка 1 раз ввечері).

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Prescott S, Allen KJ. Food allergy: riding the second wave of the allergy epidemic. *Pediatr Allergy Immunol.* 2011;22(2):155-60. doi:10.1111/j. 13993038.2011.01145.x.
2. Nwaru BI., Hickstein L., Panesar SS., Muraro A., Werfel T., Cardona V., et al. On behalf of the EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. The epidemiology of food allergy in Europe:a systematic review and meta-analysis. *Allergy.* 2014 Jan; 69(1):62-75. doi: 10.1111/all.12305.
3. Errazuriz G, Lucero Y, Ceresa S, Gonzalez M, Rossel M, Vives A. Clinical characteristics and management of infants less than 1-year-old suspected with allergy to cow's milk protein. *Rev Chil Pediatr.* 2016;87(6):449-54.
4. Caubet JC, Szajewska H, Shamir R, Nowak-Węgrzyn A. Non-IgE-mediated gastrointestinal food allergies in children. *Pediatr Allergy Immunol.* 2017 Feb; 28(1):6-17. doi: 10.1111/pai.12659.
5. Абатуров АЕ, Никулина АА, Петренко ЛЛ. Лактазная недостаточность у детей. *Международ. журн. педиатрии, акушерства и гинекологии.* 2015; 7(2): 53-63.
6. Балаболкин ИИ. Пищевая аллергия у детей: современные аспекты патогенеза и подходы к терапии и профилактике. *Иммунопатология,аллергология, инфектология.* 2013;3:36-46.
7. Зайков С. В. Харчова непереносимість і харчова алергія у дітей. *Дитячий лікар.* 2011; 3:38-45.
8. Koletzko S, Heine RG, Grimshaw KE, et al. Non-IgE mediated cow's milk allergy in Euro Prevall. *Allergy.* 2015;70(12):1679-80.
9. Miceli Sopo S, Monaco S, Bersani G, Romano A, Fantacci C. Proposal for management of the infant with suspected food protein-induced allergic proctocolitis. *Pediatr Allergy Immunol.* 2018 Mar; 29(2): 215-18. doi: 10.1111/pai.12844.
10. Caubet JC, Ford LS, Sickles L, Jarvinen KM, Sicherer SH, Sampson HA, et al. Clinical features and resolution of food protein-induced enterocolitis syndrome: 10-year experience. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;134:382-9.

11. Sopo SM, Giorgio V, Dello Iacono I, Novembre E, Mori F, Onesimo R. A multicentre retrospective study of 66 Italian children with food protein-induced enterocolitis syndrome: different management for different phenotypes. *Clin Exp Allergy*. 2012;42:1257-65.
12. Onesimo R, Dello Iacono I, Giorgio V, Limongelli MG, Miceli Sopo S. Can food protein induced enterocolitis syndrome shift to immediate gastrointestinal hypersensitivity? A report of two cases. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2011;43:61-3.
13. De Preter V, Verbeke K. Metabolomics as a diagnostic tool in gastroenterology. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*. 2013 Nov; 4(4):97-107. doi:10.4292/wjgpt.v4.i4.97.
14. De Preter V. Metabolomics in the Clinical Diagnosis of Inflammatory Bowel Disease. *Dig Dis*. 2015 Sep; 33(1):2-10. doi:10.1159/000437033.
15. Zhang A, Sun H, Yan G, Wang P, Wang X. Mass spectrometry-based metabolomics: applications to biomarker and metabolic pathway research. *Biomed Chromatogr*. 2016 Jan;30(1):7-12. doi:10.1002/bmc.3453.
16. Yamamoto T, Miyata J, Arita M, Fukunaga K, Kawana A. Current state and future prospect of the therapeutic strategy targeting cysteinyl leukotriene metabolism in asthma. *Respir Investig*. 2019 Nov; 57(6):534-43. doi: 10.1016/j.resinv.2019.08.003.
17. Kanaoka Y, Austen KF. Roles of cysteinyl leukotrienes and their receptors in immune cell-related functions. *Adv Immunol*. 2019 May; 142:65-84. doi: 10.1016/bs.ai.2019.04.002.
18. Антипкін ЮГ, Уманець ТР, Лапшин ВФ, Пустовалова ОІ, Чумаченко НГ. Ефективність застосування монтелукасту у дітей дошкільного та шкільного віку з легким персистуючим перебігом бронхіальної астми. *Астма та алергія*. 2016;1:73-77.
19. Корниенко ЕА, Моисеєнкова ЮА, Волкова НЛ, Лобода ТБ. Эозинофильные поражения желудка и кишечника: клиника, диагностика, лечение. *Альманах клинической медицины*. 2018 Сен;46(5):482-96. doi:10.18786/2072-0505-2018-46-5-482-496.
20. Lucendo AJ, Molina-Infante J, Arias A, von Arnim U, Bredenoord AJ,

Bussmann C, Amil Dias J, Bove M, Gonzalez-Cervera J, Larsson H, Miehlke S, Papadopoulou A, Rodriguez-Sanchez J, Ravelli A, Ronkainen J, Santander C, Schoepfer AM, Storr MA, Terreehorst I, Straumann A, Attwood SE. Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults. *United European Gastroenterol J*. 2017 Apr;5(3):335-58. doi:10.1177/2050640616689525.

21. Luyt Heidi D, Kerrie Kirk B, Stiefel G. Diagnosis and management of food allergy in children. *Paediatrics and Child Health*. 2016 July;26(7):287-91. doi.org/10.1016/j.paed.2016.02.005.

22. Meyer R, De Koker C, Dziubak R, Godwin H, Dominguez-Ortega G, Chebar Lozinsky A, et al. The impact of the elimination diet on growth and nutrient intake in children with food protein induced gastrointestinal allergies. *Clin Transl Allergy*. 2016; 6:25 DOI 10.1186/s13601-016-0115-x.

23. Chebar LA, Meyer R, De KC, Dziubak R, Godwin H, Reeve K, Dominguez OG, Shah N. Time to symptom improvement using elimination diets in non-IgE mediated gastrointestinal food allergies. *Pediatr Allergy Immunol*. 2015;26:403-8.

24. Охотнікова ОМ. Гастроінтестинальна форма харчової алергії у дітей – актуальна проблема сучасності. *Здоровье ребенка*. 2015;1(60):29-35.

25. Leung PS., Shu SA., Chang C. The changing geoepidemiology of food allergies. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2014;46 (3):169-79.

26. Renz H, Allen KJ, Sicherer SH, et al. Food allergy. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4:17098. Published 2018 Jan 4. doi:10.1038/nrdp.2017.98.

27. eaaci.org [Internet]. Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines.EAACI. 2014. 278 p. [updated 2016 Oct 1; cited 2017 May 26]. Available from: <http://www.eaaci.org/resources/guidelines/faa-guidelines.html>.

28. Ebisawa M, Ito K, Fujisawa T; Committee for Japanese Pediatric Guideline for Food Allergy, The Japanese Society of Pediatric Allergy and Clinical Immunology, The Japanese Society of Allergology. Japanese guidelines for food allergy 2017. *Allergol Int*. 2017;66(2):248–264. doi:10.1016/j.alit.2017.02.001.

29. Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K et al. EAACI food allergy

and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy. *Allergy*. 2014;69 (8):1008-25.

30. Nowak-Węgrzyn A, Chehade M, Groetch ME, Spergel JM, Wood RA, Allen K, et al. International consensus guidelines for the diagnosis and management of food protein-induced enterocolitis syndrome: Executive summary-Workgroup Report of the Adverse Reactions to Foods Committee, American Academy of Allergy Asthma & Immunology. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139(4):1111-26 doi:10.1016/j.jaci.2016.12.966.

31. Fiocchi A, Brozek J, Schunemann H, et al. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines. *Pediatr Allergy Immunol*. 2010;21:1-125.doi: 10.1111/j.13993038.2010.01068.x.

32. Макарова СГ, Намазова-Баранова ЛС, Вишнёва ЕА, Ерешко ОА, Гордеева ИГ. Гастроинтестинальная пищевая аллергия у детей. *Вопросы современной педиатрии*. 2017;16 (3):202-212. doi:10.15690/vsp.v16i3.1730.

33. Tanno LK, Calderon MA, Demoly P; Joint Allergy Academies. New Allergic and Hypersensitivity Conditions Section in the International Classification of Diseases-11. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2016;8(4):383-88. doi:10.4168/aair.2016.8.4.383

34. Макарова СГ., Намазова-Баранова Л.С., Вишнева Е.А., и др. Актуальные вопросы диагностики пищевой аллергии в педиатрической практике. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2015;70(1):41-4 doi:10.15690/vramn.v70i1.1230.

35. Furuta GT, Katzka DA. Eosinophilic Esophagitis. *N Engl J Med*. 2015;373(17):1640-48. doi:10.1056/NEJMra1502863.

36. Баранов АА, Намазова-Баранова ЛС, Боровик ТЭ, Макарова СГ. Диагностика и лечение аллергии к белкам коровьего молока у детей грудного и раннего возраста: практические рекомендации. Москва: Педиатр; 2014. 48 с.

37. Баранов АА, Намазова-Баранова ЛС. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с аллергией к белкам коровьего молока [Интернет]. 2015. Доступно на: <http://www.pediatr-russia>.

ru/sites/default/files/file/kr_abkm.pdf.

38. Heine RG. Gastrointestinal food allergies. *Chem Immunol Allergy*. 2015; 101:1-80.

39. Няньковський СЛ, Городиловська МІ, Іванців ВА, Бойко ОІ. Еозинофільний езофагіт як один із проявів гастроінтестинальної харчової алергії в дітей. *Здоровье ребенка*. 2015;62:107-10.

40. Рославцева ЕА, Лысиков ЮА, Боровик ТЭ, Потапов АС, Лаврова ТЕ, Яцык ЕВ. К вопросу о дифференциальной диагностике целиакии и аллергической энтеропатии у детей. *Вестник современной педиатрии*. 2004;3(5):24-9.

41. Di Costanzo M, Berni Canani R. Lactose Intolerance: Common Misunderstandings. *Ann Nutr Metab*. 2018;73 Suppl 4:30-7. doi:10.1159/000493669

42. Elli L, Branchi F, Tomba C, et al. Diagnosis of gluten related disorders: Celiac disease, wheat allergy and non-celiac gluten sensitivity. *World J Gastroenterol*. 2015;21(23):7110-19. doi:10.3748/wjg.v21.i23.7110.

43. Manuyakorn W, Tanpowpong P. Cow milk protein allergy and other common food allergies and intolerances. *Paediatr Int Child Health*. 2019;39(1):32-40. doi:10.1080/20469047.2018.1490099

44. Altinel Acoglu E, Akcaboy M, Melek Oguz M et al. Hypoalbuminemia and Malnutrition Associated With Cow's Milk Allergy: A Case Report. *Iran Red Crescent Med J*. 2016;18 (6):e 34810.

45. Ierodiakonou D, Garcia-Larsen V, Logan A, Groome A, Cunha S, Chivinge J, et al. Timing of Allergenic Food Introduction to the Infant Diet and Risk of Allergic or Autoimmune Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2016;316:1181-92.

46. Perkin MR, Logan K, Tseng A, Raji B, Ayis S, Peacock J et al. Randomized Trial of Introduction of Allergenic Foods in Breast-Fed Infants. *N. Engl. J. Med*. 2016;374:1733-43.

47. Ćosićkić A, Skokić F, Selimović A, Mulić M, Suljendić S, Dedić N, Sabitović D, Džafić F. Development of Respiratory Allergies, Asthma and Allergic Rhinitis in Children with Atopic Dermatitis. *Acta Clin Croat*. 2017 Jun;56(2):308-17. doi:

10.20471/acc.2017.56.02.15.

48. Ramirez-Del-Pozo ME, Gomez-Vera J, Lopez-Tiro J. Risk factors associated with the development of atopic march. Case-control study. *Rev. Alerg. Mex.* 2012; 59 (4):199-203.

49. Tham EH, Leung DY. Mechanisms by Which Atopic Dermatitis Predisposes to Food Allergy and the Atopic March. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2019 Jan;11(1):4-15. doi: 10.4168/aaair.2019.11.1.4.

50. Meyer R, Fox AT, Chebar Lozinsky A, Michaelis LJ, Shah N. Non-IgE-mediated gastrointestinal allergies-Do they have a place in a new model of the Allergic March. *Pediatr Allergy Immunol.* 2019 Mar;30(2):149-58. doi: 10.1111/pai.13000.

51. Samady W, Trainor J, Smith B, Gupta R. Food-induced anaphylaxis in infants and children. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2018 Sep;121(3):360-65. doi: 10.1016/j.anai.2018.05.025.

52. Pouessel G, Jean-Bart C, Deschildre A, Van der Brempt X, Tanno LK, Beaumont P et al. Food-induced anaphylaxis in infancy compared to preschool age: A retrospective analysis. *Clin Exp Allergy.* 2020 Jan; 50(1):74-81. doi: 10.1111/cea.13519.

53. Graham F, Caubet JC, Ramadan S, Spoerl D, Eigenmann PA. Specific IgE Decision Point Cutoffs in Children with IgE-Mediated Wheat Allergy and a Review of the Literature. *Int Arch Allergy Immunol.* 2020 Feb 18:1-5. doi: 10.1159/000505728.

54. Rajan JP, Simon RA, Bosso JV. Prevalence of sensitivity to food and drug additives in patients with chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2014 Mar-Apr;2(2):168-71. doi:10.1016/j.jaip.2013.10.002.

55. Vojdani A, Vojdani C. Immune reactivity to food coloring. *Altern Ther Health Med.* 2015;21 Suppl 1:52-62.

56. Feketea G, Tsabouri S. Common food colorants and allergic reactions in children: Myth or reality? *Food Chem.* 2017 Sep; 230:578-88. doi: 10.1016/j.foodchem.2017.03.043.

57. Филатова ТА, Ипатова МГ. Пищевая аллергия у детей первых месяцев жизни в клинической практике педиатра. *Практика педиатра.* 2016;4:45-52.

58. Okada Y, Kumagai H, Moricawa Y [et al.] Epidemiology of pediatric allergic

diseases in the Ogasawara Islands. *Allergol Int.* 2016;65 (1):37.

59. Dupont C, Chouraqui JP, Linglart A et al. Nutritional management of cow's milk allergy in children: An update. *Arch Pediatr.* 2018;25(3):236-43. doi:10.1016/j.arcped.2018.01.007.

60. Mousan G, Kamat D. Cow's Milk Protein Allergy. *Clin Pediatr (Phila).* 2016;55(11):1054-63. doi:10.1177/0009922816664512.

61. Пахольчук О.П. Поширеність та кореляційно-статистичні взаємозв'язки дисфункції кишкового бар'єру у дітей із симптомами харчової гіперчутливості на шкірі. *ScienceRise: Medical Science.* 2018;5(25):36-9.

62. Kondrashova A, Seiskari T, Ilonen J, Knip M, Hyöty H. The 'Hygiene hypothesis' and the sharp gradient in the incidence of autoimmune and allergic diseases between Russian Karelia and Finland. *APMIS.* 2013 Jun;121(6):478-93. doi:10.1111/apm.12023/

63. Lambrecht BN, Hammad H. The immunology of the allergy epidemic and the hygiene hypothesis. *Nat Immunol.* 2017 Sep;18(10):1076-83. doi:10.1038/ni.3829.

64. Bloomfield SF, Rook GA, Scott EA, Shanahan F, Stanwell-Smith R, Turner P. Time to abandon the hygiene hypothesis: new perspectives on allergic disease, the human microbiome, infectious disease prevention and the role of targeted hygiene. *Perspect Public Health.* 2016 Jul;136(4):213-24. doi:10.1177/1757913916650225.

65. Ege MJ. The Hygiene Hypothesis in the Age of the Microbiome. *Ann Am Thorac Soc.* 2017 Nov;14(5):348-53. doi:10.1513/AnnalsATS.201702-139AW.

66. Neeland MR, Martino DJ, Allen KJ. The role of gene-environment interactions in the development of food allergy. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2015;9 (11): 1371-78.

67. Захарова ИИ. Современный взгляд на актуальную проблему – пищевая сенсibilизация у детей первого года жизни. *Мед.совет.* 2015; 6:67-70.

68. Rutkowski K, Sowa P, Rutkowska-Talipska J et al. Allergic diseases: the price of civilisational progress. *Postepy Dermatol Alergol.* 2014; 31(2):77-83.

69. Балаболкин ИИ, Терлецкая РН, Модестов АА. Аллергическая заболеваемость детей в современных экологических условиях. *Сиб. мед.*

обозрение. 2015;1:63-7.

70. Беш ЛВ, Знаменська ТК, Уманець ТР, та ін. Практичні рекомендації щодо первинної профілактики алергічних захворювань у дітей (резолуція засідання експертів). *Алергія у дитини*. 2015;17-18:17-18.

71. Allen KJ, Koplin JJ. Prospects for Prevention of Food Allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016 Mar;4(2):215-20. doi:10.1016/j.jaip.2015.10.010/

72. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: A review and update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis, prevention, and management. *J Allergy Clin Immunol*. 2018 Jan;141(1):41-58. doi:10.1016/j.jaci.2017.11.003.

73. Dahdah L, Pecora V, Riccardi C, Fierro V, Valluzzi R, Mennini M. How to predict and improve prognosis of food allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2018 Jun;18(3):228-33. doi:10.1097/ACI.0000000000000446.

74. Molloy J, Ponsonby AL, Allen KJ, et al. Is Low Vitamin D Status A Risk Factor For Food Allergy? Current Evidence And Future Directions. *Mini Rev Med Chem*. 2015;15(11):944–952. doi:10.2174/1389557515666150519111328.

75. Molloy J, Koplin JJ, Allen KJ, et al. Vitamin D insufficiency in the first 6 months of infancy and challenge-proven IgE-mediated food allergy at 1 year of age: a case-cohort study. *Allergy*. 2017 Aug;72(8):1222-31. doi:10.1111/all.1312

76. LISA Study Group, Maternal diet during pregnancy in relation to eczema and allergic sensitization in the offspring at 2 y of age, *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2007 Feb;85(2):530-7. <https://doi.org/10.1093/ajcn/85.2.530>.

77. Garcia-Larsen V, Ierodiakonou D, Jarrold K, et al. Diet during pregnancy and infancy and risk of allergic or autoimmune disease: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Med*. 2018 Feb;15(2):e1002507. doi:10.1371/journal.pmed.1002507.

78. Ierodiakonou D, Garcia-Larsen V, Logan A, et al. Timing of Allergenic Food Introduction to the Infant Diet and Risk of Allergic or Autoimmune Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2016; 316(11):1181-92. doi:10.1001/jama.2016.12623.

79. Kramer MS, Kakuma R. Maternal dietary antigen avoidance during pregnancy or lactation, or both, for preventing or treating atopic disease in the child. *Cochrane*

Database Syst Rev. 2012 Sep;(9):CD000133. doi:10.1002/14651858. CD000133.pub3.

80. Grieger JA, Pelecanos AM, Hurst C, Tai A, Clifton VL. Pre-Conception Maternal Food Intake and the Association with Childhood Allergies. *Nutrients.* 2019 Aug;11(8):1851. doi:10.3390/nu11081851

81. Gunaratne AW, Makrides M, Collins CT. Maternal prenatal and/or postnatal n-3 long chain polyunsaturated fatty acids (LCPUFA) supplementation for preventing allergies in early childhood. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Jul;(7):CD010085. doi:10.1002/14651858.CD010085.pub2.

82. Schindler T, Sinn JK, Osborn DA. Polyunsaturated fatty acid supplementation in infancy for the prevention of allergy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Oct;10(10):CD010112. doi:10.1002/14651858.CD010112.pub2.

83. Qien T, Schjelvaag A, Storro O, Johnsen R, Simpson MR. Fish Consumption at One Year of Age Reduces the Risk of Eczema, Asthma and Wheeze at Six Years of Age. *Nutrients.* 2019 Aug;11(9):1969. doi:10.3390/nu11091969.

84. Stratakis N, Roumeliotaki T, Oken E, et al. Fish and seafood consumption during pregnancy and the risk of asthma and allergic rhinitis in childhood: a pooled analysis of 18 European and US birth cohorts. *Int J Epidemiol.* 2017;46(5):1465–1477. doi:10.1093/ije/dyx007.

85. Best KP, Sullivan TR, Palmer DJ, Gold M, Martin J, Kennedy D, Makrides M. Prenatal omega-3 LCPUFA and symptoms of allergic disease and sensitization throughout early childhood - A longitudinal analysis of long-term follow-up of a randomized controlled trial. *World Allergy Organ. J.* 2018;11:10. doi: 10.1186/s40413-018-0190-7.

86. Thorsen J, Bisgaard H, Chawes BL, Vissing NH, Schoos AM, Wolsk HM, et al. Fish Oil-Derived Fatty Acids in Pregnancy and Wheeze and Asthma in Offspring. *N. Engl. J. Med.* 2016;375:2530-39.

87. Miles EA, Calder PC. Can Early Omega-3 Fatty Acid Exposure Reduce Risk of Childhood Allergic Disease? *Nutrients.* 2017;9:784 doi: 10.3390/nu9070784.

88. Zhang GQ, Liu B, Li J, Luo CQ, Zhang Q, Chen JL, Sinha A, Li ZY. Fish intake during pregnancy or infancy and allergic outcomes in children: A systematic

review and meta-analysis. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2017;28:152–161. doi:10.1111/pai.12648.

89. Papamichael MM, Shrestha SK, Itsiopoulos C, Erbas B. The role of fish intake on asthma in children: A meta-analysis of observational studies. *Pediatr Allergy Immunol.* 2018 Jun;29(4):350-60. doi:10.1111/pai.12889.

90. Comberiati P, Costagliola G, D'Elis S, Peroni D. Prevention of Food Allergy: The Significance of Early Introduction. *Medicina (Kaunas).* 2019 Jun;55(7):323. doi:10.3390/medicina55070323.

91. Dennis EA, Norris PC. Eicosanoid storm in infection and inflammation [published correction appears in *Nat Rev Immunol.* 2015 Nov;15(11):724]. *Nat Rev Immunol.*;15(8):511-23. doi:10.1038/nri3859.

92. Sokolowska M, Chen LY, Eberlein M, et al. Low molecular weight hyaluronan activates cytosolic phospholipase A2alpha and eicosanoid production in monocytes and macrophages. *J Biol Chem.* 2014; 289(7): 4470-88.

93. Sokolowska M, Chen L-Y, Liu Y, et al. Dysregulation of lipidomic profile and antiviral immunity in response to hyaluronan in patients with severe asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2017; 139(4): 1379-83.

94. Haeggstrom JZ, Funk CD. Lipoxygenase and leukotriene pathways: biochemistry, biology, and roles in disease. *Chem Rev.* 2011;111(10): 5866-98.

95. Salimi M, Stoger L, Liu W, et al. Cysteinyl leukotriene E4 activates human group 2 innate lymphoid cells and enhances the effect of prostaglandin D2 and epithelial cytokines. *J Allergy Clin Immunol.* 2017; 140(4): 1090-1100.

96. Jang Y, Kim M, Hwang SW. Molecular mechanisms underlying the actions of arachidonic acid-derived prostaglandins on peripheral nociception. *J Neuroinflammation.* 2020;17(1):30.doi:10.1186/s12974-020-1703-1.

97. Esser-von Bieren J. Immune-regulation and -functions of eicosanoid lipid mediators. *Biol Chem.* 2017;398(11):1177-91. doi:10.1515/hsz-2017-0146.

98. Lone AM, Taskén K. Proinflammatory and immunoregulatory roles of eicosanoids in T cells. *Front Immunol.* 2013 Jun;4:130. doi:10.3389/fimmu.2013.00130.

99. Tallima H, El Ridi R. Arachidonic acid: Physiological roles and potential

health benefits - A review. *J Adv Res.* 2017 Nov;11:33-41. doi:10.1016/j.jare.2017.11.004.

100. Brenna JT. Arachidonic acid needed in infant formula when docosahexaenoic acid is present. *Nutr Rev.* 2016 May;74(5):329-36. doi:10.1093/nutrit/nuw007.

101. Guijas C, Bermúdez MA, Meana C, et al. Neutral Lipids Are Not a Source of Arachidonic Acid for Lipid Mediator Signaling in Human Foamy Monocytes. *Cells.* 2019 Aug 2;8(8):941. doi:10.3390/cells8080941.

102. Peebles RS Jr, Aronica MA. Proinflammatory Pathways in the Pathogenesis of Asthma. *Clin Chest Med.* 2019 Mar;40(1):29-50. doi:10.1016/j.ccm.2018.10.014.

103. KleinJan A. Airway inflammation in asthma: key players beyond the Th2 pathway. *Curr Opin Pulm Med.* 2016 Jan;22(1):46-52. doi:10.1097/MCP.0000000000000224.

104. Salimi M, Stöger L, Liu W, et al. Cysteinyl leukotriene E₄ activates human group 2 innate lymphoid cells and enhances the effect of prostaglandin D₂ and epithelial cytokines. *J Allergy Clin Immunol.* 2017 Oct;140(4):1090-1100.e11. doi:10.1016/j.jaci.2016.12.958.

105. Tojima I, Matsumoto K, Kikuoka H, et al. Evidence for the induction of Th2 inflammation by group 2 innate lymphoid cells in response to prostaglandin D₂ and cysteinyl leukotrienes in allergic rhinitis. *Allergy.* 2019 Dec;74(12):2417-26. doi:10.1111/all.13974.

106. Yamamoto T, Miyata J, Arita M, Fukunaga K, Kawana A. Current state and future prospect of the therapeutic strategy targeting cysteinyl leukotriene metabolism in asthma. *Respir Investig.* 2019 Nov;57(6):534-43. doi: 10.1016/j.resinv.2019.08.003.

107. Venter C, Greenhawt M, Meyer RW, et al. EAACI position paper on diet diversity in pregnancy, infancy and childhood: Novel concepts and implications for studies in allergy and asthma [published online ahead of print, 2019 Sep 14]. *Allergy.* 2019;10.1111/all.14051. doi:10.1111/all.14051.

108. Mazzocchi A, Leone L, Agostoni C, Pali-Schöll I. The Secrets of the Mediterranean Diet. Does [Only] Olive Oil Matter?. *Nutrients.* 2019;11(12):2941. Published 2019 Dec 3. doi:10.3390/nu11122941.

109. Mazzocchi A, Venter C, Maslin K, Agostoni C. The Role of Nutritional Aspects in Food Allergy: Prevention and Management. *Nutrients*. 2017;9:850 doi: 10.3390/nu9080850.
110. Santangelo C., Vari R., Scazzocchio B., De Sanctis P., Giovannini C., D'Archivio M., Masella R. Anti-inflammatory Activity of Extra Virgin Olive Oil Polyphenols: Which Role in the Prevention and Treatment of Immune-Mediated Inflammatory Diseases? *Endocr. Metab. Immune Disord. Drug Targets*. 2018;18:36-50. doi: 10.2174/1871530317666171114114321.
111. Kunisawa J, Arita M, Hayasaka T, Harada T, Iwamoto R, Nagasawa R, Shikata S, et al. Dietary ω 3 fatty acid exerts anti-allergic effect through the conversion to 17,18-epoxyeicosatetraenoic acid in the gut. *Sci. Rep.* 2015 Jun;5:9750. doi: 10.1038/srep09750.
112. Gotsis E., Anagnostis P., Mariolis A., Vlachou A., Katsiki N., Karagiannis A. Health benefits of the Mediterranean Diet: An update of research over the last 5 years. *Angiology*. 2015;66:304-18. doi: 10.1177/0003319714532169.
113. Jun Miyata, Makoto Arita. Role of omega-3 fatty acids and their metabolites in asthma and allergic diseases. *Allergology International*. 2015; 64:27-34.
114. Jo-Watanabe A, Okuno T, Yokomizo T. The Role of Leukotrienes as Potential Therapeutic Targets in Allergic Disorders. *Int J Mol Sci*. 2019 Jul;20(14):3580. doi:10.3390/ijms20143580.
115. White AA, Stevenson DD. Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease. *N. Engl. J. Med.* 2018;379:1060-70. doi: 10.1056/NEJMra1712125.
116. Bankova LG., Lai J. Leukotriene E4 elicits respiratory epithelial cell mucin release through the G-protein-coupled receptor, GPR99. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2016;113:6242-47. doi: 10.1073/pnas.1605957113.
117. Hoffman BC, Rabinovitch N. Urinary Leukotriene E4 as a Biomarker of Exposure, Susceptibility, and Risk in Asthma: An Update. *Immunol. Allergy Clin. N. Am.* 2018;38:599-610. doi: 10.1016/j.iac.2018.06.011.
118. Peebles RS, Aronica MA. Proinflammatory Pathways in the Pathogenesis of Asthma. *Clin. Chest Med.* 2019;40:29-50. Doi:10.1016/j.ccm: 2018.10.014.

119. Liu M, Shen J. Leukotriene B4 receptor 2 regulates the proliferation, migration, and barrier integrity of bronchial epithelial cells. *J. Cell. Physiol.* 2018;233:6117-24. doi: 10.1002/jcp.26455.
120. Seymour ML, Rak S. Leukotriene and prostanoid pathway enzymes in bronchial biopsies of seasonal allergic asthmatics. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001;164:2051-56. doi: 10.1164/ajrccm.164.11.2008137.
121. Zaitso M, Hamasaki Y. Leukotriene synthesis is increased by transcriptional up-regulation of 5-lipoxygenase, leukotriene A4 hydrolase, and leukotriene C4 synthase in asthmatic children. *J. Asthma.* 2003;40:147–154. doi:10.1081/JAS-120017985.
122. Охотникова ЕН, Глогуш ИИ. Аллергический ринит и бронхиальная астма у детей дошкольного возраста: возможности современной терапии коморбидных заболеваний. *Современная педиатрия.* 2017;5(85):73-86.
123. Охотнікова ОМ, Дзюблик ІВ, Руденко СМ. Актуальні респіраторні віруси як індуктори бронхообструктивних захворювань у дітей і можливості антивірусної терапії. *Астма та алергія.* 2016; 2: 29-38.
124. Valenta R, Hochwallner H, Linhart B, Pahr S. Food allergies: the basics. *Gastroenterology.* 2015;148(6):1120-31.e4. doi:10.1053/j.gastro.2015.02.006.
125. Werfel T, Asero R, Ballmer-Weber BK, et al. Position paper of the EAACI: food allergy due to immunological cross-reactions with common inhalant allergens. *Allergy.* 2015;70(9):1079-90. doi:10.1111/all.12666.
126. Price A, Ramachandran S, Smith GP, et al. Oral allergy syndrome (pollen-food allergy syndrome). *Dermatitis.* 2015;26(2):78-88. doi: 10.1097/DER.0000000000000087.
127. Breiteneder H, Ebner C. Molecular and biochemical classification of plant-derived food allergens. *J Allergy Clin Immunol.* 2000;106(1):27-36. doi:10.1067/mai.2000.106929.
128. Worm M, Jappe U, Kleine-Tebbe J, et al. Food allergies resulting from immunological cross-reactivity with inhalant allergens. *Allergologie.* 2014;37(5):170–189. doi: 10.5414/Alx01655.
129. Carlson G, Coop C, Pollen food allergy syndrome (PFAS): A review of

current available literature, *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2019 Oct;123(4): 359-65. doi:10.1016/j.anai.2019.07.022.

130. Guvenir H, Misirlioglu ED, Buyuktiryaki B, Zabun MM, Capanoglu M, Toyran M, et al. Frequency and clinical features of pollen-food syndrome in children, *Allergologia et Immunopathologia*. 2020 Feb;48 (1):78-83. doi: 10.1016/j.aller.2019.07.010, (2019).

131. Матвєєва С.Ю. Оптимізація діагностики та лікування дітей з полінозом та перехресною харчовою алергією [автореферат дис.]. Київ: Ін-т педіатрії, акушерства і гінекології ім. акад..О.М. Лук'янової НАМНУ; 2019:23 с.

132. Petrosino MI, Scaparrotta A, Di Filippo P, et al. Food protein-induced enterocolitis syndrome in children: what's known? What's new?. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2018;50(3):99-107. doi:10.23822/EurAnnACI.1764-89.44.

133. Mehr S, Frith K, Barnes EH, Campbell DE; FPIES Study Group. Food protein-induced enterocolitis syndrome in Australia: A population-based study, 2012-2014. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(5):1323-30. doi:10.1016/j.jaci.2017.03.027.

134. Mehr S, Campbell DE. Food protein-induced enterocolitis syndrome: guidelines summary and practice recommendations. *Med J Aust*. 2019;210(2):94-9. doi:10.5694/mja2.12071.

135. Leonard SA, Pecora V, Fiocchi AG, Nowak-Wegrzyn A. Food protein-induced enterocolitis syndrome: a review of the new guidelines. *World Allergy Organ J*. 2018;11(1):4. Published 2018 Feb 7. doi:10.1186/s40413-017-0182-z.

136. Blackman AC, Anvari S, Davis CM, Anagnostou A. Emerging triggers of food protein-induced enterocolitis syndrome: Lessons from a pediatric cohort of 74 children in the United States. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2019;122(4):407-11.

137. Katz Y, Goldberg MR, Rajuan N, Cohen A, Leshno M. The prevalence and natural course of food protein-induced enterocolitis syndrome to cow's milk: a large scale, prospective population-based study. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127: 647-53.

138. Mehr S, Frith K, Campbell DE. Epidemiology of food protein-induced enterocolitis syndrome. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2014;14:208-16.

139. Nomura I, Morita H, Hosokawa S, Hoshina H, Fukuie T, Watanabe M, et al.

Cluster analysis revealed four distinct subtypes of non-IgE-mediated gastrointestinal food allergies in neonates and infants, distinguished by their initial symptoms. *Allergy* 2011;66:395.

140. Morita H, Nomura I, Matsuda A, Saito H, Matsumoto K. Gastrointestinal food allergy in infants. *Allergol Int* 2013;62:297-307.

141. Fernandes BN, Boyle RJ, Gore C, Simpson A, Custovic A. Food protein-induced enterocolitis syndrome can occur in adults. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130:1199-200.

142. Tan JA, Smith WB. Non-IgE-mediated gastrointestinal food hypersensitivity syndrome in adults. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014;2:355-7.e1.

143. Shoda T, Isozaki A, Kawano Y. Food protein-induced gastrointestinal syndromes in identical and fraternal twins. *Allergol Int.* 2011;60:103-8.

144. Miyazawa T, Itahashi K, Imai T. Management of neonatal cow's milk allergy in high-risk neonates. *Pediatr Int* 2009;51:544-7.

145. Sicherer SH. Food protein-induced enterocolitis syndrome: case presentations and management lessons. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:149-56.

146. Sicherer SH. Food protein-induced enterocolitis syndrome: clinical perspectives. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;30:45-9.

147. Fogg MI, Brown-Whitehorn TA, Pawlowski NA, Spergel JM. Atopy patch test for the diagnosis of food protein-induced enterocolitis syndrome. *Pediatr Allergy Immunol*. 2006;17:351-5.

148. Jarvinen KM, Caubet JC, Sickles L, Ford LS, Sampson HA, Nowak-Wegrzyn A. Poor utility of atopy patch test in predicting tolerance development in food protein-induced enterocolitis syndrome. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2012;109:221-2.

149. Onesimo R, Dello Iacono I, Giorgio V, Limongelli MG, Miceli Sopo S. Can food protein induced enterocolitis syndrome shift to immediate gastrointestinal hypersensitivity? A report of two cases. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2011;43:61-3.

150. Mehr S, Kakakios A, Frith K, Kemp AS. Food protein-induced enterocolitis syndrome: 16-year experience. *Pediatrics*. 2009;123:e459-64.

151. Miceli Sopo S, Gelsomino M, Rivetti S, Del Vescovo E. Food Protein-

Induced Enterocolitis Syndrome: Proposals for New Definitions. *Medicina (Kaunas)*. 2019 May;55(6):216. doi:10.3390/medicina55060216.

152. Agyemang A, Nowak-Węgrzyn A. Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome: a Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2019;57(2):261-71. doi:10.1007/s12016-018-8722-z.

153. Adel-Patient K, Lezmi G, Castelli FA, et al. Deep analysis of immune response and metabolic signature in children with food protein induced enterocolitis to cow's milk. *Clin Transl Allergy*. 2018 Sep;8:38. doi:10.1186/s13601-018-0224-9.

154. Xepapadaki P, Kitsioulis NA, Manousakis E, Manolaraki I, Douladiris N, Papadopoulos NG. Remission Patterns of Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome in a Greek Pediatric Population. *Int Arch Allergy Immunol*. 2019;180(2):113-19. doi:10.1159/000500860.

155. Caubet JC, Ford LS, Sickles L, et al. Clinical features and resolution of food protein-induced enterocolitis syndrome: 10-year experience. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134(2):382-9. doi:10.1016/j.jaci.2014.04.008.

156. Giusti M, Gasser M, Valentini P, Pescollderung L, Eisendle K. Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome in South Tyrol 2012-2016: a population-based study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019;33(7):257-9. doi:10.1111/jdv.15510.

157. Mehr S, Frith K, Barnes EH, Campbell DE; FPIES Study Group. Food protein-induced enterocolitis syndrome in Australia: A population-based study, 2012-2014. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(5):1323–1330. doi:10.1016/j.jaci.2017.03.027.

158. Nowak-Węgrzyn A. Food protein-induced enterocolitis syndrome and allergic proctocolitis. *Allergy Asthma Proc*. 2015;36(3):172-84. doi:10.2500/aap.2015.36.3811.

159. Arik Yilmaz E, Soyer O, Cavkaytar O, et al. Characteristics of children with food protein-induced enterocolitis and allergic proctocolitis. *Allergy Asthma Proc*. 2017 Mar;38(1):54-62. doi:10.2500/aap.2017.38.4023.

160. Ganesh M, Pogoriler J, Goldsmith JD, Fox V, Bern E. Apoptotic Enteropathy in a Neonate With Allergic Enterocolitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017;64(6):e158–e160. doi:10.1097/MPG.0000000000000760.

161. Nacaroglu HT, Bahceci Erdem S, Durgun E, et al. Markers of inflammation

and tolerance development in allergic proctocolitis. Marcadores de inflamación y desarrollo de tolerancia en la proctocolitis alérgica. *Arch Argent Pediatr.* 2018;116(1):e1–e7.

162. Будкина Т. Н., Садиков И. С., Макарова С. Г., Лохматов М. М., Суржик А. В., Ерешко О. А. Эозинофильный эзофагит у детей. Вопросы современной педиатрии. 2016; 15 (3): 239-49. doi: 10.15690/vsp.v15i3.1560.

163. Papadopoulou A, Koletzko S, Heuschkel R, et al. Management guidelines of eosinophilic esophagitis in childhood. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014;58(1):107-18. doi: 10.1097/MPG.0b013e3182a80be1.

164. Dellon ES, Gonsalves N, Hirano I, et al. ACG clinical guideline: Evidenced based approach to the diagnosis and management of esophageal eosinophilia and eosinophilic esophagitis (EoE). *Am J Gastroenterol.* 2013;108(5):679-92;quiz693. doi: 10.1038/ajg.2013.71.

165. Papadopoulou A, Dias JA. Eosinophilic esophagitis: an emerging disease in childhood -review of diagnostic and management strategies. *Front Pediatr.* 2014;2:129. doi: 10.3389/fped.2014.00129.

166. Furuta GT, Katzka DA. Eosinophilic Esophagitis. *N Engl J Med.* 2015;373(17):1640-8. doi: 10.1056/nejmra1502863.

167. Новик ГА., Ткаченко МА. Гастроинтестинальные проявления пищевой аллергии у детей // Лечащий врач.2012;1:16-25.

168. D'Alessandro A, Esposito D, Pesce M, et al. Eosinophilic esophagitis: From pathophysiology to treatment. *World J Gastrointest Pathophysiol.* 2015;6(4):150-8. doi: 10.4291/wjgp.v6.i4.150.

169. Alexander ES, Martin LJ, Collins MH, et al. Twin and family studies reveal strong environmental and weaker genetic cues explaining heritability of eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;134(5):1084-92.e1. doi: 10.1016/j.jaci.2014.07.021.

170. Akar HH, Sevinc E, Akgun H, et al. Eosinophilic esophagitis in a girl with pollen allergy who showed trachealization. *Turk J Gastroenterol.* 2015;26(1):69-70. doi: 10.5152/tjg.2015.6139.

171. Охотникова ЕН. Гастроинтестинальная пищевая аллергия у детей. *Клінічна імунологія, алергологія, інфектологія*. 2013; 2:5-13.
172. Koutri E, Papadopoulou A. Eosinophilic Gastrointestinal Diseases in Childhood. *Ann Nutr Metab*. 2018;73 Suppl 4:18-28. doi:10.1159/000493668.
173. Uppal V, Kreiger P, Kutsch E. Eosinophilic Gastroenteritis and Colitis: a Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2016;50(2):175-88. doi:10.1007/s12016-015-8489-4.
174. Walker MM, Potter MD, Talley NJ. Eosinophilic colitis and colonic eosinophilia. *Curr Opin Gastroenterol*. 2019;35(1):42-50. doi:10.1097/MOG.0000000000000492
175. Grzybowska-Chlebowczyk U, Horowska-Ziaja S, Kajor M, et al. Eosinophilic colitis in children. *Postepy Dermatol Alergol*. 2017; 34(1):52-9. doi:10.5114/ada.2017.65622.
176. Noel RJ, Putnam PE, Rothenberg ME. Eosinophilic esophagitis. *N Engl J Med*. 2004;351(9):940-1. doi: 10.1056/NEJM200408263510924.
177. Hill DA, Dudley JW, Spergel JM. The Prevalence of Eosinophilic Esophagitis in Pediatric Patients with IgE-Mediated Food Allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5(2):369-75. doi: 10.1016/j.jaip.2016.11.020.
178. Berin MC. Pathogenesis of IgE-mediated food allergy. *Clin Exp Allergy*. 2015;45(10):1483–1496. doi:10.1111/cea.12598.
179. Yu W, Freeland DMH, Nadeau KC. Food allergy: immune mechanisms, diagnosis and immunotherapy. *Nat Rev Immunol*. 2016;16(12):751-65. doi:10.1038/nri.2016.111.
180. Tordesillas L, Berin MC, Sampson HA. Immunology of Food Allergy. *Immunity*. 2017;47(1):32-50. doi:10.1016/j.immuni.2017.07.004.
181. Охотнікова ОМ, Черниш ЮР. Фактори ризику розвитку і патогенез гастроінтестинальної харчової алергії в дітей. *Здоровье ребенка*. 2016;8(76):87-93 doi: <http://dx.doi.org/10.22141/2224-0551.8.76.2016.90831>.
182. Черниш ЮР, Охотнікова ОМ. Сучасні особливості ведення дітей із гастроінтестинальною формою харчової алергії. *Здоровье ребенка*.

2018;13(2):215-23.

183. Berin MC. Immunopathophysiology of food protein-induced enterocolitis syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135(5):1108-13. doi:10.1016/j.jaci.2014.12.1948.

184. Miceli Sopo S, Gelsomino M, Rivetti S, Del Vescovo E. Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome: Proposals for New Definitions. *Medicina (Kaunas)*. 2019 May;55(6):216. doi:10.3390/medicina55060216.

185. Pecora V, Prencipe G, Valluzzi R, et al. Inflammatory events during food protein-induced enterocolitis syndrome reactions. *Pediatr Allergy Immunol*. 2017; 28(5):464-70. <https://doi.org/10.1111/pai.12723>.

186. Sarinho E, Lins MDGM. Severe forms of food allergy. *J Pediatr (Rio J)*. 2017;93(1):53-9. doi:10.1016/j.jpmed.2017.06.021

187. Nacaroglu HT, Bahceci Erdem S, Durgun E, et al. Markers of inflammation and tolerance development in allergic proctocolitis. *Arch Argent Pediatr*. 2018;116(1):e1–e7.

188. Erdem SB, Nacaroglu HT, Karaman S, Erdur CB, Karkıner CU, Can D. Tolerance development in food protein-induced allergic proctocolitis: Single centre experience. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2017;45(3):212-19. doi:10.1016/j.aller.2016.10.005

189. Simon D, Cianferoni A, Spergel JM, et al. Eosinophilic esophagitis is characterized by a non-IgE-mediated food hypersensitivity. *Allergy*. 2016;71(5):611-20. doi:10.1111/all.1.

190. Simon D, Page B, Vogel M, et al. Evidence of an abnormal epithelial barrier in active, untreated and corticosteroid-treated eosinophilic esophagitis. *Allergy*. 2018;73(1):239-47. doi:10.1111/all.13244.

191. Sun MF, Gu WZ, Peng KR, et al. Eosinophilic Esophagitis in Children: Analysis of 22 Cases. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. 2017 Jul;55(7):499-503. doi:10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2017.07.006.

192. Lucendo AJ, Molina-Infante J, Arias Á, et al. Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and

management in children and adults. *United European Gastroenterol J.* 2017;5(3):335-8. doi:10.1177/2050640616689525.

193. Walker MM, Potter MD, Talley NJ. Eosinophilic colitis and colonic eosinophilia. *Curr Opin Gastroenterol.* 2019;35(1):42-50. doi:10.1097/MOG.0000000000000492.

194. Gonsalves N. Eosinophilic Gastrointestinal Disorders. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2019;57(2):272-85. doi:10.1007/s12016-019-08732-1.

195. Helyeh S, David L, Gary S. Advances in the Management of Food Allergy in Children. *Curr Pediatr Rev.* 2018;14(3):150-5. doi:10.2174/1573396314666180508164224.

196. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: A review and update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis, prevention, and management. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141(1):41-58. doi:10.1016/j.jaci.2017.11.003.

197. Sicherer SH, Allen K, Lack G, Taylor SL, Donovan SM, Oria M. Critical Issues in Food Allergy: A National Academies Consensus Report. *Pediatrics.* 2017;140(2):e20170194. doi:10.1542/peds.2017-0194.

198. Починок ТВ, Барзилович ВД, Барзилович АД. Профілактика та лікування гастроінтестинальних проявів харчової алергії у дітей першого року життя, алергія до білків коров'ячого молока. *Scientific J «ScienceRise:Medical Science».* 2016; 12(8):4-9. doi:https://doi.org/10.15587/2519-4798.2016.86502/

199. Ho HE, Chehade M. Development of IgE-mediated immediate hypersensitivity to a previously tolerated food following its avoidance for eosinophilic gastrointestinal diseases. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018;6(2):649–650. doi:10.1016/j.jaip.2017.08.014.

200. Järvinen KM, Konstantinou GN, Pilapil M, et al. Intestinal permeability in children with food allergy on specific elimination diets. *Pediatr Allergy Immunol.* 2013 Sep;24(6):589-95. doi:10.1111/pai.12106.

201. Venter C, Mazzocchi A, Maslin K, Agostoni C. Impact of elimination diets on nutrition and growth in children with multiple food allergies. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2017 Jun;17(3):220-6. doi:10.1097/ACI.0000000000000358.

202. De Angelis P, Markowitz JE, Torroni F, et al. Paediatric eosinophilic oesophagitis: towards early diagnosis and best treatment. *Dig Liver Dis.* 2006;38(4):245-51. doi:10.1016/j.dld.2005.08.004.

203. Henderson CJ, Abonia JP, King EC, et al. Comparative dietary therapy effectiveness in remission of pediatric eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2012; Jun129(6):1570-8. doi:10.1016/j.jaci.2012.03.023.

204. Няньковський СЛ, Шадрін ОГ, Клименко ВА, Добрянський ДО, Яцула МС., Івахненко ОС, Неделська СМ, Кобець ТВ, Ащеулов ОМ, Пахольчук ОП, Гостіщева ОВ, Гайдучик ГА. Результати багаточентрового проспективного дослідження ефективності амінокислотної суміші у дітей грудного віку з тяжким atopічним дерматитом та алергією до білків коров'ячого молока. *Здоров'я ребенка.* 2014;4:43-50.

205. Meyer R, Groetch M, Venter C. When Should Infants with Cow's Milk Protein Allergy Use an Amino Acid Formula? A Practical Guide. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018;6(2):383-99. doi:10.1016/j.jaip.2017.09.003.

206. Candy DCA, Van Ampting MTJ, Oude Nijhuis MM, et al. A synbiotic-containing amino-acid-based formula improves gut microbiota in non-IgE-mediated allergic infants. *Pediatr Res.* 2018 Mar;83(3):677-86. doi:10.1038/pr.2017.270.

207. Espinosa RL, Laguna MF, Fernández F, et al. A Proof-of-Concept of Label-Free Biosensing System for Food Allergy Diagnostics in Biophotonic Sensing Cells: Performance Comparison with ImmunoCAP. *Sensors (Basel).* 2018;18(8):2686. Published 2018 Aug 15. doi:10.3390/s18082686.

208. Frischmeyer-Guerrero PA, Rasooly M, Gu W, et al. IgE testing can predict food allergy status in patients with moderate to severe atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2019;122(4):393-400.e2. doi:10.1016/j.anai.2019.01.001.

209. Costa AJ, Sarinho ES, Motta ME, Gomes PN, de Oliveira de Melo SM, da Silva GA. Allergy to cow's milk proteins: what contribution does hypersensitivity in skin tests have to this diagnosis?. *Pediatr Allergy Immunol.* 2011 Feb;22(2):e133-e138. doi:10.1111/j.1399-3038.2010.00988.x.

210. Klimek L, Becker S. Molekulare, komponenten-basierte Diagnostik in der

HNO-ärztlichen Allergologie [Molecular component-resolved allergy diagnostics in ENT]. *HNO*. 2017;65(10):818-25. doi:10.1007/s00106-017-0372-6.

211. Peveri S, Pattini S, Costantino MT, et al. Molecular diagnostics improves diagnosis and treatment of respiratory allergy and food allergy with economic optimization and cost saving. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2019;47(1):64-72. doi:10.1016/j.aller.2018.05.008.

212. Villalta D, Tonutti E, Bizzaro N, et al. Recommendations for the use of molecular diagnostics in the diagnosis of allergic diseases. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2018;50(2):51-8. doi:10.23822/EurAnnACI.1764-89.32.

213. Hamilton RG, Kleine-Tebbe J. Molecular Allergy Diagnostics: Analytical Features That Support Clinical Decisions. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2015 Sep;15(9):57. doi:10.1007/s11882-015-0556-7.

214. Hammond C, Lieberman JA. Unproven Diagnostic Tests for Food Allergy. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2018;38(1):153-63. doi:10.1016/j.iac.2017.09.011.

215. Mansouri M, Rafiee E, Darougar S, Mesdaghi M, Chavoshzadeh Z. Is the Atopy Patch Test Reliable in the Evaluation of Food Allergy-Related Atopic Dermatitis?. *Int Arch Allergy Immunol*. 2018;175(1-2):85-90. doi:10.1159/000485126.

216. Boonyaviwat O, Pacharn P, Jirapongsananuruk O, Vichyanond P, Visitsunthorn N. Role of atopy patch test for diagnosis of food allergy-related gastrointestinal symptoms in children. *Pediatr Allergy Immunol*. 2015;26(8):737-41. doi:10.1111/pai.12382.

217. Fogg MI, Brown-Whitehorn TA, Pawlowski NA, Spergel JM. Atopy Patch Test for the Diagnosis of Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome. *Pediatr Allergy Immunol*. 2006;17: 351-5. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3038.2006.00418.x>.

218. Kirsi M, Järvinen, Jean-Christoph Caubet, Laura Sickles, Lara S. Ford, Hugh A. Sampson, Anna Nowak-Węgrzyn. Poor utility of atopy patch test in predicting tolerance development in food protein-induced enterocolitis syndrome. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2012 Sep; 109(3): 221–222. doi: 10.1016/j.anai.2012.06.020.

219. Cudowska B, Kaczmarek M. Atopy patch test in the diagnosis of food allergy in children with gastrointestinal symptoms. *Adv Med Sci*. 2010;55(2):153-60. doi:

10.2478/v10039-010-0038z.

220. Cox AL, Nowak-Węgrzyn A. Innovation in Food Challenge Tests for Food Allergy. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2018;18(12):74. Published 2018 Oct 30. doi:10.1007/s11882-018-0825-3.

221. Ebisawa M, Ito K, Fujisawa T; Committee for Japanese Pediatric Guideline for Food Allergy, The Japanese Society of Pediatric Allergy and Clinical Immunology, The Japanese Society of Allergology. Japanese guidelines for food allergy 2017. *Allergol Int.* 2017;66(2):248-64. doi:10.1016/j.alit.2017.02.001.

222. Gupta M, Cox A, Nowak-Węgrzyn A, Wang J. Diagnosis of Food Allergy. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2018;38(1):39-52. doi:10.1016/j.iac.2017.09.004.

223. Karaman S, Bahçeci SE, Nacaroglu HT, Karaman CŞ, Can D. Is Oral Food Challenge (OFC) test safe for preschool children? *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2017;35(4):220-3. doi:10.12932/AP0762.

224. Hoh RA, Boyd SD. Gut Mucosal Antibody Responses and Implications for Food Allergy. *Front Immunol.* 2018;9:2221. Published 2018 Sep 27. doi:10.3389/fimmu.2018.02221.

225. Shah N, Foong RM, Borrelli O, et al. Histological findings in infants with Gastrointestinal food allergy are associated with specific gastrointestinal symptoms; retrospective review from a tertiary centre. *BMC Clin Pathol.* 2015;15:12. Published 2015 Jun 16. doi:10.1186/s12907-015-0012-6.

226. Lucarelli S, Lastrucci G, Di Nardo G, et al. Intestinal lymphoid nodular hyperplasia in children: the relationship to food allergy. *Pediatr Allergy Immunol.* 2015;26(1):18-24. doi:10.1111/pai.12328.

227. Hagel AF, de Rossi TM, Zopf Y, et al. Small-bowel capsule endoscopy in patients with gastrointestinal food allergy. *Allergy.* 2012;67(2):286-92. doi:10.1111/j.1398-9995.2011.02738.x.

228. O'Sullivan JA, Bochner BS. Eosinophils and eosinophil-associated diseases: An update. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141(2):505-17 doi:10.1016/j.jaci.2017.09.022.

229. Attwood SE. Overview of eosinophilic oesophagitis. *Br J Hosp Med (Lond).*

2019;80(3):132-8. doi:10.12968/hmed.2019.80.3.132.

230. Abassa KK, Lin XY, Xuan JY, Zhou HX, Guo YW. Diagnosis of eosinophilic gastroenteritis is easily missed. *World J Gastroenterol.* 2017;23(19):3556-64. doi:10.3748/wjg.v23.i19.3556.

231. Collins MH, Martin LJ, Alexander ES, et al. Newly developed and validated eosinophilic esophagitis histology scoring system and evidence that it outperforms peak eosinophil count for disease diagnosis and monitoring. *Dis Esophagus.* 2017;30(3):1-8. doi:10.1111/dote.12470.

232. Chung HL, Hwang JB, Park JJ, Kim SG. Expression of transforming growth factor beta1, transforming growth factor type I and II receptors, and TNF-alpha in the mucosa of the small intestine in infants with food protein-induced enterocolitis syndrome. *J Allergy Clin Immunol.* 2002;109(1):150-4. doi:10.1067/mai.2002.120562.

233. Будзак ИЯ. К вопросу о дифференциальной диагностике воспалительных и функциональных заболеваний кишечника [Электронный ресурс]. *Гастроэнтерология.* 2013;2. Режим доступа: <http://www.mif-ua.com/archive/article/3623> (Дата обращения 04.03.2016).

234. Пахольчук О.П., Недельська С.М. Біомаркер запалення слизової оболонки при симптомах харчової гіперчутливості на шкірі у дітей. *Астма та алергія.* 2018; 13(4): 48-52.

235. Пахольчук О.П., Недельська С.М. Проспективне дослідження значимості маркерів дисфункції мукозального бар'єру для оцінки ефективності нової стратегії лікування харчової гіперчутливості у дітей. *Здоров'я ребенка.* 2018; 2(13): 33-7.

236. Manceau H, Chicha-Cattoir V, Puy H, Peoc'h K. Fecal calprotectin in inflammatory bowel diseases: update and perspectives. *Clin Chem Lab Med.* 2017;55(4):474-83. doi:10.1515/cclm-2016-0522.

237. Sipponen T, Kolho KL. Fecal calprotectin in diagnosis and clinical assessment of inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol.* 2015;50(1):74-80. doi:10.3109/00365521.2014.987809.

238. Khan S. Testing for Fecal Calprotectin in Food Protein-Induced Enterocolitis

- Syndrome. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2018;28(4):287-8. doi:10.18176/jiaci.0249.
239. Moussa R, Khashana A, Kamel N, Elsharqawy SE. Fecal calprotectin levels in preterm infants with and without feeding intolerance. *J Pediatr (Rio J)*. 2016;92(5):486-92. doi:10.1016/j.jpmed.2015.11.007.
240. Capone P, Rispo A, Imperatore N, Caporaso N, Tortora R. Fecal calprotectin in coeliac disease. *World J Gastroenterol*. 2014;20(2):611-2. doi:10.3748/wjg.v20.i2.611.
241. Mari A, Baker FA, Mahamid M, Yacoob A, Sbeit W, Khoury T. Clinical utility of fecal calprotectin: potential applications beyond inflammatory bowel disease for the primary care physician. *Ann Gastroenterol*. 2019;32(5):425-30.
242. Pakholchuk OP, Nedelska SN. Fecal calprotectin for prediction of the oral challenge test response in children with food hypersensitivity skin symptoms. *Biological Markers and Guided Therapy*. 2016;3(1):1-8.
243. Hong X, Wang X. Epigenetics and development of food allergy (FA) in early childhood. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2014;14(9):460-6.
244. Охотнікова ОМ, Яковлева НЮ. Дієтодіагностика та дієтотерапія алергічних захворювань у дітей. *Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія*. 2018;7(112):11-22.
245. Remedios M, Campbell C, Jones DM, Kerlin P. Eosinophilic esophagitis in adults: clinical, endoscopic, histologic findings, and response to treatment with fluticasone propionate. *Gastrointest Endosc*. 2006;63(1):3-12. doi:10.1016/j.gie.2005.07.049.
246. Yamakawa Y, Ohtsuka Y, Ohtani K, et al. Effects of leukotriene receptor antagonists on peripheral eosinophil counts and serum IgE levels in children with food allergy. *Drugs R D*. 2010;10(3):147-54. doi:10.2165/11586150-000000000.
247. Shin HS, Eom JE, Shin DU, Yeon SH, Lim SI, Lee SY. Preventive Effects of a Probiotic Mixture in an Ovalbumin-Induced Food Allergy Model. *J Microbiol Biotechnol*. 2018;28(1):65-76. doi:10.4014/jmb.1708.08051.
248. Nakata J, Hirota T, Umemura H, et al. Additive effect of *Lactobacillus acidophilus* L-92 on children with atopic dermatitis concomitant with food allergy. *Asia*

- Pac Allergy*. 2019;9(2):e18. Published 2019 Apr 22. doi:10.5415/apallergy.2019.9.e18.
249. Охотнікова ОМ, Яковлева НЮ. Атопічний дерматит у дітей: епідеміологія, етіологія, патогенез, клініка і діагностика. Частина 1. *Ліки України*. 2018; 1(217):39-44.
250. Колосков АВ, Сапаркина МВ, Филиппова ОИ, Столица АА. Реактивный тромбоцитоз. Обзор литературы. *Трансфузиология*. 2012;13: www.medline.ru
251. Drossman DA, Corazziari E, Delvaux M, et al. Rome III: the functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterology*. 2006;130:1377-1556.
252. Rachid R, Chatila TA. The role of the gut microbiota in food allergy. *Curr Opin Pediatr*. 2016;28(6):748-53. doi:10.1097/MOP.0000000000000427
253. Aitoro R, Paparo L, Amoroso A, et al. Gut Microbiota as a Target for Preventive and Therapeutic Intervention against Food Allergy. *Nutrients*. 2017;9(7):672. Published 2017 Jun 28. doi:10.3390/nu9070672
254. Дьяченко АГ. Мукозний імунітет і транслокація бактерій. *Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія*. 2016;8(97):10-16.
255. Andersen K., Kesper M.S., Marschner J.A., et al. Intestinal Dysbiosis, Barrier Dysfunction, and Bacterial Translocation. *J Am Soc Nephrol*. 2016;27: ccc–ccc doi: 10.1681/ASN.2015111285
256. Охотнікова ЕН, Меллина КВ, Бондаренко ЛВ, Паппа ИВ. Место современной энтеросорбции в лечении детей с аллергическими дерматозами. *Современная педиатрия*. 2012;3(43):79-89.
257. Rodriguez B, Prioult G, Hacini-Rachinel F, et al. Infant gut microbiota is protective against cow's milk allergy in mice despite immature ileal T-cell response. *FEMS Microbiol Ecol*. 2012;79(1):192–202. doi:10.1111/j.1574-6941.2011.01207.x
258. Levitt M, Wilt T, Shaukat A. Clinical implications of lactose malabsorption versus lactose intolerance. *J. Clin. Gastroenterol*. 2013;47(6):471-80. doi: 10.1097/MCG.0b013e3182889f0f.
259. Абатуров АЕ, Никулина АА. Клиническое значение избыточного содержания лактозы в диете. *Здоровье ребенка*. 2016;2(70):150-7.
260. Марушко ЮВ, Іовіца ТВ. Підходи до терапії транзиторної лактазної

недостатності у дітей грудного віку. *Современная педиатрия*. 2016;2(74):26-30.

261. Шадрін ОГ, Марушко ТЛ, Гайдучик ГА, Дюкарева СВ, Марушко РВ, Полковниченко ЛМ. Сучасні підходи до лікування кишкових кольок у дітей з харчовою непереносимістю. *Современная педиатрия*. 2015; 3(67): 69-74.

262. Saita N, Goto E, Yamamoto T, et al. Association of galectin-9 with eosinophil apoptosis. *Int Arch Allergy Immunol*. 2002;128(1):42-50. doi:10.1159/000058002

263. Kashio Y, Nakamura K, Abedin MJ, et al. Galectin-9 induces apoptosis through the calcium-calpain-caspase-1 pathway. *J Immunol*. 2003;170(7):3631–3636. doi:10.4049/jimmunol.170.7.3631.

264. Gasbarrini A, Corazza GR, Gasbarrini G, Montalto M. 1st Rome H 2-Breath Testing Consensus Conference Working Group. Methodology and indications of H 2-breath testing in gastrointestinal diseases: the Rome Consensus Conference. *Aliment. Pharmacol. Ther*. 2009, Mar; 29(1):1-49.

265. Rezaie A, Buresi M, Lembo A, et al. Hydrogen and Methane-Based Breath Testing in Gastrointestinal Disorders: The North American Consensus. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(5):775-84. doi:10.1038/ajg.2017.46.

266. Yao CK, Chu NHS, Tan VPY. Breath Hydrogen Testing in East and Southeast Asia. *J Clin Gastroenterol*. 2018;52(3):185-93. doi:10.1097/MCG.0000000000000943.

267. Шадрін ОГ, Гайдучик ГА. Інтollerантність до лактози при алергічному ентероколіті у дітей грудного віку. *Здоровье ребёнка*. 2019; 2(14):33-37.

268. Matvieieva S, Umanets T, Lapshyn V, Haiduchyk H, Antipkin Yu. Pollen-food allergy syndrome among children with sensitized to spring trees. *Eureca: Health sciences*. 2019;2 (20): 3-11.

269. Hwang JB, Sohn SM, Kim AS. Prospective follow-up oral food challenge in food protein-induced enterocolitis syndrome. *Arch Dis Child* 2009;94:425-8.

270. Katz Y, Goldberg MR, Rajuan N, Cohen A, Leshno M. The prevalence and natural course of food protein-induced enterocolitis syndrome to cow's milk: a large scale, prospective population-based study. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127: 647-53.

271. Ruffner MA, Ruymann K, Barni S, Cianferoni A, Brown-Whitehorn T,

Spergel JM. Food protein-induced enterocolitis syndrome: insights from review of a large referral population. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2013;1:343-9.

272. Sopo SM, Giorgio V, Dello Iacono I, Novembre E, Mori F, Onesimo R. A multicentre retrospective study of 66 Italian children with food protein-induced enterocolitis syndrome: different management for different phenotypes. *Clin Exp Allergy*. 2012;42:1257-65.

273. Vila L, Garcia V, Rial MJ, Novoa E, Cacharron T. Fish is a major trigger of solid food protein-induced enterocolitis syndrome in Spanish children. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2015;3:621-3.

274. Гайдучик ГА. Характеристика спектру сенсibiliзації дітей раннього віку з гастроінтестинальною харчовою алергією та коморбідними алергічними захворюваннями. *Перинатологія і педіатрія*. 2019; 1(77): 58-62.

275. Гайдучик ГА. Клініко-параклінічні особливості перебігу індукованого харчовими білками ентероколітичного синдрому у дітей раннього віку. *Перинатологія і педіатрія*. 2018; 4 (76): 99-105.

276. Sampson HA, Gerth van Wijk R, Bindslev-Jensen C, et al. Standardizing double-blind, placebo-controlled oral food challenges: American Academy of Allergy, Asthma & Immunology-European Academy of Allergy and Clinical Immunology PRACTALL consensus report. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130(6):1260-74. doi:10.1016/j.jaci.2012.10.017.

277. Eigenmann PA. Do we still need oral food challenges for the diagnosis of food allergy?. *Pediatr Allergy Immunol*. 2018;29(3):239–242. doi:10.1111/pai.12845.

278. Шадрін ОГ, Задорожна ТД, Березенко ВС, Басараба НМ, Радушинська ТЮ, Гайдучик ГА, Арчакова ТМ, Місник ВП. Особливості перебігу та диференціальної діагностики хронічної діареї у дітей раннього віку. *Перинатологія і педіатрія*. 2018; 1(73): 105-10.

279. Шадрін ОГ, Задорожна ТД, Гайдучик ГА, Арчакова ТМ, Місник ВП. Клініко-морфологічні особливості алергічного ентероколіту у дітей раннього віку. *Патологія*. 2019; Т. 16; 2(46): 238-44.

280. Lin XP, Magnusson J, Ahlstedt S, et al. Local allergic reaction in food-

hypersensitive adults despite a lack of systemic food-specific IgE. *J Allergy Clin Immunol.* 2002;109(5):879–887. doi:10.1067/mai.2002.123238/

281. Селиванова ЛС. Морфологическая и иммуногистохимическая характеристика хронического илеита при болезни Крона на материале эндоскопических биопсий [диссертация]. Москва; Первый московский государственный университет им. И.М. Сеченова. 2017. 132 с.

282. Yaqoob P, Calder PC. Fatty acids and immune function: New insights into mechanisms. *Br. J. Nutr.* 2007;98:41-5. doi: 10.1017/S0007114507832995.

283. Calder P.C. Immunomodulation by omega-3 fatty acids. *Prostagland Leukotr. Essent. Fatty Acids.* 2007;77:327-35. doi: 10.1016/j.plefa.2007.10.015.

284. Calder PC. The relationship between the fatty acid composition of immune cells and their function. *Prostagland Leukotr. Essent. Fatty Acids.* 2008;79:101-8. doi: 10.1016/j.plefa.2008.09.016.

285. Calder PC. Marine omega-3 fatty acids and inflammatory processes: Effects, mechanisms and clinical relevance. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Cell. Biol. Lipids.* 2015;1851:469-84. doi: 10.1016/j.bbalip.2014.08.010.

286. Adel-Patient K, Lezmi G, Castelli FA, et al. Deep analysis of immune response and metabolic signature in children with food protein induced enterocolitis to cow's milk. *Clin Transl Allergy.* 2018;8:38. Published 2018 Sep 28. doi:10.1186/s13601-018-0224-9.

287. Tan J, McKenzie C, Vuillermin PJ, et al. Dietary Fiber and Bacterial SCFA Enhance Oral Tolerance and Protect against Food Allergy through Diverse Cellular Pathways. *Cell Rep.* 2016;15(12):2809–2824. doi:10.1016/j.celrep.2016.05.047.

288. Brolinson A. Regulation of Elovl and fatty acid metabolism. Doctoral thesis from the department of Physiology, The Wenner-Gren Institute, Stockholm University. Stockholm 2009. 58 p.

289. Matsuzaka T, Shimano H. Elovl6: a new player in fatty acid metabolism and insulin sensitivity. *J Mol Med(Berl).* 2009 Apr;87(4):379-84. doi: 10.1007/s00109-009-0449-0.

290. Dahiya DK, Renuka, Puniya M, Shandilya UK, Dhewa T, Kumar N, Kumar S,

Puniya AK, Shukla P. Gut Microbiota Modulation and Its Relationship with Obesity Using Prebiotic Fibers and Probiotics: A Review. *Front Microbiol.* 2017 Apr 4;8:563. doi: 10.3389/fmicb.2017.00563.

291. Bassaganya-Riera J, Viladomiu M, Pedragosa M, DeSimone C, Carbo A, Shaykhutdinov R, et al. Probiotic bacteria produce conjugated linoleic acid locally in the gut that targets macrophage PPAR γ to suppress colitis. *PLoS One.* 2012;7(2): e31238. doi: 10.1371/journal.pone.0031238.

292. Wang R, Gu X, Dai W, Ye J, Lu F, Chai Y, Fan G, Gonzalez FJ, Duan G, Qi Y. A lipidomics investigation into the intervention of celastrol in experimental colitis. *Mol Biosyst.* 2016 Apr 26;12(5):1436–44. doi: 10.1039/c5mb00864f.

293. Шадрін ОГ, Гайдучик ГА. Жирно-кислотний спектр крові та шляхи корекції його порушень у дітей раннього віку з харчовою алергією. *Современная педиатрия.* 2016; 1(72): 111-15.

294. Квашнина ЛВ, Игнатова ТБ, Майдан ИС. Анализ обеспеченности организма детей младшего школьного возраста насыщенными жирными кислотами и обоснование их необходимости для гармоничного развития и поддержания здоровья. *Педиатрия. Восточная Европа.* 2019;7(1):46-57.

295. Druart C, Neyrinck AM, Vlaeminck B, Fievez V, Cani PD, Delzenne NM. Role of the lower and upper intestine in the production and absorption of gut microbiota-derived PUFA metabolites. *PLoS One.* 2014 Jan 27;9(1):e87560. doi:10.1371/journal.pone.0087560.

296. Шадрін ОГ, Гайдучик ГА. Лейкотрієнові механізми патогенезу алергічного ентероколіту у дітей раннього віку. *Запорізький медичний журнал.* 2018; Т.20: 6(111): 817-21.

297. Шадрін ОГ, Гайдучик ГА. Спосіб діагностики алергічного ентероколіту у дітей раннього віку. Патент на корисну модель №130859. *Промислова власність.* 2018; 24.

298. Шадрін ОГ, Гайдучик ГА. Спосіб діагностики IgE-незалежних алергічних уражень шкіри та шлунково-кишкового тракту у дітей раннього віку. Патент на корисну модель №134044. *Промислова власність.* 2019; 8.

299. Haiduchyk H, Shadrin O. Concentrations of cysteinyl leukotrienes in various biological fluids of children with bronchial asthma, atopic dermatitis and food-protein induced enterocolitis. *Eureca: Health sciences*. 2019; 4(22): 3-8.

300. Goswami R, Blazquez AB, Kosoy R, Rahman A, Nowak-Wegrzyn A, Berin MC. Systemic innate immune activation in food protein induced enterocolitis syndrome (FPIES). *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139(6):1885-96.

301. Caubet JC, Bencharitiwong R, Ross A, Sampson HA, Berin MC, Nowak-Wegrzyn A. Humoral and cellular responses to casein in patients with food protein-induced enterocolitis to cow's milk. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139(2):572-83.

302. Pecora V, Prencipe G, Valluzzi R, Dahdah L, Insalaco A, Cianferoni A, De BF, Fiocchi A. Inflammatory events during food protein-induced enterocolitis syndrome reactions. *Pediatr Allergy Immunol*. 2017;28(5):464-70.

303. Уманець ТР, Шадрін ОГ, Клименко ВА, Няньковський СЛ, та ін.. Основні положення настанов з ведення хворих з алергією до коров'ячого молока. *Современная педиатрия*. 2015;3(67):20-8.

304. Третьякова ЮИ, Щекотова АП, Булатова ИА, Кривцов АВ. Оценка риска неблагоприятного течения язвенного колита с использованием определения полиморфизма гена фактора некроза опухоли альфа. *Анализ риска здоровью*. 2019; 2:138-44.

305. Tedeschi A, Marzano AV, Lorini M, et al. Eosinophil cationic protein levels parallel coagulation activation in the blister fluid of patients with bullous pemphigoid. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol*. 2015;4:813-7.

306. Marcucci F, Sensi LG, Migali E, Coniglio G. Eosinophil cationic protein and specific IgE in serum and nasal mucosa of patients with grass-pollen-allergic rhinitis and asthma. *Allergy*. 2001; 56(3):231-6.

307. Yu HY, Li XY, Cai ZF, et al. Eosinophil cationic protein mRNA expression in children with bronchial asthma. *Genet Mol Res*. 2015;14(4):14279-85.

308. Шадрін ОГ, Гайдучик ГА, Місник ВП, Дюкарева СВ, Ковальчук АА, Басараба НМ, Радущинська ТЮ. Характеристика цитокінового профілю дітей раннього віку з харчовою гіперчутливістю. *Современная педиатрия*. 2017;

5(85):117-20.

309. Няньковський СЛ, Шадрін ОГ, Клименко ВА, Добрянський ДО, Яцула МС, Івахненко ОС, Недельська СМ, Кобець ТВ, Ащеулов ОМ, Гайдучик ГА, Пахольчук ОП, Гостіщева ГА. Результати багатоцентрового проспективного дослідження ефективності амінокислотної суміші у дітей грудного віку з тяжким atopічним дерматитом та алергією до білків коров'ячого молока. *Здоров'є ребенка*. 2014; 4: 43-50.

310. Шадрін ОГ, Няньковський СЛ, Добрянський ДО, Белоусова ОЮ, Недельська СМ, та ін. Особливості діагностики та підходи до лікувально-профілактичного харчування дітей раннього віку з алергією до білка коров'ячого молока. Метод. рекомендації. 2014. Київ.: ТОВ «Люди в білому». 28 с.

311. Nyankovsky S, Nyankovska O, Dobryansky D, Shadrin O, Klimenko V, Iatsula M, Nedelska S, Ashcheulov O, Haiduchyk H, Paholchuk O. Clinical effectiveness of amino acid formula in infants with severe atopic dermatitis and cow's-milk protein allergy. *Pediatrics polska*. 2016; 91: 521-27.

312. Шадрін ОГ, Гайдучик ГА, Ковальчук АА, Дюкарева СВ. Актуальні питання застосування елімінаційних заходів у дітей грудного та раннього віку з харчовою алергією. *Перинатология и педиатрия*. 2016; 1(65): 100-3.

313. Гайдучик ГА. Ефективність елімінаційної дієти у дітей грудного віку з гастроінтестинальними проявами харчової алергії. *International Academy Journal Web of Scholar*. 2019; 5(35): 16-21.

314. Шадрін ОГ, Няньковський СЛ, Уманець ТР, Клименко ВА, Добрянський ДО, Івахненко ОС, Яцула МС, Гайдучик ГА. Рекомендації щодо ведення дітей із харчовою алергією до білка коров'ячого молока. *Дитячий лікар*. 2012; 7(20): 27-42.

315. Шадрін ОГ, Гайдучик ГА, Ковальчук АА, Дюкарева СВ, Бондаренко НЮ. Оптимізація лікування гастроінтестинальної харчової алергії в дітей раннього віку. *Перинатология и педиатрия*. 2015; 3 (63): 84-8.

316. Berni Canani R, di Costanzo M, Bedogni G, Amoroso A, Cosenza L, di Scala C, et al. Extensively hydrolyzed casein formula containing *Lactobacillus rhamnosus* GG

reduces the occurrence of other allergic manifestations in children with cow's milk allergy: 3-year randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2017; 139:1906-13e4.

317. Шадрін ОГ, Гайдучик ГА. Оптимізація лікування харчової алергії у дітей дошкільного віку із використанням лізатів молочнокислих бактерій *Lactobacillus rhamnosus*V. *Современная педиатрия.* 2018; 7(95): 13-9.

318. Шадрін ОГ, Гайдучик ГА, Січел Л. Оптимізація лікування вірус-індукованих загострень бронхіальної астми у дітей із використанням лізатів молочнокислих бактерій *Lactobacillus rhamnosus* V. *Современная педиатрия.* 2019; 1(97):19-25.

319. Гайдучик ГА. Оптимізація лікування алергічного ентероколіту у дітей раннього віку. *Современная педиатрия.* 2018; 5(93): 49-53.

320. Helyeh S, David L, Gary S. Advances in the Management of Food Allergy in Children. *Curr Pediatr Rev.*2018;14(3):150-5. doi:10.2174/1573396314666180508164224

321. Шадрін ОГ, Гайдучик ГА. Оптимізація терапії гастроінтестинальних розладів при харчовій непереносимості в дітей раннього віку. *Здоровье ребёнка.* 2016; 3(71): 11-15.

322. Шадрін ОГ, Няньковський СЛ, Бекетова ГВ, Гайдучик ГА, Добрянський ДО, Белоусова ОЮ, Клименко ВА, Зубаренко ОВ, Банадига НВ, Стоєва ТВ, Уманець ТР, Платонова ОМ, Няньковська ОС, Яцула МС, Гайдучик ГА. Особливості діагностики та підходи до лікувально-профілактичного харчування дітей раннього віку з функціональними розладами травної системи. *Дитячий лікар.* 2017; 1(52): 15-36.

ДОДАТОК А

СПИСОК НАУКОВИХ ПРАЦЬ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Гайдучик Г.А. Оптимізація лікування алергічного ентероколіту у дітей раннього віку. *Современная педиатрия*. 2018. №5(93). С.49-53. DOI: 10.15574/SP.2018.93.49
2. Гайдучик Г.А. Характеристика спектру сенсibiliзації дітей раннього віку з гастроінтестинальною харчовою алергією та коморбідними алергічними захворюваннями. *Перинатология и педиатрия*. 2019. №1 (77). С. 58-62. DOI: 10.15574/PP.2019.77.58
3. Гайдучик Г.А. Клініко-параклінічні особливості перебігу індукованого харчовими білками ентероколітичного синдрому у дітей раннього віку. *Перинатология и педиатрия*. 2018. №4 (76). С.99-105. DOI:10.15574/PP.2018.76.99
4. Гайдучик Г.А. Ефективність елімінаційної дієти у дітей грудного віку з гастроінтестинальними проявами харчової алергії. *International Academy Journal Web of Scholar*. 2019.V.5(35).P.16-21.DOI:10.31435/rsglobal_wos/31052019/6500
5. Шадрін О.Г., Гайдучик Г.А. Оптимізація терапії гастроінтестинальних розладів при харчовій непереносимості в дітей раннього віку. *Здоровье ребёнка*. 2016. №3(71). С.11-15. (Здобувачем проведено літературний пошук, огляд хворих, призначені діагностика та лікування хворим, проведено клінічне спостереження, статистична обробка та аналіз даних, підготовлено статтю до друку).
6. Шадрін О.Г., Гайдучик Г.А. Жирно-кислотний спектр крові та шляхи корекції його порушень у дітей раннього віку з харчовою алергією. *Современная педиатрия*. 2016. №1(72). С.111-115. DOI:10.15574/SP.2016.73.111 (Здобувачем проведено літературний пошук, огляд хворих, призначені діагностика та лікування хворим, проведено клінічне спостереження, статистична обробка та аналіз даних, підготовлено статтю до друку).
7. Шадрін О.Г., Гайдучик Г.А. Оптимізація лікування харчової алергії у дітей

дошкільного віку із використанням лізатів молочнокислих бактерій *Lactobacillus rhamnosus V.* *Современная педиатрия.* 2018. №7(95). С.13-19. DOI:10.15574/SP.2018.95.13 (Здобувачем проведено клінічне та лабораторне дослідження, літературний пошук, статистична обробка та аналіз даних, підготовлено статтю до друку).

8. Шадрін О.Г., Гайдучик Г.А. Інтollerантність до лактози при алергічному ентероколіті у дітей грудного віку. *Здоровье ребёнка.* 2019. № 2(14). С.33-37. DOI:10.22141/2224-0551.14.2.2019.165540 (Здобувачем проведено огляд хворих, призначений план діагностики та лікування з подальшим клінічним спостереженням, проведено літературний пошук, статистична обробка та аналіз даних, підготовлено статтю до друку).

9. Шадрін О.Г., Гайдучик Г.А. Лейкотрієнові механізми патогенезу алергічного ентероколіту у дітей раннього віку. *Запорізький медичний журнал.* 2018. Т.20, № 6(111). С.817-821. DOI:10.14739/2310-1210.2018.6.146750 (Здобувачем проведено клінічне та лабораторне дослідження, літературний пошук, статистична обробка та аналіз даних, підготовлено статтю до друку).

10. Haiduchyk H., Shadrin O. Concentrations of cysteinyl leukotrienes in various biological fluids of children with bronchial asthma, atopic dermatitis and food-protein induced enterocolitis. *Eureca: Health sciences.* 2019. Vol. 4(22). P. 3-8. DOI:10.21303/2504–5679.2019.00945. (Здобувачем здійснено відбір відповідних груп хворих, статистична обробка і аналіз отриманих результатів).

11. Шадрін О.Г., Марушко Т. Л., Гайдучик Г.А., Дюкарева С. В., Марушко Р. В., Полковниченко Л. М. Сучасні підходи до лікування кишкових кольок у дітей з харчовою непереносимістю. *Современная педиатрия.* 2015. №3(67). С.69-74. DOI:10.15574/SP.2015.67.69 (Здобувачем проведено відбір частини пацієнтів, призначене лікування, проведено клінічне спостереження, підготовлено первинну документацію та базу даних, проведено збір та проміжний аналіз даних).

12. Шадрін О.Г., Гайдучик Г.А., Місник В. П., Дюкарева С. В., Ковальчук А. А., Басараба Н. М., Радущинська Т. Ю. Характеристика цитокинового профілю дітей раннього віку з харчовою гіперчутливістю. *Современная педиатрия.* 2017.

№5(85). С.117-120. Doi: 10.15574/SP.2017.85.117 (Здобувачем проведено літературний пошук, огляд хворих, призначені діагностика та лікування хворим, проведено клінічне спостереження, статистична обробка та аналіз даних, підготовлено статтю до друку).

13. Шадрін О.Г., Гайдучик Г.А., Ковальчук А.А., Дюкарева С.В., Бондаренко Н.Ю. Оптимізація лікування гастроінтестинальної харчової алергії в дітей раннього віку. *Перинатология и педиатрия*. 2015. №3 (63). С.84-88. DOI:10.15574/PP.2015.63.84 (Здобувачем проведено відбір частини пацієнтів, призначене лікування, проведено клінічне спостереження, підготовлено первинну документацію та базу даних, проведено збір та проміжний аналіз даних).

14. Nyankovskyy S., Nyankovska O., Dobryansky D., Shadrin O., Klimenko V., Iatsula M., Nedelska S., Ashcheulov O., Haiduchyk H., Paholchuk O. Clinical effectiveness of amino acid formula in infants with severe atopic dermatitis and cow's-milk protein allergy. *Pediatrics polska*. 2016. №91. P. 521-527. (Здобувачем проведено відбір частини пацієнтів, призначене лікування, проведено клінічне спостереження, підготовлено первинну документацію та базу даних, проведено збір та проміжний аналіз даних).

15. Шадрін О.Г., Задорожна Т.Д., Березенко В.С., Басараба Н.М., Радущинська Т.Ю., Гайдучик Г.А., Арчакова Т.М., Місник В.П. Особливості перебігу та диференціальної діагностики хронічної діареї у дітей раннього віку. *Перинатология и педиатрия*. 2018. №1(73). С.105-110. (Здобувачем проведено обстеження хворих, літературний пошук, статистична обробка та аналіз даних, підготовлено статтю до друку).

16. Шадрін О.Г., Гайдучик Г.А., Ковальчук А.А., Дюкарева С.В. Актуальні питання застосування елімінаційних заходів у дітей грудного та раннього віку з харчовою алергією. *Перинатология и педиатрия*. 2016. №1(65). С.100-103. (Здобувачем проведено відбір частини пацієнтів, призначене лікування, проведено клінічне спостереження, підготовлено первинну документацію та базу даних, проведено збір та проміжний аналіз даних).

17. Шадрін О.Г., Задорожна Т.Д., Гайдучик Г.А., Арчакова Т.М., Місник В.П.

Клініко-морфологічні особливості алергічного ентероколіту у дітей раннього віку. *Патологія*. 2019. Т. 16, №2(46). С.238-244. DOI:10.14739/2310-1237.2019.2.177189 (Здобувачем проведено відбір частини пацієнтів, призначене лікування, проведено клінічне спостереження, підготовлено первинну документацію та базу даних, проведено збір та проміжний аналіз даних).

18. Matvieieva S., Umanets T., Lapshyn V., Haiduchyk H., Antipkin Yu. Pollen-food allergy syndrome among children with sensitized to spring trees. *Eureca: Health sciences*. 2019. Vol. 2 (20). P. 3-11. DOI: <https://doi.org/10.21303/2504-5679.2019.00879>. (Здобувачем здійснено відбір відповідних груп хворих, статистична обробка і аналіз отриманих результатів).

19. Няньковський С.Л., Шадрін О.Г., Клименко В.А., Добрянський Д.О., Яцула М.С., Івахненко О.С., Неделська С.М., Кобець Т.В., Ащеулов О.М., Гайдучик Г.А., Пахольчук О.П., Гостіщева Г.А. Результати багатоцентрового проспективного дослідження ефективності амінокислотної суміші у дітей грудного віку з тяжким атопічним дерматитом та алергією до білків коров'ячого молока. *Здоров'я ребенка*. 2014. № 4. С. 43-50. (Здобувачем проведено огляд частини пацієнтів за розподіленім розділом дослідження, призначений план діагностики та лікування, клінічне спостереження, створено базу даних та проведено їх статистичну обробку та аналіз).

20. Шадрін О.Г., Гайдучик Г.А. Оптимізація лікування атопічного дерматиту в дітей раннього віку із застосуванням урсодеоксихолевої кислоти. *Здоров'я ребёнка*. 2016. №6(74). С.33-37. DOI:10.22141/2224-0551.6.74.2016.82128 (Здобувачем проведено огляд хворих, призначений план діагностики та лікування з подальшим клінічним спостереженням, проведено літературний пошук, статистична обробка та аналіз даних, підготовлено статтю до друку).

21. Шадрін О.Г., Марушко Т.Л., Гайдучик Г.А. Оптимізація діагностики та корекція залізодефіциту у дітей раннього віку з індукованим харчовими білками ентероколітичним синдромом (подана до друку)(Здобувачем проведено аналіз літератури, клінічне спостереження, аналіз даних, підготовлено статтю до друку).

Опубліковані праці апробаційного характеру:

22. Патент на винахід №115287 Україна, МПК А61В 5/091(2006.01). Спосіб діагностики стану шлунково - кишкового тракту при харчовій непереносимості у дітей раннього віку /О.Г. Шадрін, К.О. Хомутовська, Г.А. Гайдучик; заявник і патентовласник Державна установа «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології Національної академії медичних наук України». – № а 2016 07233; заявл. 04.07.2016; опубл. 10.10.2017, бюл. № 19. *(Здобувачем проведено патентно-інформаційний пошук, оформлено документацію, заявку).*

23. Патент на корисну модель №130859 Україна, МПК G01N 33/50 (2006.01). Спосіб діагностики алергічного ентероколіту у дітей раннього віку / О.Г. Шадрін, Г.А. Гайдучик; заявник і патентовласник Державна установа «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології імені академіка О.М. Лук'янової Національної академії медичних наук України». – № и 2018 07473; заявл. 03.07.2018; опубл. 26.12.2018, бюл. №24. *(Здобувачем проведено патентно-інформаційний пошук, оформлено документацію, заявку).*

24. Патент на корисну модель № 134044 Україна, МПК G01N 33/53 (2006.01). Спосіб діагностики ІgЕ-незалежних алергічних уражень шкіри та шлунково-кишкового тракту у дітей раннього віку / О. Г. Шадрін, Г.А. Гайдучик; заявник і патентовласник Державна установа «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології імені академіка О.М. Лук'янової Національної академії медичних наук України». – № и 2018 12276; заявл. 11.12.2018; опубл. 25.04.2019, бюл. №8.*(Здобувачем проведено патентно-інформаційний пошук, оформлено документацію, заявку).*

25. Інформаційний лист № 249-2015 «Оптимізація лікування atopічного дерматиту у дітей раннього віку із застосуванням продуктів функціонального харчування» (Київ, 2015).

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:

26. Шадрін О.Г., Няньковський С.Л., Бекетова Г.В., Гайдучик Г.А., Добрянський Д.О., Белоусова О.Ю., Клименко В.А., Зубаренко О.В., Банадига Н.В., Стоєва Т.В., Уманець Т.Р., Платонова О.М., Няньковська О.С., Яцула М.С.,

Гайдучик Г.А. Особливості діагностики та підходи до лікувально-профілактичного харчування дітей раннього віку з функціональними розладами травної системи. *Дитячий лікар*. 2017. №1(52). С.15-36 (Здобувачем проведено огляд хворих, призначений план діагностики та лікування, проведено літературний пошук).

27. Шадрін О.Г., Няньковський С.Л., Уманець Т.Р., Клименко В.А., Добрянський Д.О., Івахненко О.С., Яцула М.С., Гайдучик Г.А. Рекомендації щодо ведення дітей із харчовою алергією до білка коров'ячого молока. *Дитячий лікар*. 2012. №7(20). С.27-42. (Здобувачем проведено огляд частини пацієнтів за розподілим розділом дослідження, призначений план діагностики та лікування, клінічне спостереження, створено базу даних та проведено їх статистичну обробку та аналіз).

28. Шадрін О.Г., Гайдучик Г.А. Щодо застосування антигістамінних засобів у дітей раннього віку з алергією до білків коров'ячого молока. *Здоров'я України*. 2017. №3(42).С. 30-31 (Здобувачем проведено аналіз літератури, клінічне спостереження, аналіз даних, підготовлено статтю до друку).

29. Шадрін О.Г., Гайдучик Г.А. Проблемні питання харчування дітей раннього віку і шляхи їх вирішення. *Український медичний часопис*. 2016. №2(112). С.68-69 (Здобувачем проведено аналіз літератури, підготовлено статтю до друку).

30. Шадрін О.Г., Гайдучик Г.А., Січел Л. Оптимізація лікування вірус-індукованих загострень бронхіальної астми у дітей із використанням лізатів молочнокислих бактерій *Lactobacillus rhamnosus* V. *Современная педиатрия*. 2019. №1(97). С.19-25. DOI:10.15574/SP.2019.97.19 (Здобувачем проведено клінічне та лабораторне дослідження, літературний пошук, статистична обробка та аналіз даних, підготовлено статтю до друку).

ДОДАТОК Б
АПРОБАЦІЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

1. 4-rd Probiotics congress, м. Сан Дієго, 2019 р. *(усна доповідь)*
2. Національна науково-практична конференція з міжнародною участю «Запальні та функціональні захворювання кишечника», м. Київ, 2019 р. *(усна доповідь)*.
3. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Складний пацієнт в практиці педіатра (присвячена 60-річчю кафедри педіатрії-2 НМАПО імені П.Л. Шупика)», м. Київ, 2019 р. *(усна доповідь)*.
4. Науково-практична конференція з міжнародною участю, присвячена пам'яті професора Ю.В. Белоусова «Інновації в дитячій гастроентерології та нутріціології в практиці дитячого та сімейного лікаря», м. Харків, 2019 р. *(усна доповідь)*.
5. III Науковий конгрес з міжнародною участю «Актуальні питання дитячої гастроентерології», м. Київ, 2018 р. *(усна доповідь)*.
6. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Педіатрія – на все життя» (до 100-річчя від заснування НМАПО імені П.Л. Шупика та 100-річчя від дня заснування кафедри педіатрії №1), м. Київ, 2018 р. *(усна доповідь)*.
7. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Новітні технології у педіатричній науці, практиці та освіті», присвячена пам'яті академіка Б.Я. Резника, м. Одеса, 2018 р. *(усна доповідь)*.
8. XX Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання педіатрії» (Сідельниковські читання), присвяченій 90-річчю члена-кореспондента НАМН України, професора В.М. Сідельникова, м. Харків, 2018 р. *(усна доповідь)*.
9. VIII Міжнародний медичний форум. VI міжнародний медичний конгрес. Круглий стіл «Проблеми харчової алергії і непереносимості у дітей», м. Київ, 2017 р. *(усна доповідь)*.
10. International Scientific Conference on Probiotics and Prebiotics, м. Будапешт,

2016 р. *(усна доповідь)*.

11. II Науковий конгрес за міжнародною участю на тему: «Актуальні питання дитячої гастроентерології», м. Київ, 2016 р. *(усна доповідь)*.

12. Науково-практична конференція «Сучасні проблеми педіатричної дієтології», м. Київ, 2016 р. *(усна доповідь)*.

13. XVIII Всеукраїнська науково-практична конференція «Актуальні питання педіатрії» (Сідельниковські читання), м. Львів, 2016 р. *(усна доповідь)*.

14. Конференція, присвячена 100-річчю заснування Дніпропетровської медичної академії і 20-річчю впровадження сімейної медицини в Дніпропетровській області, м. Дніпро, 2016 р. *(усна доповідь)*.

15. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання респіраторної та алергічної патології у дітей: Національний консенсус», м. Київ, 2016 р. *(усна доповідь)*.

16. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Нові медичні технології в педіатрії та сімейній медицині, присвяченій пам'яті академіка Б.Я. Резника», м. Одеса, 2016 р. *(усна доповідь)*.

17. Науковий симпозіум з міжнародною участю «Різдвяні читання: Харчова алергія – проблема XXI століття», м. Львів, 2015 р. *(усна доповідь)*.

18. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання респіраторної та алергічної патології у дітей», м. Київ, 2015 р. *(усна доповідь)*.

19. Науково-практична конференція «Мультипробіотики в профілактиці та лікуванні найбільш поширених захворювань», м. Київ, 2015 р. *(усна доповідь)*.

20. VI Міжнародний медичний форум. IV міжнародний медичний конгрес. Круглий стіл «Актуальні проблеми алергії у дітей», м. Київ, 2015 р. *(усна доповідь)*.

21. Науково-практична конференція «Медико-соціальні аспекти діагностики, лікування та реабілітації захворювань у дітей», м. Київ, 2015 р. *(усна доповідь)*.

22. Науково-практична конференція «Актуальні питання дитячої гастроентерології», м. Київ, 2015 р. *(усна доповідь)*.

23. Міжрегіональна науково-практична конференція з міжнародною участю, присвячена пам'яті Ю.В. Белоусова «Педіатрична гастроентерологія: наука і практика», м. Харків, 2015 р. *(усна доповідь)*.

24. XVII Всеукраїнська науково-практична конференція «Актуальні питання педіатрії» (Сідельниковські читання), м. Дніпро, 2015 р. *(усна доповідь)*.