



ФАКТОРИ РИЗИКУ РОЗВИТКУ І ПАТОГЕНЕЗ ГАСТРОІНТЕСТИНАЛЬНОЇ ХАРЧОВОЇ АЛЕРГІЇ В ДІТЕЙ

Резюме. В огляді літератури наведено сучасні погляди на фактори ризику розвитку, етіологію та патогенез гастроінтестинальної харчової алергії в дітей. Розглянуто механізми розвитку окремих форм гастроінтестинальної харчової алергії.

Ключові слова: огляд; гастроінтестинальна харчова алергія; патогенез; фактори ризику; діти; пероральна толерантність

Харчова алергія (ХА) — це опосередкована імунними механізмами (за рахунок як ІgЕ-залежних, так і ІgЕ-незалежних реакцій та їх комбінації) гіперчутливість до харчових продуктів [1], яка за останні 10 років стала серйозною проблемою медицини зі значною тенденцією до поширення у розвинених країнах [2]. ХА — системна патологія, що характеризується поліморфізмом уражень, адже її клінічні прояви відзначаються з боку багатьох органів і систем організму дитини, що, в свою чергу, ускладнює точну верифікацію діагнозу і є в практиці клініциста.

На сьогоднішній день істинна поширеність ХА невідома. У світі приблизно 220–520 млн людей страждають від цієї патології, причому ХА частіше реєструється у дітей, ніж у дорослих [3].

За даними European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) [4], у середньому в європейських країнах 17,3 % населення має ті чи інші прояви ХА протягом життя. При цьому підвищена концентрація специфічних ІgЕ до харчових продуктів визначається у 12,2 % дітей та підлітків (віком до 18 років) і у 4,1 % дорослих [5]. Результати ж шкірних тестів із харчовими алергенами є позитивними лише у 3,6 % дітей та підлітків. Поєднання клінічних проявів ХА з підвищенням рівня ІgЕ до відповідних харчових білків визначається у 3,6 % дітей та 2,2 % дорослих.

Клінічною особливістю ХА є рецидивний, затяжний і хронічний перебіг, що створює загрозу для швидкої еволюції алергічного маршу, першим проявом якого частіше за все бувають саме гастроінтестинальні прояви [6], що зазвичай трактується як ознаки функціональних, переважно вегетативних порушень, які не асоціюються з харчовою непереносимістю дитини. Тому правильна оцінка скарг і даних сімейного анамнезу дитини буде сприяти ранній діагностиці ХА і вибору тактики ведення хворого на ранніх етапах її розвитку, виявленню причинно-значущих алергенів з подальшою їх елімінацією, що допоможе попередити хронізацію процесу і покращити його прогноз.

До типових проявів ХА належать шкірні, гастроінтестинальні, респіраторні та системні прояви, а до атипичних — ураження нервової, серцево-судинної, сечостатевої систем, субфебрилітет, гранулоцитопенія, тромбоцитопенія та ін. [7].

Тенденцією минулого століття стало зростання частоти ХА серед дітей, причому в кожному третьому випадку (34,2 %) вона проявляється тільки ізольованими гастроінтестинальними симптомами, оскільки шлунково-кишковий тракт (ШКТ) постійно безпосередньо контактує з алергенами (між іншим, не тільки харчовими, а й інфекційними), а алергічне запалення може розвиватися на різних його ділянках (перш за все — у слизовій оболонці)

[8]. Особливо актуальним дане питання є для педіатричної практики. Адже саме у дитячому віці формується сенсibilізація організму до різноманітних алергенів і первинну роль у цьому відіграє харчова гіперчутливість. Поширеність гастроінтестинальної ХА зростає, частіше зустрічається у дітей молодшого віку: діти перших трьох років життя становлять 2–4 % [9].

Гастроінтестинальні прояви ХА характеризуються неспецифічними симптомами, клінічно часто дуже виражені, через що перш ніж запідозрити ХА проводиться виключення інших патологічних станів з боку ШКТ, що відстрочує вчасну діагностику та правильну тактику лікування і профілактики цієї патології [9]. У зв'язку з цим частка діагностичних помилок серед хворих цієї групи дотепер залишається високою. Тому диференціальна діагностика має враховувати, з одного боку, непереносимість харчових продуктів, що перебігає без участі імунологічних механізмів (зокрема, мальабсорбцію), з іншого боку — інші гастроінтестинальні хвороби (хворобу Крона, ідіопатичний еозинофільний гастроентерит тощо).

Етіологія харчової алергії, характеристика фізичних властивостей алергенів

Харчові алергени, що викликають найбільшу кількість алергічних реакцій, — коров'яче молоко, куряче яйце, арахіс, горіхи, соя, моллюски, риба, пшениця [3]. Ці головні харчові алергени, хоча і різні за своїм походженням, але мають спільні функціональні характеристики, що забезпечують алергенність: 1) мала молекулярна маса; 2) різноманітні джерела алергенів; 3) гліколіз залишків; 4) розчинність у воді; 5) термостійкість і резистентність до перетравлення. Ці властивості є єдиними для харчових алергенів, які на відміну від інгаляційних і контактних алергенів повинні пройти через суворі умови травної системи. Після прийому їжі, обробки харчових білків слинними та шлунковими ферментами, соляною кислотою знижується імуногенність, імовірно, руйнуванням конформаційних епітопів. Проте білки із зазначеними вище фізико-хімічними властивостями протистоять цій обробці та мають алергічний потенціал, досягаючи тонкого кишечника. Практично кожен харчовий продукт, який містить білок, може бути потенційним алергеном для генетично схильних дітей [10].

У дітей раннього віку з гастроінтестинальними проявами харчовими алергенами є білки коров'ячого молока (у 87 % дітей віком до 1 року та у 79 % — 1–3 років), а у дітей старшого віку — алергени цитрусових, полуниці, шоколаду (у 0,9–21 % хворих), значно рідше — інших продуктів. Вплив алергенів яйця та злаків у дітей зростає з віком, особливо підвищуючись після першого року життя [11].

Як правило, сир, яйця, риба, морепродукти, горіхи, мед, гриби слід виключити з раціону харчування дітей першого року життя.

Найчастіше не-IgE-опосередкована алергія, що впливає на кишечник дітей, зустрічається у віці до одного року, найчастішими причинними продуктами якої є білок коров'ячого молока, соя, курячі яйця та пшениця [1, 3].

Алергія до *коров'ячого молока* зазвичай розвивається у дітей першого року життя (до 90 %) після переходу на штучне вигодовування молочними сумішами. Основними алергенами коров'ячого молока є альфа-лактальбумін (Bos d 4, 14,2 кДа), бета-лактоглобулін (Bos d 5, 18,3 кДа), сироватковий альбумін (Bos d 6, 67 кДа), імуноглобулін (Bos d 7, 160 кДа), казеїни (Bos d 8, 20–30 кДа), лактоферин (Bos d Lactoferrin, 70–80 кДа) [12].

Основні алергени *яєчного білка* — овотрансферин (кональбумін), овомукоїд, овальбумін (близько 70 % алергенного яєчного білка). Варене яйце менш алергенне, ніж сире. Алергенні властивості жовтка менше виражені, ніж білка. Основний алерген жовтка — альфа-ліветин, що має виражену перехресну реактивність із пташиним пір'ям [12].

Поширеність алергії до *риби* становить від 10 до 40 % серед усіх хворих на харчову алергію. Риба (особливо консервована або копчена) може викликати не тільки істинні алергічні реакції, але й псевдоалергічні, пов'язані з вивільненням гістаміну. Морська риба більш алергенна, ніж річкова. Більшість антигенних компонентів білків риби термостабільні та не руйнуються при кулінарній обробці. Серед антигенів риби найбільшу сенсibilізуючу активність чинять білки саркоплазми, особливо білок М. Основний антиген тріски — алерген М — термостабільний, переходить у паровий дистилат, зберігається в парах [11, 12].

Продукти моря. Високу сенсibilізуючу активність мають креветки. У них виділено алерген м'язової тканини — тропоміозин, який стійкий до термообробки та дії травних ферментів. Мідії та устриці рідко викликають істинну ХА, проте викликають псевдоалергію або харчову непереносимість [11].

М'ясо. Хоча м'ясо містить високу кількість білка, але алергію викликає значно рідше, ніж яйця та молоко. Антигенний стан різних видів м'яса різниться, тому хворі з алергією, наприклад, на яловичину, можуть вживати свинину, баранину або куряче м'ясо [12].

Зернові та хлібні злаки — пшениця, ячмінь, овес, солод, кукурудза, рис, жито, просо. Вміст білка в зернових культурах становить 5,3–12 г у 100 г зерна різних культур. Основні білки злаків — проламіни, глютеліни, альбуміни, глобуліни. Також можуть виникати псевдоалергічні реакції, пов'язані з неспецифічною гістаміноліберацією у відповідь на вживання продуктів із пшениці [6].

Бобові — соя, арахіс, горох, чечевича. Соя має виражену алергенну активність. Основні алергени — глобуліни, альбуміни. В сирому та смаженому арахісі міститься два основних термостабільних антигени — Ara h 1 і Ara h 2 [12].

Високоалергенні антигени овочів, фруктів, ягід. Томати частіше викликають псевдоалергічну реак-

цію, оскільки багаті на гістамін. Картопля містить термолабільний антиген пататин. Селера містить термостабільний алерген [6].

У більшості дітей із ХА розвивається перехресна алергія (сенсibilізація не тільки до харчових, але й до нехарчових алергенів), що зумовлена схожістю антигенних детермінант компонентів харчових продуктів споріднених груп, а також антигенною схожістю між харчовими та пилковими алергенами деяких рослин, харчовими продуктами та лікарськими засобами рослинного походження або побутовими алергенами. Так, гіперчутливість до пилку амброзії може поєднуватися з пероральним алергічним синдромом після вживання дині, а сенсibilізація на пилок берези може його викликати після вживання яблук, персиків і вишні. 20 % дітей демонструють перехресні реакції між натуральним латексом (резинові предмети — соски, іграшки тощо) та бананом, ківі, авокадо, каштаном (частіше), рідше — картоплею, помідором, яблуком, абрикосом, вишнею, селерою, інжиром, персиком, нектарином, грейпфрутом, папайєю, маракуйєю, ананасом [6].

Фактори ризику розвитку гастроінтестинальної харчової алергії [6]:

- спадкова схильність до розвитку атопії;
- гестози під час вагітності;
- тютюнопаління батьків, особливо матері;
- забруднення навколишнього середовища хімічними речовинами та сполуками;
- раннє введення прикорму;
- незрілість ШКТ новонародженої дитини;
- незрілість регуляції місцевого імунітету;
- вплив грудного молока на імунну систему новонародженого;
- нейроімунний ефект гормонів матері;
- вікові особливості проникності слизової оболонки гастроінтестинального тракту для макромолекул;
- недостатність вітаміну D [13].

Травній системі здорової дитини властива толерантність до чужорідних білків харчових продуктів [6]. Головна роль ШКТ — розщеплення харчових продуктів до простих елементів, які можуть бути абсорбовані та використані для продукції енергії та росту клітин. Для запобігання проходженню чужорідних антигенів через гастроінтестинальний бар'єр ШКТ має неспецифічні (неімунологічні) та специфічні (імунологічні) механізми. До неспецифічних захисних факторів належать бар'єр слизової оболонки, перистальтика, секреція слизу, кислотне середовище шлунка, ферменти. Специфічні фактори — продукція секреторного IgA та взаємодія антигенів з асоційованою з кишечником лімфоїдною тканиною, GALT-системою, яка є найбільшим і найпотужнішим органом імунної системи, що містить майже дві третини маси лімфоїдних утворень організму (пейєрові пляшки, лімфатичні фолікули, лімфоцити та клітини мезентеріальних лімфатичних вузлів). До складу цієї

імунної системи входить велика кількість імунокомпетентних популяцій клітин: IgA-продукуючі плазматичні клітини, CD-4 Т-лімфоцити Th1-та Th2-фенотипів, IL-17-продукуючі клітини, Т-регуляторні лімфоцити (Treg-клітини), NK-22-клітини. Секреторний IgA відіграє значну роль у регулюванні мікроекологічного балансу та в захисті від алергенів і патогенної мікрофлори [14]. Для підтримання мікроекологічної рівноваги в кишечнику велике значення мають мембранні (Toll-подібні) та цитолізні (NOD-подібні) сигнальні патоген-розпізнавальні рецептори спеціалізованих клітин (GALT) та ентероцитів. Ці рецептори, крім розпізнавання, беруть участь у регулюванні інтенсивності адаптивної імунної відповіді, а також у формуванні імунотолерантності щодо симбіотної мікрофлори. Симбіотна мікрофлора, в свою чергу, забезпечує різноманітні фізіологічні ефекти в організмі людини, зокрема формування імунологічної толерантності до харчових і мікробних агентів. У нормі антигенпрезентуючі клітини, в основному дендритні клітини GALT-системи, відіграють важливу роль у розвитку толерогенної відповіді. Вони обробляють інформацію від антигенів харчових продуктів і презентують її на рецепторах II класу головного комплексу гістосумісності Т-клітинам, внаслідок чого забезпечується імунологічний гомеостаз, так звана пероральна толерантність, шляхом інгібування антиген-специфічних Т-клітин та продукції регуляторних Т-клітин (Treg), що запобігає запальній відповіді на антигени. Ентероцити відіграють ключову роль у захваті розчинних антигенів і вибіркової активації CD8+ Т-клітин із супресивною функцією [15].

Генетичні фактори мають суттєвий вплив на розвиток ХА у дітей. Спадкова схильність до алергічних реакцій і захворювань у родині сприяє найбільш ранньому її розвитку. Ризик розвитку харчової алергії становить до 40 % у пацієнтів, у яких один із членів сім'ї страждає від будь-якого алергічного захворювання, та до 80 % у пацієнтів, в яких два члена сім'ї з алергічними захворюваннями, порівняно з дітьми без обтяженого алергологічного сімейного анамнезу [16]. Поліморфізм клінічних проявів ХА зумовлений участю в формуванні асоційованих із харчовою сенсibilізацією багатьох генів. Зокрема, з розвитком алергії до молока, яєць, пшениці та риби пов'язана мутація гена філагрину [17]. Поліморфізм гена STAT6 асоціюється з ризиком розвитку алергії до коров'ячого молока та арахісу [18]. Дефекти гена SPINK5 (інгібітор серин-протеази Kazal типу 5) призводить до збільшення рівня IgE та еозинofilії. До інших генів, мутації яких пов'язують зі схильністю до виникнення ХА, належать CD14, FOXP3, гени інтерлейкіну-10, -13 та -4 [19]. Спостерігається підвищена частота антигенів HLA-BB та DW3 [21].

Аntenатальні фактори, що призводять до внутрішньоутробної сенсibilізації плода, — патологія вагітності, захворювання матері у період вагітності, нераціональне харчування вагітної, зловживання

вагітною облігатними алергенами, лікування антибіотиками, професійні шкідливості, перенесені під час вагітності ГРВІ та ін. [20].

Постнатальними факторами ризику, що сприяють розвитку гастроінтестинальної алергії, є: патологічні пологи (приводять до порушень адаптаційних можливостей дитини), пологи шляхом кесарського розтину (як наслідок — порушення мікрофлори кишечника дитини), раннє штучне вигодовування [20]; тривалість грудного вигодовування та вік першого контакту дитини з алергеном. Особливо високий ризик розвитку ХА у дітей віком від 3 до 6 місяців, якщо грудне вигодовування неможливе. Не слід використовувати суміші на основі сої та коров'ячого молока, необхідно вживати суміші на основі високогідролізованих білків [21].

В основі розвитку гастроінтестинальної алергії лежить зниження пероральної толерантності до харчових алергенів, алергічні реакції у ШКТ, розвиток алергічного запалення у слизовій оболонці травного каналу.

До причин зниження пероральної толерантності до харчових продуктів у дітей раннього віку належать [22]:

- функціональна незрілість, порушення захисного бар'єра ШКТ;
- дисфункція гастринової регуляції;
- недостатня активність ферментів в обробці хіму;
- накопичення в просвіті тонкої кишки значної кількості білкових алергенних комплексів;
- недостатність панкреатичних ферментів;
- порушення жовчоутворення, жовчовиділення, печінкового бар'єра;
- недостатність кишкових ферментів і порушення мікробіоценозу кишечника. Все це призводить не тільки до накопичення значної кількості негідролізованих харчових речовин, але й до ушкодження слизової оболонки кишечника, пригнічення синтезу IgA і підвищення проникності кишкового епітелію. Як наслідок, антигени потрапляють у кров, де викликають як гуморальну, так і клітинну імунну відповідь.

Гастроінтестинальний тракт, найбільший імунний орган організму, піддається щоденній дії екзогенних алергенів. Імунна система слизової оболонки здатна пригнічувати відповідь на нешкідливі антигени (наприклад, симбіотичні бактерії, білок харчових продуктів), зберігаючи при цьому можливість встановлювати активну захисну реакцію при зіткненні з ентеропатогенами. До порушень процесів пероральної толерантності та неадекватної алергічної сенсibilізації до харчових білків можуть призводити різні фактори. Звертає увагу те, що тільки один епітеліальний шар відокремлює це антигенне навантаження. Лімфоцити, антиген-презентуючі клітини, стромальні клітини та інші імунні клітини власної пластинки разом становлять так звану слизовоасоційовану лімфоїдну тканину (mucosal-associated lymphoid tissue, MALT). У складі MALT

унікальні популяції дендритних клітин взаємодіють з харчовими антигенами та визначають адаптивну відповідь, тобто імунітет проти толерантності. В цьому контексті імунна толерантність визначається як антиген-специфічна супресія клітинної та гуморальної імунної відповіді. Як правило, коли початковий антигенний вплив виникає через ШКТ, розвивається сильна Т-клітинно-опосередкована супресія, що називається пероральною толерантністю, однак у 4–6 % дітей цей механізм зазнає збою, приводячи до сенсibilізації [23].

Вирішальний вплив на імунну відповідь слизової оболонки кишечника відіграє мікробна стимуляція, що забезпечується кишковою флорою, кількість якої у дорослої особи в товстій кишці дорівнює приблизно 100 трильйонам [24]. Через кілька годин після народження бактерії колонізують ШКТ новонароджених і починають взаємодіяти з MALT-системою; це, ймовірно, є первинний стимул для належного розвитку постнатального імунітету. При дослідженнях на моделях мишей було виявлено, що за відсутності мікробної флори ці тварини мають порушену відповідь антитіл і у них не розвивається пероральна толерантність [25]. При обстеженні групи новонароджених дітей і протягом наступних 6 років їх життя було виявлено, що характер бактеріального розмаїття кишкової флори був пов'язаний з ризиком розвитку алергічної сенсibilізації до харчових продуктів та аероалергенів, периферичної еозинофілії крові, алергічного риніту [26].

Інформація, що надходить від мікробіому, інтерпретується через сигнали від уроджених розпізнавальних рецепторів (toll-like receptors, TLRs), які відіграють важливу роль у кишковому гомеостазі в походженні Т-регуляторних клітин [25] і виникненні алергічних захворювань [27]. Було виявлено відмінності цих TLR-залежних реакцій у дітей з алергією та без неї від народження та протягом життя, з подальшою демонстрацією вікової залежності підвищеної сприйнятливості до цих розпізнавальних шляхів [28]. Окрім того, дослідники визначили конкретні мікробні продукти (полісахарид А у *Bacteroides fragilis*), які взаємодіють з TLR-рецепторами і спричинюють зниження індукції Т-регуляторних клітин, модулюючи запалення кишечника на мишачих моделях експериментального коліту [29].

Секреторний IgA також запобігає абсорбції антигенів. Якщо потенційний алерген проникає через вищеперераховані початкові фактори, кишковий епітелій самостійно виступає як бар'єр, а внаслідок його проникності виникає алергічна сенсibilізація. Процес повного дозрівання структурної цілісності кишкового епітелію у здорових дітей може зайняти декілька років [30]. Навіть після мінімального періоду елімінації алергену (6 місяців) кишкова проникність у дітей з ХА залишається підвищеною. Ентероцити регулюють час абсорбції антигенів, що потрапили до кишечника. У зв'язку з цим було показано, що слиз відіграє важливу роль як бар'єр від

чужорідних антигенів, зокрема харчових білків, що потрапляють до кишечника частково перетравленими протеазами і соляною кислотою шлункового соку, тому зниження кислотності шлункового соку в дітей та застосування препаратів інгібіторів протонної помпи може відіграти певну роль у патогенезі харчової алергії [31]. Епітеліальні клітини експресують головний комплекс гістосумісності молекул II класу і, таким чином, можуть виступати як неповноцінні антиген-презентуючі клітини, що відчувають дефіцит звичайних коstimулюючих молекул, сприяючи анергії або толерантності. Окрім того, такий фактор епітелію кишечника як ретинова кислота, що в поєднанні з TGF- β (трансформуючим фактором росту β) є суттєвими для диференціації T-регуляторних клітин [32]. У свою чергу, тимічний стромальний лімфопоетин, IL-7, може активувати експресію OX40L (Tumor necrosis factor ligand superfamily member 4; OX40 ligand) на дендритних клітинах і керувати диференціацією Th2-клітин [32]. Результати інших досліджень показали, що тимічний стромальний лімфопоетин підсилює Th2-реакції безпосередньо через CD4+ T-клітини і є обов'язковим для виникнення алергічного запалення [33], а також сприяє системній базофілії, що призводить до збільшення Th2-цитокінів і IgE [34].

Дендритні клітини закладають основу природженого імунітету. Якщо харчові білки не піддалися перетравленню та дії захисних факторів у просвіті кишечника, вони будуть розпізнані антиген-презентуючими клітинами MALT-системи за допомогою сигналів, що забезпечуються синантропною флорою. Отже, складна взаємодія всіх вищевказаних чинників (характер антигена, доза, час, вроджена імунна стимуляція) буде визначати імунну реакцію у відповідь на харчовий білок безпосереднім або непрямим впливом на антиген-презентуючі клітини. Вважається, що дендритні клітини слизової оболонки кишечника є вирішальним фактором алергічної сенсibiliзації, що обумовлено їх розташуванням і здатністю сприймати та інтерпретувати екзогенні сигнали, призводячи до специфічної імунної відповіді. Вони обробляють інформацію від антигена і мігрують у лімфовузли для презентації антигена T-лімфоцитам. Дендритні клітини є найбільш потужними антиген-презентуючими клітинами, що здатні активувати наївні T-клітини [35].

Патогенез гастроінтестинальної харчової алергії

У більшості випадків ХА визначається поєднанням різних типів імунопатологічних реакцій (Ig-опосередкованих, імунотоксичних, клітинно-опосередкованих) [6]. Залежно від механізмів патогенезу гастроінтестинальна ХА розподіляється на IgE-опосередковані (пероральний алергічний синдром, негайна гастроінтестинальна гіперчутливість), не-IgE-опосередковані (клітинно-опосередковані: ентероколітичний синдром, ентеропатія, проктоколіт, що індуковані харчовими білками) та

змішані, IgE- і не-IgE-опосередковані (еозинофільний езофагіт, еозинофільний гастрит, гастроентерит і гастроентероколіт) [6, 35].

IgE-опосередкована гастроінтестинальна алергія. Продукція алерген-специфічного IgE посідає центральне місце в патогенезі ХА. Їх наявність не є достатньою для передбачення клінічної реактивності, але збільшення рівня IgE пов'язане з ризиком клінічної реактивності. У відповідь на алерген виникає активація T-хелперів 2-го типу (Th2-клітин), що виділяють IL-4, -5, -13, внаслідок чого виникає гіперпродукція B-лімфоцитами IgE, який фіксується на клітинах-мішенях (тучних клітинах і базофілах). При повторному надходженні алергену виникає реакція «антиген-антитіло», виділення медіаторів (гістамін тощо) і синтез нових медіаторів (лейкотрієнів, простагландинів), які викликають ранню та пізню фазу алергічної реакції. В ранню фазу алергічної реакції виникає дія медіаторів запалення на слизову оболонку ШКТ, що є «шоковим» органом у даному випадку. Медіатори викликають спазм гладкої мускулатури, що проявляється кишковими коліками та абдомінальними болями, гіперсекрецію слизу з блюванням і діареєю та набряк слизової оболонки ШКТ. У пізню фазу алергічної реакції відзначається міграція у вогнище запалення еозинофілів, активованих T-лімфоцитів, продукція прозапальних цитокінів, що підтримує хронічне алергічне запалення у слизовій оболонці травного каналу [36].

Не-IgE-опосередкована гастроінтестинальна алергія. Механізми, що лежать в основі цього виду ХА, ще недостатньо вивчені. Підтверджено роль алерген-специфічних супресорів CD8 T-клітин у пацієнтів з ентеропатією, індукованою білками харчових продуктів. Вироблення місцевих специфічних до харчових білків IgE-антитіл і відсутність системних специфічних IgE передбачає залучення у патогенез саме місцевих, мукозальних, IgE [37]. Вважається, що білок-індукований ентероколітичний синдром опосередкований T-клітинним механізмом, але робіт, присвячених дослідженню T-клітин у таких пацієнтів, небагато. Існує низка доказів проліферації T-клітин у відповідь на стимуляцію харчовими антигенами, однак індекс стимуляції не відрізнявся від такого в пацієнтів з неалергічною патологією [38]. Підвищення рівня інтестинального інтерферону гамма (IFN- γ) пов'язане з ушкодженням ворсинок, особливо це спостерігається у пацієнтів з їх атрофією. У хворих на ентероколітичний синдром був виявлений дисбаланс між рівнем інтестинального фактора некрозу пухлини α (TNF- α) і зниженою експресією трансформуючого фактора росту β (TGF- β) [39]. Активація T-клітин харчовими алергенами проковує місцеве запалення кишечника через вивільнення TNF- α та IFN- γ , що призводить до підвищеної кишкової проникності [40].

Іноді після впливу причинних продуктів спостерігається тромбоцитоз і лейкоцитоз, збільшення рівня сироваткового C-реактивного білка [41–43]. Була встановлена гіперпродукція IL-6 мастоцитами

периферійної крові у пацієнтів з гастроінтестинальною алергією [38]. Тому припускається роль TNF- α та IL-6 в патогнезі білок-індукованого ентероколітичного синдрому.

TGF- β не був виявлений у супернатантах культур мононуклеарів периферійної крові після стимуляції казеїном, що свідчить про недостатню імунну відповідь у дітей з ентероколітичним синдромом, індукованим білками коров'ячого молока [43]. Гуморальна відповідь погано представлена у пацієнтів з ентероколітичним синдромом, реакція IgE-, IgA- та IgG4-антитіл у відповідь на казеїн загалом пригнічена [43].

Вважається, що важливу роль у патогнезі білок-індукованого проктоколіту (на підставі ендоскопічних і патоморфологічних даних) відіграє активація еозинофілів і лімфоцитів, що пов'язане з лімфодулярною гіперплазією. Був виявлений високий уміст SCL11 (еотаксин-1) мРНК і мРНК у слизовій оболонці товстого кишечника в немовлят із проктоколітом, індукованим білками харчових продуктів, порівняно з дітьми контрольної групи [44]. Однак патофізіологія алергічного проктоколіту, індукованого білками харчових продуктів, залишається значною мірою до кінця не вивченою.

Змішана (IgE- та не-IgE-опосередкована) гастроінтестинальна алергія. Запалення при еозинофільному езофагіті та гастроентероколіті є переважно еозинофільним, але також характеризується збільшенням числа Т-клітин і тучних клітин, що проникають у слизову оболонку, проявляється високими рівнями експресії IL-5, -13 і TNF- α , еотаксину-3; також у крові виявляють підвищений уміст IL-1a, -6 і -8, але нижчі рівні IL-12, -17 і CD40L порівняно зі здоровими пацієнтами [45, 46]. Отже, в патогнезі клітинно-опосередкованої гастроінтестинальної алергії Th2-імунні реакції мають провідне, але не єдине значення.

Імунопатологія не-IgE-опосередкованої гастроінтестинальної ХА досі до кінця не вивчена, що ускладнює діагностику і ведення пацієнтів, часто вимагає елімінаційної дієти з подальшим проведенням провокаційної проби [46].

Ендоскопічне обстеження з біопсією стає все більш важливим, а в деяких випадках є золотим стандартом діагностики, оскільки це досить об'єктивний метод, що може надати корисну інформацію стосовно можливих механізмів патогнезу даного випадку захворювання [47]. Наприклад, при еозинофільному езофагіті гістологічна картина визначає діагноз. Проте ендоскопічне обстеження у дітей молодшого віку, як правило, проводиться лише у спеціалізованих центрах і вимагає застосування загального наркозу, потребуючи залучення дитячих анестезіологів, при цьому можливий ризик розвитку ускладнень від процедури, зокрема перфорації кишечника [47].

Отже, на сьогодні ще недостатньо досліджень, спрямованих на вивчення патогнезу гастроінтестинальної алергії у дітей, а також на пошук менш інвазивних, але діагностично значущих методів верифікації даного варіанта ХА [48]. Потребують

уточнення діагностичні критерії певних різновидів гастроінтестинальної алергії, що отримані на підставі оцінки гістологічної картини біоптату оболонки ШКТ для оптимізації ведення пацієнтів з даною патологією.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів при підготовці статті.

Список літератури

1. Boyce J.A. Guidelines for the Diagnosis and Management of Food Allergy in the United States: Summary of the NIAID-Sponsored Expert Panel Report / Boyce J.A., Assa'ad A., Burks A.W. et al. // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2010. — Vol. 126, № 6. — P. 1-58.
2. Prescott S. Food allergy: riding the second wave of allergy epidemic / S. Prescott, K.J. Allen // *Pediatr. Allergy Immunol.* — 2011. — Vol. 22, № 1. — P. 156-160.
3. Fiocchi A. World Allergy Organization (WAO). Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines / A. Fiocchi, J. Brożek, H. Schünemann et al. // *Pediatr. Allergy Immunol.* — 2010. — № 21. — P. 1-125.
4. Muraro A. Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology / A. Muraro, G. Roberts, M. Worm et al. // *Allergy.* — 2014. — Vol. 69, № 8. — P. 1026-1045.
5. Nwaru B.I. The epidemiology of food allergy in Europe: a systematic review and meta-analysis / B.I. Nwaru, L. Hickstein, S.S. Panesar et al. // *Allergy.* — 2014. — Vol. 69, № 1. — P. 62-75.
6. Охотникова Е.Н. Гастроинтестинальная пищевая аллергия у детей [Текст] / Е.Н. Охотникова // *Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія.* — 2013. — № 2. — С. 5-13.
7. Борисова И.В. Пищевая аллергия у детей / И.В. Борисова, С.В. Смирнова. — Красноярск: Изд-во КрасГМУ, 2011. — 150 с.
8. Morita H. Gastrointestinal Food Allergy in Infants / H. Morita, I. Nomura, A. Matsuda, H. Saito, K. Matsumoto // *Allergol. Int.* — 2013. — Vol. 62, № 3. — P. 297-307.
9. Meyer R.A. Review of the Diagnosis and Management of Food-induced Gastrointestinal Allergies / R. Meyer, C. Schwarz, N. Shah // *Curr. Allergy Clin. Immunol.* — 2012. — Vol. 25, № 1. — P. 10-7.
10. Untersmayr E. The role of protein digestibility and antacids on food allergy outcomes / E. Untersmayr, E. Jensen-Jarolim // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2008. — 121. — P. 1301-1308.
11. Детская алергология: Рук-во для врачей / Под ред. А.А. Баранова, И.И. Балаболкина [Текст]. — М., 2006. — 628 с.
12. Лусс Л.В. Пищевые аллергены и пищевые добавки: роль в формировании пищевой аллергии и пищевой непереносимости // *Эффективная фармакотерапия. Алергология и иммунология.* — 2014. — № 2(33).
13. Allen K.J. Vitamin D insufficiency is associated with challenge-proven food allergy in infants / K.J. Allen, J.J. Koplin, A.L. Ponsonby et al. // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2013. — Vol. 131, № 4. — P. 1109-1116.
14. Kav A.L. Human nutrition the gut microbiome and the immune system / A.L. Kau, P.P. Ahern, N.V. Griffin, A.L. Goodman, J.I. Gordon // *Nature.* — 2011. — Vol. 474, № 7351. — P. 327-336.
15. Pabst O. Oral tolerance to food protein / O. Pabst, A.M. Mowat // *Mucosal Immunol.* — 2012. — Vol. 5, № 3. — P. 232-239.
16. Koplin J.J. The impact of family history of allergy on risk of food allergy: a population-based study of infants / J.J. Koplin, K.J. Allen, L.C. Gurrin et al. // *Int. J. Environ. Res. Public Health.* — 2013. — Vol. 10, № 11. — P. 5364-5377.
17. Linneberg A. Association between loss-of-function mutations in the filaggrin gene and self-reported food allergy and alcohol sensitivity / A. Linneberg, R.V. Fenger, L.L. Husemoen et al. // *Arch. Allergy Immunol.* — 2013. — Vol. 161, № 3. — P. 234-242.
18. Yavuz S.T. Factors that predict the clinical reactivity and tolerance in children with cow's milk allergy / S.T. Yavuz, B. Buyuktiryaki, U.M. Sahiner et al. // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* — 2013. — Vol. 110, № 4. — P. 284-289.
19. Hong X. Genetics of Food allergy / X. Hong, H.J. Tsai, X. Wang // *Curr. Opin. Pediatr.* — 2009. — Vol. 21, № 6. — P. 770-776.

20. Маланичева Т.Г. Гастроинтестинальная аллергия у детей / Т.Г. Маланичева, Н.В. Зиятдинова, С.Н. Денисова // *Лечащий врач*. — 2014. — № 8.
21. Боровик Т.Э. Смеси на основе гидролизатов белка в профилактике и диетотерапии пищевой аллергии у детей / Т.Э. Боровик, С.М. Макарова, С.Н. Казакова, Г.М. Гамалева, С.Г. Грибакин // *Лечащий врач*. — 2008. — № 7. — С. 22-26.
22. Pajno G.B. Oral immunotherapy for cow's milk allergy with a weekly up-do singregimen: A randomized single-blind controlled study / G.B. Pajno, L. Caminiti, P. Ruggeri, R. De Luca, D. Vita, M. La Rosa, G. Passalacqua // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* — 2010. — Vol. 105, № 5. — P. 376-381.
23. Coombes J.L. Dendritic cells in intestinal immune regulation / J.L. Coombes, F. Powrie // *Nat. Rev. Immunol.* — 2008. — Vol. 8, № 6. — P. 435-446.
24. Round J.L. The gut microbiota shapes intestinal immune responses during health and disease / J.L. Round, S.K. Mazmanian // *Nat. Rev. Immunol.* 2009. — Vol. 9, № 8. — P. 313-323.
25. Mowat A.M. Oral tolerance: overview and historical perspectives / A.M. Mowat, L.A. Parker, H. Beacock-Sharp, O.R. Millington, F. Chirido // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* — 2004. — Vol. 1029. — P. 1-8.
26. Bisgaard H. Reduced diversity of the intestinal microbiota during infancy is associated with increased risk of allergic disease at school age / H. Bisgaard, Li N, K. Bonnelykke et al. // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2011. — Vol. 128, № 3. — P. 646-652.
27. Holt P.G. Soothing signals: transplacental transmission of resistance to asthma and allergy / P.G. Holt, D.H. Strickland // *J. Exp. Med.* — 2009. — Vol. 206, № 13. — P. 2861-2864.
28. Tulic M.K. Differences in innate immune function between allergic and nonallergic children: new insights into immune ontogeny / M.K. Tulic, M. Hodder, A. Forsberg et al. // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2011. — Vol. 127, № 2. — P. 470-478.
29. Round J.L. Inducible Foxp3⁺ regulatory T-cell development by a commensal bacterium of the intestinal microbiota / J.L. Round, S.K. Mazmanian // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2010. — Vol. 107, № 27. — P. 12204-12209.
30. Brandtzaeg P. Update on mucosal immunoglobulin A in gastrointestinal disease / P. Brandtzaeg // *Curr. Opin. Gastroenterol.* — 2010. — Vol. 26, № 6. — P. 554-563.
31. MacPherson A.J. The functional interaction of commensal bacteria with intestinal secretory IgA / A.J. MacPherson, E. Slack // *Curr. Opin. Gastroenterol.* — 2007. — Vol. 23, № 6. — P. 673-678.
32. Iliiev I.D. Intestinal epithelial cells promote colitis-protective regulatory T-cell differentiation through dendritic cell conditioning / I.D. Iliiev, E. Mileti, G. Matteoli, M. Rescigno // *Mucosal. Immunol.* — 2009. — Vol. 2, № 4. — P. 340-350.
33. Ziegler S.F. Sensing the outside world. TSLP regulates barrier immunity / S.F. Ziegler, D. Artis // *Nat. Immunol.* — 2010. — Vol. 11, № 4. — P. 289-293.
34. Siracusa M.C. TSLP promotes interleukin-3-independent basophil haematopoiesis and type 2 inflammation / M.C. Siracusa, S.A. Saenz, D.A. Hill et al. // *Nature.* — 2011. — Vol. 477, № 7363. — P. 229-233.
35. Sampson H. Food allergy: A practice parameter update-2014 / H. Sampson, S. Aceves, A. Bock et al. // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2014. — Vol. 134, № 5. — P. 1016-25.
36. Gómez-Llrente C. Role of Toll-like receptors in the development of immunotolerance mediated by probiotics / C. Gómez-Llrente, S. Muñoz, A. Gil // *Proc. Nutr. Soc.* — 2010. — Vol. 69, № 3. — P. 381-389.
37. Morita H. Antigen-specific T-cell responses in patients with non-IgE-mediated gastrointestinal food allergy are predominantly skewed to T(H)2 / H. Morita, I. Nomura, K. Orihara et al. // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2013. — Vol. 131, № 2. — P. 590-2.
38. Chung H.L. Expression of transforming growth factor beta 1, transforming growth factor type I and II receptors, and TNF- α in the mucosa of the small intestine in infants with food protein-induced enterocolitis syndrome / H.L. Chung, J.B. Hwang, J.J. Park, S.J. Kim // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2002. — Vol. 109, № 1. — P. 150-4.
39. Caubet J.C. Current understanding of the immune mechanisms of food protein-induced enterocolitis syndrome / J.C. Caubet, A. Nowak-Węgrzyn // *Exp. Rev. Clin. Immunol.* — 2011. — Vol. 7, № 3. — P. 317-27.
40. Mehr S. Food protein induced enterocolitis syndrome: 16-year experience / S. Mehr, A. Kakakios, K. Frith, A.S. Kemp // *Pediatrics.* — 2009. — Vol. 123. — P. 459-64.
41. Nomura I. Non-IgE-mediated gastrointestinal food allergies: distinct differences in clinical phenotype between Western countries and Japan / I. Nomura, H. Morita, Y. Ohya, H. Saito, K. Matsumoto // *Curr. Allergy Asthma Rep.* — 2012. — Vol. 12, № 4. — P. 297-303.
42. Miyazawa T. Retrospective multicenter survey on food-related symptoms suggestive of cow's milk allergy in NICU neonates / T. Miyazawa, K. Itabashi, T. Imai // *Allergol. Int.* — 2013. — Vol. 62, № 1. — P. 85-90.
43. Ohtsuka Y. Microarray analysis of mucosal biopsy specimens in neonates with rectal bleeding: is it really an allergic disease? / Y. Ohtsuka, K. Jimbo, E. Inage et al. // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2012. — Vol. 129, № 6. — P. 1676-8.
44. Blanchard C. A striking local esophageal cytokine expression profile in eosinophilic esophagitis / C. Blanchard, E.M. Stucke, B. Rodriguez-Jimenez, K. Burwinkel, M.H. Collins, A. Ahrens et al. // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2011. — Vol. 127, № 1. — P. 208-17.
45. Sicherer S.H. Food Allergy / S.H. Sicherer, H.A. Sampson // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2010. — Vol. 125, № 2. — P. 116-25.
46. Liacouras C.A. Eosinophilic esophagitis: Updated consensus recommendations for children and adults / C.A. Liacouras, G.T. Furuta, I. Hirano et al. // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2011. — Vol. 128. — P. 3-20.
47. Jimenez S.G. Impact of day-case gastroscopy on children and their families / S.G. Jimenez, A.G. Catto-Smith // *J. Gast. Hepatol.* — 2008. — Vol. 23. — P. 379-84.
48. Volonaki E. Gastrointestinal Endoscopy and Mucosal Biopsy in the First Year of Life: Indications and Outcome / E. Volonaki, N.J. Sebire, O. Borrelli et al. // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* — 2012. — Vol. 55, № 1. — P. 62-5.

Отримано 14.11.2016 ■

Охотникова Е.Н., Черныш Ю.Р.

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев, Украина

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ И ПАТОГЕНЕЗ ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНОЙ ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИИ У ДЕТЕЙ

Резюме. В обзоре литературы изложены современные взгляды на факторы риска развития, этиологию и патогенез гастроинтестинальной пищевой аллергии у детей. Рассмотрены механизмы развития от-

дельных форм гастроинтестинальной аллергии. **Ключевые слова:** обзор; гастроинтестинальная пищевая аллергия; патогенез; факторы риска; дети; пероральная толерантность

O.M. Okhotnikova, Yu.R. Chernysh

P.L. Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

RISK FACTORS AND PATHOGENESIS OF GASTROINTESTINAL FOOD ALLERGY IN CHILDREN

Abstract. The literature review presents modern data on the views on risk factors of the development, etiology and pathogenesis of gastrointestinal food allergy in children. The article details

the mechanism of some forms of gastrointestinal food allergy. **Keywords:** review; gastrointestinal food allergy; pathogenesis; risk factors; children; oral tolerance