



УДК 616.329-002+[616-056.3:612.39]-053.5

СУЧАСНІ АСПЕКТИ ПОЄДНАНОЇ ПАТОЛОГІЇ: ХАРЧОВА АЛЕРГІЯ ТА ЗАПАЛЬНІ ПРОЦЕСИ СТРАВОХОДУ У ДІТЕЙ

Няньковський С.Л.¹, Городиловська М.І.¹, Іванців В.А.¹, Бойко О.І.²

¹ Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького;

² Львівське обласне патологоанатомічне бюро, м. Львів

Вступ

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, кожен п'ятий житель Землі має захворювання, в основі яких лежать алергічні або псевдоалергічні реакції. Широке впровадження у раціон харчування людини якісно нових продуктів, генетично модифікованих, про вплив яких на органи травлення, гепатобіліарну та імунну системи немає достовірних даних, спричинило повсюдне зростання харчової алергії (ХА) [1, 2, 3].

Харчова алергія, пов'язана зі складним процесом травлення, має мультифакторний характер. При нормальному функціонуванні травного каналу та печінки сенсibilізація до харчових продуктів, що надходять ентеральним шляхом, не розвивається. Значною мірою толерантність до харчових антигенів обумовлена особливостями місцевої імунної відповіді. Основна спрямованість місцевого імунітету полягає в приглушенні імунної відповіді, яка формується за участю трьох унікальних феноменів: оральної толерантності, контрольного хронічного запалення, або так званого фізіологічного запалення, та місцевої секреції IgA. Порушення цих механізмів веде до маніфестації симптомів ХА [3, 4, 5].

Клініка харчової алергії надзвичайно поліморфна. Не буде перебільшенням вважати, що при цьому виді сенсibilізації можливе ураження будь-якого органу або системи організму. Найбільш часто алергія до харчових продуктів супроводжується патологічною симптоматикою з боку шкіри, шлунково-кишкового і респіраторного каналів [6, 7, 8].

Алергічні ураження органів травлення трапляються з такою ж частотою, як і алергічні дерматити, проте досі діагностуються достатньо рідко [8, 9]. Розвитку алергічних реакцій в значній мірі сприяє велика поверхня слизової оболонки, її постійний безпосеред-

ній контакт з алергенами та фонова гастроентерологічна патологія, яка полегшує антигенну пенетрацію кишкового епітелію. Важливо відзначити, що не існує специфічних клінічних симптомів при ураженні органів травлення, характерних виключно для алергічної природи захворювання. І саме це лежить в основі численних діагностичних помилок, в результаті яких хворі протягом тривалого часу отримують лікування з приводу кишкових інфекцій, дисбіотичних порушень, хронічних запальних уражень, рефлюксної хвороби, а в окремих випадках навіть піддаються необгрунтованому оперативному втручанню [8].

Важливою проблемою сучасної дитячої гастроентерології, яка привертає все більшу увагу педіатрів, є порушення моторики шлунково-кишкового каналу, що має важливе значення в патогенезі хронічних захворювань травної системи [10]. Сюди можна віднести гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу (ГЕРХ), яка займає домінуючу позицію серед захворювань верхніх відділів шлунково-кишкового каналу. ГЕРХ належить до кислотозалежних захворювань, проте досить часто антисекреторна терапія не приносить бажаного результату. Тому актуальною проблемою є пошук фонових захворювань (наприклад, харчова алергія), які можуть бути як причинними факторами розвитку запального процесу у стравоході, так і факторами, що підтримують його, що в свою чергу призводить до неефективності лікування.

На сьогоднішній день не розроблені основні діагностично-лікувальні алгоритми езофагітів на фоні ХА у дітей, відсутні протокольні рекомендації, які можуть використовуватись у роботі педіатрів, сімейних лікарів та дитячих гастроентерологів. Потребує уточнення частота алергії на основні харчові продукти при алергічних ураженнях страво-



ходу, ефективність елімінаційної дієти та застосування пробіотичних препаратів, які довели свою ефективність при лікуванні алергічних захворювань у дітей та мають доведену здатність до відновлення харчової толерантності.

Пробіотики вже давно довели свою ефективність у лікуванні алергії, що пов'язано з наявністю протизапальних та протиалергічних властивостей, які реалізуються через експресію цитокінів, посиленням Т1-хелперної імунної відповіді (Th1) і потенційною можливістю зменшення проалергічної Т2-хелперної імунної відповіді (Th2) і продукції алергічних антитіл (IgE) [11]. Відомо, що алергічні захворювання частково пов'язані з порушенням Th1/Th2 цитокінового балансу, в сторону активації Th2 клітин, що приводить до збільшення Th2 цитокінів, таких як інтерлейкін-4 (IL-4), IL-5 й IL-13, що, у свою чергу, обумовлює індукцію синтезу IgE і IgA, активацію тучних клітин і еозинофілів, які пов'язані з більшістю алергічних симптомів. Пробіотичні бактерії здатні інгібувати Th2 і активізувати Th1 відповідь, продукцію Th1 цитокінів, таких як інтерферон- γ (IFN- γ), IL-2 і IL-12 [12].

Механізм дії пробіотиків інтенсивно вивчається. На сьогоднішній день чітко доведено, що певні пробіотичні штами можуть впливати на імунні функції за допомогою різних шляхів, включаючи дію на ентероцити, антиген-презентуючі клітини, локальні дендритні клітини, регуляторні Т-клітини, ефекторні Т і В клітини [13]. Науково доведено, що бактерії коменсали зменшують місцевий запальний процес [14], і навіть один пробіотичний штам здатен сприяти зміцненню кишкового бар'єру [15], потенційно зменшуючи можливість антигенного навантаження. Як мінімум декілька протизапальних ефектів пробіотиків здійснюється опосередковано через толл-лайн рецептори (TLR), включаючи TLR9 і, можливо, TLR2, TLR3 та TLR4 ентероцитів [16]. Інтестинальна мікробіота також сприяє продукції ентероцитами TNF- β і простагландину E2, які сприяють розвитку імунологічної толерантності за участю дендритних клітин [17]. У роботах вчених було показано, що застосування пробіотичних бактерій дітьми з atopічними захворюваннями або харчовою алергією призводить до збільшення IFN- γ , IL-5, IL-10, TNF- α . Інші дослідження довели, що пробіотики збільшують активність дендритних клітин, посилюють, як вже було зазначено

вище, активність і диференціацію Т1-хелперів, збільшують імунорегулюючу активність у травній системі [18], посилюють синтез імунорегуляторних цитокінів (IL-10) [19].

Мета дослідження

Удосконалити діагностику та лікування гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби шляхом виявлення фонової харчової алергії та її корекції.

Матеріали і методи

Під нашим спостереженням знаходилося 40 дітей віком 8-18 років, які лікувалися на базі міської дитячої клінічної лікарні м. Львова, у яких можна було запідозрити езофагіт. Усім дітям була проведена ендоскопічна фіброєзофагогастродуоденоскопія (ЕФЕГДС), під час якої брали біоптати із трьох відділів стравоходу для подальшої верифікації діагнозу.

Діти були розподілені на 2 групи: основна група – 20 дітей з діагнозом гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ), у яких на момент огляду або в анамнезі були ХА, контрольна група – 20 дітей з діагнозом гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби. Дітям основної групи призначалась стандартна протирефлюксна терапія та елімінаційна або гіпоалергенна дієта (залежно від результатів харчових алергопроб), левоцетиризин в дозі 5 мг 1 раз/добу вранці натще, пробіотичні бактерії *Lactobacillus reuteri* Protectis в дозі 108 життєздатних бактерій 1 раз/добу незалежно від прийому їжі. Діти контрольної групи отримували лікування за стандартною схемою відповідно до наказу МОЗ України №59 від 29.01.2013 року «Уніфіковані клінічні протоколи медичної допомоги дітям із захворюваннями органів травлення». Курс лікування тривав 1 місяць, після чого проводилась оцінка його ефективності.

Результати досліджень

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 канал постійно безпосередньо контактує з алергенами (до речі, не тільки харчовими, а й інфекційними), а алергічне запалення може розвиватися на різних його ділянках (перш за все – у слизовій оболонці) [20, 21].

За нашими даними, клінічна симптоматика езофагіту у дітей з проявами алергії була неспецифічна. Основними скаргами при первинному обстеженні дітей були біль у надчеревній ділянці різної інтенсивності (100% дітей обох груп), зниження апетиту (75% дітей обох груп), печія (65% дітей основної та 60% дітей контрольної груп), періодична регургітація (50% та 45% відповідно), нудота (25% та 30% відповідно), блювання (10% та 15% відповідно) та дисфагія (10% та 5% відповідно).

В усіх дітей основної групи в анамнезі були прояви ХА. Так, висипання різної локалізації протягом першого року життя спостерігалися у 90% дітей, обтяжена алергічна спадковість (за наявністю алергічних хво-

роб у батьків і найближчих родичів) спостерігалась у 55% дітей. У 85% дітей в анамнезі були діагностовано алергічні захворювання, з них – atopічний дерматит у 50% дітей, алергічний риніт у 15% дітей, бронхіальна астма – у 15% дітей, інші алергічні захворювання та алергічні прояви – у 20% дітей. В той же час, не дивлячись на наявність алергічних захворювань, поглиблене обстеження з приводу алергії було проведено лише у 30% дітей. З анамнезу ми з'ясували, що протягом останніх двох років 20% дітей отримували елімінаційну дієту, 40% дітей – гіпоалергенну дієту, 95% дітей – антигістамінні препарати, 90% дітей – пробіотичні препарати, 20% дітей – гормональні засоби (рис. 1).

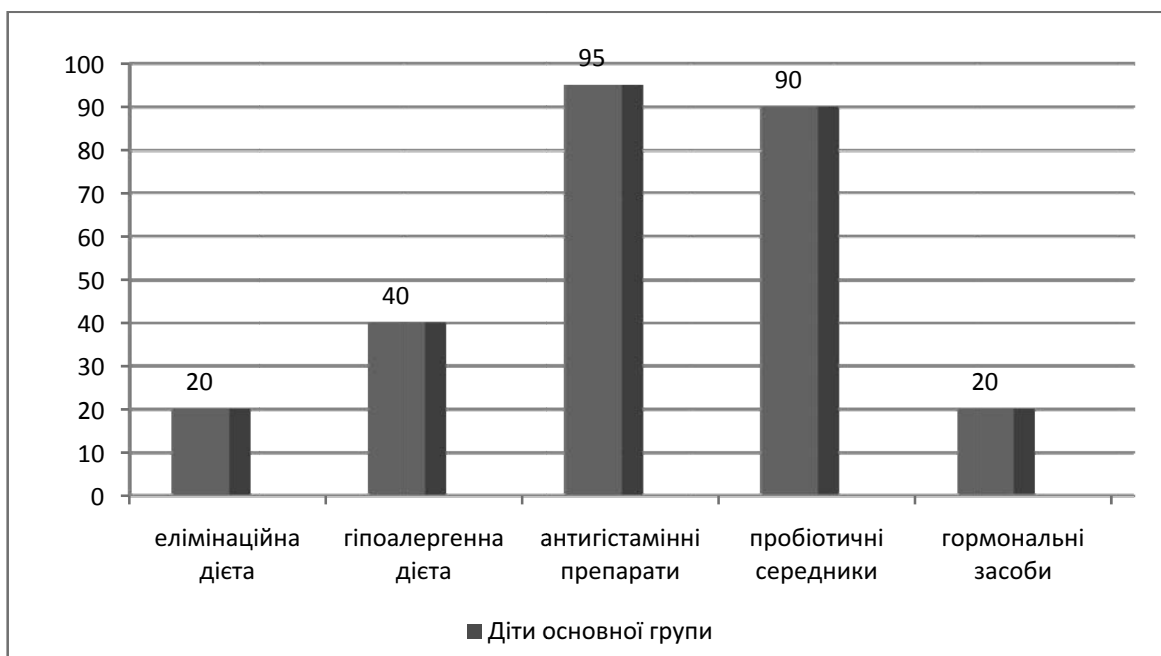


Рис. 1. Розподіл дітей основної групи за методами попередньої лікувальної тактики з приводу алергії

При об'єктивному обстеженні у 100% дітей обох груп спостерігався біль при пальпації у надчеревній ділянці.

Визначення ролі харчової алергії та причинних харчових алергенів у дітей основної групи, у яких на момент огляду або в анамнезі були прояви ХА, проводилось методом шкірного алерготестування. Воно є інформативним при алергії з IgE опосередкованим механізмом, хоча має певні протипокази, може давати хибні результати і мусить проводитися лікарем алергологом у відповідних умовах. Найбільш апробованим і надійним вважається «шкірний прик тест» (SPT), який вказує тільки на наявність сенсibilізації. У дітей старше 1 року негативний результат ставить під сумнів наявність IgE-залежної харчової

алергії. Позитивним тест вважається при розмірі > 3 мм. Негативний результат тесту не виключає можливості алергії за клінічними даними та патч-тестом.

У результаті проведених шкірних прик-тестів ми отримали такі дані: найчастіше у дітей спостерігалися позитивні проби на жовток та білок курячого яйця (85% та 80% відповідно), казеїн коров'ячого молока (75%), хек та минтай (65%), сою, куряче м'ясо, апельсин, мандарин (60%), рідше – на лимон (55%), короп та какао (45%), малину (35%), томати (30%), рідко – на яловичину, свинину, моркву (20%), виноград та кавун (15%), буряк, банан та вівсяну крупу (10%). У 4 дітей (20%) основної групи харчові алергопроби були негативні (рис. 2).

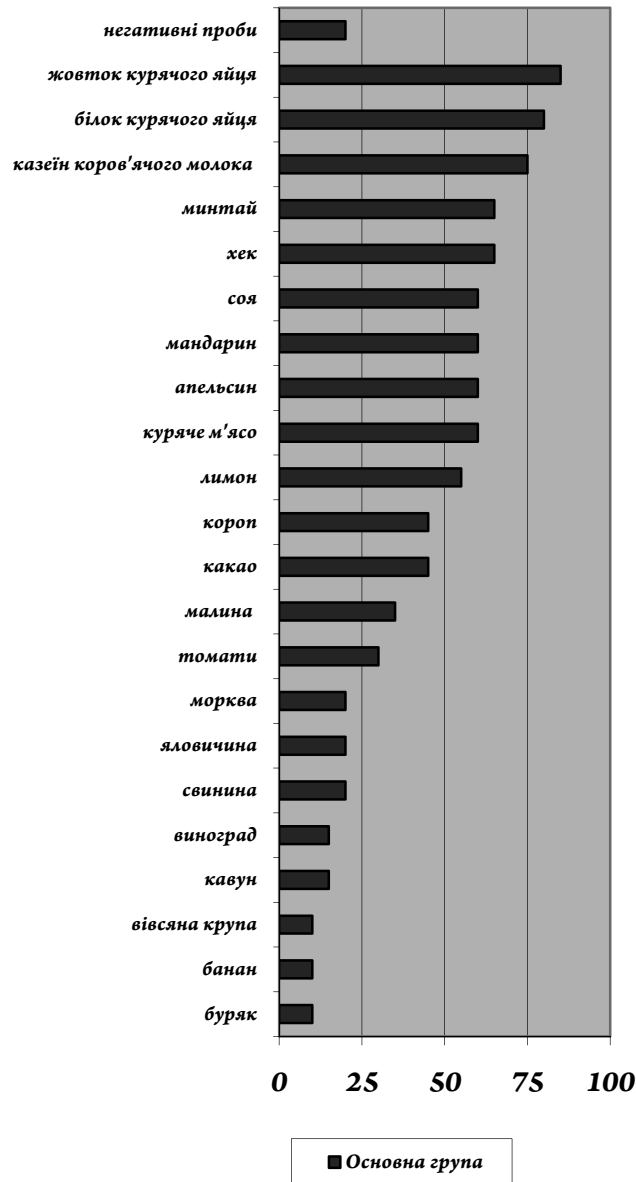


Рис. 2. Частота позитивних шкірних прик-тестів на різні харчові продукти у дітей з езофагітом та харчовою алергією

За результатами шкірного алерготестування було встановлено, що усі діти, у яких були позитивні результати, мали чутливість мінімум до 3 харчових алергенів – 15% дітей та максимум до 13 алергенів – 10% дітей. Решта дітей була чутлива в середньому до 6-8 харчових алергенів.

При ендоскопічному дослідженні макроскопічні зміни слизової оболонки стравоходу

були зареєстровані у 100% обстежених дітей та підлітків (рис. 3).

За даними ЕФЕГДС в усіх дітей основної та контрольної груп були виявлені вогнищева або дифузна еритема та набряк слизової оболонки, у 100% дітей основної та 60% контрольної групи – множинні білуваті налети діаметром 0,1-0,2 см по типу «крипт-абсцесів».

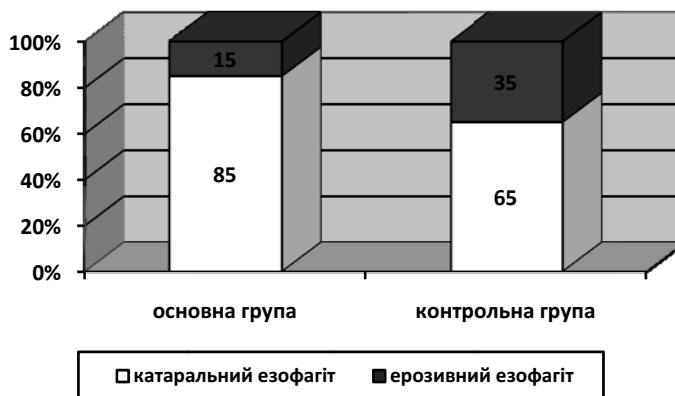


Рис. 3. Структура ендоскопічних змін слизової оболонки стравоходу в школярів

При морфологічному дослідженні біоптатів слизової оболонки стравоходу найпоширенішими змінами були: вакуольна дистрофія епітеліоцитів – у 90% дітей основної та 65% дітей контрольної групи, деструкція гранул кератогаліну – у 60% та 50% дітей відповідно, гіперемія судин мікроциркуляторного русла – у 90% та 85% дітей відповідно, діapedезного характеру крововиливи – у 65% дітей обох груп.

Після проведеного лікування ми отримали однонаправлені зміни клінічних та ендоскопічних показників в обох групах, проте в основній групі вони були більш виражені.

Покращення клінічної картини спостерігалось у дітей обох груп, проте більш швидка динаміка зменшення патологічної симптоматики спостерігалась у дітей основної групи (табл. 1). Так, скарги на біль в епігастральній ділянці утримувався у 10% дітей основної групи та у 25% дітей контрольної групи, зниження апетиту – у 25% та 45% дітей відповідно, печію – у 10% та 30% дітей відповідно, періодичну регургітацію – у 5% та 15% дітей відповідно, нудоту – у 5% дітей контрольної групи. Скарги на блювання та дисфагію були відсутні в обох групах.

Таблиця 1

Динаміка скарг у дітей із гастроезофагеальною рефлюксною хворобою

Показники	Основна група		Контрольна група	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Біль в епігастральній ділянці	100%	10%	100%	25%
Зниження апетиту	75%	25%	75%	45%
Печія	65%	10%	60%	30%
Періодична регургітація	50%	5%	45%	15%
Нудота	25%	0%	30%	5%
Блювання	10%	0%	15%	0%
Дисфагія	10%	0%	5%	0%

Об'єктивне дослідження показало, що в 10% дітей основної та 25% дітей контрольної груп утримувався біль при пальпації в епігастральній ділянці, проте меншої інтенсивності. Множинні білуваті налети по типу

«крипт-абсцесів», які були виявлені при первинній ЕФЕГДС, повністю регресували у 75% дітей основної та 50% дітей контрольної групи, у 25% та 50% дітей відповідно – частково.



Через три місяці після завершення курсу лікування у 80% дітей основної групи, які все ще перебували на елімінаційній дієті (ми рекомендували її на 6 місяців), утримувалася редукція симптомів ГЕРХ.

Висновки

Поєднання гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби та харчової алергії є достатньо поширеним явищем серед дітей шкільного віку. Найбільш поширеними симптомами у дітей з ГЕРХ є біль у надчеревній ділянці, зниження апетиту, печія та періодична регургітація. У дітей з ГЕРХ, які мають або мали в анам-

незі будь-які прояви харчової алергії, для виявлення причинних алергенів доцільним є проведення алергопроб. За нашими даними найчастіше у дітей спостерігалися позитивні проби на облігатні алергени – жовток та білок курячого яйця, казеїн коров'ячого молока, рибу та цитрусові. Результати алерготестування дозволяють забезпечити підбір коректної тривалої елімінаційної дієти, яка є чи не найважливішою складовою лікування разом із пробіотичним середником, що забезпечує більш швидку позитивну динаміку та кращі результати лікування.

Резюме. Нами обстежено 40 дітей віком 6–18 років, у яких можна було запідозрити езофагіт. Усім дітям проводилась ендоскопічне обстеження, під час якого брали біоптати із стравоходу для подальшої верифікації діагнозу. Діти були розподілені на 2 групи: основна група – 20 дітей з діагнозом гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби, у яких на момент огляду або в анамнезі були прояви харчової алергії, і їм призначалась стандартна протирефлюксна терапія та елімінаційна або гіпоалергенна дієта, левоцетиризин, пробіотичні бактерії *Lactobacillus reuteri*; контрольна група – 20 дітей з діагнозом гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби, які отримували стандартну протирефлюксну терапію. Курс лікування тривав місяць, після чого проводилась повторна ендоскопія. Після проведеного лікування ми отримали однонаправлені зміни клінічних та ендоскопічних показників в обох групах, проте в основній групі вони були більш виражені. Множинні білуваті налети, які були виявлені при первинній ендоскопії, повністю регресували у 75% дітей основної та 50% дітей контрольної групи, у 25% та 50% дітей відповідно – частково. Тому при підозрі на алергічний компонент при езофагіті діагностичний алгоритм повинен бути розширений з обов'язковим включенням алергодіагностики.

Ключові слова: школярі, езофагіт, ГЕРХ, харчова алергія

Modern aspects of combined pathology: food allergy and inflammatory processes of esophagus in children

Niankovskiy S.L., Horodylovska M.I., Ivantsiv V.A., Boiko O.I.

Summary. We observed 40 6–18 years old children who could have suspected features of esophagitis. Endoscopy of the esophagus was performed to all the children, during which the biopsy samples were taken. The children were divided into 2 groups: the main group – 20 children with gastroesophageal reflux, who had some signs of food allergy at that time or in the past, they had standard antisecretory therapy and elimination or hypoallergenic diet, levocetirizine, probiotic bacteria *Lactobacillus reuteri*; control group – 20 children with gastroesophageal reflux, who received standard antisecretory therapy. The course of treatment lasted for a month, then endoscopy was repeated to determine the efficacy of the treatment. After the treatment we received unidirectional changes in clinical and endoscopic and morphological parameters in both groups, but changes in the main group were more pronounced. Multiple whitish layers which were identified during the initial endoscopy completely regressed in 75% of children in the main and in 50% of children in the control group, 25% and 50% of children respectively – partially. That's why suspicion of allergic esophagitis component in children should expand the diagnostic algorithm with compulsory inclusion of different allergy tests.

Key words: schoolchildren, esophagitis, GERD, food allergy



ЛІТЕРАТУРА

1. American Gastroenterological Association medical position statement: guidelines for the evaluation of food allergies // *Gastroenterology*. – 2001. – Vol. 120 (4). – P. 1023–1025.
2. American College of Allergy, Asthma, & Immunology. Food allergy: a practice parameter // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* – 2006. – Vol. 96 (3 Suppl. 2).— P. S1–S68.
3. Шапошникова Ю.Н. Пищевая аллергия и пищевая непереносимость: современный взгляд на проблему / Ю.Н. Шапошникова // *Сучасна гастроентерологія*. – 2008. – № 4 (42). – С. 90–101.
4. Dreskin S.C. Genetics of food allergy / S.C. Dreskin // *Curr. Allergy Asthma Rep.* – 2006. – Vol. 6 (1). – P. 58–64.
5. Kurowski K. Food allergies: detection and management / K. Kurowski, W.R. Boxer // *Am. Fam. Physician.* – 2008. – Vol. 77 (12). – P. 1678–1686.
6. Клиническая аллергология и иммунология: руководство для практикующих врачей / под ред. Л.А. Горячкиной и К.П. Кашкина. – М., 2009. – 432 с.
7. Пищевая аллергия у детей: Пособие для врачей / И.И. Балаболкин, С.Н. Денисова, Н.В. Юхтина и др. – М., 2006. – 53 с.
8. Казначеева Л.Ф. Гастроинтестинальная форма пищевой аллергии у детей / Л.Ф. Казначеева, Н.С. Шикова, К.С. Казначеев // *Практическая медицина*. – 2010. - №6. – С. 88–92.
9. Диетотерапия аллергии к белкам коровьего молока с использованием адаптированной смеси «Нэнни» на основе козьего молока у детей раннего возраста: Методические рекомендации для врачей / И.И. Балаболкин, С.Н. Денисова, Т.Б. Сенцова и др. – М., 2004. – 16 с.
10. Николаева О.В. Клинико-морфологические особенности гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей с НР-ассоциированной гастродуоденальной патологией / О.В. Николаева, М.Н. Ермолаев, Г.И. Губина-Вакулик // *Здоровье ребенка*. – 2008. - №2. – С. 48–52.
11. Heller F. Intestinal flora and mucosal immune responses / F. Heller, R. Duchmann // *International Journal of Medical Microbiology*. – 2003. – Vol. 293. – P. 77 – 86.
12. Probiotics in Treatment and/or Prevention of Allergies. From: Nutrition and Health: Probiotics in Pediatric Medicine Edited by: S. Michail and P.M. Sherman © Humana Press. – P.243–261
13. Clinical effects of probiotics are associated with increased interferongamma responses in very young children with atopic dermatitis / S.L. Prescott, J.A. Dunstan, J. Hale [et al.] // *Clin. Exp. Allergy*. – 2005. – Vol.35. – P.1557–1564.
14. Commensal anaerobic gut bacteria attenuate inflammation by regulating nuclear-cytoplasmic shuttling of PPAR-gamma and RelA / D. Kelly, J.I. Campbell, T.P. King [et al.] // *Nat. Immunol.* – 2004. – Vol.5. – P.104–112.
15. Effect of probiotics on gastrointestinal symptoms and small intestinal permeability in children with atopic dermatitis / V. Rosenfeldt, E. Benfeldt, N.H. Valerius [et al.] // *J. Pediatr.* – 2004. – Vol.145. – P.612–616.
16. Toll-like receptor 9 signaling mediates the anti-inflammatory effects of probiotics in murine experimental colitis / D. Rachmilewitz, K. Katakura, F. Karmeli [et al.] // *Gastroenterology*. – 2004. – Vol.126. – P. 520–528.
17. Spontaneous and continuous cyclooxygenase-2-dependent prostaglandin E2 production by stromal cells in the murine small intestine lamina propria: directing the tone of the intestinal immune response / R.D. Newberry, J.S. McDonough, W.F. Stenson [et al.] // *J. Immunol.* – 2001. – Vol.166. – P. 4465–4472.
18. Streptococcus pyogenes and Lactobacillus rhamnosus differentially induce maturation and production of Th1-type cytokines and chemokines in human monocyte-derived dendritic cells / V. Veckman, M. Miettinen, J. Pirhonen [et al.] // *J. Leukoc. Biol.* – 2004. – Vol.75. – P. 764–771.
19. Immunomodulatory effects of probiotic bacteria DNA: IL-1 and IL-10 response in human peripheral blood mononuclear cells / K.M. Lammers, P. Brigidi, B. Vitali [et al.] // *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* – 2003. – Vol.38. – P. 165–172.
20. Gastrointestinal Food Allergy in Infants / H. Morita, I. Nomura, A. Matsuda, H. Saito [et al.] // *Allergol. Int.* – 2013. – Vol. 62, № 3. – P. 297–307.
21. Охотникова О.М. Фактори ризику розвитку і патогенез гастроінтестинальної харчової алергії у дітей / О.М. Охотникова, Ю.Р. Черниш // *Здоровье ребенка*. – 2016. – №8. – С. 87–93.