

АНОТАЦІЯ

Бубир Л.М. Оптимізація діагностики та критеріїв прогнозування харчової алергії у дітей з патологією верхніх відділів шлунково-кишкового тракту. - Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 – Медицина. – Полтавський державний медичний університет, МОЗ України, Полтава, 2021.

За даними багатьох експертів алергічна патологія набуває масштабів пандемії, при цьому харчова алергія (ХА) вважається «другою хвилею» епідемії після бронхіальної астми (БА). Харчовою алергією є опосередкована імунологічними механізмами гіперчутливість до харчових продуктів. Протягом останніх років все більше уваги приділяється вивченню взаємозв'язків між ураженням травного тракту та алергологічною патологією. В ході багатьох епідеміологічних досліджень наводиться велика частота поєднання цих уражень з послідуєчим описом багаточисленних механізмів їх формування, причому, в педіатричній практиці, особлива роль належить саме дослідженню розвитку харчової алергії. Алергічні реакції на їжу є найбільш дискутабельною проблемою, з якою зустрічаються лікарі на всіх рівнях надання медичної допомоги, проте найбільший інтерес вона представляє для педіатрів, дитячих алергологів та гастроентерологів. Відомо, що харчова алергія вважається системною патологією, оскільки у випадку її наявності, клінічні симптоми можуть відмічатися з боку різних органів і систем організму дитини у вигляді гастроінтестинальних, шкірних, респіраторних проявів та анафілактичних реакцій. Однак, на сучасному етапі в Україні та світовому медичному просторі відсутні високоякісні докази щодо точної поширеності харчової алергії, що обумовлено значною варіабельністю клінічних проявів, супутньою сенсibiliзацією до побутових й пилкових алергенів, відсутністю єдиних уніфікованих діагностичних алгоритмів та труднощами верифікації алергічного ураження шлунково-кишкового тракту (ШКТ) при першому контакті з харчовими алергенами. Враховуючи актуальність даної теми формуються перспективи щодо подальшого дослідження проблем пов'язаних з труднощами верифікації та

диференційної діагностики імунної харчової гіперчутливості (ХГЧ), тобто харчової алергії, з неімунними алергічними реакціями на їжу, тобто харчовою непереносимістю (ХН). Провідне місце в регулюванні імунopatологічних механізмів алергічних реакцій належить цитокінам. Беззаперечним залишається той факт, що активація Т-хелперів 2-го типу (Th2) в процесі утворення Th2-лімфоцитів з підвищеним синтезом ними відповідних інтерлейкінів (IL), насамперед – IL-4, IL-5, IL-13 відіграють провідну роль в імунopatогенезі алергії. На сьогодні роль даних цитокінів в розвитку алергічних реакцій добре відома, проте значення даних цитокінів та деяких хемокінів у формуванні конкретних клінічних фенотипів алергічних захворювань у дитячому віці потребує подальшого вивчення. Оскільки імунні механізми розвитку ХА потребують уточнення, для оцінки імунологічних змін в обстежених дітей нами було проведено дослідження показників цитокінового профілю IL-4, IL-10 та хемокіну регульованого активацією тимусу (thymus and activation-regulated chemokine, TARC/CCL17).

Мета роботи – оптимізувати діагностику та критерії прогнозування харчової алергії у дітей із захворюваннями верхнього відділу шлунково-кишкового тракту на підставі вивчення клініко-анамнестичних, алергологічних та ендоскопічно-морфологічних показників з урахуванням імунологічних маркерів та рівня сироваткового хемокіну TARC/CCL17.

Для досягнення даної мети було сформовано ряд завдань:

1. Встановити основні предиктори розвитку харчової алергії у дітей з патологією верхнього відділу шлунково-кишкового тракту.
2. Визначити регіональну структуру харчової сенсibiliзації та вивчити особливості клінічного перебігу харчової алергії у дітей з гастродуоденальною патологією.
3. Дослідити ендоскопічні та морфологічні характеристики у дітей із захворюваннями верхнього відділу травного тракту на тлі реакцій харчової гіперчутливості.
4. Дослідити імунopatогенетичні механізми реалізації харчової гіперчутливості в обстежених дітей з урахуванням показників цитокінового статусу.

5. Дослідити кореляційні взаємозалежності між показниками цитокінового статусу та патоморфологічними змінами слизової оболонки верхнього відділу шлунково-кишкового тракту у дітей з гастроінтестинальними проявами харчової гіперчутливості.
6. Визначити діагностичну значимість хемокіну – TARC/CCL17 в алгоритмі діагностики пацієнтів з гастроінтестинальними та шкірними симптомами харчової гіперчутливості та розробити практично-орієнтовні рекомендації диференційованого ведення дітей з харчовою алергією та харчовою непереносимістю.

Об'єкт дослідження – харчова сенсibiliзація у дітей із захворюваннями верхнього відділу травного тракту та атопічним дерматитом.

Предмет дослідження – діагностика харчової алергії у дітей із захворюваннями верхнього відділу шлунково-кишкового тракту. Роль хемокіну TARC/CCL17 в розвитку алергічного ураження органів травної системи.

Методи дослідження: бібліосемантичний метод (аналіз літературних джерел вітчизняних та міжнародних науко-метричних баз щодо проблем розповсюдженості та діагностики харчової алергії у дитячому віці); антропометричні (вимірювання маси та зросту дитини з розрахуванням індексу маси тіла); загально-клінічні (загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі); біохімічні (біохімічний аналіз крові); алергологічні (шкірне алерготестування, визначення рівнів загального та специфічних імуноглобулінів E); інструментальні (ендоскопічне дослідження верхнього відділу травного тракту з прицільною біопсією та наступною гістологічною оцінкою біоптатів); імунологічні (визначення рівнів сироваткових імуноглобулінів A, M, G; IL-4 та IL-10; хемокіну TARC/CCL17) методи; медико-статистичний аналіз результатів дослідження.

Для вирішення поставлених завдань було обстежено 142 дитини віком від 6 до 15 років. До основної групи було включено 64 дитини із запальними захворюваннями верхнього відділу шлунково-кишкового тракту (ВВШКТ), що мали небажані алергічні реакції після вживання харчових продуктів. До групи порівняння ввійшло 56 пацієнтів з шкірними проявами харчової гіперчутливості та

верифікованим діагнозом atopічного дерматиту (АД). Контрольну групу представили 22 практично здорові дитини аналогічних за статтю та віком.

Етіологічна структура ураження ШКТ в пацієнтів 1-ї групи була представлена наступними нозологіями: у 62 хворих (96,9%) було встановлено діагноз хронічний гастрит, майже в половини обстежених (43,7%) – хронічний дуоденіт; гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба була верифікована у 8 дітей (12,5%) даної групи, тоді як виразкову хворобу 12-ї кишки виявлено лише у 2-х пацієнтів (3,1%).

У пацієнтів із шкірними проявами ХГЧ спектр клініко-морфологічних змін шкіри включав еритематозно-сквамозну форму АД, що виявлялася більше, ніж у третини дітей даної групи (35,7%), ліхеноїдну – у 28,6% пацієнтів, еритематозно-сквамозну з ліхеніфікаціями – в четвертій частини обстежених (25%), й лише у 10,7% дітей з шкірними проявами харчової гіперчутливості була верифікована пруригінозна форма АД з елементами ліхеніфікації.

Аналіз гендерних особливостей показав, що серед обстежених хворих із захворюваннями ВВШКТ переважали дівчатка (57,8%). Натомість серед пацієнтів з шкірними проявами ХГЧ спостерігалась протилежна тенденція з переважанням хлопчиків (57,1%). Середній вік пацієнтів 1-ї групи становив $11,5 \pm 0,36$ років, тоді, як в дітей 2-ї групи – $9,27 \pm 0,37$ років, й прирівнювався до результатів групи контролю ($9,32 \pm 0,59$).

За результатами проведеного дослідження встановлено, що кожна третя дитина (37,5%) з гастроінтестинальними проявами ХГЧ була народжена від матерів, старше 30 років, кожна четверта (26,6%) – була з неповних родин і майже в половини обстежених (48,4%), робота матерів супроводжувалася фізичним перенавантаженням під час вагітності.

Проведений порівняльний аналіз акушерсько-гінекологічного анамнезу у матерів дітей з гастроінтестинальними проявами ХГЧ дозволив виявити статистично значиме збільшення частоти загрози переривання вагітності майже у половини (46,9%) анкетованих, що перевищувало дані пацієнтів з шкірними проявами ХГЧ та контрольної вибірки у 2,2 (ВШ=3,24; ДІ=1,42-6,96; $p=0,006$) та 5,5 (ВШ=8,82; ДІ=1,79-29,41; $p=0,004$) разів відповідно. У кожній другій матері (53,1%) серед

пацієнтів з патологією ВВШКТ та ХГЧ на ранніх термінах вагітності достовірно частіше ($\chi^2=6,75$, $p=0,009$) виявляли гестози, у порівнянні з матерями здорових дітей.

Крім того, матерів дітей першої групи характеризував патологічний перебіг інтранатального періоду, що підтверджено статистично значимим превалюванням частоти передчасних пологів (39,1%) та слабкості пологової діяльності (28,1%) проти аналогічних даних 2-ї та 3-ї груп ($p<0,05$). Кожна третя (32,8%) дитина з проявами гастроінтестинальної ХГЧ була народжена шляхом оперативного розродження за допомогою кесаревого розтину та мала ознаки гіпоксично-ішемічного ураження центральної нервової системи (31,3%), що було достовірно вище у порівнянні з результатами респондентів 2-ї групи та даними здорових дітей ($p<0,05$).

Порівняльний аналіз характеру харчування виявив, що майже кожен другий пацієнт (46,9%) з патологією ВВШКТ знаходився на штучному вигодовуванні на противагу обстежених контрольної групи ($p<0,05$), причому більше половини (60,9%) дітей отримували неадаптовані молочні суміші; у 76,6% відмічено порушення правил та в 56,3% строків введення прикорму, що статистично значимо перевищувало дані пацієнтів з шкірними проявами ХГЧ та здорових дітей ($p\leq 0,001$); встановлено факт раннього (до 6 міс.) введення в раціон коров'ячого молока більше, ніж у третини дітей (35,9%) з гастроінтестинальними проявами ХГЧ ($p<0,05$), що, на нашу думку, мало вплив на морфо-функціональний розвиток ШКТ та подальше формування патології органів травлення, включаючи харчову алергію.

Майже у половини (48,4%) дітей з гастродуоденальною патологією виявлено обтяжену по atopії спадковість, що в 1,8 разів перевищувало дані контрольної вибірки, причому обтяженість по харчовій алергії (35,9%) статистично значимо перевищувала значення дітей 2-ї та 3-ї досліджуваних груп ($p<0,05$). Аналіз генеалогічного анамнезу показав, що серед обстежених дітей основної групи спадкову atopічну схильність по материнській лінії виявлено у 17 (26,6%) пацієнтів, що майже в 2 рази перевищувало показник здорових дітей, тоді, як обтяженість по хронічній патології травного тракту була статистично вищою по батьківській лінії

(29,7%), на відміну від інших груп ($p < 0,05$), однак, варто зазначити, обтяжена спадковість по алерго- та гастропатології одночасно за двома лініями характеризувала виключно пацієнтів з симптомами ХГЧ ($p < 0,001$).

В групі дітей з патологією ВВШКТ та проявами ХГЧ за результатами анкетування спектр найбільш частих причинно-значущих харчових алергенів представили бобові, реакція при вживанні яких спостерігалася у 39,1% обстежених, яйця (25,0%) та риба (23,4%), які виявлялися у кожній четвертій дитини. Варто зазначити, що частота алергічних реакцій при вживанні бобових, була достовірно (в 2,2 рази) вищою, ніж у групі дітей з шкірними симптомами ХГЧ ($\chi^2 = 5,51$; $VШ = 2,95$; $ДІ = 1,24-6,59$; $p = 0,019$).

За результатами шкірного алерготестування дітей з патологією ВВШКТ та ХГЧ спектр харчової сенсibiliзації представлений майже у половини пацієнтів позитивними шкірними пробами до алергенів молока (48,4%) та арахісу (45,3%), у третини (37,5% й 34,4%) обстежених – до білка та жовтка курячого яйця, у 29,7% до коропа, у 21,9% – до мінтая, що статистично значимо перевищувало дані групи порівняння.

Клінічні прояви в обстежених дітей варіювали в залежності від сенсibiliзуючого компонента й характеризувалися поліморфним ураженням різних органів і систем, але найчастіше проявлялися у вигляді гастроінтестинальних та шкірних симптомів. У 67% дітей 1-ї групи домінуючим проявом був абдомінальний біль, який виникав після вживання в їжу причинно-значущих харчових алергенів. Серед лідируючих симптомів диспептичного синдрому були нудота, яка діагностувалася у 64,1% пацієнтів, відрижка у 60,9%, зниження апетиту у 56,3%, дисфагія й печія у 42,2% відповідно. Розлади випорожнень виявлялися в однаковій мірі у вигляді послаблення стулу (31,3%) та затримки дефекації (32,8%) серед третини обстежених.

Аналіз швидкості розвитку алергічних реакцій у дітей з гіперчутливістю до яєць виявив, що розвиток симптомів при вживанні даних продуктів формувався за механізмом уповільненого типу в 11 пацієнтів (68,8%) з патологією ВВШКТ, тоді як алергічні реакції негайного типу характеризували 60% з гіперчутливістю до бобових

та 73,3% пацієнтів сенсibilізованих до риби та морепродуктів, що потребувало ретельного моніторингу за станом здоров'я таких дітей для запобігання розвитку анафілактичних проявів.

Відомо, що оцінка дозозалежності з мінімальною експозицією вживаного алергену відіграє велике клінічне значення для верифікації істинних алергічних реакцій на їжу. В ході нашого дослідження виявлено, що в середньому, серед дітей 1-ї групи розвиток алергічних реакцій після ковтка/надкусу і/або декількох ковтків/надкусів продукту виникав лише у 20% пацієнтів з сенсibilізацією до бобових та риби, й, у кожного четвертого – з гіперчутливістю до яєць (25%).

Відтворюваність симптомів харчової алергії при повторних введеннях причинно-значущого алергену є не менш важливим аспектом в інтерпретації справжньої алергічної ХГЧ. Результати дослідження дозволили встановити, що розвиток алергічних реакцій при повторному вживанні одного й того ж самого продукту у пацієнтів з патологією ВВШКТ мав постійний характер лише у половини дітей з гіперчутливістю до риби (46,7%), в третини – з алергією до арахісу (32%), шоколаду (33,3%), горіхів (37,5) та фруктів (37,5), й, в кожній четвертій дитини з сенсibilізацією до яєць (25%).

Аналіз особливостей клінічного перебігу показав, що зворотність клінічних проявів серед пацієнтів з патологією ВВШКТ була найвищою у дітей, сенсibilізованих до молока, злаків та горіхів. Зменшення гастроінтестинальних та інших симптомів відмічалось в кожного 3-го пацієнта 1-ї групи з симптомами гіперчутливості до бобових (36%), риби (33,3%), шоколаду (33,3%) та фруктів (28,6%).

Згідно результатів ендоскопічного обстеження структура ураження ВВШКТ в основному представлена хронічним гастритом в 96,9% та дуоденітом в 43,7% дітей з гастроінтестинальними симптомами ХГЧ. Виразкова хвороба 12-ї кишки була верифікована у 2-х пацієнтів (3,1%), причому один з них знаходився в стадії ендоскопічної ремісії. Встановлено, що гастродуоденальна патологія у 49 пацієнтів (76,6%) була асоційована із хелікобактерною інфекцією. За результатами оцінки моторної функції виявлено функціональні порушення рухової активності

кардіального відділу шлунку у вигляді гастроєзофагеального рефлюксу (ГЕР) у 12,5% та пілоричного – у вигляді дуоденогастрально рефлюксу (ДГР) в 45,3% обстежених. Аналіз кислотоутворюючої здатності шлунку виявив гіперацидність більше, ніж у половини пацієнтів (56,3%) з гастроінтестинальними симптомами ХГЧ. Структура уражень ВВШКТ в залежності від переважання IgE-незалежних чи IgE-опосередкованих гастроінтестинальних симптомів ХГЧ не мала статистично значимих відмінностей в групах спостереження.

Морфологічна картина пацієнтів з патологією ВВШКТ та ХГЧ характеризується наявністю вираженої поліморфноклітинної запальної інфільтрації у власній пластинці слизової оболонки з переважанням лімфоцитів і плазмоцитів та порівняно меншої кількості нейтрофілів, еозинофілів, макрофагів. Крім того, спостерігалось нерівномірне наповнення кровоносних судин з переважанням венозно-капілярного повнокрів'я з периваскулярним набряком та діapedезними крововиливами. При цьому ступінь активності еозинофільного запального процесу був більш вираженим в групі дітей з IgE-обумовленими реакціями харчової гіперчутливості ($r=0,652$; $p<0,01$). Визначення кількості еозинофілів в п'яти полях зору великого збільшення (ПЗВЗ) слизової оболонки шлунка показало, що їх середня кількість у хворих з IgE-опосередкованими алергічними реакціями на їжу становила $39,06\pm 3,91$, що статистично значимо перевищувало аналогічний показник групи дітей з IgE-незалежними симптомами ХГЧ $20,94\pm 1,82$ ($p<0,01$).

За даними імунологічного обстеження, частка пацієнтів з гастроінтестинальними симптомами ХГЧ та зниженим рівнем сироваткового Ig A в 3,9 разів була вищою в порівнянні з пацієнтами з шкірними проявами харчової гіперчутливості ($\chi^2=13,3$; $p<0,001$). Середній рівень IL-4 в сироватці крові дітей з гастродуоденальною патологією та проявами ХГЧ статистично значимо перевищував показники контрольних величин ($p<0,001$) і складав в середньому $0,22\pm 0,05$ пг/мл проти $0,009\pm 0,006$ пг/мл відповідно. Виявлено достовірне зниження концентрації протизапального цитокіну IL-10 ($4,30\pm 0,60$ пг/мл) у дітей з патологією ВВШКТ та ХГЧ в порівнянні з групою здорових дітей ($8,33\pm 1,55$ пг/мл) ($p<0,05$), що може бути відображенням тенденції до хронічного запалення. Рівень хемокіну

TARC/CCL17 у дітей основної групи в 10 разів перевищував показники дітей контрольної вибірки ($p < 0,001$), при цьому майже у половини (47,1%) обстежених рівень хемокіну реєструвався в межах ≥ 100 пг/мл. Отримані результати є свідченням прозапальної спрямованості Т-хелперної імунної відповіді за рахунок збільшення рівнів інтерлейкіну-4 (у 50% обстежених) та TARC/CCL17 (у 47,1% пацієнтів) серед половини дітей з патологією ВВШКТ та проявами ХГЧ на тлі зниженої продукції протизапального цитокіну - ІЛ-10, що є ознакою персистуючого імунологічно-опосередкованого запального процесу.

При порівнянні кореляційних структур, нами встановлена залежність між рівнем TARC/CCL17 та ІЛ-4 ($r = 0,809$, $p < 0,001$), вираженістю еозинофільної інфільтрації у слизовій оболонці шлунка ($r = 0,718$, $p < 0,01$) й дванадцятипалої кишки ($r = 0,470$, $p < 0,001$) (рис.5). Концентрація ІЛ-10 мала зворотню залежність різної сили з лімфоцитарною інфільтрацією слизової оболонки шлунку ($r = -0,756$, $p < 0,001$), ДПК ($r = -0,643$, $p < 0,001$) та рівнем TARC/CCL17 ($r = -0,588$, $p < 0,001$).

Таким чином, взаємна кореляція біологічних маркерів, які виявляються при дизрегуляторних змінах організму дитини у відповідь на харчову антигенну стимуляцію, демонструє залучення до патологічного процесу слизової оболонки травного тракту з максимальним ураженням зпровокованих органів, частіше шлунку, рідше – дванадцятипалої кишки. Дослідження цитокінового статусу виявило залежність від гістологічних змін у обстежених дітей і показало достовірне підвищення інтерлейкіну-4, хемокіну TARC/CCL17, яке корелювало з еозинофільною інфільтрацією слизової оболонки шлунку та зворотню залежність зі зниженням протизапального інтерлейкіну-10, що дозволило виділити специфічні імунологічні маркери харчової алергії.

Наукова новизна отриманих результатів

Встановлені фактори ризику розвитку харчової алергії у дітей з патологією верхнього відділу шлунково-кишкового тракту.

Вперше досліджено структуру харчової сенсibiliзації у дітей Полтавського регіону з гастроінтестинальними та шкірними проявами ХГЧ з урахуванням частоти та швидкості розвитку реакції після вживання причинно-значущого продукту та

оцінкою зворотності клінічних проявів при виключенні даного продукту з раціону шляхом проведення анкетування за допомогою міжнародного опитувальника «AllergoScore» та комплексного алергологічного обстеження.

Дослідженні ендоскопічні та морфологічні характеристики ураження ВВШКТ у пацієнтів з хронічним гастритом та дуоденітом на тлі IgE-обумовлених та IgE-незалежних реакцій харчової гіперчутливості.

Вивчені імунопатогенетичні механізми реалізації реакцій харчової гіперчутливості у дітей з патологією ВВШКТ з урахуванням показників цитокінового статусу.

Встановлені кореляційні взаємозалежності між показниками цитокінового статусу та патоморфологічними змінами слизової оболонки верхнього відділу травного тракту у дітей з гастроінтестинальними проявами ХГЧ.

Вперше проведені дослідження сироваткового біомаркеру TARC/CCL17 та визначено його діагностичну значимість в алгоритмі ведення пацієнтів з гастроінтестинальними та шкірними симптомами ХГЧ. Встановлено кореляційний зв'язок між TARC/CCL17 й іншими показниками імунологічного профілю та гістологічними критеріями алергічного ураження верхнього відділу травного тракту.

Практичне значення отриманих результатів

На підставі узагальнення отриманих результатів дослідження розроблено практично-орієнтовні, диференційно-діагностичні рекомендації по веденню пацієнтів із симптомами імунної (харчової алергії) та неімунної (харчової непереносимості) харчової гіперчутливості, де чималу роль відіграє дослідження імунологічного статусу з урахуванням концентрацій цитокінів Th2-типу IL-4 та хемокіну TARC/CCL17, які можуть використовуватися для визначення структури імунопатогенетичних механізмів реалізації алергії, в якості діагностичних маркерів алергічного запалення у пацієнтів як з шкірними, так і з гастроінтестинальними симптомами харчової гіперчутливості, що в комплексі з клініко-анамнестичними та ендоскопічно-морфологічними змінами підтверджують діагноз харчової алергії. Практичне значення отриманих результатів полягає в оптимізації тактики ведення педіатричних пацієнтів з проявами харчової алергії та удосконаленні диференційних

критеріїв, які допоможуть відрізнити істинні імунологічно-опосередковані алергічні реакції на їжу від харчової непереносимості, спричиненої неімунними механізмами, що, в свою чергу, дозволить розпочати своєчасні елімінаційні заходи в першому випадку, та уникнути їх, в разі інших (метаболічних, фармакологічних, токсичних) побічних реакції на їжу.

Результати роботи впроваджені в навчальний процес на кафедрі педіатрії №1 з пропедевтикою та неонатологією та на кафедрі педіатрії №2 Української медичної стоматологічної академії; кафедрі педіатрії 1 та медичної генетики Державного закладу «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України», на кафедрі педіатрії №2 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, на кафедрі педіатричної гастроентерології та нутріціології Харківської медичної академії післядипломної освіти; в лікувальну роботу педіатричних відділень №1 (гастроентерологічні ліжка) та №2 (алергологічні ліжка) Комунального підприємства «Полтавська обласна дитяча клінічна лікарня Полтавської обласної ради», і відділення педіатрії №2 та відділення раннього дитинства з неонатальними ліжками Комунального підприємства «Дитяча міська клінічна лікарня Полтавської міської ради».

Публікації. За темою дисертації опубліковано 10 наукових праць, із них 5 статей у наукових фахових виданнях України, 1 – у періодичному науковому виданні іншої держави (Польща), яке входить до наукометричної бази Scopus, 4 тез у збірниках наукових праць.

Ключові слова: харчова алергія, гастродуоденальна патологія, діагностика, імунологічні маркери, діти.

SUMMARY

Bubyr L.M. Optimization of diagnostics and criteria for predicting food allergy in children with the upper gastrointestinal tract pathology. – Qualification research work on the manuscript basis.

The dissertation for the academic degree of Doctor of Philosophy in the specialty 222 – Medicine. Poltava State Medical University of the Ministry of Healthcare of Ukraine, Poltava, 2021.

According to numerous experts, allergic pathology is becoming a pandemic, and food allergy (FA) is considered the «second wave» of the epidemic after bronchial asthma (BA). Food allergy is a hypersensitivity to food mediated by immunological mechanisms. In recent years, increasingly more attention has been paid to the study of the relationship between gastrointestinal lesions and allergic pathology. In the course of many epidemiological studies, a high frequency of combination of these lesions is emphasized, followed by a description of the numerous mechanisms of their formation, and, in pediatric practice, a special role belongs to the study of the development of food allergy. Allergic reactions to food constitute the most controversial problem faced by doctors at all levels of healthcare, but it is of greatest interest to pediatricians, pediatric allergists and gastroenterologists. It is known that food allergy is considered a systemic pathology, because if it is present, clinical symptoms can be observed in various organs and systems of the child's body in the form of gastrointestinal, skin, respiratory manifestations and anaphylactic reactions. However, at the present stage in Ukraine and the world medical setting, there is no high-quality evidence of the exact prevalence of food allergy, due to significant variability of clinical manifestations, concomitant sensitization to household and pollen allergens, lack of uniform unified diagnostic algorithms and difficulties in verifying allergic lesions of the gastrointestinal tract (GIT) at the first contact with food allergens. Given the relevance of this topic, prospects are formed for further study of problems related to the difficulty of verification and differential diagnosis of food allergic hypersensitivity (FAH), i.e., food allergy, with non-immune allergic reactions to food, i.e., food intolerance (FI). The leading place in the regulation of immunopathological mechanisms of allergic reactions belongs to cytokines. It is undeniable that the activation

of T-helpers type 2 (Th2) in the formation of Th2 lymphocytes with an increased synthesis of the corresponding interleukins (IL), especially IL-4, IL-5, and IL-13, play the leading role in the immunopathogenesis of allergy. Today, the role of these cytokines in the development of allergic reactions is well known, but the importance of these cytokines and some chemokines in the formation of specific clinical phenotypes of allergic diseases in childhood needs further study. As the immune mechanisms of FA development need to be clarified, we evaluated the cytokine profile of IL-4, IL-10 and thymus and activation-regulated chemokine (TARC/CCL-17) to assess immunological changes in the examined children.

The aim of the research is to optimize the diagnostics and prognosis of food allergy in children with the upper gastrointestinal tract pathology based on the study of clinical history, allergological and endoscopic morphology, taking into account the immunological markers and serum TARC/CCL17 chemokine.

To achieve this aim, a number of tasks were set:

- to identify the main predictors of food allergy development in children with the upper gastrointestinal tract pathology;
- to determine the regional structure of food sensitization and study of the features of the clinical course of food allergy in children with gastroduodenal pathology;
- to study the endoscopic and morphological characteristics in children with the upper digestive tract pathology against the background of food hypersensitivity reactions;
- to study the immunopathogenetic mechanisms of food hypersensitivity in the examined children, taking into account the indicators of cytokine status;
- to study the correlations between the cytokine status and pathological changes in the mucous membrane of the upper gastrointestinal tract in children with gastrointestinal manifestations of food hypersensitivity;
- to determine the diagnostic significance of TARC/CCL17 chemokine in the algorithm of diagnostics of patients with gastrointestinal and skin symptoms of food hypersensitivity and to develop practical recommendations for differentiated management of children with food allergy and food intolerances.

The object of the research is food sensitization in children with the upper digestive tract pathology and atopic dermatitis.

The subject of the research is diagnostics of food allergy in children with the upper gastrointestinal tract pathology, as well as the role of TARC/CCL17 chemokine in the development of allergic lesions of the digestive system.

The research methods: the bibliosemantic method (analysis of literature sources of domestic and international scientometric databases on the problems of prevalence and diagnostics of food allergy in childhood); anthropometric (measuring the weight and height of the child with the calculation of the body mass index); general clinical (complete blood count, clinical urinalysis); biochemical (biochemical blood test); allergological (skin allergy testing, determining the levels of total and specific IgE); instrumental (endoscopic examination of the upper digestive tract with targeted biopsy and subsequent histological evaluation of biopsy samples); immunological (measuring the serum levels of immunoglobulins A, M, and G; IL-4 and IL-10; TARC/CCL17 chemokine) methods; medical and statistical analysis of research results.

To accomplish the set tasks, 142 children aged from 6 to 15 years were examined. The main group included 64 children with inflammatory diseases of the upper gastrointestinal tract (UGIT), who presented with adverse allergic reactions after consuming food items. The comparison group included 56 patients with skin manifestations of food hypersensitivity and a verified diagnosis of atopic dermatitis (AD). The control group consisted of 22 apparently healthy children of similar sex and age.

The etiological structure of the lesion of the GIT in patients of group 1 was represented by the following nosologies: 62 patients (96.9%) were diagnosed with chronic gastritis, almost half of the examined subjects (43.7%) had chronic duodenitis; gastroesophageal reflux disease was verified in 8 children (12.5%) of this group, while duodenal ulcer was detected in only 2 patients (3.1%).

In patients with skin manifestations of FAH, the spectrum of clinical and morphological changes of the skin included the erythematous and squamous form of AD, which was detected in more than one-third of children in this group (35.7%), the lichenoid form in 28.6% of patients, the erythematous and squamous form with lichenifications – in

a quarter of the examined subjects (25%), and only 10.7% of children with skin manifestations of food hypersensitivity were verified pruriginous form of AD with elements of lichenification.

The analysis of gender features in the examined patients showed that UGIT diseases predominated among girls (57.8%). In contrast, among patients with skin FAH, the opposite trend was observed with a predominance of boys (57.1%). The average age of patients of group 1 was 11.5 ± 0.36 years, while in children of group 2 – 9.27 ± 0.37 years, which was equated to the results of the control group (9.32 ± 0.59).

According to the results of the study, it was found that every third child (37.5%) with gastrointestinal manifestations of FAH was born to mothers older than 30 years, every fourth one (26.6%) was from single-parent families, and in almost half of the examined subjects (48.4%), their mothers' occupation was accompanied by physical overload during pregnancy.

A comparative analysis of obstetric and gynecological history in mothers of children with gastrointestinal manifestations of FAH revealed a statistically significant increase in the incidence of threatened miscarriage in almost half (46.9%) of respondents, which exceeded the data from patients with skin manifestations of FAH and control sample by 2.2 (OR=3.24; CI=1.42-6.96; $p=0.006$) and 5.5 (OR=8.82; CI=1.79-29.41; $p=0.004$) times, respectively. In patients with UGIT pathology and FAH, every second mother (53.1%) in the early stages of pregnancy presented with gestosis significantly more often ($\chi^2=6.75$, $p=0.009$) than mothers of healthy children.

In addition, mothers of children of group 1 were characterized by a pathological course of the intranatal period, which is confirmed by a statistically significant prevalence of premature birth (39.1%) and weakness of labor (28.1%) against similar data of groups 2 and 3 ($p<0.05$). Every third (32.8%) child with manifestations of gastrointestinal FAH was born by cesarean section and had signs of hypoxic and ischemic lesions of the central nervous system (31.3%), which was significantly higher than the results of respondents from group 2 and data from healthy children ($p<0.05$).

A comparative analysis of the nature of nutrition revealed that almost every second patient (46.9%) with UGIT pathology was on artificial feeding as opposed to the examined

control group ($p < 0.05$), and more than a half (60.9%) of children received unadapted milk mixtures; in 76.6% there were violations of the rules and in 56.3% of the terms of introduction of supplemental feeding, which was statistically significantly higher than the data from patients with skin manifestations of FAH and healthy children ($p \leq 0.001$); the early (up to 6 months) introduction of cow's milk into the diet was observed in more than a third of children (35.9%) with gastrointestinal manifestations of FAH ($p < 0.05$), which, in our opinion, had an impact on morpho-functional development of the gastrointestinal tract and the subsequent formation of pathology of the digestive organs, including food allergy.

Almost half (48.4%) of children with gastroduodenal pathology had atopy-burdened heredity, which was by 1.8 times higher than the control sample, and the burdened food allergy history (35.9%) was statistically significantly higher than the data from children of the study groups 2 and 3 ($p < 0.05$). Analysis of genealogical history showed that among the examined children of the main group, hereditary atopic predisposition in the maternal line was found in 17 (26.6%) patients, which is almost by 2 times higher than in healthy children, whereas the burden of chronic pathology of the digestive tract was statistically higher in the paternal line (29.7%), in contrast to other groups ($p < 0.05$). However, it should be noted that the burdened heredity of allergo- and gastropathology in two lines simultaneously was characteristic exceptionally for patients with symptoms of FAH ($p < 0.001$).

In the group of children with UGIT pathology and manifestations of FAH, according to the results of the survey, the spectrum of the most common cause-significant food allergens was represented by legumes, the reaction to which was observed in 39.1% of subjects, eggs (25.0%) and fish (23.4%), which were found in every fourth child. It should be noted that the frequency of allergic reactions when eating legumes was significantly (by 2.2 times) higher than in the group of children with skin symptoms of FAH ($\chi^2 = 5.51$; OR = 2.95; CI = 1.24-6, 59; $p = 0.019$).

According to the results of skin allergy testing of children with UGIT and FAH pathology, the spectrum of food sensitization is presented in almost half of patients by positive skin tests to milk allergens (48.4%) and peanuts (45.3%), in a third (37.5% and 34.4 %) of the examined subjects – to egg white and egg yolk, in 29.7% to carp, in 21.9%

- to pollock, which was statistically significantly higher than the data from the comparison group.

Clinical manifestations in the examined children varied depending on the sensitizing component and were characterized by polymorphic lesions of various organs and systems, but most often they were manifested as gastrointestinal and skin symptoms. In 67% of children in group 1, abdominal pain was the dominant manifestation, occurring after eating suspected causative food allergens. The leading symptoms of dyspeptic syndrome included nausea, which was diagnosed in 64.1% of patients, belching in 60.9%, loss of appetite in 56.3%, dysphagia and heartburn in 42.2%, respectively. Stool disorders were equally manifested in the form of loose stools in 31.3% and delayed defecation in another third (32.8%) of the examined subjects.

Analysis of the development rate of allergic reactions in children with hypersensitivity to eggs revealed that the development of symptoms when consuming these food items was formed by the delayed-type mechanism in 11 patients (68.8%) with UGIT pathology, while allergic reactions of the immediate type were observed in 60% of subjects with hypersensitivity to legumes and 73.3% of patients sensitized to fish and seafood, which required careful monitoring of the health status of such children to prevent the development of anaphylactic manifestations.

It is known that the assessment of dose-dependence with minimal exposure to the used allergen is of great clinical importance for the verification of true allergic reactions to food. Our study found that, on average, among children in group 1, the development of allergic reactions after a mouthful /a bite and/or several sips/bites of the food item occurred only in 20% of patients with sensitization to legumes and fish, and, in every fourth – with hypersensitivity to eggs (25%).

The reproducibility of food allergy symptoms with repeated injections of a causative allergen is an equally important aspect in the interpretation of true allergic FAH. The results of the study showed that the development of allergic reactions with repeated use of the same product in patients with UGIT pathology was constant in only half of children with hypersensitivity to fish (46.7%), in a third – with allergy to peanuts (32 %),

chocolate (33.3%), nuts (37.5) and fruit (37.5), and, in every fourth child – with sensitization to eggs (25%).

Analysis of the clinical course showed that the reversibility of clinical manifestations among patients with UGIT pathology was highest in children sensitized to milk, cereals and nuts. Reduction of gastrointestinal and other symptoms was observed in every third patient of group 1 with symptoms of hypersensitivity to legumes (36%), fish (33.3%), chocolate (33.3%) and fruit.

According to the results of endoscopic examination, the structure of UGIT lesions was mainly represented by chronic gastritis in 96.9% and duodenitis in 43.7% of patients with gastrointestinal symptoms of FAH. Duodenal ulcer was verified in 2 patients (3.1%), and one of them was in endoscopic remission. It was found that gastroduodenal pathology in 49 patients (76.6%) was associated with *Helicobacter pylori* infection. According to the results of the assessment of motor function, functional disorders in the motor activity of the cardia of the stomach were detected in the form of gastroesophageal reflux in 12.5% and the pyloric part – in the form of duodenogastric reflux in 45.3% of subjects. Analysis of the acid-forming ability of the stomach revealed hyperacidity in more than half of patients (56.3%) with gastrointestinal symptoms of FAH. The structure of UGIT lesions depending on the predominance of IgE-independent or IgE-mediated gastrointestinal symptoms of FAH had no statistically significant differences in the observation groups.

The morphological presentation of patients with UGIT pathology and FAH was characterized by the presence of pronounced polymorphonuclear inflammatory infiltration in the lamina propria of the mucous membrane with a predominance of lymphocytes and plasma cells and a relatively small number of neutrophils, eosinophils, and macrophages. In addition, there was an uneven filling of blood vessels with a predominance of venous and capillary plethora with perivascular edema and diapedetic hemorrhage. The degree of activity of the eosinophilic inflammatory process was more pronounced in the group of children with IgE-induced food hypersensitivity reactions ($r=0.652$; $p<0.01$). Determination of the number of eosinophils in the five high magnification fields of the gastric mucosa showed that their average number in patients with IgE-mediated allergic reactions to food was 39.06 ± 3.91 , which was statistically significantly higher than the

same parameter in children with IgE-independent symptoms of FAH, which was 20.94 ± 1.82 ($p < 0.01$).

According to the immunological examination, the proportion of patients with gastrointestinal symptoms of FAH and low serum IgA was by 3.9 times higher than in patients with skin manifestations of food hypersensitivity ($\chi^2 = 13.3$; $p < 0.001$). The average level of IL-4 in the serum of children with gastroduodenal pathology and manifestations of FAH was statistically significantly higher than the control values ($p < 0.001$) and averaged 0.22 ± 0.05 pg/ml against 0.009 ± 0.006 pg/ml, respectively. There was a significant decrease in the concentration of anti-inflammatory cytokine IL-10 (4.30 ± 0.60 pg/ml) in children with UGIT pathology and FAH as compared to the group of healthy children (8.33 ± 1.55 pg/ml) ($p < 0.05$), which may reflect the tendency to chronic inflammation. The level of TARC/CCL17 chemokine in children of the main group was by 10 times higher than in children of the control sample ($p < 0.001$), whereas in almost a half (47.1%) of the examined subjects, chemokine levels were recorded in the range of ≥ 100 pg/ml. The obtained results provide evidence of the pro-inflammatory orientation of T-helper immune response due to increased levels of interleukin-4 (in 50% of subjects) and TARC/CCL17 (in 47.1% of patients) among half of children with UGIT pathology and FAH against the background of reduced production of anti-inflammatory cytokine – IL-10, which is a sign of persistent immunological-mediated inflammatory process.

When comparing the correlation structures, we found a relationship between the level of TARC/CCL17 and IL-4 ($r = 0.809$, $p < 0.001$) and the severity of eosinophilic infiltration in the gastric ($r = 0.718$, $p < 0.01$) and duodenal ($r = 0.470$, $p < 0.001$) mucosa. The concentration of IL-10 had an inverse relationship of varying strength with lymphocytic infiltration of the gastric mucosa ($r = -0.756$, $p < 0.001$), lymphocytic infiltration of the duodenal mucosa ($r = -0.643$, $p < 0.001$) and the level of TARC/CCL88 ($r = -0.588$, $p < 0.001$).

Thus, the mutual correlation of biological markers, which are detected in the dysregulatory changes of the child's body in response to food antigenic stimulation, demonstrates the involvement of the gastrointestinal mucosa in the pathological process with maximum damage to the provoked organs, more often the stomach, less often the duodenum. The study of the cytokine status revealed a dependence on histological changes

in the examined children and showed a significant increase in interleukin-4 and TARC/CCL-17 chemokine, which correlated with eosinophilic infiltration of the gastric mucosa and an inverse relationship with a decrease in anti-inflammatory interleukin-10, which allowed us to identify the specific immunological markers of food allergy.

The scientific novelty of the obtained results

Risk factors for the development of food allergy in children with the upper gastrointestinal tract pathology were identified.

The structure of food sensitization in children with gastrointestinal and skin manifestations of FAH in the Poltava region was studied for the first time, taking into account the frequency and rate of reaction after consuming a suspected food item and assessing the reversibility of clinical manifestations when excluding this product from the diet by conducting a survey using the «AllergoScope» international questionnaire and through a comprehensive allergological examination.

The endoscopic and morphological characteristics of UGIT lesions in patients with chronic gastritis and duodenitis against the background of IgE-induced and IgE-independent food hypersensitivity reactions were studied.

Immunopathogenetic mechanisms of food hypersensitivity reactions in children with UGIT pathology taking into account the indicators of the cytokine status were studied.

Correlation interrelations between the cytokine status indicators and pathomorphological changes of the mucous membrane of the upper gastrointestinal tract in children with gastrointestinal manifestations of food hypersensitivity were established.

The study of the serum TARC/CCL17 biomarker was performed for the first time and its diagnostic significance in the algorithm of management of patients with gastrointestinal and skin symptoms of food hypersensitivity was determined. A correlation between TARC/CCL17 and other indicators of immunological profile and histological criteria of allergic lesions of the upper digestive tract was established.

The practical significance of the research findings

Based on the generalization of the results of the study, an algorithm for the differential diagnostics of allergic FH (food allergy) and non-allergic FH (food

intolerance) was developed, wherein the study of immunological status taking into account the concentrations of Th2-type cytokines IL-4 and TARC/CCL17 chemokine plays a significant role to determine the structure of immunopathogenetic mechanisms of allergy, as diagnostic markers of allergic inflammation in patients with both skin and gastrointestinal symptoms of food hypersensitivity, which in combination with clinical history and endoscopic morphological changes confirm the diagnosis of food allergy. The practical significance of the results consists in the optimization of the management tactics for pediatric patients with food allergy and improve the differential criteria that will help to distinguish true immunologically-mediated allergic reactions to food from food intolerance caused by non-immune mechanisms, which, in turn, will allow us to begin timely elimination measures in the former case, and to avoid them, in case of other (metabolic, pharmacological, toxic) adverse reactions to food.

The results of the research were introduced into the educational process at the Department of Pediatrics No.1 with Propaedeutics and Neonatology and at the Department of Pediatrics No.2 of Ukrainian Medical Stomatological Academy; Department of Pediatrics 1 and Medical Genetics of the State Institution «Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Healthcare of Ukraine», at the Department of Pediatrics No.2 of Vinnytsia National Pirogov Memorial Medical University, at the Department of Pediatric Gastroenterology and Nutrition of Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education; into the clinical work of Pediatric Departments No.1 (gastroenterological beds) and №2 (allergy beds) of the Municipal Enterprise «Poltava Regional Children's Clinical Hospital of Poltava Regional Council», into the clinical work of the Department of Pediatrics No.2 and the Department of Early Childhood with neonatal beds of the Municipal Enterprise «Children's City Clinical Hospital of Poltava City Council».

Publications. The dissertation yielded 10 research articles, including 5 articles in the scholarly journals of Ukraine, 1 article in a foreign scientific journal (Poland), indexed by the Scopus scientometric database, 4 abstracts in collections of research papers.

Key words: food allergy, gastroduodenal pathology, diagnostics, immunological markers, children.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1) Публікації, в яких були опубліковані основні наукові результати

дисертації:

1. Крючко Т. О. Частота виявлення алергічних реакцій на харчові продукти у дітей з atopічним дерматитом та патологією травного тракту / Т.О. Крючко, Л.М. Бубир, І.М. Несіна, О.Я. Ткаченко // Здоровье ребенка. — 2019. — Т.14. № 4. — С.8–13. doi: <https://doi.org/10.22141/2224-0551.14.4.2019.174031>. *(Здобувачем проведена порівняльна оцінка отриманих результатів дослідження, написана частина тексту, зроблені висновки)*
2. Бубир Л. М. Клініко-імунологічні особливості перебігу хронічної гастродуоденальної патології у дітей з харчовою алергією / Л. М. Бубир // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. — 2020. — Т. 20. № 2 . — С. 14–18. <https://doi.org/10.31718/2077-1096.20.2.14>.
3. Kryuchko T. O. Ways of optimizing the diagnostics of food allergies in children based on the clinical and immunological criteria / T.O. Kryuchko, L. M. Bubyr, I. M. Nesina at al. // Wiadomości Lekarskie. 2020; 73(10):2255-2260. doi: 10.36740/WLek202010129. *(Особистий внесок здобувача полягає у обстеженні хворих, статистичному опрацюванні матеріалу, здійсненні аналітичної оцінки отриманих результатів).*
4. Bubyr L. M. Endoscopic and morphological characteristics of the upper gastrointestinal tract in children with food hypersensitivity / L. M. Bubyr T. O. Kryuchko, I. M. Nesina, V. M. Fylenko, T. O. Pedchenko // Здоровье ребенка. — 2021. — Т.16. № 2. — С.56–62. doi: <https://doi.org/10.22141/2224-0551.16.2.2021.229879>. *(Здобувачем проведено аналіз та статистичну обробку результатів дослідження, написано розділ результати та обговорення, зроблено висновки)*

2) Публікації, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

1. Крючко Т.О. Сучасні діагностичні стандарти гастроінтестинальної харчової алергії у дітей / Т.О. Крючко, І.М. Несіна, О.Я. Ткаченко, О.А. Пода, Л.М.

Бубир // Актуальні проблеми педіатрії : XIII конгрес педіатрів України, 9-11 жовтня 2018 р., м. Київ: матеріали конгресу. – Міжнародний журнал педіатрії, акушерства та гінекології. – 2018. – Т.12, №3. – С. 40-41.

2. Крючко Т.О Харчова алергія у дітей / Т.О. Крючко, Л.М. Бубир, І.М. Несіна, О.Я. Ткаченко, О.А. Пода, // Актуальні проблеми педіатрії : XIV конгрес педіатрів України, 8-10 жовтня 2019 р., м. Київ: матеріали конгресу. – Міжнародний журнал педіатрії, акушерства та гінекології. – 2019. – Т13. №3. – С. 30-31.
3. Бубир Л.М. Особливості діагностичного алгоритму в залежності від структури харчової сенсibiliзації / Л.М. Бубир // Медична наука в практику охорони здоров'я: Всеукраїн. наук.-практ. конф., 22 листопада 2019 р., м. Полтава: матеріали конф. – Полтава, 2019. – С. 15.
4. Бубир Л.М. «Особливості імунологічного статусу у дітей з гастродуоденальною патологією на фоні харчової гіперчутливості» / Л.М. Бубир // Медична наука в практику охорони здоров'я: Всеукраїн. наук.-практ. конф., 27 листопада 2020 р., м. Полтава: матеріали конф. – Полтава, 2020. – С. 14.

3) Публікації, які додатково відображають наукові результати дисертації:

1. Бубир Л. М. Епідеміологічно-етіологічні аспекти харчової алергії / Л. М. Бубир // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2018. – Т. 18, вип. 3 (63). – С. 289–294. *(Особистий внесок здобувача: аналіз та узагальнення літературних джерел проблем розповсюдженості та етіологічної структури харчової алергії у дитячому віці)*
2. Клініко-морфологічна діагностика еозинофільного гастроентериту (огляд літератури) / Л. М. Бубир, Б. М. Филенко, Н. В. Ройко [та ін.] // Український журнал медицини, біології та спорту. – 2020. – Т. 5, № 4 (26). – С.10–16. *(Особистий внесок здобувача: пошук, аналіз та узагальнення літературних джерел стосовно клініко-морфологічних особливостей алергічного ураження травного тракту)*