

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ПОЛТАВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

*Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису*

БУБИР ЛЮДМИЛА МИКОЛАЇВНА

УДК 616-022.8:616.33/.34-053.2

ДИСЕРТАЦІЯ
ОПТИМІЗАЦІЯ ДІАГНОСТИКИ ТА КРИТЕРІЇВ ПРОГНОЗУВАННЯ
ХАРЧОВОЇ АЛЕРГІЇ У ДІТЕЙ З ПАТОЛОГІЄЮ ВЕРХНІХ ВІДДІЛІВ
ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ

Спеціальність: 222 – Медицина

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

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



Л.М. Бубир

Науковий керівник: доктор медичних наук,
професор Крючко Тетяна Олександрівна

Полтава 2021

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 пилоквих 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 дослідження – 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 компоненту 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 allergeo- 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)

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	27
ВСТУП	29
РОЗДІЛ 1. КЛІНІКО-ЕПІДЕМІОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ТА СУЧАСНІ МОЖЛИВОСТІ ДІАГНОСТИКИ ХАРЧОВОЇ АЛЕРГІЇ У ДІТЕЙ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	36
1.1. Епідеміологічно-етіологічна структура харчової алергії у дітей.....	36
1.2. Клініко-патогенетичні особливості перебігу харчової гіперчутливості та сучасні можливості діагностики	45
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	54
2.1. Загально-клінічне обстеження хворих.....	54
2.2. Алергологічно-імунологічні методи дослідження.....	60
2.2.1. Методика опитування дітей з гастроінтестинальними та шкірними проявами харчової гіперчутливості.....	60
2.2.2. Методика шкірного алерготестування у дітей з гіперчутливістю до харчових алергенів та їх інтерпретація.....	62
2.2.3. Методика імунологічного обстеження хворих.....	64
2.3. Характеристика основних та додаткових інструментальних методів дослідження.....	66
2.4. Методи статистичної обробки даних.....	68
РОЗДІЛ 3. КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСТЕЖЕНИХ ДІТЕЙ	70
3.1. Характеристика пацієнтів досліджуваних груп.....	70
3.2. Вивчення основних прогностичних факторів ризику харчової алергії у дітей з патологією верхнього відділу травного тракту.....	80
3.3. Особливості перебігу клінічних проявів харчової гіперчутливості в обстежених дітей та їх зв'язок з причинно-значущими алергенами.....	93
РОЗДІЛ 4. ЕНДОСКОПІЧНО-МОРФОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ВЕРХНЬОГО ВІДДІЛУ ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ У ДІТЕЙ З ХАРЧОВОЮ ГІПЕРЧУТЛИВІСТЮ	116

4.1. Характеристика ендоскопічних змін, кислотопродукуючої функції та моторних порушень у дітей з патологією верхнього відділу травного тракту на тлі реакцій харчової гіперчутливості.....	116
4.2. Патоморфологічні зміни слизової оболонки верхнього відділу шлунково-кишкового тракту у дітей з гіперчутливістю до харчових продуктів в залежності від IgE-позитивного чи IgE-негативного статусу.....	119
4.2.1. Морфологічні зміни слизової оболонки шлунку у хворих з IgE-незалежними симптомами харчової гіперчутливості.....	122
4.2.2. Морфологічні зміни слизової оболонки дванадцятипалої кишки у хворих з IgE-незалежними симптомами харчової гіперчутливості.....	127
4.2.3. Морфологічні зміни слизової оболонки шлунку у хворих з IgE-опосередкованими симптомами харчової гіперчутливості.....	131
4.2.4. Морфологічні зміни слизової оболонки дванадцятипалої кишки у хворих з IgE-опосередкованими симптомами харчової гіперчутливості.....	135
РОЗДІЛ 5. ХАРАКТЕРИСТИКА ПОКАЗНИКІВ АЛЕРГОЛОГІЧНОГО ТА ІМУНОЛОГІЧНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ У ДІТЕЙ ІЗ СИМПТОМАМИ ХАРЧОВОЇ ГІПЕРЧУТЛИВОСТІ ТА ЇХ КОРЕЛЯЦІЙНІ АСОЦІАЦІЇ.....	139
5.1. Результати алергологічного обстеження пацієнтів.....	139
5.2. Оцінка імунологічного статусу обстежених дітей з урахуванням показників цитокіно-хемокінового профілю.....	145
5.3. Аналіз кореляційних асоціацій між показниками цитокінового статусу та патоморфологічними змінами слизової оболонки верхнього відділу шлунково-кишкового тракту у дітей з гастроінтестинальними проявами харчової гіперчутливості.....	155
5.4. Характеристика кореляційних взаємозалежностей між показниками цитокінового статусу у дітей з шкірними симптомами харчової гіперчутливості...	158
РОЗДІЛ 6. АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	161
ВИСНОВКИ.....	183
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	186
ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ.....	187
ДОДАТКИ.....	216

Перелік умовних скорочень

АГ – алерген

АЗ – алергічні захворювання

АД – атопічний дерматит

АР – алергічний риніт

АТ - антитіла

БА – бронхіальна астма

БКМ – білок коров'ячого молока

ВВШКТ – верхній відділ шлунково-кишкового тракту

ВХДПК – виразкова хвороба дванадцятипалої кишки

ГІ – генеалогічний індекс

ГЕР – гастроезофагеальний рефлюкс

ГЕРХ – гастроезофагеальна рефлюксна хвороба

ДПК – дванадцятипала кишка

ДГР – дуоденогастральний рефлюкс

Еоз – еозинофіли

ЕГ – еозинофільний гастрит

ІФА – імуноферментний аналіз

КП «ПОДКЛ ПОР» – Комунальне підприємство «Полтавська обласна дитяча клінічна лікарня Полтавської обласної ради»

МА – медикаментозна алергія

МКХ-10 – міжнародна класифікація хвороб 10-го перегляду

НДІ ГІОРПФ – Науково-дослідний інститут генетичних та імунологічних основ розвитку патології та фармакогенетики

ПЗВЗ – поле зору великого збільшення

ПСПКПП – подвійна сліпа плацебо-контрольована провокаційна проба

СО – слизова оболонка

СОШ – слизова оболонка шлунка

ФЕГДС – фіброезофагогастроуденоскопія

ХА – харчова алергія

ХГ – хронічний гастрит

ХГЧ – харчова гіперчутливість

ХД – хронічний дуоденіт

ХН – харчова непереносимість

ШКТ – шлунково-кишковий тракт

ШПТ – шкірні прик-тести

ЕААСІ – (від англ. European Academy of Allergy and Clinical Immunology)

Європейська академія алергології і клінічної імунології

ESPGHAN – (від англ. European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition) Європейська асоціація дитячих гастроентерологів, гепатологів та нутриціологів

EFSA – (від англ. – European Food Safety Authority) Європейське управління з безпеки харчових продуктів

ІЛ-4, 5, 13 – інтерлейкіни -4, 5, 13

Ig E, A, M, G – імуноглобуліни різних класів класу E, A, M, G

sIg E – специфічний імуноглобулін E

TARC/CCL17 – (від англ. – thymus and activation-regulated chemokine) хемокін регульований активацією тимусу

Th-2 – Т-лімфоцити-хелпери субпопуляції 2

ВСТУП

Актуальність. Незважаючи на те, що термін «атопія» (від грец. atopos - незвичайний) був впровадженим ще на початку минулого століття (А. Ф. Соса, R. А. Cooke, 1923), алергічні захворювання (АЗ) на сучасному етапі залишаються достатньо актуальною проблемою. Невпинне зростання частоти захворюваності та розповсюдженості алергологічної патології, неспецифічність симптомів захворювання, відсутність неінвазивних високочутливих та специфічних методів дослідження та недостатня ефективність терапевтичних заходів в клінічній практиці сприяє зростанню наукового інтересу до даної проблеми.

За даними вітчизняних і зарубіжних науковців [1], поширеність харчової алергії (ХА) коливається в широких межах від 0,9 до 13%. Згідно даних Європейської академії алергії та клінічної імунології (від англ. European Academy of Allergy and Clinical Immunology, EAACI) [2] у середньому в країнах Європи 17,3% населення має ті чи інші прояви ХА протягом життя. Вперше прояви харчової сенсibiliзації з'являються в ранньому дитячому віці [3, 4, 5, 6, 7]. Згідно багатьох літературних джерел [8, 9, 10] розповсюдженість ХА у дітей складає більше 10%, а у дорослих – 2%.

Найчастіше ХА реєструється у пацієнтів алергологічного профілю, а саме при атопічному дерматиті (АД) – у 30-40% дітей та 20% дорослих, й, при бронхіальній астмі (БА) – у 17 % пацієнтів. За даними Лусс Л.В. алергічні реакції на продукти харчування зустрічаються у 48% хворих з АД, у 45% з полінозом, у 63% з кропивницею, у 15% з БА та алергічним ринітом (АР) [8, 11]. Серед гастроентерологічних пацієнтів поширеність алергії до харчових продуктів вище, ніж серед осіб, які не страждають цією патологією (показник розповсюдженості коливається від 5 до 50%) [12, 13].

Особливістю ХХІ століття стало збільшення частоти ХА серед дітей, причому в кожній третій дитині (34,2%) вона зазвичай проявлялася тільки ізольованими гастроінтестинальними симптомами, оскільки слизова оболонка (СО) шлунково-кишкового тракту (ШКТ) першою безпосередньо контактує з різними за природою алергенами (АГ) [14]. Гастроінтестинальні симптоми ХА характеризуються

поліморфними проявами, що в свою чергу утруднює своєчасну верифікацію діагнозу. Це призводить до зтяжнього диференційного аналізу й потребує виключення супутньої органічної та функціональної патології ШКТ, що відстрочує вчасну діагностику та правильну тактику лікування пацієнтів з харчовою алергією. Саме тому, ретельного диференційно-діагностичного підходу вимагають стани, що супроводжуються не тільки реакціями харчової непереносимості (ХН) без участі імунологічних механізмів (зокрема, мальабсорбція, лактазна недостатність, муковісцидоз), але й інші хвороби органів травлення (ідіопатичний еозинофільний гастроентерит, виразковий коліт, хвороба Крона тощо), що можуть маскувати перебіг істинних алергічних реакцій.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційна робота є самостійною науково-дослідницькою роботою, виконаною згідно з планом наукових досліджень кафедри педіатрії №2 Української медичної стоматологічної академії за темою «Вивчення патогенетичних механізмів реалізації найбільш поширених захворювань дитячого віку, оптимізації діагностики та лікування» (№ держреєстрації 0117U004683; 2017-2021 рр.). Автор є виконавцем її окремого фрагменту. Тема дисертації затверджена на засіданні Вченої ради медичного факультету №2 Вищого державного навчального закладу України «Українська медична стоматологічна академія» (протокол №2 від 10 жовтня 2017 року).

Мета дослідження – 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 хемотину регульованого активацією тимусу – 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 сенсibilізації 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 сенсibilізація у дітей із захворюваннями верхнього відділу травного тракту та atopічним 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 імунoglobulinів E); інструментальні (ендоскопічне дослідження

верхнього відділу травного тракту з прицільною біопсією та наступною гістологічною оцінкою біоптатів); імунологічні (визначення рівнів сироваткових імуноглобулінів А, М, G; інтерлейкінів-4, 10; хемокіну TARC/CCL17) методи; медико-статистичний аналіз результатів дослідження.

Наукова новизна отриманих результатів

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

Вперше досліджено структуру харчової сенсibilізації у дітей Полтавського регіону з гастроінтестинальними та шкірними проявами харчової гіперчутливості (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 Т-хелперних лімфоцитів 2-го типу (Th-2), інтерлейкіну-4 (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 реакцій 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».

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є завершеним науковим дослідженням автора, виконаним на базі кафедри педіатрії №2, де сумісно з науковим керівником д.мед.н., професором Крючко Т.О. заплановано тему дисертаційної роботи, проведено набір дітей, організовано їх клініко-лабораторне обстеження; на базі Науково-дослідного інституту генетичних та імунологічних основ розвитку патології та фармакогенетики (НДІ ГІОРПФ) Української медичної стоматологічної академії, де були проведені імунологічні методи дослідження; на базі кафедри патологічної анатомії з секційним курсом, де виконана морфологічна оцінка досліджуваного біологічного матеріалу. Дисертантом самостійно проаналізовані дані літератури, визначено мету та завдання наукової роботи, розроблена методологія дослідження. Автором особисто проведено аналіз медичної документації, розроблено карти спостереження, виконана оцінка лабораторних та інструментальних методів дослідження. Самостійно проводилась систематизація, статистична обробка даних, узагальнення отриманих результатів, формулювання висновків, підготовка до друку наукових праць та виступів. У публікаціях, виданих у співавторстві, основні ідеї, матеріали та результати досліджень належать дисертанту. Аналіз отриманих даних, наукова інтерпретація, формулювання практичних рекомендацій та впровадження результатів дослідження у практичну діяльність також виконані за підтримки наукового керівника. Вклад дисертанта в усіх спільних роботах, які опубліковані на основі матеріалів дисертації, є переважаючим та складає більше 80%.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційного дослідження доповідались та обговорювались на: XIII Конгресі педіатрів України «Актуальні проблеми педіатрії» (9-11 жовтня 2018 р., м. Київ); III Конгресі з міжнародною участю «Актуальні питання дитячої гастроентерології» (29-30 листопада 2018 р., м. Київ); XXI Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні проблеми педіатрії» (Сідельниковські читання) присвяченій 75-річчю кафедри педіатрії №2 НМУ (18-20 вересня 2019 р., м. Львів);

XIV конгресі педіатрів України «Актуальні проблеми педіатрії» (8-10 жовтня 2019 р., м. Київ); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні педіатричні питання громадського здоров'я» (31 жовтня-1 листопада 2019 р., м. Полтава); Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих учених «Медична наука в практику охорони здоров'я» (22 листопада, 2019 р., м. Полтава); науково-практичній конференції з міжнародною участю «VI академічна школа з педіатрії» (4-6 березня 2020 р., м. Трускавець); XXII Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні проблеми педіатрії» (Сідельниковські читання) (16-17 вересня 2020 р., м. Київ); Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих учених «Медична наука в практику охорони здоров'я» (27 листопада, 2020 р., м. Полтава); науково-практичній конференції з міжнародною участю II Полтавські перинатальні читання ім. Н.М. Максимовича-Амбодика: «Перинатальна допомога в умовах реформування системи охорони здоров'я: проблеми і перспективи», присвячена 100-річчю Української медичної стоматологічної академії, 27-28 листопада 2020 р., м. Полтава).

Публікації. Основні положення дисертації висвітлені в 10 наукових публікаціях, із них 5 статей у наукових фахових виданнях України, 1- у періодичному науковому виданні іншої держави (Польща), яке входить до наукометричної бази Scopus, 4 тезових робіт у збірниках матеріалів конференцій.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація викладена на 222 сторінках принтерного тексту; обсяг основного тексту включає вступ, огляд літератури, характеристику матеріалів та методів дослідження, 3 розділи власних досліджень, аналіз та узагальнення отриманих результатів, висновки та практичні рекомендації. Перелік використаних літературних джерел налічує 250 позицій (107 кирилицею та 143 латиницею) і становить 29 сторінок. Робота ілюстрована 23 таблицями та 40 рисунками.

РОЗДІЛ І.

КЛІНІКО-ЕПІДЕМІОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ТА СУЧАСНІ МОЖЛИВОСТІ ДІАГНОСТИКИ ХАРЧОВОЇ АЛЕРГІЇ У ДІТЕЙ

(Огляд літератури)

1.1. Епідеміологічно-етіологічна структура харчової алергії у дітей.

Алергічні захворювання є актуальною проблемою сучасної медицини як в Україні, так і за її межами, що обумовлено їх широкою розповсюдженістю та труднощами своєчасної діагностики. Поширеність АЗ є достатньо варіабельною й за літературними даними у різних країнах коливається від 10 до 40% серед дорослого населення та в межах 10-15% в дитячій популяції, що залежить від своєчасного звернення пацієнта та правильності діагностичного підходу [15, 16, 17, 18, 19]. Деякі наукові джерела свідчать про невідповідність частоти звернень пацієнтів з алергопатологією в лікувально-профілактичні заклади та справжньої розповсюдженості алергічних захворювань [20, 21, 22]. Гіподіагностика алергопатології в клінічній практиці є причиною серйозних ускладнень та формування резистентних до лікування варіантів АЗ [23, 24, 25]. Дані деяких авторів [26] свідчать про те, що верифікація діагнозу та призначення протокольних лікувальних рекомендацій проводиться протягом першого року з моменту появи початкових алергологічних симптомів лише у 25% пацієнтів з АЗ, через 2-4 роки у 55% й понад 5 років – у 20%.

В руслі стрімкого зростання поширеності АЗ алергопатологія набуває масштабів пандемії, причому харчова алергія вважається «другою хвилею» епідемії після бронхіальної астми [27, 28, 29]. На сьогодні відомо близько 20 тис. алергенів, кількість яких з кожним роком стрімко зростає [30]. Проте, алергічні реакції на їжу залишаються найбільш дискутабельною проблемою, з якою зустрічаються лікарі на всіх рівнях надання медичної допомоги, однак найбільший інтерес вона представляє для педіатрів, дитячих алергологів-імунологів та гастроентерологів [31]. Це обумовлено різноманіттям клінічних

симптомів, включаючи гастроінтестинальні, шкірні, респіраторні прояви, системні реакції та анафілаксію [8, 32, 33].

Кожна 4-та дитина, яка страждає алергічними захворюваннями, має симптоми харчової гіперчутливості [34]. В структурі розповсюдженості серед дитячого та дорослого населення ХА зустрічається у співвідношенні 3:1. Відомо, що в дитячому віці реакції ХГЧ у 7 разів частіше виявляються у дівчаток, проте, у підлітковому віці вони мають тенденцію до вирівнювання [11]. У дітей до 6 років переважають алергічні реакції до харчових продуктів тваринного походження, а старше 6 років та дорослих – до продуктів рослинного походження [35, 36].

Найчастіше ХА реєструється у пацієнтів алергологічного профілю, а саме при АД – у 30–40% дітей і 20% дорослих та при БА у 17%. За даними Лусс Л.В., алергічні реакції на продукти харчування зустрічаються у 48% хворих з АД, у 45% з полінозом, у 63% з кропивницею, у 15% з БА та АР [8, 11]. Серед гастроентерологічних пацієнтів поширеність алергії до харчових продуктів вище, ніж серед осіб, які не страждають цією патологією (показник розповсюдженості коливається від 5 до 50%) [12, 13]. За результатами дослідження багатьох авторів, особливістю ХХІ століття стало зростання частоти ХА серед дітей, причому практично в третини, вона зазвичай проявляється тільки ізольованими гастроінтестинальними симптомами, оскільки СО ШКТ в більшості випадків першою контактує з різними за природою алергенами [12, 14, 37, 38, 39].

Відсутність на сучасному етапі високоякісних доказів щодо точної поширеності харчової алергії в Україні та світовому медичному просторі, обумовлена труднощами проведення оральної провокаційної проби в якості «золотого» стандарту діагностики. Однак, спираючись на дослідження науковців, що базуються на даних анкетування, шкірного алерготестування та визначення специфічних імуноглобулінів Е (sIgE) можна прослідкувати неухильне зростання частоти виявлення алергічних реакцій на їжу в різних країнах [27]. За даними епідеміологічних досліджень найвища розповсюдженість ХА спостерігається у дітей першого року життя, що становить в середньому близько 6–8 %, з наступною схильністю до зниження у пре- та пубертатному періоді дитячого віку до 2–4 % та у

дорослого населення до 1–2% [11, 40, 41, 42, 43, 44]. Деякі наукові публікації наводять приклад поширеності алергічної харчової гіперчутливості в окремих регіонах до 10% серед дітей до 12 місяців й свідчать про зростання розповсюдженості в дитячій популяції [45]. З інших джерел відомо, що поширеність харчової алергії у дітей раннього та переддошкільного періоду (до 5 років) в різних країнах реєструється по різному і становить в Англії 4% [46], в Данії – 3,6% [47], в Норвегії – 6,8% [48] й понад 10% у дітей до 1-го року та близько 4% у віці 4-х років в Австралії [45, 49].

Стосовно розповсюдженості харчової алергії у дітей старшого віку та дорослих можна стверджувати, що відомостей в науко-метричних просторах порівняно менше. За результатами одного з небагатьох досліджень у Великобританії, в якому для верифікації діагнозу та вивчення розповсюдженості харчової алергії у дітей пре- та пубертатного періоду використовували оральні провокаційні проби і/або проводили анамнестичну оцінку клінічних симптомів, підтверджену позитивними шкірними алергопробами, отримали наступні дані, частка ХА склала 2,3% (18 з 775 обстежених) у вибірці 11-ти річних та 2,3% (17 з 757) в когорті 15-ти річних дітей [50]. В матеріалах роботи німецьких вчених, де участь у дослідженні взяли діти віком від 0 до 17 років (середній вік 9 років 2 місяці) поширеність харчової алергії склала 4,2% за результатами оральних провокаційних проб [51]. За результатами обстеження [52] турецьких підлітків у віці від 11 до 15 років поширеність харчової гіперчутливості складає в середньому 0,15%, що можливо пов'язано з регіональними особливостями та характером харчування в країні. В дослідженнях останніх років (2018), в країні з одним з найбільших показників поширеності ХА, австралійські вчені представили результати обстеження 5016 підлітків у віці 10-14 років, де частка імунологічно-опосередкованих реакцій ХГЧ за даними оральних провокаційних проб склала 4,5% (95% ДІ: 3,9-5,1) [53]. Розповсюдженість харчової алергії в дитячій популяції Китаю зросла більше, ніж в 2 рази за період з 1999 по 2009 рік (3,5% проти 7,7%; $p = 0,02$) [54].

На сучасному етапі спостерігається зростання частоти харчової алергії, особливо в популяціях розвинутих країн та серед сімей, що мають високий соціально-економічний рівень життя [55, 56]. При цьому, симптоми ХГЧ мають негативний вплив на повсякденну, навчальну, а в послідуючому й професійну діяльність пацієнтів. Діти відзначають зниження успішності в школі, порушення сну, зниження когнітивних функцій та часті зміни настрою, що можуть провокувати розвиток конфліктних ситуацій як в соціумі, так, і в родинному колі [57]. У багатьох країнах світу проблеми діагностики та лікування АЗ, й, зокрема, харчової алергії є соціально-економічним тягарем, оскільки завдають значних матеріальних збитків, тому, проблеми боротьби з ними вирішуються на загальнодержавному рівні. Так, за даними ЕААСІ (2016 р.) при належному впровадженні ефективних превентивних та терапевтичних заходів можна було б заощадити більше 100 мільярдів євро на рік [2]. Таким чином, проаналізовані дані обумовлюють актуальність проблеми та формують серед багатьох науковців інтерес щодо розробок нових підходів до діагностики, лікування та профілактики алергічних захворювань, включаючи харчову алергію.

Епідеміологічна структура ХА на сьогоднішній день залишається достовірно невідомою [55] через ряд факторів: по-перше, відсутній чіткий діагностичний алгоритм ведення дітей із симптомами ХГЧ; по-друге – подібність клінічних проявів призводить до гіпер- або гіподіагностики захворювань із схожими симптомами (напр. мальабсорбцією, ензимопатіями, лактазною недостатністю, муковісцидозом, целиакією, запальними захворюваннями ШКТ, гельмінтозами, психогенною непереносимістю їжі) [28]. Третьою, проте не останньою причиною є поява на ринках нових генетично детермінованих продуктів, добавок та консервантів, кількість яких неухильно зростає з кожним роком і залишає чималий відбиток у формуванні реакцій непереносимості на продукти харчування [58, 59]. Так, наприклад, барвники Е 102 (тартразин), Е 110 (апелсиновий жовтий S), Е 123 (амарант) можуть провокувати розвиток кропив'янки, епізоди утрудненого дихання та кашлю; підсилювачі смаку Е 621 (глутамінат натрію), Е 622 (глутамінат калію), Е 623 (глутамінат кальцію), Е 624 (глутамінат амонію), Е 625 (глутамінат магнію)

зумовлюють насамперед гастроінтестинальні розлади. Аналізуючи наукові праці генетиків, виявлено зв'язок із вживанням генетично модифікованих продуктів та розвитком алергічних реакцій. Модернізація методів вирощування сільськогосподарських культур, включаючи трансгенні технології, з метою підвищення урожайності та стійкості до різних негативних чинників навколишнього середовища (шкідників, бур'янів, погодних умов) призводить після вживання такої продукції до незворотних змін на рівні геному. На сьогодні недостатньо переконливих даних про вплив конкретних субстратів на стан ШКТ, гепатобіліарної та імунної систем організму людини [58, 60].

За даними багатьох авторів важлива роль у формуванні харчової алергії належить генетично-детермінованій схильності до atopії (HLA B12, HLA B15, імунорегуляторні гени 11q, 12-q13; гени активації Т-лімфоцитів – 14q 11.2), і, як правило, хворі в 50% випадків мають обтяжений власний або сімейний алергологічний анамнез [61, 62, 63]. Це значить, що особи, які страждають від харчової алергії, або самі страждають будь-якими іншими алергічними захворюваннями (алергічний риніт, atopічний дерматит, бронхіальна астма тощо) або від цих захворювань страждають їх найближчі родичі (батьки, діти, брати й сестри та ін.) [64]. Численні наукові праці серед причин зростання як алергічних, так, і гастроентерологічних патологій виділяють забруднення навколишнього середовища, модифікацію способу життя, характер харчування, перебіг вагітності та пологів. Порушення режиму й характеру харчування матері під час вагітності та годування грудьми, а саме зловживання продуктами з високими сенсibiliзуючими властивостями (риба, яйця, горіхи, молоко) також залишає відбиток на формуванні харчової толерантності [65]. За даними інших літературних джерел до провокуючих факторів відносять змішане та штучне вигодовування дітей на першому році життя, порушення харчування малюків, що проявляється невідповідністю об'єму та співвідношення макро- та мікронутрієнтів до маси та віку дитини; супутні захворювання різних відділів ШКТ та гепатобіліарної системи [39, 66, 67]. Як показують дослідження науковців, часті курси антибіотикотерапії та як наслідок пов'язані з ними дисбіотичні порушення кишечника супроводжуються вторгненням

в імунну систему організму, що в свою чергу сприяє підвищенню формування харчової сенсibilізації й розвитку алергологічних захворювань та патології травного тракту [68, 69]. Доведено, що порушення якісного та кількісного складу мікрофлори кишечника змінює реактивність організму та знижує його захисні сили. Патогенні мікроорганізми та кишкові паразити мають антигенні властивості й можуть проявляти ад'ювантну дію на IgE-опосередковані імунні механізми, зокрема щодо харчових антигенів. Продукти розпаду мікроорганізмів та їх токсини сприяють підвищеній продукції IgE та посиленню готовності організму хворого до гіперергічної реакції на антигенне навантаження [68]. Хронічні захворювання ШКТ та порушення кишкового біоценозу є важливими тригерами розвитку сенсibilізації та алергічного запалення [70, 71, 72, 73, 74].

Найчастіше причинно-значущими алергенами при харчовій алергії виступають прості та складні білки (глікопротеїни, гаптени, поліпептиди) харчових продуктів, молекулярна маса яких в середньому складає від 10000 до 70000 дальтон (Da) [75]. Практично кожен харчовий продукт, який містить білок, може бути потенційним алергеном для генетично схильних до алергії дітей [14, 76, 77, 78]. Здатність харчових білків виступати в ролі алергенів залежить від епітопів (чужорідних для організму макромолекул антигену, що розпізнаються різними структурами імунної системи: антитілами, В- та Т-клітинами), які в свою чергу сприяють активації Т-хелперних лімфоцитів 2-го типу і продукції імуноглобуліну E (IgE) [79]. Надлишковий контакт імунокомпетентних клітин з харчовими алергенами білкової природи є результатом нестабільності бар'єрної функції травного тракту. Суттєве значення мають також функціональні характеристики протеїнів до яких відносять малу молекулярну масу харчових алергенів, стійкість до високих та низьких температур, розчинність у воді, резистентність до перетравлювання [14, 75]. Саме через ці характеристики білки мають виражену алергенність, оскільки після вживання їжі вони здатні протистояти обробці слиною, травними ферментами, соляною кислотою, які, ймовірно, за відсутності цих властивостей могли б руйнувати чужорідні епітопи та знижувати алергічний потенціал. Антигенні властивості харчових алергенів можуть змінюватися при

кулінарній обробці. Денатурація білків під впливом високих температур може варіювати від повної втрати алергенних властивостей харчових продуктів до набуття ними ще більшої алергізації. Так, наприклад, при кип'ятінні, пастеризації, ультрависокотемпературній обробці молока, алергенність деяких білків втрачається, а інших навпаки – підвищується [80, 81].

Хоча будь-який харчовий продукт може бути потенційно небезпечним алергеном й викликати небажані реакції, проте особливу увагу в структурі харчової сенсibilізації становить топова «вісімка», яку представляють наступні продукти: яйця, молоко, арахіс, горіхи, риба, молюски, пшениця, соя. Саме на їх частку припадає близько 90% всіх алергічних реакцій на їжу [35, 82, 83]. Модель харчової алергії визначається сукупністю факторів, що представлені регіональними особливостями харчової сенситизації, станом економічного розвитку країни, територіальною аеропалінологічною ситуацією та характером харчування конкретної популяції [31, 84].

За даними систематичного огляду європейських дослідників, що базується на результатах 42 досліджень опублікованих за період 2000-2012 рр., розповсюдженість гіперчутливості до конкретних харчових продуктів згідно результатів оральних провокаційних проб складає 0,6% (95% ДІ: 0,5–0,8) на коров'яче молоко, 0,2% (0,2–0,3) на яйця, 0,1% (0,01–0,2) на пшеницю, 0,3% (0,1–0,4) на сою, 0,2% (0,2–0,3) на арахіс, 0,5% (0,08–0,8) на горіхи, 0,1% (0,02–0,2) на рибу та 0,1% (0,06–0,3) на морепродукти [85]. За даними багаточисельного електронного опитування, розповсюдженість харчової алергії в Сполучених Штатах Америки (США) на підставі аналізу самооцінки небажаних алергічних реакцій на їжу, участь в якому взяло 38 480 дітей до 18 р., склала 8% (95% ДІ: 7,6–8,3). Найбільш поширеною була частка дітей з алергією до арахісу 25,2% (95% ДІ: 23,3–27,1), а другим та третім лідируючим алергеном стали молоко 21,1% (95% ДІ: 19,4–22,8) та морепродукти 17,2% (95 % ДІ: 15,6–18,9) відповідно. Кожна третя обстежена дитина (30,4%) мала полівалентну харчову сенсibilізацію; тяжкі алергічні реакції супроводжували 38,7% дітей з харчовою алергією [41].

Сучасні діагностично-терапевтичні можливості значно розширюються завдяки багатокомпонентній молекулярній алергодіагностиці, яка дозволяє виділити основні компоненти алергенів продуктів харчування та перехресної алергії з пилом рослин та тваринним білком. Найбільш алергенні властивості серед білків коров'ячого молока (БКМ) має бета-лактоглобулін (мажорний алерген - nVos d 5 β -лактоглобулін з молекулярною масою 67 кДа). До менш алергенних БКМ відносять α -лактоальбумін (компонент алергену - nVos d 4, \sim 14 кДа), казеїн та його фракції (компонент алергену - nVos d 8) з молекулярною масою \sim 14 та \sim 30 кДа відповідно. Молоко інших ссавців (козяче, овече, кінське) та молочні продукти (зокрема сир, через високий вміст гістаміну) також мають алергенні властивості. Відомо, що більше 90 % хворих, що страждають від алергії до БКМ, мають перехресні алергічні реакції з козячим молоком [86]. Окрім того, у хворих із сенсibiliзацією до БКМ α -лактоальбумін може мати перехресну реактивність з курячим яєчним білком – овальбуміном, а бичачий сироватковий альбумін з яловичиною та телятиною [80, 87]. Дебют алергії до БКМ реєструється на першому році життя й за даними міжнародних настанов Європейського товариства дитячої гастроентерології, гепатології та харчування (від англ. – European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition, ESPAGAN Guidelines, 2012) складає близько 3% серед дітей грудного віку. До 5-ти річного віку рівень захворюваності суттєво знижується і вже після 6-ти років більше ніж у 80% пацієнтів розвивається толерантність.

До основних білкових алергенів курячого яйця відносять овальбумін (\sim 70 %), овотрансферин (кональбумін) та овомукоїд (термостабільний компонент алергену – nGal d 1). Основним алергеном жовтка є α -ліветин, який має перехресні алергічні реакції з пташиним пір'ям. Варені яйця мають менш виражені алергенні властивості в порівнянні зі свіжими. За наявності алергії до курячого білка можлива також підвищена сенсibiliзація до білків гусячих та качиних яєць. До 6-ти річного віку вдається досягти толерантності в 12% випадків [88].

Достатньо часто алергічні реакції реєструються на фоні вживання продуктів харчування з родини бобових – сої, арахісу, гороху, чечевиці. Соя має виражені алергенні властивості за рахунок таких протеїнів: 11S та 7S глобулінів, β - і

γ-фракцій конгліцину та їх мажорних алергенів: rGly m 4 PR-10, nGly m 5 та nGly m 6. Арахіс (або земляний горіх) також є одним з найбільш потужних тригерів в розвитку харчової алергії як у дітей, так і серед дорослих. Він часто використовується в харчовій промисловості, зокрема в кондитерській продукції, яка широко розповсюджена в харчовому раціоні населення всіх країн світу. За даними Європейського управління з безпеки харчових продуктів (від англ. – European Food Safety Authority, EFSA), алергенні властивості арахісу збільшуються при термічній обробці за рахунок термостабільних антигенів Arah 1 та Arah 2. Якщо вперше прояви алергії виникли до 2-х років, то в подальшому толерантність розвивається лише у 20% випадків [89].

До «вісімки» найбільш алергенних продуктів також належать горіхи: волоський (nJug r 1), бразильський (nBer e 1) та австралійський горіхи (nMac i 2S Albumin), мигдаль, фундук (алергічний компонент rCor a 8 LTR, rCor a 9, 11, 14), кеш'ю (rAna o 3), каштан). Вони володіють вираженими алергенними властивостями за рахунок 7 S та 11 S запасних протеїнів та вищеперерахованих їх компонентів і можуть провокувати розвиток перехресних алергічних реакцій [90].

Риба (частіше морська) та морепродукти (ракоподібні: раки, краби, креветки, лобстери та молюски: мідії, устриці, восьминоги, кальмари тощо) в мінімальних дозах здатні викликати серйозні системні алергічні реакції, аж до анафілактичного шоку, й однаково часто зустрічаються в усі вікові періоди. Їх високу сенсibiliзуючу активність обумовлює наявність термостабільних саркоплазматичних білків парвальбумінів (алергічні компоненти деяких видів риби – rCyp c 1 короп, rGrad c 1 тріска) та м'язового білка тропоміозину (мажорний алерген молюсків – rPen a 1 креветка) тому, будь-яка кулінарна обробка практично не зменшує їх алергічний потенціал. Розвиток перехресних реакцій у хворих з харчовою алергією обумовлений подібною структурою цих білків у різноманітних видах риби [91].

Алергічні реакції до зернових злакових культур (гліадину пшениці (алергічний компонент – rTri a 19 омега 5 Gliadin), глютену жита, ячменю та овесу, білків кукурудзи, рису, гречки (nFag e 2), кунжуту (nSes i 1), насіння маку (nPar s 2S Albumin)) відмічаються у дітей після 6-ти місяців життя з моменту введення

прикорму. В подальшому, починаючи з 4 років, спостерігається формування толерантності до гліадину майже в половини хворих [92].

Серед продуктів з алергенними властивостями особливе місце посідають овочі та фрукти. За допомогою молекулярної діагностики вдалося виділити алергенні протеїни та їх мажорні алергенні компоненти для яблук (PR-10, rMal d 1; TLP, nMal d 2), ківі (nsLTP, nAct d 10) та винограду (nsLTP, nVit v 1). Пататин є термолабільним антигеном картоплі [69].

Отже, неухильна тенденція до зростання харчової алергії серед населення багатьох країн світу, й України зокрема, являє собою достатньо глобальну проблему для суспільства. Зміна характеру харчування, модернізовані технології переробки продуктів, неконтрольоване використання харчових добавок, консервантів, підсилювачів смаку, ароматизаторів, відсутність чітких стандартизованих методик ведення пацієнтів з симптомами ХГЧ суттєво впливає на подальше загострення цієї проблеми. Результатом цього є зниження якості життя дітей та їхніх родичів та значні матеріальні затрати в системі охорони здоров'я, що залишають негативний відбиток на соціально-економічному статусі країни. Таким чином, обумовлюється важливість розробки діагностичних алгоритмів для своєчасної верифікації харчової алергії, підбору персоніфікованого комплексу терапевтичних рекомендацій та впровадження ефективних профілактичних заходів. Тому, на сучасному етапі, дослідження особливостей епідеміологічної розповсюдженості, детальний аналіз факторів ризику розвитку харчової алергії, оцінка клінічних проявів та пошук інформативних діагностичних маркерів є надзвичайно актуальною задачею для медичної спільноти.

1.2. Клініко-патогенетичні особливості перебігу харчової гіперчутливості та сучасні можливості діагностики

Імунна система є важливою структурною ланкою в системі гомеостазу, контролюючи сталість клітинної та гуморальної відповіді та забезпечуючи захист організму дитини від дії різноманітних чужорідних агентів, включаючи алергени.

Розвиток алергічних симптомів на харчові продукти є наслідком зміненої відповіді імунної системи на їжу, що може ідентифікувати харчовий протеїн як небезпечний та включати каскад захисних реакцій особливо у дітей з обтяженим по алергопатології анамнезом. Достатньо часто практикуючим лікарям різних спеціальностей через схожість клінічних проявів доводиться зустрічатися з труднощами під час розмежування істинних (імунологічно-опосередкованих) та неімуних алергічних реакцій на їжу [9].

Для коректної постановки діагнозу відповідно до номенклатури EAACI слід правильно розрізняти поняття харчової гіперчутливості, що включають істинну харчову алергію – змінені патологічні реакції при вживанні продуктів харчування, обумовлені імунологічними механізмами (IgE-опосередковані, не-IgE-опосередковані та змішані (IgE-опосередковані й не-IgE-опосередковані)) та неімуунну ХГЧ, тобто, харчову непереносимість – змінені неімунологічно-опосередковані реакції організму на тлі споживання харчових продуктів обумовлені метаболічними, фармакологічними, токсичними, ідіопатичними або неідентифікованими механізмами, дефіцитом певних ферментів ШКТ, психогенними чинниками (рис. 1.1, Turnbull JL et al., 2015).

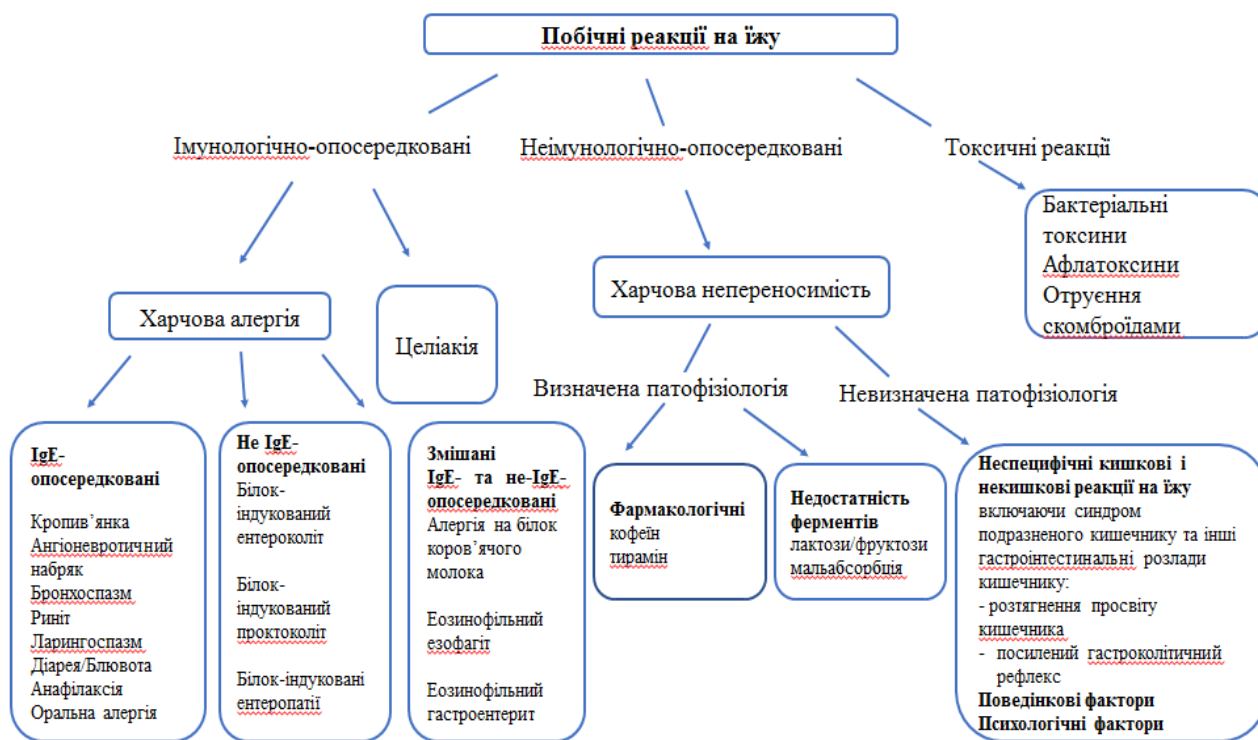


Рисунок 1.1. Патогенетична класифікація побічних алергічних реакцій на їжу [93]

Імунологічно-опосередкована ХГЧ клінічно проявляється ураженням шкіри, слизових оболонок кон'юнктиви, дихальних шляхів, травного тракту та перебігає за участю IgE-залежних (анафілаксія, кропив'янка, оральний алергічний синдром, риніт, астма), змішаних (атопічний дерматит, еозинофільні ураження травного тракту) та клітинно-опосередкованих (целиакія, білок-індукований ентероколіт, герпетиформний дерматит) механізмів [5, 37, 93, 94, 95].

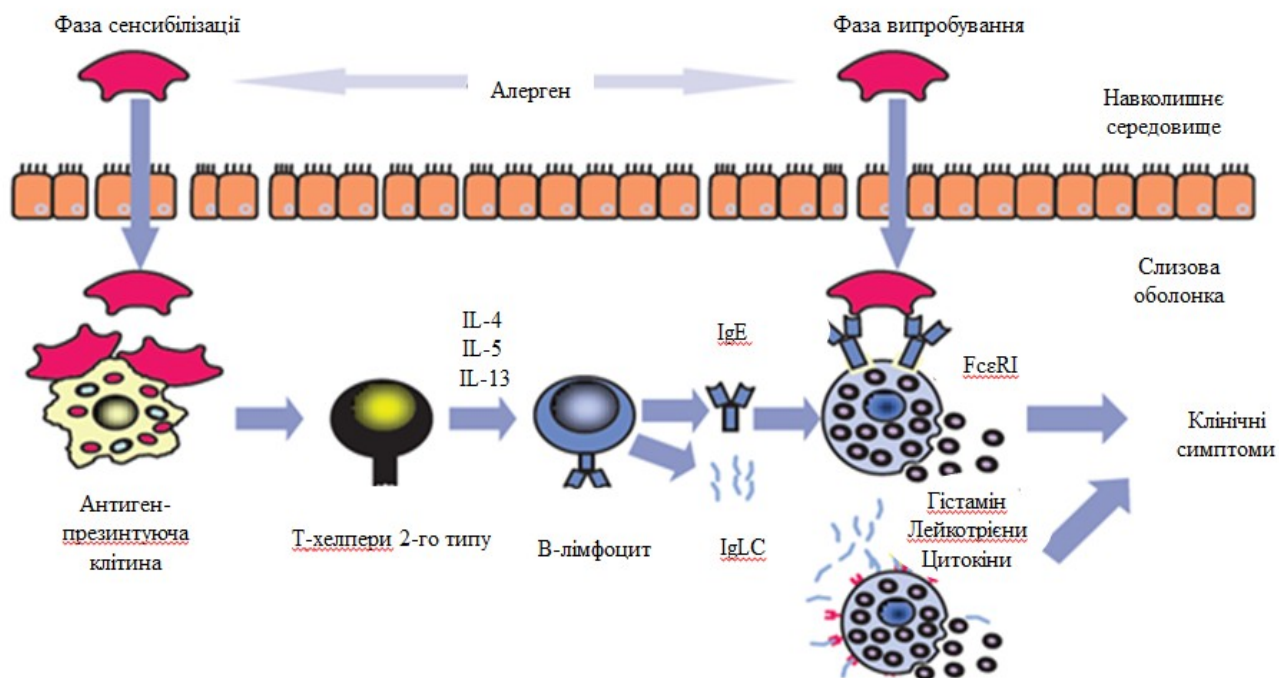
Хоча згідно Міжнародної класифікації хвороб 10-го перегляду (МКХ-10) харчова алергія не є самостійним нозологічним діагнозом, проте, вона являє собою складний патогенетичний механізм формування певних захворювань і/або симптомокомплексів. Тому, наявність харчової алергії необхідно включати до заключного клінічного діагнозу після зазначення основної нозологічної форми. Так, наприклад, при атопічному дерматиті, обумовленому харчовою сенсibilізацією, згідно МКХ-10 діагноз виглядатиме так: «Атопічний дерматит (L20). Харчова алергія.», а при гастроінтестинальних патологіях найточнішими відображенням сенсibilізації харчовими продуктами є код по МКХ-10 – K52.2 – алергічний і аліментарний гастроентерит і коліт, який може виставлятися після повного клінічного й алергологічного обстеження та лабораторно-інструментальних досліджень.

Розуміння всього різноманіття клітин та механізмів у формуванні тієї, чи іншої патології мають велике значення для розробки стратегій регулювання захворювань та відновлення гомеостазу. В наш час добре відомим залишається факт центральної ролі макрофагів у передовому захисті від патогенів (включаючи алергени), так і в регуляції наступної адаптивної імунної відповіді [96]. Недавні дослідження показали роль макрофагів в розвитку харчових алергічних реакцій [97]. Хемокіни, що секретуються макрофагами – це хемотаксичні цитокіни, що продукуються багатьма клітинами організму і є важливими детермінантами імунної відповіді, регулюючи типи та кількість ефекторних клітин, необхідні для такої реакції. Так, наприклад, хемокін TARC/CCL17, основним джерелом експресії якого є тимус, зв'язуючись з рецептором CCR-4 направляє рекрутування Th2-клітин та макрофагів в місце алергічного запалення, беручи участь в патогенезі алергічних

Th2-опосередкованих захворювань. Визначені у працях вчених молекулярні механізми, що відповідають за індукцію IL-4 експерсії TARC мають важливе значення для кращого розуміння ролі Th2-цитокінів в розвитку алергопатології. Багато літературних джерел продемонстрували значення TARC/CCL17 як опосередкованого набору Th2 – клітин в ролі маркера таких алергічних захворювань, як кропив'янка, АД, БА, АР [98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105].

Відомо, що для хворих зі схильністю до atopічних захворювань провідним є переважання Т-хелперів 2-го типу, що відіграють провідну роль у виробленні таких цитокінів, як IL-4, IL-5 та IL-13, які є ключовими у розвитку алергічного запалення й гіперпродукції IgE та, відповідно, стимуляції проліферації й активації ефektorів алергічного запалення – еозинофілів (Еоз) [106]. Результати деяких клінічних досліджень стверджують, що процес становлення atopії, а саме диференціації імунної системи за Th2-типом ініціюється до народження дитини через сукупність фізіологічних змін в організмі вагітної жінки з обтяженим алергологічним анамнезом [107, 108]. Так, з однієї сторони, Th2 імунний статус у жінки під час вагітності запезпечує процес виношування плоду, а з іншої – є предиктором для формування алергії у народженої дитини. Проте, механізми внутрішньоутробної сенсiбілізації та деякі фактори ризику харчової алергії до цього часу залишаються дискутабельними й продовжують вивчатися [109, 110, 111]. Не менш цікавим є поглиблене дослідження механізмів розвитку й прогнозування респіраторних, шкірних та гастроінтестинальних проявів харчової алергії у дітей старшого віку. Актуальним до нашого часу залишається пошук інформативних, скринінгових й головне неінвазивних маркерів для ранньої діагностики та своєчасної корекції симптомів алергії. Тому, одним із завдань нашого дослідження був аналіз цитокінового потенціалу у дітей із запальними захворюваннями ВВШКТ на тлі реакцій ХГЧ.

Патофізіологічні механізми, що лежать в основі різних типів реакцій харчової гіперчутливості мають суттєві відмінності [33, 112].



IL – інтерлейкін, IgE – імуноглобулін E, IgLC (Immunoglobulin light chains) - вільні легкі ланцюги імуноглобулінів, FcεRI - високоафінний рецептор IgE

Рисунок 1.2. Схематичний огляд сенсibilізації та імунологічної відповіді при контакті з харчовими алергенами [113]

Рисунок 1.2 (Betty van Esch, 2011) демонструє прикладний патомеханізм розвитку сенсibilізації IgE-обумовленої імунної відповіді на дію харчового алергену. Гостру реакцію гіперчутливості можуть викликати не тільки IgE, а й вільні легкі ланцюги імуноглобулінів (Immunoglobulin light chains, IgLC). Під час первинного потрапляння харчового алергену в організм, наприклад оральним, інгаляційним або перкутанним шляхом, відбувається презентація антигенних детермінантів алергену чутливими клітинами (наприклад, дендритними). Це в свою чергу активізує Т-хелпери й стимулює функціональну активність В-лімфоцитів у локальних лімфатичних вузлах, а також запуск механізмів імунної толерантності або сенсibilізації. Дендритні клітини відіграють в цьому процесі одну з провідних ролей. У процесі формування толерантності важливе місце належить ретиновій кислоті та виробництву протизапальних цитокінів IL-10 та трансформуючого фактору росту β . В свою чергу, В-клітини здатні продукувати секреторний IgA, що нейтралізує антигенні епітопи. Якщо для індукції толерантності не виникає необхідних умов, відбувається сенсibilізація харчовими алергенами. При цьому вивільняються епітеліальні цитокіни: IL-33, тимус-стромальний лімфопоетин та IL-

25, що опосередковано стимулюють диференціювання Т-хелперів по Th2 типу. Утворені Th2-клітини виділяють ряд цитокінів алергічного запалення, таких як ІЛ-4, ІЛ-5 та ІЛ-13, відповідальний за хемотаксис еозинофілів. Специфічні ІgЕ зв'язуються з високоафінними рецепторами Fcε-фрагменту (FcεRI) на поверхнях базофілів та опасистих клітин, цитоплазма яких містить вазоактивні речовини та медіатори анафілаксії, такі, як гістамін [113, 114, 115]. Таким чином, клітини стають сенсibiliзованими, й, при подальшому контакті з даним харчовим алергеном виникає активація й дегрануляція цих клітин з вивільненням анафілактичних медіаторів в кровоносне русло та тканини з подальшим формуванням імунної відповіді [33, 113, 116].

Протягом останнього часу в педіатричній практиці все більше уваги приділяється вивченню алергічних уражень різних відділів ШКТ [117, 118, 119]. За результатами оцінки національної адміністративної бази даних Сполучених Штатів Америки, опублікованих в журналі «Journal of pediatric gastroenterology and nutrition» в 2016 р. розповсюдженість еозинофільного гастриту (ЕГ) складала 6,3, а еозинофільного гастроентериту 8,4 випадки на 100 тис. населення. Серед дітей раннього та переддошкільного віку найбільш високою була поширеність еозинофільного гастроентериту, тоді як для дітей старшого віку більшою була розповсюдженість еозинофільного гастриту [120]. Еозинофільний гастроентерит представляє собою ідіопатичне запальне ураження ШКТ, що належить до змішаного типу розвитку алергічних реакцій за рахунок ІgЕ-обумовлених та ІgЕ-незалежних механізмів й характеризується еозинофільною інфільтрацією стінки шлунка та/або кишечника. Проте, його варто відрізнити від білок-індукованого алергічного коліту, що розвивається без участі ІgЕ-опосередкованих механізмів [121], в патогенезі якого клітинний імунітет керує розвитком алергічних запальних реакцій при повній відсутності циркулюючих специфічних ІgЕ. Таким чином, діагностика еозинофільних уражень ШКТ є достатньо трудомістким завданням практичної медицини, що обумовлено відсутністю єдиних стандартизованих діагностичних алгоритмів та специфічних клінічних критеріїв, незначною інформативністю алергологічного обстеження, що, в свою чергу, потребує пошуку додаткових

імунологічних маркерів та проведення гістологічного дослідження для верифікації діагнозу харчової алергії [122].

Оскільки алергопатологія в структурі загальних соматичних захворювань займає одну з вагомих ніш як в дорослій, так і в дитячій популяції і супроводжується рядом невирішених питань, вона становить собою велику медичну та соціальну проблему. Використання сучасних діагностичних методик дозволило розширити знання науковців про поглиблені механізми патогенезу АЗ, з наступною розробкою та впровадженням нових діагностичних, терапевтичних та профілактичних рекомендацій. Однак, до цього часу, продовжують вивчатися багато профільні аспекти алергології дитячого віку, серед яких особлива увага належить проблемам специфічної діагностики харчової гіперчутливості. Важливість своєчасної діагностики ХА обумовлюється попередженням розвитку тяжких та комбінованих варіантів алергопатології для забезпечення успішного лікування та покращення прогнозу захворювання у пацієнта.

Принципи діагностики справжньої ХА співпадають з тими, що використовуються для діагностики інших АЗ і спрямовані на виявлення причинно-значущих харчових алергенів, специфічних антитіл (АТ) або продуктів специфічної взаємодії АТ з антигенами, а також на виявлення реакцій на харчові продукти, що протікають за механізмом гіперчутливості уповільненого типу. Діагностика ХА представляє великі труднощі у зв'язку з відсутністю єдиних методичних підходів, уніфікованих методів діагностики непереносимості харчових продуктів, що дозволяють виявити все різноманіття механізмів, які беруть участь в реалізації реакцій гіперчутливості до харчових продуктів. При справжній ХА гіперчутливість до продуктів зберігається багато років, а інколи, протягом усього життя, що негативно впливає на працездатність та якість життя пацієнтів й вимагає розробки індивідуальних елімінаційних дієт. Реакції харчової гіперчутливості, як правило, розвиваються на тлі супутніх соматичних захворювань і вимагають більш розширеного алгоритму діагностики та лікування. Для діагностики ХА застосовують методи специфічного алергологічного обстеження і оцінки клініко-лабораторних даних [79, 114, 123]. До специфічних методів алергологічного

обстеження, найбільш часто використовуваних у клінічній практиці відносять шкірні проби (прик-тести, внутрішньо-шкірні тести, аплікаційні проби), визначення загального IgE, виявлення специфічних IgE-антитіл до харчових продуктів та багатокомпонентну молекулярну алергодіагностику (наприклад, тест-аналізатор ALEX, який включає 295 алергенів, що на молекулярному рівні представлені у вигляді 117 екстрактів та 178 молекул), тест активації базофілів, аналіз секреції цитокінів, тест проліферації Т-клітин, визначення еозинофільного катіонного білку та елімінаційно-провокаційні тести. Провокаційні проби є важливим структурним елементом діагностики ХА й можуть проводитися у вигляді відкритого орального тесту з харчовим продуктом чи добавкою, одинарної чи подвійної сліпої плацебо-контрольованої провокаційної проби (ПСПКПП) з їжею, внутрішньошлункового провокаційного тесту з фіброскопією та у вигляді колоноскопичного провокаційного тесту з алергеном [124]. ПСПКПП вважається «золотим стандартом» діагностики харчової алергії, проте його застосування обмежене в педіатричній практиці через високий ризик розвитку серйозних анафілактичних реакцій [125].

Різноманітність механізмів, які беруть участь в реалізації реакцій харчової гіперчутливості, відсутність єдиних клінічних рекомендацій та уніфікованих підходів до діагностики харчової алергії значно утруднюють своєчасне виявлення та істинну розповсюдженість даної патології. За даними дослідження проведеного в Гані, що базувалися на підставі поєднаної оцінки харчового анамнезу, відповідних клінічних симптомів ХГЧ та визначення sIgE розповсюдженість харчової алергії становить 11% [126]. В той час, в деяких інших регіонах Африки на підставі самооцінки клінічних симптомів відмічається тенденція до гіпердіагностики даної патології, оскільки її поширеність варіює від 5 до 19% [126, 127, 128]. Частота реєстрації випадків харчової сенсibiliзації за результатами досліджень, що ґрунтуються на основі самооцінки й даних анкет-опитувальників серед деяких країн Східної Азії, включаючи Південну Корею [129], Японію [130], Гонконг [131, 132] й Тайвань [133], є порівняно нижчою, й коливається в середньому від 3 до 7%. Всупереч вищенаведеним дослідженням, розповсюдженість ХА за результатами

аналізу клінічних проявів та позитивних значень sIgE до харчових алергенів серед дорослої популяції Південної Індії склала лише 1,2% [134].

Таким чином, станом на сьогодні, незважаючи на значне поширення харчової алергії та широкомасштабні дослідження серед європейських та американських експертів в даній галузі відсутні чіткі уніфіковані підходи до діагностики харчової алергії, що суттєво гальмує своєчасне виявлення патології та раннє впровадження елімінаційних заходів. Оскільки практично кожен харчовий продукт, який містить білок, може бути потенційним алергеном для генетично схильних дітей, це посилює важливість та актуальність даної проблеми, що вимагає пошуку шляхів щодо подальшого її вирішення. Тому, медична спільнота потребує впровадження рекомендацій по управлінню харчовою алергією з урахуванням епідеміологічних та вікових аспектів й подальшою розробкою профілактичних стратегій, які забезпечать зниження росту даної патології. Враховуючи трудомісткий об'єм діагностики та залучення значних ресурсів проблема потребує як розгляду на законодавчому рівні, так і повного комплаєнсу зі сторони пацієнтів. _

Матеріали розділу відображені в статті [135]:

Бубир ЛМ. Епідеміологічно-етіологічні аспекти харчової алергії. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2018;18(3):289-94.

РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.

2.1. Загально-клінічне обстеження хворих.

Під нашим спостереженням знаходилось 142 дитини віком від 6 до 15 років. До основної групи було включено 64 дитини із запальними захворюваннями верхнього відділу шлунково-кишкового тракту, що мали в анамнезі небажані алергічні реакції після вживання харчових продуктів. До групи порівняння ввійшло 56 пацієнтів з шкірними проявами харчової гіперчутливості та верифікованим діагнозом atopічного дерматиту. Контрольну групу представили 22 практично здорові дитини аналогічних за статтю та віком. Вибір даної вікової категорії пов'язаний з тим, що переважна більшість наукових праць приділяє увагу вивченню особливостей преебігу харчової алергії у немовлят та дітей раннього віку. Приблизно у половини пацієнтів з ХА спостерегається розвиток харчової толерантності проте, частина дітей зберігає прояви ХГЧ впродовж усього життя й потребує постійного ретельного моніторингу, що, відповідно, обумовлює актуальність подальших досліджень. В ході спостереження додатково був проведений розподіл пацієнтів на групи в залежності від статі, віку та територіальної приналежності (місто/село). Комплексне клініко-лабораторне обстеження проводилося в умовах педіатричного відділення № 1 та №2 (гастроентерологічного та алергологічного профілю) Комунального підприємства «Полтавська обласна дитяча клінічна лікарня Полтавської обласної ради» (КП «ПОДКЛ ПОР») протягом 2017-2021 років.

Науково-дослідницька робота виконана відповідно сучасним науковим стандартам з дотриманням принципів Гельсінської декларації прав людини, Конвенції ради Європи щодо прав людини і біомедицини, типових положень з питань етики МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р. У кожному випадку було одержано інформовану згоду батьків на участь у дослідженні. Ці спостереження не викликали заперечень і були дозволені комісією з питань біоетики Вищого державного навчального закладу України «Українська медична стоматологічна академія» (наказ №163 від 21.03.2018 р.).

Групи спостереження

1 група
(64 дитини з патологією верхніх відділів ШКТ)

2 група
(56 дітей з atopічним дерматитом)

3 група
(контрольна)
(22 здорові дитини)

1 етап – оцінка клініко-анамнестичних ознак та даних об'єктивного обстеження з наступним проведенням загально-клінічних досліджень (ЗАК, ЗАС, БАК, кал на я/г)

2 етап – анкетування дітей з допомогою міжнародної системи тестування пацієнтів-алергіків «AllergoScore»

↓

визначення спектру харчових алергенів

↓

оцінка симптомів, що виникають при вживанні харчових продуктів

↓

дослідження частоти та швидкості розвитку реакції після вживання даного продукту

↓

оцінка зворотності клінічних проявів при виключенні підозрюваного продукту з раціону

3 етап – алергологічне обстеження пацієнтів (шкірне алерготестування; визначення рівнів Ig A, Ig M, Ig G загального та специфічного IgE)

ФЕГДС, рН-метрія, дослідження на *H.pylori*

Біопсія слизової оболонки шлунка та 12-ї кишки

Гістологічне дослідження біоптатів

4 етап – Дослідження цитокінового профілю з визначенням рівнів інтерлейкінів 4, 10 та хемокіну TARC/CCL17

Рисунок 2.1. Дизайн дослідження.

Дизайн обстеження дітей, які прийняли участь у дослідженні представлений на рис. 2.1.

Захворювання верхнього відділу травного тракту, а саме гастроезофагеальну рефлюксну хворобу, хронічний гастрит та дуоденіт, виразкову хворобу 12-ї кишки діагностували згідно міжнародних рекомендацій (ESPGHAN; Всесвітньої гастроентерологічної організації (від англ. World Gastroenterology Organisation, WGO); Management of Helicobacter pylori infection — the Maastricht V/Florence Consensus Report, 2016; Rome IV criteria, 2016) та діючого Наказу МОЗ України № 59 від 29.01.2013 р. «Про затвердження уніфікованих клінічних протоколів медичної допомоги дітям із захворюваннями органів травлення» [136, 137, 138, 139]. Діагноз atopічного дерматиту формулювали згідно МКХ-10, що відповідало шифру L20, керуючись міжнародними клінічними настановами [140, 141] та уніфікованим клінічним протоколом первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги пацієнтам з АД [142]. Верифікація діагнозу харчової алергії проводилася відповідно до Міжнародних клінічних настанов (EAACI “Food allergy and anaphylaxis guidelines”, 2014) [33].

Постановку діагнозів проводили на підставі результатів комплексного клініко-лабораторного, біохімічного та інструментального обстеження відповідно до стандартів обстеження хворих із гастроентерологічними та алергологічними захворюваннями.

Критерії включення пацієнтів у дослідження:

- вік від 6 до 15 років;
- наявність у пацієнтів відомостей про розвиток алергічних реакцій на фоні вживання харчових продуктів;
- наявність гастроінтестинальних та шкірних симптомів харчової гіперчутливості;
- інформована згода батьків дітей на участь в обстеженні.

Критерії виключення з дослідження:

- вік обстежуваних до 6 та старше 15 років;

- генетично детермінована аутоімунна Т-клітинно-опосередкована ентеропатія з синдромом мальабсорбції, що характеризується стійкою непереносимістю глютену (целиакія);
- уроджений дефіцит b-D галактозид гідролази, відповідальної за метаболізм харчової лактози (лактазна недостатність);
- тяжкий соматичний стан пацієнта з декомпенсацією вітальних функцій;
- специфічні тяжкі інфекційні захворювання;
- наявність онкогематологічної патології;
- психічні захворювання;
- відмова пацієнтів або їхніх батьків від участі у дослідженні.

З метою виключення інших причин розвитку гастроінтестинальних симптомів на фоні вживання харчових інгредієнтів [143], зокрема всім пацієнтам з видозміненими патологічними реакціями на молочні продукти та при підозрі на лактазну недостатність, згідно рекомендацій провідних експертів в галузі дитячої гастроентерології [Шадрін О.Г., Белоусова О.Ю., Крючко Т.О., 2016] проводили елімінаційні заходи і/або діагностичну ферментозамісну терапію препаратом, діючою речовиною якого є фермент лактаза. В той час, у пацієнтів з гастроінтестинальними симптомами на тлі вживання злаків, для диференційної діагностики імунологічно-опосередкованих алергічних реакцій з целиакією проводили визначення антитіл класу IgA та IgG до гліадіну, ендомізія, тканинної трансглютамінази й ендоскопічно-морфологічну оцінку біоптатів слизової оболонки тонкого кишечника.

Загально-клінічні методи обстеження використовували серед дітей усіх 3-х груп. Під час опитування пацієнтів (або їхніх батьків) особливу увагу звертали на наявність таких клінічних симптомів, як абдомінальний біль, його тривалість та зв'язок з прийомом їжі; наявність диспептичного синдрому, що проявлявся у вигляді нудоти, блювання, дисфагії, кислого/гіркого присмаку в ротовій порожнині; метеоризму, розладів випорожнень у вигляді проносів, закрепів або їх чергування; астеновегетативних розладів, що проявлялися загальною слабкістю, підвищеною втомлюваністю, емоційною лабільністю, головним болем та, навіть,

порушенням сну або схильністю до невротичних реакцій, що свідчили про загальну астенизацію організму; наявність проявів з боку шкіри (сухість, свербіж), виникнення яких пацієнти (або їх батьки) пов'язували із вживанням певного харчового продукту.

В ході збору анамнезу у матерів обстежених дітей з'ясовували особливості перебігу вагітності, зокрема, наявність ранніх токсикозів, гестозів, анемії, перенесених інфекційних захворювань, медикаментозного лікування, загрози переривання вагітності, проводили оцінку харчування матері під час вагітності з уточненням дотримання гіпоалергенного побуту та харчування. Також звертали увагу на перинатальний анамнез, а саме перебіг пологів, наявність ускладнень, загальний стан дитини та її антропометричні показники при народженні. Вивчаючи частоту преморбідних факторів ризику харчової алергії у дітей, звертали увагу на характер вигодовування на першому році життя, особливості введення прикорму та його переносимість, наявність обтяженого алергологічного анамнезу, перенесені вірусні інфекції в ранньому дитячому віці та часту антибіотикотерапію, уточнювали вік маніфестації алергічних проявів до тих чи інших харчових продуктів та тривалість захворювання в обстежених дітей. Серед спадкових факторів ризику враховували наявність у близьких родичів atopічних захворювань та хронічної гастродуоденальної патології, що мають етіопатогенетичний зв'язок з розвитком харчової гіперчутливості.

Антропометричне обстеження включало вимірювання зросту (у метрах), маси тіла (в кілограмах) з наступним розрахунком індексу маси тіла (ІМТ) за формулою $\text{ІМТ} = \frac{\text{маса (кг)}}{\text{зріст (м)}^2}$. Абсолютні значення ІМТ інтерпретували за загальноприйнятими нормативними значеннями, в яких недостатній масі тіла відповідають числові значення менше $18,5 \text{ кг/м}^2$, еквівалентом нормальної ваги є показник в межах $18,6\text{-}24,9 \text{ кг/м}^2$, тоді як при надмірній масі значення індексу перевищує $25,0 \text{ кг/м}^2$.

Оцінку об'єктивного стану дитини, огляд, пальпацію, перкусію та аускультацию здійснювали відповідно до загальноприйнятих методик обстеження педіатричного хворого [144, 145]. Під час огляду особливу увагу звертали на

колір шкірних покривів, наявність висипу на шкірі, сліди розчухів, ділянки ліхеніфікації, екскоріації, дермографізм, що можуть бути ознакою шкірних проявів ХГЧ і, є типовими ознаками atopічного дерматиту [146]. Перкусію та аускультацию легень та серця здійснювали за стандартними методиками. Пальпацію органів черевної порожнини проводили у положенні хворого на спині, здійснюючи поверхневу, а потім глибоку пальпацію. Пальпували печінку, виконували перкусію черевної порожнини з визначенням розмірів печінки та селезінки, досліджували «міхурові» симптоми. Проводили пальпацію нирок, визначали симптом постукування.

По показанням діти отримували консультації у фахівців іншого профілю (алерголога, дерматолога, генетика тощо) та, за необхідності, проводили додаткове обстеження з використанням лабораторних та інструментальних методів для уточнення супутньої соматичної патології.

Результати досліджень реєструвались в історіях хвороби дитини і/або у спеціально розроблених картах обстеження пацієнтів.

Загально-клінічні обстеження пацієнтів обов'язково включали розгорнутий загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, аналізи калу на яйця гельмінтів та найпростіших за стандартними методиками [147]. У переважної більшості обстежених дітей дані лабораторних показників не мали достовірних відмінностей та відповідали віковим нормативним значенням, тому отримані дані фіксувались в історіях хвороб та картах обстеження хворого, але не описувались у розділах результатів власних досліджень і не були використані для подальшого аналізу. Біохімічне дослідження крові проводилося всім дітям за уніфікованою методикою на автоматичному біохімічному аналізаторі «Sapphir-400» (Токуо Воекі, Японія) з використанням реактивів «Comreu» (Польща) для визначення показників загального та біохімічного аналізу крові.

2.2. Алергологічно-імунологічні методи дослідження.

2.2.1. Методика опитування дітей з гастроінтестинальними та шкірними проявами харчової гіперчутливості

Кожен пацієнт з наявністю симптомів алергії має свій унікальний профіль сенсibilізації. Тому, початковим етапом нашого дослідження було проведення анкетування на основі міжнародного онлайн-тестування пацієнтів алергіків Allergoscope. Система тестування надає можливість в ході опитування визначити оптимальний діагностичний шлях ведення пацієнтів при підозрі на харчову алергію, атопічний дерматит, алергічний риніт та астму, спрямувати на подальшу діагностику й удосконалити алгоритм спостереження пацієнта у клініциста відповідної галузі. Хоча дане тестування не може використовуватися для встановлення остаточного діагнозу, проте воно може бути вагомим етапом в процесі його верифікації. Тест призначений для самостійної перевірки схильності до алергічних реакцій, проте, в педіатричній практиці, опитування за дітей можуть проходити батьки, які несуть персональну відповідальність за їх життя, надання правдивої інформації стосовно перебігу вищенаведених нозологічних форм й, першочергово, зацікавлені в підборі належних дієтичних та терапевтичних рекомендацій. Опитувальник дозволяє автоматизувати процес збору анамнезу та оптимізувати аналіз інформації стосовно підозрюваної алергопатології. Для цього розробники сформували ряд взапов'язаних питань, що дозволяють деталізувати та систематизувати основні клініко-анамнестичні характеристики причинно-значущого алергену.

Варто зазначити, що ряду питань властива циклічність, зокрема, вони можуть повторюватися під час збору інформації у межах полівалентної сенсibilізації алергенами одного профілю. Відомо, що більша частка алергіків є полісенсibilізованими, тобто розвиток алергічних реакцій спровокований більш, ніж одним алергеном. На сьогодні, пацієнт, який звернувся за первинною медичною допомогою, має гіперчутливість в середньому до трьох алергенів.

Прикладом є харчова алергія, де етіологічно-значущими алергенами можуть виступати одночасно декілька харчових продуктів (напр. арахіс, яйця та молочні продукти).

З урахуванням того, що для збору анамнезу хворого нормативно відводиться близько 12 хвилин, ми роздрукували анкету-опитувальник для респондентів нашого регіону й проводили тестування під час безпосереднього контакту з пацієнтом. Це, в свою чергу, максимально автоматизувало процес та забезпечило уникнення технічних неполадок (відсутність практичних навичок володіння гаджетами і/або пербої до інтернет-доступу) на момент візиту хворого. Анкети, представлені на сайті <http://www.allergoscope.com>, були розроблені в рамках проекту «Allergoscope» провідними фахівцями Міжнародної мережі медичних університетів і факультетів післядипломної медичної освіти по Молекулярній алергології та імунології (від англ. – International Network of Universities for Molecular Allergology & Immunology, INUNIMAI, Австрія, www.inunimai.org) та зазначені в *додатку 1*. INUNIMAI створена в 2013 р. з метою сприяння освітній підготовці спеціалістів та оволодіння новітніми технологіями в галузі молекулярної алергології та імунології, а також для міжнародної інтеграції і співпраці з університетами інших країн.

В ході опитування в нашому дослідженні, отримані відповіді дозволили виділити ряд продуктів, які спричиняли гастроінтестинальні та шкірні симптоми харчової алергії серед обстежених дітей. Виявлення всіх причинно-значущих елементів забезпечує складання оптимального подальшого діагностичного алгоритму (включаючи підбір точного спектру серед комплексної ImmunoCAP діагностики – дослідження, що дозволяє одномоментно визначити наявність сенсibiliзації (sIgE) до 112 алергокомпонентів із 51 алергену харчового, пилкового, побутового чи грибкового походження) та повноцінних рекомендацій щодо уникнення контакту з відповідними алергенами і, є запорукою покращення якості життя дитини та, відповідно, швидкого одужання. Доведено, що при комбінації даних історій хвороб/опитувальника разом з результатами тестів

ImmunoCAP діагностична достовірність підтвердження або виключення алергії досягає 90%.

2.2.2. Методика шкірного алерготестування у дітей з гіперчутливістю до харчових алергенів та їх інтерпретація.

Незважаючи на розширення спектру сучасних діагностичних методик, одним із загальноприйнятих стандартних діагностичних методів для верифікації алергічного ураження шкіри, травного та респіраторного тракту залишається проведення шкірних проб з алергенами. У нашому дослідженні алерготестування проводилось згідно Європейських стандартів [148], шляхом постановки шкірних прик-тестів (ШПТ) («prick-test», «тест укол») стандартизованими за вмістом алергенами. ШПТ – це швидкий, доступний, безпечний, чутливий, специфічний та найменш інвазивний метод виявлення спектру сенсibiliзації у хворих з АЗ. Тест має досить високий ступінь кореляції з клінічними проявами, адже застосовується для діагностики I типу IgE-залежних імунних реакцій.

Загальноприйнятий стандартний метод постановки прик-тесту полягає у нанесенні крапель алергену на шкіру передпліччя на відстані 1,5-2 см один від одного. Надлишок рідини через 1 хвилину після нанесення крапель на шкіру обережно, щоб не змішати різні алергени, видаляємо за допомогою серветки. Реакція на гістамін, що характеризує позитивний контроль, має максимальний розмір через 10-12 хвилин від моменту постановки, в той час як реакція на алерген досягає свого максимуму в середньому через 15-20 хвилин. Якщо реакція оцінюється несвоєчасно і тест залишається довше ніж на 20 хвилин, пухир може зменшуватися або взагалі зникнути. Метод оцінки ШПТ полягає у вимірюванні середнього діаметра пухиря у міліметрах (мм), використовуючи прозору лінійку через 15-20 хвилин після нанесення алергену. Визначається діаметр пухиря шляхом вимірювання найдовшого і найкоротшого діаметрів, перпендикулярно його осі. Фіксується також наявність еритеми навколо пухиря або додаткових пухирів (псевдоподій), що є ознакою вираженої сенсibiliзації. Для проведення

дослідження використовували стандартну харчову панель, яка включала алергени коров'ячого молока, риби, курячого яйця, горіхів, бобових, фруктів та овочів. (ТОВ "Імунолог", м. Вінниця). Частині пацієнтів з полівалентною сенсibiliзацією та супутньою алергопатологією проводили тестування з побутовими (алергени домашнього пилу збагачені Dermatoph. Pteronyssinus, Dermatoph. Farinae), епідермальними (шерсть домашніх тварин), рослинними (пилкові алергени дерев, зернових, бур'янів) та грибковими алергенами. Здатність компонентів алергенів взаємодіяти з реагінами (тобто специфічними антитілами класу IgE) в сенсibiliзованому організмі та викликати реакцію у хворого відбувається за рахунок імунологічних властивостей протеїново-полісахаридного комплексу – активної речовини алергенів харчової групи, яка під час шкірного алерготестування дозволяє діагностувати у хворого наявність сенсibiliзації до даного алергену.

Отримані дані обраховуються за формулою (рис. 2.2):

$$PP = (D + d) / 2, \text{ де}$$

PP – розмір пухиря,

D – найдовший діаметр,

d – найкоротший діаметр.

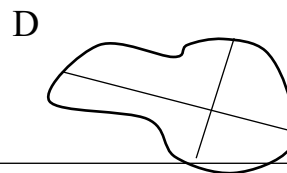


Рисунок 2.2. Спосіб оцінки шкірного прик-тесту.

Обов'язковою умовою для виконання даного дослідження було: наявність клінічної ремісії захворювання; відміна антигістамінних засобів за 10 днів, системних глюкокортикостероїдних препаратів за 14 днів, а топічних глюкокортикостероїдних мазей на ділянку шкіри, де має проводитись тестування, за 30 діб до проведення дослідження; відсутність таких протипоказань до проведення дослідження *in vivo*, як шкірні хвороби, гострі інфекції, хронічні декомпенсовані захворювання, туберкульозний процес незалежно від локалізації та стадії загострення, психічні захворювання в період загострення, системні (коллагенози) та злоякісні захворювання.

В ході дослідження, враховувався той факт, що шкірне алерготестування може бути інформативним насамперед при IgE-опосередкованій ХГЧ, тоді як інформативність цих тестів при наявності алергічних реакцій уповільненого типу залишається дискутабельною. Тому, отримання негативних реакцій при постановці шкірних тестів не свідчило про відсутність гіперчутливості до харчових продуктів, а, натомість, вимагало подальшого ретельного дообстеження з проведенням діагностичних елімінаційних заходів, дослідженням імунологічного фону та оцінкою ендоскопічно-морфологічних змін СО ВВШКТ у дітей з гастроінтестинальними симптомами ХГЧ.

2.2.3. Методика імунологічного обстеження хворих

Визначення вмісту імуноглобулінів А, М, G та загального IgE у сироватці крові проводилося в лабораторії КП «ПОДКЛ ПОР» за допомогою методу імуноферментного аналізу (ІФА). Кров для дослідження відбирали з ліктьової вени зранку натще і в спеціальних транспортних пробірках доставляли в лабораторію для подальшого аналізу. За рівнем загального Ig E, значення якого перевищували вікові референтні показники (більше 70 Мод/мл у дітей 6-ти років; більше 90 Мод/мл у 7 – 9-ти річних пацієнтів; більше 120 Мод/мл – у дітей старшого шкільного віку – 10 – 15 років) учасники дослідження були рандомізовані на підгрупи: пацієнти з IgE-опосередкованими алергічними реакціями на тлі вживання причинно-значущих алергенів та респонденти з IgE-незалежним механізмом розвитку алергічних реакцій на харчові продукти.

Частині хворих, насамперед в періоді загострення клінічних проявів, при неможливості відміни протиалергічних препаратів на момент обстеження, наявності анафілактичних реакцій в анамнезі, при наявності монокомпонентної або навпаки множинної харчової сенсibiliзації (що унеможлиблює проведення тестування *in vivo* відразу з усіма передбачуваними АГ) визначали рівні sIg E до харчових алергенів методом ІФА. Референтне значення для специфічних IgE – 0,35 кМО/л. Результати, в яких було виявлено підвищені значення специфічних

імуноглобулінів E ($> 0,35$ kU/L) в комплексі з позитивними шкірними пробами, підвищеними рівнями показників цитокіно-хемокінового ряду та клініко-анамнестичними даними вказували на наявність у пацієнтів харчової алергії до відповідного продукту. Рівні sIg E, що не перевищували показники референтних значень за умови наявності позитивних проб шкірного алергтестування, відповідних клініко-анамнестичних характеристик, відомостей про ефективність елімінаційних заходів з підозрюваними причинно – значущими алергенами не виключали діагнозу харчової алергії, й свідчили про відсутність участі sIg E у відповідних алергічних реакціях або їх зосередженням в тканинах органів-мішеней, а не в сироватці крові пацієнта на момент проведення дослідження.

Дослідження показників цитокіно-хемокінового профілю проводилися на базі НДІ ГІОРПФ Української медичної стоматологічної академії у відповідності зі стандартним протоколом, передбаченим в інструкції до застосування кожного окремого комплекту. Кількісне визначення IL-4 та IL-10 у сироватці крові проводили методом твердофазного імуноферментного аналізу (АТ «ВЕКТОР-БЕСТ», Росія). Для високочутливого визначення кількості сироваткового хемокіну TARC/CCL17 використовували набір Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) Kit For Thymus Activation Regulated Chemokine TARC/CCL17 (USA). Чутливість визначення IL-4 складала 0,1 пг/мл, тоді як діапазон вимірювання представлений в межах 0,1-16,0 пг/мл; чутливість виявлення IL-10 становила 0,05 пг/мл, діапазон – 0,05-25,0 пг/мл; аналітична чутливість TARC/CCL17 починалася від рівня 7,0 пг/мл, діапазон вимірювання включав значення 7,0 -2000,0 пг/мл. Методика визначення цитокіно-хемокінового профілю представлена на прикладі IL-4 і є подібною для вимірювання рівнів IL-10 та хемокіну TARC/CCL17.

Метод визначення IL-4 оснований на трьохстадійному «сендвіч»-варіанті твердофазного імуноферментного аналізу з використанням моно- і поліклональних антитіл до IL-4 людини. На першій стадії аналізу досліджувані та контрольні зразки інкубують у лунках із іммобілізованими антитілами. Наявний у зразках IL-4 з ними зв'язується. Зв'язаний IL-4 на другій стадії взаємодіє при

інкубації з кон'югатом №1 (біотинільовані поліклональні антитіла до ІЛ-4 людини). На третій стадії зв'язаний кон'югат №1 взаємодіє при інкубації з кон'югатом №2 (стрептавідин з пероксидазою хрону). Кількість зв'язаного кон'югату №2 визначають кольоровою реакцією з використанням субстрату пероксидази хрону – перекису водню і хромогену – тетраметилбензидину. Інтенсивність жовтого забарвлення пропорційна концентрації вмісту у зразку ІЛ-4. Після обчислення середнього арифметичного значення оптичної щільності для кожної пари лунок, що містять калібрувальні, контрольні та аналізовані зразки, враховувались результати аналізу за умови, якщо отримане значення концентрації ІЛ-4 у контрольному зразку відповідало вказаному діапазону концентрацій на етикетці флакону.

2.3. Характеристика основних та додаткових інструментальних методів дослідження.

Дітям основної групи та за показанням пацієнтам групи порівняння проводили ендоскопічне дослідження верхнього відділу ШКТ, а саме фіброезофагогастродуоденоскопію (ФЕГДС) за допомогою фіброскопу FUJINON FG-1ZP (Японія). Візуальна оцінка стану СО ВВШКТ під час ФЕГДС проводилась у відповідності до рекомендацій міжнародних асоціацій ендоскопії шлунково-кишкового тракту (Всесвітньої організації ендоскопії травної системи OMED (від англ. Organisation Mondiale d'Endoscopie Digestive); Європейського товариства гастроінтестинальної ендоскопії ESGE (від англ. European Society of Gastrointestinal Endoscopy) та Всесвітньої організації ендоскопії травного тракту – WEO (від англ. World Endoscopy Organization)) з урахуванням Сіднейсько-Х'юстонської класифікації хронічного гастриту. Біопсія проводилась після візуального (макроскопічного) дослідження стану слизової оболонки стравоходу, шлунку та дванадцятипалої кишки (ДПК) з подальшим забором матеріалу із різних ділянок, як зміненої, так і інтактною слизової оболонки за рекомендаціями Grandinetti T. та співавторів [149]. Фіксацію отриманого матеріалу проводили у

10% розчині нейтрального формаліну з подальшим виготовленням гістологічних препаратів за стандартними методиками. Зрізи забарвлювались гематоксиліном і еозином. Також проводили підрахунок кількості еозинофілів у п'яти випадкових полях зору великого збільшення (ПЗВЗ), що є морфологічним проявом алергічної реакції. Оцінювали залучення у патологічний процес слизової або підслизової оболонки та клітинну інфільтрацію шлункового епітелію. Розраховували медіану кількості еозинофілів та проводили оцінку даних ґрунтуючись на порогові діагностичні критерії в залежності від відділу ШКТ [150, 151, 152]. Так, відповідно до цих даних, для антрального відділу шлунка середнє пікове число еозинофілів в нормі становить 8 клітин/ПЗВЗ, в слизовій оболонці дна та тіла шлунка – 11/ПЗВЗ, для слизової оболонки ДПК воно складає менше 10/ПЗВЗ. Гістологічними критеріями ураження шлунку було більше 30 клітин у 5 полях зору з великим збільшенням; для дванадцятипалої кишки цей показник становив більше 10 клітин в ПЗВЗ.

Мікроскопічне вивчення забарвлених гістологічних препаратів проводилось на світловому мікроскопі «MICROmed XS-3320» фірми «Ningero Shengheng Optics and Electronics Co.» з використанням окуляру $\times 10$ та об'єктивів $\times 10$, $\times 20$, $\times 40$, $\times 100$. Фотозйомка проводилась за допомогою цифрової фотокамери «Camera Eyepiece Ver1.3» з ліцензійним програмним забезпеченням. Досліджувані гістологічні препарати були зафіксовані, як цифрові зображення формату JPEG при однакових умовах освітлення (ручний режим фотографування) зі збільшенням $\times 100$; $\times 200$; $\times 400$ світлового мікроскопа.

Для визначення кислотності шлунка виконували інтрагастральну рН-метрію з використанням ацидографу АГ-1рН-М за стандартною методикою. Базальну секрецію оцінювали за уніфікованою методикою В.Н. Чорнобрового, де стан кислотоутворюючої функції оцінювався відповідно до наступних показників: виражена гіпоацидність при рН 3,6–6,9; помірна гіпоацидність — рН 2,3–3,5; нормаацидність — рН 1,6–2,2, помірна гіперацидність — рН 1,3–1,5; гіперацидність — рН 0,9–1,2. Для ідентифікації хелікобактерної інфекції використовували дихальну уреазну тест-систему «Хелік-тест» (ТОВ «АМА»,

Санкт-Петербург, Росія).

Для оцінки структурного та функціонального стану органів черевної порожнини проводили ультразвукове дослідження за допомогою ультразвукового діагностичного апарату Toshiba SSA-660A «Medison». Детальній візуалізації підлягала печінка, а саме оцінка її розмірів, контуру, ехоструктури, ехогенності, стан звукопровідності тканин та судинного малюнку. Функціональний стан жовчного міхура досліджувався за загальноприйнятою методикою з використанням жовчогінного сніданку (прийом сирих жовтків курячих яєць чи гарбузової олії натще). По показанням проводилося дуоденальне зондування.

2.4. Методи статистичної обробки даних.

Статистичний аналіз результатів дослідження проводився з використанням ліцензійної програми KyPlot (KyensLab Inc., версія 6.0) та електронних таблиць MS Excel. Гіпотезу про нормальність розподілу перевіряли за допомогою критерію Шапіро – Уїлка. Для статистичної оцінки отриманих даних використовували методи параметричного і непараметричного аналізу. Для порівняння середніх величин у рядах з нормальним розподілом даних використовували t-критерій Стьюдента. Для оцінки різниці між двома вибірками, за умов ненормального розподілу, застосовували непараметричний статистичний U-критерій Манна-Уїтні. Порівняння якісних показників проводилося за допомогою критерію χ^2 Пірсона. Для порівняння відносних показників у незв'язаних групах вираховували відношення шансів (ВШ), яке визначалося як відношення вірогідності настання події у вибірці, яка піддавалася впливу фактору ризику, до ймовірності настання події у контрольній групі. Для проектування отриманих значень на генеральну сукупність, проводили розрахунок межі 95% довірчого інтервалу (ДІ). Для аналізу взаємозв'язків кількісних параметрів, у випадку нормального розподілу ряду даних використовували параметричний коефіцієнт кореляції Пірсона, у випадках відсутності ознак нормального розподілу застосовували непараметричну рангову кореляцію за Спірменом та

Кендаллом. Взаємозв'язок між досліджуваними параметрами інтерпретувався як слабкий ($r=0,01-0,29$), помірний ($r=0,3-0,69$) або сильний ($r=0,70-1,0$). Результати статистичної обробки кількісних показників при нормальному розподілі представляли у вигляді $M \pm m$, де M -середнє арифметичне, m -похибка середнього арифметичного. За неправильного розподілу, дані наводилися у вигляді Me ($Q1-Q3$), де Me -медіана та $Q1-Q3$ верхній й нижній квартилі. Якісні ознаки описували у вигляді абсолютних значень і процентних часток. Відмінності даних вважали достовірними, якщо рівень значимості p складав $<0,05$ [153, 154, 155, 156, 157].

Матеріали даного розділу висвітлено в науковій роботі [158]:

Бубир ЛМ, Филенко БМ, Ройко НВ, Несіна ІМ, Проскурня СА. Клініко-морфологічна діагностика еозинофільного гастроентериту (огляд літератури). Український журнал медицини, біології та спорту. 2020;5(4):10-6.

РОЗДІЛ 3.

КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСТЕЖЕНИХ ДІТЕЙ

3.1. Характеристика пацієнтів досліджуваних груп.

Структура ураження травного тракту в пацієнтів 1-ї групи була представлена наступними нозологіями: у 62 хворих (96,9%) було встановлено діагноз хронічний гастрит (ХГ), майже в половини обстежених (43,7%) – хронічний дуоденіт (ХД); гастроезофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ) була верифікована у 8 дітей (12,5%) даної групи, тоді як виразкову хворобу 12-ї кишки (ВХДК) було виявлено лише у 2-х пацієнтів (3,1%) (рис. 3.1).

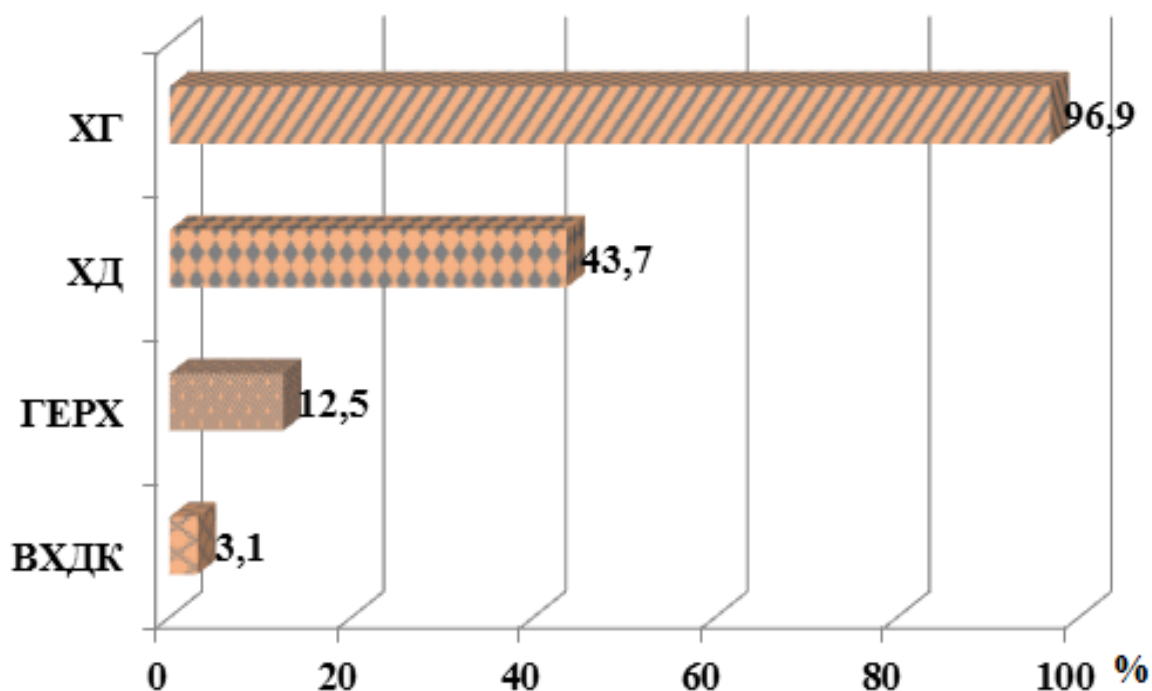


Рисунок 3.1. Структура розподілу нозологічних форм у дітей з патологією верхнього відділу травного тракту на фоні харчової гіперчутливості

Серед обстежених пацієнтів 2-ї групи з шкірними проявами ХГЧ atopічний дерматит був представлений дитячою та підлітковою формами захворювання. Відсутність малюкової форми пояснюється тим, що групи обстежених включали лише дітей шкільного віку. Спектр клініко-морфологічних змін шкіри включав

еритематозно-сквамозну форму, 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 пруритинозна форма АД з елементами ліхеніфікації. У переважній більшості хворих (67,9%) реєструвався середньо-тяжкий перебіг захворювання з частотою загострень до 3-4 разів на рік, 28,6% дітей мали легкий ступінь тяжкості з локалізованим ураженням шкіри та частотою загострень не більше 2-х разів на рік, й лише у 2-х пацієнтів (3,6%) спостерігалась тяжка форма АД. При оцінці поширеності патологічного процесу на шкірі встановлено, що у половини (51,8%) дітей було виявлено обмежену форму шкірних уражень, в незначно меншій мірі (41,1%) діагностували розповсюджений атопічний дерматит та в 7,1% були виявлені генералізовані форми захворювання. Пацієнти в ході дослідження були рандомізовані на групи в залежності від статі, віку та територіальної приналежності (місто/село). Комплексне клініко-лабораторне обстеження проводилося в умовах педіатричного відділення № 1 та № 2 (гастроентерологічного та алергологічного профілю) КП «ПОДКЛ ПОР» протягом 2017-2021 р.

Першочергово серед обстежених дітей було вивчено вікові та статеві особливості розвитку домінуючих захворювань. Аналіз гендерних особливостей (табл. 3.1) пацієнтів із захворюваннями верхнього відділу травного тракту показав, що розподіл хлопчиків та дівчаток був практично рівномірним, проте статистично незначиму тенденцію до більшої розповсюженості гастроінтестинальної ХГЧ мали дівчатка (57,8%). Натомість, серед пацієнтів з АД спостерігалась протилежна тенденція з переважанням хлопчиків (57,1%), що не суперечить загальновідомим твердженням щодо превалюючої поширеності атопії серед осіб чоловічої статі в дитячому віковому періоді з наступним вирівнювання у дорослому віці та послідуєчим збільшенням частоти алергічних захворювань серед жінок [159, 160].

Розподіл обстежених дітей за статтю

Розподіл обстежених за віком	Групи спостереження					
	1 група (n=64)		2 група (n=56)		3 група (n=22)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Дівчатка	37	57,8	24	42,9	10	45,5
Хлопчики	27	42,2	32	57,1	12	54,5
Загалом	64	100	56	100	22	100

Для вивчення особливостей розвитку гастродуоденальної патології та атопічного дерматиту на тлі харчової гіперчутливості в залежності від періоду дитячого віку, обстежені були розподілені на дві групи: діти молодшого шкільного віку – 6-12 років та старшого шкільного віку – 13-15 років.

Таблиця 3.2

Розподіл обстежених дітей за віком

Вік обстежених дітей	Групи спостереження					
	1 група (n=64)		2 група (n=56)		3 група (n=22)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
6-12 років (молодший шкільний період)	34	53,1	48	85,7 ^{###}	19	86,4 ^{**}
13-15 років (старший шкільний період)	30	46,9 ^{####}	8	14,3	3	13,6
Загалом	64	100	56	100	22	100

Примітка: ^{###} - достовірність показників в порівнянні між пацієнтами 1-ї та 2-ї груп, ($p < 0,001$);

^{**} - достовірність показників в порівнянні між пацієнтами 1-ї та 3-ї груп, ($p < 0,01$)

Як видно з табл. 3.2 віковий розподіл обстежених 1-ї групи був практично однаковим, проте незначно превалювали діти молодшого шкільного віку (53,1% проти 46,9%). Середній вік пацієнтів з патологією травного тракту, які мали гіперчутливість до харчових продуктів становив $11,5 \pm 0,36$ років. Варто зазначити, що частка дітей з АД в молодшому шкільному періоді була суттєво вищою як

серед респондентів 2-ї групи, так і статистично значимо в порівнянні з пацієнтами з гастродуоденальною патологією ($\chi^2=13,19$; $p<0,001$). Середній вік пацієнтів з шкірними проявами ХГЧ склав $9,27\pm 0,37$ років й прирівнювався до результатів групи контролю ($9,32\pm 0,59$).

Оцінка демографічних характеристик пацієнтів з патологією верхнього відділу травного тракту продемонструвала практично рівномірний розподіл обстежених за сільською та міською приналежністю (46,9% проти 53,1% відповідно). Характерною відмінною особливістю дітей зі шкірними проявами харчової гіперчутливості було переважання пацієнтів міського типу (64,3%), що співпадає з загальновідомими висновками інших вчених [160, 161, 162], роботи яких стверджують, що прояви atopії, й, зокрема, імунологічно-опосередкованої ХГЧ більш характерні для міської популяції. На нашу думку, це можна пояснити відмінними особливостями харчового раціону, в тому числі вживанням напівфабрикатів та продуктів з генетично-модифікованими інгредієнтами, насичення продуктів синтетичними елементами (антибіотиками, підсилювачами смаку, консервантами) забрудненістю повітря, надмірною інсоляцією, неконтрольованим застосуванням дитячої косметики, підвищеною емоційною збудливістю) [163, 164, 165, 166].

У типовому випадку клінічна картина захворювання пацієнта з харчовою гіперчутливістю мала наступний вигляд:

Клінічний приклад схеми обстеження хворого.

Дитина перебувала на стаціонарному лікуванні у педіатричному відділенні № 1 ПОДКЛ (гастроентерологічні ліжка), № історії хвороби 1995. Дата госпіталізації дитини 29.05.2018 р. Дата виписки 12.06.2018 р. Прізвище та ім'я, вік дитини – Щ. Павло, 13 років (08.08.2004р.н.).

Хлопчик поступив зі скаргами на періодичний помірний біль в животі, що турбує незалежно від прийому їжі, іноді відчуття нудоти, кислий присмак у ротовій порожнині, першіння в горлі, печію, розріджені випорожнення, що іноді чергуються із закрепамі. Вищеперераховані скарги з'являються після вживання в раціон молока, яєць (насамперед білка курячого яйця), бобових (переважно

арахісу; рідше - сої) та горіхів (зазвичай фундуку, інколи – після вживання грецьких горіхів). Протягом останнього часу відмічається швидка втомлюваність, іноді, дитина скаржиться на головокружіння та порушення сну.

Згідно анамнезу захворювання хлопчик хворіє з раннього дитячого віку, відколи почали турбувати вищезазначені скарги. В анамнезі мали місце шкірні прояви харчової алергії після споживання злакових продуктів, що турбували протягом перших трьох років життя дитини. З віком прослідковується формування толерантності до зазначених харчових алергенів, а подальше їх споживання не провокувало появу клінічних симптомів з боку різних органів і систем. В ході спостереження, в амбулаторному порядку на першому році життя дитини виключено генетично детерміновану аутоімунну Т-клітинно-опосередковану ентеропатію з синдромом мальабсорбції, що характеризується стійкою непереносимістю глютену (тобто целиакію) та вроджений дефіцит b-D галактозід гідролази, відповідальної за метаболізм харчової лактози (тобто лактазну недостатність). Прояви ХГЧ продовжували турбувати в наступні вікові періоди при вживанні молока та яєць, проте ступінь їх вираженості помітно зменшився. При вживанні молока, незалежно від стану термічної обробки (сире/кип'яче) виникали виключно гастроінтестинальні скарги, які на першому році життя супроводжувалися вираженим плачем, відмовою від годування та недостатньою прибавкою маси тіла. В той час, зі слів дитини та матері, алергічні реакції, що виникали на фоні вживання яєць, характеризувалися проявами з боку ротоглотки (першінням в горлі), травного тракту (болем в животі, нудотою, відрижкою) та іноді симптомами зі сторони верхніх і нижніх дихальних шляхів (чхання та кашель). Маніфестація клінічних проявів на фоні вживання арахісу спостерігалася в дошкільному періоді, й, навіть, супроводжувалася розвитком анафілактичної реакції. Дебют ХА після вживання горіхів (насамперед фундуку) відмічений в молодшому шкільному віці, проте симптоми виникають періодично, переважно після вживання повноцінної порції даного інгредієнту.

Хлопчик постійно перебував під наглядом педіатра, дотримувався терапевтичних рекомендацій, спостерігалось короткочасне покращення

самопочуття, проте скарги повністю не зникали. У січні 2018 р. дитина була консультована гастроентерологом з відповідним наданням рекомендацій, основоположною серед яких, стала елімінація причинно-значущих харчових алергенів з раціону, призначення комплексної фармакотерапії з включенням ферментних, антисекреторних та репаративних препаратів для корекції порушень з боку ШКТ. На фоні їх прийому та запровадження елімінаційних заходів стан дитини покращувався.

З анамнезу життя відомо, що хлопчик народився від першої вагітності, у терміні гестації 40 тижнів, яка перебігала з загрозою переривання у першому триместрі та ознаками внутрішньоутробної гіпоксії плоду. Пологи фізіологічні, на фоні слабкості пологової діяльності у матері. Маса при народженні 3450 г, зріст 51 см. З народження дитина знаходилася на штучному вигодовуванні, з 5 місяців введено прикорм у вигляді овочевого та фруктового пюре, з 6 місяців в раціон дитини введено манну кашу, потім гречану, рисову та пшеничну, що спровокувало розвиток перших проявів atopічного дерматиту. Введення в раціон коров'ячого молока в 6,5 місяців супроводжувалося розвитком симптомів гастроінтестинальної алергії (коліки, здуття живота, багаторазові розріджені випорожнення з домішками слизу, а іноді, й прожилків крові, і, як наслідок, відмову від прийому їжі, недоїдання та недостатню надбавку маси тіла). В ході обстеження неодноразово виявляли прояви дисбактеріозу кишечника. Вакцинація в анамнезі проводилася згідно календаря профілактичних щеплень. Дитячими інфекційними захворюваннями (вітряною віспою, кором, краснухою, скарлатиною) не хворів. Із перенесених захворювань в анамнезі мали місце нечасті гострі респіраторні вірусні інфекції. Алергологічний анамнез обтяжений по харчовій алергії та atopічному дерматиту по лінії матері. Поглиблене вивчення обтяженої спадковості дозволило виявити наявність АД у матері хлопчика та рідної тітки, причому остання, окрім того, мала прояви ХГЧ при споживанні яєць та риби.

Загальний стан дитини задовільний. Нормостенічної статури. Зріст 165 см, маса тіла 51 кг. ІМТ= 18,1 (згідно центильних таблиць ІМТ за віком та статтю

відповідає нормальним значенням). Шкірні покриви блідо-рожевого кольору, сухі. Видимі слизові оболонки блідо-рожеві, на піднебінні справа візуалізується афта. Мигдалики не збільшені, лімфатичні вузли не пальпуються. Кістково-м'язова система без особливостей. Дихання через ніс вільне, частота дихальних рухів 18 за 1 хвилину. Аускультативно дихання везикулярне, перкуторно ясний легеневий звук. Частота серцевих скорочень 82 удари за 1 хвилину. АТ 110/70 мм.рт.ст. Межі серця не розширені. Ритм серця правильний, тони звучні. Язик вологий, обкладений білим нальотом. Живіт правильної форми, симетричний, приймає участь в акті дихання. Поверхнева пальпація безболісна, патологічні утворення відсутні; при глибокій пальпації живіт м'який, не напружений, відмічається помірна болючість в епігастральній ділянці та гастродуоденальній зоні. Жовчний міхур не пальпується, позитивний міхуровий симптом Керра. Печінка при пальпації безболісна, не збільшена, край заокруглений. Селезінка не пальпується. Симптоми подразнення очеревини негативні. Аускультативно – перистальтика задовільна, ритмічна. Нирки не пальпуються. Симптом постукування негативний з обох сторін. Зовнішні статеві органи без особливостей. Фізіологічні відправлення характеризуються чергуванням закрепів та проносів з домішками слизу. Сечовипускання не порушене.

Загальний аналіз крові: еритроцити – $4,13 \cdot 10^{12}/\text{л}$, гемоглобін – 135 г/л, швидкість осідання еритроцитів – 12 мм/год, лейкоцити – $5,3 \cdot 10^9/\text{л}$, паличкоядерні – 2%, сегментоядерні – 66%, еозинофіли – 1%, базофіли – 0%, лімфоцити – 29%, моноцити – 2%, тромбоцити – $210 \cdot 10^9/\text{л}$.

Загальний аналіз сечі: без патологічних змін.

Біохімічний аналіз крові: загальний білок – 76,5 г/л, сечовина 4,1 ммоль/л, сечова кислота - 243 ммоль/л, креатинін 68 мкмоль/л, білірубін: загальний 11 мкмоль/л, прямий 3 мкмоль/л, непрямий 8 мкмоль/л, аланінамінотрансфераза 11 Од/л, аспартатамінотрансфераза 23 Од/л, гаммаглутамілтранспептидаза 14 Од/л, альфа-амілаза 49 Од/л, тимолова проба 1,6 Од/л, лужна фосфатаза - 224 Од/л, креатинфосфокіназа - 120 Од/л.

Кал на яйця гельмінтів: яйця гельмінтів не виявлені.

Аналіз на ентеробіоз: негативний.

Копрограма: кал неоформлений, світло-коричневого кольору, рН-реакція нейтральна, виявлено слиз у помірній кількості, зустрічаються поодинокі м'язові волокна, крохмаль та нейтральний жир відсутні, відмічається небагато рослинної клітковини, жирних кислот та у невеликій кількості мила й епітелій, лейкоцити та еритроцити не виявлені.

Аналіз сечі на діастазу: 108 Од/л.

ІФА (аналіз крові на гельмінти): антитіла до антигенів лямблій, аскарид, токсокар, опісторхів, трихінел, ехінококів, анізокід, стронгілоїд не виявлено.

ІФА (аналіз крові на імуноглобуліни): загальний Ig E – 260 Мод/мл, Ig A – 3,8 г/л, Ig M – 0,93 г/л, Ig G – 13,46 г/л.

ІФА (аналіз крові на цитокіни): IL-4 – 0,5 пг/мл; IL-10 – 2,0 пг/мл; TARC/CCL-17 – 237,7 пг/мл.

ІФА (аналіз крові на специфічні імуноглобуліни E): виявлено sIgE до молока – 1,29 IU/ml (клас 2 – помірно підвищений рівень (0,70-3,49)); sIgE до α -лактоальбуміну – 1,32 IU/ml (клас 2 – помірно підвищений рівень (0,70-3,49)); sIgE до казеїну – 0,95 IU/ml (клас 2 – помірно підвищений рівень (0,70-3,49)); sIgE до яйця (білок) – 2,24 IU/ml (клас 2 – помірно підвищений рівень (0,70-3,49)); sIgE до пшениці – 1,67 IU/ml (клас 2 – помірно підвищений рівень (0,70-3,49)); sIgE до лісового горіха (фундука) – 1,06 IU/ml (клас 2 – помірно підвищений рівень (0,70-3,49)); sIg E до арахісу – 10,0 U/ml (клас 3 – значно підвищений рівень (3,5-17,49)); sIg E до яйця (жовток), сої, картоплі та моркви не виявлені.



Рисунок 3.2. Результати постановки шкірних прик-тестів з харчовими алергенами у пацієнта Щ.

Шкірне алерготестування (рис. 3.2): розчин гістаміну +++ , вівсяна крупа -, жовток курячого яйця ++, буряк столовий -, томат -, соя +++, білок курячого яйця +++, рисова крупа -, какао -, крупа пшенична +, гречана мука -, пшенична мука +, картопля -, борошно житнє +, молоко +++, хек -, свинина -, курка -, морква -, капуста -, яблуко -, мандарин -, яловичина -, короп -, казеїн коров'ячого молока + +, банан -, малина -, огірок -, кавун -, квасоля -, апельсин -, лимон -, гарбуз -, мінтай -, крупа гречана -, крупа пшоняна +, крупа ячмінна +, мука кукурудзяна -, арахіс +++++, грецький горіх ++, фундук +++, мед-.

Фіброезофагогастродуоденоскопія: Стравохід вільний, слизова звичайна, розетка кардії закрыта. Шлунок звичайної форми, слизова гіперемована, помірно набрякла, складчатість звичайна. У порожнині шлунка невелика кількість слизу. Слизова оболонка ДПК помірно гіперемована, постбульбарний відділ без особливостей. Інтрагастральна рН-метрія 1,5-1,8 од.

Гістологічна характеристика біоптату слизової оболонки шлунка (СОШ) (рис. 3.3). Оцінка еозинофільної інфільтрації з визначенням кількості еозинофілів та лімфоцитів у 5 ВПЗВЗ в зрізі гістологічного препарату СОШ: еозинофіли шлунку – n = 54, еозинофіли ДПК – n=59; лімфоцити шлунку – n=39, лімфоцити ДПК – n=39.

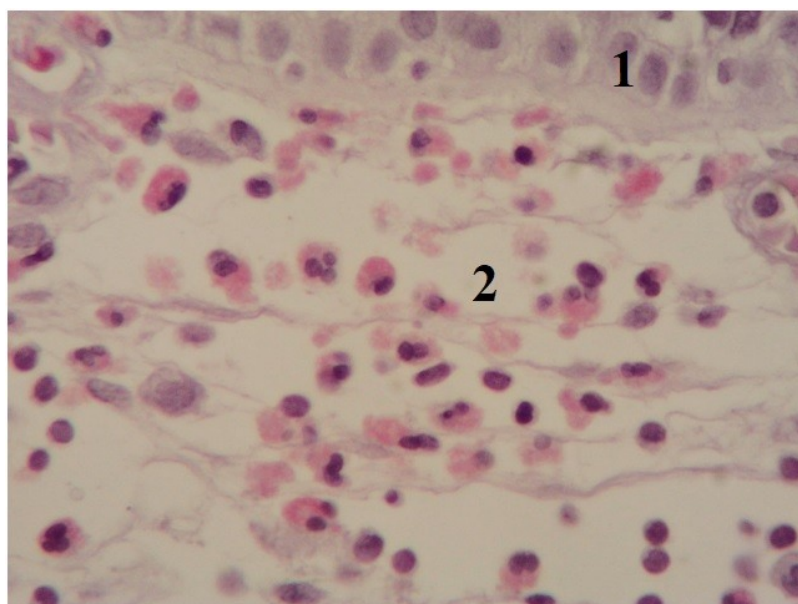


Рисунок 3.3. Мікроскопічне дослідження біоптату шлунка пацієнта Щ. з клінічними проявами гастроінтестинальної харчової гіперчутливості та підвищеним рівнем загального IgE. Забарвлення гематоксилином і еозином. Об.10^x, ок. 40^x.

1 – однорядний циліндричний епітелій; 2 – виражений набряк строми з дифузною запальною інфільтрацією з переважанням еозинофілів.

Уреазний дихальний тест (хелік-тест): базальний рівень – 2 мм, навантажувальний рівень – 9 мм, показник зросту – 7 мм (норма до 3 мм).

Ультразвукове дослідження органів черевної порожнини: печінка розташована звичайно, форма не змінена, контур чіткий, нижній край заокруглений. Розміри: лівої частки: передньо-задній – 12,0 см; права частка: передньо-задній розмір – 3,4 см. Ехоструктура паренхіми не змінена, структура однорідна. Судинна архітектоніка: незначна периваскулярна інфільтрація. Діаметр портальної вени 0,7 см. Жовчний міхур розташований звичайно, овальної форми, контури рівні, стінка не змінена. Підшлункова залоза: розміри 1,7x0,8x1,7, форма не змінена, контури чіткі, ехогенність середня, структура однорідна. Селезінка та нирки відповідають віковій нормі. Заключення: УЗ-дані незначних реактивних змін печінки.

На основі скарг, анамнезу захворювання та життя, об'єктивного обстеження, даних лабораторних та інструментальних методів дослідження

встановлено клінічний діагноз: Хронічний гастрит, хелікобактерасоційований, зі збереженою кислотопродукуючою функцією шлунку, період загострення. Хронічний дуоденіт, період загострення. Функціональний розлад жовчного міхура. Харчова алергія.

Призначена терапія: гіпоалергенна елімінаційна дієта з виключенням причинно-значущих харчових алергенів; пробіотичні препарати та репаранти протягом 10 днів, ферментні, антисекреторні та гепатопротекторні препарати курсом 3 тижні, препарати омега-поліненасичених жирних кислот (риб'ячого жиру) протягом 1-го місяця.

3.2. Вивчення основних прогностичних факторів ризику харчової алергії у дітей з патологією верхнього відділу травного тракту

На сьогоднішній день, незважаючи на велику кількість робіт присвячених вивченню харчової алергії, через системність ураження на фоні полісенсibiliзації та певні діагностичні й терапевтичні труднощі залишається ряд невирішених завдань, що породжують інтерес до подальшого вивчення цієї патології [167]. Потребують уточнення та деталізації етіологічно-значимі фактори ризику розвитку ХА та складні імунологічно-патогенетичні механізми її формування.

Відомо, що виникнення будь-якого захворювання беззаперечно пов'язане з сумарним підвищенням дії ендогенних (генетичних) та екзогенних чинників тому, одним із етапів нашого дослідження було вивчення преморбідних факторів, які мали прямий або опосередкований етіопатогенетичний зв'язок з розвитком харчової гіперчутливості. В ході дослідження проведений аналіз чисельного складу сім'ї та робочих умов батьків в антенатальному періоді розвитку дитини, що могли мати несприятливий вплив на формування соматичної патології (табл.3.3).

Оцінка преморбідного фону у батьків обстежених дітей

Преморбідні фактори зі сторони батьків	Групи спостереження		
	1 група (n=64)	2 група (n=56)	3 група (n=22)
	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)
Обтяжливі фактори з боку матері:			
Частка матерів, яким на момент вагітності було більше 30 років	24 (37,5)	15 (26,8)	3 (13,6)
Частка матерів, що працювали під час вагітності	41 (64,1)	43 (76,9)	12 (54,5)
-переважно фізична праця	27 (42,2) ^{##}	11 (19,6)	7 (31,8)
-переважно інтелектуальна праця	14 (21,9)	32 (57,1) ^{###ΔΔ}	5 (22,7)
Професійні шкідливості	11 (17,2)	14 (25,0)	4 (18,2)
Фізичне перенавантаження	31 (48,4)	17 (30,4)	5 (22,7)
Психічне перенавантаження	22 (34,4)	38 (67,9) ^{###ΔΔΔ}	5 (22,7)
Дія хімічних факторів	6 (9,3)	9 (16,1)	1 (4,5)
Онкопатологія в анамнезі по материнській лінії	5 (7,8)	3 (5,4)	1 (4,5)
Обтяжливі фактори зі сторони батька:			
Частка батьків, що проживають з сім'єю	47 (73,4)	45 (80,4)	20 (90,9)
Частка батьків, що працювали під час вагітності дружини	33 (51,6)	38 (67,9)	18 (81,8) [*]
-переважно фізична праця	23 (35,9)	23 (41,1)	8 (36,4)
-переважно інтелектуальна праця	10 (15,6)	15 (26,8)	10 (45,5) ^{**}
Професійні шкідливості	6 (9,3)	12 (21,4)	4 (18,2)
Фізичне перенавантаження	28 (43,8)	20 (35,7)	6 (27,3)
Психічне перенавантаження	15 (23,4)	22 (39,3)	7 (31,8)
Дія хімічних факторів	5 (7,8)	10 (17,9)	1 (4,5)
Онкопатологія в анамнезі по батьковій лінії	14 (21,9)	6 (10,7)	2 (9,1)

Примітка: ^{##} - достовірність показників в порівнянні між пацієнтами 1-ї та 2-ї груп, (p<0,01); - ^{###} - (p<0,001)

* - достовірність показників в порівнянні між пацієнтами 1-ї та 3-ї груп, (p<0,05); ** - (p<0,01);

^{△△} - достовірність показників в порівнянні між пацієнтами 2-ї та 3-ї груп, (p<0,01); ^{△△△} - (p<0,001)

Під час оцінки даних критеріїв нами встановлено, що кожна четверта дитина (26,6%) першої групи та кожен п'ятий пацієнт з АД (19,6%) були з неповних родин. Це може бути свідченням неналежного матеріального забезпечення і, як варіант, одним із чинників розвитку харчової сенситизації, оскільки дана патологія відноситься до дієт-залежних захворювань [168] однак, даний факт не досяг статистичної значимості (p>0,05). Доведено, що робота матерів дітей з гастродуоденальною патологією статистично значимо була пов'язана з фізичною працею ($\chi^2=6,01$; ВШ=2,99; ДІ=1,29-6,54; p=0,014), тоді як матері пацієнтів з atopічним дерматитом достовірно частіше в порівнянні з показником 1-ї групи ($\chi^2=14,26$; p<0,001) та контрольної вибірки ($\chi^2=6,19$; p<0,01) виконували інтелектуальну роботу, що, в свою чергу супроводжувалося психічним виснаженням вагітних (p<0,001, в порівнянні з 1-ю та 3-ю групами). Групу контролю характеризувала найбільша частка батьків (81,8%, p=0,025), які працювали під час вагітності дружини, що, на нашу думку, надавало можливості для забезпечення оптимального харчового та побутового режиму вагітних жінок в антенатальному періоді дитини.

Проведений порівняльний аналіз ускладненого акушерсько-гінекологічного анамнезу у матерів дітей з гастроінтестинальними проявами харчової гіперчутливості дозволив виявити статистично значиме збільшення частоти загрози переривання вагітності майже у половини (46,9%) анкетованих, що перевищувало дані пацієнтів із шкірними проявами харчової алергії 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 серед обох досліджуваних груп на ранніх термінах вагітності достовірно частіше (1>3 група $\chi^2=6,75$, p=0,009; 2>3 група $\chi^2=4,76$; p=0,029) виявляли гестози, у порівнянні з матерями здорових дітей.

Таблиця 3.4

Порівняльна оцінка несприятливих анте-, інтра- та перинатальних факторів

Досліджувані предиктори	Групи спостереження		
	1 група	2 група	3 група
	(n=64) абс. (%)	(n=56) абс. (%)	(n=22) абс. (%)
Перебіг вагітності:			
-загроза переривання	30 (46,9) ^{###}	12 (21,4)	2 (9,1)
-передчасне вилиття навколоплідних вод	8 (12,5)	15 (26,8)	1 (4,5)
-анемія	11(17,2)	8 (14,3)	3 (13,6)
-гестози	34 (53,1) ^{**}	27 (48,2) ^Δ	4 (18,2)
- наявність ХФПН	9 (14,1)	16 (28,6)	2 (9,1)
-наявність ХВГП	25 (39,1) ^{###}	10 (17,9)	1 (4,5)
-передчасно народжені діти	25 (39,1) ^{#*}	10 (17,9)	2 (9,1)
-ГРВІ під час вагітності	17 (26,6)	13 (23,2)	4 (18,2)
-медикаментозна терапія під час вагітності	26 (40,6)	15 (26,8)	4 (18,2)
-гіпоалергенний побут під час вагітності	19 (29,7)	11 (19,6)	17 (77,3) ^{***ΔΔΔ}
-гіпоалергенне харчування під час вагітності	21 (32,8)	16 (28,6)	19 (86,4) ^{***ΔΔΔ}
-куріння під час вагітності	16 (25,0)	19 (33,9)	5 (22,7)
-стреси	26 (40,6)	29 (51,8) ^Δ	4 (18,2)
Перебіг пологів:			
-передчасні пологи	25 (39,1) ^{#*}	10 (17,9)	2 (9,1)
-слабкість пологової діяльності	18 (28,1) ^{#*}	6 (10,7)	1 (4,5)
-стрімкі пологи	12 (18,8)	22 (39,3) ^{#Δ}	2 (9,1)
-кесарів розтин	21 (32,8) [*]	9 (16,1)	1 (4,5)

-передчасне відшарування плаценти	10 (15,6)	9 (16,1)	3 (13,6)
-ГІУ ЦНС	20 (31,3) ^{**}	8 (14,3)	1 (4,5)
-асфіксія	5 (7,8)	4 (7,1)	0 (0,0)
-лікування в неонатальному п-ді	13 (20,3)	5 (8,9)	1 (4,5)

Примітка: # - достовірність показників в порівнянні між пацієнтами 1-ї та 2-ї груп, (p<0,05); ## - (p<0,01);

* - достовірність показників в порівнянні між пацієнтами 1-ї та 3-ї груп, (p<0,05); ** - (p<0,01); *** - (p<0,001)

Δ - достовірність показників в порівнянні між пацієнтами 2-ї та 3-ї груп, (p<0,05); ΔΔΔ - (p<0,001)

Дані з таблиці 3.4 свідчать про те, що дотримання гіпоалергенного побуту та харчування матерями дітей контрольної групи найбільш статистично значимо (p<0,001) відрізняло їх від вагітних жінок, діти яких мають прояви гастроінтестинальної та шкірної гіперчутливості до харчових продуктів у шкільному віці. Проте, аналіз літературних даних [119, 169, 170, 171] демонструє суперечливе відношення різних науковців до даного аспекту й породжує необхідність подальшого вивчення, не виключаючи його участі як одного з преформуєчих факторів в розвитку харчової алергії у дітей.

Патологічний перебіг інтранатального періоду більшою мірою характеризував матерів дітей першої групи, що підтверджено статистично значимим превалюванням частоти передчасних пологів (39,1%) та слабкості пологової діяльності (28,1%) на відміну від групи пацієнтів з atopічним дерматитом та групи контролю (p<0,05). Окрім того, кожна третя (32,8%) дитина з проявами гастроінтестинальної ХГЧ була народжена шляхом оперативного розродження за допомогою кесаревого розтину та у 20 (31,3%) обстежених даної групи мала ознаки гіпоксично-ішемічного ураження центральної нервової

системи (ГІУ ЦНС), що було достовірно вище у порівнянні з результатами респондентів 2-ї групи ($\chi^2=3,90$; ВШ=2,73; ДІ=1,07-6,45; $p=0,048$) та даними здорових дітей ($\chi^2=4,96$; ВШ=9,55; ДІ=1,16-37,47; $p=0,026$). Варто зазначити, що пренатальне ураження нервової системи переважно гіпоксичного характеру може трансформуватися в різноманітні симптомокомплекси резидуально-органічного генезу. Зокрема, п'ять дітей (7,8%) з гастроінтестинальними проявами ХГЧ мали супутню неврологічну патологію, троє (4,7%) – мали затримку психомоторного розвитку в ранньому дитячому періоді. Під час порівняльної оцінки несприятливих чинників перебігу вагітності та пологів ми не отримали достовірних відмінностей між такими факторами, як передчасне вилиття навколоплідних вод, анемія вагітних, хронічна фетоплацентарна недостатність, гострі респіраторні вірусні інфекції, куріння під час вагітності, передчасне відшарування плаценти та асфіксія ($p>0,05$).

Особливу увагу серед широкого спектру АЗ у вивченні причинно-наслідкових зв'язків та клініко-патогенетичних особливостей перебігу приділяють саме харчовій алергії, як стартовому преформуючому фактору у розвитку таких патологій як атопічний дерматит, кропив'янка, алергічні респіраторні та шлунково-кишкові захворювання [172] і, навіть, анафілаксія [173]. Недостатність факторів місцевого специфічного та неспецифічного захисту, наявність «критичних» періодів становлення імунної системи з однієї сторони [174], та морфофункціональна незрілість органів травного тракту в дитячому віці й підвищена проникність слизового бар'єру, зокрема за рахунок недостатньої секреції IgA з іншої [106], сприяють розвитку сенсibiliзації у схильних до атопії дітей вже з раннього віку [175]. Враховуючи літературні дані про вплив характеру вигодовування на морфо-функціональний розвиток ШКТ та подальше формування патології органів травлення, включаючи гастроінтестинальну алергію, одним з етапів нашого дослідження став порівняльний аналіз характеру харчування в обстежених дітей у різні вікові періоди, показники якого наведені в таблиці 3.5.

Представлені результати демонструють, що майже кожен другий (46,9%) та кожен четвертий (25,0%) пацієнт з патологією ВВШКТ перебували на штучному та, відповідно, змішаному вигодовуванні, на противагу обстежених контрольної групи, де діти достовірно частіше знаходилися на грудному вигодовуванні, причому його тривалість продовжувалася до 12 міс. ($p < 0,001$). Окрім того, більше половини (60,9%) дітей 1-ї групи отримували неадаптовані молочні суміші, що з високою вірогідністю перевищувало дані в 2-й та 3-й досліджуваних групах ($p < 0,001$). Відомо, що одним з пускових етапів розвитку ХГЧ вважається початок введення прикорму, що супроводжується підвищенням надходженням чужорідних білків, які, в свою чергу, запускають каскад імунологічно-опосередкованих алергічних реакцій в «органах-мішенях» [176]. Підтвердженням даного факту стало статистично значиме порушення правил введення прикорму серед 76,6% пацієнтів з гастроінтестинальною гіперчутливістю до харчових продуктів ($p < 0,01$). Окрім того, у 56,3% дітей 1-ї групи були порушені строки введення прикорму, зокрема його ранній початок виявлявся серед 48,4% респондентів, що статистично значимо перевищувало терміни введення у пацієнтів з шкірними проявами ХГЧ ($\chi^2=9,66$; ВШ=3,84; ДІ=1,66-8,36; $p=0,002$) та у здорових дітей ($\chi^2=11,69$; ВШ=19,73; ДІ=2,40-75,66; $p=0,001$).

Таблиця 3.5

Катамнестична оцінка характеру вигодовування на першому році життя та харчового раціону у дітей старших вікових груп

Досліджувані фактори	Групи спостереження		
	1 група (n=64)	2 група (n=56)	3 група (n=22)
	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)
Вигодовування з народження:			
-природне	18 (28,1)	12 (21,4)	16 (72,7) ^{***$\Delta\Delta$}
-раннє змішане	16 (25,0)	20 (35,7)	3 (13,6)
-раннє штучне	30 (46,9) [*]	24 (42,9) ^{Δ}	3 (13,6)
Пізнє прикладання до грудей	21 (32,8) [*]	9 (16,1)	1 (4,5)
Використання неадаптованих молочних сумішей	39 (60,9) ^{####}	15 (26,8)	4 (18,2)

Грудне вигодовування:			
-до 6 міс.	18 (28,1) [#]	5 (8,9)	2 (9,1)
-до 12 міс.	11 (17,2)	21 (37,5) [#]	14 (63,6) ^{***}
Введення в раціон коров'ячого молока:			
-до 6 міс.	23 (35,9) [*]	11 (19,6)	2 (9,1)
-до 9 міс.	26 (40,6)	31 (55,4) ^Δ	5 (22,7)
Несвоєчасне введення прикорму	36 (56,3) ^{***}	32 (50) ^{ΔΔΔ}	3 (13,6)
Недотримання правил введення прикорму	49 (76,6) ^{**}	37 (66,1)	9 (40,9)
Введення прикорму починали:			
-від 0 до 6 міс.	31(48,4) ^{###***}	11 (19,6)	1 (4,5)
-в 6 міс.	28 (43,75)	22 (39,3)	19 (86,4) ^{***ΔΔΔ}
-після 6 міс.	5(7,8)	21 (37,5) ^{###Δ}	2 (9,1)
Перший продукт прикорму:			
-фруктового пюре	16 (25,0)	23 (41,1)	4 (18,2)
-молочних каш	34 (53,1) ^{##*}	14 (25,0)	5 (22,7)
Порушення характеру харчування у дітей старшого віку	45 (70,3) ^{#####}	17 (30,4)	4 (18,2)
Порушення режиму харчування у дітей старшого віку	23 (35,9)	22 (39,3)	6 (27,3)
Нераціональний питний режим	12 (18,75)	24 (42,9) ^{###ΔΔ}	2 (9,1)
Переїдання	9 (14,1)	7 (12,5)	3 (13,6)

Примітка: [#] - достовірність показників в порівнянні між пацієнтами 1-ї та 2-ї груп, (p<0,05); ^{##} - (p<0,01); ^{###} - (p<0,001)

^{*} - достовірність показників в порівнянні між пацієнтами 1-ї та 3-ї груп, (p<0,05); ^{**} - (p<0,01); ^{***} - (p<0,001)

^Δ - достовірність показників в порівнянні між пацієнтами 2-ї та 3-ї груп, (p<0,05); ^{ΔΔ} - (p<0,01); ^{ΔΔΔ} - (p<0,001)

У половини пацієнтів (53,1%) з гастродуоденальною патологією першим продуктом прикорму були молочні каші, що в 2 рази перевищувало показники дітей з atopічним дерматитом ($\chi^2=8,71$; p=0,001) та дані контрольної групи

($\chi^2=4,94$; $p=0,05$). Причому, факт раннього (до 6 міс.) введення в раціон коров'ячого молока відмічено більше, ніж у третини дітей (35,9%) з гастроінтестинальними симптомами ХГЧ проти 19,6% другої та 9,1% контрольної групи дітей ($p<0,05$). Відомо, що білки БКМ мають здатність викликати алергічні прояви та гастроінтестинальні розлади починаючи з періоду новонародженості, навіть на виключно природному вигодовуванні. Велика частка матерів, які годують грудьми, містить в своєму молоці білки алергенних харчових продуктів. Так, наприклад, в 1 мл молока матерів-годувальниць у незначній кількості від нанограмів (10^{-9} г) до мікрограмів (10^{-6} г) можна знайти БКМ (приблизно у 50-95%), протеїн курячого яйця (у 60-75%), білок пшениці (у 70%) або протеїн арахісу (у 50%). Проте, навіть такі мінімальні дози білків можуть зумовлювати розвиток сенсibiliзації у малюків [10, 86, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184]. Тому, в даній категорії обстежених, не можна виключити вірогідність впливу даного фактору на формування харчової гіперчутливості та гастродуоденальної патології зокрема.

Дослідження характеру харчування серед дітей старшого віку констатує факт його порушення в 70,3% пацієнтів з гастродуоденальною патологією ($p<0,001$ в порівнянні з досліджуваними 2-ї та 3-ї груп), тоді, як дітей з atopічним дерматитом, характеризувала достовірно вища частка (42,9%) з порушенням питного режиму, на противагу 18,8% пацієнтів 1-ї групи ($\chi^2=7,16$; $p=0,007$) та здорових учасників дослідження ($\chi^2=6,66$; $p=0,010$).

Порівняльна характеристика обтяженої по алергологічній патології спадковості має вагомe значення для виявлення груп ризику та послідууючої первинної профілактики алергічних захворювань, включаючи харчову алергію. Тому, отримані дані представляють цінність для прогнозування ризику розвитку як гастроінтестинальних, так і шкірних проявів ХГЧ. Як видно з табл. 3.6, обтяжена по atopії спадковість у дітей з гастродуоденальною патологією виявлена майже у половини (48,4%) пацієнтів, що в 1,8 разів перевищувало дані контрольної групи, тоді, як у групі порівняння, частка респондентів з обтяженою по алергологічним захворюванням спадковістю була дещо вищою і складала

64,3%, що статистично значимо перевищувало показники здорових дітей ($p < 0,01$). Обтяжену спадковість по ХА виявили у третини (35,9%) дітей основної групи, що з високою вірогідністю відрізняло аналогічні показники дітей з АД ($\chi^2=5,05$; $VШ=2,93$; $ДІ=1,20-6,70$; $p=0,025$) та контрольної групи ($\chi^2=6,53$; $VШ=11,78$; $ДІ=1,44-45,82$; $p=0,011$). Характерною особливістю пацієнтів 2-ї групи була наявність статистично вищої обтяженості по АД ($p_{2-1;2-3} < 0,001$) та АР ($p_{2-1}=0,01$), з високою частотою супутньої сенсибілізації до аероалергенів в даної вибірки спостережених. Серед загальної обтяженості по алергічним захворюванням, обтяженість по медикаментозній алергії (МА) в групах спостереження була найменшою.

Таблиця 3.6

Порівняльна оцінка обтяженої по atopії спадковості серед обстежених дітей

Дані алергологічного анамнезу	Групи спостереження		
	1 група (n=64)	2 група (n=56)	3 група (n=22)
	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)
Частка дітей з обтяженою спадковістю по АЗ	31 (48,4)	36 (64,3) ^{ΔΔ}	6 (27,3)
Спадковість обтяжена по ХА	23 (35,9) ^{***}	9 (16,1)	1 (4,5)
Спадковість обтяжена по АД	13 (20,3)	35 (62,5) ^{###ΔΔΔ}	2 (9,1)
Спадковість обтяжена по АР	6 (9,3)	18 (32,1) ^{##}	2 (9,1)
Спадковість обтяжена по БА	5 (7,8)	12 (21,4)	1 (4,5)
Спадковість обтяжена по МА	3 (4,7) ^{***}	7 (12,5) ^{ΔΔΔ}	0 (0,0)

Примітка: # - достовірність показників в порівнянні між пацієнтами 1-ї та 2-ї груп, ($p < 0,05$); ## - ($p < 0,01$); ### - ($p < 0,001$)

** - достовірність показників в порівнянні між пацієнтами 1-ї та 3-ї груп, ($p < 0,01$); *** - ($p < 0,001$)

ΔΔ - достовірність показників в порівнянні між пацієнтами 2-ї та 3-ї груп ($p < 0,01$); ΔΔΔ - ($p < 0,001$)

Відомо, що наявність atopії в одного з родичів першої лінії (батька або матері) збільшує ризик формування алергологічної патології у дітей на 50%, тоді

як за двома родоводами, зі сторони обох батьків – аж на 70% [55]. Аналіз генеалогічного анамнезу показав, що серед обстежених дітей основної групи спадкову атопічну схильність по материнській лінії виявлено у 17 (26,6%) пацієнтів, що майже в 2 рази перевищувало показник здорових дітей, проте в 1,6 рази було нижчим, ніж у групі порівняння. Варто зазначити, що обтяжену спадковість одночасно за двома лініями було виявлено лише у групах з гастроінтестинальними та шкірними проявами ХГЧ на відміну від здорових дітей ($p < 0,001$). Окрім того, клінічні симптоми харчової алергії достовірно частіше мали батьки та найближчі родичі дітей 1-ї та 2-ї групи на противагу даним контрольної вибірки ($p < 0,001$).

Таблиця 3.7

Частота обтяженої спадковості до алегрологічним та гастроентерологічним захворюванням в обстежених дітей

Дані про обтяженість анамнезу	Групи спостереження		
	1 група (n=64)	2 група (n=56)	3 група (n=22)
	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)
Атопічні захворювання:			
-по материнській лінії	17 (26,6)	24 (42,9) ^Δ	3 (13,6)
-по батьківській лінії	9 (14,1)	11 (19,6)	2 (9,1)
-зі сторони обох батьків	7 (10,9) ^{***}	8 (14,3) ^{ΔΔΔ}	0 (0)
-у сибсів пробанда	12 (18,75)	9 (16,1)	1 (4,5)
Харчова алергія:			
- у матері	11(17,2)	6 (10,7)	1 (4,5)
- у батька	7 (10,9) ^{***}	3 (5,4) ^{ΔΔΔ}	0 (0)
- у найближчих родичів	10 (15,6) ^{***}	4 (7,1) ^{ΔΔΔ}	0 (0)
Хронічна патологія травного тракту:			
-по материнській лінії	8 (12,5)	4 (7,1)	1 (4,5)
-по батьківській лінії	19 (29,7) ^{#*}	6 (10,7)	1 (4,5)
-зі сторони обох батьків	7 (10,9) ^{***}	3 (5,4) ^{ΔΔΔ}	0 (0)
-у сибсів пробанда	10 (15,6)	5 (8,9)	2 (9,1)

Примітка: # - достовірність показників в порівнянні між пацієнтами 1-ї та 2-ї груп, ($p < 0,05$);

* - достовірність показників в порівнянні між пацієнтами 1-ї та 3-ї груп, ($p < 0,05$); *** - ($p < 0,001$)

^Δ - достовірність показників в порівнянні між пацієнтами 2-ї та 3-ї груп, (p<0,05); ^{ΔΔΔ} - (p<0,001)

У результаті аналізу даних генеалогічного обстеження (табл. 3.7) спадкову схильність до хронічної патології травного тракту виявлено у 29 (45,3%) дітей основної групи та у кожного п'ятого (21,4%) пацієнта групи порівняння й здорових (18,2%) учасників дослідження ($p_{1-2;1-3}<0,01$). Порівняльна оцінка даних вказує на статистично високу обтяженість по батьківській лінії серед дітей з гастродуоденальною патологією (29,7%) в порівнянні з іншими групами (p<0,05). Необхідно зазначити також й вагомість обтяженого анамнезу за двома родоводами по хронічній патології травного тракту, який простежувався в сім'ях дітей 1-ї та 2-ї групи спостереження на відміну від дітей контрольної групи, де взагалі не було виявлено гастроентерологічної патології одночасно за двома лініями (p<0,001).

Дослідження факторів генеалогічного анамнезу має вагомий вплив на формування здоров'я дитини, оскільки в ході спостереження та контролю за його станом можна спрогнозувати або своєчасно виявити захворювання, визначити групу ризику, а у разі наявності патології попередити ризик розвитку ускладнень. Для кількісної оцінки обтяженості генеалогічного анамнезу ми визначали генеалогічний індекс (ГІ) [185, 186, 187].

Таблиця 3.8

Характеристика генеалогічних зв'язків в обстежених дітей

Дані генеалогічного анамнезу	Групи спостереження		
	1 група (n=64)	2 група (n=56)	3 група (n=22)
	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)
Алергічні захворювання в 1-го родича	11 (17,2)	4 (7,1)	6 (27,3) ^Δ
Алергічні захворювання в 2-х родичів	8 (12,5)	12 (21,4)	0
Алергічні захворювання в 3-х родичів	5 (7,8)	13 (23,2) [#]	0
Алергічні захворювання в 4-х родичів і більше	7 (10,9)	8 (14,3)	0
Генеалогічний індекс <0,1	35 (54,7) [#]	18 (32,1)	18 (81,8) ^{ΔΔΔ}

Генеалогічний індекс 0,1-0,3	20 (31,3)	22 (39,3)	4 (18,2)
Генеалогічний індекс $\geq 0,4$	9 (14,1)	14 (25,0) ^Δ	0 (0)

Примітка: [#] - достовірність показників в порівнянні між пацієнтами 1-ї та 2-ї груп, ($p < 0,05$);

^{*} - достовірність показників в порівнянні між пацієнтами 1-ї та 3-ї груп, ($p < 0,05$);

^Δ - достовірність показників в порівнянні між пацієнтами 2-ї та 3-ї груп, ($p < 0,05$); ^{ΔΔΔ} - ($p < 0,001$)

Дані з таблиці 3.8 демонструють, що ГІ більше, ніж в половини (54,7%) дітей з патологією ВВШКТ знаходився в межах низьких значень, тоді, як серед обстежених групи порівняння даному діапазону відповідала лише третина (32,1%) пацієнтів 2-ї групи ($\chi^2=5,28$; ВШ=2,55; ДІ=1,20-5,24; $p_{1,2}=0,022$). Високий рівень ГІ виявлений у кожного четвертого (25%) пацієнта з АД проти 14,1% дітей 1-ї групи, проте даний факт не мав статистично підтвердженої достовірності ($p > 0,05$). Водночас мінімальне значення генеалогічного індексу вірогідно частіше спостерігалось у контрольній групі ($p < 0,001$), з наявністю в родоводі не більше 1-го родича з обтяженим по atopії анамнезом. У третини дітей з гатроінтестинальними (29,7%) та шкірними (28,5%) проявами ХГЧ спадковість була обтяжена за одним-двома родичами, тоді, як обтяженість за трьома та більше родичами була в 2 рази вищою серед пацієнтів з atopічним дерматитом.

3.3. Особливості перебігу клінічних проявів харчової гіперчутливості в обстежених дітей та їх зв'язок з причинно-значущими алергенами

Аналіз скарг та клінічних проявів дітей з гастроінтестинальними симптомами ХГЧ представлений в таблиці 3.9 характеризувався поліморфністю й у деяких випадках був пов'язаний з супутніми гепатобіліарними розладами. У клінічній симптоматиці пацієнтів 1-ї групи домінуючим проявом був абдомінальний біль, який у більшості дітей (67,2%) даної групи виникав після вживання в їжу

підозрюваних причинно-значущих харчових алергенів. На нашу думку, частку пацієнтів, у яких поява болю не залежала від прийому їжі або виникала натще можна віднести до категорії дітей, у яких маніфестація клінічних проявів починалася з ураження інших «органів-мішеней» та проявлялася у вигляді респіраторних та шкірних симптомів алергії.

Таблиця 3.9

Характеристика клінічних симптомів у пацієнтів з патологією верхнього відділу травного тракту на фоні гіперчутливості до харчових продуктів (n-64)

Клінічні прояви	абс. (%)	Клінічні прояви	абс. (%)
Характеристика больового синдрому:			7 (10,9)
-виникає до прийому їжі	13 (20,3)	Підвищення апетиту	
-виникає після прийому їжі	43 (67,2)	Утруднення ковтання/дисфагія	27 (42,2)
-виникає незалежно від прийому їжі	18 (28,1)	Першіння в горлі	15 (23,4)
-виникає після фізичних навантажень	9 (14,1)	Неприємний запах з рота	14 (21,9)
Нудота	41 (64,1)	Печія	27 (42,2)
Блювання	15 (23,4)	Гіперсаливація	9 (14,1)
Гіркий присмак в роті	24 (37,5)	Метеоризм	17 (26,6)
Кислий присмак в роті	21 (32,8)	Схильність до проносів	20 (31,3)
Відрижка	39 (60,9)	Схильність до закрепів	21 (32,8)
Зниження апетиту	36 (56,3)	Чергування закрепів і проносів	10 (15,6)

Найбільш частими симптомами 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 випорожнень серед 31,3% та затримки дефекації серед іншої третини (32,8%) обстежених.

Представлена в табл. 3.10 характеристика клінічних симптомів не викликає сумнівів щодо встановленого діагнозу atopічного дерматиту, адже окрім

хронічного рецидивуючого перебігу в усіх обстежених (100%) дітей з шкірними проявами харчової сенсibilізації, на тлі обтяженого по atopії анамнезу (64,3%), серед головних критеріїв найчастіше реєструвалися скарги на свербіж шкірних покривів, який турбував 91,1% пацієнтів 2-ї групи та тивову морфологію висипу у 87,5% респондентів даної когорти спостереження. Провідна роль серед додаткових критеріїв верифікації АД належить сухості шкіри, яка супроводжувала всіх дітей (100%) з шкірними симптомами ХГЧ. Білий дермографізм реєструвався більше, ніж в половини (57,1%) пацієнтів 2-ї групи, тоді як темні кола навколо очей (33,9%) та блідість чи еритема обличчя (30,4%) характеризували кожного третю дитину з atopічним дерматитом.

Таблиця 3.10

Характеристика шкірних симптомів у пацієнтів з atopічним дерматитом на тлі харчової гіперчутливості

Клінічні прояви	абс. (%)
Висип	49 (87,5)
Сухість шкіри	56 (100)
Свербіння	51 (91,1)
Іхтіоз, посилення шкірного малюнку долонь, фолікулярний кератоз	6 (10,7)
Хейліт	9 (16,1)
Тріщини за вухами	2 (3,6)
Екзема сосків	8 (14,3)
Білий дермографізм	32 (57,1)
Темні кола навколо очей	19 (33,9)
Блідість або еритема обличчя	17 (30,4)
Складка Дені-Моргана на нижніх повіках	11 (19,6)

Проаналізовані астено-вегетативні порушення наведені в таблиці 3.11 дозволили виділити провідні симптоми, що зустрічалися у дітей з гастроінтестинальними та шкірними проявами харчової гіперчутливості. Так, основними скаргами астено-вегетативного характеру у дітей основної групи були головний біль, що виявлявся у 25 (39,1%) обстежених, емоційна лабільність у 18 (28,1%) пацієнтів, загальна слабкість (25,0) та швидка втомлюваність (26,6%) у кожного четвертого пацієнта. Групу дітей із шкірними симптомами ХГЧ

відрізняла достовірно вища частка пацієнтів з порушенням сну ($p < 0,001$), що можна пояснити приналежністю даного симптому до типових суб'єктивних критеріїв оцінки ступеня тяжкості atopічного дерматиту, в розвитку якого, в даному випадку, одним із провідних факторів виступає харчовий алерген.

Таблиця 3.11

Порівняльна оцінка астено-вегетативних симптомів в обстежених пацієнтів

Характеристика астено-вегетативних клінічних проявів	Групи спостереження	
	1 група (n=64)	2 група (n=56)
	абс. (%)	абс. (%)
Загальна кількість дітей з астено-вегетативними проявами	42 (65,6)	53 (94,6)
Слабкість, в'ялість	16 (25,0)	19 (33,9)
Швидка втомлюваність	17 (26,6)	14 (25,0)
Роздратованість	12 (18,75)	19 (33,9)
Емоційна лабільність	18 (28,1)	13 (23,2)
Головний біль	25 (39,1)	13 (23,2)
Головокружіння	7 (10,9)	5 (8,9)
Порушення сну	9 (14,1)	32 (57,1) [#]
Схильність до невротичних реакцій	7 (10,9)	2 (3,6)
Наявність фобічних розладів	10 (15,6)	7 (12,5)

Примітка: [#] - достовірність показників в порівнянні між пацієнтами 1-ї та 2-ї груп, ($p < 0,001$);

Відсоток дітей з обтяженою супутньою патологією (табл. 3.12) серед досліджуваних обох груп був практично однаковим й складав 70,3% в 1-й та 66,1% у 2-й групі спостереження. Пацієнтів з патологією ВВШКТ на протизагу респондентам 2-ї вибірки відрізняла достовірно вища частка дітей із супутніми захворюваннями серцево-судинної (34,4%; $p < 0,001$) та сечовидільної систем (18,8%; $p < 0,01$).

Таблиця 3.12

Структура супутньої патології в обстежених дітей

Терапевтичний анамнез	Групи спостереження	
	1 група (n=64)	2 група (n=56)
	абс. (%)	абс. (%)

Частка дітей, що мали супутню патологію	45 (70,3)	37 (66,1)
Захворювання шкіри та слизових	13 (20,3)	10 (17,9)
Захворювання скелетно-м'язової системи	7 (10,9)	6 (10,7)
Захворювання кровотворної системи	4 (6,3)	1 (1,8)
Захворювання серцево-судинної системи	22 (34,4) ^{###}	3 (5,4)
Захворювання ендокринної системи	11 (17,2)	0
Захворювання шлунково-кишкового тракту	64 (100)	12 (21,4)
Захворювання сечовидільної системи	12 (18,8) ^{##}	1 (1,8)
Захворювання нервової системи	5 (7,8)	1 (1,8)
Захворювання органів зору, слуху	7 (10,9)	2 (3,6)
Захворювання органів дихання	18 (28,1)	25 (44,6)

Примітка: ^{##} - достовірність показників в порівнянні між пацієнтами 1-ї та 2-ї груп, ($p < 0,01$); ^{###} - ($p < 0,001$);

Натомість в структурі коморбідного фону пацієнтів 2-ї групи тенденцію до достовірності мала наявність супутньої патології респіратного тракту (44,6% проти 28,1% дітей з гастроуденальною патологією) у вигляді рецидивуючого бронхіту (РБ), алергічного риніту, бронхіальної астми. Причому, АР супроводжував менше половини, але більше третини дітей (41,1%) з атопічним дерматитом (рис. 3.4).

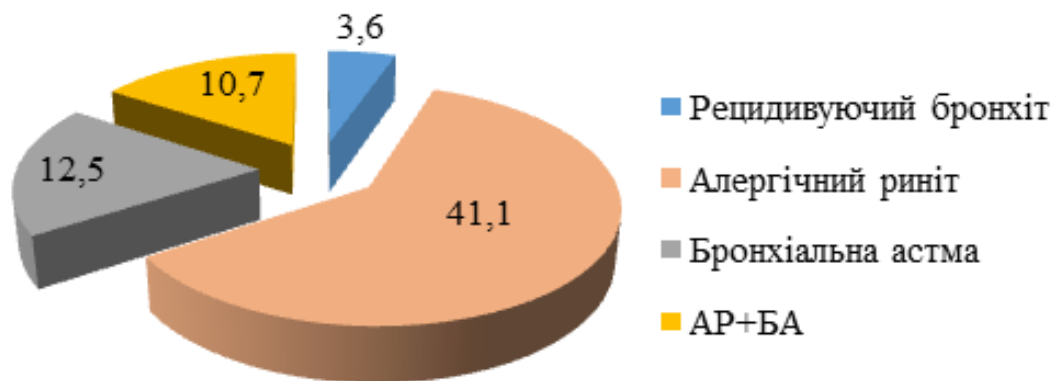


Рисунок 3.4. Характеристика супутньої респіраторної патології у дітей з атопічним дерматитом та проявами харчової гіперчутливості

Пацієнтів із захворюваннями верхнього відділу травного тракту характеризувала наявність великої кількості гепатобіліарної патології (рис.3.5).



Рисунок 3.5. Структура супутньої гепатобілярної патології у дітей із захворюваннями верхнього відділу шлунково-кишкового тракту та проявами харчової гіперчутливості

Захворювання гепатобілярної системи були представлені насамперед функціональними розладами, серед яких провідне місце займав функціональний розлад жовчного міхура (40,6%) та дисфункція сфінктера Одді по панкреатичному типу (21,9%) (рис.3.5).

З метою покрокової оцінки клінічних симптомів, визначення спектру харчової сенсibiliзації, дослідження частоти та швидкості розвитку реакції після вживання даного продукту та оцінки зворотності клінічних проявів при виключенні підозрюваного продукту з раціону серед пацієнтів було проведено анкетування з допомогою опитувальника «AllergoScore».

В ході ретельного аналізу даних анкет-опитувальників нам вдалося виділити найбільш розповсюджені етіологічно-значущі алергени у дітей з гастроуденальною патологією та atopічним дерматитом, які мали прояви ХГЧ (табл. 3.13). Так, в першій групі спостереження спектр найбільш частих причинно-значущих харчових алергенів представили бобові, реакція при вживанні яких спостерігалася у 25 (39,1%) обстежених, яйця (16 (25,0%)) та риба (15 (23,4%)), які виявлялися у в кожній четвертій дитини. У групі дітей з АД лідируючі позиції зайняли фрукти 20 (35,7%), горіхи 15 (26,8%), мед та овочі, що виявлялися в 11 (19,6%) дітей відповідно.

**Порівняльна оцінка спектру сенсibilізації до харчових алергенів за даними
анкетування серед обстежених дітей**

	1 група (n=64)	2 група (n=56)	χ^2 , df=1	ВШ (95% ДІ)	p
	абс. (%)	абс. (%)			
Бобові	25 (39,1)*	10 (17,9)	5,51	2,95 (1,24-6,59)	0,019
Злаки	3 (4,7)	10 (17,9)*	4,09	0,23 (0,07-0,90)	0,043
Риба та морепродукти	15 (23,4)	7 (12,5)	1,71	2,14 (0,79-5,38)	0,191
Молочні прод.	5 (7,8)	3 (5,4)	0,03	1,50 (0,35-5,67)	0,864
Яйця	16 (25,0)*	5 (8,9)	4,29	3,40 (1,12-9,03)	0,038
М'ясо	4 (6,3)	1 (1,8)	0,58	3,67 (0,42-18,10)	0,445
Горіхи	8 (12,5)	15 (26,8)	3,07	0,39 (0,16-1,02)	0,080
Овочі	10 (15,6)	11 (19,6)	0,11	0,76 (0,30-1,92)	0,736
Фрукти	14 (21,9)	20 (35,7)	2,18	0,50 (0,23-1,13)	0,140
Насіння та спеції	6 (9,3)	2 (3,6)	0,82	2,79 (0,54-10,91)	0,366
Шоколад	6 (9,3)	8 (14,3)	0,30	0,62 (0,21-1,89)	0,582
Мед	5 (7,8)	11 (19,6)	2,67	0,35(0,12-1,08)	0,103

Примітка: # - достовірність показників в порівнянні між пацієнтами 1-ї та 2-ї груп, (p<0,05); ## - (p<0,01)

Слід зазначити, що у групі дітей із захворюваннями ВВШКТ частота алергічних реакцій при вживанні арахісу та інших продуктів з родини бобових, була достовірно в 2,2 рази вищою, ніж у групі дітей із шкірними проявами та ХГЧ ($\chi^2=5,51$; ВШ=2,95; ДІ=1,24-6,59; p=0,019).

Порівняльний ретроспективний аналіз етіологічно-значущих алергенів в грудному та ранньому дитячому періоді обстежених пацієнтів підтвердив роль молочних та злакових продуктів в якості пускового фактору в розвитку полівалентної харчової сенсibilізації у дітей старшого віку. Прояви харчової

алергії на білок коров'ячого молока в анамнезі мав кожен другий (34 (53,1%)) пацієнт 1-ї групи та кожна третя дитина (18 (32,1%)) серед обстежених групи порівняння ($\chi^2=4,53$; ВШ=2,39; ДІ=1,13-4,92; $p=0,033$). Варто відокремити роль злаків в розвитку шкірних симптомів алергії, яка була превалюючою як в анамнезі життя дітей з atopічним дерматитом (21 дитина (37,5%) проти 9 дітей (14,1%) з 1-ї групи; $\chi^2=7,54$; ВШ=0,27; ДІ=0,12-0,68; $p=0,006$), так і на момент обстеження (10 (17,9%) проти 3 (4,7%) відповідно; $\chi^2=4,09$; ВШ=0,23; ДІ=0,07-0,90; $p=0,043$) в порівнянні з дітьми з гастродуоденальною патологією. З віком прослідковується формування толерантності до молока (рис. 3.6), що відображається у зниженні виявлення випадків харчової алергії від 34 (53,1%) до 5 (7,8%) дітей 1-ї групи ($\chi^2=28,91$; $p<0,001$) й від 18 (32,1%) до 3 (5,4%) дітей групи порівняння ($\chi^2=11,49$; $p=0,001$)



Рисунок 3.6. Особливості формування толерантності до білка коров'ячого молока серед обстежених дітей

та до злаків (рис. 3.7) від 9 (14,1%) до 3 (4,7%) дітей у групі з гастродуоденальною патологією й від 21 (37,5%) до 10 (17,9%) у дітей з atopічним дерматитом ($\chi^2=4,46$; $p=0,035$).



Рисунок 3.7. Особливості формування толерантності до злаків серед обстежених дітей

Ретроспективний аналіз пацієнтів 1-ї групи з алергією до БКМ виявив, що у більшій половині обстежених (73,5%) розвиток алергічних реакцій при вживанні молочних продуктів формувався за механізмом уповільненого типу (від 1 до 12 год), що може бути свідченням змішаних (IgE-незалежних та IgE-опосередкованих) реакцій. В таких випадках достатньо складно прослідкувати зв'язок симптомів з їжею та виявити причинно-значущий алерген. Тому, такі хворі часто спостерігаються в дитячого гастроентеролога під маскою неалергічних захворювань ШКТ.

Поверхнева недеталізована оцінка харчового анамнезу у пацієнтів з харчовою гіперчутливістю не дозволяє з високим ступенем ймовірності дослідити характерні патогномонічні критерії харчової алергії. Крім того, наявність відомостей про розвиток небажаних алергічних реакцій на їжу не завжди підтверджує алергічний генез розвитку харчової непереносимості й може обумовлюватись патологією травного тракту. Тому, в ході аналізу харчового анамнезу в обстежених дітей особлива увага була приділена особливостям перебігу клінічних симптомів, термінам розвитку алергічних реакцій після вживання їжі та оцінці зворотності клінічних проявів після елімінації підозрюваного продукту.

Як показують результати нашого дослідження, спектр клінічних проявів в обстежених дітей варіював в залежності від сенсibiliзуючого компоненту й характеризувався поліморфним ураженням різних органів і систем. Найбільш часто реєструвалися прояви з боку шкіри (почервоніння, свербіж, кропив'янка, ангіоневротичний набряк, екзема, подразнення шкіри), ротоглотки (першіння, набряк (губ, язика, глотки), зміна голосу (набряк гортані), утруднення дихання), шлунково-кишкового тракту (біль в животі, нудота, блювота, діарея, кров у випорожненнях, відрижка, утруднення ковтання), тоді як симптоми зі сторони ураження верхніх та нижніх дихальних шляхів (свербіж в носі, чхання, нежить, катаральні виділення з кон'юнктивітом або без нього, кашель, важкість у грудях, хрипи, задишка, свистячі шуми), серцево-судинної системи (запаморочення, гіпотензія, тахікардія, гіпотонія) та інші стани (блідість, підвищена стомлюваність, затримка росту, плач/крики, недоїдання тощо) зустрічалися рідше й характеризувалися певними відмінностями в групах спостереження. Алергічні симптоми в більшості хворих були помірними, проте в одиничних випадках відмічалися початкові прояви анафілактичних реакцій, що потребувало надання невідкладної допомоги.

Дані, представлені на рис. 3.8 та рис. 3.9 демонструють, що серед досліджуваних обох груп найбільш частим клінічним симптомом алергічних реакцій при вживанні бобових (насамперед арахісу) були прояви з боку шкіри та слизових оболонок, що ототожнюється з аналогічними даними американських дослідників [188, 189]. Так, розвиток даної симптоматики був характерним для 84% обстежених 1-ї групи, з них у 52% пацієнтів реєструвалися шкірні симптоми та, у 32%, прояви з боку ротоглотки, які переважно супроводжувалися свербіжем та першінням у горлі, й не мали суттєвих відмінностей серед дітей групи порівняння.

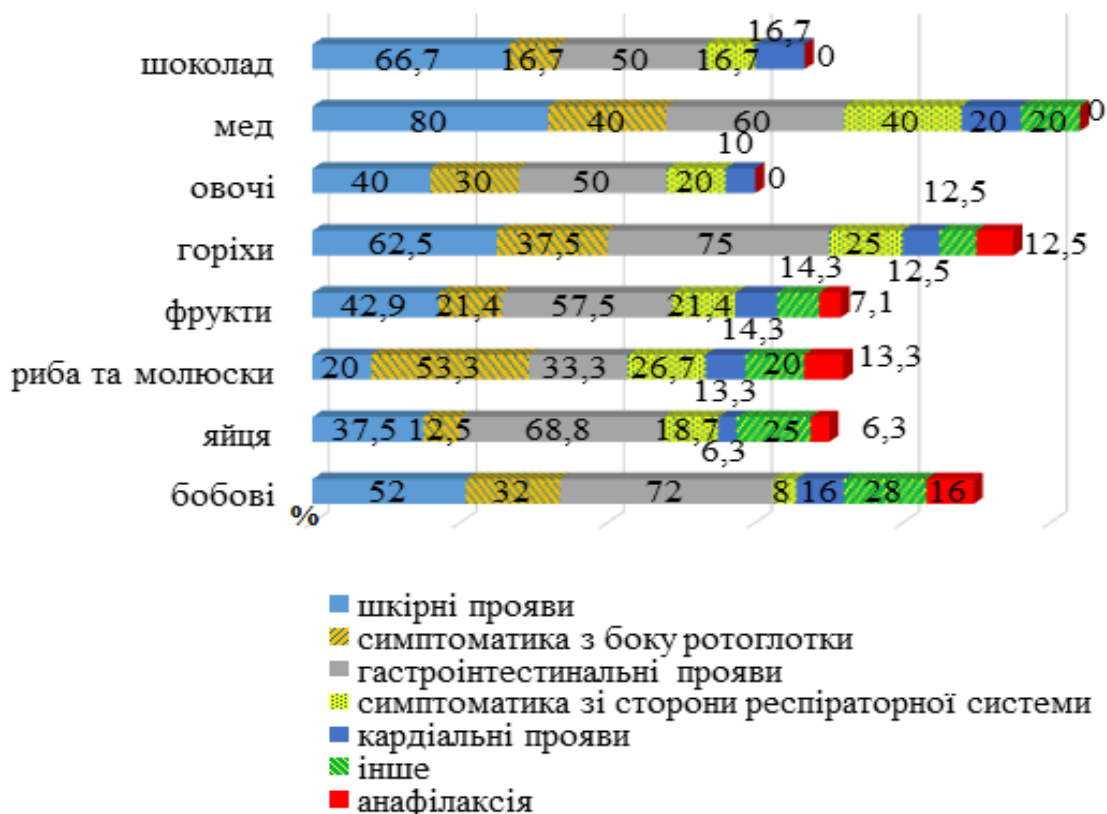


Рисунок 3.8. Порівняльна оцінка клінічних проявів в залежності від провідного причинно-значущого харчового алергену у групі дітей з гастродуоденальною патологією

В поодиноких випадках спостерігалися початкові прояви набряку гортані, що призводило до утруднення дихання у 16% дітей з гастроінтестинальними проти 10% пацієнтів із шкірними симптомами ХГЧ на фоні сенсibiliзації до бобових. Однак, як показують результати нашого дослідження, частота анафілактичних реакцій у обстежених дітей була суттєво нижчою, порівняно з результатами іноземних авторів (23,7-34,9%) [89, 188, 190].

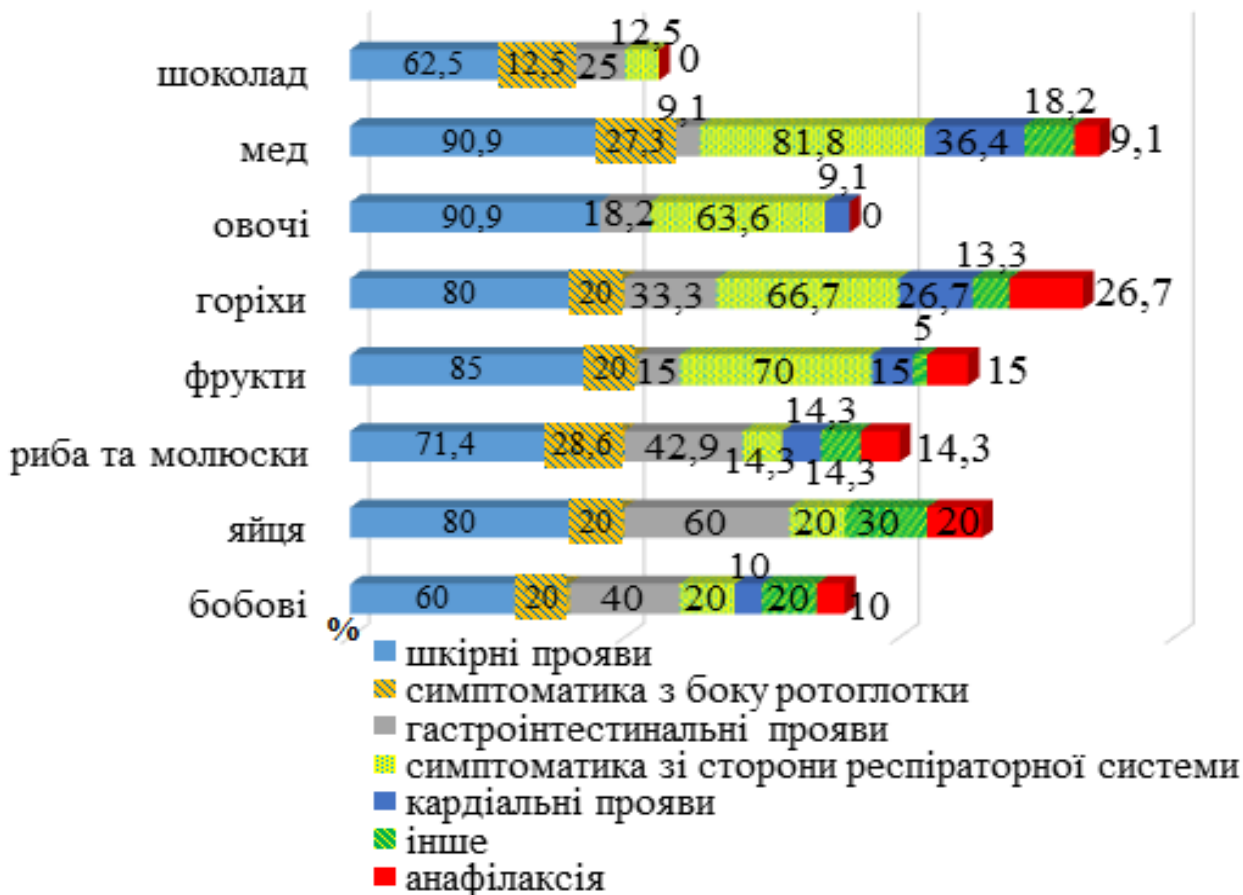


Рисунок 3.9. Порівняльна оцінка клінічних проявів в залежності від провідного причинно-значущого харчового алергену у групі дітей з atopічним дерматитом

У дитячому віці достатньо складною для діагностики залишається харчова алергія на яйця, оскільки велика кількість продовольчих товарів використовує даний продукт в якості одного з основних складових компонентів. Тяжкість реакції є непередбачуваною, тому клінічні прояви можуть змінюватися від легких та помірних до більш серйозних і, навіть, анафілактичних. Результати нашої роботи свідчать, що у 68,8% дітей з гастродуоденальною патологією після вживання в раціон даних продуктів найчастіше виникали симптоми ураження шлунково-кишкового тракту. При вживанні риби та морепродуктів у кожного другого (53,3%) пацієнта 1-ї групи виникала симптоматика з боку ротоглотки та у кожного третього (33,3%) – гастроінтестинальні симптоми, що маніфестували у вигляді абдомінального болювого та диспептичного синдромів. В той час, дітей

другої групи характеризувало превалювання змін з боку шкірних покривів, що проявлялися сухістю, свербіжем та подразненням шкіри.

Характерною відмінною особливістю дітей другої групи було переважання шкірних проявів та симптоматики зі сторони ураження верхніх і нижніх дихальних шляхів. Як видно з рис. 3.9 частота розвитку респіраторних проявів була високою при вживанні меду (81,8%), фруктів (70%), горіхів (66,7%) та овочів (63,6%). Таким чином, можна зробити висновок про багатогранність та неспецифічність симптомів харчової алергії, які варіюють в залежності від етіологічно-значущого алергену. Особливостями клінічного перебігу при вживанні харчових продуктів у дітей 1-ї групи виявилось переважання гастроінтестинальних симптомів та проявів з боку шкіри й слизових оболонок (ротоглотки), тоді як дітей другої групи відрізняла велика частота розвитку проявів з боку дихальної системи, що має неблагоприємний прогноз щодо подальшого ризику розвитку реалізації бронхіальної астми.

Аналіз швидкості розвитку алергічних реакцій, представлений на рис. 3.10 та рис. 3.11 у дітей з гіперчутливістю до яєць виявив, що розвиток симптомів при вживанні даних продуктів формувався за механізмом уповільненого типу (від 1 до 12 год і більше) в 11 пацієнтів (68,8%) з патологією ВВШКТ й, в усіх дітей (100%) з АД на тлі реакцій ХГЧ, що може бути свідченням змішаних (IgE-опосередкованих та IgE-незалежних) реакцій. Однак, в поодиноких випадках серед досліджуваних обох груп прослідковувалася стрімка поява клінічних проявів з розвитком анафілаксії.

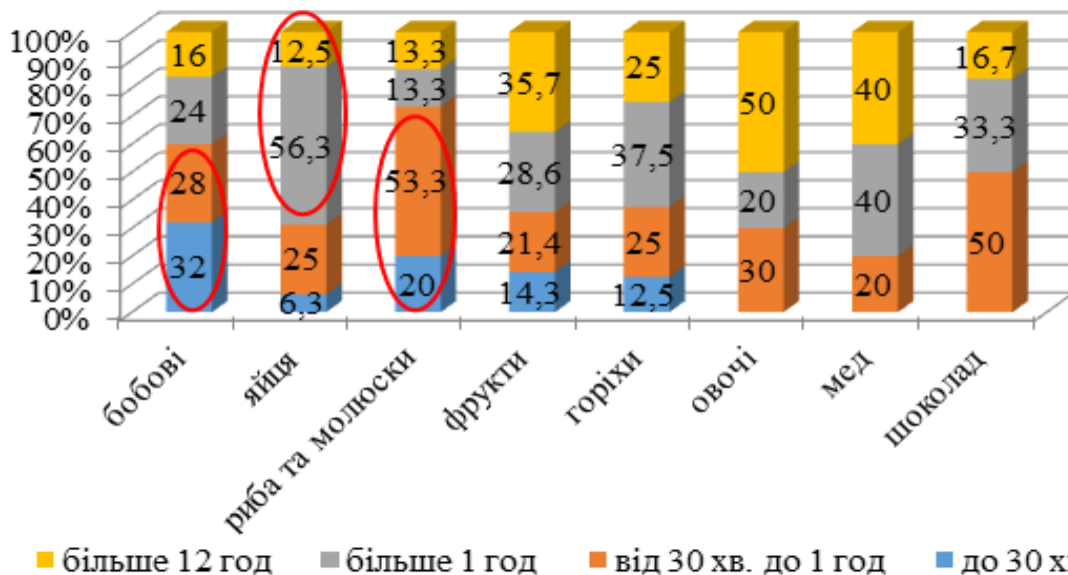


Рисунок 3.10. Характеристика швидкості розвитку алергічних реакцій в залежності від причинно-значущого продукту у дітей із захворюваннями верхнього відділу травного тракту

Розвиток алергічних реакцій по негайному типу (з моменту прийому їжі до 1 год) серед пацієнтів з гастроудоденальною патологією відмічався у 15 (60%) дітей при вживанні бобових (насамперед арахісу) та в 11 (73,3%) при вживанні риби та морепродуктів, що потребувало ретельного моніторингу за станом здоров'я таких дітей для запобігання розвитку анафілактичних проявів (рис. 3.10)

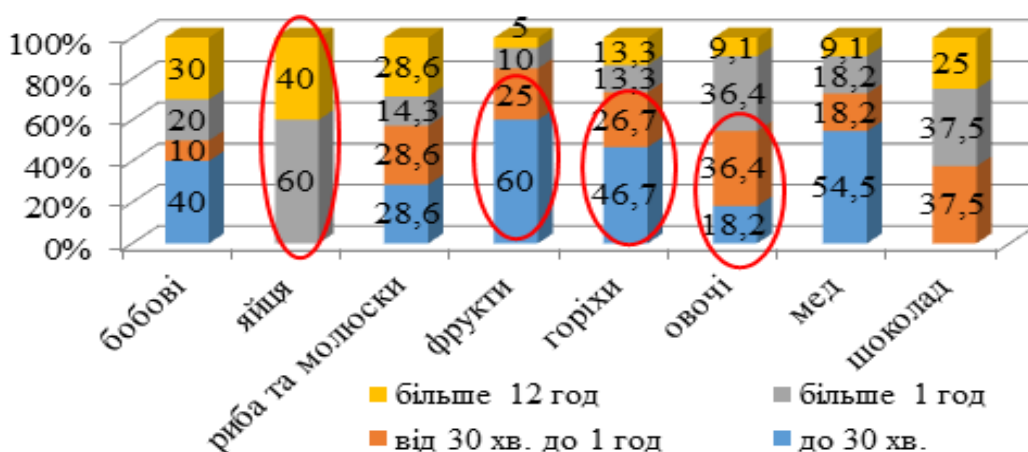


Рисунок 3.11. Характеристика швидкості розвитку алергічних реакцій в залежності від причинно-значущого продукту у дітей з атопічним дерматитом

Натомість серед пацієнтів 2-ї групи (рис. 3.11) стрімкий розвиток алергічних реакцій (з моменту прийому їжі до 1 год) прослідковувався в 11 (73,4%) дітей з гіперчутливістю до горіхів, у 17 (85%) з сенсibiliзацією до фруктів та у 6 (54,6%) - при вживанні овочів, й, у частини хворих, супроводжувався формуванням орально-алергічного синдрому. В свою чергу, це може бути обумовлено розвитком перехресної реактивності, в основі якої лежить первинна сенсibiliзація організму до гомологічних інгаляційних алергенів, внаслідок чого харчові алергени рослинного походження можуть викликати клінічні симптоми харчової алергії. Саме тому, подібні випадки потребують диференційованого та персоніфікованого підходу до кожного пацієнта.

Маніфестація харчової алергії зазвичай відбувається в грудному та ранньому дитячому віці, проте у деяких випадках її прояви зберігаються протягом усього життя. У дітей старшого віку особливої уваги та диференційного підходу вимагають реакції неімунної харчової непереносимості, що частіше залежать від об'єму з'їденої їжі.



Рисунок 3.12. Оцінка додозалежності вживаного продукту в розвитку алергічних реакцій у пацієнтів з патологією верхнього відділу травного тракту та харчовою гіперчутливістю

Відомо, що запуск імунологічно-опосередкованих механізмів харчової гіперчутливості може спровокувати невелика кількість алергенного білку [79]. Тому, оцінка дозозалежності з мінімальною експозицією вживаного алергену відіграє велике клінічне значення для верифікації істинних алергічних реакцій на їжу. Так, в ході дослідження виявлено, що в середньому, серед дітей 1-ї групи (рис. 3.12) розвиток алергічних реакцій після ковтка/надкусу і/або декількох ковтків/надкусів продукту виникав лише у 20% пацієнтів з сенсibiliзацією до бобових та риби, й, у кожного четвертого – з гіперчутливістю на фоні вживання яєць (25%).

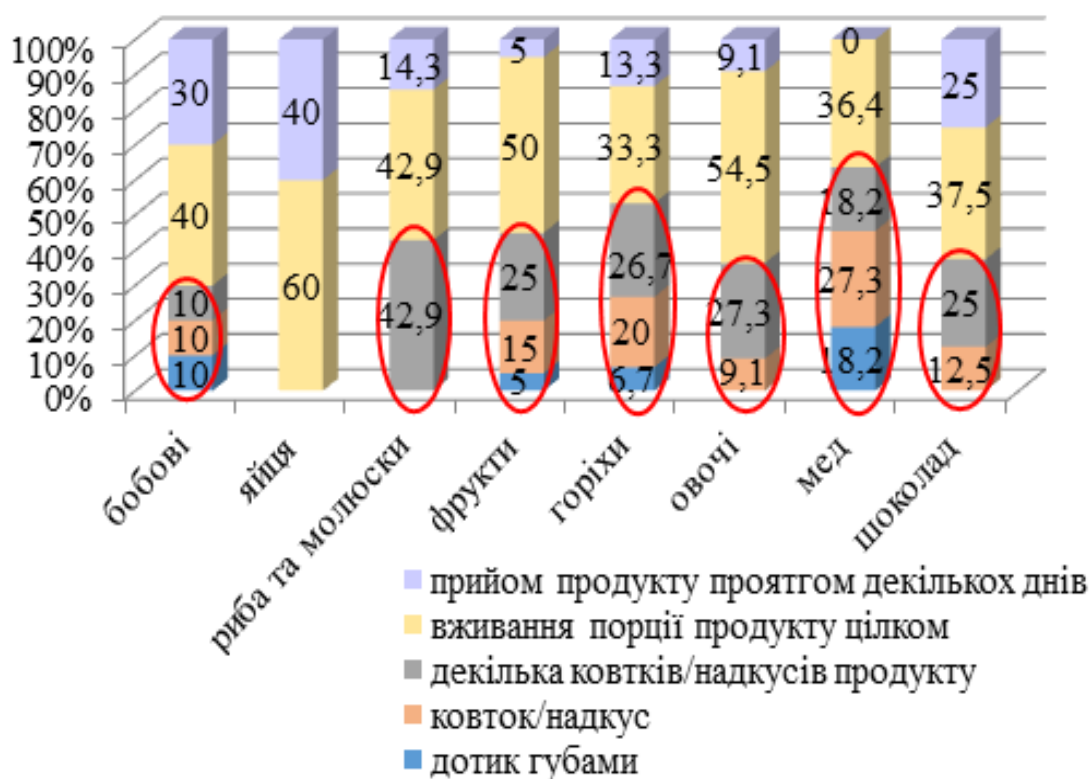


Рисунок 3.13. Оцінка дозозалежності вживаного продукту у формуванні алергічних реакцій у пацієнтів з atopічним дерматитом та харчовою гіперчутливістю

Високий відсоток мінімальних доз серед інших причинно-значущих харчових алергенів в групі дітей з гастродуоденальною патологією можна пояснити невеликою часткою пацієнтів з сенситизацією до горіхів (n=8), фруктів (n=14), овочів (n=10), шоколаду (n=6) та меду (n=5). Однак, переважаючу частину

респондентів характеризував повноцінний прийом харчового продукту, що в подальшому супроводжувався розвитком небажаних алергічних реакцій. Частка дітей, у яких алергічні реакції виникали внаслідок тривалого (протягом декількох днів) вживання продукту була вищою серед пацієнтів з гастродуоденальною патологією в порівнянні з дітьми 2-ї групи.

Пацієнтів з atopічним дерматитом та ХГЧ (рис.3.13) вірізняв порівняно більший відсоток дітей, у яких розвиток алергічних реакцій був спровокований найменшим споживанням причинно-значущих інгредієнтів й широко варіював в залежності від харчового алергену (min=30% – у дітей з проявами харчової алергії на тлі вживання бобових; max=63,7% – у дітей після прийому меду).

Розвиток алергічних реакцій при повторному вживанні одного й того ж самого продукту у дітей з патологією ВВШКТ мав постійний характер у половини пацієнтів 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 сенсibiliзацією до яєць (25%) (рис. 3.14).

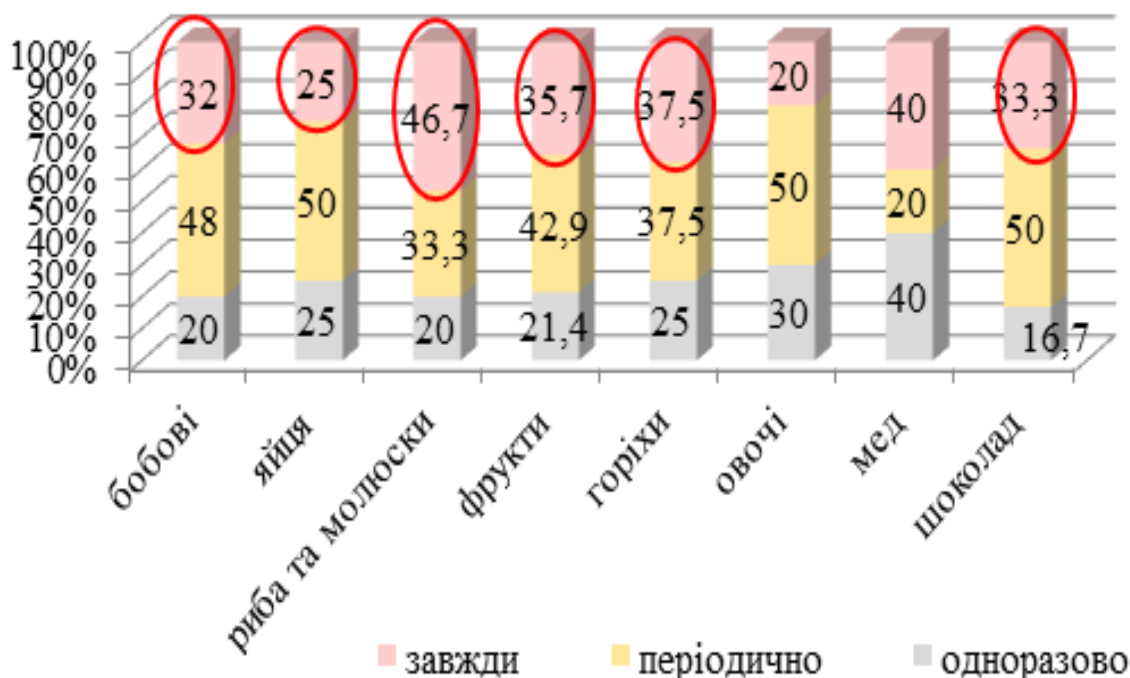


Рисунок 3.14. Частота виникнення реакцій харчової гіперчутливості в залежності від причинно-значущого харчового продукту у дітей патологією верхнього відділу травного тракту

Постійний розвиток шкірних алергічних симптомів в обстежених 2-ї групи (рис. 3.15) спостерігався після прийому горіхів у 9 (60%) з 15 дітей з гіперчутливістю до даного інгредієнту та майже у кожного третього пацієнта, який мав ознаки сенсibilізації при вживанні фруктів (30%), овочів (27,3%) та меду (27,3%).

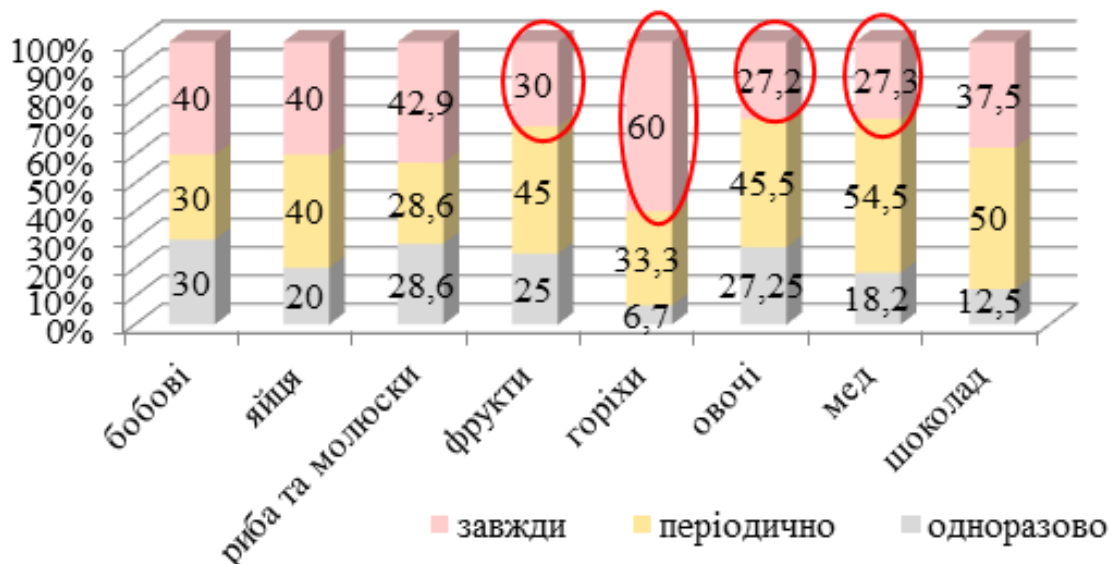


Рисунок 3.15. Частота виникнення реакцій харчової гіперчутливості в залежності від причинно-значущого харчового продукту у дітей з atopічним дерматитом

Харчові протеїни рослинного та тваринного походження мають здатність змінювати антигенні властивості під час термічної обробки продукту, як в сторону їх ослаблення, так і посилення [80, 191]. Різноманітні шляхи обробки, включаючи заморожування, стерилізацію, пастеризацію, маринування продуктів не дозволяють чітко передбачити ступінь вираженості алергічних реакцій. Прикладом є алергія на яйця, симптоми якої можуть з'являтися після вживання здобних хлібо-булочних виробів, тістечок, майонезу, що містять в своєму складі алергокомпоненти зазначеного АГ. Серед обстежених обох груп приблизно половина дітей з гіперчутливістю до яєць (50% пацієнтів 1-ї групи та 60% групи порівняння) відмічали розвиток гастроінтестинальних та шкірних симптомів на фоні вживання термічно оброблених білків та жовтків.

Згідно результатів проведеного анкетування, при оцінці стану теплової обробки продуктів встановлено, що у пацієнтів з патологією ВВШКТ алергічні реакції при вживанні арахісу виникали в сирому виді у 92% дітей, тоді як після термічної обробки продукту їх кількість була майже вдвічі меншою (55,6%). За даними EFSA, термічна обробка земляного горіху може збільшувати алергенні властивості арахісу тому, для попередження ризику розвитку алергічних реакцій в країнах Європи та США, з 2004 року згідно «Закону про маркування харчових продуктів і захисту споживачів» виробники харчових продуктів мають зазначати даний інгредієнт виділеним та зрозумілим шрифтом, а особи, сенсibilізовані до арахісу – уникати його в раціоні. Як показують результати нашого дослідження, при вживанні риби та морепродуктів були зафіксовані найвищі цифри пацієнтів, що мали в анамнезі прояви алергії після того, як продукт пройшов термічну обробку (100% обстежених з гастродуоденальною патологією проти 71,4% пацієнтів з atopічним дерматитом). Мінімальне число алергічних реакцій в поодиноких випадках розвивалося в момент прийому термічно-оброблених овочів (1 дитина з 1-ї групи) і фруктів (2 дитини з 1-ї (14,3%) та з 2-ї (10%) груп) проте, в даному випадку слід враховувати фактор обробки даних продуктів різними видами хімічних речовин, що продовжують термін збуту сировини та запобігають псуванню продуктів й можуть маскуватися у вигляді токсичних реакцій харчової непереносимості.

Дебют клінічних проявів в молодшому та середньому шкільному віці характеризував практично половину дітей з гіперчутливістю до риби й морепродуктів (46,7%), фруктів (50%) та шоколаду (50%). З віком прослідковувалася тенденція до зменшення частоти маніфестації клінічних проявів до всіх груп харчових АГ серед дітей 1-ї групи (рис. 3.16).

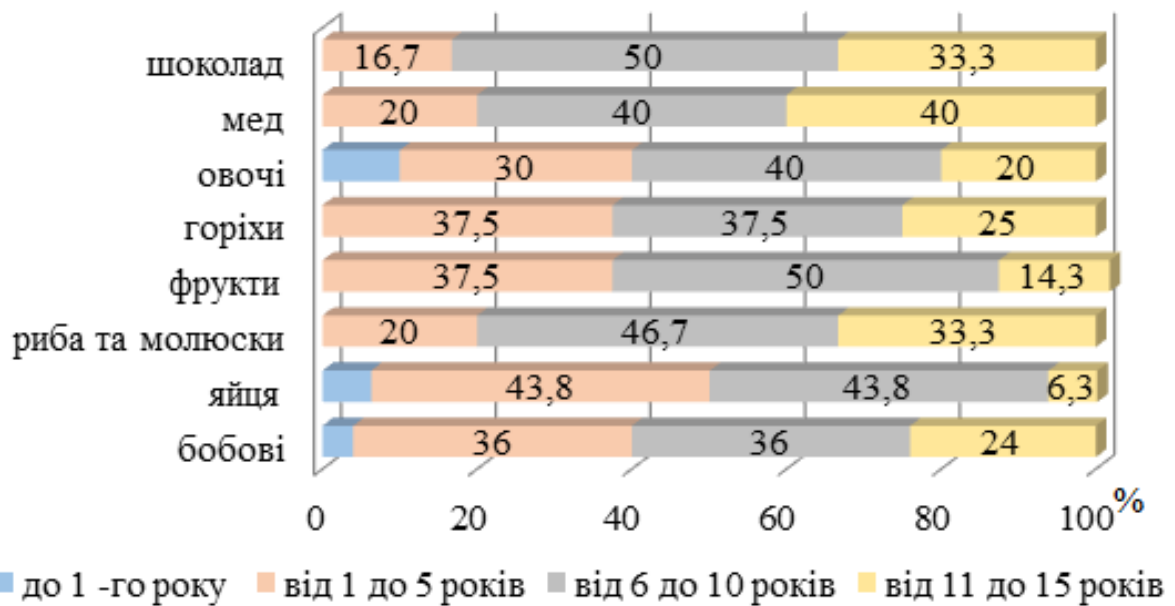


Рисунок 3.16. Особливості маніфестації клінічних проявів харчової алергії в обстежених дітей з патологією верхнього відділу травного тракту

Характерною відмінною особливістю дітей з шкірними проявами ХГЧ був високий відсоток появи небажаних алергічних реакцій у ранньому та переддошкільному дитячому віці (від 1 до 5 років) при вживанні горіхів (73,3%), злаків (67,7%), бобових (60%), риби та морепродуктів (57,1%). Дебют алергічних реакцій у дітей 2-ї групи також був мінімальним серед дітей старшого шкільного віку й характеризувався одиничними випадками розвитку сенсibilізації при вживанні фруктів та овочів, що, ймовірно, можна віднести до реакцій харчової непереносимості без участі імунних механізмів, адже в даному віковому діапазоні частіше можна спостерігати формування толерантності до більшості харчових алергенів.

Верифікація харчової алергії основана на результатах інтерпретації оральної провокаційної проби є «золотим стандартом» діагностики, проте, дана методика потребує спеціальної підготовки медичного персоналу, належного матеріально-технічного забезпечення медичної установи та має беззаперечні загрозливі ризики для життя пацієнтів у випадку анафілаксії [192, 193, 194, 195, 196, 197, 198]. За даними численних результатів багатьох дослідників регресія клінічних симптомів

захворювання аж до повного їх зникнення після припинення вживання причинно-значущого харчового продукту вказує на його етіологічну роль у формуванні харчової сенсibiliзації [79]. Тому, в нашій роботі була проведена оцінка зворотності клінічних симптомів при виключенні підозрюваних продуктів з раціону (табл. 3.14), що в сукупності з оцінкою інших клінічних критеріїв (дозою вживаного алергену, частотою та швидкістю розвитку реакцій на тлі прийому етіологічно-значущих АГ) дозволяє виділити харчову алергію з пулу інших побічних неімунних алергічних реакцій на їжу та уникнути непотрібної надто строгої елімінаційної дієти в останньому випадку, що може відобразитися на розвитку дитини та якості життя всієї родини.

Таблиця 3.14

Характеристика зворотності клінічних проявів у дітей з харчовою гіперчутливістю при виключенні причинно-значущого продукту з раціону

1 група		Харчовий продукт, що викликає небажані алергічні реакції	2 група	
симтоматика зникає	симтоматика <u>НЕ</u> зникає		симтоматика зникає	симтоматика <u>НЕ</u> зникає
абс. (%)	абс. (%)		абс. (%)	абс. (%)
9 (36)	16 (64)	(n=25) {бобові} (n=10)	4 (40)	6 (60)
2 (66,7)	1 (33,3)	(n=3) {злаки} (n=10)	4 (40)	6 (60)
5 (33,3)	10 (66,7)	(n=15) {риба та морепродукти} (n=7)	4 (57,1)	3 (42,9)
4 (80)	1 (20)	(n=5) {молоко} (n=3)	2 (66,7)	1 (33,3)
4 (25)	12 (75)	(n=16) {яйця} (n=5)	1 (20)	4 (80)
5 (62,5)	3 (37,5)	(n=8) {горіхи} (n=15)	8 (53,3)	7 (46,7)
2 (20)	8 (80)	(n=10) {овочі} (n=11)	2 (18,2)	9 (81,8)
4 (28,6)	10 (71,4)	(n=14) {фрукти} (n=20)	11 (55)	9 (45)
2 (40)	3 (60)	(n=5) {мед} (n=11)	5 (45,5)	6 (54,5)
2 (33,3)	4 (66,7)	(n=6) {шоколад} (n=8)	4 (50)	4 (50)

Аналіз отриманих даних вказує на те, що зворотність клінічних проявів серед пацієнтів з патологією ВВШКТ була найвищою у дітей, сенсibilізованих до молока, злаків та горіхів. Зниження гастроінтестинальних та інших симптомів відмічалось в кожного 3-го пацієнта даної групи з симптомами гіперчутливості до бобових (36%), риби (33,3%), шоколаду (33,3%) та фруктів. Натомість, у дітей групи порівняння з домінуючим алергічним ураженням шкіри регресія клінічних симптомів на тлі елімінаційних заходів прослідковувалася більше, ніж у половини дітей з алергічними реакціями на молоко (66,7%), рибу та морепродукти (57,1%), фрукти (55,0%), горіхи (53,3%) та мед (50%).

Таким чином, дослідження особливостей реалізації небажаних алергічних реакцій на їжу у дітей дозволило вивчити специфічні клінічні критерії, структуру, дозозалежність, частоту, швидкість розвитку алергічних реакцій та оцінити зворотність клінічних проявів на тлі елімінаційних міроприємств етіологічно-значущих продуктів для подальшого диференційованого розмежування пацієнтів з істинними проявами харчової алергії та неіммунними реакціями харчової непереносимості та вибору правильної тактики ведення пацієнтів з алергічними реакціями на їжу. Аналізуючи результати нашої роботи з урахуванням вище зазначених характеристик серед пацієнтів з патологією ВВШКТ можна зробити висновок про те, що серед загальної кількості обстежених до істинної ХА можна віднести майже половину (~46,7%) дітей з алергією до риби та морепродуктів, близько третини (~32%) з гіперчутливістю до бобових, горіхів (~37,5%), фруктів (~28,6%), кожену четверту (~25%) дитину з алергією до яєць, кожену 5-ту (~20%)-з алергічними реакціями на тлі вживання овочів.

Результати досліджень цього розділу висвітлені в таких наукових працях [199, 200, 201]:

Бубир ЛМ. Особливості діагностичного алгоритму в залежності від структури харчової сенсibilізації. Медична наука в практику охорони здоров'я. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції; 2019 листоп 22; Полтава. Полтава, 2019. с. 15.

Крючко ТО, Бубир ЛМ, Несіна ІМ, Ткаченко ОЯ. Частота виявлення алергічних реакцій на харчові продукти у дітей з atopічним дерматитом та патологією травного тракту. *Здоровье ребенка*. 2019;14(4):8-13. doi: <https://doi.org/10.22141/2224-0551.14.4.2019.174031>.

Крючко ТО, Бубир ЛМ, Несіна ІМ, Ткаченко ОЯ, Пода ОА. Харчова алергія у дітей. В: *Актуальні проблеми педіатрії. Матеріали 14 конгресу педіатрів України*; 2019 жовт 8-10; Київ, Україна. *Міжнародний журнал педіатрії, акушерства та гінекології*. 2019;13(3):30-1.

РОЗДІЛ 4.

ЕНДОСКОПІЧНО-МОРФОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ВЕРХНЬОГО ВІДДІЛУ ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ У ДІТЕЙ З ХАРЧОВОЮ ГІПЕРЧУТЛИВІСТЮ

4.1. Характеристика ендоскопічних змін, кислотопродукуючої функції та моторних порушень у дітей з патологією верхнього відділу травного тракту на тлі реакцій харчової гіперчутливості

Згідно результатів ендоскопічного обстеження (табл. 4.1) структура ураження верхнього відділу шлунково-кишкового тракту у пацієнтів основної групи здебільшого представлена хронічним гастритом, який був діагностований у 62 хворих (96,9%), причому за даними ендоскопії практично в усіх пацієнтів (92,2%) було виявлено поверхневий гастрит, в двох (3,1%) дітей гіпертрофічний і в одного (1,6%) – ерозивний.

За топографічними особливостями більше, ніж у 2 рази частіше розвиток запального процесу локалізувався в антральному відділу шлунку (67,2 %), тоді як фундальний відділ був залучений до патологічного процесу лише в третини пацієнтів (29,7%).

Запальні зміни проксимальних відділів кишечника у вигляді хронічного дуоденіту були виявлені менше, ніж в половини дітей (43,7%), у вигляді бульбіту – у 6 (9,3%) обстежених даної групи. Пацієнтів з верифікованою виразковою хворобою дванадцятипалої кишки було двоє, причому один з них знаходився в стадії ендоскопічної ремісії.

В ході дослідження виявлений високий рівень інфікованості до *Helicobacter pylori*, зокрема гастродуоденальна патологія була асоційована із зазначеним етіологічним агентом у 49 пацієнтів (76,6%), що співпадає з результатами деяких дослідників [202]. Слід відмітити, що ерадикаційні антихелікобактерні схеми призначалися лише у випадку високого ступеню інфікованості та при наявності ерозивно-виразкових уражень СО ШКТ. Однак, питання взємозв'язку

хелікобактерної інфекції та харчової гіперчутливості залишаються достатньо дискутабельними й продовжують вивчатися [203, 204, 205, 206, 207].

Таблиця 4.1

Характеристика ураження слизової оболонки верхнього відділу шлунково-кишкового тракту у дітей

Топографічні, ендоскопічні й етіологічні особливості ураження шлунку та 12-ї кишки		1 група (n=64)
		абс. (%)
<i>Топографічні особливості ураження:</i>		
-гастрит	▪ антральний гастрит	43 (67,2)
	▪ фундальний гастрит	19 (29,7)
-дуоденіт		28 (43,7)
-бульбіт		6 (9,3)
<i>Ендоскопічні зміни ВВШКТ:</i>		
- поверхневий (еритематозний / ексудативний)		59 (92,2)
-ерозивний		1 (1,6)
-атрофічний		0 (0)
-гіпертрофічний		2 (3,1)
<i>Інфікованість Helicobacter pylori:</i>		
-хелікобактерасоційовані захворювання		49 (76,6)
-хелікобактернегативна патологія		15 (23,4)

Варто зазначити, що під час ендоскопічного дослідження запальних змін слизової оболонки стравоходу у вигляді езофагіту не було виявлено в жодного пацієнта. Проте, у 8 (12,5%) дітей даної групи реєстрували зменшення рН стравоходу <4, що в сукупності з типовою клінічною симптоматикою давало підстави для встановлення діагнозу гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, ендоскопічно-негативна форма (без езофагіту). Однак, ізольовано ГЕРХ протікала лише в 2-х пацієнтів (3,1%), тоді, як при поєднанні з гастритом у 6 (9,3%) дітей, з дуоденітом – наполовину менше (4,7%).

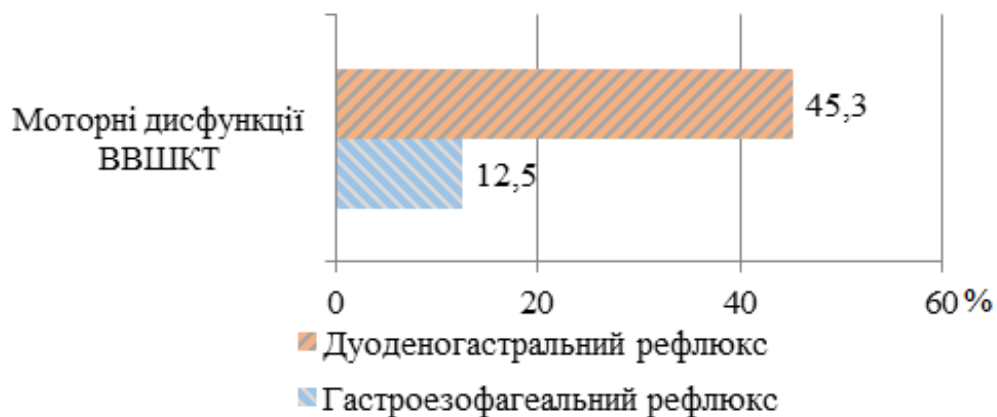


Рисунок 4.1. Оцінка стану моторної функції у дітей з патологією верхнього відділу шлунково-кишкового тракту

Результати оцінки моторної функції представлені на рис. 4.1 дозволили виявити функціональні порушення рухової активності не тільки кардіального відділу шлунку, у вигляді недостатності кардії (гастроєзофагеального рефлюксу (ГЕР)), а й пілоричного – у вигляді дуоденогастрально рефлюксу (ДГР), що підтверджувалося наявністю жовчі в шлунку. Частота виявлення ДГР в 3,5 рази перевищувала частоту ГЕР й реєструвалася відповідно у 45,3% випадків проти 12,5%.

Таблиця 4.2

Оцінка стану кислотопродукуючої функції шлунку у дітей з гастродуоденальною патологією

Стан кислотопродукуючої функції шлунку	Діти з гастродуоденальною патологією (n=64)
	абс. (%)
-підвищена (гіперацидність)	36 (56,3)
-знижена (гіпоацидність)	4 (6,3)
-збережена (нормоацидність)	17 (26,6)
-неуточнена	7 (10,9)

Дані, представлені в табл. 4.2 демонструють превалювання підвищеної кислотоутворюючої здатності шлунка більше ніж у половини пацієнтів (56,3%) з

гастроінтестинальними симптомами. У кожної четвертої дитини (26,6%) реєструвався нормальний рівень рН шлунку, проте, у деяких хворих дані значення можуть спростувати супутні моторні порушення у вигляді дуоденогастрального рефлюксу.

4.2. Патоморфологічні зміни слизової оболонки верхнього відділу шлунково-кишкового тракту у дітей з гіперчутливістю до харчових продуктів в залежності від IgE-позитивного чи IgE-негативного статусу

При підозрі на харчову алергію гістологічна оцінка біоптатів травного тракту залишається золотим стандартом поряд з клініко-анамнестичними даними та провокаційно-елімінаційними заходами. Тому, одним з етапів нашого дослідження стало дослідження патоморфологічних змін слизової оболонки верхніх відділів травного тракту у дітей з гіперчутливістю до харчових продуктів. Морфологічне дослідження було проведено на біопсійному матеріалі взятому від 34-х пацієнтів віком від 6 до 15 років з клінічними ознаками ураження ВВШКТ, структура яких була представлена гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою, хронічним гастритом та дуоденітом на тлі реакцій харчової гіперчутливості. Підставою до відбору респондентів для проведення даного дослідження була наявність значимих клініко-анамнестичних даних, що дозволяють запідозрити харчову алергію та, відповідно, позитивних результатів алерготестування. В залежності від рівня загального імуноглобуліну Е учасники дослідження були розподілені на дві групи. До першої групи ввійшли біоптати від 18 дітей з IgE-незалежними алергічними реакціями на їжу. До другої досліджуваної групи був віднесений матеріал від 16 пацієнтів з IgE-обумовленими алергічними проявами харчової гіперчутливості.

Як показують результати ендоскопічного обстеження пацієнтів у нашому дослідженні (табл. 4.3), структура уражень ВВШКТ в залежності від переважання IgE-незалежних чи IgE-опосередкованих гастроінтестинальних симптомів ХГЧ не мала статистично значимих відмінностей в групах спостереження.

Характеристика ураження верхнього відділу шлунково-кишкового тракту у дітей в залежності від IgE-позитивного чи IgE-негативного статусу

Особливості ураження травного тракту	Діти з патологією верхнього відділу шлунково-кишкового тракту (n=34)	
	Діти з IgE-незалежними реакціями харчової гіперчутливості 1 група (n=18)	Діти з IgE-опосередкованими реакціями харчової гіперчутливості 2 група (n=16)
	абс. (%)	абс. (%)
<i>Ендоскопічні зміни ВВ ШКТ</i>		
Хронічний гастрит	17 (94,4)	16 (100)
Хронічний дуоденіт	8 (44,4)	8 (50,0)
Виразкова хвороба 12-ї кишки	1 (5,5)	0 (0)
<i>Моторні порушення ВВ ШКТ</i>		
Гастроєзофагеальний рефлюкс	3 (16,7)	1 (6,3)
Дуоденогастральний рефлюкс	8 (44,4)	6 (37,5)
<i>Інфікованість Helicobacter pylori</i>		
H. pylori «+»	11 (61,1)	12 (75,0)
H. pylori «-»	7 (38,9)	4 (25,0)

Розподілення таких ендоскопічних форм, як ХГ та ХД було практично рівномірним й складало 94,4% у дітей 1-ї групи проти 100% пацієнтів другої групи у першому випадку, та 44,4% проти 50,0% у разі виявлення запальних змін у ДПК. Варто зазначити, що серед пацієнтів з IgE-незалежними проявами харчової гіперчутливості в поодиноких випадках виявлялися ерозивні (5,5%) та виразкові (5,5%) дефекти СОШ та ДПК, що співставляється з даними інших науковців [208]. Переважання деструктивних змін слизової оболонки можна пояснити довготривалим перебігом гастроінтестинальних симптомів, що зумовлює хронізацію запального процесу через ланки клітинно-опосередкованих механізмів формування алергії [209]. Окрім того, в пацієнтів даної вибірки спостерігались більш часті, в порівнянні з дітьми 2-ї групи, моторні дисфункції

кардіального й пілоричного відділів шлунку, що проявлялися гастроезофагеальним (16,7%) та дуоденогастральним (44,4%) рефлюксом. Характерною особливістю дітей з IgE-обумовленими реакціями харчової гіперчутливості був вищий рівень інфікованості до *Helicobacter pylori* – 75%, проти 61,1% пацієнтів 1 групи, що не суперечить даним інших дослідників [202].

Аналіз літературних джерел наводить дані про поширеність органічних змін ШКТ серед 46-78% дітей з харчовою алергією, тоді як функціональні розлади діагностують практично серед всіх пацієнтів [210, 211]. Варто зазначити, що під час ендоскопічного дослідження запальних змін слизової оболонки стравоходу у вигляді езофагіту не було виявлено в жодного пацієнта. Проте, в трьох (16,7%) дітей 1-ї групи та 1 пацієнта (6,3%) з підвищеним рівнем загального IgE реєстрували зменшення рН стравоходу <4, що в сукупності з типовою клінічною симптоматикою давало підстави для встановлення діагнозу гастроезофагеальної рефлюксної хвороби без езофагіту.

За результатами проведених мікроскопічних досліджень еозинофільної інфільтрації у слизовій оболонці стравоходу виявлено не було. Це можна пояснити структурно-морфологічними особливостями будови СО даного органа та неможливістю взяття матеріалу, захопивши слизовий та підслизовий шари на всю товщину.

4.2.1. Морфологічні зміни слизової оболонки шлунку у хворих з IgE-незалежними симптомами харчової гіперчутливості.

При мікроскопічному дослідженні біоптатів даної групи дітей поверхневий рельєф тіла шлунку був збережений, мав складки, які були утворені слизовою оболонкою та підслизовою основою. Всі шари СО дифенціювались чітко та були представлені поверхневим епітелієм, власною та м'язовою пластинками слизової

оболонки. Поверхневий епітелій СОШ був представлений залозистими призматичними клітинами, які розташовувались в один ряд на базальній мембрані. Ядра клітин розташовувалися в базальній частині клітин, а апікальна їх частина мала світлий вигляд за рахунок наявності в ній слизового секрету. Місцями, переважно на поверхні слизових складок, клітини мали кубічну форму, при збереженні циліндричної форми клітин, що покривали шлункові ямочки. Поверхня епітелію була покрита тонким шаром слизу в якому візуалізувались поодинокі десквамовані епітеліоцити та лімфоцити.

Власна пластинка слизової оболонки представлена пухкою сполучною тканиною, яка місцями була ущільнена. В усіх випадках у власній пластинці спостерігалась поміра запальна клітинна інфільтрація, яка складалась переважно з лімфоцитів, нейтрофілів, макрофагів, плазмоцитів і еозинофілів. Крім того, відмічалось нерівномірне кровонаповнення кровоносних судин з переважання венозного повнокрів'я особливо у поверхневих відділах СО з вогнищевими крововиливами. У власній пластинці слизової оболонки знаходились шлункові залози, які були розділені тонкими прошарками сполучної тканини. Залози розташовувалися групами, що були відмежовані одна від одної широкими пластами сполучної тканини (рис.4.2).

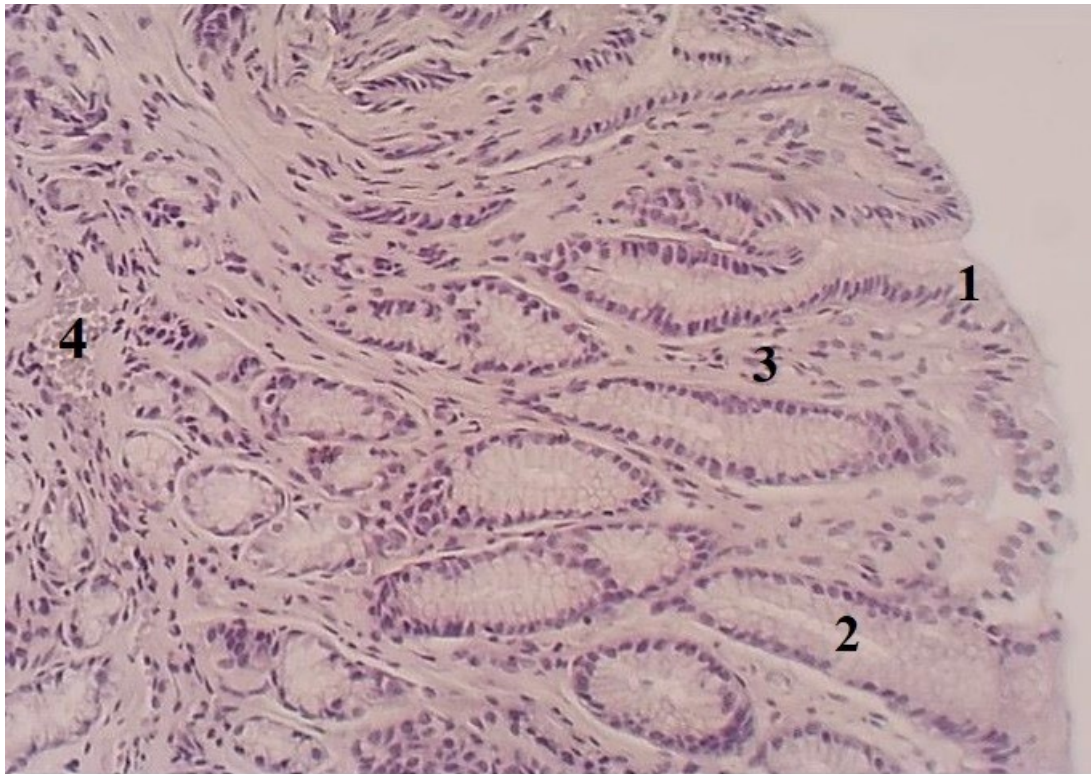


Рисунок 4.2. Слизова оболонка тіла шлунка дитини К. (1 група) з клінічними проявами харчової гіперчутливості та нормальними рівнем загального IgE. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Об.10^x, ок. 10^x.

1 – однорядний циліндричної епітелій; 2 – шлункові ямки; 3 – власна пластинки слизової оболонки із запальною інфільтрацією; 4 – повнокровні вени з периваскулярними крововиливами.

На відміну від тіла шлунка, у його антральному відділі відмічались більш глибокі шлункові ямки, які в середньому проникали до половини товщини слизової оболонки. Покривний епітелій був представлений збільшеними у розмірах клітинами, зі сплюсненими ядрами, цитоплазма яких в апікальному відділі мала напівпрозорий вигляд за рахунок накопичення вакуолей. Поверхня СО була покрита товстим шаром слизу, який накопичувався в просвіті шлункових ямок та містив безструктурні включення (рис. 4.3).

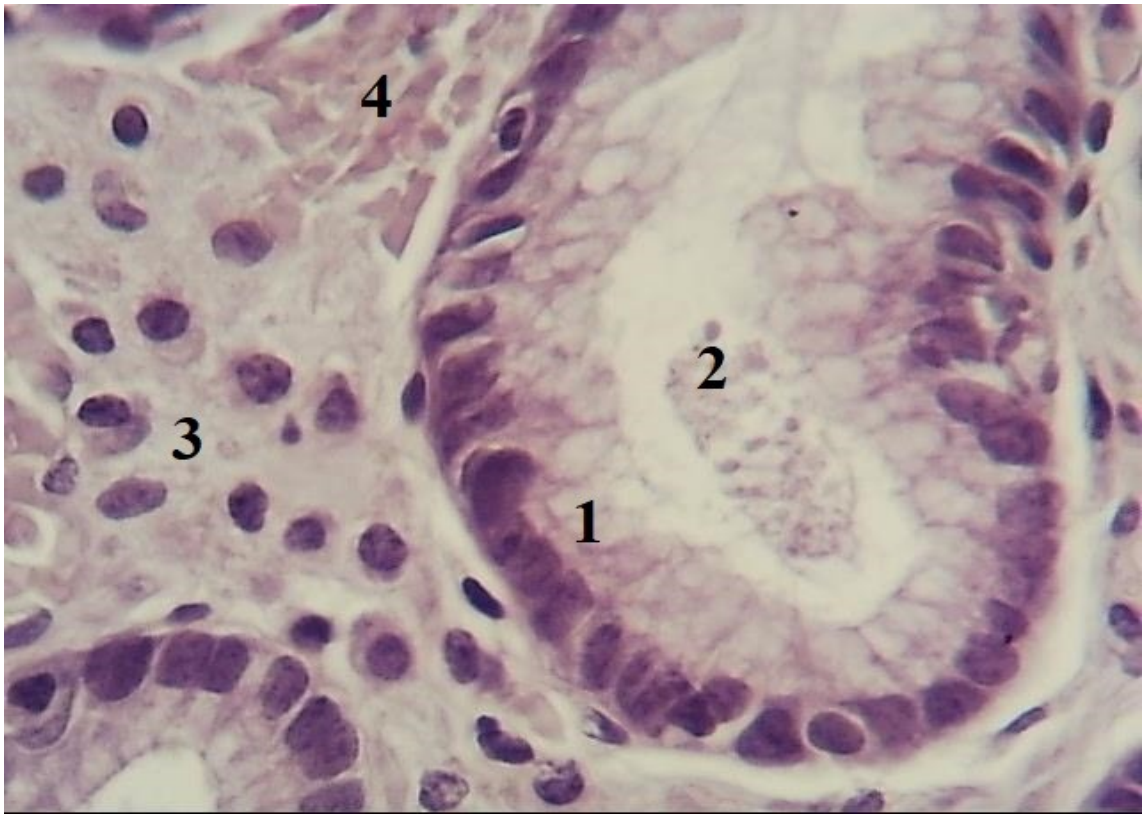


Рисунок 4.3. Слизова оболонка антрального відділу шлунка дитини 3. (1 група) з клінічними проявами харчової гіперчутливості та нормальними рівнем загального IgE. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Об.10^x, ок. 40^x.

1 – однорядний циліндричний епітелій; 2 – просвіт шлункової ямки заповнений слизом; 3 – власна пластинки слизової оболонки із запальною інфільтрацією; 4 – ділянка крововиливу.

Власна пластинка слизової оболонки характеризувалась більш вираженою запальною інфільтрацією переважно поверхневих відділів, характер якої дещо відрізнявся від тіла шлунка. В даному відділі, крім дифузного, спостерігалось також вогнищеве розташування запальних клітин, серед яких відзначалась більша кількість еозинофільних гранулоцитів, в тому числі в стані дегрануляції. Також відзначався виражений набряк (рис. 4.4).

Кровоносні судини були виражено повнокровними з вогнищами крововиливів. Також, необхідно відзначити, що у 17 (94,4%) випадках виявлено рівномірне співвідношення нейтрофільних гранулоцитів, плазматичних клітин та

лімфоцитів, що ймовірно свідчить активацію запального процесу. Це клінічно проявлялось ознаками загострення хронічного гастриту.

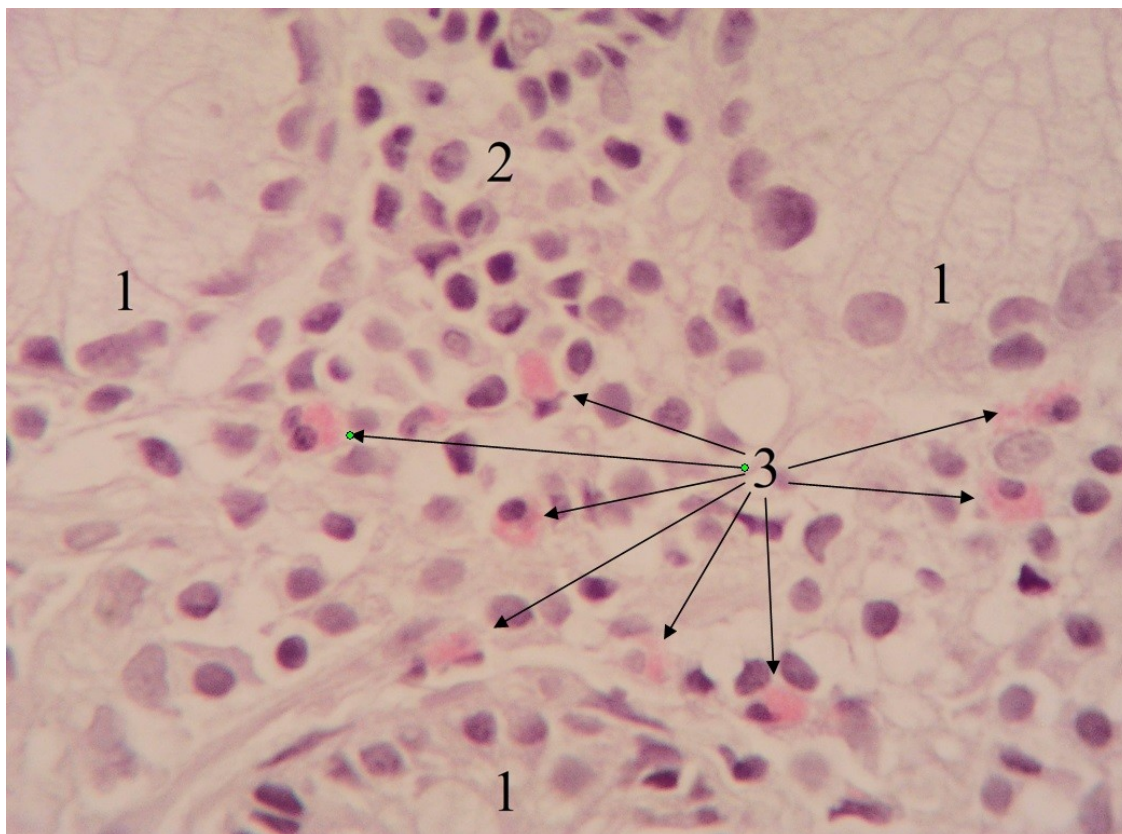


Рисунок 4.4. Слизова оболонка антрального відділу шлунка дитини Р. (1 група) з клінічними проявами харчової гіперчутливості та нормальними рівнем загального IgE. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Об.10^x, ок. 40^x.

1 – однорядний циліндричний епітелій; 2 – строма з набряком та запальною інфільтрацією; 3 – еозинофіли.

В антральному відділі кількість залоз була меншою. Хоча просвіт залоз в даній ділянці слизової оболонки повинен бути ширший у порівнянні з тілом, він залишався вузьким за рахунок збільшення розміру екзокриноцитів. Ядра епітеліальних клітин залоз мали сплющену форму і розташовувались у базальній частині клітин. Апікальний відділ мукоцитів надмірно заповнений секреторними гранулами, які містять слиз, за рахунок чого мукоцити збільшені (рис. 4.5).

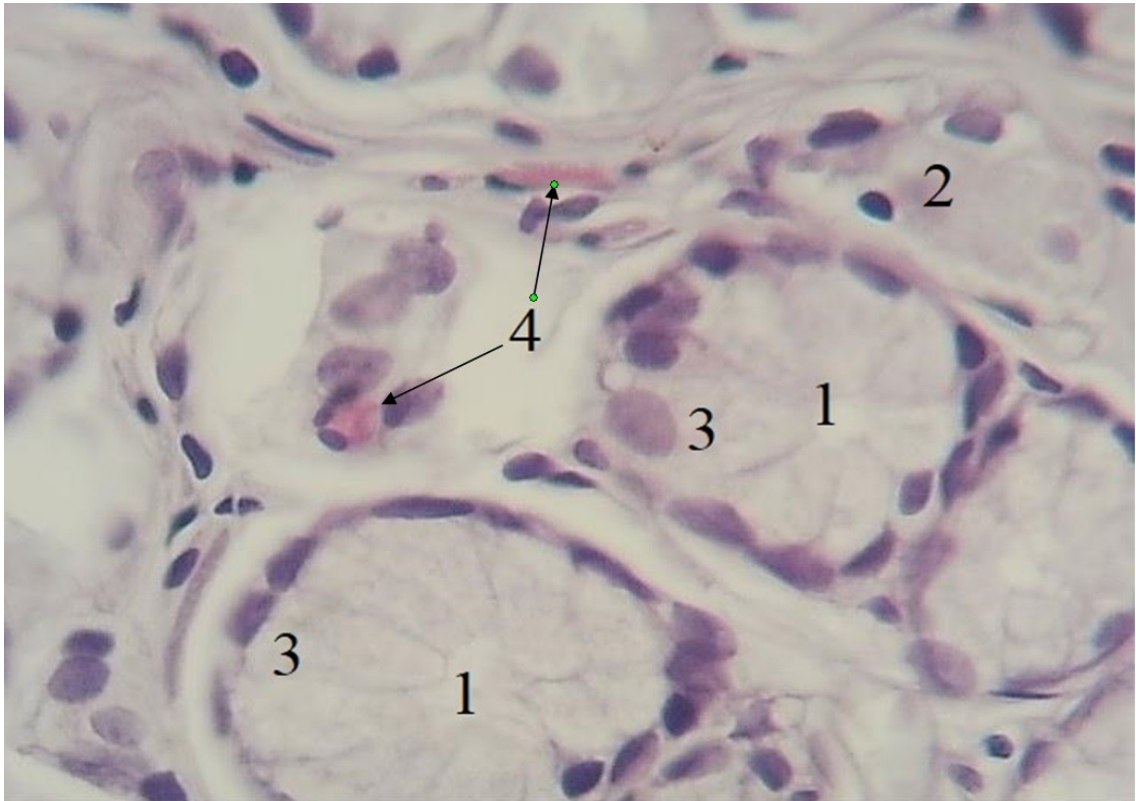


Рисунок 4.5. Слизова оболонка антрального відділу шлунка дитини Б. (1 група) з клінічними проявами харчової гіперчутливості та нормальними рівнем загального IgE. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Об.10^x, ок. 40^x.

1 – пілоричні залози; 2 – власна пластинка слизової оболонки із запальною інфільтрацією; 3 – мукоцити; 4 – еозинофіли.

Підрахунок медіани розподілу еозинофілів, що входили до складу запального інфільтрату СОШ дітей з IgE-неопосередкованими реакціями харчової гіперчутливості, показав їх широке коливання в антральному відділі із середнім значенням $20,94 \pm 1,82$ в ПЗВЗ.

Хоча отримані дані були достовірно нижчими у порівнянні з вибіркою дітей з підвищеним рівнем IgE, проте в ході дослідження виявлено помірної сили кореляційний зв'язок (рис.4.6) між рівнем загального IgE та кількістю еозинофілів в запальному інфільтраті слизової оболонки шлунка ($r=0,522$; $p<0,01$), що можна пояснити приналежністю даних змін до алергічних реакцій сповільненого типу та відсутністю нижніх нормативних значень імуноглобуліну E у дітей різного віку.

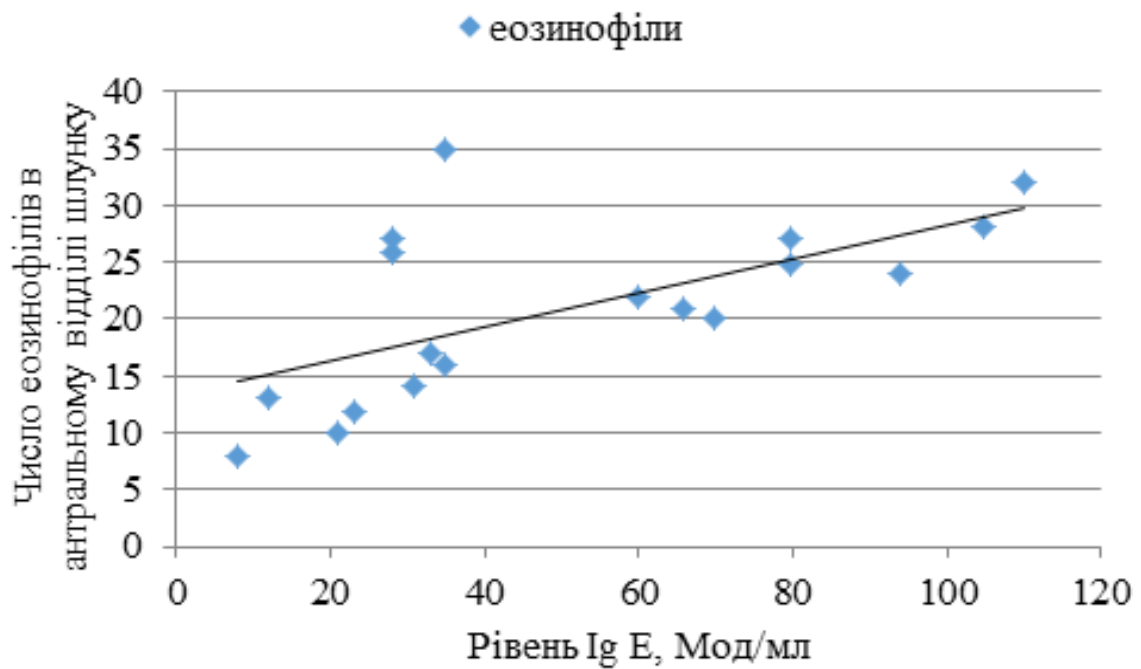


Рисунок 4.6. Співвідношення рівня Ig E та кількості еозинофілів слизової оболонки шлунку дітей з IgE-неопосередкованими реакціями харчової гіперчутливості

4.2.2. Морфологічні зміни слизової оболонки дванадцятипалої кишки у хворих з IgE-незалежними симптомами харчової гіперчутливості.

При мікроскопічному дослідженні СО ДПК даної групи хворих відмічалось збереження її гістоструктури з чітким диференціюванням слизової оболонки та підслизового шару. Слизова оболонка мала добре виражену ворсинчасту поверхню. Кишкові ворсинки були представлені пальцеподібною формою випинаннями пухкої сполучної тканини, які покриті одношаровим призматичним епітелієм. У міжворсинчастий простір відкривались кишкові крипти, які мали форму трубочок та залягали у власній пластинці СО. На поверхні слизової оболонки визначався тонкий шар слизу.

В епітеліальному покриві кишкових ворсин та крипт чітко диференціювались два типи клітин: стовпчасті епітеліоцити та бокалоподібні екзокриноцити. Перші мали призматичну форму та чітку полярну будову. Ближче

до базального краю клітин розташовувались овальної або округлої форми ядра. Апікальний відділ цих клітин мав світлу гранулярну цитоплазму. На поверхні клітин спостерігалась тонка насичено еозинофільна смужка, що при великому збільшенні мікроскопа була представлена мікрворсинками.



Рисунок 4.7. Будова ворсинки слизової оболонки дванадцятипалої кишки дитини Б. (1 група) з клінічними проявами харчової гіперчутливості та нормальними рівнем загального IgE. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Об.10^x, ок. 40^x.

1 – стовпчасті епітеліоцити; 2 – бокалоподібна клітина у стані виділення слизового секрету; 3 – строма ворсинки з набряком та запальною інфільтрацією; 4 – запальні клітини в епітеліальному пласті.

Серед стовпчастих епітеліоцитів поодинокі розташовувались бокалоподібні клітини, які мали широку верхню частину, заповнену базофільним слизом, що відсував ядро до основи клітини. Деякі з цих клітин були у стані виділення слизового секрету і мали оптично порожню цитоплазму в апікальному відділі. Необхідно зазначити, що лише у 8 (44,4 %) дітей даної групи спостерігались виражені ознаки активного запального процесу, що проявлявся вираженим набряком стромы кишкових ворсин з різного ступеня запальною клітинною інфільтрацією, яка була представлена лімфоцитами, плазмоцитами та

сегментоядерними лейкоцитами з невеликою кількістю еозинофілів. Крім того, поодинокі запальні клітини зустрічались між клітинами епітеліального покриву (рис. 4.7).

В підслизовій основі, яка відділена від слизової оболонки м'язовою пластинкою, серед пухкої сполучної тканини групами розташовувалися дуоденальні залози, що розділені широкими пластами ущільненої стромы. Підслизові залози були утворені гландулоцитами, цитоплазма яких містила гранули секрету. В підслизовій основі спостерігався набряк та запальна інфільтрація, що була більш вираженою у порівнянні зі слизовою оболонкою та до клітинного складу входила більша кількість еозинофілів (рис. 4.8).

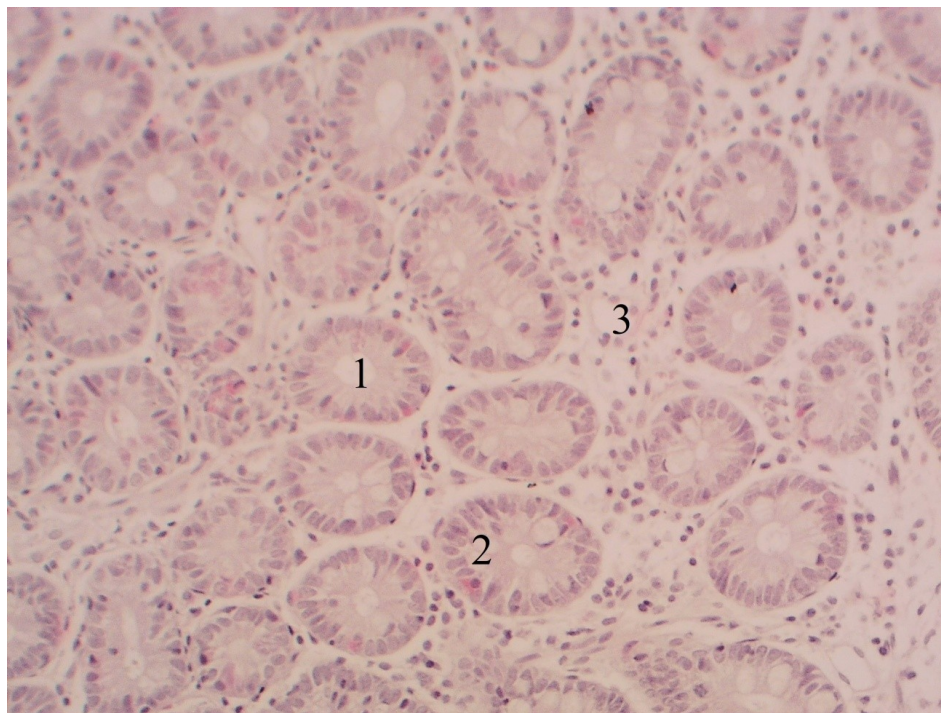


Рисунок 4.8. Мікроскопічні зміни в підслизовій основі дванадцятипалої кишки дитини Я. (1 група) з клінічними проявами харчової гіперчутливості та нормальними рівнем IgE. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Об.10^x, ок. 10^x.
1 – дуоденальні залози; 2 – гландулоцити з гранулами секрету в цитоплазмі; 3 – строма з набряком та запальною інфільтрацією.

Підрахунок числа еозинофілів в біоптатах СО ДПК даної групи хворих показав, що їх кількість в середньому складала $22,56 \pm 3,04$ в ПЗВЗ (min=4,0; max=54,0). Крім того, відмічається нерівномірний їх розподіл у слизовій оболонці

з переважним їх скупченням в одних ділянках та відсутністю або поодиноким їх розташуванням в інших. (рис. 4.9).

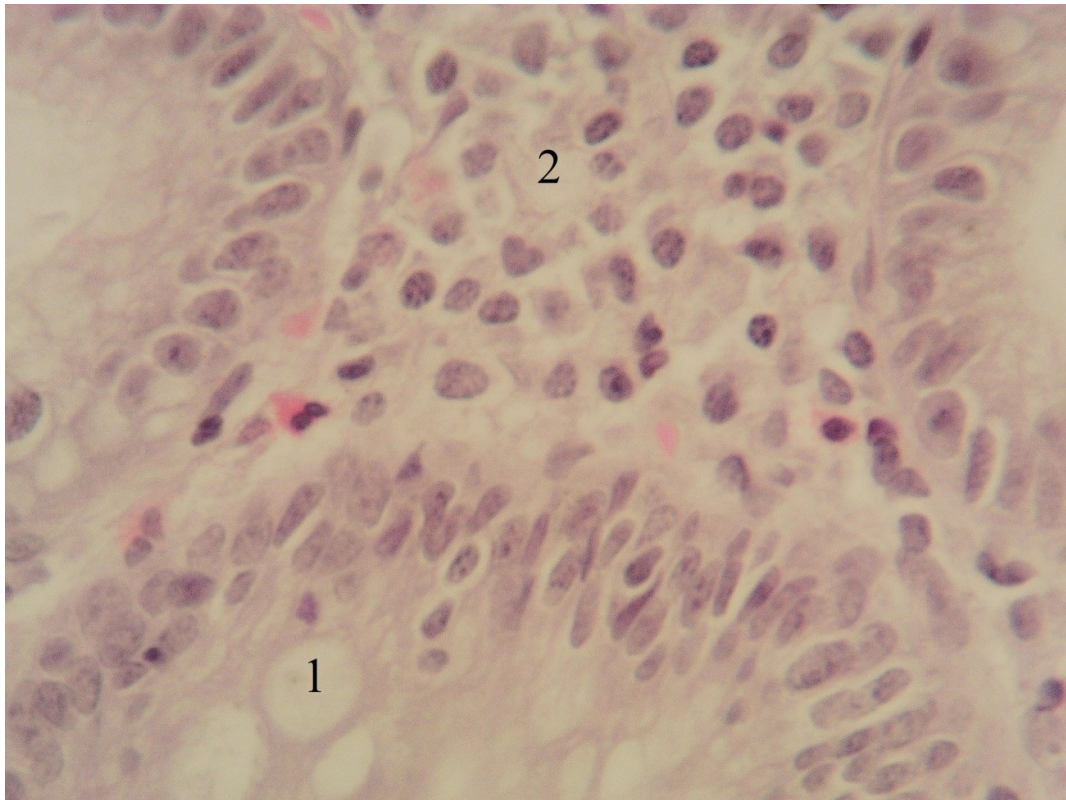


Рисунок 4.9. Еозинофільна інфільтрація слизової оболонки дванадцятипалої кишки дитини Д. (1 група) з клінічними проявами харчової гіперчутливості та нормальними рівнем загального IgE. Забарвлення гематоксилином і еозином. Об.10^x, ок. 40^x.

1 – glandулоцити з гранулами секрету в цитоплазмі; 2 – строма з набряком та запальною інфільтрацією.

Отримані дані свідчать про відсутність статистично значимого кореляційного зв'язку між рівнем загального IgE та кількістю еозинофілів в слизовій оболонці ДПК у пацієнтів з IgE-незалежними гастроінтестинальними симптомами харчової гіперчутливості ($r=0,291$; $p>0,05$).

4.2.3. Морфологічні зміни слизової оболонки шлунку у хворих з IgE-опосередкованими симптомами харчової гіперчутливості

Мікроскопічне вивчення гастробіоптатів групи дітей з IgE-обумовленими проявами харчової гіперчутливості показало збереження гістоструктури шлунка, проте спостерігалися ознаки хронічного запалення у всіх (100%) досліджуваних, а у деяких випадках виявлялися ознаки помірної атрофії шлунку, що проявлялися згладженістю рельєфу за рахунок зменшення глибини ямок.

Порівнюючи гістологічну картину з попередньою групою спостерігаються більше виражені ознаки патологічних змін. Покривний епітелій був представлений клітинами меншого розміру, форма яких наближалась до кубічної як на поверхні слизових складок, так і в ямках. Крім того не відмічалось чіткого диференціювання полюсів клітин в результаті відсутності слизового секрету в апікальній частині та наявності дистрофічних змін. Навколо ядер клітин відмічався вузький обідок світлої цитоплазми, що ймовірно з'явився в наслідок розвитку гідропічної дистрофії. На поверхні слизової оболонки відмічався тонкий шар слизу або він взагалі був відсутнім. Спостерігалась десквамація поодиноких епітеліальних клітин або їх пластів.

В усіх випадках спостерігалась наявність вираженої поліморфноклітинної запальної інфільтрації у власній пластинці слизової оболонки з переважанням лімфоцитів, плазмоцитів та, порівняно, більшої кількості нейтрофілів, еозинофілів, макрофагів. Дифузна запальна інфільтрація розповсюджувалась на всю товщу власної пластинки СО (рис. 4.10). Крім того, спостерігалось нерівномірне наповнення кровоносних судин з переважанням венозно-капілярного повнокрів'я з периваскулярним набряком та діapedезними крововиливами. Часто в мікроциркуляторному руслі відмічались явища складжування еритроцитів, які розташовувались у вигляді стовпчика монет.

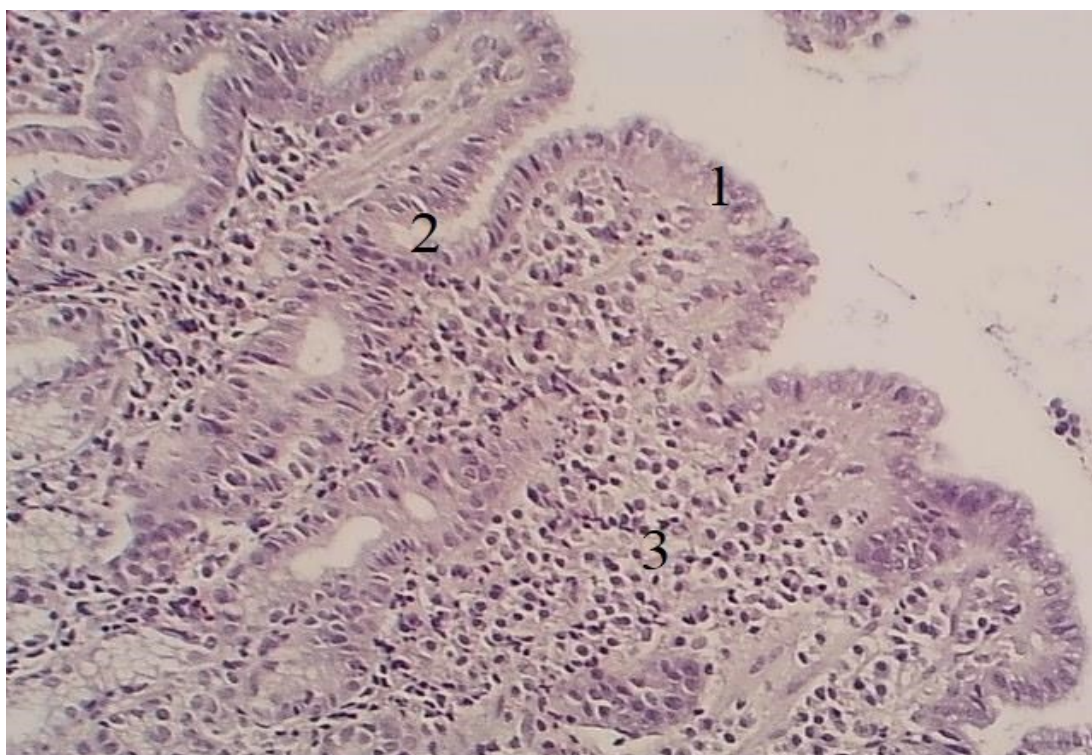


Рисунок 4.10. Слизова оболонка антрального відділу шлунка дитини П. (2 група) з харчовою алергією та підвищеним рівнем загального IgE. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Об. 10^x , ок. 10^x .

1 – однорядний циліндричної епітелій; 2 – шлункові ямки; 3 – власна пластинка слизової оболонки із запальною інфільтрацією.

Власна пластинка слизової оболонки була представлена сполучною тканиною з вогнищевим ущільненням волокон та гіалінозом. Тут виявлялись залози, клітини яких були з дистрофічно-деструктивними змінами, а їх просвіти мали різний розмір. Між залозами виявлялась диффузна запальна інфільтрація з наявністю великої кількості еозинофілів (рис. 4.11).

Необхідно відзначити, що в деяких випадках спостерігалась виражена еозинофільна інфільтрація з вогнищевим їх скупченням та вираженим набряком строми в цих ділянках. Велика кількість еозинофілів була в стані дегрануляції. Поряд з еозинофілами виявлялись також лімфоцити та плазмоцити (рис. 4.12).

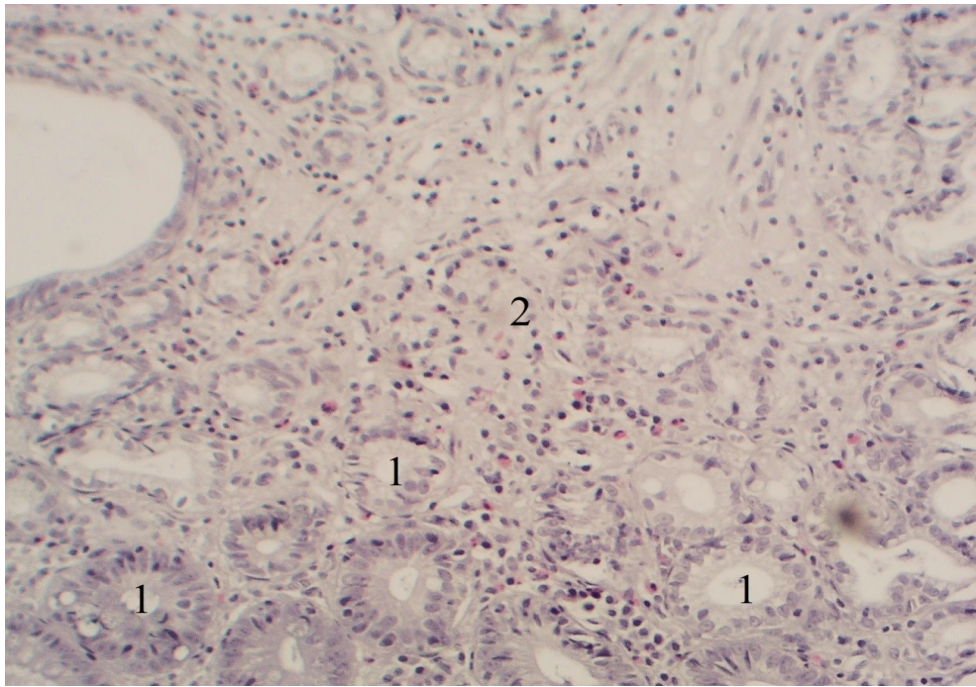


Рисунок 4.11. Морфологічні зміни слизової оболонки антрального відділу шлунка дитини К. (2 група) з харчовою алергією та підвищеним рівнем загального IgE. Забарвлення гематоксилином і еозином. Об.10^x, ок. 10^x.

1 – шлункові залози; 2 – власна пластинки слизової оболонки з дифузною запальною інфільтрацією.

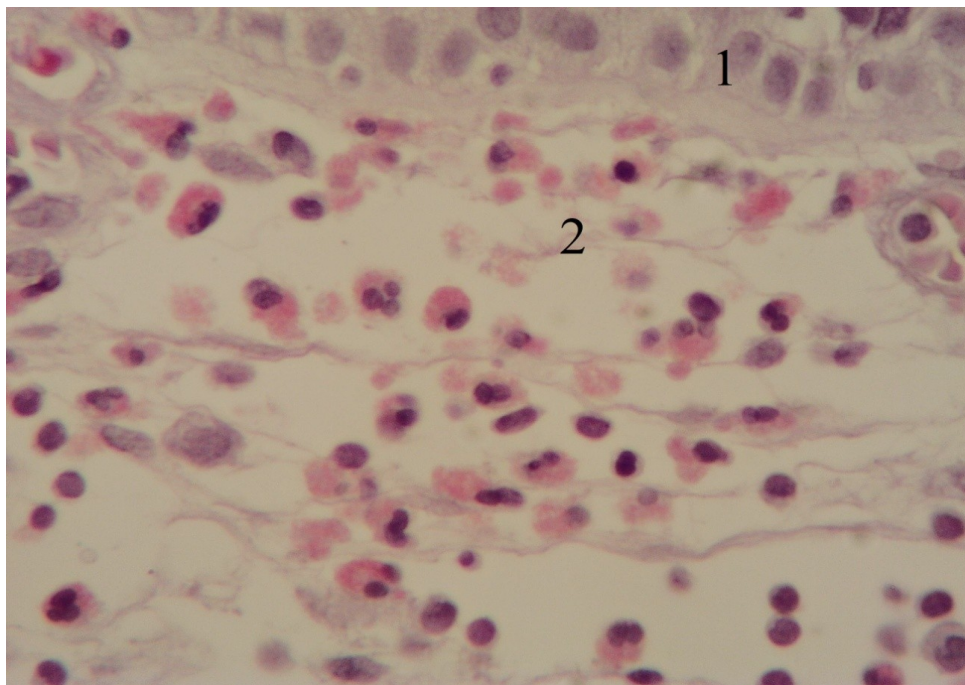


Рисунок 4.12. Скупчення еозинофілів у слизовій оболонці антрального відділу шлунка дитини Щ. (2 група) з харчовою алергією та підвищеним рівнем загального IgE. Забарвлення гематоксилином і еозином. Об.10^x, ок. 40^x.

1 – епітеліоцити шлунка; 2 – власна пластинки слизової оболонки з вираженою еозинофільною інфільтрацією та набряком.

Визначення кількості еозинофілів в п'яти полях зору великого збільшення показало, що їх середня кількість у хворих з IgE-опосередкованими алергічними реакціями на їжу становила $39,06 \pm 3,91$ в ПЗВЗ зі значним коливаннями у окремих пацієнтів, що статистично значимо перевищувало аналогічний показник 1-ї групи спостереження ($p < 0,01$). Спостерігався помірної сили кореляційний зв'язок (рис. 4.13) між загальним IgE та кількістю еозинофілів в слизовій оболонці шлунка ($r = 0,652$; $p < 0,01$).

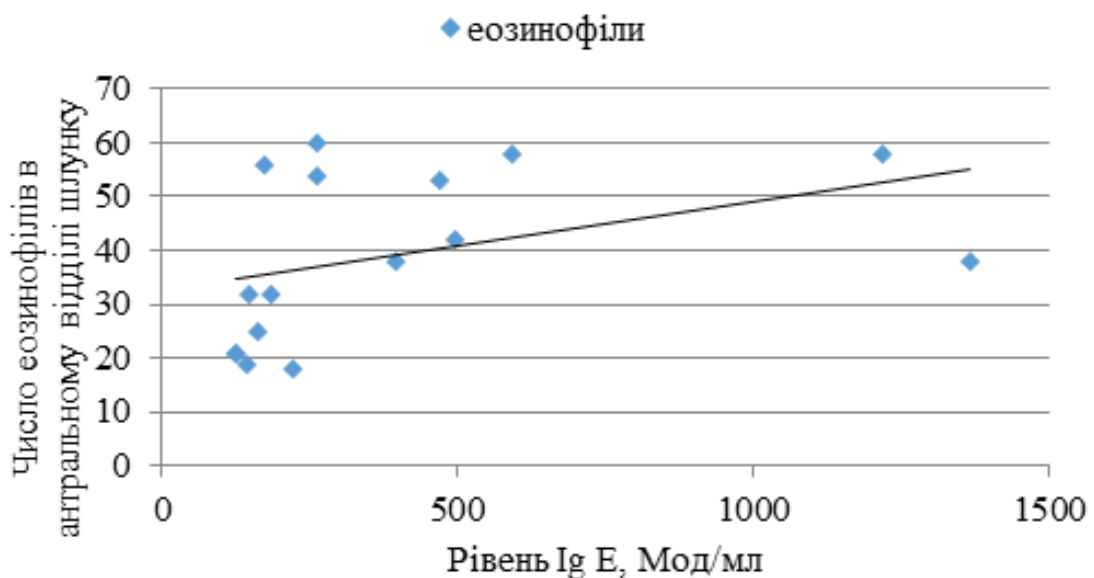


Рисунок 4.13. Співвідношення рівня Ig E та кількості еозинофілів слизової оболонки шлунку дітей з IgE-опосередкованими реакціями харчової гіперчутливості

Отже, на підставі виявлених змін можна зробити висновок про те, що у дітей з IgE-опосередкованими алергічними реакціями на їжу поряд з вираженими морфологічними ознаками хронічного гастриту спостерігалася більша кількість еозинофілів, які входили до складу запального інфільтрату як в антральному відділі шлунка, так і в 12-й кишці проти пацієнтів групи порівняння.

4.2.4. Морфологічні зміни слизової оболонки дванадцятипалої кишки у хворих з IgE-опосередкованими симптомами харчової гіперчутливості.

В біопсійному матеріалі з ДПК цієї групи хворих виявили, що мікрворсинки слизової оболонки були деформовані за рахунок вираженого набряку їх стромы. Вони були потовщеними та мали складки і випинання, проте їх епітеліальний покрив був збережений, представлений двома основними типами клітин, як і в першій групі – стовпчастими епітеліоцитами та бокалоподібними екзокриноцитами. На поверхні ворсинок та в глибині крипт визначалась велика кількість слизу, який містив десквамовані ентероцити. Строма мікрворсинок була з вираженою запальною інфільтрацією з переважанням, як і в різних відділах шлунку, лімфоцитів та плазмоцидів з домішкою порівняно невеликої кількості інших клітин (рис. 4.14).

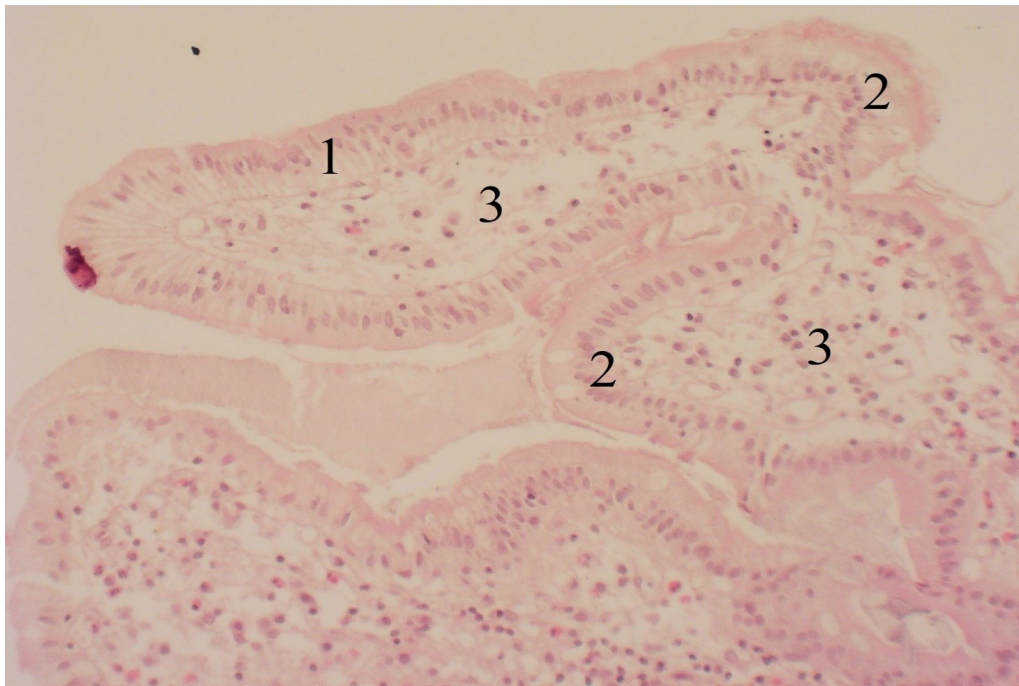


Рисунок 4.14. Зміни слизової оболонки дванадцятипалої кишки у дитини З. (2 група) з харчовою алергією та підвищеним рівнем загального IgE. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Об.10^x, ок. 10^x.

1 – стовпчасті епітеліоцити; 2 – бокалоподібні клітини; 3 – строма ворсинки з вираженою змішано-клітинною запальною інфільтрацією та набряком.

Ацинарні відділи дуоденальних залоз, які розташовані в стомі підслизової основи були деформовані за рахунок набряку та вираженої запальної інфільтрації. Гранулоцити мали неправильну форму внаслідок накопичення в їх цитоплазмі включень різного розміру, що розташовувалися дифузно та зміщували ядра на різну відстань від базальної мембрани. Це свідчить про розвиток дистрофічних процесів у клітинах. Серед клітин запального інфільтрату значну кількість становили еозинофіли. Крім того, ацидофільні гранули виявлялись екстрацелюлярно (рис. 4.15).

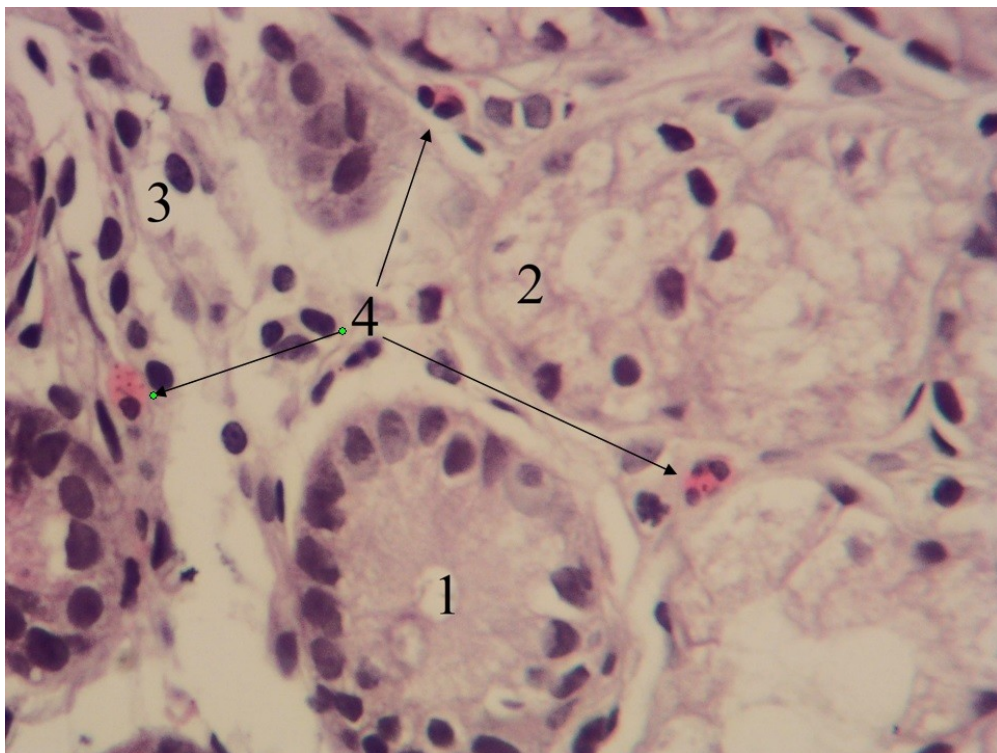


Рисунок 4.15. Мікроскопічні зміни в підслизовій основі дванадцятипалої кишки дитини Р. (2 група) з харчовою алергією та підвищеним рівнем загального IgE. Зabarвлення гематоксиліном і еозином. Об.10^x, ок. 40^x.

1 – дуоденальні залози; 2 – glandулоцити з груналами секрету в цитоплазмі; 3 – строма з набряком та запальною інфільтрацією; 4 – еозинофіли.

Кількість еозинофілів в біоптатах слизової оболонки ДПК пацієнтів з IgE-обумовленими гастроінтестинальними симптоми в 1,5 рази перевищувала їх число, в порівнянні з аналогічним біопсійним матеріалом групи дітей з проявами харчової гіперчутливості на тлі нормального рівня IgE ($p < 0,05$) й становила в

середньому $33,63 \pm 4,28$ в ПЗВЗ ($\min=11,0$; $\max=61,0$). Проте визначення кореляційного зв'язку між загальним IgE та кількістю еозинофілів ДПК також не показав їх взаємозв'язку у хворих даної групи, що можна пояснити нижчою часткою верифіованих дуоденітів в обох групах спостереження.

Таким чином, за результатами ендоскопічного дослідження встановлено, що ураження СОШ та ДПК не має специфічних ознак, які б свідчили про харчову гіперчутливість. Ці дані підтверджуються дослідженнями деяких авторів та свідчать про необхідність виконання гістологічного дослідження [212]. Проте, всупереч цьому ведеться постійний пошук макроскопічних змін СО ШКТ та їх обґрунтування з точки зору клінічних, лабораторних та мікроскопічних даних та пропонується враховувати ряд ознак, які є статистично значимими [213, 214]. Тому, на даний час достовірним діагностичним методом є гістологічне дослідження біоптатів слизової оболонки з виявленням характерних змін та еозинофільної інфільтрації [215]. Але такий метод є травматичним та має значну кількість недоліків його застосування в педіатричній практиці. Тому, пошук шляхів оптимізації діагностики харчової алергії у дітей за клінічними та лабораторними даними є актуальною проблемою сьогодення, що потребує всебічного дослідження. Нами проведена спроба визначити взаємозв'язок між рівнем загального IgE та вираженістю еозинофільної інфільтрації у СОШ та ДПК. Виявлені зміни свідчать про те, що у дітей з IgE-опосередкованими алергічними реакціями на їжу поряд з вираженими морфологічними ознаками хронічного гастриту спостерігалася більша кількість еозинофілів, які входили до складу запального інфільтрату як в антральному відділі шлунка, так і в 12-й кишці, проти пацієнтів з IgE-неопосередкованими алергічними реакціями. Спостерігається різної сили зв'язок між вираженістю еозинофільної інфільтрації СОШ, ДПК та рівнем загального IgE.

В ендоскопічній картині дітей з гастроінтестинальними проявами харчової алергії переважають ізольовані ураження шлунка, а морфологічні ознаки хронічного гастриту характеризуються змінами покривного епітелію, за рахунок вираженої поліморфноклітинної запальної інфільтрації у власній пластинці

слизової оболонки з переважанням лімфоцитів і плазмоцитів та порівняно меншої кількості нейтрофілів, еозинофілів, макрофагів. При цьому ступінь активності еозинофільного запального процесу був більш вираженим в групі дітей з IgE-обумовленими реакціями харчової гіперчутливості ($r=0,652$; $p<0,01$). В той час для остаточної верифікації алергічних уражень ШКТ у пацієнтів з нормальним рівнем IgE необхідна поєднана інтерпретація гістологічної оцінки біоптатів з імунологічними маркерами atopії та урахуванням клініко-анамнестичних даних.

Результати досліджень цього розділу висвітлені в таких наукових працях [216, 217]:

Крючко ТО, Несіна ІМ, Ткаченко ОЯ, Пода ОА, Бубир ЛМ. Сучасні діагностичні стандарти гастроінтестинальної харчової алергії у дітей. В: Актуальні проблеми педіатрії. Матеріали 13 конгресу педіатрів України; 2018 жовт 9-11; Київ, Україна. Міжнародний журнал педіатрії, акушерства та гінекології. 2018;12(3):40-1.

Bubyr LM, Kryuchko TO, Nesina IM, Fylenko BM, Pedchenko TO. Endoscopic and morphological characteristics of the upper gastrointestinal tract in children with food hypersensitivity. *Здоровье ребенка*. 2021;16(2):56-62. doi: <https://doi.org/10.22141/2224-0551.16.2.2021.229879>

РОЗДІЛ 5.

ХАРАКТЕРИСТИКА ПОКАЗНИКІВ АЛЕРГОЛОГІЧНОГО ТА ІМУНОЛОГІЧНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ У ДІТЕЙ ІЗ СИМПТОМАМИ ХАРЧОВОЇ ГІПЕРЧУТЛИВОСТІ ТА ЇХ КОРЕЛЯЦІЙНІ АСОЦІАЦІЇ

5.1. Результати алергологічного обстеження пацієнтів.

У зв'язку зі збільшенням кількості небажаних алергічних реакцій на їжу та складними патогенетичними механізмами їх реалізації неможливо встановити діагноз харчової алергії спираючись на дані одного діагностичного методу [92, 114, 218, 219]. Через схожість клінічних симптомів під час об'єктивного огляду пацієнта з проявами гіперчутливості до харчових продуктів не можна віддиференціювати харчову алергію від реакцій харчової непереносимості неімунної природи без допомоги додаткових методів дослідження. Тому, в клінічній практиці використовується ряд методик *in vivo* та *in vitro* з постійними спробами удосконалення та стандартизування єдиного протоколу ведення пацієнтів з проявами харчової гіперчутливості.

Серед відомих способів виявлення харчової сенсibilізації поширеними та загальнодоступними залишаються методи шкірного алерготестування. Подвійна сліпа плацебо-контрольована провокаційна проба (рівень рекомендацій IV, D) має ряд труднощів щодо впровадження в повсякденну клінічну практику, тому її використання є обмеженим [125, 220, 221, 222, 223]. Таким чином, шкірні проби є альтернативним методом діагностики на початкових етапах обстеження хворих з проявами як шкірної, так і гастроінтестинальної ХГЧ. Окрім того, актуальним залишається вивчення структури сенситизації до харчових алергенів у популяціях дітей в динаміці, що впливає на емпіричний вибір елімінаційної дієти.

Симптоми гіперчутливості до харчових продуктів мали всі без виключення пацієнти серед обох досліджуваних груп, що підтверджено даними анкетування, тому, при відсутності протипоказань учасники дослідження підлягали постановці шкірних алергопроб за стандартними методиками. Аналіз частоти позитивних

алергологічних шкірних тестів на харчові алергени в обстежених дітей встановив пріоритетну роль молока, яєць, бобових, злаків та риби у формуванні симптомів харчової гіперчутливості, що входять до загальноновизнаної «вісімки» найбільш алергенних продуктів в усьому світі.

Порівняльний аналіз результатів шкірних проб (рис. 5.1) у дітей з патологією ВВШКТ, в яких прийом причинно-значущих харчових продуктів супроводжувався розвитком небажаних алергічних реакцій виявив, що спектр харчової сенсibilізації представлений харчовими алергенами, які статистично значимо перевищували аналогічні проби у дітей з шкірними проявами ХГЧ. Так, серед пацієнтів 1-ї групи достовірно частіше реєструвалися позитивні шкірні тести на білок та жовток курячого яйця, що виявлялися у третини (37,5% та 34,4%) дітей проти 17,9% та 16,1% обстежених групи порівняння ($p < 0,05$); молоко (48,4% проти 23,2%; $\chi^2 = 7,13$; $p = 0,08$); рибу: короп – 29,7% проти 10,7% ($\chi^2 = 5,42$; $p = 0,02$), минтай – 21,9% проти 7,1% ($\chi^2 = 3,99$; $p = 0,046$) та бобові: арахіс – 45,3% проти 21,4% ($\chi^2 = 6,55$; $p < 0,01$) й сою – 34,4% проти 23,2% однак, в останньому випадку, різниця не була статистично значимою і мала лише тенденцію до достовірності.

Групу дітей з шкірними проявами харчової гіперчутливості відрізняла статистично значима частка позитивних реакцій при постановці шкірних проб зі злаковими алергенами, зокрема пшеничною крупою – 48,2% проти 21,9 % дітей з гастроінтестинальними симптомами ХГЧ ($\chi^2 = 8,08$; $p = 0,004$) та гречаною мукою – 33,9% проти 17,2% дітей 1-ї групи ($\chi^2 = 3,82$; $p < 0,05$). Також серед дітей з АД виявлялася вища частка дітей з сенсibilізацією до фруктів та горіхів, проте, отримані результати не мали статистично значимого підтвердження. За кількістю позитивних шкірних тестів до різних овочевих культур дані з обох груп дослідження мали майже рівнозначні відсоткові значення. Загалом, структура сенсibilізації встановлена на основі результатів шкірного алерготестування не суперечила виявленому спектру харчових алергенів.

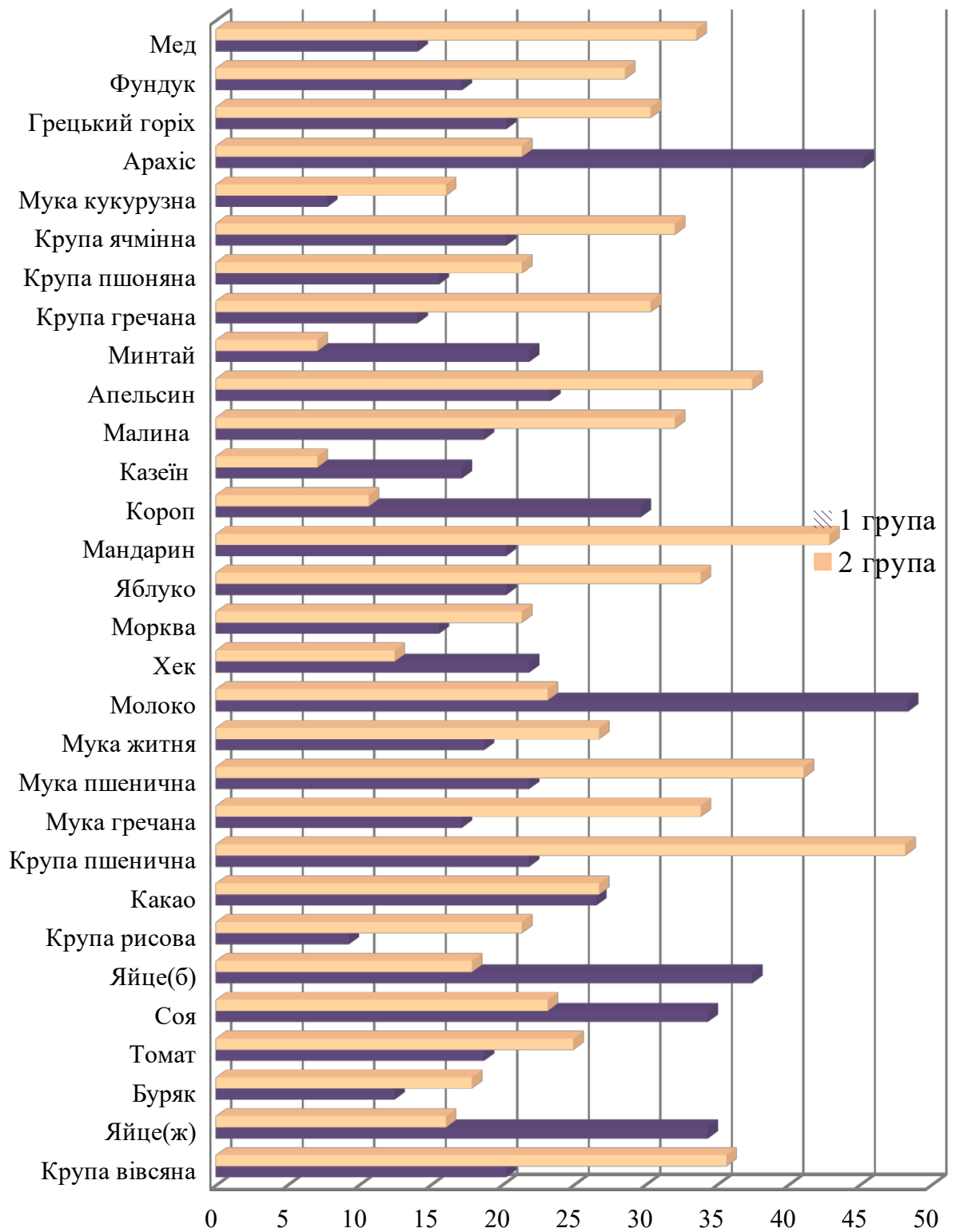


Рисунок 5.1. Порівняльна характеристика харчової сенсibiliзації в групах спостереження за даними шкірного алерготестування

Отже, за даними результатів, отриманих в ході дослідження можна зазначити основні причинно-значущі продукти, при вживанні яких розвиваються реакції харчової гіперчутливості. Серед них провідне місце у дітей з патологією травної системи займають коров'яче молоко, яйця, риба та бобові, що відповідає загальноприйнятим віковим особливостям превалентності гіперчутливості й співпадає з результатами наукових праць як серед вітчизняних, так і зарубіжних дослідників. Проте частка виявлених позитивних шкірних проб з алергенами молока не дозволяє з високою вірогідністю віднести таких пацієнтів до справжніх алергіків, адже більшість із них мали прояви алергії ще в ранньому дитячому періоді й мають сформовану толерантність до даного продукту в старшому віці [224, 225]. Даний факт свідчить про високу кількість хибнопозитивних результатів та підкреслює необхідність визначення діагностичної цінності інших лабораторних тестів. Отримані негативні результати тестування у пацієнтів з підтвердженими в анамнезі алергічними реакціями на їжу, можуть бути свідченням неімунної ХН, але, в той же час, не виключають істинної імунологічно-опосередкованої ХГЧ. Однак, до теперішнього часу, можливості шкірного алерготестування, в якості специфічних та чутливих методик, залишаються дискутабельними. Так, на думку одних авторів, шкірні алергопроби можуть *in vivo* виявити реакції гіперчутливості без участі IgE [123], тоді, як інші науковці, стверджують про наявність діагностичної значимості даних тестів лише у випадку IgE-опосередкованих реакцій харчової гіперчутливості, при їх суперечливій інформативності у випадку алергічних реакцій клітинно-опосередкованого (уповільненого) типу, через можливість отримання хибнопозитивних та хибнонегативних результатів шкірного алерготестування з харчовими алергенами [226].

Із 64 дітей з гастродуоденальною патологією та проявами харчової гіперчутливості підвищений рівень загального IgE був виявлений у половини (53,1%) дітей проти 67,9% пацієнтів з атопічним дерматитом. Оцінка спектру харчової сенсibiliзації проводилася шляхом визначення sIgE до найбільш причинно-значущих продуктів серед 42 дітей (65,6%) 1-ї групи. Підвищені рівні

sIgE визначалися в осіб з нормальним та підвищеним рівнем загального IgE. Згідно результатів дослідження було виявлено, що топовими алергенними продуктами були бобові, яйця, риба й морепродукти. Доля бобових в структурі харчової сенсibilізації за даними визначення sIgE серед обстежених була найбільшою й становила 26,1% з переважним визначенням sIgE до арахісу та сої. Частка позитивних sIgE до риби та молюсків складала (19,0%), що можна пояснити термостабільними властивостями алергенного білку риб – парвальбуміну та відсутністю розвитку толерантності до даного продукту впродовж життя. Третю позицію найбільш алергенних харчових продуктів за даними визначення sIgE посіли яйця, що виявлялися відповідно у 16,7% обстежених. Аналіз спектру сенсibilізації до харчових продуктів показав незначне розповсюдження ХА за даними імуноферментного визначення sIgE до казеїну коров'ячого молока та злаків, яке реєструвалося у 11,9% та 9,5% дітей відповідно. Специфічний IgE до фруктів був виявлений лише в 1 (2,4%) хворого. Серед обстежених 2-ї групи визначення sIgE проводилося у третини (37,5%) дітей з atopічним дерматитом. За результатами ІФА переважна більшість дітей мала полісенситизацію. Найбільш часто антитіла (sIgE) підвищувалися до алергенів горіхів, злаків, фруктів, рідше до бобових та риби. У дітей з шкірними симптомами харчової гіперчутливості сенсibilізація до харчових алергенів здебільшого поєднувалася із сенситизацією до побутових, епідермальних, пилкових й рідше грибкових АГ. Такі дані є свідченням того, що у дітей раннього віку прояви алергії на харчові продукти проявляються у вигляді ураження шкіри та знаходять своє відображення у діагнозі atopічний дерматит, що співпадає з думкою інших науковців [227]. В подальшому відбувається вікова еволюція atopії з розширенням спектру сенсibilізації до аероалергенів. Окрім того, прослідковується формування харчової толерантності, яка у дітей старшого віку може трансформуватися під «масками» шлунково-кишкових захворювань, що має також відображення у роботах експертів [39]. Розвиток полівалентної сенсibilізації серед дітей 2-ї групи можна пояснити коморбідністю алергологічної патології в даній категорії пацієнтів. Свідченням цього в ряді

випадків є поєднання atopічного дерматиту з бронхіальною астмою та алергічним ринітом.

Оскільки концентрація IgE в сироватці крові є нестабільною, й, може змінюватися на тлі розвитку реакцій ХГЧ в залежності від спожитої дози харчового алергену та в динаміці лікування тому, деякі науковці зазначають, що визначені рівні sIgE можуть не корелювати з клінічно значимою харчовою сенсibilізацією, що призводить до неправильної тактики ведення хворих із впровадженням нераціональних елімінаційних заходів [33, 63, 228].

Наявність в анамнезі побічних алергічних реакцій на їжу в поєднанні з підвищеним рівнем sIgE або позитивними результатами шкірного алерготестування є одним із сурогатних критеріїв істинної ХГЧ, який запропоновано використовувати для більш точного вивчення розповсюдженості ХА. Проте, важливо зазначити, велика частка сенсibilізованих осіб можуть вживати продукти без розвитку алергічних реакцій, тому, такий підхід може переоцінити істинну розповсюдженість ХА, особливо якщо аналіз алергічних реакцій ґрунтується на самооцінці [27, 45].

Аналіз інших наукових статей наводить факт того, що визначення sIgE не означає, що потрапляння харчового АГ в дорослий чи дитячий організм буде супроводжуватися розвитком алергічних реакцій. Статистична значимість результатів визначення sIgE до харчових алергенів є найвищою у випадку отримання негативних результатів тестування, оскільки в такій ситуації ми можемо виключити наявність IgE-опосередкованої алергії. Саме тому визначення специфічних імуноглобулінів до харчових продуктів не є достовірним показанням для призначення елімінаційних міроприємств, оскільки вживання близько половини з цих алергенів не супроводжується розвитком виражених клінічних симптомів. Пацієнти з клінічними проявами IgE-залежних реакцій та негативними результатами sIgE можуть задовільно переносити підозрювані продукти. Таким чином, ні шкірне алерготестування, ні визначення sIgE не надають повноцінної інформації стосовно переносимості харчових продуктів й, тим більше, не дозволяють надати пацієнтові заключні рекомендації стосовного подальшої

організації харчового раціону [229]. Тому, для уточнення патомеханізму реалізації алергічних реакцій та виключення IgE-незалежних варіантів гіперчутливості й інших неімунних реакцій харчової непереносимості, доцільним залишається застосування провокаційного тестування. Однак, як зазначалось вище, ПСПКПП має ряд обмежень щодо впровадження в клінічну практику. Підсумовуючи висвітлені аспекти та враховуючи ряд проблем стосовно діагностики ХГЧ, з якими часто зустрічаються лікарі різних спеціальностей, можна зробити висновок про необхідність пошуку простих, доступних та високоінформативних методів для верифікації харчової алергії.

5.2. Оцінка імунологічного статусу обстежених дітей з урахуванням показників цитокіно-хемокінового профілю.

Відомо, що патогенез харчової алергії опосередкований гуморальною ланкою імунної відповіді, що безпосередньо залежить від продукції цитокінів і хемокінів, які є ініціаторами та регуляторами цілого каскаду реакцій в розвитку алергічного запалення. Тому, пріоритетним завданням нашої роботи вважалось дослідження імунологічного статусу серед пацієнтів з хронічною гастродуоденальною патологією та atopічним дерматитом на тлі реакцій харчової гіперчутливості.

Оскільки дані щодо розповсюдженості харчової алергії основані на результатах самооцінки згідно висновків науковців [45] не являються достовірно значущими, а механізми розвитку ХА й, зокрема, участь імунної системи в її формуванні продовжують вивчатись, для підтвердження імунологічно-опосередкованого генезу симптомів у дітей старшого віку нами було проведено аналіз цитокінового профілю (імуноглобулінів E, A, M, G, IL-4 та IL-10, хемокіну TARC/CCL-17). Діагностична значимість оцінки рівня концентрації цитокінів заключається в констатації факту їх підвищення або зниження у даного хворого з конкретним захворюванням, причому для оцінки тяжкості та прогнозування перебігу захворювання доцільно визначати концентрацію як про- так і протизапальних цитокінів в динаміці розвитку патології.

Відомо, що антитіла класу імуноглобуліну А (IgA) синтезуються, в основному, лімфоцитами слизових оболонок у відповідь на місцевий вплив антигенів, здійснюють їх захист від патогенних збудників, потенційних алергенів (насамперед харчових) або аутоантигенів і становлять до 15% імуноглобулінів сироватки крові. Шляхом зв'язування з мікроорганізмами, АТ IgA уповільнюють їх адгезію з поверхнею клітин епітелію, перешкоджаючи проникненню у внутрішнє середовище людського організму, та попереджаючи тим самим розвиток місцевих запальних реакцій. Таким чином, локальна продукція Ig А обумовлює місцевий імунітет. Проникаючи у внутрішнє середовище організму, IgA інактивує бактерії та віруси, активує комплемент по альтернативному шляху. Представлений в табл. 5.1 аналіз рівня імуноглобулінів виявив, що частка пацієнтів з гастроінтестинальними симптомами ХГЧ та зниженим рівнем сироваткового Ig А в 3,9 разів була вищою в порівнянні з пацієнтами з шкірними проявами харчової гіперчутливості ($\chi^2=13,3$; $p<0,001$) при відсутності статистично значимої різниці між середніми значеннями даного глобуліну.

Таблиця 5.1

Характеристика рівнів імуноглобулінів в обстежених дітей

Імуноглобуліни сироватки крові		Групи спостереження	
		1 група (n=64)	2 група (n=56)
Ig А г/л	M±m	1,17±0,09	1,24±0,05
Ig М г/л	M±m	0,99±0,04	0,84±0,06
Ig G г/л	M±m	11,80±0,27	11,06±0,32
Ig Е загальний МО/мл	Me (Q1-Q3)	124 (55,25-185,00)	229 (95,25-457,45)

Зниження концентрації IgA свідчить про недостатність гуморального та місцевого імунітету, порушення синтезу або посилення катаболізму IgA, а також адсорбції його на імунних комплексах. Отримані дані підтверджують факт підвищення проникності СО тавного тракту та їх сприятливість до харчових алергенів й участь в розвитку запального процесу.

Дані деяких авторів зазначають, що алергічні ускладнення можуть виникати приблизно у половини клінічно маніфестних форм дефіциту IgA [230]. Так, наприклад, у роботах Ezeoke A.C. та співавт. у 6 з 15 дітей з ізольованою недостатністю IgA зазначена наявність алергічних симптомів [231]. До найбільш частих алергічних захворювань, при яких реєструється дефіцит IgA відносять АД, АР і БА. Окрім того, зустрічаються випадки харчової та медикаментозної алергії, що розвивається здебільшого за atopічним та імунокомплексним типом. Дослідники акцентували увагу на здатності IgA пригнічувати алергічні реакції, тому, дефіцит імуноглобулінів даного класу сприяє IgE-залежній дегрануляції опасистих клітин. Urm S.H. та співавт. у популяційному дослідженні за типом випадок–контроль наводять приклад підвищеного ризику формування БА у пацієнтів з ізольованим дефіцитом IgA [232]. В роботі Papadopoulou A. та співавт. вивчалися особливості поширеності бронхіальної гіперреактивності у педіатричних пацієнтів із дефіцитом IgA та його взаємозв'язок з atopічним статусом. Результати дослідження продемонстрували наявність бронхіальної гіперреактивності у 30% обстежених на тлі дефіциту IgA, тоді як у дітей з нормальним його рівнем лише в 5,9% випадків ($p=0,005$) [233]. У статті Takahashi N. та співавт. (2013 р.) описаний клінічний випадок пацієнта з селективним дефіцитом IgA з верифікованим діагнозом еозинофільного гастриту та еозинофільної пневмонії [234]. У поздовжньому одноцентровому дослідженні в Італії (2019 р.) серед педіатричних пацієнтів з ізольованим дефіцитом IgA алергічні прояви були виявлені у 23% пацієнтів на етапі встановлення діагнозу та ще у 16% – під час подальшого спостереження, що засвідчило розповсюдженість atopії на рівні 39% серед пацієнтів з вибірковою недостатністю IgA [235].

Порівняльний аналіз сироваткових імуноглобулінів класу M та G, не виявив статистично значимої різниці між середніми значеннями, проте частка пацієнтів, в яких рівні даних глобулінів перевищували нормативні значення була достовірно вищою у пацієнтів з патологією травного тракту на тлі реакцій харчової гіперчутливості проти дітей з atopічними дерматитом. Так, підвищені IgM виявлялися у 56,3% пацієнтів 1-ї групи проти 14,3% групи порівняння ($p<0,001$).

Отримані дані підтверджують роль IgM в розвитку первинної імунної відповіді, оскільки вони першими синтезуються у відповідь на первинну антигенну (включаючи харчові алергени) стимуляцію. Період їх напіврозпаду становить близько 5 діб, тому, вони займають приблизно 5% від загальної частки глобулінів й, тільки тоді, розпочинається продукція АТ класу IgG. Останні складають основну частину (80%) всіх імуноглобулінів людини та є найважливішим ефектором гуморального імунітету. Рівень IgG був підвищеними практично в половини (46,9%) дітей 1-ї групи та в третини (32,1%) пацієнтів із шкірними симптомами харчової гіперчутливості.

Із числа дітей, які проходили обстеження, підвищений рівень загального IgE був виявлений у половини (51,6%) хворих (концентрація IgE_{Me (Q1-Q3)} склала 124 (55,25-185,00)) з гастродуоденальною патологією та у 67,9% пацієнтів (рівень загального IgE_{Me (Q1-Q3)} становив 229 (95,25-457,45)) з atopічним дерматитом та проявами ХГЧ.

Провідне місце в регулюванні імунопатологічних механізмів алергічних реакцій належить цитокінам. Беззаперечним залишається той факт, що активація Т-хелперів 2-го типу в процесі утворення Th2-лімфоцитів з підвищеним синтезом ними відповідних цитокінів (IL-4, IL-5, IL-13) відіграють провідну роль в імунопатогенезі алергії. Після контакту коньюгованого тучними клітинами IgE з алергенами відбувається дегрануляція лаброцитів, що призводить до потрапляння вищенаведених цитокінів в міжклітинні простори. Наступним етапом являється запуск прозапальних ефектів, таких як регуляція експресії молекул адгезії, модуляція клітинного транспорту за рахунок посиленої продукції хемокинів що, в свою чергу, обумовлює активне залучення еозинофілів в органи-мішені. Внаслідок цього підвищується проникність судинної стінки, секреція слизу та розвивається алергічне запалення. Основними індукторами алергії вважають IL-4 та IL-13. На сьогодні роль даних цитокінів в розвитку алергічних реакцій добре відома, проте місце деяких хемокинів у формуванні конкретних клінічних фенотипів алергічних захворювань у дитячому віці потребує подальшого вивчення. Оскільки дані щодо розповсюдженості харчової алергії основані на

результатах самооцінки на думку деяких науковців [45] не являються достовірно значущими, а імунні механізми розвитку харчової алергії потребують уточнення, для оцінки імунологічних змін в обстежених дітей нами було проведено дослідження показників цитокинового профілю – ІЛ-4, ІЛ-10 та хемокіну TARC/CCL-17.

Вивчення цитокинового профілю у пацієнтів демонструє провідну роль Th2-імунної відповіді у розвитку алергічних реакцій на їжу в обстежених пацієнтів. Дослідження імунологічного статусу в порівнянні з групою контролю виявило достовірні підвищення ІЛ-4, TARC/CCL-17 та одночасне зниження протизапального ІЛ-10 у дітей 1-ї та 2-ї груп (табл. 5.2), які мали гастроінтестинальні та шкірні прояви ХГЧ.

Таблиця 5.2

Оцінка результатів аналізу показників імунологічного профілю в обстежених дітей

Цитокіни	Групи спостереження			р- вірогідність відмінностей між групами
	1 група (n=34)	2 група (n=30)	3 група) (n=22)	
	M±m	M±m	M±m	
ІЛ-4	0,22±0,05	0,34±0,07	0,009±0,006	p ₁₋₂ >0,05 p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ <0,001
ІЛ-10	4,30±0,60	3,91±0,38	8,33±1,55	p ₁₋₂ >0,05 p ₁₋₃ <0,05 p ₂₋₃ <0,01
TARC/CCL-17	116,56±16,69	141,50±18,6 5	11,47±3,67	p ₁₋₂ >0,05 p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ <0,001

Хоча достовірних відмінностей між рівнями імунологічних маркерів 1-ї та 2-ї групи не було виявлено, проте прослідковувалася тенденція до їх превалювання у групі дітей з atopічним дерматитом.

Середній рівень ІЛ-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, однак середній рівень ІЛ-4 в 1-й групі був в 1,5 рази нижчим в порівнянні з показниками дітей з АД (рис. 5.2)

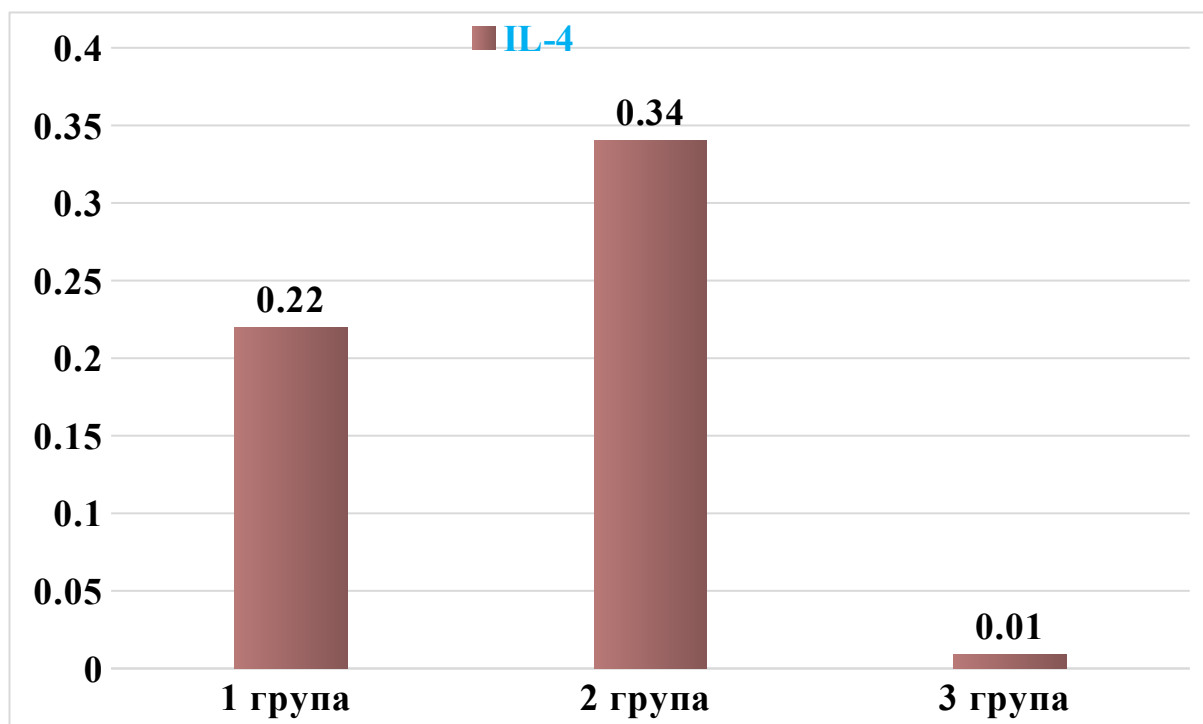


Рисунок 5.2. Оцінка концентрації цитокіну ІЛ-4 в обстежених дітей

Примітка: * - достовірність порівняно з групою здорових дітей, ($p < 0,001$)

- достовірність порівняно з групою здорових дітей, ($p < 0,001$).

Статистично значимо знижені рівні ІЛ-10 в 1-й ($4,30 \pm 0,60$) та 2-й ($3,91 \pm 0,38$) групі в порівнянні з даними здорових дітей можуть бути відображенням тенденції до персистуючого/хронічного запалення (рис. 5.3).

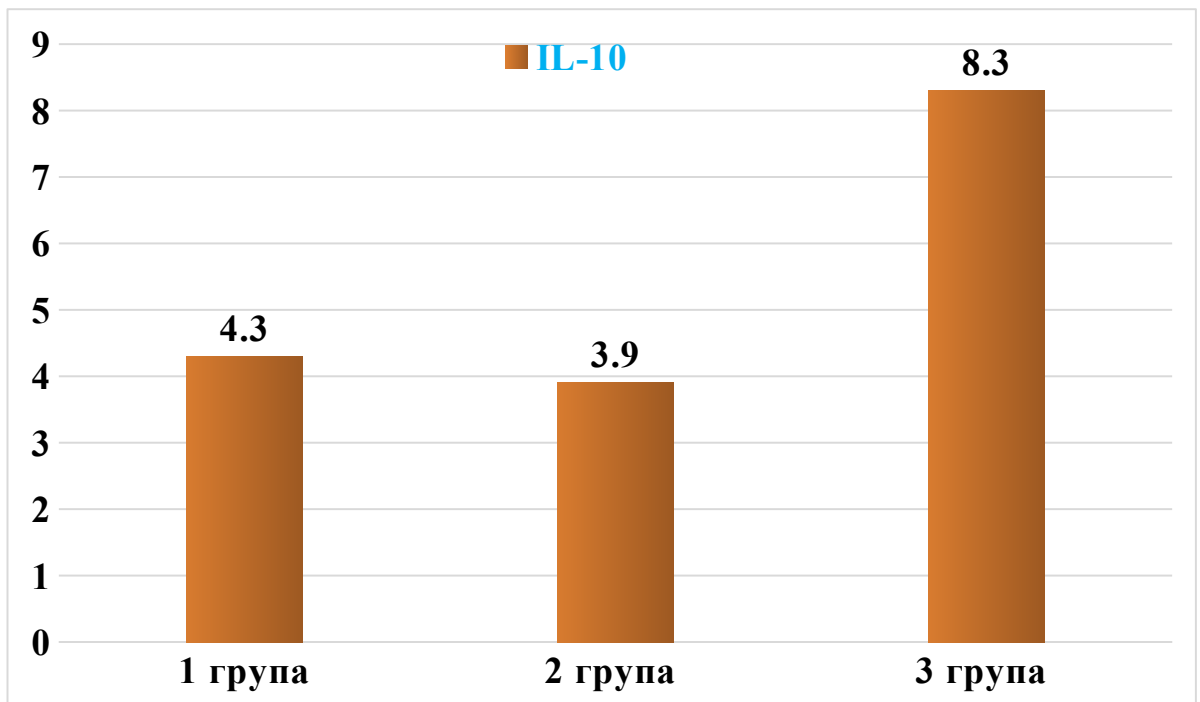


Рисунок 5.3. Оцінка концентрації протизапального цитокіну IL-10 в обстежених дітей

Примітка: * - достовірність порівняно з групою здорових дітей, ($p < 0,05$)

- достовірність порівняно з групою здорових дітей, ($p < 0,01$)

Як показують результати нашої роботи, у дітей 1-ї групи рівень хемокіну TARC/CCL17 в 10 разів перевищував показники дітей контрольної групи ($p < 0,001$) (рис. 5.4). Слід зазначити, що майже у половини (47,1%) обстежених рівень хемокіну реєструвався в межах ≥ 100 пг/мл, однак, в групі дітей із шкірними проявами ХГЧ частка дітей з рівнем TARC/CCL17 ≥ 100 пг/мл була вищою (63,3%). Достовірне підвищення рівня хемокіну TARC/CCL17 ($p = 0,001$) у дітей с атопічним дерматитом свідчить про діагностичну значимість даного цитокіну в механізмах регуляції імунopatологічних станів [103], пов'язаних з проявами алергії [104], й підкреслює його місце в нашому дослідженні в якості діагностичного критерію гастроінтестинальної форми харчової алергії серед дітей із захворюваннями верхнього відділу шлунково-кишкового тракту.

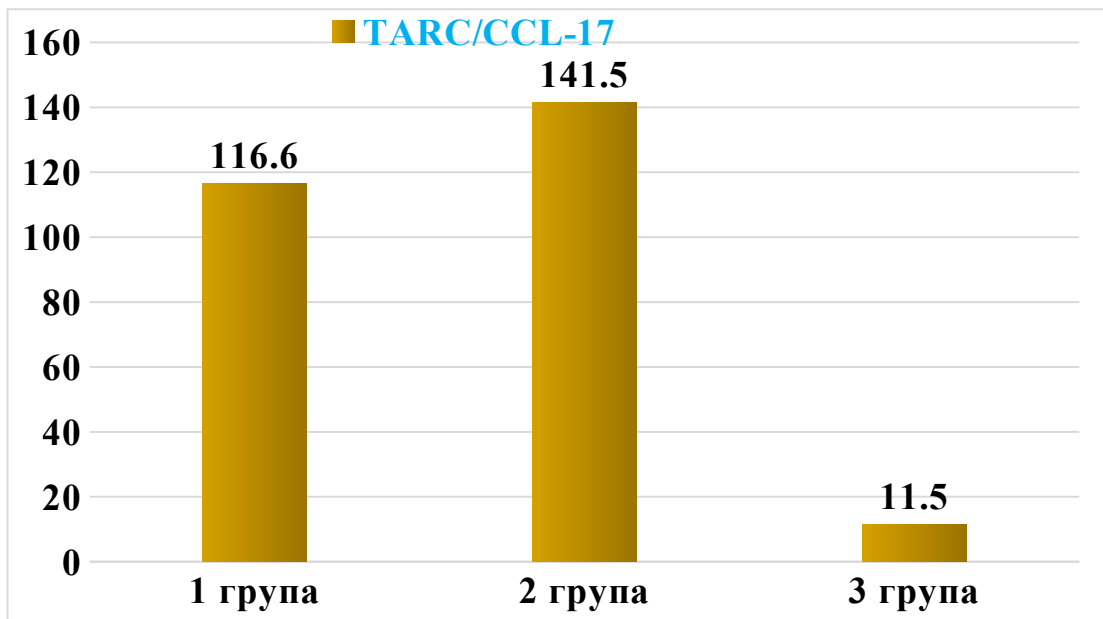


Рисунок 5.4. Оцінка концентрації хемокіну TARC/CCL17 в обстежених дітей

Примітка: * - достовірність порівняно з групою здорових дітей, ($p < 0,001$);

- достовірність порівняно з групою здорових дітей, ($p < 0,001$)

При порівнянні особливостей перебігу харчової гіперчутливості у дітей з хронічною гастродуоденальною патологією залежно від клінічного фенотипу ХА за рівнем провідного маркера атопії – загального IgE, обстежені діти були розподілені на дві підгрупи. Першу підгрупу склали 16 пацієнтів з IgE-обумовленими алергічними проявами харчової гіперчутливості (рівень загального IgE_{ме (Q1-Q3)} склав 240,5 (158,0-475,8) МО/мл. До другої було включено 18 дітей з IgE-незалежними алергічними реакціями на їжу з концентрацією загального IgE_{ме (Q1-Q3)} 35,0 (28,0-77,5) МО/мл.

Дослідження змін концентрацій імуноцитокінів дало змогу говорити про зміни цитокінової ланки при різних механізмах розвитку алергічних реакцій. Аналіз результатів дослідження в залежності від IgE-статусу (табл. 5.3) не виявив статистично значимих відмінностей показників IL-4 та IL-10 ($p > 0,05$) серед пацієнтів обох підгруп, однак, встановлено підвищення концентрації цитокіну – IL-4 більше, ніж у половини (62,5%) пацієнтів з IgE-опосередкованими алергічними реакціями на їжу ($M \pm m = 0,32 \pm 0,08$ пг/мл) проти 38,9% дітей з нормальним рівнем загального IgE ($M \pm m = 0,13 \pm 0,04$ пг/мл).

Оцінка цитокинового профілю у пацієнтів з гастроуденальною патологією та проявами харчової гіперчутливості залежно від IgE-статусу

Цитокіни (пг/мл)	Групи спостереження		p-вірогідність відмінностей між групами
	Діти з патологією ВВШКТ та ХГЧ (n=34)		
	Ig E-опосередковані реакції на їжу (n=16)	Ig E-незалежні реакції на їжу (n=18)	
	M±m	M±m	
IL-4	0,32±0,08	0,13±0,04	p>0,05
IL-10	3,58±0,89	4,94±0,82	p>0,05
TARC/CCL-17	153,74±28,57*	83,52±15,64	p<0,05

Примітка: * - достовірність різниці порівняно з показниками групи порівняння, (p<0,05)

В ході проведеного дослідження вдалося встановити, що показник хемокіну TARC/CCL17 майже в 2 рази був перевищував аналогічні дані у пацієнтів з IgE-обумовленими алергічними реакціями на їжу проти пацієнтів з IgE-негативним статусом (153,74±28,57 проти 83,52±15,64 пг/мл; p<0,05). Отримані результати є свідченням прозапальної спрямованості Т-хелперної імунної відповіді за рахунок збільшення рівнів IL-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 – IL-10, що є ознакою персистуючого імунологічно-опосередкованого запального процесу.

Розподіл пацієнтів з атопічним дерматитом залежно від клінічного фенотипу ХГЧ з урахуванням загального IgE дозволив провести порівняльний аналіз у виділених підгрупах та дослідити певні закономірності. В першій підгрупі дітей з IgE-обумовленими алергічними реакціями на їжу, де концентрація IgE_{Me} (Q1-Q3) склала 404 (188,5-676,9) МО/мл, рівні імуноцитокінів були вищими у порівнянні з підгрупою дітей з IgE-незалежними шкірними проявами харчової

гіперчутливості (рівень загального IgE_{Me (Q1-Q3)} склав 65 (32,5-90,5) МО/мл), проте дані зміни не мали статистичної значимості (p>0,05) (табл. 5.4). Це можна пояснити тим, що медіана загального IgE у пацієнтів з АД та проявами ХГЧ в 1,7 разів перевищувала аналогічний показник у групі дітей з патологією ВВШКТ та небажаними алергічними реакціями на їжу за умови IgE «+» статусу, та, у 1,9 разів – у випадку IgE «-» варіантів ХГЧ. Дані зміни обумовлені превалюванням ІЛ-4 у групі дітей з atopічним дерматитом проти пацієнтів з гастроінтестинальними проявами харчової гіперчутливості у випадку як IgE-опосередкованих (0,41±0,11 проти 0,32±0,08), так, і при IgE-незалежних (0,23±0,006 проти 0,13±0,04) алергічних реакціях.

Таблиця 5.4

Оцінка цитокінового профілю у пацієнтів з atopічним дерматитом та проявами харчової гіперчутливості залежно від IgE-статусу

Цитокіни (пг/мл)	Групи спостереження		p-вірогідність відмінностей між групами
	Діти з АД та ХГЧ (n=30)		
	Ig E «+» статус (n=19)	Ig E «-» статус (n=11)	
	M±m	M±m	
ІЛ-4	0,41±0,11	0,23±0,006	p>0,05
ІЛ-10	3,54±0,38	4,56±0,79	p>0,05
TARC/CCL-17	163,28±25,98	103,88±20,73	p>0,05

Дослідження імунологічного статусу дітей з шкірними проявами харчової гіперчутливості свідчить про достатньо високі показники ІЛ-4 та TARC/CCL-17 незалежно від участі IgE, що підкреслює місце данного маркера в алгоритмі верифікації atopічного дерматиту у дітей з шкірними проявами харчової гіперчутливості.

Таким чином, імунологічний статус обстежених дітей характеризувався достовірним підвищенням показників таких цитокінів, як ІЛ-4 та хемокін TARC/CCL-17 на тлі зниженого рівня ІЛ-10, що підтверджує значення даних

маркерів в механізмах регуляції імунopatологічних станів, пов'язаних з проявами харчової алергії. Виявлені дані обґрунтовують перспективи впровадження даних показників в якості неінвазивних маркерів алергічного запалення в діагностичних алгоритмах на різних етапах надання медичної допомоги.

5.3. Аналіз кореляційних асоціацій між показниками цитокінового статусу та патоморфологічними змінами слизової оболонки верхнього відділу шлунково-кишкового тракту у дітей з гастроінтестинальними проявами харчової гіперчутливості.

При порівнянні кореляційних структур нами встановлена залежність між рівнем TARC/CCL17, IL-4 ($r=0,809$, $p<0,001$) вираженістю еозинофільної інфільтрації у слизовій оболонці шлунка ($r=0,718$, $p<0,01$) та дванадцятипалої кишки ($r=0,470$, $p<0,001$) (рис.5). Концентрація IL-10 мала зворотну залежність різної сили з лімфоцитарною інфільтрацією СОШ ($r=-0,756$, $p<0,001$), ДПК ($r=-0,643$, $p<0,001$) та рівнем TARC/CCL17 ($r=-0,588$, $p<0,001$) (рис. 5.5).

Виявлені зміни свідчать про те, що у дітей з IgE-опосередкованими алергічними реакціями на їжу поряд з вираженими морфологічними ознаками хронічного гастриту спостерігалася більша кількість еозинофілів, які входили до складу запального інфільтрату як в антральному відділі шлунка, так і в 12-й кишці, проти пацієнтів з IgE-неопосередкованими алергічними реакціями. Спостерігається різної сили зв'язок між вираженістю еозинофільної інфільтрації слизової оболонки шлунка ($r=0,770$, $p<0,001$), дванадцятипалої кишки ($r=0,419$, $p<0,05$) та рівнем загального IgE (табл. 5.5).

Отримані дані свідчать про відсутність статистично значимого кореляційного зв'язку між рівнем загального IgE та кількістю еозинофілів у слизовій оболонці ДПК у пацієнтів з IgE-незалежними гастроінтестинальними симптомами харчової гіперчутливості ($r=0,291$; $p>0,05$).

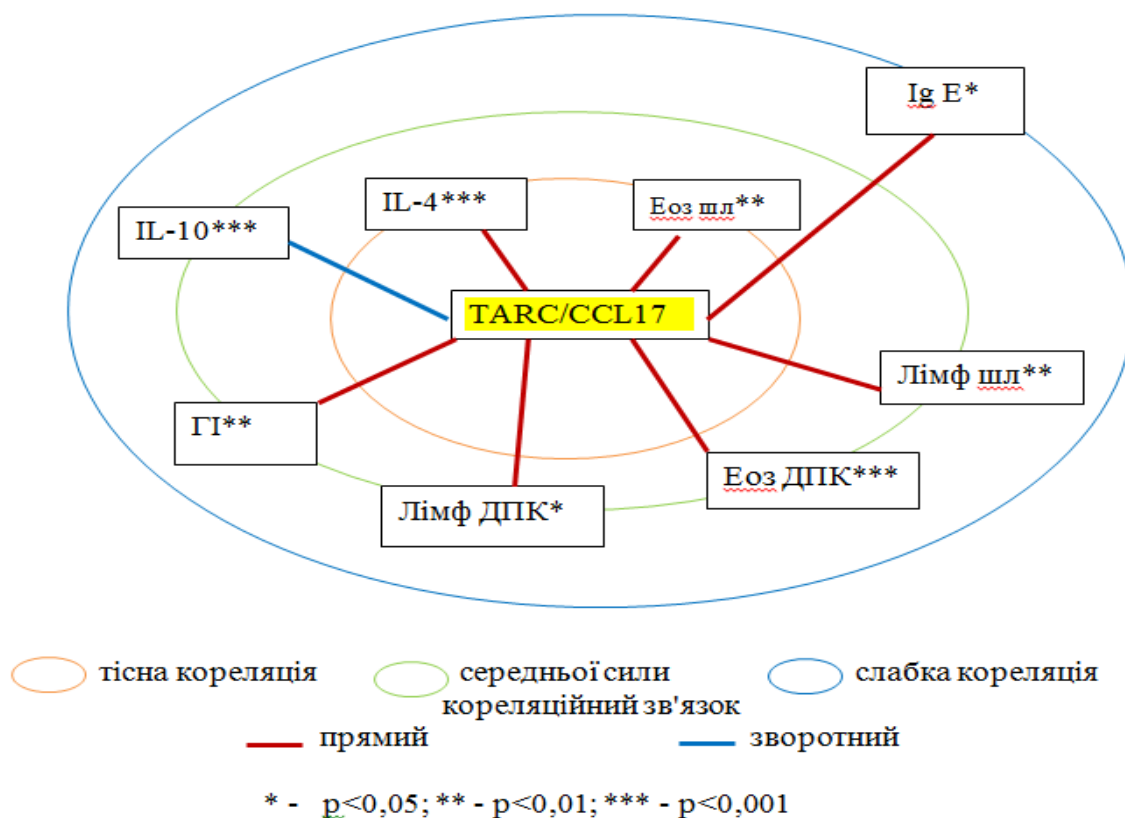


Рисунок 5.5. Кореляційна залежність між значеннями хемокіну TARC/CCL17 та імунологічно-гістологічними змінами у дітей з гастроінтестинальними симптомами харчової гіперчутливості

Таким чином, взаємна кореляція біологічних маркерів, які виявляються при дисрегуляторних змінах організму дитини у відповідь на 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 IL-4, хемокіну TARC/CCL-17, яке корелювало з еозинофільною інфільтрацією слизової оболонки шлунку та зворотною залежність зі зниженням протизапального IL-10, що дозволяє виділити специфічні імунологічні маркери харчової алергії та розширити уявлення про імунопатогенетичні механізми її реалізації.

Таблиця 5.5

Коефіцієнти кореляції між показниками імунологічного та морфологічного профілю у дітей з патологією верхнього відділу шлунково-кишкового тракту та проявами харчової гіперчутливості з урахуванням обтяженої по atopії спадковості (n=34)

Ig E											
IL-4	0,284*										
TARC/ CCL17	0,279 *	0,809 ***									
IL-10	-0,357 **	-0,394 **	-0,588 ***								
Ig A	-	-	-	-							
Ig M	-	-	-	-	-						
Ig G	-	-	-	-0,241*	-	-					
еозинофіли шлунку	0,770 ***	0,364 ***	0,718 **	-0,319 *	0,361 *	-	-				
еозинофіли ДПК	0,419 *	0,526 ***	0,470 ***	-0,398 *	0,342 *	-	-	0,642 ***			
лімфоцити шлунку	-	0,428 *	0,498 **	-0,756 ***	0,355 *	-	-	0,250 *	0,403 *		
лімфоцити ДПК	-	0,387 *	0,303 *	-0,643 ***	-	-	-	0,246 *	0,547 ***	0,703 ***	
ГІ	0,322 *	0,535 **	0,597 **	-	0,364 *	-	-	0,577 ***	0,366**	0,368 **	0,270 *
	Ig E	IL-4	TARC/ CCL17	IL-10	Ig A	Ig M	Ig G	еозинофіли шлунку	еозинофіли ДПК	лімфоцити шлунку	лімфоцити ДПК

Примітка: * – p<0,05; ** – p<0,01; *** – p<0,001.

5.4. Характеристика кореляційних взаємозалежностей між показниками цитокінового статусу у дітей з шкірними симптомами харчової гіперчутливості.

Атопічний дерматит є рецидивуючим запальним захворюванням шкіри, що зазвичай перебігає з високим рівнем в крові IgE та цитокінів Th2-типу – IL-4, -5 і/або -13 та деяких хемокінів, які направляють лейкоцити (зокрема й еозинофіли) в уражені ділянки з формуванням алергічного запалення.

Доведено, що TARC/CCL17 і його рецептор CCR4 залучені в патогенез АД і є хемокіном, специфічним для направленої міграції Th2-клітин [105, 236, 237, 238, 239, 240].

Тому, в нашій роботі було проведено дослідження кореляційних залежностей між імунологічними показниками, що причетні до формування атопії та шкірних алергічних реакцій, що в даному випадку мають зв'язок з харчовою сенсibiliзацією.

Аналіз кореляційних структур (табл. 5.6) встановив пряму середньої сили залежність між рівнем загального IgE та еозинофілами крові ($r=0,461$, $p<0,005$) та виявив статистично значимий середньої сили прямий зв'язок між хемокіном TARC/CCL17 та IL-4 ($r=0,693$, $p<0,001$). Концентрація IL-10 мала зворотну залежність середньої сили з IL-4 ($r=-0,482$, $p<0,01$), TARC/CCL17 ($r=-0,671$, $p<0,001$) та генеалогічним індексом ($r=-0,441$, $p<0,05$).

Отримані результати є діагностично значимими і співпадають з результатами інших науковців, що підтверджує участь даних імунологічних показників в розвитку алергічного запалення. Так, наприклад, E. Machura зі співавторами у своєму дослідженні (2012 р.) продемонстрували, що рівень концентрації TARC/CCL17 збільшується у сироватці крові дітей з різними алергічними захворюваннями – кропив'янкою, атопічним дерматитом та бронхіальною астмою. У дослідженні наведені статистично значимі різної сили прямі кореляційні зв'язки між рівнем TARC/CCL17, IgE та еозинофілами крові

($p < 0,05$) [239]. В інших роботах показані кореляційні залежності між рівнем TARC/CCL17 та ступенем тяжкості захворювання [99, 241, 242]. Причому, дослідження китайських науковців (2016 р.) наводять результати, де медіана розподілу CCL17 була вищою у пацієнтів з тяжким 140,08 (57,29–648,21) та середньо-тяжким 171,79 (57,00–314,95) перебігом захворювання, порівняно з респондентами з легким ступенем тяжкості 35,02 (22,28–100,79) ($p < 0,05$) [105].

Таблиця 5.6

Коефіцієнти кореляції між показниками цитокінового профілю у пацієнтів з atopічним дерматитом та проявами харчової гіперчутливості з урахуванням обтяженої по atopії спадковості (n=30)

Еоз. крові								
Ig E	0,461 *							
IL-4	-	-						
TARC	-	-	0,693 ***					
IL-10	-	-	-0,482 **	-0,671 ***				
Ig A	-	-	-	-	-			
Ig M	-	-	-	-		-0,312 *		
Ig G	-	-	-	-	-	-0,286 *	0,493 ***	
ГІ	-	-	-	-	-0,441 *	-	-	-
	Еоз. крові	Ig E	IL-4	TARC	IL-10	Ig A	Ig M	Ig G

Примітка: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

Варто зазначити, що нормативні показники здорових обстежених (мак значення – 34,62 пг/мл) в даній роботі суттєво не відрізнялися від результатів, отриманих у групі контролю в нашому дослідженні (мак значення – 24,23 пг/мл). Крім того, за різними даними літературних джерел, концентрація TARC/

CCL17 може знижуватися по мірі зменшення алергічної запальної інфільтрації в різних органах-мішенях, особливо на тлі лікування глюкокортикостероїдами, що може мати практичну цінність при оцінці захворювання в динаміці [243, 244].

Проаналізувавши результати нашої роботи та співставивши з даними інших досліджень можна стверджувати, що IL-4 та хемокін TARC/CCL17 беруть невідемну участь в структурі імунопатогенетичних механізмів алергії, тому, можуть використовуватися 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.

Результати досліджень цього розділу висвітлені в таких наукових працях [245, 246, 247]:

Бубир ЛМ. Клініко-імунологічні особливості перебігу хронічної гастродуоденальної патології у дітей з харчовою алергією. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2020;20(2):14-8.

Kryuchko TO, Bubyr LM, Nesina IM, Tkachenko OY, Izmailova OV, Poda OA, et al. Ways of optimizing the diagnostics of food allergies in children based on the clinical and immunological criteria. *Wiadomości Lekarskie*. 2020;73(10):2255-60. doi: 10.36740/WLek202010129

Бубир ЛМ. Особливості імунологічного статусу у дітей з гастродуоденальною патологією на фоні харчової гіперчутливості. В: Медична наука в практику охорони здоров'я. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції; 2020 листоп 27; Полтава. Полтава; 2020. с. 14.

РОЗДІЛ 6

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Харчова алергія відноситься до найбільш поширених алергічних захворювань у дітей, на неї страждає близько 10% дитячого населення [8, 9, 10].

Дана патологія супроводжує і ускладнює такі тяжкі захворювання, як атопічний дерматит та бронхіальну астму. Крім того, ХА є найбільш частою причиною виникнення системних алергічних реакцій, які можуть загрожувати життю дитини [11, 32, 33]. Патогенез ХА надзвичайно складний і провідне місце відводиться імунологічним механізмам, які значною мірою детермінуються реактивністю організму хворого [14, 76, 77, 78]. Розвиток алергічних симптомів на харчові продукти є наслідком зміненої відповіді імунної системи на їжу, що може ідентифікувати харчовий протеїн як небезпечний та включати каскад захисних реакцій, особливо у дітей з обтяженим по алергопатології анамнезом. Достатньо часто практикуючим лікарям різних спеціальностей через схожість клінічних проявів доводиться зустрічатися з труднощами в розмежуванні істинних (імунологічно-опосередкованих) та неімунних алергічних реакцій на їжу [9]. Проблемні аспекти алергічної патології вже давно вийшли за рамки суто медичної компетенції і потребують серйозної уваги суспільства у зв'язку з широкою розповсюдженістю, неухильним ростом кількості хворих, особливо в розвинених країнах, суттєвим впливом на якість життя пацієнтів. Найбільша складність розуміння проблеми алергічних захворювань полягає в існуванні як чітких нозологій з ураженням певних органів, так і патологічних змін в органах і системах, у відповідь на дію алергенів різного походження. І саме шлунково-кишковий тракт на протязі всього життя людини піддається постійному впливу алергенів, зокрема, харчових. Розвиток харчової толерантності є одним з феноменів нашого виживання [113, 120, 248].

При відсутності формування харчової толерантності, в основі якої лежить складний адаптивний імунний процес, прояви харчової алергії продовжують

турбувати протягом усього життя. Структура алергічних захворювань в даний час виглядає наступним чином: 50 - 70% хворих мають шкірні прояви алергії, 50-60% - гастроінтестинальну харчову алергію і у 20 - 30% реєструються респіраторні симптоми алергії [27].

Одним із сучасних напрямків оцінки клінічного стану хворих на харчову алергію і прогнозування перебігу захворювання є визначення концентрації цитокінів у сироватці крові та рівня їх продукції. Відомо, що для хворих зі схильністю до atopічних захворювань провідним є переважання Т-хелперів 2-го типу, що відіграють провідну роль у виробленні цитокінів – ІЛ-4, ІЛ-5, ІЛ-13, які є ключовими у розвитку алергічного запалення й гіперпродукції ІgЕ та, відповідно, стимуляції проліферації й активації ефektorів алергічного запалення – еозинофілів [97, 114, 249].

Згідно результатів деяких клінічних досліджень відомо, що процес становлення atopії, а саме диференціація імунної системи за Th2-типом ініціюється до народження дитини, через сукупність фізіологічних змін в організмі вагітної жінки з обтяженим алергологічним анамнезом [107, 108]. Так, з однієї сторони, Th2 імунний статус у жінки під час вагітності забезпечує процес виношування плоду, а з іншої – є предиктором для формування алергії у народженої дитини. Проте, механізми внутрішньоутробної сенсibilізації та деякі фактори ризику харчової алергії до цього часу залишаються дискусійними й продовжують вивчатися [109, 110, 111]. Все вище сказане обумовлює важливість розробки сучасних діагностичних алгоритмів для своєчасної верифікації діагнозу харчової алергії, підбору персоніфікованого комплексу терапевтичних рекомендацій та впровадження ефективних профілактичних заходів.

Таким чином, **метою дослідження** стала оптимізація діагностики та критеріїв прогнозування харчової алергії у дітей з патологією 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 поставленої мети були заплановані наступні завдання дослідження:

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.

Для вирішення поставлених завдань було обстежено 142 дитини віком від 6 до 15 років. До основної групи було включено 64 дитини з патологією верхнього відділу шлунково-кишкового тракту, що мали в анамнезі небажані алергічні реакції після вживання харчових продуктів. До групи порівняння ввійшло 56 пацієнтів з шкірними проявами харчової гіперчутливості та верифікованим діагнозом atopічного дерматиту. Контрольну групу представили 22 практично здорові дитини аналогічних за статтю та віком.

Критеріями включення дітей у дослідження були: вік від 6 до 15 років; наявність у пацієнтів відомостей про розвиток алергічних реакцій на фоні вживання харчових продуктів; наявність гастроінтестинальних та шкірних симптомів харчової гіперчутливості; інформована згода батьків дітей на участь в обстеженні.

Критеріями виключення були: генетично-детермінована аутоімунна Т-клітинно-опосередкована ентеропатія з синдромом мальабсорбції, що характеризується стійкою непереносимістю глютену (целиакія); уроджений дефіцит b-D галактозид гідролази, відповідальної за метаболізм харчової лактози (лактазна недостатність); тяжкий соматичний стан пацієнта з декомпенсацією вітальних функцій; специфічні тяжкі інфекційні захворювання; наявність онкогематологічної патології; психічні захворювання; відмова пацієнтів або їхніх батьків від участі у дослідженні.

Комплексне клініко-лабораторне обстеження проводилося в умовах педіатричного відділення № 1 та № 2 (гастроентерологічного та алергологічного профілю) КП «ПОДКЛ ПОР» протягом 2017-2021 р.

Етіологічна структура ураження ВВШКТ 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; гастроезофагеальна рефлюксна хвороба була верифікована у 8 дітей (12,5%) даної групи, тоді як виразкову хворобу 12-ї кишки було виявлено лише у 2-х пацієнтів (3,1%).

Серед обстежених пацієнтів 2-ї групи з шкірними проявами харчової гіперчутливості atopічний дерматит був представлений дитячою та підлітковою формами захворювання. Відсутність малюкової форми пояснюється тим, що групи обстежених включали лише дітей шкільного віку. Спектр клініко-морфологічних змін шкіри включав еритематозно-сквамозну форму, що виявлялася більше ніж в третини дітей даної групи (35,7%), ліхеноїдну – у 28,6% пацієнтів, еритематозно-сквамозну з ліхеніфікаціями – в четвертій частині обстежених (25%), й лише у 10,7% дітей з шкірними проявами

харчової гіперчутливості була верифікована прurigінозна форма АД з елементами ліхеніфікації. У переважній більшості хворих (67,9%) реєструвався середньо-тяжкий перебіг захворювання з частотою загострень до 3-4 разів на рік, 28,6% дітей мали легкий ступінь тяжкості з локалізованим ураженням шкіри та частотою загострень не більше 2-х разів на рік, й лише у 2-х пацієнтів (3,6%) спостерігалась тяжка форма АД. При оцінці поширеності патологічного процесу на шкірі встановлено, що у половини (51,8%) дітей було виявлено обмежену форму шкірних уражень, в незначно меншій мірі (41,1%) діагностували розповсюджений atopічний дерматит та в 7,1% були виявлені генералізовані форми захворювання.

Аналіз гендерних особливостей показав, що серед обстежених хворих із захворюваннями верхнього відділу травного тракту переважали дівчатка (57,8%). Натомість серед пацієнтів з шкірними проявами харчової гіперчутливості спостерігалась протилежна тенденція з переважанням хлопчиків (57,1%), що не суперечить загальновідомим твердженням щодо превалюючої поширеності atopії серед осіб чоловічої статі в дитячому віковому періоді з наступним вирівнювання у дорослому віці та послідуючим збільшенням частоти алергічних захворювань серед жінок [159, 160].

Середній вік пацієнтів з патологією травного тракту, які мали гіперчутливість до харчових продуктів становив $11,5 \pm 0,36$ років. Варто зазначити, що частка дітей з atopічним дерматитом в періоді отрочтва була суттєво вищою як серед респондентів 2-ї групи, так і статистично значимо в порівнянні з пацієнтами з гастродуоденальною патологією ($\chi^2=13,19$; $p<0,001$). Середній вік пацієнтів з шкірними проявами харчової гіперчутливості склав $9,27 \pm 0,37$ років й прирівнювався до результатів групи контролю ($9,32 \pm 0,59$). Характерною відмінною особливістю дітей зі шкірними проявами харчової гіперчутливості було переважання пацієнтів міського типу (64,3%), що пояснюється відмінностями харчового раціону міських жителів, частішим вживанням напівфабрикатів та продуктів з генетично-модифікованими інгредієнтами, забрудненістю повітря, надмірною інсоляцією,

неконтрольованим застосуванням дитячої косметики, підвищеною емоційною збудливістю) [161, 162, 163, 164, 165, 166, 250].

На сьогоднішній день, незважаючи на велику кількість робіт присвячених вивченню харчової алергії, через системність ураження на фоні полісенсibiliзації та певні діагностичні й терапевтичні труднощі залишається ряд невирішених завдань, що породжують інтерес до подальшого вивчення цієї патології [114]. Потребують уточнення та деталізації етіологічно-значущі фактори ризику розвитку харчової алергії та складні імунологічно-патогенетичні механізми її формування.

В ході дослідження проведений аналіз складу сім'ї та робочих умов батьків в антенатальному періоді розвитку дитини, що могли мати несприятливий вплив на формування соматичної патології. Під час оцінки даних критеріїв нами встановлено, що кожна четверта дитина (26,6%) першої групи та кожен 5-й пацієнт з atopічним дерматитом (19,6%) були з неповних родин. Це може бути свідчення неналежного матеріального забезпечення і, як варіант, одним із чинників розвитку харчової сенситизації, оскільки дана патологія відноситься до дієт-залежних захворювань [168] однак, даний факт не досяг статистичної значимості ($p > 0,05$). Доведено, що робота матерів дітей з гастродуоденальною патологією статистично значимо частіше була пов'язана з фізичною працею ($\chi^2=6,01$; ВШ=2,99; ДІ=1,29-6,54; $p=0,014$), тоді як матері пацієнтів з АД достовірно частіше в порівнянні з показником 1-ї групи ($\chi^2=14,26$; $p < 0,001$) та контрольної вибірки ($\chi^2=6,19$; $p < 0,01$) виконували інтелектуальну роботу, що, в свою чергу супроводжувалося психічним виснаженням вагітних ($p < 0,001$, в порівнянні з показниками 1-ї та 3-ї груп). Натомість, найбільша частка батьків (81,8%, $p=0,025$), які працювали під час вагітності дружини були в групі порівняння, що, на нашу думку, надавало можливості для забезпечення оптимального харчового та побутового режиму вагітних жінок в антенатальному періоді дитини.

Порівняльний аналіз ускладненого акушерсько-гінекологічного анамнезу у матерів дітей з гастроінтестинальними проявами харчової гіперчутливості

дозволив виявити статистично значиме збільшення частоти загрози переривання вагітності майже у половини (46,9%) анкетованих, що перевищувало дані пацієнтів з шкірними проявами харчової алергії 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.

Патологічний перебіг інтранатального періоду більшою мірою характеризував матерів дітей першої групи, що підтверджено статистично значимим превалюванням частоти передчасних пологів (39,1%) та слабкості пологової діяльності (28,1%) на відміну від групи пацієнтів з atopічним дерматитом та групи контролю ($p<0,05$). Окрім того, кожна третя (32,8%) дитина з проявами гастроінтестинальної ХГЧ була народжена шляхом оперативного розродження за допомогою кесаревого розтину та у 20 (31,3%) обстежених даної групи мала ознаки ГІУ ЦНС, що було достовірно вище у порівнянні з результатами респондентів 2-ї групи ($\chi^2=3,90$; ВШ=2,73; ДІ=1,07-6,45; $p=0,048$) та даними здорових дітей ($\chi^2=4,96$; ВШ=9,55; ДІ=1,16-37,47; $p=0,026$). Під час порівняльної оцінки несприятливих чинників перебігу вагітності та пологів ми не отримали достовірних відмінностей між такими факторами, як передчасне вилиття навколоплідних вод, анемія вагітних, хронічна фетоплацентарна недостатність, гострі респіраторні вірусні інфекції, куріння під час вагітності, передчасне відшарування плаценти та асфіксія ($p>0,05$).

Враховуючи літературні дані про вплив характеру вигодовування на морфо-функціональний розвиток ШКТ та подальше формування патології органів травлення, включаючи гастроінтестинальну алергію, одним з етапів нашого дослідження став порівняльний аналіз характеру харчування в обстежених дітей у різні вікові періоди. У дітей з патологією верхнього відділу травного тракту кожен другий (46,9%) та кожен четвертий (25,0%) пацієнт перебували на штучному та, відповідно, змішаному вигодовуванні на противагу даних групи контролю, де достовірно частіше діти знаходилися на грудному вигодовуванні, причому його тривалість продовжувалася до 12 міс. ($p<0,001$).

Окрім того, більше половини (60,9%) дітей 1-ї групи отримували неадаптовані молочні суміші, що з високою вірогідністю перевищувало дані в 2-й та 3-й досліджуваних групах ($p < 0,001$). Відомо, що одним з пускових етапів розвитку харчової гіперчутливості, вважається початок введення прикорму, що супроводжується підвищенням надходженням чужорідних білків, які, в свою чергу, запускають каскад імунологічно-опосередкованих алергічних реакцій в «органах-мішенях» [176]. Підтвердженням даного факту стало статистично значиме порушення правил введення прикорму серед 76,6% пацієнтів з гастроінтестинальною гіперчутливістю до харчових продуктів ($p < 0,01$). Окрім того, у 56,3% дітей 1-ї групи були порушені строки введення прикорму, зокрема їх ранній початок виявлявся серед 48,4% респондентів, що статистично значимо перевищувало терміни введення у пацієнтів з шкірними проявами харчової гіперчутливості ($\chi^2=9,66$; ВШ=3,84; ДІ=1,66-8,36; $p=0,002$) та у здорових дітей ($\chi^2=11,69$; ВШ=19,73; ДІ=2,40-75,66; $p=0,001$).

Відомо, що наявність atopії в одного з родичів першої лінії (батька або матері) збільшує ризик формування алергологічної патології у дітей на 50%, тоді як за двома родоводами, зі сторони обох батьків – аж на 70% [55]. 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, проте в 1,6 разів було нижчим, ніж у групі порівняння. Варто зазначити, що обтяжену спадковість одночасно за двома лініями було виявлено лише у групах з гастроінтестинальними та шкірними проявами харчової гіперчутливості на відміну від здорових дітей ($p < 0,001$). Окрім того, клінічні симптоми харчової алергії достовірно частіше мали батьки та найближчі родичі дітей 1-ї та 2-ї групи на противагу даним контрольної вибірки ($p < 0,001$).

Як показують результати нашого дослідження, спектр клінічних проявів ХГЧ в обстежених дітей варіював в залежності від сенсibiliзуючого компоненту й характеризувався поліморфним ураженням різних органів і систем. Найбільш часто реєструвалися прояви з боку шкіри (почервоніння,

свербіж, кропив'янка, ангіоневротичний набряк, екзема, подразнення шкіри), ротоглотки (першіння, набряк (губ, язика, глотки), зміна голосу (набряк гортані), утруднення дихання), шлунково-кишкового тракту (біль в животі, нудота, блювота, діарея, кров в стільці, відрижка, утруднення ковтання), тоді як симптоми зі сторони ураження верхніх та нижніх дихальних шляхів (свербіж в носі, чхання, нежить, катаральні виділення з кон'юнктивітом або без нього, кашель, важкість у грудях, хрипи, задишка, свистячі шуми), серцево-судинної системи (запаморочення, гіпотензія, тахікардія, гіпотонія) та інші стани (блідість, підвищена стомлюваність, затримка росту, плач/крики, недоїдання тощо) зустрічалися рідше й характеризувалися певними відмінностями в групах спостереження. Алергічні симптоми в більшості хворих були помірними, проте в одиничних випадках відмічалися початкові прояви анафілактичних реакцій, що потребувало надання невідкладної допомоги.

Клінічні прояви у дітей з гастроінтестинальними симптомами харчової гіперчутливості, які наводяться в літературних джерелах, традиційно характеризуються поліморфністю. У клінічній симптоматиці пацієнтів 1-ї групи домінуючим проявом був абдомінальний біль, який у більшості дітей (67,2%) даної групи виникав після вживання в їжу підозрюваних причинно-значущих харчових алергенів. На нашу думку, частку пацієнтів, у яких поява болю не залежала від прийому їжі або виникала натще можна віднести до категорії дітей, у яких маніфестація клінічних проявів починалася з ураження інших «органів-мішеней» та проявлялася у вигляді респіраторних та шкірних симптомів алергії. Серед лідируючих симптомів диспепсичного синдрому були нудота, яка визначалася 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 випорожнень серед 31,3% та затримки дефекації серед іншої третини (32,8%) обстежених. Основними скаргами астено-вегетативного характеру у дітей основної групи були головний біль, що виявлявся у 25 (39,1%) обстежених, емоційна лабільність у 18 (28,1%) пацієнтів, загальна слабкість (25,0%) та швидка втомлюваність (26,6%) у

кожного четвертого пацієнта. Групу дітей із шкірними симптомами ХГЧ відрізняла достовірно вища частка пацієнтів з порушенням сну ($p < 0,001$), що можна пояснити приналежністю даного симптому до типових суб'єктивних критеріїв оцінки ступеня тяжкості АД, в розвитку якого, в даному випадку, одним із провідних факторів виступає харчовий алерген.

Пацієнтів з патологією ВВШКТ характеризувала наявність великої кількості функціональних захворювань гепатобіліарної системи, серед якої особливе місце займає функціональний розлад жовчного міхура (40,6%) та дисфункція сфінктера Одді по панкреатичному типу (21,9%). В структурі коморбідного фону пацієнтів 2-ї групи тенденцію до достовірності мала наявність супутньої патології респіратного тракту (44,6% проти 28,1% дітей з гастродуоденальною патологією) у вигляді РБ, АР, БА. Причому, алергічний риніт супроводжував менше половини, але більше третини дітей (41,1%) з атопічним дерматитом.

В ході ретельного аналізу даних анкет-опитувальників («AllergoScore») нам вдалося виділити найбільш розповсюджені етіологічно-значущі алергени в обстежених дітей. Так, в першій групі спостереження, спектр найбільш частих причинно-значущих харчових алергенів представили бобові, реакція при вживанні яких спостерігалася у 25 (39,1%) обстежених, яйця (16 (25,0%)) та риба (15 (23,4%)), які виявлялися у в кожній четвертій дитини. У групі дітей з атопічним дерматитом лідируючі позиції зайняли фрукти 20 (35,7%), горіхи 15 (26,8%), мед та овочі, що виявлялися в 11 (19,6%) дітей відповідно.

Дослідження особливостей реалізації небажаних алергічних реакцій на їжу у дітей шкільного віку дозволило вивчити специфічні клінічні критерії, структуру, дозозалежність, частоту, швидкість розвитку алергічних реакцій та оцінити зворотність клінічних проявів на тлі елімінаційних міроприємств для подальшого диференційованого розмежування пацієнтів з істинними проявами харчової алергії та неімунними реакціями харчової непереносимості та вибору правильної тактики ведення пацієнтів з алергічними реакціями на їжу.

У дітей старшого віку особливої уваги та диференційного підходу вимагають реакції неімунної харчової непереносимості, що частіше залежать від об'єму з'їденої їжі. В той час відомо, що запуск імунологічно-опосередкованих механізмів харчової гіперчутливості може спровокувати невелика кількість алергенного білку [84]. Тому, оцінка дозозалежності з мінімальною експозицією вживаного алергену відіграє велике клінічне значення для верифікації істинних алергічних реакцій на їжу. Так, в ході дослідження виявлено, що в середньому, серед дітей 1-ї групи розвиток алергічних реакцій після ковтка/надкусу і/або декількох ковтків/надкусів продукту виникав у 20% пацієнтів з сенсibilізацією до бобових та риби, й, у кожного четвертого – з гіперчутливістю на фоні вживання яєць (25%).

Розвиток алергічних реакцій при повторному вживанні одного й того ж самого продукту у дітей з патологією ВВШКТ мав постійний характер у половини пацієнтів 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%). Постійний розвиток шкірних алергічних симптомів в обстежених 2-ї групи спостерігався після прийому горіхів у 9 (60%) з 15 дітей з гіперчутливістю до даного інгредієнту та майже у кожного третього пацієнта, який мав ознаки сенсibilізації при вживанні фруктів (30%), овочів (27,3%) та меду (27,3%).

За даними результатів багатьох дослідників регресія клінічних симптомів захворювання аж до повного їх зникнення після припинення вживання причинно-значущого харчового продукту вказує на його етіологічну роль у формуванні харчової сенсibilізації [79]. Тому, в нашій роботі була проведена оцінка зворотності клінічних симптомів при виключенні підозрюваних продуктів з раціону (табл. 3.14), що в сукупності з оцінкою інших клінічних критеріїв (дозою вживаного алергену, частотою та швидкістю розвитку реакцій на тлі прийому етіологічно-значущих АГ) дозволяє виділити харчову алергію з пулу інших побічних неімунних алергічних реакцій на їжу та уникнути непотрібної надто строгої елімінаційної дієти в останньому випадку, що може

відобразитися на розвитку дитини та якості життя всієї родини. Аналіз отриманих даних продемонстрував, що зворотність клінічних проявів серед пацієнтів з патологією ВВШКТ була найвищою у дітей, сенсibilізованих до молока, злаків та горіхів. Зниження гастроінтестинальних та інших симптомів відмічалось в кожного 3-го пацієнта даної групи з симптомами гіперчутливості до бобових (36%), риби (33,3%), шоколаду (33,3%) та фруктів. Натомість, у дітей групи порівняння з домінуючим алергічним ураженням шкіри регресія клінічних симптомів на тлі елімінаційних заходів прослідковувалася більше, ніж у половини дітей з алергічними реакціями на молоко (66,7%), рибу та морепродукти (57,1%), фрукти (55,0%), горіхи (53,3%) та мед (50%).

Дебют клінічних проявів в молодшому та середньому шкільному віці характеризував практично половину дітей з гіперчутливістю до риби й морепродуктів (46,7%), фруктів (50%) та шоколаду (50%). З віком прослідковувалася тенденція до зменшення частоти маніфестації клінічних проявів до всіх груп харчових АГ серед дітей 1-ї групи.

Аналізуючи результати нашої роботи з урахуванням вище зазначених характеристик серед пацієнтів з патологією верхнього відділу шлунково-кишкового тракту можна зробити висновок про те, що серед загальної кількості обстежених до справжньої харчової алергії можна віднести майже половину (~46,7%) дітей з алергією до риби та морепродуктів, близько третини (~32%) з гіперчутливістю до бобових, горіхів (~37,5%), фруктів (~28,6%), кожену четверту (~25%) дитину з алергією до яєць, кожену 5-ту (~20%) з алергічними реакціями на тлі вживання овочів.

Ендоскопічна структура ураження ВВШКТ у пацієнтів основної групи здебільшого представлена ХГ, який був діагностований у 62 хворих (96,9%), причому за даними ендоскопії практично в усіх пацієнтів (92,2%) було виявлено поверхневий гастрит, в двох (3,1%) дітей гіпертрофічний і в одного (1,6%) – ерозивний. Запальні зміни проксимальних відділів кишечника у вигляді ХД були виявлені менше, ніж в половини дітей (43,7%), у виді бульбіту – у 6 (9,3%) обстежених даної групи. Пацієнтів з верифікованою ВХДПК було

двоє, причому один з них знаходився в стадії ендоскопічної ремісії. Аналіз літературних джерел наводить дані про поширеність органічних змін ШКТ серед 46-78% дітей з харчовою алергією, тоді як функціональні розлади діагностують практично серед всіх пацієнтів [210, 211]. У 8 (12,5%) дітей реєструвалось зменшення рН стравоходу <4, що в сукупності з типовою клінічною симптоматикою давало підстави для встановлення діагнозу гастроезофагеальна рефлюксна хвороба, ендоскопічно-негативна форма (без езофагіту). Однак, ізольовано ГЕРХ протікала лише в 2-х пацієнтів (3,1%), тоді, як при поєднанні з гастритом у 6 (9,3%) дітей, з дуоденітом – наполовину менше (4,7%). В ході дослідження виявлений високий рівень інфікованості до *Helicobacter pylori*, зокрема гастродуоденальна патологія була асоційована із зазначеним етіологічним агентом у 49 пацієнтів (76,6%), що співпадає з результатами деяких дослідників [202]. Однак, питання взємозв'язку хелікобактерної інфекції та харчової гіперчутливості залишаються достатньо дискусійними й продовжують вивчатися [203, 204, 205, 206, 207].

Результати оцінки моторної функції ВВШКТ дозволили виявити функціональні порушення рухової активності у вигляді ГЕР у 12,5% та ДГР у 45,3% випадків. Аналізуючи кислотоутворюючу функцію шлунку, нами відмічено превалювання підвищеної кислотоутворюючої здатності шлунку більше ніж у половини пацієнтів (56,3%) з гастроінтестинальними симптомами. У кожній четвертій дитині (26,6%) реєструвався нормальний рівень рН шлунку, проте, у деяких хворих дані значення можуть спростувати супутні моторні порушення у вигляді ДГР.

Морфологічне дослідження було проведено на біопсійному матеріалі взятому від 34-х пацієнтів віком від 6 до 15 років з клінічними ознаками ураження верхніх відділів травного тракту, структура яких була представлена ГЕРХ, ХГ та ХД на тлі реакцій харчової гіперчутливості. В залежності від рівня загального IgE учасники дослідження були розподілені на дві групи. До першої групи ввійшли біоптати від 18 дітей з IgE-незалежними алергічними реакціями

на їжу. До другої досліджуваної групи був віднесений матеріал від 16 пацієнтів з IgE-обумовленими алергічними проявами харчової гіперчутливості.

У результаті проведеного гістологічного дослідження слизової оболонки шлунка були відмічені особливості: збереження будови слизової оболонки з дистрофічними змінами епітелію, власна пластинка СО була представлена пухкою сполучною тканиною, яка місцями ущільнена помірною клітинною інфільтрацією лімфоцитами, нейтрофілами, макрофагами, плазмоцитами та еозинофілами.

При морфологічному дослідженні біоптатів СОШ у дітей з IgE-обумовленими проявами харчової гіперчутливості встановлено збереження гістоструктури шлунка, проте спостерігалися ознаки хронічного запалення у всіх обстежених пацієнтів. Проведений аналіз клітинного складу інфільтрату показав, що не відмічалось чіткого диференціювання полюсів клітин в результаті відсутності слизового секрету в апікальній частині та наявності дистрофічних змін. Спостерігалась десквамація поодиноких епітеліальних клітин або їх пластів. При подальшому аналізі морфологічного дослідження в підгрупі дітей з IgE-позитивним статусом відмічали зростання показників, які характеризують порушення мікроциркуляції: спостерігалось нерівномірне наповнення кровоносних судин з переважанням венозно-капілярного повнокрів'я з периваскулярним набряком та діapedезними крововиливами. Виявлені зміни з вираженою еозинофільною інфільтрацією з вогнищевим їх скупченням. Визначення кількості еозинофілів в п'яти полях зору великого збільшення показало, що їх середня кількість у хворих з IgE-опосередкованими алергічними реакціями на їжу становила $39,06 \pm 3,91$ в ПЗВЗ зі значним коливаннями у окремих пацієнтів, що статистично значимо перевищувало аналогічний показник дітей з IgE-незалежними гастроінтестинальними симптомами ХГЧ ($p < 0,01$).

Таким чином, за результатами ендоскопічного дослідження встановлено, що ураження СОШ та ДПК не має специфічних ознак, які б свідчили про харчову гіперчутливість. Ці дані підтверджуються дослідженнями деяких

авторів та свідчать про необхідність виконання гістологічного дослідження [212]. Проте, всупереч цьому ведеться постійний пошук макроскопічних змін СО ШКТ та їх обґрунтування з точки зору клінічних, лабораторних та мікроскопічних даних та пропонується враховувати ряд ознак, які є статистично значимими [213, 214]. Тому, на даний час, достовірним діагностичним методом є гістологічне дослідження біоптатів СО з виявленням характерних змін та еозинофільної інфільтрації [215]. Але такий метод є травматичним та має значну кількість недоліків його застосування в педіатричній практиці. Тому, пошук шляхів оптимізації діагностики харчової алергії у дітей за клінічними та лабораторними даними є актуальною проблемою сьогодення, що потребує всебічного дослідження [31]. Нами проведена спроба визначити взаємозв'язок між рівнем загального IgE й вираженістю еозинофільної інфільтрації у СОШ та ДПК. Виявлені зміни свідчать про те, що у дітей з IgE-опосередкованими алергічними реакціями на їжу поряд з вираженими морфологічними ознаками хронічного гастриту спостерігалася більша кількість еозинофілів, які входили до складу запального інфільтрату як в антральному відділі шлунка, так і в 12-й кишці, проти пацієнтів з IgE-неопосередкованими алергічними реакціями. Спостерігається різної сили зв'язок між вираженістю еозинофільної інфільтрації слизової оболонки шлунка і дванадцятипалої кишки та рівнем загального IgE.

В ендоскопічній картині дітей з гастроінтестинальними проявами харчової алергії переважають ізольовані ураження шлунка, а морфологічні ознаки хронічного гастриту характеризуються змінами покривного епітелію, за рахунок вираженої поліморфноклітинної запальної інфільтрації у власній пластинці слизової оболонки з переважанням лімфоцитів і плазмоцитів та порівняно меншої кількості нейтрофілів, еозинофілів, макрофагів. При цьому ступінь активності еозинофільного запального процесу був більш вираженим у групі дітей з IgE-обумовленими реакціями харчової гіперчутливості ($r=0,652$; $p<0,01$). В той час для остаточної верифікації алергічних уражень ШКТ у пацієнтів з нормальним рівнем IgE необхідна поєднана інтерпретація

гістологічної оцінки біоптатів з імунологічними маркерами atopії та урахуванням клініко-анамнестичних даних.

У зв'язку зі збільшенням кількості небажаних алергічних реакцій на їжу та складними патогенетичними механізмами їх реалізації неможливо встановити діагноз харчової алергії спираючись на дані одного діагностичного методу [93, 114, 218, 219]. Серед відомих способів виявлення харчової сенсibiliзації поширеними та загальнодоступними залишаються методи шкірного алерготестування (насамперед, прик-тести). Подвійна сліпа плацебо-контрольована провокаційна проба має ряд труднощів щодо впровадження в повсякденну клінічну практику, тому її використання є обмеженим [125, 220, 221, 222, 223]. Таким чином, шкірні проби є альтернативним методом діагностики на початкових етапах обстеження хворих з проявами як шкірної, так і гастроінтестинальної харчової гіперчутливості. Порівняльний аналіз результатів шкірних проб у дітей з патологією ВВШКТ, в яких прийом причинно-значущих харчових продуктів супроводжувався розвитком небажаних алергічних реакцій виявив, що спектр харчової сенсibiliзації представлений харчовими алергенами, які статистично значимо перевищували аналогічні проби серед дітей з шкірними проявами ХГЧ. Так, серед пацієнтів 1-ї групи достовірно частіше реєструвалися позитивні шкірні тести на білок та жовток курячого яйця, що виявлялися у третини (37,5% та 34,4%) дітей проти 17,9% та 16,1% обстежених групи порівняння ($p < 0,05$); молоко (48,4% проти 23,2%; $\chi^2 = 7,13$; $p = 0,08$); рибу: короп – 29,7% проти 10,7% ($\chi^2 = 5,42$; $p = 0,02$), минтай – 21,9% проти 7,1% ($\chi^2 = 3,99$; $p = 0,046$) та бобові: арахіс – 45,3% проти 21,4% ($\chi^2 = 6,55$; $p < 0,01$) й сою – 34,4% проти 23,2% однак, в останньому випадку, різниця не була статистично значимою і мала лише тенденцію до достовірності. Отже, за даними результатів, отриманих в ході дослідження можна зазначити основні причинно-значущі продукти, при вживанні яких розвиваються реакції ХГЧ. Серед них провідне місце у дітей з патологією травної системи займають коров'яче молоко, яйця, риба та бобові, що відповідає загальноприйнятим віковим особливостям превалентності

гіперчутливості й співпадає з результатами наукових праць як серед вітчизняних, так і зарубіжних дослідників. Проте частка виявлених позитивних шкірних проб з алергенами молока не дозволяє з високою вірогідністю віднести таких пацієнтів до справжніх алергіків, адже більшість із них мали прояви алергії ще в ранньому дитячому періоді й мають сформовану толерантність до даного продукту в старшому віці [224, 225].

Із 64 дітей з гастродуоденальною патологією та проявами харчової гіперчутливості підвищений рівень загального IgE був виявлений у половини (53,1%) дітей проти 67,9% пацієнтів з atopічним дерматитом. Оцінка спектру харчової сенсibilізації проводилася шляхом визначення специфічних імуноглобулінів E до найбільш причинно-значущих продуктів серед 42 дітей (65,6%) 1-ї групи. Підвищені рівні sIgE визначалися в осіб з нормальним та підвищеним рівнем загального IgE. Згідно результатів дослідження було виявлено, що топовими алергенними продуктами були бобові, яйця, риба й морепродукти. Доля бобових в структурі харчової сенсibilізації за даними визначення sIgE серед обстежених була найбільшою й становила 26,1% з переважним визначенням sIgE до арахісу та сої. Частка позитивних sIgE до риби та молюсків складала (19,0%), що можна пояснити термостабільними властивостями алергенного білку риб – парвальбуміну та відсутністю розвитку толерантності до даного продукту впродовж життя. Третю позицію найбільш алергенних харчових продуктів за даними визначення sIgE посіли яйця, що виявлялися відповідно у 16,7% обстежених. Аналіз спектру сенсibilізації до харчових продуктів показав незначне розповсюдження харчової алергії за даними імуноферментного визначення sIgE до казеїну коров'ячого молока та злаків, яке реєструвалося у 11,9% та 9,5% дітей відповідно. Специфічний IgE до фруктів був виявлений лише в 1 (2,4%) хворого. Серед обстежених 2-ї групи визначення sIgE проводилося у третини (37,5%) дітей з atopічним дерматитом. За результатами ІФА переважна більшість дітей мала полісенситизацію. Найбільш часто антитіла (sIgE) підвищувалися до алергенів горіхів, злаків, фруктів, рідше до бобових та риби. У дітей з шкірними симптомами ХГЧ

сенсифілізація до харчових алергенів здебільшого поєднувалася із сенситизацією до побутових, епідермальних, пилкових й рідше грибкових АГ. Такі дані є свідченням того, що у дітей раннього віку прояви алергії на харчові продукти проявляються у вигляді ураження шкіри та знаходять своє відображення у діагнозі atopічний дерматит, що співпадає з думкою інших науковців [227]. В подальшому відбувається вікова еволюція atopії з розширенням спектру сенсифілізації до аероалергенів. Окрім того, прослідковується формування харчової толерантності, яка у дітей старшого віку може трансформуватися під «масками» шлунково-кишкових захворювань [39]. Рівень IgE в сироватці крові є нестабільним, й, може змінюватися на тлі розвитку реакцій ХГЧ в залежності від спожитої дози харчового алергену та в динаміці лікування, тому, деякі науковці зазначають, що визначені рівні sIgE можуть не корелювати з клінічно значущою харчовою сенсифілізацією, що призводить до неправильної тактики ведення хворих з застосуванням елімінаційних дієтичних обмежень [33, 123, 228]. Таким чином, ні шкірне алерготестування, ні визначення sIgE не надають повноцінної інформації стосовно переносимості харчових продуктів й, тим більше, не дозволяють надати пацієнтові заключні рекомендації стосовного подальшої організації харчового раціону [229].

Відомо, що патогенез харчової алергії опосередкований гуморальною ланкою імунної відповіді, що безпосередньо залежить від продукції цитокінів і хемокінів, які є ініціаторами та регуляторами цілого каскаду реакцій в розвитку алергічного запалення. Тому, пріоритетним завданням нашої роботи вважалося дослідження імунологічного статусу серед пацієнтів з алергічними реакціями на їжу на фоні хронічної гастродуоденальної патології та atopічного дерматиту.

Продукція IgA обумовлює місцевий імунітет, оскільки АТ IgA синтезуються в основному лімфоцитами слизових оболонок у відповідь на місцевий вплив антигенів, здійснюють їх захист від патогенних збудників, потенційних алергенів (насамперед харчових) або аутоантигенів. Шляхом зв'язування з мікроорганізмами, АТ IgA уповільнюють їх адгезію з поверхнею клітин

епітелію, перешкоджаючи проникненню у внутрішнє середовище людського організму, та попереджаючи тим самим розвиток місцевих запальних реакцій. Аналіз рівня імуноглобулінів виявив, що частка пацієнтів з гастроінтестинальними симптомами ХГЧ та зниженим рівнем сироваткового IgA в 3,9 разів була вищою в порівнянні з пацієнтами з шкірними проявами харчової гіперчутливості ($\chi^2=13,3$; $p<0,001$) при відсутності статистично значимої різниці між середніми значеннями даного глобуліну. Отримані дані підтверджують факт підвищення проникності СО травного тракту та їх сприйнятливості до харчових АГ й участь в розвитку запального процесу. Дані деяких авторів зазначають, що алергічні ускладнення можуть виникати приблизно у половини клінічно маніфестних форм дефіциту IgA [230].

Порівняльний аналіз сироваткових IgM та IgG, не виявив статистично значимої різниці між середніми значеннями, проте частка пацієнтів, в яких рівні даних глобулінів перевищували нормативні значення була достовірно вищою у пацієнтів з патологією травного тракту на тлі реакцій ХГЧ проти дітей з АД. Так, підвищені IgM виявлялися у 56,3% пацієнтів 1-ї групи проти 14,3% групи порівняння ($p<0,001$). Отримані дані підтверджують роль IgM в розвитку первинної імунної відповіді, оскільки вони першими синтезуються у відповідь на первинну антигенну (включаючи харчові АГ) стимуляцію. Рівень IgG був підвищеними практично в половини (46,9%) дітей 1-ї групи та в третини (32,1%) пацієнтів із шкірними симптомами ХГЧ.

Із числа дітей, які проходили обстеження, підвищений рівень загального IgE був виявлений у половини (51,6%) хворих (концентрація IgE_{Me} (Q1-Q3) склала 124 (55,25-185,00)) з гастродуоденальною патологією та у 67,9% пацієнтів (рівень загального IgE_{Me} (Q1-Q3) становив 229 (95,25-457,45)) з atopічним дерматитом та проявами ХГЧ.

Провідне місце в регулюванні імунopatологічних механізмів алергічних реакцій належить цитокінам. Беззаперечним залишається той факт, що активація Т-хелперів 2-го типу в процесі утворення Th2-лімфоцитів з підвищеним синтезом ними відповідних цитокінів відіграють провідну роль в

імунопатогенезі алергії. Основними індукторами алергії вважають ІЛ-4 та ІЛ-13. На сьогодні роль даних інтерлейкінів 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 дані щодо розповсюдженості харчової алергії ґрунтуються на результатах самооцінки на думку деяких науковців [45] не являються достовірно значущими, а імунні механізми розвитку ХА потребують уточнення, для оцінки імунологічних змін в обстежених дітей нами було проведено дослідження показників цитокінового профілю (ІЛ-4 та ІЛ-10) з використанням хемокіну TARC/CCL-17.

Під час імунологічного обстеження пацієнтів із симптомами харчової гіперчутливості та здорових дітей виявлено, що середній рівень ІЛ-4 в сироватці крові хворих 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, однак середній рівень ІЛ-4 в 1-й групі був в 1,5 рази нижчим в порівнянні з показниками дітей з АД. В той час, рівень ІЛ-10 у 2 рази був нижчим відносно показників здорових дітей ($p < 0,05$), що може бути відображенням тенденції до персистуючого/хронічного запалення. Вивчення діагностичної значимості показників цитокінового профілю у дітей з гастродуоденальною патологією дозволило встановити найбільш значимі відхилення, які представляють науковий і практичний інтерес як в плані розкриття процесів формування толерантності, так і патогенезу алергічних захворювань травного тракту. Як показують результати нашої роботи, у дітей 1-ї групи рівень хемокіну TARC/CCL17 в 10 разів перевищував показники дітей контрольної групи ($p < 0,001$). Слід зазначити, що майже у половині (47,1%) обстежених рівень хемокіну реєструвався в межах ≥ 100 пг/мл, однак, в групі дітей із шкірними проявами ХГЧ частка дітей з рівнем TARC/CCL17 ≥ 100 пг/мл була вищою (63,3%). Достовірне підвищення рівня хемокіну TARC/CCL17 ($p = 0,001$) у дітей с атопічним дерматитом свідчить про діагностичну значимість даного

цитокіну в механізмах регуляції імунopatологічних станів [103], пов'язаних з проявами алергії [104], й підкреслює його місце в нашому дослідженні в якості діагностичного критерію гастроінтестинальної форми харчової алергії серед дітей із захворюваннями верхнього відділу шлунково-кишкового тракту.

Аналіз імунцитокінів в залежності від IgE-статусу не виявив статистично значимих відмінностей показників ІЛ-4 та ІЛ-10 ($p > 0,05$) серед пацієнтів з IgE-обумовленими та IgE-незалежними гастроінтестинальними симптомами ХГЧ, однак, встановлено підвищення концентрації ІЛ-4 більше, ніж у половини (62,5%) пацієнтів з IgE-опосередкованими алергічними реакціями на їжу ($M \pm m = 0,32 \pm 0,08$ пг/мл) проти 38,9% дітей з нормальним рівнем загального IgE ($M \pm m = 0,13 \pm 0,04$ пг/мл). В ході проведеного дослідження вдалося встановити, що показник хемокіну TARC/CCL17 у дітей з IgE-опосередкованими реакціями на їжу статистично значимо перевищував аналогічні дані у пацієнтів з IgE – негативним статусом. Отримані результати є свідченням прозапальної спрямованості Th-імунної відповіді за рахунок збільшення рівнів ІЛ-4 (у 50% обстежених) та TARC/CCL17 (у 47,1% пацієнтів) серед половини дітей із захворюваннями верхнього відділу шлунково-кишкового тракту та проявами харчової алергії на фоні зниженої продукції протизапального ІЛ-10.

Таким чином, імунологічний статус обстежених дітей характеризувався достовірним підвищенням показників таких цитокінів, як ІЛ-4 та хемокін TARC/CCL17 на тлі зниженого рівня протизапального ІЛ-10, що підтверджує значення даних маркерів в механізмах регуляції імунopatологічних станів, пов'язаних з проявами харчової алергії. Виявлені дані обґрунтовують перспективи впровадження даних показників в якості неінвазивних маркерів алергічного запалення в діагностичних алгоритмах на різних етапах надання медичної допомоги.

Дані множинного кореляційного аналізу дозволили встановити ступінь взаємозв'язку між рівнем TARC/CCL17 та ІЛ-4 ($r = 0,809$, $p < 0,001$), вираженістю еозинофільної інфільтрації у СОШ ($r = 0,718$, $p < 0,01$) та дванадцятипалої кишки

($r=0,470$, $p<0,001$). Концентрація IL-10 мала зворотну 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 ($r=-0,588$, $p<0,001$).

Спостерігається різної сили зв'язок між вираженістю еозинофільної інфільтрації СОШ ($r=0,770$, $p<0,001$), ДПК ($r=0,419$, $p<0,05$) та рівнем загального IgE.

При дослідженні кореляційних залежностей між імунологічними показниками, що причетні до формування atopії та шкірних алергічних реакцій, пов'язаних з харчовою сенсibiliзацією, встановлено середньої сили залежність між рівнем загального IgE та еозинофілами крові ($r=0,461$, $p<0,005$) та виявлено зв'язок між хемокином TARC/CCL17 та IL-4 ($r=0,693$, $p<0,001$). Концентрація IL-10 мала зворотну залежність середньої сили з IL-4 ($r=-0,482$, $p<0,01$), TARC/CCL17 ($r=-0,671$, $p<0,001$) та генеалогічним індексом ($r=-0,441$, $p<0,05$).

Таким чином, взаємна кореляція біологічних маркерів, які виявляються при дисрегуляторних змінах організму дитини у відповідь на 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 зворотну залежність зі зниженням протизапального інтерлейкіну-10, що дозволяє виділити специфічні імунологічні маркери харчової алергії.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення і вирішення актуального завдання педіатрії – оптимізації діагностики та критеріїв прогнозування харчової алергії у дітей з патологією верхнього відділу шлунково-кишкового тракту на підставі вивчення клініко-анамнестичних й ендоскопічно-морфологічних характеристик, алергологічних та імунологічних показників.

1. Встановлено, що ризик виникнення харчової алергії у дітей з патологією верхнього відділу шлунково-кишкового тракту вірогідно підвищують такі чинники як загроза переривання вагітності (46,9%), наявність гестозів (53,1%), хронічної внутрішньоутробної гіпоксії плоду (39,1%), передчасні пологи (28,1%), слабкість пологової діяльності (28,1%), кесарів розтин (32,8%); штучне (46,9%) та змішане (25,0%) вигодовування, неадаптовані молочні суміші (76,6%), порушення правил введення прикорму (48,4%), раннє (до 6 міс.) введення в раціон коров'ячого молока (35,9%); обтяжений сімейний анамнез по алергічним захворюванням (48,4%) та патології травного тракту (45,3%), обтяженість по харчовій алергії (35,9%), гастроентерологічні захворювання батька (29,7%).

2. Серед пацієнтів з патологією ВВШКТ та проявами ХГЧ спектр найбільш частих причинно-значущих харчових алергенів, за даними анкетування, представлений бобовими (39,1%), яйцями (25,0%) та рибою (23,4%); за даними шкірного алерготестування: молоком (48,4%), арахісом (45,3%), білком та жовтком курячого яйця (37,5%), коропом (29,7%), мінтаєм (21,9%). Клінічні прояви варіювали в залежності від сенсibiliзуючого компоненту й характеризувалися поліморфним ураженням різних органів і систем, але найчастіше проявлялися у вигляді гастроінтестинальних симптомів: абдомінального болю (67%), нудоти (64,1%), відрижки (60,9%), зниження апетиту (56,3%), дисфагії та печії (42,2%), діареї (31,3%), закрепу (32,8%).

3. Структура уражень ВВШКТ у пацієнтів із гастроінтестинальними симптомами ХГЧ представлена хронічним гастритом (96,9%) та хронічним дуоденітом (43,7%). Морфологічна картина характеризується наявністю вираженої поліморфноклітинної запальної інфільтрації у власній пластинці слизової оболонки з переважанням лімфоцитів і плазмоцитів та порівняно меншої кількості нейтрофілів, еозинофілів, макрофагів. Дифузна запальна інфільтрація розповсюджувалась на всю товщу власної пластинки слизової оболонки, також спостерігалось нерівномірне наповнення кровоносних судин із переважанням венозно-капілярного повнокрів'я з периваскулярним набряком та діapedезними крововиливами. При цьому ступінь активності еозинофільного запального процесу був більш вираженим у групі дітей з IgE-обумовленими реакціями харчової гіперчутливості ($r=0,652$; $p<0,01$). Еозинофільна інфільтрація слизової оболонки шлунка у хворих з IgE-опосередкованими алергічними реакціями на їжу характеризувалася середнім значенням еозинофілів $39,06\pm 3,91$, що перевищувало аналогічний показник групи дітей з IgE-незалежними симптомами ХГЧ – $20,94\pm 1,82$ ($p<0,01$).

4. Отримані результати дослідження цитокінового профілю у пацієнтів з симптомами ХГЧ дозволяють розширити уявлення про імунопатогенетичні механізми реалізації харчової алергії. Так, за даними імунологічного обстеження концентрація хемокіну TARC/CCL17 у дітей з гастроінтестинальними симптомами харчової гіперчутливості в 10 разів ($p<0,001$) перевищувала показники дітей контрольної групи, при цьому майже у половині пацієнтів (47,1%) рівень хемокіну реєструвався в межах ≥ 100 пг/мл. Встановлено дисбаланс цитокінової регуляції: підвищення продукції IL-4, який статистично значущо перевищував нормативні показники ($p<0,001$) та зниження концентрації протизапального IL-10 ($p<0,05$), що може бути відображенням тенденції до персистуючого запалення.

5. При порівнянні кореляційних структур встановлена залежність між рівнем TARC/CCL17 та IL-4 ($r=0,809$, $p<0,001$), вираженістю еозинофільної інфільтрації у слизовій оболонці шлунка ($r=0,718$, $p<0,01$) та дванадцятипалої

кишки ($r=0,470$, $p<0,001$). Концентрація ІЛ-10 мала зворотну залежність різної сили з лімфоцитарною інфільтрацією слизової оболонки шлунка ($r=-0,756$, $p<0,001$), ДПК ($r=-0,643$, $p<0,001$) та рівнем TARC/CCL17 ($r=-0,588$, $p<0,001$), що дозволяє виділити специфічні імунологічні маркери харчової алергії.

6. Узагальнення отриманих результатів дозволило розробити алгоритм диференційної діагностики імунної (харчової алергії) та неімунної (харчової непереносимості) харчової гіперчутливості, в якому чимала роль в структурі імунопатогенетичних механізмів алергії належить дослідженню імунологічного статусу з урахуванням концентрацій цитокінів Th2-типу – ІЛ-4 та хемокіну TARC/CCL17, які можуть використовуватися 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.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. З метою своєчасної діагностики харчової алергії та попередження прогресування atopії у вигляді розвитку інших алергічних захворювань, що характеризують «атопічний марш» у дітей з гастроінтестинальними симптомами харчової гіперчутливості, працівникам первинної ланки надання медичної допомоги, а саме лікарям загальної практики-сімейної медицини, терапевтам, педіатрам та вузькопрофільним спеціалістам – дитячим алергологам, імунологам і гастроентерологам у клінічній практиці рекомендовано застосовувати анкету-опитувальник (додаток 1), практично-орієнтовані, диференційно-діагностичні рекомендації, розроблені в ході дослідження (додаток 2), що включають попередній збір алергічно-орієнтованого анамнезу; вивчення специфічних клінічних критеріїв, а саме структури харчової сенсibiliзації, дозозалежності, частоти, швидкості розвитку алергічних реакцій на тлі вживання причинно-значущого алергену та оцінки зворотності клінічних проявів при його виключенні; дослідження ендоскопічно-морфологічних та алергологічно-імунологічних критеріїв.
2. Для підтвердження імунного генезу харчової гіперчутливості та диференційованого підходу до призначення елімінаційної дієти дитячим алергологам, імунологам та гастроентерологам рекомендовано визначати характер змін IL-4, IL-10 та хемокіну TARC/CCL17 у пацієнтів з алергічними реакціями на їжу. Підвищення імунологічних маркерів atopії – IL-4, хемокіну TARC/CCL17 та зниження протизапального IL-10 слід розцінювати як ознаку персистуючого алергічного ураження шлунково-кишкового тракту, що потребує негайного виключення причинно-значущого харчового алергену з раціону з метою уникнення подальшого прогресування гастроінтестинальної алергії.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Сидорович ОИ, Лусс ЛВ. Пищевая аллергия: принципы диагностики и лечения. Медицинский совет. 2016;(16):141-46.
2. The European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) Advocacy Manifesto. – 2016. [Internet]. 2016 [cited 2021 May 14]. Available from: <http://surl.li/tvgm>
3. Охотнікова ОМ. Гастроінтестинальна форма харчової алергії у дітей - актуальна проблема сучасності. Здоровье ребенка. 2015;(1):29-35.
4. Ревякина ВА, Нетребенко ОК, редакторы. Аллергические заболевания у детей и окружающая среда. Москва: ООО «Нью Информ»; 2005. 240 с.
5. Уманець ТР, Шадрін ОГ, Клименко ВА, Няньковський СЛ, Плахотна ОМ, Романова ГС, та ін. Основні положення настанов з ведення хворих з алергією до коров'ячого молока. Частина III. Діагностика алергії до коров'ячого молока. Современная педиатрия. 2015;(3):20-8.
6. Шадрін ОГ, Гайдучик ГА, Ковальчук АА, Дюкарева СВ, Бондаренко НЮ. Оптимізація лікування гастроінтестинальної харчової алергії у дітей раннього віку. Перинатология и педиатрия. 2015;(3):84-8.
7. Шадрін ОГ, Няньковський СЛ, Добрянський ДО, Белоусова ОЮ, Недельська СМ, укладачі. Особливості діагностики та підходи до лікувально-профілактичного харчування дітей раннього віку з алергією до білка коров'ячого молока: метод. рек. Київ: Люди в білому; 2014. 27 с.
8. Лусс ЛВ. Пищевая аллергия и пищевая непереносимость, терминология, классификация, проблемы диагностики и терапии [Интернет]. Москва: Фармарус Принт; 2005 [цитировано 2021 Трав 14]. Доступно на: <https://medi.ru/info/12356/>
9. Зайков СВ. Діагностика псевдоалергічних та істинних алергічних реакцій. Новости медицины и фармации [Интернет]. 2011. [цитовано 2021 Трав 12];380 Темат. номер, Аллергология и пульмонология. Доступно на: <http://www.mif-ua.com/archive/article/21222>

10. Няньковський СЛ, Клименко ВА, Івахненко ОС. Харчова алергія на білок коров'ячого молока у дітей раннього віку з позиції лікаря-педіатра. *Здоров'є ребенка*. 2012;(6):159-66.
11. Каратаева НА, Каратаева ЛА, Юсупова ОИ, Иноятова ШШ. Пищевая аллергия (обзор). *Научные исследования*. 2015;(1):126-30.
12. Ногаллер АМ. Пищевая аллергия и непереносимость пищевых продуктов: дифференциальная диагностика. *Терапевтический архив*. 2006;78(2):66-71.
13. Ревякина ВА, Нетребенко ОК, редакторы. Аллергические заболевания у детей и окружающая среда. Москва: ООО «Нью Информ»; 2005. 240 с.
14. Охотнікова ОМ, Черниш ЮР. Фактори ризику розвитку і патогенез гастроінтестинальної харчової алергії у дітей. *Здоров'є ребенка*. 2016; (8):87-93.
15. Алергічні захворювання як проблема Всесвітньої охорони здоров'я за матеріалами 3-го з'їзду алергологів України. *Новости медицины и фармации [Интернет]*. 2011 [цитовано 2021 Трав 12];18(387). Доступно на: <http://www.mif-ua.com/archive/article/22745>
16. Зайков СВ, Гацька ДО, Корицька ІВ. Поширеність алергічних захворювань (бронхіальної астми, алергічного риніту, атопічного дерматиту) серед дітей та молоді Вінницької області (результати 2-го етапу клініко-епідеміологічного дослідження). *Астма та алергія*. 2015; (3):28-34.
17. Балаболкин ИИ. Проблемы профилактики аллергических заболеваний. *Педиатрия*. 2003;82(6):4-7.
18. Johanson SG, Naahtela T. Всемирная организация по аллергии: руководство по профилактике аллергии и аллергической астмы. *Аллергия и иммунология*. 2005;6(1):81-91.
19. South O, Warner D. Аллергологическая помощь в разных странах мира. *Allergy Clin. Immunol*. 2006;1(1):14-20.

20. Хаитов РМ, Ильина НИ. Аллергические болезни в России на рубеже веков. Оценка ситуации в XXI веке. Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И. И. Мечникова. 2005; (1):170-6.
21. Пухлик БМ. Дитятковська ЄМ, Гогунська ІВ. Питання поширеності та економічної ефективності лікування алергічних захворювань органів дихання в Україні. Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. 2012; (2):5-8.
22. Пухлик БМ. Ситуация с аллергическими заболеваниями и аллергологией в Украине. Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. 2013;(2 Спецвипуск):7-9.
23. Бримкулов НН, Винников ДВ, Рыжкова ЕВ. Ведение больных астмой на первичном уровне здравоохранения: влияние образовательной программы для врачей. Пульмонология. 2007;(5):24-8.
24. Верткин А, Дадыкина А, Лукашов М, Гамбаров Р. Острые аллергические заболевания (диагностика, лечение, типичные ошибки). Врач. 2007;(2):66-70.
25. Ильина НИ. Аллергия – болезнь цивилизации. Качество жизни. Медицина. 2005;(4):10-4.
26. Саурина ОС, Оболенская ТИ, Оболенская ЮМ, Морозов ЮМ. Проблемы верификации аллергической патологии у больных на догоспитальном этапе. Врач. 2007;(2):66-70.
27. Loh W, Tang M. The epidemiology of food allergy in the global context. Int J Environ Res Public Health. 2018 Sep 18;15(9):2043. doi:10.3390/ijerph15092043
28. Prescott S, Allen KJ. Food allergy: Riding the second wave of the allergy epidemic. Pediatr. Allergy Immunol. 2011;22(2):155-60. doi: 10.1111/j.1399-3038.2011.01145.x
29. Уманець ТР. Сучасна стратегія ведення дітей з алергією. Педіатрія. 2019;1(48):32-3.

30. Кузнецова ЛВ. Новые подходы к диагностике и лечению пищевой аллергии. Семейная медицина. 2016;(1):19-24.
31. Kryuchko TO, Holovanova IA, Tkachenko OY, Melnyk MO, Pocheniuk KV. Prevalence of risk factors of allergic diseases among children aged 8-9 years in Poltava region (the results of the first stage of the research). Wiadomosci Lekarskie. 2018;71(3 pt 2):699-704.
32. Лусс ЛВ, Сидорович ОИ, Успенская КС. Пищевая аллергия и пищевая непереносимость: принципы диагностики и терапии. Лечащий врач. 2007(4):16-20.
33. Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, Roberts G, Beyer K, Bindslev-Jensen C, et al. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy. Allergy. 2014 Aug;69(8):1008-25. doi: 10.1111/all.12429
34. Nwaru BI, Hickstein L, Panesar SS, Muraro A, Werfel T, Cardona V, et al; Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. The epidemiology of food allergy in Europe: a systematic review and meta-analysis. Allergy. 2014;69(1):62-75. doi: 10.1111/all.12305
35. Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, Jones SM, Sampson HA, Wood RA, et al. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: summary of the NIAID-sponsored expert panel report. Nutr Res. 2011 Jan;31(1):61-75. doi: 10.1016/j.nutres.2011.01.001
36. Canonica GW, Ansotegui IJ, Pawankar R, Schmid-Grendelmeier P, van Hage M, Baena-Cagnani CE, et al.; WAO-ARIA-GA2LEN Task Force: Allen K, Asero R, Bohle B, Cox L, Blay F, Ebisawa M, et al. A WAO - ARIA - GA²LEN consensus document on molecular-based allergy diagnostics. World Allergy Organ J. 2013 Oct 3;6(1):17. doi: 10.1186/1939-4551-6-17
37. Охотникова ЕН. Гастроинтестинальная пищевая аллергия у детей. Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. 2013;(2):5-13.
38. Маланичева ТГ, Зиатдинова НВ, Денисова СН. Гастроинтестинальная аллергия у детей. Лечащий врач. 2014;(8):57-60.

39. Kryuchko TO, Nesina IM, Tkachenko OYa. Diagnostic algorithm and peculiarities of monitoring for infants with disorders of the gastrointestinal tract. *Wiadomości Lekarskie*. 2017;70(2 pt 2):275-82.
40. Боровик ТЭ, Ладодо КС, Рославцева ЕА, Ревякина ВА, Семенова НН, Скворцова ВА, и др. Современные взгляды на организацию прикорма детей с пищевой аллергией. *Вопросы детской диетологии*. 2003;1(1):79-82.
41. Gupta RS, Springston EE, Warriar MR, Smith B, Kumar R, Pongracic J, et al. The prevalence, severity, and distribution of childhood food allergy in the United States. *Pediatrics*. 2011 Jul;128(1):e9-e17. doi: 10.1542/peds.2011-0204
42. Soller L, Ben-Shoshan M, Harrington DW, Fracapane J, Joseph L, St Pierre Y, et al. Overall prevalence of self-reported food allergy in Canada. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130(4):986-8. doi: 10.1016/j.jaci.2012.06.029
43. McGowan EC, Keet CA. Prevalence of self-reported food allergy in the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2007-2010. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132(5):1216-19. doi: 10.1016/j.jaci.2013.07.018
44. Волосовець ОП, Врублевська СВ. Спектр сенсibilізації у дітей раннього віку з IgE-залежним механізмом захворювань в умовах великого промислового регіону. *Здоровье ребенка*. 2015;(1):81-6.
45. Osborne NJ, Koplin JJ, Martin PE, Gurrin LC, Lowe AJ, Matheson MC, et al. Prevalence of challenge-proven IgE-mediated food allergy using population-based sampling and predetermined challenge criteria in infants. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(3):668-76. doi: 10.1016/j.jaci.2011.01.039
46. Venter C, Pereira B, Grundy J, Clayton CB, Roberts G, Higgins B, et al. Incidence of parentally reported and clinically diagnosed food hypersensitivity in the first year of life. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117(5):1118-24. doi: 10.1016/j.jaci.2005.12.1352

47. Eller E, Kjaer HF, Host A, Andersen KE, Bindslev-Jensen C. Food allergy and food sensitization in early childhood: results from the DARC cohort. *Allergy*. 2009 Jul;64(7):1023-9. doi: 10.1111/j.1398-9995.2009.01952.x
48. Kvenshagen B, Halvorsen R, Jacobsen M. Is there an increased frequency of food allergy in children delivered by caesarean section compared to those delivered vaginally? *Acta Paediatr*. 2009;98:324-7. doi: 10.1111/j.1651-2227.2008.01074.x
49. Peters RL, Koplin JJ, Gurrin LC, Dharmage SC, Wake M, Ponsonby AL, et al. The prevalence of food allergy and other allergic diseases in early childhood in a population-based study: HealthNuts age 4-year follow-up. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(1):145-53. doi: 10.1016/j.jaci.2017.02.019
50. Pereira B, Venter C, Grundy J, Clayton CB, Arshad SH, Dean T. Prevalence of sensitization to food allergens, reported adverse reaction to foods, food avoidance, and food hypersensitivity among teenagers. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;116(4):884-92. doi: 10.1016/j.jaci.2005.05.047
51. Roehr CC, Edenharter G, Reimann S, Ehlers I, Worm M, Zuberbier T, et al. Food allergy and non-allergic food hypersensitivity in children and adolescents. *Clin Exp Allergy*. 2004;34(10):1534-41. doi: 10.1111/j.1365-2222.2004.02080.x
52. Kaya A, Erkocoglu M, Civelek E, Cakir B, Kocabas CN. Prevalence of confirmed IgE-mediated food allergy among adolescents in Turkey. *Pediatr Allergy Immunol*. 2013;24(5):456-62. doi: 10.1111/pai.12097
53. Sasaki M, Koplin JJ, Dharmage SC, Field MJ, Sawyer SM, McWilliam V, et al. Prevalence of clinic-defined food allergy in early adolescence: The SchoolNuts study. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(1):391-8. doi: 10.1016/j.jaci.2017.05.041
54. Hu Y, Chen J, Li H. Comparison of food allergy prevalence among Chinese infants in Chongqing, 2009 versus 1999. *Pediatr Int*. 2010 Oct;52(5):820-4. doi: 10.1111/j.1442-200X.2010.03166.x

55. Ткаченко ОЯ. Пищевая аллергия у детей как ключевое звено в реализации атопии. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2014;4(1):106-13.
56. Недельская СН, Таранова ТВ. Факторы риска аллергических заболеваний у детей 13-14 лет, проживающих в крупном промышленном городе (по данным эпидемиологического исследования). Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2013;(2):32-35.
57. Дуда ЛВ, Охотнікова ОМ. Клініко-епідеміологічна характеристика найпоширеніших алергічних захворювань у дітей. Здоровье ребенка. 2018;13(4):345-55. doi: 10.22141/2224-0551.13.4.2018.137017
58. Лусс ЛВ. Пищевые аллергены и пищевые добавки: роль в формировании пищевой аллергии и пищевой непереносимости. Эффективная фармакотерапия. 2014;(33):12-9.
59. Титова НД. Пищевые добавки как алиментарные аллергены. Иммунология, алергология, інфектология. 2008;(2):41-6.
60. Макарова СГ, Намазова-Баранова ЛС, Вишнева ЕА, Геворкян АК, Алексеева АА, Петровская МИ. Актуальные вопросы диагностики пищевой аллергии в педиатрической практике. Вестник РАМН. 2015;(1): 41-6.
61. Hong X, Tsai HJ, Wang X. Genetics of food allergy. Curr Opin Pediatr. 2009 Dec;21(6):770-6.
62. Дуда ЛВ, Охотникова ЕН. Факторы риска, влияющие на формирование аллергической патологии у детей (по данным эпидемиологического исследования). Педиатрия. Восточная Европа. 2019;7(3):407-17.
63. Пахольчук ОП. Результати популяційного дослідження поширеності та факторів ризику розвитку харчової непереносимості у дітей шкільного віку. Запорожский медицинский журнал. 2015;(2):74-7.
64. Koplin JJ, Allen KJ, Gurrin LC, Peters RL, Lowe AJ, Tang ML, et al. The impact of family history of allergy on risk of food allergy: a population-based

- study of infants. *Int J Environ Res Public Health*. 2013 Oct 25;10(11):5364-77. doi: 10.3390/ijerph10115364
65. Намазова-Баранова ЛС. Аллергия у детей: от теории к практике. Москва: Союз педиатров России; 2010-2011. 668 с.
66. Шадрин ОГ, Добрянский ДО, Няньковский СЛ, Клименко ВА, Белоусова ОЮ, Ивахненко ОС. Современные тенденции в питании детей раннего возраста (12-36 мес.): Европейский и мировой опыт. *Здоровье ребенка*. 2013;(2):95-107.
67. Шадрін ОГ, Гайдучик ГА. Проблемні питання харчування дітей раннього віку і шляхи їх вирішення. *Современная педиатрия*. 2016;(3):110-4.
68. Bisgaard H, Li N, Bonnelykke K, Chawes BL, Skov T, Paludan-Müller G, et al. Reduced diversity of the intestinal microbiota during infancy is associated with increased risk of allergic disease at school age. *J Allergy Clin Immunol*. 2011 Sep;128(3):646-52.
69. Soares-Weiser K, Takwoingi Y, Panesar SS, Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, et al. The diagnosis of food allergy: a systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2014 Jan;69(1):76-86. doi: 10.1111/all.12333
70. Fiocchi A, Brozek J, Schünemann H, Bahna SL, von Berg A, Beyer K, et al. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines. *World Allergy Organ J*. 2010 Apr;3(4):57-161.
71. Скрипник ІМ, Гопко ОФ. Адаптивні можливості слизового бар'єра гастродуоденальної зони у хворих на виразкову хворобу та шляхи їх корекції. В: 1-й Національний медичний конгрес Чоловек и Лекарство – Украина; 2008 Берез 26-28; Київ. Київ; 2008. с. 93-4.
72. Скрипник ІМ, Гопко ОФ, Вахненко АВ. Можливості цитопротекторної терапії в підвищенні ефективності лікування хворих на пептичну виразку. В: Гастроентерологія: міжвідомчий збірник. Вип. 44. Дніпропетровськ; 2013. с. 592-97.

73. Ждан ВН, Дудченко МА, Потяженко ММ, Скрыпник ИН, Казаков ЮМ, Дудченко МА. Современные основы комплексного лечения заболеваний органов пищеварительной системы: учеб. пособ. для иностранных студентов высш. мед. учеб. заведений. Полтава: Дивосвіт; 2019. 535 с.
74. Han P, Gu JQ, Li LS, Wang XY, Wang HT, Wang Y, Chang C, Sun JL. The Association Between Intestinal Bacteria and Allergic Diseases-Cause or Consequence? *Front Cell Infect Microbiol.* 2021 Apr 15;11:650893. doi: 10.3389/fcimb.2021.650893.
75. Pabst O, Mowat AM. Oral tolerance to food protein. *Mucosal Immunol.* 2012;5(3):232-9.
76. Охотникова, ЕН, Яковлева НЮ. Molecular genetic aspects of allergic diseases. *Педиатрия. Восточная Европа.* 2018;6(4):686-98.
77. Ревякина ВА, Ларькова ИА, Кувшинова ЕД, Шавкина МИ, Мухортых ВА. Фенопиты пищевой аллергии у детей. *Вопросы питания.* 2016;85(1):75-80.
78. Eigenmann PA, Atanaskovic-Markovic M, O'B Hourihane J, Lack G, Lau S, Matricardi PM, et al. Testing children for allergies: why, how, who and when: an updated statement of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) section on pediatrics and the EAACI-Clemens von Pirquet Foundation. *Pediatr Allergy Immunol.* 2013 Mar;24(2):195-209. doi: 10.1111/pai.12066
79. Кайдашев ІП, Куценко НЛ, Весніна ЛЕ. Моніторинг алергенспецифічних імуноглобулінів Е в полтавській популяції з симптомами алергії в 2008–2010 рр. *Український медичний часопис.* 2011;(2):94-7.
80. Лисицын АБ, Чернуха ИМ, Лунина ОИ. Пищевая гиперчувствительность и продукты из сырья животного происхождения. Теория и практика переработки мяса. 2017;2(2):23-36. doi: <https://doi.org/10.21323/2414-438X-2017-2-2-23-36>

81. Sampson HA, Aceves S, Bock SA, James J, Jones S, Lang D, et al. Food allergy: a practice parameter update-2014. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;134(5):1016-25.
82. Беш ЛВ, Фус СВ, Мацюра ОІ, Микитчин ОМ. Індивідуальний підбір програм харчування у дітей з різними формами алергії. *Современная педиатрия.* 2017;(7):64-70.
83. Діагностика харчової алергії у дітей і підлітків. Рекомендації NICE. *Дитячий лікар.* 2011;2(9):77-80.
84. Кайдашев ИП. Краткий обзор побочных реакций на пищевые продукты. *Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія.* 2018;(1):5-12.
85. Nwaru BI, Hickstein L, Panesar SS, Roberts G, Muraro A, Sheikh A; EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. Prevalence of common food allergies in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Allergy.* 2014;69(8):992-1007. doi: 10.1111/all.12423
86. Koletzko S, Niggemann B, Arato A, Dias JA, Heuschkel R, Husby S, et al. Diagnostic approach and management of cow's-milk protein allergy in infants and children: ESPGHAN GI Committee practical guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012 Aug;55(2):221-9.
87. Турти ТВ, Боровик ТЭ, Намазова-Баранова ЛС, Зимина ЕП, Лукоянова ОЛ, Давыдова ИВ, Сновская МА. Возможности использования мясных продуктов прикорма промышленного производства для профилактики аллергии у детей первого года жизни. *Педиатрическая фармакология.* 2013;10(4):106-12.
88. Chokshi NY, Sicherer SH. Molecular diagnosis of egg allergy: an update. *Expert Rev Mol Diagn.* 2015;15(7):895-906. doi: 10.1586/14737159.2015.1041927
89. Lee MP, Saffari SE, Loh W, Goh SH, Goh A, Chiang WC, et al. A 5-year retrospective review of children with peanut allergy in the largest paediatric hospital in Singapore. *Asia Pac Allergy.* 2020;10(1):e6. doi: 10.5415/apallergy.2020.10.e6

90. Smeekens JM, Bagley K, Kulis M. Tree nut allergies: Allergen homology, cross-reactivity, and implications for therapy. *Clin Exp Allergy*. 2018 Jul;48(7):762-772. doi: 10.1111/cea.13163
91. Ruethers T, Taki AC, Johnston EB, Nugraha R, Le TTK, Kalic T, et al. Seafood allergy: A comprehensive review of fish and shellfish allergens. *Mol Immunol*. 2018 Aug;100:28-57. doi: 10.1016/j.molimm.2018.04.008
92. Субботина ОА, Геппе НА, Примак ЕА, Орехова ВП. Аллергические реакции на крупы у детей с атопией. *Вопросы питания*. 2013;82(4):34-8.
93. Turnbull JL, Adams HN, Gorard DA. Review article: the diagnosis and management of food allergy and food intolerances. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015 Jan;41(1):3-25. doi: 10.1111/apt.12984
94. Мачарадзе ДШ. Клинические особенности пищевой аллергии у детей. *Педиатрия*. 2013;3(92):110-16.
95. Мачарадзе ДШ. Клиника при пищевой аллергии у детей и взрослых. *Иммунопатология, аллергология, инфектология*. 2016;2:35-55 DOI:10.14427/jipai.2016.2.35.
96. Biswas SK, Chittezhath M, Shalova IN, Lim JY. Macrophage polarization and plasticity in health and disease. *Immunol Res*. 2012 Sep;53(1-3):11-24. doi: 10.1007/s12026-012-8291-9
97. Kumar S, Dwivedi PD, Das M, Tripathi A. Macrophages in food allergy: an enigma. *Mol Immunol*. 2013 Dec;56(4):612-8. doi: 10.1016/j.molimm.2013.06.009
98. Charo IF, Ransohoff RM. The many roles of chemokines and chemokine receptors in inflammation. *N Engl J Med*. 2006;354(6):610-21. doi:10.1056/NEJMra052723
99. Leung TF, Wong CK, Lam CW, Li AM, Ip WK, Wong GW, et al. Plasma TARC concentration may be a useful marker for asthmatic exacerbation in children. *Eur Respir J*. 2003;21(4):616-20.

100. Kataoka Y. Thymus and activation-regulated chemokine as a clinical biomarker in atopic dermatitis. *J Dermatol.* 2014;41(3):221-9. doi: 10.1111/1346-8138.12440
101. Jahnz-Rozyk K, Targowski T, Paluchowska E, Owczarek W, Kucharczyk A. Serum thymus and activation-regulated chemokine, macrophage-derived chemokine and eotaxin as markers of severity of atopic dermatitis. *Allergy.* 2005 May;60(5):685-8. doi: 10.1111/j.1398-9995.2005.00774.x
102. Sekiya T, Tsunemi Y, Miyamasu M, Ohta K, Morita A, Saeki H, et al. Variations in the human Th2-specific chemokine TARC gene. *Immunogenetics.* 2003;54(10):742-5.
103. Nakazato J, Kishida M, Kuroiwa R, Fujiwara J, Shimoda M, Shinomiya N. Serum levels of Th2 chemokines, CCL17, CCL22, and CCL27, were the important markers of severity in infantile atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol.* 2008 Nov;19(7):605-13. doi: 10.1111/j.1399-3038.2007.00692.x
104. Esaki H, Takeuchi S, Furusyo N, Yamamura K, Hayashida S, Tsuji G, et al. Levels of immunoglobulin E specific to the major food allergen and chemokine (C-C motif) ligand (CCL)17/thymus and activation regulated chemokine and CCL22/macrophage-derived chemokine in infantile atopic dermatitis on Ishigaki Island. *J Dermatol.* 2016 Nov;43(11):1278-82.
105. Lu T, Jiao X, Si M, He P, Zou J, Zhang S, et al. The Correlation of Serums CCL11, CCL17, CCL26, and CCL27 and Disease Severity in Patients with Urticaria. *Disease Markers.* 2016;2016:1381760. doi: 10.1155/2016/1381760
106. Berin MC, Sampson HA. Mucosal immunology of food allergy. *Curr Biol.* 2013 May 6;23(9):389-400. doi: 10.1016 / j. cub.2013.02.043
107. Schaub B, Liu J, Höppler S, Schleich I, Huehn J, Olek S, et al. Maternal farm exposure modulates neonatal immune mechanisms through regulatory T cells. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;123(4):774-82. doi: 10.1016/j.jaci.2009.01.056
108. Yao Y, Xu XH, Jin L. Macrophage polarization in physiological and pathological pregnancy. *Front Immunol.* 2019 Apr 15;10:792. doi: 10.3389/fimmu.2019.00792

109. Miles EA, Calder PC. Maternal diet and its influence on the development of allergic disease. *Clin Exp Allergy*. 2015;45(1):63-74. doi: 10.1111/cea.12453
110. Nwaru BI, Ahonen S, Kaila M, Erkkola M, Haapala AM, Kronberg-Kippila C, et al. Maternal diet during pregnancy and allergic sensitization in the offspring by 5 yrs of age: a prospective cohort study. *Pediatr Allergy Immunol*. 2010;21(1 Pt 1):29-37. doi: 10.1111/j.1399-3038.2009.00949.x/
111. Keet CA, Wood RA, Matsui EC. Personal and parental nativity as risk factors for food sensitization. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(1):169-75. doi: 10.1016/j.jaci.2011.10.002
112. Макарова СГ, Намазова-Баранова ЛС, Вишнёва ЕА, Ерешко ОА, Гордеева ИГ. Гастроинтестинальная пищевая аллергия у детей. Вопросы современной педиатрии. 2017;16(3):202-12. doi: 10.15690/vsp.v16i3.1730
113. Betty van Esch. Cows milk allergy. Avoidance versus tolerance: new concepts for allergy management. Utrecht, the Netherlands; 2011. 251 p.
114. De Martinis M, Sirufo MM, Suppa M, Ginaldi L. New Perspectives in Food Allergy. *Int J Mol Sci*. 2020 Feb 21;21(4):1474. doi: 10.3390/ijms21041474
115. Chinthrajah RS, Tupa D, Prince BT, Block WM, Rosa JS, Singh AM, et al. Diagnosis of Food Allergy. *Pediatr Clin North Am*. 2015 Dec;62(6):1393-408. doi: 10.1016/j.pcl.2015.07.009
116. Chinthrajah RS, Hernandez JD, Boyd SD, Galli SJ, Nadeau KC. Molecular and cellular mechanisms of food allergy and food tolerance. *J Allergy Clin Immunol*. 2016 Apr;137(4):984-97. doi: 10.1016/j.jaci.2016.02.004
117. Уманец ТР, Шадрин ОГ, Клименко ВА, Няньковский СЛ, Ащеулов АМ, Няньковская ЕС. Основные положения руководства по ведению больных с аллергией к коровьему молоку. Часть I. Эпидемиология и аллергены коровьего молока. *Современная педиатрия*. 2015;(1):16-22.
118. Охотникова ЕН, Черныш ЮР. Гастроинтестинальная аллергия в практике педиатра и детского аллерголога. *Здоровье ребёнка*. 2015;(4):15-21.

119. Боброва ВІ, Богданова ТА. Гастроінтестинальна гіперреактивність та її значення у формуванні хронічного алергічного гастриту у дітей. Современная педиатрия. 2016;(1):127-9. doi 10.15574/SP.2016.73.127
120. Jensen ET, Martin CF, Kappelman MD, Dellon ES. Prevalence of Eosinophilic Gastritis, Gastroenteritis, and Colitis: Estimates From a National Administrative Database. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2016 Jan;62(1):36-42. doi: 10.1097/MPG.0000000000000865
121. Зайцева ЮГ, Халева ЕГ, Жданова МВ, Новик ГА. Не-IgE-зависимая пищевая аллергия у детей. Лечащий врач. 2018;4:31-4.
122. Захарова ИН, Бережная ИВ. Пищевая аллергия у детей: с чем связан ее рост? Медицинский совет. 2018;(17):156-62.
123. Пахольчук ОП, Недельська СМ. Порівняльна характеристика методів діагностики гіперчутливості до харчових продуктів у дітей. Астма та алергія. 2017;2:23-9.
124. Pickert CN, Lorentz A, Manns MP, Bischoff SC. Colonoscopic allergen provocation test with rBet v 1 in patients with pollen-associated food allergy. Allergy. 2012 Oct;67(10):1308-15. doi: 10.1111/all.12006
125. Kattan JD, Sicherer SH. Optimizing the diagnosis of food allergy. Immunol Allergy Clin North Am. 2015;35(1):61-76. doi: 10.1016/j.iac.2014.09.009
126. Obeng BB, Amoah AS, Larbi IA, Yazdanbakhsh M, van Ree R, Boakye DA, et al. Food allergy in Ghanaian schoolchildren: data on sensitization and reported food allergy. Int Arch Allergy Immunol. 2011;155(1):63-73. doi: 10.1159/000318704
127. Lunet N, Falcao H, Sousa M, Bay N, Barros H. Self-reported food and drug allergy in Maputo, Mozambique. Public Health. 2005;119(7):587-9. doi: 10.1016/j.puhe.2004.07.013
128. Justin-Temu M, Risha P, Ablu O, Massawe A. Incidence, knowledge and health seeking behaviour for perceived allergies at household level: a case study in Ilala district Dar es Salaam Tanzania. East Afr J Public Health. 2008 Aug;5(2):90-3.

129. Kim J, Chang E, Han Y, Ahn K, Lee SI. The incidence and risk factors of immediate type food allergy during the first year of life in Korean infants: A birth cohort study. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2011;22:715-9. doi: 10.1111/j.1399-3038.2011.01163.x.
130. Kusunoki T, Morimoto T, Nishikomori R, Heike T, Fujii T, Nakahata T. Allergic status of schoolchildren with food allergy to eggs, milk or wheat in infancy. *Pediatr Allergy Immunol.* 2009;20(7):642-7. doi: 10.1111/j.1399-3038.2009.00856.x
131. Leung TF, Yung E, Wong YS, Lam CW, Wong GW. Parent-reported adverse food reactions in Hong Kong Chinese pre-schoolers: epidemiology, clinical spectrum and risk factors. *Pediatr Allergy Immunol.* 2009 Jun;20(4):339-46. doi: 10.1111/j.1399-3038.2008.00801.x
132. Ho MH, Lee SL, Wong WH, Ip P, Lau YL. Prevalence of self-reported food allergy in Hong Kong children and teens – a population survey. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2012 Dec;30(4):275-84.
133. Wu TC, Tsai TC, Huang CF, Chang FY, Lin CC, Huang IF, et al. Prevalence of food allergy in Taiwan: a questionnaire-based survey. *Intern Med J.* 2012;42(12):1310-5. doi: 10.1111/j.1445-5994.2012.02820.x
134. Mahesh PA, Wong GW, Ogorodova L, Potts J, Leung TF, Fedorova O, et al. Prevalence of food sensitization and probable food allergy among adults in India: the EuroPrevall INCO study. *Allergy.* 2016;71(7):1010-9. doi: 10.1111/all.12868
135. Бубир ЛМ. Епідеміологічно-етіологічні аспекти харчової алергії. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2018;18(3):289-94
136. Про затвердження уніфікованих клінічних протоколів медичної допомоги дітям із захворюваннями органів травлення. Наказ МОЗ України № 59 [Інтернет]. 2013 Січ 29 [цитовано 2021 Трав 14]. Доступно на: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0059282-13#Text>

137. Bai JC, Fried M, Corazza GR, Schuppan D, Farthing M, Catassi C, et al; World Gastroenterology Organization. World Gastroenterology Organisation global guidelines on celiac disease. *J Clin Gastroenterol*. 2013 Feb;47(2):121-6.
138. Tringali A, Thomson M, Dumonceau JM, Tavares M, Tabbers MM, Furlano R, et al. Pediatric gastrointestinal endoscopy: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) and European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) Guideline Executive summary. *Endoscopy*. 2017 Jan;49(1):83-91. doi: 10.1055/s-0042-111002.
139. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Gisbert JP, Kuipers EJ, Axon AT, et al; European Helicobacter and Microbiota Study Group and Consensus panel. Management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut*. 2017 Jan;66(1):6-30. doi: 10.1136/gutjnl-2016-312288
140. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, Christen-Zaech S, Deleuran M, Fink-Wagner A, et al; European Dermatology Forum (EDF), the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV), the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI), the European Task Force on Atopic Dermatitis (ETFAD), European Federation of Allergy and Airways Diseases Patients' Associations (EFA), the European Society for Dermatology and Psychiatry (ESDaP), the European Society of Pediatric Dermatology (ESPD), Global Allergy and Asthma European Network (GA2LEN) and the European Union of Medical Specialists (UEMS). Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018 May;32(5):657-82. doi: 10.1111/jdv.14891.
141. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, Christen-Zaech S, Deleuran M, Fink-Wagner A, et al; European Dermatology Forum (EDF), the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV), the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI), the European Task Force on Atopic Dermatitis (ETFAD), European Federation of Allergy and Airways Diseases Patients' Associations (EFA), the European Society for Dermatology and Psychiatry (ESDaP), the European Society of Pediatric Dermatology (ESPD),

- Global Allergy and Asthma European Network (GA2LEN) and the European Union of Medical Specialists (UEMS). Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018 Jun;32(6):850-78. doi: 10.1111/jdv.14888.
142. Про затвердження уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги пацієнтам з atopічним дерматитом. Наказ МОЗ України № 670 [Інтернет]. 2016 Лип 4 [цитовано 2021 Трав 14]. Доступно на: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0670282-16#n24>
143. Волошина ЛГ, Белоусова ОЮ, Бабаджанян ЕН, Павленко НВ, Солодовниченко ИГ, Шутова ЕВ, и др. Использование лактазы в купировании синдрома хронической диареи у детей. *Здоровье ребенка*. 2020;15(5):346-51.
144. Тяжка ОВ, Андрущук АО, Горовенко НГ, Крамарев СО, Петренко ВІ, Починок ТВ, та ін. Педіатрія: підруч. для студ. вищ. мед. навч. закладів IV рівня акредитації. Тяжка ОВ, редактор. Вінниця: Нова Книга; 2006. 1096 с.
145. Кривопустов СП. Проблемно-ориентированная педиатрия: избранные вопросы (клиническое руководство для врачей). Харьков: Новое слово; 2012. 288 с.
146. Беш ЛВ, Мацюра ОІ, Якимович ХО, Пукаляк РМ, Луговський СВ. Труднощі диференціальної діагностики atopічного дерматиту в дітей. *Здоров'я дитини*. 2018;13(6):570-5.
147. Базарнова МА, Морозова ВТ, Заика ИН, и др. Руководство к практическим занятиям по клинической лабораторной диагностике. Базарнова МА, Морозова ВТ, редакторы. Киев: Выща школа; 1988. 318 с.
148. Heinzerling L, Mari A, Bergmann KC, Bresciani M, Burbach G, Darsow U, et al. The skin prick test – European standards. *Clin Transl Allergy*. 2013 Feb 1;3(1):3. doi: 10.1186/2045-7022-3-3
149. Grandinetti T, Biedermann L, Bussmann C, Straumann A, Hruz P. Eosinophilic Gastroenteritis: Clinical Manifestation, Natural Course, and

- Evaluation of Treatment with Corticosteroids and Vedolizumab. *Dig Dis Sci.* 2019 Aug;64(8):2231-41.
150. Lwin T, Melton SD, Genta RM. Eosinophilic gastritis: histopathological characterization and quantification of the normal gastric eosinophil content. *Mod Pathol.* 2011;24(4):556-63.
151. Sunkara T, Rawla P, Yarlagadda KS, Gaduputi V. Eosinophilic gastroenteritis: diagnosis and clinical perspectives. *Clin Exp Gastroenterol.* 2019 Jun 5;12:239-53.
152. Reed C, Woosley JT, Dellon ES. Clinical characteristics, treatment outcomes, and resource utilization in children and adults with eosinophilic gastroenteritis. *Dig Liver Dis.* 2015;47(3):197-201. doi: 10.1016/j.dld.2014.11.009
153. Гублер ЕВ, Генкин АА. Применение непараметрических критериев статистики в медико-биологических исследованиях. Ленинград: Медицина, 1973; 144 с.
154. Гланц С. Медико-биологическая статистика: пер. с англ. ЮА. Данилова. Бузикашвили НЕ, Самойлов ДВ, редакторы. Москва: Практика; 1998. 459 с. Гл. 2. Как описать данные; с. 39.
155. Лапач СН, Чубенко АВ, Бабич ПН. Основные принципы применения статистических методов в клинических испытаниях. Киев: Морион; 2002. 160 с.
156. Лапач СН, Чубенко АВ, Бабич ПН. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. Киев: Морион; 2000. 320 с.
157. Петри А, Сэбин К. Наглядная медицинская статистика. Москва: ГЭОТАР-МЕД; 2010. 169 с.
158. Бубир ЛМ, Филенко БМ, Ройко НВ, Несіна ІМ, Проскурня СА. Клініко-морфологічна діагностика еозинофільного гастроентериту (огляд літератури). *Український журнал медицини, біології та спорту.* 2020;5(4):10-6.

159. Pali-Schöll I, Jensen-Jarolim E. Gender aspects in food allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2019;19(3):249-55. doi: 10.1097/ACI.0000000000000529
160. Белова ОИ, Белов ВА. Антигистаминная терапия при аллергическом риноконъюнктивите у детей. *Медицинский Совет.* 2015;(6):84-7.
161. Simon D, Wollenberg A, Renz H, Simon HU. Atopic Dermatitis: Collegium Internationale Allergologicum (CIA) Update 2019. *Int Arch Allergy Immunol.* 2019;178(3):207-18. doi: 10.1159/000497383
162. Weidinger S, Novak N. Atopic dermatitis. *Lancet.* 2016 Mar 12;387(10023):1109-22. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00149-X
163. Levin ME, Botha M, Basera W, Facey-Thomas HE, Gaunt B, Gray CL, et al. Environmental factors associated with allergy in urban and rural children from the South African Food Allergy (SAFFA) cohort. *J Allergy Clin Immunol.* 2020 Jan;145(1):415-26. doi: 10.1016/j.jaci.2019.07.048
164. Mohajeri S, Newman SA. Review of evidence for dietary influences on atopic dermatitis. *Skin Therapy Lett.* 2014;19:5–7.
165. Botha M, Basera W, Facey-Thomas HE, Gaunt B, Genuneit J, Gray CL, et al. Nutrition and allergic diseases in urban and rural communities from the South African Food Allergy cohort. *Pediatr Allergy Immunol.* 2019 Aug;30(5):511-21. doi: 10.1111/pai.13058
166. Jie Y, Isa ZM, Jie X, Ju ZL, Ismail NH. Urban vs. rural factors that affect adult asthma. *Rev Environ Contam Toxicol.* 2013;226:33-63. doi: 10.1007/978-1-4614-6898-1_2
167. Sicherer SH, Allen K, Lack G, Taylor SL, Donovan SM, et al. Critical Issues in Food Allergy: A National Academies Consensus Report. *Pediatrics.* 2017 Aug;140(2):e20170194. doi: 10.1542/peds.2017-0194
168. Пахольчук ОП. Диференційований підхід до діагностики, лікування та профілактики харчової гіперчутливості у дітей [автореферат]. Запоріжжя: Запорізь. держ. мед. ун-т; 2019. 36 с.

169. Ботьбот ЮК, Калічевська МВ. Фактори ризику розвитку патології верхнього відділу травного тракту у дітей з бронхіальною астмою. Здоровье ребенка. 2015;(3 Темат. вып. Детская гастроэнтерология):62-5.
170. Починок ТВ, Барзилович ВД, Барзилович АД. Фактори ризику формування atopії в дітей раннього віку з проявами харчової алергії. Перинатология и педиатрия. 2016;(4):94-7.
171. Шадрін ОГ, Марушко ТЛ, Радушинська ТЮ, Марушко РВ, Фисун ВМ, Ковальчук АА, та ін. Харчова непереносимість у патогенезі функціональних захворювань шлунково-кишкового тракту в дітей раннього віку: підходи до діагностики та лікування. Перинатология и педиатрия. 2016;(1):104-11.
172. Шадрин ОГ, Белоусова ОЮ. Педиатрическая гастроэнтерология и нутрициология: проблемы и перспективы. Здоровье ребенка. 2015;(62 Тем вип Дитяча гастроентерологія):9-12.
173. Prescott SL, Pawankar R, Allen KJ, Campbell DE, Sinn JKh, Fiocchi A, et al. A global survey of changing patterns of food allergy burden in children. World Allergy Organ J. 2013;6(1):21. doi: 10.1186/1939-4551-6-21
174. Lack G. Update on risk factors for food allergy. J Allergy Clin Immunol. 2012;129(5):1187-97. doi: 10.1016 / j. jaci.2012.02.036
175. Paparo L, di Costanzo M, di Scala C, Cosenza L, Leone L, Nocerino R, et al. The influence of early life nutrition on epigenetic regulatory mechanisms of the immune system. Nutrients. 2014;6(11):4706-19. doi: 10.3390/nu6114706
176. Boccella JH, Czerkies LA, Carvalho RS. Chapter 13 - Early nutrition and its effect on the development of allergic diseases. In: Woodhead Publishing Series in Food Science, Technology and Nutrition. Early Nutrition and Long-Term Health [Internet]. Woodhead Publishing; 2017 [cited 2021 May 12]. p. 333-56. Available from: <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-100168-4.00013-6>
177. Недельська СМ, Пахольчук ОП, Бессікало ТГ. Рациональне харчування в профілактиці та лікуванні алергії на їжу у дітей. Современная педиатрия. 2012;(6):113-4.

178. Пампура АН, Лаврова ТЕ, Таран НН, Тренева МС, Филатова ТА. Эффективность аминокислотной смеси при тяжелом атопическом дерматите у детей первого года жизни: результаты открытого многоцентрового проспективного исследования. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2013;(1):93-100.
179. Шадрін ОГ, Няньковський СЛ, Уманець ТР, Клименко ВА, Добрянський ДО, Івахненко ОС, та ін. Рекомендації щодо ведення дітей із харчовою алергією до білка коров'ячого молока. Дитячий лікар. 2012;(7):27-42.
180. Allen KJ, Davidson GP, Day AS, Hill DJ, Kemp AS, Peake JE, et al. Management of cow's milk protein allergy in infants and young children: an expert panel perspective. J Paediatr Child Health. 2009 Sep;45(9):481-6.
181. Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, Jones SM, Sampson HA, Wood RA, et al. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: report of the NIAID-sponsored expert panel. J Allergy Clin Immunol. 2010 Dec;126(6 Suppl):1-58. doi: 10.1016/j.jaci.2010.10.007
182. Caffarelli C, Baldi F, Bendandi B, Calzone L, Marani M, Pasquinelli P; EWGPAG. Cow's milk protein allergy in children: a practical guide. Ital J Pediatr. 2010 Jan 15;36:5. doi: 10.1186/1824-7288-36-5
183. Fiocchi A, Brozek J, Schünemann H, Bahna SL, von Berg A, Beyer K, et al; World Allergy Organization (WAO) Special Committee on Food Allergy. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines. Pediatr Allergy Immunol. 2010 Jul;21 Suppl 21:1-125. doi: 10.1111/j.1399-3038.2010.01068.x
184. Miyazawa T, Itahashi K, Imai T. Management of neonatal cow's milk allergy in high-risk neonates. Pediatr Int. 2009;51(4):544-7. doi: 10.1111/j.1442-200X.2009.02811.x
185. Сокольник СО. Значення генеалогічного анамнезу в розвитку шлунково-кишкових кровотеч у дітей, хворих на виразкову хворобу. Перинатология и педиатрия. 2015;(2):71-3.

186. Мачулина ЛН. Комплексная оценка здоровья ребенка: метод. рек. Минск: Наука; 1999. 52 с.
187. Резцова ЕЮ, Черных АМ. Анализ генеалогического, акушерско-биологического и социального анамнезов дошкольников с речевыми нарушениями. Новые исследования. 2010;1(22):55-62.
188. Leickly FE, Kloepfer KM, Slaven JE, Vitalpur G. Peanut Allergy: An epidemiologic analysis of a large database. *J Pediatr.* 2018;192:223-8.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2017.09.026
189. Al-Muhsen S, Clarke AE, Kagan RS. Peanut allergy: an overview. *CMAJ.* 2003;168(10):1279-85.
190. Yang L, Clements S, Joks R. A retrospective study of peanut and tree nut allergy: Sensitization and correlations with clinical manifestations. *Allergy Rhinol (Providence).* 2015;6(1):39-43. doi: 10.2500/ar.2015.6.0108
191. Агаркова Е, Кручинин А, Золотарёв Н, Пряничникова Н, Белякова З, Федорова Т. Переработка компонентов творожной сыворотки для производства функциональных пищевых продуктов. *Продукты питания и сырье.* 2020;8(1):52-9.
192. Ebisawa M, Ito K, Fujisawa T. Japanese guidelines for food allergy 2017. *Allergol Int.* 2017;66:248-264. doi: 10.1016/j.alit.2017.02.001.
193. Cianferoni A, Khullar K, Saltzman R, Fiedler J, Garrett JP, Naimi DR, et al. Oral food challenge to wheat: A near-fatal anaphylaxis and review of 93 food challenges in children. *World Allergy Organ. J.* 2013;6:14. doi: 10.1186/1939-4551-6-14.
194. Bock SA, Munoz-Furlong A, Sampson HA. Fatalities due to anaphylactic reactions to food. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2001;107:191-3. doi: 10.1067/mai.2001.112031.
195. Jarvinen KM. Food-induced anaphylaxis. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2011;11:255-1. doi: 10.1097/ACI.0b013e32834694d8.

196. Liew WK, Williamson E, Tang MLK. Anaphylaxis fatalities and admissions in Australia. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2009;123:434-2. doi: 10.1016/j.jaci.2008.10.049.
197. Calvani M, Cardinale F, Martelli A, Muraro A, Pucci N, Savino S, et al. Italian Society of Pediatric Allergy and Immunology Anaphylaxis' Study Group Risk factor for severe pediatric anaphylaxis in Italy. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2011;22:813-9. doi: 10.1111/j.1399-3038.2011.01200.x.
198. Turner PJ, Baumert JL, Beyer K, Boule RJ, Chan CH, Clark AT, et al. Can we identify patients at risk of life-threatening allergic reactions to food? *Allergy.* 2016;71:1241-55. doi: 10.1111/all.12924.
199. Бубир ЛМ. Особливості діагностичного алгоритму в залежності від структури харчової сенсibilізації. Медична наука в практику охорони здоров'я. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції; 2019 листоп 22; Полтава. Полтава, 2019. с. 15.
200. Крючко ТО, Бубир ЛМ, Несіна ІМ, Ткаченко ОЯ. Частота виявлення алергічних реакцій на харчові продукти у дітей з atopічним дерматитом та патологією травного тракту. *Здоров'я ребенка.* 2019;14(4):8-13. doi: <https://doi.org/10.22141/2224-0551.14.4.2019.174031>.
201. Крючко ТО, Бубир ЛМ, Несіна ІМ, Ткаченко ОЯ, Пода ОА. Харчова алергія у дітей. В: Актуальні проблеми педіатрії. Матеріали 14 конгресу педіатрів України; 2019 жовт 8-10; Київ, Україна. Міжнародний журнал педіатрії, акушерства та гінекології. 2019;13(3):30-1.
202. Сорокман ТВ, Попелюк О-МВ, Лозюк ІЯ. Особливості перебігу поєднаної патології верхніх відділів шлунково-кишкового тракту та алергодерматозів у дітей. *Здоров'я дитини.* 2017;12(3):324-8.
203. Liutu M, Kalimo K, Kalimo H, Uksila J, Leino R. Mast cells and IgE-containing cells in gastric mucosa of *Helicobacter pylori* infected and non-infected patients with chronic urticaria. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2004 Jan;18(1):69-72.

204. Vaccioglu A, Kalpaklioglu F, Guliter S, Yakaryilmaz F. Helicobacter pylori in allergic inflammation – fact or fiction? *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2008;36(2):85-90.
205. Исмаилова АА. Проявления атопического дерматита и гастродуоденита, сочетанного с Helicobacter pylori-инфекцией у детей [автореферат]. Москва: Научный центр здоровья детей РАМН; 2002.
206. Мазурина СА, Ильинцева, НВ, Агафонов ВЕ, Гервасиева ВБ. Антихеликобактерные IgE антитела у детей с заболеваниями гастродуоденальной зоны и сопутствующей аллергопатологией. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2013;(9):21-5.
207. Скрышник ИН. Современная антихеликобактерная терапия: успехи и пути преодоления неудач. *Здоров'я України*. 2014;3(33):21.
208. Богданова ТА, Березенко ВС, П'янкova АВ, Гур'єва ОВ, Голованенко ГН. Особливості перебігу хронічного гастродуоденіту на тлі харчової гіперчутливості у підлітків. *Современная педиатрия*. 2018;(3):54-8. doi 10.15574/SP.2018.91.54
209. Шадрін ОГ, Задорожна ТД, Гайдучик ГА, Арчакова ТМ, Місник ВП. Клініко-морфологічні особливості алергічного ентероколіту в дітей раннього віку. *Патологія*. 2019;16(2):238-44.
210. Боткина АС. Пищевая аллергия у детей: современный взгляд на проблему. *Лечащий врач*. 2012;(6):24-6.
211. Абатуров АЕ, Кайдашев ИП, Никулина АА, Токарева НМ, Кривуша ЕЛ, Лыкова АЭ. Противовоспалительные эффекты пробиотической терапии хронических гастродуоденитов у детей. *Здоровье ребенка*. 2020;15(5):287-93.
212. Pesek RD, Reed CC, Collins MH, Muir AB, Fulkerson PC, Menard-Katcher C, et al. Association Between Endoscopic and Histologic Findings in a Multicenter Retrospective Cohort of Patients with Non-esophageal Eosinophilic Gastrointestinal Disorders. *Dig Dis Sci*. 2020;65(7):2024-35.

213. Fujiwara Y, Tanoue K, Higashimori A, Nishida Y, Maruyama M, Itani S, et al. Endoscopic findings of gastric lesions in patients with eosinophilic gastrointestinal disorders. *Endosc Int Open*. 2020 Dec;8(12):1817-25. doi: 10.1055/a-1268-7312
214. Ashitani K, Tsuzuki Y, Yamaoka M, Ohgo H, Ichimura T, Kusano T, et al. Endoscopic Features and Diagnostic Procedures of Eosinophilic Gastroenteritis. *Intern Med*. 2019;58(15):2167-71.
215. Calvani M, Anania C, Cuomo B, D'Auria E, Decimo F, Indirli GC, et al. Non-IgE- or Mixed IgE/Non-IgE-Mediated Gastrointestinal Food Allergies in the First Years of Life: Old and New Tools for Diagnosis. *Nutrients*. 2021 Jan 14;13(1):226. doi: 10.3390/nu13010226
216. Крючко ТО, Несіна ІМ, Ткаченко ОЯ, Пода ОА, Бубир ЛМ. Сучасні діагностичні стандарти гастроінтестинальної харчової алергії у дітей. В: Актуальні проблеми педіатрії. Матеріали 13 конгресу педіатрів України; 2018 жовт 9-11; Київ, Україна. Міжнародний журнал педіатрії, акушерства та гінекології. 2018;12(3):40-1.
217. Bubyr LM, Kryuchko TO, Nesina IM, Fylenko BM, Pedchenko TO. Endoscopic and morphological characteristics of the upper gastrointestinal tract in children with food hypersensitivity. *Здоровье ребенка*. 2021;16(2):56-62. doi: <https://doi.org/10.22141/2224-0551.16.2.2021.229879>
218. Solymosi D, Sárdy M, Pónyai G. Interdisciplinary Significance of Food-Related Adverse Reactions in Adulthood. *Nutrients*. 2020 Dec 2;12(12):3725. doi: 10.3390/nu12123725
219. Wong GW. Epidemiology: international point of view, from childhood to adults, food allergens. *Chem Immunol Allergy*. 2015;101:30-7. doi: 10.1159/000371662.
220. Calvani M, Bianchi A, Reginelli C, Peresso M, Testa A. Oral Food Challenge. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*. 2019 Sep 27;55(10):651. doi: 10.3390/medicina55100651

221. Grabenhenrich LB, Reich A, Bellach J, Trendelenburg V, Sprickelman AB, Roberts G, et al. A new framework for the documentation and interpretation of oral food challenges in population-based and clinical research. *Allergy*. 2017 Mar;72(3):453-61. doi: 10.1111/all.13049
222. Sampson HA, Gerth van Wijk R, Bindslev-Jensen C, Sicherer S, Teuber SS, Burks AW, et al. Standardizing double-blind, placebo-controlled oral food challenges: American Academy of Allergy, Asthma & Immunology-European Academy of Allergy and Clinical Immunology PRACTALL consensus report. *J Allergy Clin Immunol*. 2012 Dec;130(6):1260-74. doi: 10.1016/j.jaci.2012.10.017
223. Bindslev-Jensen C, Ballmer-Weber BK, Bengtsson U, Blanco C, Ebner C, Hourihane J, et al.; European Academy of Allergology and Clinical Immunology. Standardization of food challenges in patients with immediate reactions to foods – position paper from the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Allergy*. 2004 Jul;59(7):690-7. doi: 10.1111/j.1398-9995.2004.00466.x
224. Bousquet J, Grattan CE, Akdis CA, Eigenmann PA, Hoffmann-Sommergruber K, Agache I, et al. Highlights and recent developments in allergic diseases in EAACI journals (2019). *Clin Transl Allergy*. 2020 Dec 3;10(1):56. doi: 10.1186/s13601-020-00366-3
225. Eigenmann PA, Akdis C, Bousquet J, Grattan CE, Hoffmann-Sommergruber K, Jutel M. Food and drug allergy, and anaphylaxis in EAACI journals (2018). *Pediatr Allergy Immunol*. 2019 Dec;30(8):785-94. doi: 10.1111/pai.13125
226. Сидорович О.И., Лусс Л.В. Пищевая аллергия принципы диагностики и лечения. *Медицинский Совет*. 2016;(16):141-7.
227. Абатуров АЕ, Дитятковский ВА, Науменко НВ, Кулиева А, Бовсуновская К, Филатова ИА. Ассоциация между атопическими и неатопическими аллергическими болезнями у детей. *Медичні перспективи*. 2018;23(1 Ч 1):146-53.

228. Burks AW, Tang M, Sicherer S, Muraro A, Eigenmann PA, Ebisawa M, [et al.]. ICON: food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(4):906-20. doi: 10.1016/j.jaci.2012.02.001
229. Чебуркин АА. Диагностика аллергической и неаллергической формы пищевой непереносимости у детей. *Вопросы современной педиатрии*. 2013;12(2):44-51.
230. Мальцев ДВ. Ізольований дефіцит ІgА: епідеміологія, клініка, діагностика і лікування. *Клінічна імунологія, алергологія, інфектологія*. 2016;(1):5-16.
231. Ezeoke AC. Selective IgA deficiency (SIgAD) in Eastern Nigeria. *Afr J Med Med Sci*. 1988 Mar;17(1):17-21.
232. Urm SH, Yun HD, Fenta YA, Yoo KH, Abraham RS, Hagan J, et al. Asthma and risk of selective IgA deficiency or common variable immunodeficiency: a population-based case-control study. *Mayo Clin Proc*. 2013 Aug;88(8):813-21. doi: 10.1016/j.mayocp.2013.05.021
233. Papadopoulou A, Mermiri D, Taousani S, Triga M, Nicolaidou P, Priftis KN. Bronchial hyper-responsiveness in selective IgA deficiency. *Pediatr Allergy Immunol*. 2005 Sep;16(6):495-500. doi: 10.1111/j.1399-3038.2005.00316.x
234. Takahashi N, Kondo T, Fukuta M, Takemoto A, Takami Y, Sato M, et al. Selective IgA deficiency mimicking Churg-Strauss syndrome and hypereosinophilic syndrome: a case report. *Nagoya J Med Sci*. 2013 Feb;75(1-2):139-46.
235. Lougaris V, Sorlini A, Monfredini C, Ingrassiotta G, Caravaggio A, Lorenzini T, et al. Clinical and Laboratory Features of 184 Italian Pediatric Patients Affected with Selective IgA Deficiency (SIgAD): a Longitudinal Single-Center Study. *J Clin Immunol*. 2019 Jul;39(5):470-75. doi: 10.1007/s10875-019-00647-y
236. Song TW, Sohn MH, Kim ES, Kim KW, Kim KE. Increased serum thymus and activation-regulated chemokine and cutaneous T cell-attracting chemokine levels in children with atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy* 2006;36(3):346-51.

237. Mostafa GA, Tomoum HY, Salem SA, Abd El-Aziz MM, Abou El-Maged DI, El-Sayed El-Far I. Serum concentrations of CCR4 ligands in relation to clinical severity of atopic dermatitis in Egyptian children. *Pediatr Allergy Immunol.* 2008;19(8):756-62.
238. Narbutt J, Lesiak A, Sysa-Jedrzejowska A, Zakrzewski M, Bogaczewicz J, Stelmach I, et al. The imbalance in serum concentration of Th-1- and Th-2-derived chemokines as one of the factors involved in pathogenesis of atopic dermatitis. *Mediators Inflamm.* 2009;2009:269541. doi: 10.1155/2009/269541
239. Machura E, Rusek-Zychma M, Jachimowicz M, Wrzask M, Mazur B, Kasperska-Zajac A. Serum TARC and CTACK concentrations in children with atopic dermatitis, allergic asthma, and urticaria. *Pediatr Allergy Immunol.* 2012 May;23(3):278-84. doi: 10.1111/j.1399-3038.2011.01225.x
240. Townsley H, Crane J, Siebers R. Effect of haemolysis on the determination of CCL17/thymus and activation-regulated chemokine (TARC) and CCL22/macrophage-derived chemokine (MDC). *Clin Chem Lab Med.* 2018;56(4):92-93. doi: 10.1515/cclm-2017-0776
241. Ying S, O'Connor B, Ratoff J, Meng Q, Mallett K, Cousins D, et al. Thymic stromal lymphopoietin expression is increased in asthmatic airways and correlates with expression of Th2-attracting chemokines and disease severity. *J Immunol.* 2005 Jun 15;174(12):8183-90. doi: 10.4049/jimmunol.174.12.8183
242. Leung TF, Wong GW, Ko FW, Lam CW, Fok TF. Clinical and atopic parameters and airway inflammatory markers in childhood asthma: a factor analysis. *Thorax.* 2005;60(10):822-6.
243. Hoshino M, Nakagawa T, Sano Y, Hirai K. Effect of inhaled corticosteroid on an immunoreactive thymus and activation-regulated chemokine expression in the bronchial biopsies from asthmatics. *Allergy.* 2005 Mar;60(3):317-22.
244. Leung TF, Wong CK, Chan IH, Ip WK, Lam CW, Wong GW. Plasma concentration of thymus and activation-regulated chemokine is elevated in childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2002 Sep;110(3):404-9. doi: 10.1067/mai.2002.126378

245. Бубир ЛМ. Клініко-імунологічні особливості перебігу хронічної гастродуоденальної патології у дітей з харчовою алергією. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2020;20(2):14-8.
246. Kryuchko TO, Bubyr LM, Nesina IM, Tkachenko OY, Izmailova OV, Poda OA, et al. Ways of optimizing the diagnostics of food allergies in children based on the clinical and immunological criteria. *Wiadomości Lekarskie*. 2020;73(10):2255-60. doi: 10.36740/WLek202010129
247. Бубир ЛМ. Особливості імунологічного статусу у дітей з гастродуоденальною патологією на фоні харчової гіперчутливості. В: Медична наука в практику охорони здоров'я. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції; 2020 листоп 27; Полтава. Полтава; 2020. с. 14.
248. Chinthrajah RS, Joseph DH, Scott DB, Stephen JG, Kari CN. Molecular and cellular mechanisms of food allergy and food tolerance. *J Allergy Clin Immunol* Apr. 2016;137 (4):984–997.
249. Berni Canani R, Paparo L, Nocerino R, Cosenza L, Pezzella V, Di Costanzo M, et al. Differences in DNA methylation profile of Th1 and Th2 cytokine genes are associated with tolerance acquisition in children with IgE-mediated cow's milk allergy. *Clin Epigenetics*. 2015 Mar 31;7(1):38. doi: 10.1186/s13148-015-0070-8
250. Botha M, Basera W, Facey-Thomas HE, Gaunt B, Genuneit J, Gray CL, et al. Nutrition and allergic diseases in urban and rural communities from the South African Food Allergy cohort. *Pediatr Allergy Immunol*. 2019 Aug;30(5):511-21. doi: 10.1111/pai.13058.

Загальні дані	ППП	
	Стать	<input type="checkbox"/> чоловіча <input type="checkbox"/> жіноча
	Вік	
Харчовий продукт	Симптоматика:	1-так / 0-ні
	шкіра: гіперемія / еритема / почервоніння, свербіж, кропив'янка, ангіоневротичний набряк, екзема, подразнення шкіри	
	ротоглотка: першіння, набряк (губ, язика, глотки), зміна голосу (набряк гортані), утруднення дихання	
	шлунково-кишковий тракт: гострий біль в животі, нудота, блювота, діарея, кров в стільці, відрижка/зригування, утруднення ковтання	
	верхні і нижні дихальні шляхи: кон'юнктивіт, свербіж в носі, чхання, нежить / катаральні виділення з кон'юнктивітом або без нього, кашель, важкість у грудях, хрипи, задишка, свистячі шуми	
	серцево-судинна система: запаморочення, гіпотензія, тахікардія, гіпотонія (криз)	
	анафілаксія - поєднання проявів з боку декількох систем, наприклад, шкірних симптомів із симптомами з боку дихальної або серцево-судинної систем, більше двох проявів з різних категорій симптомів	
	інше: блідість, підвищена стомлюваність, затримка росту, плач / крики, недоїдання та інші стани	
	Швидкість розвитку реакції після вживання продукту:	
	-до 30 хв.	
	-від 30 хв. до 1 год	
	-більше 1 год	
	-більше 12 год	
	Кількість продукту, що викликає реакцію:	
	-дотик губами	
	-вдихання	
	-ковток / надкус	
	-кілька ковтків / надкусів продукту	
	-вживання порції продукту цілком	
	-прийом продукту протягом декількох днів	
	Вживання продукту:	
	-в сирому вигляді	
	-після кулінарної обробки	
	Виникнення симптомів після вживання продукту:	
	-одноразово	
	-періодично	
	-завжди	
При виключенні продукту з раціону симптоматика зникає:		
Вік, коли симптоми з'явилися вперше (маніфестація клінічних проявів):		
-до 1 року		
-від 1 до 5 років		
-від 6 до 10 років		
-від 11 до 15 років		

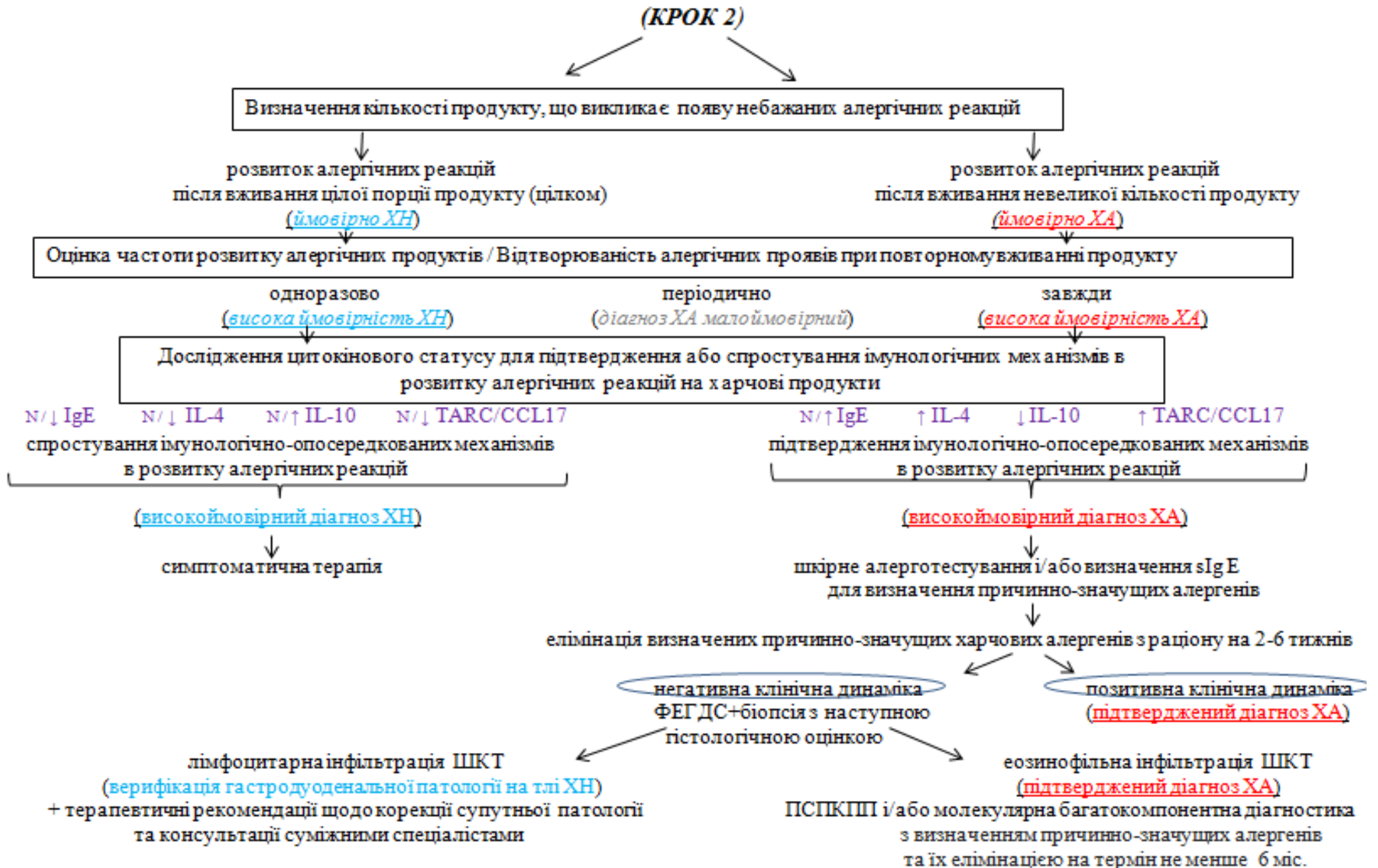
Продовження додатку 1

Чи встановлені у Вас/Вашої дитини такі супутні захворювання:	1-так/0-ні
Атопічний дерматит	
Алергічний риніт	
Бронхіальна астма	
Кропив'янка	
Еозинофільний езофагіт	
Гастрит	
Ентероколіт	
Ентероколіт, індукований харчовими білками	
Коліт	
Непереносимість лактози	
Хвороби печінки та підшлункової залози	
Целіакія	
Чи була у Вас/Вашої дитини раніше харчова алергія, яка вже не турбує?	
На які продукти у Вас/Вашої дитини була харчова алергія в грудному, ранньому та дошкільному періоді дитячого віку?	
Чи страждає хтось із Ваших близьких родичів алергічними захворюваннями такими як бронхіальна астма, атопічний дерматит, поліноз, алергічний риніт, харчова алергія, кропив'янка?	
Наскільки виражені симптоми, що Вас/Вашу дитину турбують?	
-симптоми виражені незначно, не впливають на сон і повсякденну активність	
-симптоми помірно виражені, порушують сон, заважають повсякденній роботі, навчанню, перешкоджають заняттю активними видами спорту	
-симптоми вкрай виражені, заподіюють сильне занепокоєння, порушують сон, перешкоджають повсякденній активності (спорт, робота, навчання, дозвілля)	
Чи приймаєте Ви/Ваша дитина зараз ліки? (Якщо так, підкресліть необхідне)	
Препарати, що впливають на травний тракт і обмін речовин / препарати, що впливають на кровотворення і кров /препарати для лікування захворювань серцево-судинної системи / препарати для лікування захворювань шкіри / препарати для лікування захворювань урогенітальних органів та статеві гормони / гормональні препарати для системного використання (за виключенням статевих гормонів) / протимікробні препарати для системного використання / протипухлинні препарати та імуномодулятори / препарати для лікування захворювань кістково-м'язової системи / препарати для лікування захворювань нервової системи /протипаразитарні препарати, інсектициди й репеленти / препарати для лікування захворювань респіраторної системи / препарати для лікування захворювань органів чуттів / протиалергічні, антигістамінні препарати / інші лікарські препарати	
Оцініть свій/Вашої дитини нутритивний статус:	
Маса тіла, кг	
Зріст, см	
ІМТ=вага (кг) / зріст (м ²)	
Ненавмисна втрата ваги > 10% за останні 3-6 місяців:	
Ненавмисна втрата ваги > 5% за останні 3-6 місяців:	
Чи уникаєте Ви/Ваша дитина вживання в їжу відразу декількох продуктів?	
Чи доводилося Вам/Вашій дитині виключати з раціону один або кілька продуктів на термін не менше 6 місяців?	
Чи відмічається зменшення/зникнення клінічної симптоматики та алергічних проявів під час виключення підозрюваного продукту з раціону?	
Чи дотримується Ви/Ваша дитина вегетаріанської або веганської дієти?	
Чи входять у Ваш/Вашої дитини раціон біологічно активні харчові добавки?	
Чи можуть будь-які Ваші релігійні або культурні чинники позначитися на вживанні їжі?	
Чи спостерігалися у Вас/Вашої дитини за останні 12 міс. наступні симптоми:	
Симптоми атопічного дерматиту / екземи (сверблячі папули / везикулярні елементи на шкірі)	
Симптоми астми, не пов'язані із застудою (хрипи при вдиху / видиху, кашель в тому числі нічний, періодичне відчуття важкості у грудях)	
Симптоми риніту, не пов'язані з застудою	

Орієнтовно-практичні рекомендації диференційованого ведення дітей з харчовою алергією та харчовою непереносимістю

(КРОК 1)

			ХН	ХА	
клініко-анамнестичних данихЗагальна оцінка	Первинна оцінка стану дитини	➤ дитина з гастроінтестинальними та іншими симптомами, пов'язаними із вживанням харчових продуктів	так	так	
		<i>або</i>			
		➤ дитина з гастроінтестинальними симптомами, що не контролюються прийомом стандартної протокольної терапії	ні	так	
		<i>або</i>			
		➤ дитина, з гастроінтестинальними симптомами, яка спостерігається з приводу atopічного дерматиту	ні	так	
	Збір сімейного анамнезу та анамнезу захворювання	-вік, коли вперше з'явилися симптоми		в будь-якому віці	залежить від причинно-значущого алергену
		-тривалість симптомів		короткочасні	тривалі
		-обтяжений по atopії анамнез		ні	так
		-характер вигодовування на першому році життя дитини (штучне/змішане) -порушення правил та строків введення -введення в раціон коров'ячого молока до 6 міс. -використання неадаптованих молочних сумішей		менш характерно	більш характерно
		-вегетеріанство		так	ні
		-вплив релігійних поглядів на особливості харчування		так	ні
		-відтворюваність алергічних проявів при повторному вживанні причинно-значущого продукту;		ні/можливо	так
		-визначення типу алергічних реакцій та можливість розвитку анафілаксії:			
		• негайного типу (від декількох хвилин до 1-12 годин)		можливо	так
		• уповільненого типу (від 12 год до декількох днів)		так	можливо
Примітка: обов'язково з'ясувати вакцинальний анамнез та попереднє застосування лікарських засобів.					



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, B. 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:

5. 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.

6. 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. – Т.13. №3. – С. 30-31.

7. 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.

8. 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:

9. 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 дітей)*

10. 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)*

ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

1. XIII Конгрес педіатрів України «Актуальні проблеми педіатрії» (Київ, 2018). – публікація тез
2. III Конгрес з міжнародною участю «Актуальні питання дитячої гастроентерології» (Київ, 2018). – стендова доповідь.
3. XXI Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні проблеми педіатрії» (Сідельниковські читання) присвячена 75-річчю кафедри педіатрії №2 НМУ (Львів, 2019). – стендова доповідь.
4. XIV конгрес педіатрів України «Актуальні проблеми педіатрії» (Київ, 2019). – публікація тез.
5. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні педіатричні питання громадського здоров'я» (Полтава, 2019). – стендова доповідь.
6. Всеукраїнська науково-практична конференція молодих учених «Медична наука в практику охорони здоров'я» (Полтава, 2019). – публікація тез, усна доповідь.
7. Науково-практична конференція з міжнародною участю «VI академічна школа з педіатрії» (Трускавець, 2020). – усна доповідь.
8. XXII Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні проблеми педіатрії» (Сідельниковські читання) (Київ, 2020). – стендова доповідь.
9. Всеукраїнська науково-практична конференція молодих учених «Медична наука в практику охорони здоров'я» (Полтава, 2020). – публікація тез, усна доповідь.
10. Науково-практична конференція з міжнародною участю II Полтавські перинатальні читання ім. Н.М. Максимовича-Амбодика: «Перинатальна допомога в умовах реформування системи охорони здоров'я: проблеми і перспективи» (Полтава, 2020). – стендова доповідь.