

УДК 616-056.3-053.36:611-018.1

**О.Г. Шадрин, Г.А. Гайдучик, В.П. Мисник, С.В. Дюкарева,
А.А. Ковальчук, Н.М. Басараба, Т.Ю. Радушинська**

Характеристика цитокинового профілю дітей раннього віку з харчовою гіперчутливістю

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України», м. Київ

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2017.5(85):117-120; doi 10.15574/SP.2017.85.117

Харчова гіперчутливість (ХГ) має різні патогенетичні механізми розвитку, які характеризуються відповідними змінами складу прозапальних та протизапальних цитокинів.

Мета: визначення особливостей цитокинового профілю (IL-5, ФНП- α) у дітей раннього віку з ХГ.

Пацієнти і методи. Обстежено 60 дітей віком від 1,5 місяця до 3-х років з гастроінтестинальними проявами ХГ, яким проводилось визначення рівнів загального IgE та алергенспецифічних IgE до харчових алергенів, еозинофільного катіонного протеїну, IL-5 та ФНП- α у сироватці крові методом імуноферментного аналізу.

Результати. У дітей раннього віку з харчовою алергією виявлена сенсibiliзація до харчових алергенів (у 70,0% до білків коров'ячого молока) та зміна складу прозапальних цитокинів сироватки крові — достовірне підвищення концентрації цитокинів IL-5 ($5,4 \pm 0,82$ нг/мл) та ФНП- α ($25,8 \pm 4,2$ нг/мл) у сироватці крові, що вказує на активність алергічного запалення та корелює з високим рівнем еозинофільного катіонного протеїну при нормальних значеннях загального IgE. Лактазна недостатність характеризується підвищенням рівня ФНП- α ($4,03 \pm 0,8$ нг/мл) при нормальних показниках IL-5 ($1,56 \pm 0,5$ нг/мл), загального IgE та еозинофільного катіонного протеїну.

Висновки. Зміни складу прозапальних цитокинів сироватки крові дітей раннього віку з харчовою алергією відображають активність алергічного запалення, а у дітей з лактазою недостатністю можуть бути пов'язані з участю у патогенезі клітинно-опосередкованих запальних процесів.

Ключові слова: діти раннього віку, харчова гіперчутливість, цитокини.

Cytokine profile characteristics in infants with food hypersensitivity

O.G. Shadrin, G.A. Gaydychik, V.P. Misnik, S.V. Dyukareva, A.A. Kovalchuk, N.M. Basaraba, T.Yu. Radushinskaya

SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology, NAMS of Ukraine», Kyiv

Food hypersensitivity has different pathogenetic mechanisms that characterized by the composition changes of proinflammatory and anti-inflammatory cytokines.

Objective: to determine the features of the cytokine profile (IL-5, TNF- α) in infants with food hypersensitivity.

Material and methods. The study involved 60 children aged 1.5 months to 3 years with gastrointestinal manifestations of food hypersensitivity. The levels of total IgE and allergen-specific IgE to food allergens, eosinophilic cationic protein, IL-5 and TNF- α in serum by using enzyme immunoassay were determined in all patients.

Results. In infants with food allergies there was identified sensitization to food allergens (in 70.0% of cases to the cow's milk proteins) and change of serum proinflammatory cytokines a significant increase in the cytokines serum concentration - IL-5 (5.4 ± 0.82 ng/ml) and TNF- α (25.8 ± 4.2 ng/ml), indicating allergic inflammation activity and correlates with high eosinophilic cationic protein along with normal findings of total IgE. Lactase deficiency is characterized by increased levels of TNF- α (4.03 ± 0.8 ng/ml) at normal rates of IL-5 (1.56 ± 0.5 ng/ml), total IgE and eosinophilic cationic protein.

Conclusions. Composition changes of proinflammatory cytokines in the blood serum of infants with food allergy reflect the activity of allergic inflammation, and in infants with lactase deficiency indicate a possible involvement in the pathogenesis of cell-mediated inflammatory processes.

Key words: infants, food hypersensitivity, cytokines.

Характеристика цитокинового профіля дітей раннього віку з харчовою гіперчутливістю

О.Г. Шадрин, Г.А. Гайдучик, В.П. Мисник, С.В. Дюкарева, А.А. Ковальчук, Н.М. Басараба, Т.Ю. Радушинская

ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», г. Киев

Пищевая гиперчувствительность (ПГ) имеет различные патогенетические механизмы развития, которые характеризуются соответствующими изменениями состава провоспалительных и противовоспалительных цитокинов.

Цель: определение особенностей цитокинового профіля (IL-5, ФНО- α) у детей раннего возраста с ПГ.

Пациенты и методы. Обследовано 60 детей в возрасте от 1,5 месяцев до 3-х лет с гастроинтестинальными проявлениями ПГ, которым проводилось определение уровня общего IgE и алергенспецифических IgE к пищевым алергенам, еозинофільного катіонного протеїна, IL-5 и ФНО- α в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа.

Результаты. У детей раннего возраста с пищевой алергією выявлена сенсibiliзація к пищевым алергенам (в 70,0% к белкам коров'ячого молока) и изменение состава провоспалительных цитокинов сыворотки крови — достоверное повышение концентрации цитокинов IL-5 ($5,4 \pm 0,82$ нг/мл) и ФНО- α ($25,8 \pm 4,2$ нг/мл) в сыворотке крови, что указывает на активность алергического воспаления и коррелирует с высоким уровнем еозинофільного катіонного протеїна при нормальных значениях общего IgE. Лактазная недостаточность характеризуется повышением уровня ФНО- α ($4,03 \pm 0,8$ нг/мл) при нормальных показателях IL-5 ($1,56 \pm 0,5$ нг/мл), общего IgE и еозинофільного катіонного протеїна.

Выводы. Изменения состава провоспалительных цитокинов сыворотки крови детей раннего возраста с пищевой алергією отражают активность алергического воспаления, а у детей с лактазной недостаточностью указывают на возможное участие в патогенезе клеточно-опосредованных воспалительных реакций.

Ключевые слова: дети раннего возраста, пищевая гиперчувствительность, цитокины.

Вступ

Останніми роками спостерігається тенденція до зростання кількості побічних реакцій на їжу серед дітей раннього віку, причому перші клінічні симптоми харчової гіперчутливості (ХГ) з'являються вже у перші місяці життя у вигляді ураження шкіри та/або гастроінтестинального тракту, які, за даними різних досліджень, становлять 60–65% [5–8].

Харчова гіперчутливість — побічна реакція на їжу, що проходить при відмові від цих продуктів та симптоми якої повертаються при їх повторному вживанні. Включає в себе поняття «харчова алергія» (ХА) та «неімунна харчова гіперчутливість». Види ХГ мають однакові клінічні симптоми і розрізняються, як правило, лише за механізмами розвитку. З одного боку — це алергічна реакція на компоненти їжі, що призводить до розвитку алергічного запалення — якісно нової форми реагування кишечника, з іншого боку ХГ може бути обумовлена наявністю супутніх захворювань, таких як порушення процесів травлення та всмоктування харчового субстрату, інфекції, спадкових або набутих порушень ферментних систем тощо [5,6,12].

Серед патогенетичних механізмів алергічних захворювань виділяють наявність дисбалансу у системі цитокінів, що призводить до переважного створення Т-хелперних лімфоцитів другого типу у сенсibiliзованому організмі. Експресія Т-хелперами 2 типу (Th2) цитокінів (IL-4, IL-5, IL-13) визначає вибірку активацію, подовження терміну життя та акумуляції еозинофілів, опасистих клітин та базофілів у слизових оболонках [4,7].

Вважають, що найбільший вплив на функції еозинофілів чинить інтерлейкін-5 (IL-5), який сприяє проліферації, диференціюванню, дозріванню еозинофілів, накопиченню їх у тканинах та пригніченню апоптозу. IL-5 індукує вивільнення еозинофільного катіонного протеїну (ЕКП), посилює синергізм взаємодії з факторами некрозу пухлин- α (ФНП- α) та - β . Паралельно з активацією макрофагальної ланки імунітету, взаємодія алергена з фіксованими на мембрані опасистих клітин антитіл класу IgE, призводить до активації синтезу ФНП- α . При алергічному запаленні ФНП- α контролює ступінь інфільтрації нейтрофільними гранулоцитами, регулює експресію молекул адгезії еозинофілів у вогнище запалення, тобто є медіатором пізньої фази алергічної реакції. Існують припущення, що ФНП- α відповідальний за хронічний перебіг алергічного запалення [9].

Таблиця 1

Концентрація еозинофільного катіонного протеїну та загального IgE у сироватці крові дітей раннього віку з харчовою гіперчутливістю (M \pm m)

Показник	Референтні значення	Група		
		1 (n=20)	2 (n=20)	3 (n=20)
ЕКП, нг/мл	0–24	15,6 \pm 2,6	12,3 \pm 2,5	78,5 \pm 3,4*
IgE, IU/ml	0–45	47,2 \pm 1,9	23,2 \pm 1,1	68,6 \pm 2,8*

Примітка: * — p<0,05 порівняно з показниками здорових дітей.

Визначення особливостей цитокінового профілю дітей із ХГ є важливим імунодіагностичним та прогностичним методом ефективності лікування.

Метою дослідження було вивчення особливостей цитокінового профілю (IL-5, ФНП- α) дітей раннього віку з ХГ.

Матеріал і методи дослідження

У відділенні проблем харчування та соматичних захворювань дітей раннього віку ДУ «ІПАГ НАМН України» обстежено 60 дітей віком від 1,5 міс. до 3-х років із гастроінтестинальними розладами, пов'язаними з ХГ, які, залежно від етіологічного фактора, були розподілені на три групи:

- 1-а — 20 дітей з ХГ, обумовленою лактазною недостатністю (ЛН);
- 2-а — 20 дітей із ХГ та гастроінтестинальними розладами, обумовленими затяжним перебігом ентероколіту;
- 3-тя — 20 дітей з гастроінтестинальними розладами, обумовленими (ХА).

Комплексне обстеження хворих включало:

— загальноклінічне обстеження з оцінкою перинатального та алергологічного (сімейного та індивідуального) анамнезу, характеру вигодування (наявність зв'язку між введенням продукту харчування та виникненням гастроінтестинальних та шкірних симптомів) анкетним методом;

— визначення рівнів загального IgE та алергенспецифічних IgE до харчових алергенів, еозинофільного катіонного протеїну (ЕКП) у сироватці крові методом імуноферментного аналізу (ІФА);

— визначення концентрації IL-5 та ФНП- α у сироватці крові методом ІФА за допомогою наборів фірми Diaclone (Франція).

Дослідження виконані відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалений Локальним етичним комітетом (ЛЕК) установи. На проведення дослі-

джен було отримано поінформовану згоду батьків дітей (або їхніх опікунів).

Результати дослідження та їх обговорення

Усі обстежені діти мали різноманітні гастроінтестинальні розлади з перших місяців життя у вигляді кишкових кольок, зригувань, випорожнень нестійкого характеру, запорів, метеоризму, у патогенезі яких провідним був синдром мальабсорбції. Специфічних гастроінтестинальних симптомів, притаманних алергічному ураженню ШКТ, не виявлено. У 50,0% дітей з ХА та у 25,0% пацієнтів з ЛН відмічено ураження шкіри у вигляді поліморфної висипки, явищ гіперемії та інфільтрації шкіри. У групі дітей з ХА середній бал за шкалою SCORAD склав $32 \pm 2,3$, а в групі пацієнтів з ЛН — $11 \pm 1,1$. Обтяжений сімейний алергологічний анамнез відмічений у 2/3 дітей з ХА (у 75,0% — по материнській лінії, у 10,0% — по лінії батька) та у 15,0% пацієнтів з ЛН.

Незначна еозинофілія виявлена у 60,0% пацієнтів з ХА, середнє значення еозинофілів склало $9,1 \pm 1,1\%$. Рівень еозинофілів у обстежених обох груп знаходився в межах референтних значень.

Рівень загального IgE сироватки крові був підвищеним більше 2–3 норм (референтне значення <45 IU/ml) лише у 10,0% дітей з ЛН та 25,0% пацієнтів з ХА. Середнє значення загального IgE у 1-й групі склало $47,2 \pm 1,9$ IU/ml, у дітей з ХА — $68,6 \pm 2,8$ IU/ml (табл. 1).

Еозинофільний катіонний протеїн (ЕКП) є маркером алергічного запалення, основним з медіаторів, які вивільняються з гранул еозинофілів у відповідь на взаємодію алергена та IgE [3]. Еозинофільний катіонний протеїн має імуномодельючі властивості шляхом впливу на лімфоцити та стимуляції імунної відповіді за Th2-типом.

У пацієнтів проведено визначення рівня ЕКП у сироватці крові. У дітей з ХА його концентрація була підвищеною втричі, середній показник склав $78,5 \pm 3,4$ нг/мл при нормі 0–24 нг/мл. Пацієнти перших двох груп спостереження мали показники ЕКП у межах референтних значень (табл. 1).

Результати нашого дослідження показали більшу інформативність визначення ЕКП у сироватці крові як маркера активності алергічного запалення порівняно з показником загального IgE. У 70,0% обстежених спостерігалось підвищення ЕКП на тлі нормальних значень загального IgE, тому визначення ЕКП

може використовуватися у якості чутливого маркера активності алергічного запалення.

У 90,0% дітей з ХА виявлена сенсibilізація до харчових алергенів: у 70,0% до білків коров'ячого молока, у 35,0% до яєчного білка, у 25,0% до алергена пшеничного борошна. Сенсibilізацію до двох та більше алергенів мали 60,0% обстежених. Сенсibilізацію до пилку амброзії та полину мали 20,0% пацієнтів. Одна дитина з бронхіальною астмою та ХА була сенсibilізована до алергенів кліщів домашнього пилу. У двох малюків віком 1,5 місяця з клінічними проявами гемоколіту без порушення загального стану, які знаходились на штучному вигодовуванні молочними сумішами, відмічено чіткий клінічний ефект після призначення сумішей з екстенсивним гідролізом білка. Відсутність сенсibilізації до білків коров'ячого молока у цих дітей пояснюється не-IgE-опосередкованим механізмом розвитку алергічної реакції при проктоколіті, індукованому харчовими білками [13].

У групі пацієнтів з ЛН у 10,0% дітей виявлений низький рівень сенсibilізації до білка коров'ячого молока.

З метою встановлення активності запального процесу в кишечнику при ХГ проведено визначення концентрації IL-5 та ФНП- α у сироватці крові обстежених дітей. У якості контролю використані показники обстеження 15 практично здорових дітей.

Виявлене збільшення цитокінової активності в обстежених дітей свідчить про підвищену інтенсивність запального процесу в кишечнику (табл. 2). Найвища концентрація IL-5 виявлена у дітей з ХА ($p < 0,05$). У пацієнтів з ХГ, обумовленою ЛН, концентрація IL-5 у сироватці крові була дещо нижчою за показники контрольної групи і становила $1,56 \pm 0,5$ нг/мл, у дітей 2-ї групи — знаходилась у межах референтних значень, що вказує на відсутність еозинофільного запалення. Натомість у пацієнтів з ХА концентрація IL-5 майже вдвічі перевищувала показники дітей контрольної групи та корелювала з високим рівнем ЕКП сироватки крові.

Таблиця 2
Концентрація цитокінів у сироватці крові дітей раннього віку з харчовою гіперчутливістю ($M \pm m$)

Показник	Контрольна група (n=15)	Група		
		1 (n=20)	2 (n=20)	3 (n=20)
IL-5, нг/мл	$1,73 \pm 0,06$	$1,56 \pm 0,5$	$2,37 \pm 0,5$	$5,4 \pm 0,82^*$
TNF α , нг/мл	$0,3 \pm 0,07$	$4,03 \pm 0,8^*$	$1,2 \pm 0,10$	$25,8 \pm 4,2^*$

Примітка: * — різниця достовірна відносно показників контрольної групи, $p < 0,05$.

За даними літератури [9], у дітей з обтяженим сімейним алергологічним анамнезом відмічається поступове підвищення рівнів продукції ІЛ-4, ІЛ-5 та ІЛ-13 від моменту народження до 1–2 років, що є раннім прогностичним маркером розвитку клінічних симптомів алергії у віці 2–6 років.

ФНП- α — основний медіатор запалення у відповідь на інфекцію та важливий регулятор імунної відповіді, який чинить пряму дію на ендотелій, посилюючи його проникність, що сприяє міграції лейкоцитів у тканини, розвитку ендотоксемії і, як наслідок, його інфікуванню та алергізації організму [9,10]. Порушення його продукції (підвищення) призводить до гіперреактивності організму. Достовірне підвищення концентрації ФНП- α у сироватці крові порівняно з показниками контрольної групи виявлено у пацієнтів з ЛН та ХА, однак у дітей з ХА рівень ФНП- α був найвищим ($25,8 \pm 4,2$ нг/мл).

Дані наукових досліджень [1,2,11] свідчать, що лактози належить роль тригера імунної відповіді за Th1-шляхом, що призводить до продукції прозапальних цитокінів, у т.ч. ФНП- α . Таким чином, відбувається посилення

клітинно-опосередкованих прозапальних процесів, індукція аутоімунних захворювань та реакцій гіперчутливості сповільненого типу, які підтримують хронічне запалення.

Отже, алергічне запалення характеризується підвищенням рівнів цитокінів (ІЛ-5 та ФНП- α). Їх визначення можна рекомендувати у якості маркерів активності алергічного процесу у дітей з ХА для прогнозування подальшого лікування.

Висновки

У дітей з ХА відмічено достовірне підвищення концентрації цитокінів — ІЛ-5 ($5,4 \pm 0,82$ нг/мл) та ФНП- α ($25,8 \pm 4,2$ нг/мл) у сироватці крові, що вказує на активність алергічного запалення та корелює з високим рівнем еозинофільного катіонного протеїну при нормальних значеннях загального ІgE.

Підвищення рівня ФНП- α ($4,03 \pm 0,8$ нг/мл) при нормальних показниках ІЛ-5 ($1,56 \pm 0,5$ нг/мл) у дітей з ЛН може бути пов'язане з його участю у патогенезі клітинно-опосередкованих запальних процесів.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

ЛІТЕРАТУРА

- Абатуров А.Е. Клиническое значение избыточного содержания лактозы в диете / А.Е. Абатуров, А.А. Никулина // Здоровье ребенка. — 2016. — №2(70). — С.150—157.
- Абатуров А.Е. Роль лактазной недостаточности у детей / А.Е. Абатуров, А.А. Никулина, Л.Л. Петренко // Международный журн. педиатрии, акушерства и гинекологии. — 2015. — №2 (7). — С. 51—62.
- Волосовець О.П. Спектр сенсibiliзації у дітей раннього віку з ІgE-залежним механізмом захворювань в умовах великого промислового регіону / О.П. Волосовець, С.В. Врублевська // Здоровье ребенка. — 2015. — №1 (60). — С.81—86.
- Колхир П.В. Доказательная аллергология-иммунология / П.В. Колхир. — Москва: Практическая медицина, 2010. — 528 с.
- Мачарадзе Д.Ш. Клинические особенности пищевой аллергии у детей / Д.Ш. Мачарадзе // Педиатрия. — 2013. — Т.92, №3. — С. 110—116.
- Оптимізація лікування гастроінтестинальної харчової алергії в дітей раннього віку / О.Г. Шадрін, Г.А. Гайдучик, А.А. Ковальчук [та ін.] // Перинатология и педиатрия. — 2015. — №3(63). — С. 84—88.
- Основні положення настанов з ведення хворих з алергією до коров'ячого молока / Т.Р. Уманець, О.Г. Шадрін, В.А. [та ін.] // Современная педиатрия. — 2015. — №3(67). — С. 20—28.
- Охотнікова О.М. Гастроінтестинальна харчова алергія у дітей / О.М. Охотнікова // Клінічна імунологія, алергологія, інфектологія: збірник клінічних рекомендацій. — 2013. — №2. — С.5—15.
- Хайтов Р.М. Руководство по клинической иммунологии: диагностика заболеваний иммунной системы: руководство для врачей / Р.М. Хайтов, Б.В. Пинегин, А.А. Ярилин. — Москва: ГЭОТАР—Медиа, 2009. — 352 с.
- ICON. Food Allergy / A. Burks, M. Tang, S. Sicherer [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. — 2012. — Vol. 129. — P. 906—920.
- Lactose inhibits regulatory T-cell-mediated suppression of effector T-cell interferon- γ and IL-17 production / M. Paasela, K.-L. Kolho, O. Vaarala [et al.] // Br. J. Nutr. — 2014. — Vol.112 (11). — P. 1819—1825.
- Manifestations of gastrointestinal food allergies presenting to a single tertiary pediatric gastroenterology uni / Meyer R., Flemming C., Michaelis L. [et al.] // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. — 2012 (in press).
- Nowak-Węgrzyn A. Food protein-induced enterocolitis syndrome and allergic proctocoliti / A. Nowak-Węgrzyn // Allergy Asthma Proc. — 2015. — Vol.36(3). — P.172—84.

Сведения об авторах:

Шадрин Олег Геннадиевич — д.мед.н., проф., зав. отделения проблем питания и соматических заболеваний детей раннего возраста ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г.Киев, ул. Майбороды, 8; тел. (044) 483-81-17.
Гайдучик Галина Андреевна — к.мед.н., ст.н.с. отделения проблем питания и соматических заболеваний детей раннего возраста ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. Майбороды, 8; тел. (044) 484-18-71.
Миснык Валентина Петровна — к.мед.н., вед.н.с. отделения проблем питания и соматических заболеваний детей раннего возраста ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. Майбороды, 8; тел. (044) 484-18-71.
Дюкарева Светлана Владимировна — к.мед.н., ст.н.с. отделения проблем питания и соматических заболеваний детей раннего возраста ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. Майбороды, 8; тел. (044) 484-18-71.
Ковальчук Алла Андреевна — к.мед.н., ст.н.с. отделения проблем питания и соматических заболеваний детей раннего возраста ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. Майбороды, 8; тел. (044) 484-18-71.
Басараба Наталья Михайловна — к.мед.н., ст.н.с. отделения проблем питания и соматических заболеваний детей раннего возраста ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. Майбороды, 8; тел. (044) 484-18-71.
Радущинская Татьяна Юрьевна — заочный аспирант отделения проблем питания и соматических заболеваний детей раннего возраста ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. Майбороды, 8.

Статья поступила в редакцию 02.04.2017 г.