

С.А. Савчук, Д.Д. Мирутко, О.Н. Назаренко

Взаимосвязь гастроинтестинальных расстройств и аллергических реакций у детей

*УО «Белорусский государственный медицинский университет»,
Республика Беларусь*

Широкая распространённость и неуклонный рост аллергических заболеваний, ассоциированных с желудочно–кишечным трактом у детей, остаются одной из наиболее обсуждаемых тем современной гастроэнтерологии. В развитых странах 50–60% больных с пищевой аллергией имеют гастроинтестинальные симптомы заболевания, которые занимают второе место по частоте среди других проявлений пищевой сенсибилизации. Большинство исследователей доказана первоочередная роль нарушений пищеварительного барьера в генезе аллергических дерматозов, бронхиальной астмы, хронической крапивниц [24]. Развитие аллергических реакций в желудочно-кишечном тракте является результатом иммунного ответа на пищевые антигены [14].

К факторам риска, которые способствуют развитию этого заболевания, следует отнести следующие: генетическая предрасположенность (на возможность развития гастроинтестинальной пищевой аллергии оказывают влияние, прежде всего, наследственная предрасположенность к хроническим заболеваниям желудочно–кишечного тракта), гестозы во время беременности, загрязнение окружающей среды, курение родителей, незрелость пищеварительной системы новорожденных, раннее введение прикорма, незрелая иммунная регуляция местной системы иммунитета, эффекты иммунной системы новорожденного на грудное молоко, нейро–иммунологические эффекты материнских гормонов, состояние проницаемости слизистой оболочки желудочно–кишечного тракта для макромолекул, иммуносупрессивный эффект вирусных инфекций [2]. Слизистая оболочка пищеварительной системы – это первое место, где начинается локальная тканевая реакция после приёма пищевого аллергена, в результате чего иммунное вовлечение слизистой оболочки неизбежно. Иммуноморфологическое изучение биоптатов слизистой оболочки кишечника больных выявило характерные морфологические изменения и смену иммунных реакций с последовательным включением в процесс различных иммуноглобулинов. Уже через несколько часов после приёма пищевого аллергена значительно нарастает количество плазматических клеток, продуцирующих IgE, и начинается его активная секреция в просвет кишечника. Взаимодействие этих антител с антигенами на поверхности тучных клеток и базофилов приводит к дегрануляции последних и выбросу биологически активных веществ. В течение последующих часов и дней постепенно нарастает концентрация IgM-, IgA-, IgG-продуцирующих плазматических клеток, что неизменно ведёт к пролиферативным

изменениям желудочно-кишечного тракта. Данный тип аллергической реакции (немедленного типа) является классическим [9]. Следующим типом являются цитотоксические (убивающие клетки ткани) аллергические реакции, в результате чего аллергенами становятся клетки собственных тканей организма. Чаще всего это происходит от повреждения клеток тканей (в том числе и желудочно-кишечного тракта) лекарственными веществами, а также продуктами распада бактерий и вирусов. В ответ на появление измененных клеток тканей образуются антитела (классов IgG и IgM). Антитела соединяются с соответствующими клетками, в результате чего клетки разрушаются [5, 10]. Доказательств развития цитотоксической реакции при пищевой аллергии практически нет. Однако, так как она нередко сопровождается гемолитическими, тромбоцитопеническими и лейкопеническими реакциями, можно предполагать, что на поверхности клеток крови могут сорбироваться соответствующие антигены и индуцировать эти реакции, вовлекая антитела класса Ig G и активируя комплемент. Кроме того, клетки эпителия, лишенные защиты при дефиците Ig A, могут сорбировать антигены пищи и через них взаимодействовать с антителами. С возникающим на их поверхности комплексом антиген-антитело будут взаимодействовать с различными лейкоцитами (нейтрофилы, К-клетки и др.) и повреждать их (антителозависимая цитотоксичность). При повреждении тканей иммунными комплексами аллерген обычно присутствует в растворимом виде. Это могут быть бактериальные, вирусные, грибковые аллергены, лекарственные препараты, пищевые вещества, которые проникают в организм ингаляционным, кожным путями или же через слизистую оболочку пищеварительной системы. В ответ на их внедрение образуются антитела, которые также относятся к классам IgG и IgM. Эти антитела соединяются с аллергеном (антигеном), образуя иммунные комплексы, которые частично выводятся из организма, а частично откладываются в органах и тканях, нанося им непоправимый ущерб [14, 10]. Продукты активации иммунных комплексов индуцируют развитие васкулитов, видимо, поэтому могут возникать кишечные кровотечения у детей до 2-х лет.

При аллергических реакциях замедленного типа роль антител выполняют sensibilized лимфоциты или Т-киллеры (клетки белой крови), которые имеют на своих телах структуры аналогичные антителам. Такая реакция проявляется через 24-48 часов после контакта с аллергеном. Образование Т-киллеров связано с тем, что при некоторых хронических заболеваниях возбудитель инфекции развивается внутри клеток тканей человека (например, при хроническом гепатите). Т-киллеры способны узнавать и уничтожать такие клетки. При сбоях иммунитета Т-киллеры могут «нападать» и на здоровые клетки [10]. В случаях гастроинтестинальной аллергии по замедленному типу не всегда столь демонстративно видна роль пищевых аллергенов в её развитии, она чаще всего устанавливается лишь после проведения аллергологического обследования. У детей этот вариант обычно возникает в результате сенсибилизации к белкам коровьего молока и

злаков и проявляется признаками энтеропатии и аллергического колита [14]. Замедленный Т-клеточный тип аллергии развивается через 1-3 суток после введения аллергена и сопровождается инфильтрацией мест поступления аллергена мононуклеарами. При повторных приемах аллергенной пищи процесс становится хроническим

Наряду с перечисленными типами аллергических реакций при пищевой и "алиментарной" аллергии должны наблюдаться другие варианты рецепторно-метаболических реакций (5 тип). Антитела могут блокировать рецепторы на гормонопродуцирующих клетках или клетках-мишенях для нейротрансмиттеров, тем самым нарушая нормальную функцию кишечника, вызывая усиление продукции вазоактивных пептидов, индуцирующих вазодилатацию, увеличение проницаемости сосудов, гиперсекрецию, усиление перистальтики, т.е. симптомы аллергической реакции. Очевидно, продукция гормонов и нейротрансмиттеров кишечника резко изменяется и при классических типах аллергии. Кроме того, нервная стимуляция способствует выделению нейропептидов, которые способны непосредственно индуцировать дегрануляцию тучных клеток. В настоящее время доказано ведущее значение пищевых продуктов при респираторных аллергиях, однако до сих пор не ясна роль бытовых и пылевых аллергенов при аллергических поражениях желудочно-кишечного тракта. Вместе с тем существует концепция, сформулированная Ф. Либерман и Л. Кроуфорд, о том, что ингаляционные аллергены, проникая в организм через дыхательные пути, могут достичь клеток любого органа, в том числе и желудочно-кишечного тракта, с последующим образованием специфических реагинов, их фиксацией рецепторным аппаратом мастоцитов и тканевых базофилов и возникновением иммунных конфликтов аллерген-антитело, освобождением биологически активных веществ. Последние обуславливают спастические и вазосекреторные расстройства, лежащие в основе клинических проявлений гастроинтестинальных аллергозов [4].

На характер клинических проявлений гастроинтестинальной пищевой аллергии существенно влияет возраст заболевших детей и уровень сенсibilизации. Подобные состояния можно заподозрить при наличии рвоты, поноса, стеатореи, периодических болей в животе, мелены, анорексии. Наиболее частой причиной является непереносимость В-лактоглобулина коровьего молока, яичного овомукоида (который, ингибируя трипсин и способствуя выделению гистамина тучными клетками, может приводить к аллергическим реакциям без предварительной сенсibilизации кишечника), гликопротеида спелых помидоров и хлорогеновой кислоты апельсинов, кофейных зерен и какао-бобов. Так у детей грудного возраста преобладают: энтеропатия и энтероколит, проктит (проктоколит), обусловленные аллергией к белкам пищи; гастроэзофагальный рефлюкс; кишечные колики. У детей более старшего возраста чаще отмечается изолированная форма, проявляющаяся синдромом оральной аллергии, эозинофильной гастроэнтеропатией (эзофагит, гастрит, гастроэнтерит и гастроэнтероколит), запорами и сочетанная форма (с аллергическими и другими заболеваниями).

Все вышеперечисленные клинические варианты являются первичными формами гастроинтестинальной пищевой аллергии [2, 6, 7, 19, 23]. Ко вторичным формам относятся случаи, протекающие на фоне иммунодефицитных заболеваний (селективный дефицит IgA, который может быть врождённым и транзиторным) и при других патологиях (ацетонемическая рвота, мастоцитоз) [2].

В изолированной форме ведущую роль играют IgE-зависимые аллергические реакции. Клинические признаки могут появляться уже через несколько минут – час после употребления причинно-значимого продукта. Может протекать как синдром оральной аллергии, который проявляется в виде зуда или отёка красной каймы губ, слизистой ротоглотки, нёба. Аллергические поражения могут проявляться в виде стоматита и гингивита, отмечается десквамация эпителия языка («географический язык»). Anderson (1976) описал несколько случаев с пищевой аллергией, проявляющейся рецидивирующим отёком Квинке полости рта. В биоптатах слизистой оболочки щеки этих больных были выявлены клеточный отёк, эозинофилию, инфильтрацию плазматическими клетками, а в сыворотке и слюне – высокий уровень IgE. Вторым вариантом являются симптомы желудочно-кишечных расстройств, клиника которых характеризуется абдоминальными болями, метеоризмом, рвотой, диареей или запорами. Боли в животе имеют схваткообразный характер, локализуются в эпигастрии или по ходу кишечника, возникают обычно после приёма пищи и исчезают после рвоты (элиминации непереносимого продукта). У 67% детей с гастроинтестинальной пищевой аллергией выявляется снижение аппетита, которое иногда характеризуется полным отвращением к продукту (чаще к молоку и рыбе) [2, 9, 13, 14].

Таким образом, видно, что поражение желудочно-кишечного тракта при пищевой аллергии возможно на любом анатомическом уровне и может протекать, как говорилось выше, в различных вариантах эозинофильной гастроэнтеропатии. Контакт пищевого аллергена со слизистой оболочкой приводит к развитию местной аллергической реакции. Происходящий при этом выброс биологически активных веществ вызывает отёк и гиперемию слизистой, что проявляется характерной клинической симптоматикой. Отличить «классические» варианты от аллергических позволяет биопсия слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта. Поражение происходит, как правило, по всей глубине, слизистая и/или мышечный слой сильно инфильтрованы эозинофилами, отмечается очаговая пролиферация T-клеток. Интенсивная эозинофильная инфильтрация наблюдается одновременно с высоким содержанием IgE-плазмоцитов, положительными кожными тестами и другими признаками атопии [9, 13, 14, 16, 23].

Нередко у детей встречаются сочетания гастроинтестинальной аллергии (сочетанная форма) с кожными (крапивница, атопический дерматит, ангионевротические отёки) и респираторными (БРА, аллергический ринит) проявлениями. Это объясняется тем, что органы пищеварения, дыхательный тракт и кожа имеют общий эмбриональный зачаток, содержат основную

массу тучных клеток, базофилов и продуцирующих IgE-лимфоцитов. Аллергены, которые содержатся в причинно-значимых продуктах, проникают через барьер слизистых и связываются с IgE-антителами на тучных клетках, в результате чего высвобождаются медиаторы (простагландины, гистамин и др.) и вызываются тканевые повреждения. Постоянное употребление в пищу причинного аллергена приводит к хроническому рецидивирующему течению заболевания кожи [2, 23]. Литературные данные свидетельствуют, что органическое поражение желудочно-кишечного тракта при атопическом дерматите у детей выявляется в 46-98% случаев, функциональные же расстройства определяются у всех больных. Что касается респираторных проявлений, у ряда больных, уже в течение первого часа после употребления пищевых продуктов развивается ринорея или приступ удушья. В большинстве случаев пищевая аллергия у них остается нераспознанной. Среди пищевых аллергенов преобладают такие пищевые продукты, как коровье молоко, рыба, горошек, картофель. Употребление некоторых фруктов и овощей, имеющих антигенное сродство с пыльцевыми аллергенами, могут быть причиной приступов затрудненного дыхания [20].

Гастроинтестинальная аллергия с селективным дефицитом IgA встречается значительно реже (7,9%), но клинически протекает тяжелее. Характерным для данной патологии являются частые респираторные заболевания, явления диспепсии, хронические заболевания желудочно-кишечного тракта и дыхательной системы. Отмечается отсутствие эффекта от проводимой традиционной терапии. У детей первого полугодия жизни, находящихся на естественном вскармливании, снижение уровня IgA в сыворотке крови в 25% случаев сопровождается высоким уровнем общего IgE. Повышенный уровень специфических IgE-антител к белкам коровьего молока, овалбумину и глиадину отмечается у 33,3%, а только к белкам коровьего молока и овалбумину у 16,8% детей. У 50% детей (до 6 месяцев), находящихся исключительно на естественном вскармливании с нормальным уровнем IgE и сниженным уровнем IgA в сыворотке крови, не зарегистрировано увеличения специфических IgE-антител к непереносимым продуктам (коровье молоко, яйца). Но введение этих продуктов приводило к обострению проявлений гастроинтестинальной пищевой аллергии и атопического дерматита [15]. Уровень IgA-секретирующих клеток слизистой оболочки определяется с помощью иммунопероксидазного метода. Отличительными морфометрическими данными являются увеличение соотношения высоты ворсинок к глубине крипт, при относительно небольшом количестве тучных клеток коэффициент дегрануляции последних значительно повышен. С целью ранней диагностики и поиска более эффективных методов лечения данной патологии, в клинической практике всё больше внимания уделяется использованию ряда дополнительных методов исследования:

1. Радиоаллергосорбентный тест (РАСТ) – прямой метод выявления специфических Ig E-антител. Используется для количественной оценки антигенспецифических IgE-антител. Принцип метода: содержание

специфических IgE антител в сыворотке можно установить, используя их способность связываться с антигеном (аллергеном), находящимся на нерастворимом сорбенте-носителе. Если в используемой сыворотке содержатся соответствующие антитела, то после инкубации они взаимодействуют с аллергенами. Несвязанные антитела сыворотки удаляют путем отмывания и оставшийся комплекс инкубируют с IgE-антителами, меченными ¹²⁵J. В том случае, если ранее (на 1-м этапе реакции) произошло связывание реагинов с аллергенами, то молекулы ¹²⁵J антиIgE взаимодействуют с этими реагинами. Несвязанные ¹²⁵J антиIgE удаляют отмыванием. Количество антигенспецифических антител определяют по связанной радиоактивности, используя соответствующие стандарты. Преимущества РАСТ по сравнению с кожными пробами: большой тратит меньше времени на исследование; на результаты не влияют принимаемые лекарственные препараты; выполнение теста не связано с риском развития у больного анафилаксии; есть возможность количественной оценки. Недостатки РАСТ: не выявляет иных антител-реагинов, кроме IgE. Примечание: РАСТ хорошо коррелирует с другими пробами, особенно провокационными. По сравнению с внутрикожными пробами РАСТ является менее чувствительным, но более специфичным, то есть практически не дает ложноположительных результатов. РАСТ предпочтителен у детей до 5 лет, у которых кожные пробы непрактичны, у больных экземой, которым они противопоказаны и при патологическом дермографизме, когда результаты проб ложноположительные [3].

2. Метод иммуноферментного анализа (ИФА) - вид иммунохимического анализа, основанный на иммунологической реакции антигена с соответствующим антителом с образованием комплекса антиген-антитело, для выявления которого в качестве метки (маркера) антигена, антитела или обоих компонентов этой реакции используют их конъюгаты с ферментами. Количественные измерения вещества в ИФА основаны на определении активности ферментов (после добавления в иммунохимическую систему специфических для данных ферментов субстратов) колориметрическими методами или путем измерения теплового эффекта ферментативной реакции. Твердофазный ИФА позволяют определять даже низкие концентрации IgE (менее 50 МЕ/мл). Для оценки результатов лабораторных исследований необходимо знать метод определения уровня IgE и нормальные показатели, принятые в лаборатории, в которой проводятся исследования. Согласно ВОЗ – 1МЕ/мл (МЕ – международная единица) соответствует 2.4 нг. Обычно концентрация IgE выражается в МЕ/мл или кЕ/л (кЕ – килоединица). Этот метод с большей достоверностью выявляет специфические IgE-антитела к различным пищевым аллергенам [3, 10, 18].

3. С помощью реакции пассивной гемагглютинации (РПГА) с эритроцитарными диагностикумами можно определять IgG-антитела к различным компонентам коровьего молока и злаковых культур, общим белкам куриного яйца и сои. Это метод обнаружения и идентификации антигенов или антител, основанный на возникающем в их присутствии

феномене агглютинации эритроцитов, на поверхности которых были предварительно адсорбированы соответствующие специфические антитела или антигены [8].

4. Для выявления сенсибилизации к пищевым аллергенам предлагается метод торможения миграции лейкоцитов под влиянием пищевых антигенов, который отражает гиперчувствительность замедленного типа при пищевой аллергии. Этот метод характеризует функциональное состояние Т-системы иммунитета. Реакция основана на способности Т-лимфоцитов выделять биологически активные вещества – лимфокины в присутствии митогена, в том числе факторы, ингибирующие миграцию лейкоцитов [12].

Диагностическая ценность данных методов очень высока и составляет 87–90%, информативность же кожного тестирования пищевыми аллергенами – лишь 49%.

Из инструментальных методов диагностики пищевой аллергии в настоящее время большое значение придается эзофагогастродуоденоскопии с электронно-микроскопическим исследованием биоптатов слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки. Внедрение в педиатрию этого метода расширило возможности дифференциальной диагностики гастроинтестинальной аллергии. Эндоскопическое исследование слизистой пищеварительного тракта с биопсией позволяет установить аллергический характер поражения. Морфологическая диагностика заболеваний желудочно-кишечного тракта связана с системной оценкой патологических изменений в эпителиальном покрове, в железистом аппарате, в строме подслизистого слоя и в стенке органа. У детей с гастроинтестинальной аллергией наиболее характерными признаками при гистологическом исследовании слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки являлись лимфоангиэктазия, эозинофильная инфильтрация собственной пластинки слизистой оболочки, зернистая дистрофия эпителия. Морфологические изменения у данной категории больных характеризовались также увеличением числа эозинофилов, плазматических клеток, дегранулированных тучных клеток, что указывает на участие аллергического фактора в патологических процессах в слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки [1, 11, 25].

Что касается морфологического изменения слизистой оболочки желудка, оно не должно быть рутинным и чисто описательным, а с использованием иммунохимических и иммуногистохимических методов. Последние позволяют выявить точную локализацию того или иного клеточного или тканевого компонента (антигена) *in situ* с помощью иммунологических и гистохимических реакций. Авторами этого метода по праву считается группа исследователей под руководством Альберта Кунса [22], которые впервые получили меченные флюоресцеином антитела и применила их в диагностических целях, также были разработаны методики прямой и непрямой иммунофлюоресценции [17]. Однако метод не получил высокого распространения из-за большой сложности получения антител, сложности их визуализации и низкой воспроизводимости результатов. Последующие годы

были отмечены не только совершенствованием самого метода, но и расширением сфер его применения. Были открыты авидин и биотин, образующие стойкий комплекс, разработаны методы конъюгации антител с биотином, авидина – с ферментами, новые методы получения очищенных антител. Все это привело к повсеместному внедрению данной методики сначала в исследовательских центрах, а затем и в практической медицине. Иммуногистохимические методики исследования на сегодняшний день являются обязательной частью любых исследований, т.к. только они обеспечивают специфическую визуализацию тех или иных веществ. С помощью данной методики можно определять локализацию в тканях различных клеточных продуктов (гормонов, ферментов, иммуноглобулинов), компонентов клеток (рецепторов, сократительных и промежуточных филаментов) и даже отдельных генов [21].

Резюмируя всё вышеперечисленное, можно сделать заключение, что наиболее значимыми исследованиями для выявления данной патологии являются: исследование функции органов пищеварения (выявление малдигестии и малабсорбции); визуальное и морфологическое изучение слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта; иммунологические методы и иммуноморфологические исследования с определением специфических антител и антителопродуцирующих клеток слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта [2].

Литература

1. Автандилов, Г. Г. Проблемы патогенеза и патологоанатомической диагностики болезней в аспектах морфометрии / Г. Г. Автандилов. М.: Медицина, 1984. С. 288.
2. Баранов, А. А. Гастроинтестинальная пищевая аллергия у детей / А. А. Баранов, И. И. Балаболкин, О. А. Субботина. М.: Династия, 2002. – с. 180.
3. Баранова В.С. Основы аллергологии, клинические синдромы, методы диагностики и лечения: учеб.-метод. пособие / В. С. Баранова [и др.]. М.: МГМСУ, 2006. С. 36.
4. Денисов, М. Ю. Механизмы воспаления ЖКТ у детей с атопическими заболеваниями: учеб.-метод. пособие / М. Ю. Денисов, Ю. В. Антропова. Новосибирск: НГМУ, 1999. С. 21.
5. Жерносек, В. Ф. Аллергические заболевания у детей / В. Ф. Жерносек, Т. П. Дюбкова. Минск: Новое знание, 2003. С. 335.
6. Жерносек, В. Ф. Пищевая аллергия у детей 1-го года жизни: учебно-методическое пособие / В. Ф. Жерносек, Т. П. Дюбкова. Минск, 2007. С. 48.
7. Жерносек, В. Ф., Дюбкова, Т. П. // Медицинские новости. 2008. № 6. С. 33–40.
8. Куваева, И. Б. Микроэкологические и иммунные нарушения у детей / И. Б. Куваева, К. С. Ладодо. М.: Медицина, 1991. С. 240.
9. Мазурин, А. В. Болезни органов пищеварения у детей / А. В. Мазурин. М.: Медицина, 1984. С. 656.

10. Новик, Г. А. Механизмы аллергических реакций и методы аллергообследования в клинической практике: учеб.-метод. пособие / Г. А. Новик, И. М. Воронцов. СПб.: СПбГМА, 2004. С. 47.
11. Потёмкина, А. М. Диагностика и лечение аллергических заболеваний у детей / А. М. Потёмкина Казань. 1990. С. 320.
12. Романцов, М. Г. Основы клинической иммунологии и методологические подходы к оценке иммунного статуса: практикум / М. Г. Романцов [и др.]. Калининград: КГМУ, 1997. С. 56.
13. Смирнова, Г. И. Аллергодерматозы у детей / Г. И. Смирнова. М., 1998. С. 300.
14. Студеникина, М. Я. Аллергические болезни у детей / М. Я. Студеникина, И. И. Балаболкин. М.: Медицина. 1998. С. 352.
15. Субботина, О. А. [и др.] // Вопросы детской диетологии. 2006. Т. 4. № 5. С. 45–80.
16. Чадвик, В. С. Гастроэнтерология: в 3 ч. / В. С. Чадвик, С. Ф. Филлипс: пер. с англ. М.: Медицина, 1988. Ч. 2: Тонкая кишка. С. 384.
17. Черствой, Е. Д. [и др.] // Здравоохранение. 1996. № 3. С. 49–52.
18. Чичко, М. В. Практические навыки педиатра / М. В. Чичко. Минск: Книжный дом, 2005. С. 848.
19. Chin, K. C. Allergy to cow's milk presenting as chronic constipation / K. C. Chin, M. J. Tarlow, A. J. Alfree // *Brit Med J*. 1983; № 87(6): P. 405.
20. Johansson, S.G.O. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force / S.G.O. Johansson [et al.] // *Allergy*. 2001. № 56. P. 813–824.
21. Kiernan, J. A. Histological and histochemical methods: theory and practice / J. A. Kiernan. New York: Pergamon Press. 1981. P. 33–40.
22. True, L. D. Atlas of Diagnostic immunohistopathology / L. D. True. New York: J.B. Lippincott Co. 1990.
23. Sampson, H. A. Summary and recommendations: Classification of gastrointestinal manifestations due to immunologic reactions to foods in infants and young children / H. A. Sampson, J. A. Anderson // *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2000; 30 (suppl 1). P. 88.
24. Sicherer, S. H. // *Pediatrics*. 2003. Vol. 111. № 6. P. 1609–1616.
25. Walker – Smith, J. A. Food sensitive Enteropathics / J. A. Walker – Smith // *Bailliar's Clin Gastroenterol*. 1988. № 1. P. 55–60.