

УДК 616.34-097:[616.5-056.3-02:613.2]-053.2-036-07

DOI: 10.15587/2519-4798.2018.139736

ПОШИРЕНІСТЬ ТА КОРЕЛЯЦІЙНО-СТАТИСТИЧНІ ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКИ ДИСФУНКЦІЇ КИШКОВОГО БАР'ЄРУ У ДІТЕЙ ІЗ СИМПТОМАМИ ХАРЧОВОЇ ГІПЕРЧУТЛИВОСТІ НА ШКІРІ

© О. П. Пахольчук

Харчова гіперчутливість (ХГ) у дітей є одним з найпоширеніших проявів алергії в ранньому дитячому віці, що підтверджується результатами багатьох епідеміологічних робіт. Дослідження показали, що ступінь проникності стінки кишківника важлива ланка не тільки у патогенезі ХГ, так і у формуванні процесів імунної толерантності та дозрівання імунної системи.

Метою роботи було вивчити поширення, кореляційно-статистичних зв'язків дисфункції кишкового бар'єру у дітей із симптомами ХГ на шкірі.

Матеріали та методи. Проаналізували первинну медичну документацію 154 пацієнтів (хлопчиків – 76 (49,4 %), дівчаток – 78 (50,6 %)) із симптомами харчової алергії на шкірі, вік 27,56 [12,98; 56,08] місяців.

Результати. Кількість пацієнтів із позитивним результатом тесту сечі на проникність бар'єру кишківника для лактулози становила 64,3 % (n=99). Кожні дві дитини із трьох (76,5 %, n=26) із симптомами ХГ на шкірі віком до 1 року мали ознаки підвищення міжклітинного транспорту у епітелії кишківника, що проявлялося надлишковим всмоктуванням лактулози. Нормальну функцію кишкового бар'єру мали менше половини пацієнтів віком від 1 до 3 років. З них – 26,3 % (n=26) діти віком до 1 року, 48,5 % – віком від 1 до 3 років. Проникність кишківника для макромолекули лактулози мала тенденцію до збільшення у хлопчиків (55,6 % проти 44,4 %, $\chi^2=2,67$, $p=0,10$) у ранньому дитячому віці. У шкільному віці, навпаки, превалювали дівчатка 57,1 % проти 42,9 % ($\chi^2=0,29$, $p=0,59$). Кореляційний аналіз виявив достовірний зв'язок між наявністю проникності кишкового бар'єру – віком дітей та кишкового бар'єру – віком появи перших симптомів ХГ на шкірі ($r=-0,25$, $p<0,05$ та $r=-0,25$, $p<0,05$), але рівень лактулози не мав достовірної кореляції із статтю, а також тривалістю захворювання. Рівень лактулози достовірно не відрізнявся у дітей із різних вікових груп ($\chi^2=5,83$, $df=4$, $p=0,21$).

Висновки. Підвищену проникність кишківника було виявлено у 64,3 % дітей із симптомами ХГ на шкірі, 74 % таких пацієнтів відносяться до вікових груп до 4 років. Рівень лактулози в сечі не пов'язаний із статтю пацієнтів, тривалістю захворювання. Виявлено зворотній зв'язок слабкої сили між результатами тесту сечі на наявність лактулози та віком дітей і віком появи перших симптомів ХГ на шкірі

Ключові слова: харчова гіперчутливість, діти, проникність, мукозальний бар'єр, дисфункція кишкового бар'єру, лактулоза сечі

1. Вступ

Харчова гіперчутливість у дітей є одним з найпоширеніших проявів алергії в ранньому дитячому віці, що підтверджується результатами багатьох епідеміологічних досліджень [1]. За даними мета-аналізів ХГ є першим кроком «атопічного маршу», та фактором, що пов'язують із формуванням алергічного риніту та бронхіальної астми в старшому віці [1]. Актуальним аспектом проблеми клінічних проявів ХГ на шкірі є можлива різноманітність патогенетичних шляхів, що може створювати складності для досягнення контролю над захворюванням. Так показано, що частина дітей із симптомами ХГ на шкірі може мати неімунні механізми, що пов'язані із підвищенням проникності кишкової стінки [2]. Проникність являє собою процес проходження речовин крізь бар'єр кишкової стінки, що має кілька шарів. Та може мати два механізми: тарцелюлярний та парацелюлярний [2]. Структурна міцність кишкового бар'єру, насамперед, обумовлюється комплексом міжклітинних з'єднань.

Детекція вуглеводів у сироватці крові – визначний діагностичний інструмент при вивченні проник-

ності слизової оболонки [2]. Використання олігосахаридів є найбільш поширеним. Олігосахариди із великою масою 1500 – 4000 kD, наприклад лактулоза, проникають переважно парацелюлярно тільки тоді, коли тісні міжепітеліальні зв'язки (ТЗ) пошкоджені. Принцип методу оснований на визначенні цих олігосахаридів у сечі, до якої вони потрапляють із крові при патологічно підвищеній проникності слизової оболонки тонкої кишки [3].

2. Обґрунтування дослідження

Дослідження показали, що ступінь проникності стінки кишківника важлива ланка не тільки у патогенезі ХГ, так і у формуванні процесів імунної толерантності та дозрівання імунної системи через впливи на дендритні клітини (ДК), що локалізуються у лімфоїдній тканині, асоційованій із кишечником (gut-associated lymphoid tissue – GALT) [4, 5]. Дендритні клітини власних пластинок слизової оболонки захоплюють антигени бактерій через рецептори шляхом надсилання своїх дендритів між кишковими епітеліальними клітинами, відкриваючи щільні сполучення між епітелієм або через трансцитоз М-клі-

Таблиця 1

Розподілення дітей за віком та статтю

Вік \ Стать	Всього, чол. (%)	Хлопчики, чол. (%)	Дівчатка, чол. (%)
Всього	154 (100 %)	76 (49 %)	78 (51 %)
До 1 року	34 (22,1 %)	15 (44,1 %)	19 (55,8 %)
1–3 роки (ранній дошкільний період)	73 (47,4 %)	39 (53,4 %)	34 (46,6 %)
4–6 років (дошкільний період)	32 (20,8 %)	14 (43,8 %)	18 (56,3 %)
7–11 років (молодший шкільний період)	10 (6,5 %)	6 (60,0 %)	4 (40,0 %)
12–18 років (старший шкільний період)	5 (3,2 %)	2 (40,0 %)	3 (60,0 %)

тин [4, 5]. Що збільшує проникність епітелію як для рідини, так і для антигенів. Надмірне вживання солодкого та жирного, може призводити до перехресної активації рецепторів розпізнавання антигенних структур (pattern recognition receptors — PRR) та надмірної проникності епітелію внаслідок розривів міжклітинних зв'язків. Попередні данні показали високу інформативність дослідження проникності слизової за допомогою олігосахаридів у ранньому віці. Проведення провокаційної проби у дітей до року із алергією до білків коров'ячого молока показали найвищу діагностичну цінність для визначення проникності кишківника (відношення лактітол/маннітол у сечі), в той час як патч-тест мав цінність лише 68 %, визначення IgE – 60 % а IgG – 52 %, прик-тест – 55 % [6].

Накопичені результати досліджень ролі проникності кишківника у формуванні ХГ у дітей демонструють її важливість у процесах антигенної презентації та формування толерантності. Існує необхідність уточнити поширеність та особливості проникності бар'єру кишківника у дітей із симптомами ХГ на шкірі, можливість його прогнозування та пошуку предикторних факторів. Їх дослідженню присвячена дана робота.

3. Мета дослідження

Вивчити поширеність, кореляційно-статистичні зв'язки дисфункції кишкового бар'єру із віком, статтю пацієнтів із особливостями клінічних проявів ХГ на шкірі.

4. Матеріали та методи

Робота виконана в рамках науково-дослідної роботи кафедри факультетської педіатрії Запорізького державного медичного університету МОЗ України.

Впродовж 2011–2016 років проаналізували первинну медичну документацію 154 пацієнтів (хлопчиків – 76 (49,4 %), дівчаток – 78 (50,6 %)) із симптомами харчової алергії на шкірі, вік 27,56 [12,98; 56,08] місяців. Вибірка дітей була випадковою, поточною та складалася з пацієнтів алергологічного відділення комунальної установи «Запорізька міська багато профільна лікарня № 5», поліклінічного відділення Університетської клініки Запорізького державного медичного університету. Згода батьків та дітей була обов'язковою. Демографічна характеристика вибірки дітей представлена у табл. 1.

ХГ діагностували та оцінювали згідно з міжнародними рекомендаціями EAACI (European Academy of Allergy and Clinical immunology) та рекомендаціями номенклатурного комітету WAO (World Allergy Organization) [7, 8]. Наявність шкірних симптомів алергії, пов'язаних із вживанням харчових продуктів, що виникають чи посилюються при повторному їх вживанні – був критерієм включення у дослідження. 100 % дітей мали рапортовану ХГ за даними анкетування. Тривалість захворювання в середньому склала 14,42 [3,29; 32,61] місяців. Середній вік дебюту 7,00 [3,00; 18,00] місяців.

Проникність кишкового бар'єру оцінювали за допомогою тесту з лактулозою. Пацієнти внутрішньо приймали 1–2 г/кг лактулози, але не більше 20 г, після чого протягом 6 годин збирали сечу у ємкість, з якої після закінчення тесту набиралася проба 20 мл для подальшого аналізу за методикою Behrens et al. (1984), заснованою на ферментному гідролізі цієї молекули [3]. Кількість лактулози визначали хроматографічним методом.

Статистична обробка проводилася за допомогою пакету статистичних програм “Statistica 6.0” (пакет StatSoft Inc., США, № ліцензії AXXR712D833214FAN5). Гіпотезу про нормальність розподілу досліджуваних показників перевіряли з використанням критерію Шапіро-Уїлка. В разі розподілу, що відрізняється від нормального – дані наведено у вигляді медіани (Me), міжквартильного інтервалу (Me [Q25; Q75]). Для аналізу таблиць спряженості 2×2 під час порівняння категоризованих змінних застосували Chi2-тест (χ^2). Порівняння незв'язаних груп проводили із використанням непараметричного U-критерію Манна-Уїтні. Для порівняння статистичних характеристик у різних групах використовували множинне порівняння за допомогою однофакторного дисперсійного аналізу (Kruskal-Wallis test ANOVA). Зв'язок між параметрами вважався сильним при значеннях непараметричного коефіцієнту кореляції Спірмена (r) більше 0,6, слабким – при значенні 0,3. Для виявлення зв'язку між досліджуваними показниками виконали лінійний регресійний аналіз і розрахували стандартизовані регресійні коефіцієнти (бета), коефіцієнт детермінації (R) та звичайні регресійні коефіцієнти (B), що дають можливість порівняти відносний внесок незалежної змінної в передбачення залежної змінної. Відмінності вважали достовірними при значеннях $p < 0,05$.

5. Результати дослідження

Загальна кількість хворих із підвищеною проникністю бар'єру кишківника – 64,3 % (99 із 154).

4 проби були вилучені із дослідження у зв'язку із незадовільною якістю. Середня кількість лактулози склала 2,58 [1,87; 3,15] ммол/л. Діти, у яких було виявлено найбільші кількості лактулози в сечі, переважно були дошкільного віку (рис. 1).

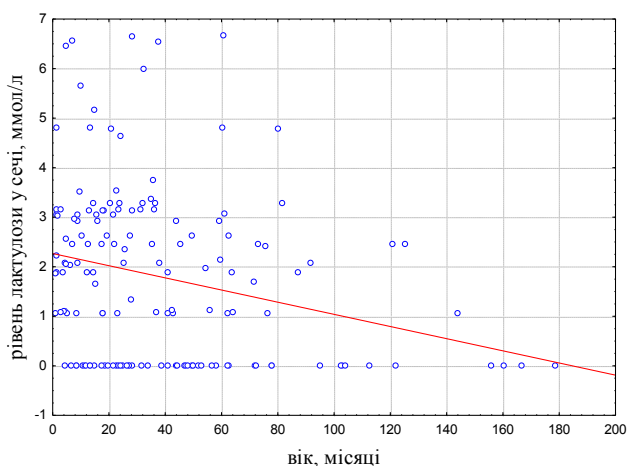


Рис. 1. Співвідношення рівнів лактулози та віку пацієнтів

Подальший аналіз вікових особливостей поширення позитивного результату тесту на проникність кишкового бар'єру засвідчив зниження частоти зі збільшенням віку. Лише у 1 дитини віком старше 12 років була виявлена лактулоза в сечі. Тест виявився позитивним у 27,7 % (n=23) дітей віком до 1 року. Нормальну функцію кишкового бар'єру мали менше половини пацієнтів віком від 1 до 3 років (рис. 2).

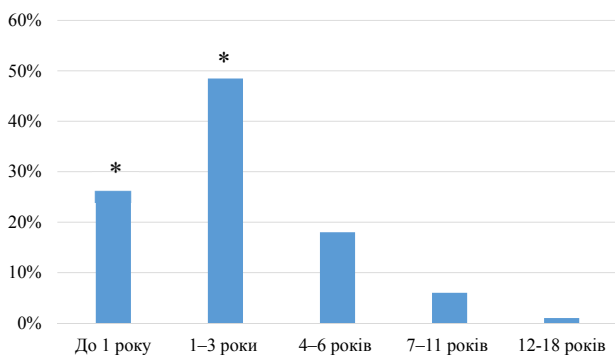


Рис. 2. Кількість позитивних результатів виявлення маркерів стану мукозального бар'єру у дітей різного віку: * – статистично значима різниця порівняно із віковою групою 12–18 років (p<0,05)

Аналіз гендерних особливостей поширення підвищеної проникності кишкового бар'єру у дітей значимої різниці не виявив. Проникність кишківника для макромолекули лактулози мала тенденцію до збільшення у хлопчиків (55,6 % проти 44,4 %, $\chi^2=2,67$, p=0,10), особливо у ранньому дитячому віці. У шкільному віці, навпаки, превалювали дівчатка 57,1 % проти 42,9 % ($\chi^2=0,29$, p=0,59), що наведено у табл. 2.

Як видно з наведеного, більша частина дітей із позитивним тестом відносилася до вікових періодів до 7 років (p<0,05).

Таблиця 2

Розподіл дітей із позитивним результатом тесту сечі на наявність лактулози залежно від віку та статі

Вікова група, стать n (%)		Всього, n=99 n (%)
До 1 року	Ч	16 (56,5 %)
	Ж	10 (43,5 %)
		26 (26,3 %)*
1–3 роки (ранній дошкільний період)	Ч	25 (52,1 %)
	Ж	23 (47,9 %)
		48 (48,5 %)*#
4–6 років (дошкільний період)	Ч	6 (33,3 %)
	Ж	12 (67,8)
		18 (18,2 %)*
7–11 років (молодший шкільний період)	Ч	3 (50,0 %)
	Ж	3 (50,0 %)
		6 (6,1 %)
12–18 років (старший шкільний період)	Ч	–
	Ж	1 (100 %)
		1 (1,0 %)

Примітка: * – статистично значима різниця (p<0,05) порівняно із віковою групою 7–11 та 12–18 років. # – статистично значима різниця (p<0,05) порівняно із віковою групою віком до 1 року (метод χ^2)

Кореляційний аналіз показав наявність статистично достовірного зв'язку між рівнем проникності кишкового бар'єру і віком (r=-0,25, p<0,05), але його він був слабкої сили. При подальшому регресійному аналізі, що було проведено з метою визначення можливості використання віку пацієнтів для предикції рівнів лактулози, було виявлено, що лінійний зв'язок між віком дітей та ступенем проникності мукозального бар'єру відсутній – коефіцієнт детермінації R=0,25, R²=0,06, β =-0,26, B=-0,01, p<0,001).

Кореляційний аналіз виявив зворотній зв'язок слабкої сили між рівнем проникності кишкового бар'єру і віком появи перших симптомів алергії на шкірі (r=-0,25, p<0,05), але рівень лактулози у сечі не мав достовірної кореляції із статтю, а також тривалістю захворювання. Подальший аналіз також показав, що рівень лактулози достовірно не відрізнявся у дітей із різних вікових груп ($\chi^2=5,83$, df=4, p=0,21).

6. Обговорення отриманих результатів

Результати нашої роботи показали, що найчастіше патологічну парацеллюлярну проникність за даними тесту сечі із лактулозою мали діти віком до 4 років – 74,7 % (n=74). Що відповідає віковій групі у якій превалює поширеність ХГ та вказує на можливий зв'язок між цими явищами. Також було виявлено зворотній зв'язок слабкої сили між рівнями лактулози та віком дітей і віком дебюту симптомів (r=-0,25, p<0,05 та r=-0,25, p<0,05, відповідно). Проте подальша статистична обробка результатів показала, що незважаючи на виявлені кореляції вік дитини не може слугувати пргностичним маркером наявності позитивного тесту із лактулозою (R²=0,06, p<0,05). На сьогодні, за даними літератури, характер цього зв'язку вивчено недостатньо. Експериментальні дослідження на моделях показали, що проникність бар'єру кишківника може змінюватися не тільки первинно, сприяючи

розвитку ХГ, але й може бути вторинною. Сенситизація щурів овальбуміном призводила до порушення білкових щільних зв'язків між ендотеліоцитами та до підвищення проникності слизової за результатами тесту з лактулозою та манозою [9]. Саме тому дослідження факторів, які можуть впливати на проникність кишкового бар'єру та ролі підвищеної проникності у формуванні та перебігу ХГ називають необхідними та перспективними, оскільки вони можуть відкрити нові терапевтичні цілі [10].

Дослідження, проведені раніше показали, що впродовж декількох перших місяців життя кишковий епітелій в нормі проникний для білків їжі. В подальшому його проникності сприяють зовнішні фактори. Так, наприклад деякі віруси, нестероїдні протизапальні препарати, токсини або інші хімічні сполуки, можуть істотно змінювати проникність бар'єру через експресію генів та фосфориліацію протеїнів комплексу міжклітинних з'єднань, а саме оклюдинів, клаудинів, JAM-ZO1 білків [11, 12]. Аналіз кореляцій в нашій роботі не виявив статистично достовірної кореляції між статтю, тривалістю хвороби та рівнем лактулози в сечі, що свідчить проти гіпотези про прямий зв'язок між цими явищами.

Література

1. Недельская С. Н., Бессикало Т. Г., Шумная Т. Е. Распространенность и факторы риска развития аллергических заболеваний среди детей г. Запорожье // Клиническая иммунология. Аллергология. Инфектология. 2011. № 2. С. 50–53.
2. Intestinal permeability – a new target for disease prevention and therapy / Bischoff S. C. et. al. // BMC Gastroenterology. 2014. Vol. 14, Issue 1. P. 189. doi: <http://doi.org/10.1186/s12876-014-0189-7>
3. A reference interval study of urinary lactulose excretion: a useful test of intestinal permeability in adults / Karaeren Z. et. al. // The Turkish Journal of Gastroenterology. 2002. Vol. 13, Issue 1. P. 35–39.
4. Уманець Т. Р. Імуномодулюючі ефекти пробіотиків // Український Медичний Часопис. 2017. № 2 (118). URL: <https://www.umj.com.ua/article/107205/imunomodulyuyuchi-efekti-probiotikiv>
5. Mucosal Immunology and Probiotics / Dongarra M. L. et. al. // Current Allergy and Asthma Reports. 2012. Vol. 13, Issue 1. P. 19–26. doi: <http://doi.org/10.1007/s11882-012-0313-0>
6. Intestinal permeability and fecal eosinophil-derived neurotoxin are the best diagnosis tools for digestive non-IgE-mediated cow's milk allergy in toddlers / Kalach N. et. al. // Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. 2013. Vol. 51, Issue 2. P. 351–361. doi: <http://doi.org/10.1515/cclm-2012-0083>
7. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003 / Johansson S. G. et. al. // Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2004. Vol. 113, Issue 5. P. 832–836. doi: [http://doi.org/10.1016/s0091-6749\(04\)00930-3](http://doi.org/10.1016/s0091-6749(04)00930-3)
8. A revised nomenclature for allergy: An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force / Johansson S. G. O. et. al. // Allergy. 2008. Vol. 56, Issue 9. P. 813–824. doi: <http://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2001.00002.x-i1>
9. Food allergens affect the intestinal tight junction permeability in inducing intestinal food allergy in rats / Chen T. et. al. // Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology. 2014. Vol. 32, Issue 4. P. 345–353. doi: <http://doi.org/10.12932/ap0443.32.4.2014>
10. Suzuki T. Regulation of intestinal epithelial permeability by tight junctions // Cellular and Molecular Life Sciences. 2012. Vol. 70, Issue 4. P. 631–659. doi: <http://doi.org/10.1007/s00018-012-1070-x>
11. Лусс Л. В., Сидорович О. И., Успенская К. С. Пищевая аллергия и пищевая непереносимость: принципы диагностики и терапии // Лечащий врач. 2007. № 4. С. 16–20.
12. Синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке от последних научных данных к рутинной практике / Макаевская Е. А. и др. // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2013. № 5. С. 29–40.

Отримані результати конкордантні дослідженням інших авторів.

Перспективним є подальше вивчення прогностичної значущості виявлених порушень мукозального бар'єру і можливостей їх корекції у дітей із клінічними проявами ХГ на шкірі.

7. Висновки

1. Поширеність підвищеної парацеллюлярної проникності кишкового бар'єру у дітей із симптомами ХГ на шкірі становить 64,3 %, зростає впродовж перших років життя, та різко зменшується після 4–6 років. Істотної різниці в поширеності дисфункції мукозального бар'єру між хлопчиками та дівчатками не виявлено, але у хлопчиків раннього віку вона реєструється частіше.

2. Кореляційний зв'язок між статтю пацієнтів, тривалістю захворювання та рівнем лактулози відсутні. Виявлено зворотній зв'язок слабкої сили між результатами тесту сечі на наявність лактулози та віком дітей та віком дебюту симптомів.

3. Вік пацієнтів із симптомами ХГ на шкірі не може бути використаний для прогнозування ступеня проникності мукозального бар'єру.

*Рекомендовано до публікації д-р мед. наук Павлов С. В.
Дата надходження рукопису 17.05.2018*

Пахольчук Ольга Петрівна, кандидат медичних наук, доцент, кафедра факультетської педіатрії, Запорізький державний медичний університет, пр. Маяковського, 26, м. Запоріжжя, Україна, 69035; Комунальна установа «Запорізька міська багатопрофільна дитяча лікарня № 5», вул. Новгородська, 28а, м. Запоріжжя, Україна, 69076
E-mail: olgapakholchuk@gmail.com