

# ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ПРОЯВЛЕНИЙ ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИИ В АНАМНЕЗЕ У ДЕТЕЙ С СИНДРОМОМ РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА

О.Г. Степанов

ЧелГМА, г. Челябинск

**Целью настоящего исследования было определение частоты проявлений в анамнезе пищевой аллергии и исследование уровня общего IgE, уровня провоспалительных цитокинов, других показателей секреторного иммунитета, а также конечных стабильных метаболитов оксида азота в слюне у детей в период обострения синдрома раздраженного кишечника (СРК).**

*Ключевые слова:* синдром раздраженного кишечника у детей, секреторный иммунитет, пищевая аллергия, причинно-пусковые факторы СРК.

Вопрос о причинно-пусковых факторах развития СРК у детей постоянно дискутируется в специальной литературе. Ведущее значение в инициации клинических проявлений СРК и в патогенезе заболевания придается нарушениям дистантной и короткоранговой регуляции функции кишечника, приводящей к формированию его дисфункции, не сопровождающейся морфологическими или воспалительными проявлениями.

Предполагается, что пусковыми факторами развития СРК может быть также пищевая сенсibilизация, интолерантность и токсическое влияние некоторых продуктов питания, мальабсорбция, гиперергические иммунологические реакции, нарушающие короткоранговую регуляцию функции кишечника. Исследования такого рода проведены Petitpierre M., Gumowski P. [9], которые доказали что в развитии симптомов СРК задействован IgE-зависимый механизм. В качестве аллергенов у детей с СРК авторы выделяют высокоаллергенные пищевые продукты, а также присутствие в кишечном тракте дрожжей (*Candida albicans*, *Geotrichum candidum*). Эти компоненты, по мнению авторов, способствуют развитию аллергических, а так же как псевдоаллергических реакций, по крайней мере у некоторых пациентов с СРК.

Однако Pearson D.J., Bentley S.J. [8], исследуя причины возникновения симптомов СРК и уделяя особое внимание гиперчувствительности к пище (связанной с атопией), смогли доказать IgE-зависимый механизм возникновения симптомов лишь в 11,1 % случаев, тогда как отклонения в психике усугубляющие течение СРК зарегистрированы у 85,7 % пациентов. Несколько большая доля доказанных случаев IgE-зависимых реакций (как с помощью изучения специфических IgE, так и скарификационных проб) отмечена в исследованиях Soares R.L.S., Figueiredo H.N., Maneschy C.P. [10], которая составила 19,4 %. Авторам удалось получить достоверную разницу в частоте положитель-

ных скарификационных реакций на одни и те же пищевые аллергены в сравнение со здоровыми лицами. Однако они оставляют вопрос по атопическому механизму развития СРК открытым, так как не получено достоверное различие с другими заболеваниями ЖКТ. Того же мнения придерживается и Brandtzaeg, P. [3], который наблюдал, что несоблюдение диеты, исключаящей аллергены, для большинства пациентов с СРК имеет отрицательное действие на течение заболевания, усиливает его признаки. По мнению этих исследователей, лабораторное определение иммуноглобулина E обычно малоинформативно, кроме подгруппы пациентов с диареей, в анамнезе которых прослеживалась атопия.

В реализации гиперчувствительности кишечника к пище могут принимать участие не только IgE-антитела, но и противоположного действия блокирующие антитела субкласса IgG4. У больных с СРК часто выявляется рост специфических IgG4-антител к различным пищевым продуктам. Atkinson, W., T. A. Sheldon, и др. [2] провели крупное исследование, целью которого была оценка возможного диагностического использования IgG4 специфических антител, а также выработки диетических принципов для пациентов с СРК, основанных на этой диагностике. Полученные результаты они считают достаточно перспективными.

Вопросам участия IgE- и IgG-зависимых механизмов в реализации гиперчувствительности к пище при СРК посвящен ряд работ [11–14], в которых также отмечаются хорошие перспективы использования гипоаллергенных диет для лечения СРК с предварительным диагностическим определением специфических IgE- и IgG4-антител к ряду пищевых продуктов. При этом авторы указывают на меньшую ценность определения IgG4, нежели IgE-антител и советуют параллельно проводить скарификационные пробы. На низкую надежность определения IgG-антител указывают также Zwetchken-

baum, J. и Burakoff R. [14]. Они не отрицают возможного участия атопии в формировании СРК, но подвергают сомнению участие IgG-антител в развитии симптомов СРК.

Иницирующая роль пищевой аллергии при СРК обсуждается в обзоре Park M.I. and Camilleri M. [7]. Авторы подчеркивают важность активации мукозального компартмента иммунной системы, как причинного фактора развития СРК и предполагают возможную связь активации иммунной системы в результате формирования сенсибилизации организма к пищевым аллергенам.

Paganelli R., Fagiolo U. и др. [6] оценивали эффект применения кромогликата натрия для лечения СРК. Получив некоторые положительные результаты, они также не исключают возможного участия аллергических механизмов в формировании симптоматики СРК, тем более, что затем было получено и лабораторное подтверждение эффективности терапии. Однако положительные результаты получены только у 2/5 пациентов [6].

Практически нам не встретились работы, посвященные воздействию других аллергенов (не пищевых) на развитие клиники СРК. Только Finn R., Smith M.A. et al. [4] говорят о роли иммунологической гиперчувствительности к экологическим агентам (соли металлов) в развитии синдрома раздраженного кишечника.

Ряд исследователей подчеркивают значимость процессов повышенной гистаминолиберации, а также изменению рецепторной чувствительности кишечника к гистамину и его метаболитам как факторов, влияющих на развитие СРК [6, 4].

Таким образом, поток исследований относительно связи пищевой аллергии и повышенной гистаминолиберации с синдромом раздраженной кишки в последние годы существенно растет. В настоящее время формируются представления о важном значении активационных изменений иммунной системы в ответ на раздражители разной природы (пищевые, микробные, аллергенные, лекарственные и др.), сопряженные с изменением ответа нервных и эндокринных механизмов регуляции, что позволяет рассматривать патогенез развития СРК в рамках проблемы нейро-эндокрино-иммунологии и дисрегуляции единого регуляторного суперкомплекса [5].

Целью настоящего исследования было определение частоты проявлений в анамнезе пищевой аллергии и исследование уровня общего IgE, уровня провоспалительных цитокинов, других показателей секреторного иммунитета, а также конечных стабильных метаболитов оксида азота в слюне у детей в период обострения СРК.

В исследование было включено 102 ребенка с СРК. Критериями включения было:

- основной диагноз СРК, установленный с помощью Римских критериев;
- возраст больных от 5 до 17 лет, так как использование Римских критериев для постановки

диагноза в более раннем возрасте зависит от способности ребенка оценить и сообщить о клинических признаках СРК.

Критерии исключения:

- наличие других, интеркуррентных заболеваний ЖКТ;
- наличие органической патологии ЖКТ;
- случаи, где СРК выступал в качестве сопутствующей патологии (например, при воспалительных заболеваниях верхних отделов ЖКТ, язвенной болезни др.);
- клинические проявления пищевой аллергии на момент обследования.

Группу больных с СРК составили 51 мальчик и 51 девочка (по 50 %) в возрасте от 5 до 17 лет. Группа детей от 5 до 9 лет включала 44 ребенка (43,2 %), дети подросткового возраста от 10 до 17 лет – 58 (56,7 %). Средний возраст обследуемых детей – 10,4 года.

Наличие пищевой аллергии в анамнезе у детей выявлялось с помощью анкетирования родителей и анализа амбулаторных медицинских карт, пищевых дневников. Наличие пищевой аллергии в анамнезе установлено у 45 детей (44 %). В качестве пищевых аллергенов чаще всего выявлялись цельное коровье молоко, куриное яйцо, рыба, морепродукты, орехи, пшено. Клинически пищевая аллергия чаще всего проявлялась в виде проявлений аллергического диатеза и атопического дерматита, реже – в виде острых реакций (эпизодов крапивницы, отека Квинке), зафиксированных в амбулаторных картах детей. Около 40 % детей находились на учете у аллерголога, получали соответствующую терапию.

По характеру клинических проявлений СРК все пациенты, включенные в исследование, были разбиты на 3 группы. В каждой из них определено число детей с пищевой аллергией в анамнезе. В 1-й группе (с преобладанием запоров) из 45 человек таких детей оказалось 15 (33,3 %), во 2-й группе (с преобладанием поносов) из 31–16 (51,6 %), в 3-й группе (с преобладанием болей в животе и метеоризма) из 26–12 (46,2 %). Далее было проведено сравнение частоты выявления пищевой аллергии в каждой из групп при СРК с данными популяционных исследований у детей, проведенных в Южно-Уральском регионе [1]. Частота выявления детей с наличием пищевой аллергии в анамнезе в общей детской популяции составила 11,4 %. По нашим данным, частота этой патологии в анамнезе при СРК составила у детей 44 %. Сравнение наблюдаемых частот показало достоверные различия критерию  $\chi^2$ , среди детей с СРК в сопоставлении с общей детской популяцией по частоте выявления анамнестических признаков пищевой аллергии ( $p < 0,001$ ).

Необходимо отметить, что количество детей с проявлениями аллергии в группах детей с различным клиническим течением СРК достоверно отличается от доли детей с аллергией в популяции, что

совпадает с мнением S. Zar, D. Kumar et al. [12]. При межгрупповом сравнении показателей IgE в слюне у этих детей, достоверное превышение получено в 1-й группе (с преобладанием запоров). Для верификации IgE-зависимого механизма аллергии принято проводить определение у пациентов уровня общего IgE в сыворотке крови. В данной работе определение уровня общего IgE, а также характера изменений цитокин- и нитрокидергической регуляции при СРК проводилось на основе изучения лабораторных показателей мукозального иммунитета в слюне, исходя из представлений о некоторой автономии этого отдела иммунной системы и важном значении мукозоассоциированной лимфоидной ткани в формировании IgE-зависимой патологии и оральной толерантности к пищевым аллергенам. Слюну собирали без стимуляции, необходимыми условиями для этого были отсутствие инфекционно-воспалительных заболеваний в течение последнего месяца и предварительная санация полости рта.

При обследовании детей с СРК получено значительное повышение в слюне содержания IgE, уровень которого оказался выше на порядок (2,2 МЕ/мл) в сопоставлении с показателем здоровых детей (0,16 МЕ/мл), что соответствует данным ряда авторов о росте IgE в крови при СРК [7]. Анализ количества общего IgE в слюне у детей с разными клиническими формами СРК показал, что рост данного класса иммуноглобулинов по сравнению с контрольной группой здоровых детей был достоверным.

Соответственно и уровень IgG4, которые относят к блокирующим антителам, также оказался

у детей этой группы существенно выше, чем у здоровых (0,25 мкг/мл против 0,01 у здоровых).

В то же время у детей с СРК получено существенное достоверное снижение уровней провоспалительных цитокинов в сравнении со здоровыми детьми: TNF-α 1,9 против 7,1 нкг/мл (p < 0,03) и лактоферрина 117 против 658 нг/мл (p < 0,05). Определение конечных стабильных метаболитов оксида азота в слюне у детей с СРК выявило незначительное, но достоверное повышение NO<sub>2</sub>.

При проведении дискриминантного анализа выявление ПА в анамнезе имеет диагностическое значение (p < 0,02), а значит в распознавании образа болезни может использоваться в качестве одного из диагностических предикторов.

Были определены показатели секреторного иммунитета слюны у детей с СРК различных клинических групп с аллергическими проявлениями и наличием пищевой аллергии в анамнезе, которые приведены в таблице.

При межгрупповом сравнении показателей IgE в слюне у детей с признаками пищевой аллергии, достоверно более высокий уровень данного класса иммуноглобулинов установлен при СРК в 1-й группе (с преобладанием запоров) в сопоставлении с двумя другими группами. Различий между группами в содержании IgG4 у детей с СРК с разными клиническими формами заболевания и имеющих признаки пищевой аллергии не выявлено.

Анализ таблицы показывает, что содержание sIgA, а также общего IgG в слюне у детей с проявлениями аллергии в 1-й группе достоверно меньше, чем у детей в 3-й группе, а во 2-й группе соот-

Показатели секреторного иммунитета слюны у детей с СРК различных клинических групп с аллергическими проявлениями и наличием пищевой аллергии в анамнезе

Показатели	Группа 1 с преобладанием запоров (n = 15)		Группа 2 с преобладанием поносов (n = 16)		Группа 3 с болями и метеоризмом (n = 12)		P
	Me	Q <sub>25-75</sub>	Me	Q <sub>25-75</sub>	Me	Q <sub>25-75</sub>	
Ig A, мкг/мл	3,0	1,0-6,0	4,0	3,0-5,0	4,0	3,0-6,0	
Ig M, мкг/мл	2,0	1,0-3,0	2,0	2,0-3,0	2,0	2,0-3,0	
s IgA, мкг/мл	54,4	42,6-79,3	65,4	48,4-124	77,7	63,3-131,5	< 0,05 <sub>1-3</sub>
Ig G, мкг/мл	0,8	0,6-1,2	1,2	0,8-1,5	1,5	1,1-1,75	< 0,05 <sub>1-3</sub>
Ig G <sub>1</sub> , мг/мл	1,0	0,5-2,1	1,83	1,01-2,2	0,43	0,3-1,4	< 0,05 <sub>1,2-3</sub>
Ig G <sub>2</sub> , мг/мл	0,31	0,16-0,5	0,84	0,44-1,26	0,27	0,16-1,26	< 0,05 <sub>1-2</sub>
Ig G <sub>3</sub> , мг/мл	0,14	0,07-0,63	0,19	0,04-0,85	0,04	0,03-0,5	< 0,05 <sub>1,2-3</sub>
Ig G <sub>4</sub> , мг/мл	0,19	0,03-0,7	0,24	0,1-0,43	0,14	0,03-0,63	
Ig E, МЕ/мл	2,94	1,17-4,33	2,01	1,07-2,36	2,11	1,6-2,35	< 0,05 <sub>1-2,3</sub>
CH50, у. е.	30,7	27,3-35,8	30,8	26,2-34,3	31,8	30,8-34,5	
C <sub>1</sub> ×10 <sup>8</sup> ед. эф. мол/мл	3,3	1,3-5,0	2,8	1,6-4,6	2,8	1,6-4,6	
C <sub>2</sub> ×10 <sup>8</sup> ед. эф. мол/мл	1,4	0,9-4,1	1,4	0,9-2,1	2,0	1,5-3,4	
C <sub>3</sub> ×10 <sup>8</sup> ед. эф. мол/мл	5,1	2,2-6,7	4,7	2,8-6,3	3,8	2,2-5,7	
C <sub>4</sub> ×10 <sup>8</sup> ед. эф. мол/мл	1,9	1,5-2,9	3,5	2,2-5,5	3,4	2,1-4,9	< 0,05 <sub>1-2</sub>
C <sub>5</sub> ×10 <sup>8</sup> ед. эф. мол/мл	2,4	1,9-3,0	3,0	2,0-3,9	2,2	1,8-4,6	
TNF-α, нкг/мл	1,67	1,29-2,0	2,4	1,83-2,72	1,73	1,3-1,8	< 0,05 <sub>1-2</sub>
lactoferrin, нг/мл	107,4	72,3-122,5	118,9	90,9-145	118,6	65,4-156,0	

ветствующие показатели занимают в этом отношении промежуточное положение. Полученные данные соответствуют литературным материалам о том, что снижение уровня sIgA в секретах слизистых оболочек создают лучшие условия для проникновения аллергенов через эпителиальный барьер и тем самым способствуют сенсibilизации организма и накоплению высоких уровней IgE, как это наблюдается в 1-й группе у детей с аллергией и проявлениями СРК в виде запоров. Отмечаются также разнонаправленные изменения субклассов IgG: содержание IgG<sub>1</sub> и IgG<sub>3</sub> в группах детей с моторно-эвакуаторными нарушениями в сравнении с 3-й группой достоверно повышены, а уровень IgG<sub>2</sub> имеет достоверно более низкое значение. Та же тенденция отмечена и для активности С4 компонента комплемента и для уровня TNF-а, значения которых у детей 1-й группы достоверно ниже, чем во 2-й группе.

В целом, прослеживается сходный характер изменений, выявленный при межгрупповом сравнении показателей секреторного иммунитета в слюне: рост показателей IgG и sIgA в группе детей с преобладанием болей в животе и метеоризма, при снижении количества этих иммуноглобулинов в группах с моторно-эвакуаторными нарушениями. Более высокий уровень IgE у детей в группе детей с преобладанием запоров сочетается с более низкими значениями sIgA, IgG.

Таким образом, проведенными исследованиями установлено выявление пищевой аллергии в анамнезе у 44 % детей с СРК, что достоверно превышает частоту обнаружения данной формы сенсibilизации в общей популяции детей региона. При отсутствии клинических проявлений аллергии у детей с СРК на момент обследования установлен достоверный рост общего IgE в слюне в сопоставлении со здоровыми детьми на фоне снижения уровня провоспалительных цитокинов и незначительного повышения только одного из конечных стабильных метаболитов оксида азота (NO<sub>2</sub>). Отличия в уровне провоспалительных цитокинов и метаболитов NO в слюне у детей с СРК от группы здоровых, а также определение достоверных корреляционных связей между ними и уровнем IgE в слюне позволяет предполагать значимость IgE-зависимой сенсibilизации в дисрегуляции цитокин- и нитроксидагических процессов на уровне мукозального компартмента иммунитета.

## Литература

1. Куличков, В.И. Клинико-эпидемиологические, клинико-лабораторные и морфологические аспекты воспалительных заболеваний верхних отделов

желудочно-кишечного тракта у детей на фоне пищевой аллергии: автореф. дис. ... канд. мед. наук / В.И. Куличков. – Челябинск, 2004. – 28 с.

2. Atkinson, W. Food elimination based on IgG antibodies in irritable bowel syndrome: a randomised controlled trial / W. Atkinson, T.A. Sheldon et al. // *Ann. N.Y. Acad.* – 2004. – V. 53(10). – P. 1459–1464.

3. Brandtzaeg, P. Current understanding of gastrointestinal immunoregulation and its relation to food allergy / P. Brandtzaeg // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 2002. – V. 964. – P. 13–45.

4. Finn, R. Immunological hypersensitivity to environmental antigens in the irritable bowel syndrome / R. Finn, M.A. Smith et al. // *Br. J. Clin. Pract.* – 1987. – V. 41, № 12. – P. 1041–1043.

5. Mayer't, E.A. Neuroendocrine and Neuroimmune Markers in IBS: Pathophysiological Role or Epiphenomenon? / E.A. Mayer't, S.M. Collins et al. // *Gastroenterology.* – 2002. – V. 130, № 2. – P. 596–600.

6. Paganelli, R. Intestinal permeability in irritable bowel syndrome. Effect of diet and sodium cromoglycate administration / R. Paganelli, U. Fagiolo et al. // *Ann Allergy.* – 1990. – V. 64, № 4. – P. 377–380.

7. Park, M.I. "Is there a role of food allergy in irritable bowel syndrome and functional dyspepsia? A systematic review" / M.I. Park, M. Camilleri // *Neurogastroenterol.* – 2006. – V. 18(8). – P. 595–607.

8. Pearson, D.J. Food hypersensitivity and irritable bowel syndrome / D.J. Pearson, S.J. Bentley, K.J.B. Rix, C. Roberts // *Lancet* 2. – 1983. – P. 746–747.

9. Petitpierre, M. Irritable bowel syndrome and hypersensitivity to food / M. Petitpierre, P. Gumowski, J.P. Girard // *Annals of Allergy.* – 1985. – V. 54. – P. 538–540.

10. Soares, R.L.S. Correlation between symptoms of the irritable bowel syndrome and the response to the food extract skin prick test / R.L.S. Soares, H.N. Figueiredo, C.P. Maneschy et al. // *Sudeste e Amazônia. Mundo & Vida*, 2. – 2004. – P. 20–32.

11. Zar, S. Food hypersensitivity and irritable bowel syndrome / S. Zar, D. Kumar, M.J. Benson // *Aliment Pharmacol. Ther.* – 2001. – V. 15, № 4. – P. 439–449.

12. Zar, S. Food-specific serum IgG4 and IgE titers to common food antigens in irritable bowel syndrome / S. Zar, M.J. Benson, D. Kumar // *Am. J. Gastroenterol.* – 2005. – V. 100, № 7. – P. 1550–1557.

13. Zar, S. Role of food hypersensitivity in irritable bowel syndrome / S. Zar, D. Kumar // *Minerva Med.* – 2002. – V. 93, № 5. – P. 403–412.

14. Zwetchkenbaum, J. The irritable bowel syndrome and food hypersensitivity / J. Zwetchkenbaum, R. Burakoff // *Ann Allergy.* – 1988. – V. 61, № 1. – P. 47–49.

Поступила в редакцию 17 января 2010 г.