

О.П. Пахольчук

Запорізький державний медичний університет

Оцінка ролі дисфункції мукозального бар'єру у формуванні харчової гіперчутливості у дітей

Ключові слова: харчова гіперчутливість, діти, підвищена проникність, мукозальна дисфункція, кальпротектин, водневий дихальний тест.

Дослідження останніх років показали важливість мукозального бар'єру кишечника в регуляції розвитку оральної толерантності та клінічних проявів харчової гіперчутливості (ХГ). На сьогодні його називають можливою новою терапевтичною цілью при лікуванні алергії на харчові продукти. Роботи низки авторів дали змогу виділити структури внутрішньої вистилки слизової, такі як зовнішній «фізичний» та внутрішній «функціональний» імунні бар'єри [17].

Протягом останніх років публікується все більше досліджень, присвячених ролі мікрофлори в зміні проникності бар'єру слизової та розвитку алергічних захворювань (АЗ), проте ефективність застосування пробіотиків з метою профілактики і лікування алергічної патології все ще залишається дискусійною внаслідок суперечливих даних різних досліджень [2, 4]. Беручи до уваги гігієнічну гіпотезу поширення АЗ у дітей, можна припустити, що внаслідок або передуючи формуванню ХГ можуть виникати зміни функціонального стану мукозальної проникності, наслідком чого є розвиток імунних та неімунних реакцій [11].

Метою роботи стало дослідити роль дисфункції мукозального бар'єру в дітей зі шкірними проявами ХГ незалежно від типу імунних реакцій та виду сенситизації шляхом визначення рівня проникності й наявності реакції запалення стінки, функціонального стану біоплівки.

Матеріали та методи дослідження

За період з 2011 по 2016 р. проведений ретельний аналіз 1780 амбулаторних карт і загальноклінічного обстеження відібраних дітей віком від 1 міс

до 18 років, подальше обстеження пройшли 760 пацієнтів, які звернулися по медичну допомогу до ЛПЗ з приводу клінічних симптомів алергії на шкірі, пов'язаних із вживанням харчових продуктів. Вибірка дітей була випадковою, поточною. Після поглибленого аналізу анамнестичних і клінічних даних, виключення пацієнтів з ускладненнями та супутньою патологією, ризиком розвитку анафілактичних реакцій подальшу участь у науковій роботі взяли 424 пацієнти, яким було проведено стандартне обстеження. Середній вік дітей становив 26,3 (12,1; 54,2) міс. Основна кількість дітей становила вікову групу до 3 років (37 міс) життя – 59,4% (n = 252). Кількість хлопчиків та дівчаток статистично не відрізнялась (210 (49%) та 214 (51%).

Для вивчення анамнезу використовували інтерв'ю-анкетування, аналіз первинної медичної документації. Для оцінки тяжкості шкірних проявів використовували шкалу SCORAD. Стандартне алергологічне обстеження охоплювало шкірне прик-тестування, визначення рівнів IgE, проведення оральних провокаційних проб.

Проникність кишкового бар'єру оцінювали за допомогою тесту з лактулозою за методикою Behrens et al. (1984), заснованою на ферментному гідролізі цієї молекули [13]. На лінію старту пластинки Силуфол наносили 0,1–0,04 мл спиртового екстракту біоматеріалу (2:1) та стандарт 10–5 М лактулози у спирті. Хроматограму розміщували в системі пропанол : гідроксид амонію (7:3). Після проходження розчинника 10 см пластину висушували та проявляли 1% розчином алоксану у ДМФА з наступним нагріванням. Після чого лактулозу збирали у пробірку з 5мл ДМФА,

яку нагрівали на водяній бані та центрифугували. Потім проводили спектрофотометричне дослідження (540 нм, спектрофотометр LibraS32 PC). Кількість лактулози розраховували за формулою.

Забір крові проводили з ліктьової вени натще-серце в охолоджені транспортні пробірки з етилендіамінтетраоцтовою кислотою (ЕДТА) за допомогою вакутаймерів, моноцитарний концентрат готували за стандартною методикою із сумішшю феккол-верографіну. Кількість придатних зразків становила 37, решта були відбраковані у зв'язку з низькою якістю кільця преципітації. Фактор транскрипції STAT6 (Elabscience Biotechnology Co., Ltd., Китай), а також транскрипційних регуляторів GATA3 (RayBiotech, Inc., США) та FOXP3 (RayBiotech, Inc., США) визначали методом імуноферментного аналізу (ELISA) у лізаті моноцитарного концентрату. Рівні інтерлейкіну-2 (IL-2) та IL-4 – методом ELISA у сироватці крові (Affymetrix Bioscience, Австрія).

Водневий дихальний тест з глюкозою проводили після відповідної підготовки (Gastro+ Gastrolyzer® (Bedfont, Німеччина) впродовж 90–120 хв [9]. Перед прийомом глюкози робили предозове вимірювання рівня (PPM) H_2 , після чого одноразово давалась глюкоза (1–2 г/кг маси тіла). Далі вимірювання проводили кожні 15 хв. Тест вважали позитивним при наростанні рівня H_2 мінімум на 6 PPM, оптимум на 12 PPM і більше [9]. Кал збирався одразу ж після дефекації у стерильні пробірки при кімнатній температурі, після чого заморожувався та зберігався при температурі $-25^{\circ}C$. Рівень кальпротектину визначали якісним методом у копрофільтраті за допомогою тест-систем Calprotectin RAPIDTEST (Італія) за методикою виробника відповідно до інструкції.

Статистична обробка результатів проводилась за допомогою пакету програми Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США, № AXXR712D833214FAN5). Нормальність розподілу параметрів визначали за тестом Шапіро – Уїлка. За ненормального розподілу ознаки описову статистику подавали у вигляді медіани та міжквартильного розмаху – Ме (Q25-Q75). Якісні показники надано у вигляді абсолютної та відносної кількості. Порівняння проводили за тестом Манна – Уїтні. Для з'ясування характеру та сили зв'язку використовували рангову кореляцію за Спірманом, для груп з категоріальними даними – коефіцієнт гамма. Прогнозування рівнів кількісних показників за значенням одного/декількох кількісних проводили за допомогою лінійного регресійного аналізу. Значущим вважали рівень $p < 0,05$.

Робота виконана в рамках науково-дослідної роботи кафедри факультетської педіатрії Запорізького державного медичного університету МОЗ України і є фрагментом планової наукової теми: «Розробка методів ранньої діагностики найбільш поширених алергічних захворювань у дітей різних вікових груп, профілактики та лікування основних функціональних порушень та супутньої патології у цієї групи хворих», номер держреєстрації 0112U005648.

Результати дослідження та їх обговорення

На момент включення у дослідження у 34,4% ($n = 146$) випадків пацієнти не могли точно вказати продукт, що є причиною висипів, і тільки 14,6% ($n = 62$) назвали лише один харчовий продукт. Було виявлено, що морфологія клінічних проявів ХГ на шкірі різноманітна і окрім екземи/атопічного дерматиту (61%) охоплювала кропив'янку (5%), оральний алергічний синдром (7%), кореподібний висип (14%), токсикодермію (4%), висип за типом «вузлуватої еритеми» (4%). Відповідно до стандартного діагностичного алгоритму шкірні алергологічні тести були проведені 298 дітям, решті (29%, $n = 126$) проби не були показані за віком та/або ступенем тяжкості клінічних проявів. Підвищений рівень загальної IgE був виявлений майже в половині обстежених пацієнтів (46%, 142 і 308), специфічних IgE до харчових продуктів – у 34% дітей загальної вибірки ($n = 88$). Пероральну провокаційну пробу з основними харчовими алергенами, а саме молоком, яйцем, було проведено 340 дітям. Тест виявився позитивним у 128 хворих (37%), з яких у 72% (91/128) чинниковим продуктом виявилося коров'яче молоко, яйце було причиною позитивної провокації лише в 40%.

Результати повного алергологічного обстеження з використанням класичних діагностичних методів показали, що з усієї когорти пацієнтів зі шкірними симптомами, пов'язаними із вживанням продуктів харчування, лише 1/4 дітей віком до 3 років (29%) та менше ніж 1/5 віком від 4 років (13%) мали імунні IgE-опосередковані механізми ХГ, підтверджені лабораторно рівнями специфічних IgE. Даний факт підтверджує необхідність розкриття інших етіопатогенетичних факторів – терапевтичних мішеней та обґрунтування оптимізації підходів до лікування та профілактики ХГ у дітей.

На наступному етапі у додатковому протоколі обстеження взяли участь 148 дітей. У ході нашої роботи лактулозу в сечі було виявлено в 66,7% пацієнтів (96 зі 144) у кількості 2,58 (1,87; 3,15) ммоль/л. Чотири проби були вилучені з дослідження у зв'язку з незадовільною якістю. З віком кількість позитивних результатів та отриманих значень зменшувалась (рис. 1).

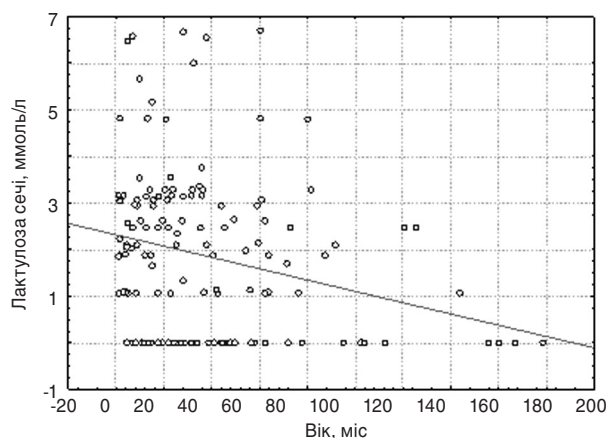


Рис. 1. Мукозальна проникність у дітей із симптомами ХГ на шкірі

Виявлена особливість переключалась з результатами робіт інших авторів, які показали, що мукозальна проникність найбільша в дітей раннього віку. Так, Калач Н. та співавт. (2001) довели, що в дітей з алергією на білки коров'ячого молока мала місце негативна кореляція між результатом тесту манітол/лактоза в сечі та віком ($r = -0,33$, $p = 0,01$) [12]. Одне з можливих пояснень цього явища було запропоноване за результатами вивчення характеру імунологічних змін на моделі тварин, які свідчать, що рання відповідь на молочні суміші на основі коров'ячого молока супроводжується підвищенням проникності внаслідок пошкодження бар'єра [15].

За результатами дослідження, кожна третя дитина (32%, $n = 31$) із симптомами ХГ на шкірі віком до 1 року та майже половина пацієнтів (44%, $n = 43$) віком від 1 до 3 років мала ознаки підвищення міжклітинного транспорту в епітелії кишківника, що проявлялось всмоктуванням лактулози (див. таблицю).

Як видно з таблиці, нами було виявлено, що 41% ($n = 42$) та 45% ($n = 46$) дітей, відповідно, мали позитивний результат дихального тесту та аналізу копрофільтрату на наявність кальпротектину. Більшість пацієнтів так само належала до раннього дитячого віку (68% ($n = 29$) та 78% ($n = 40$) відповідно).

Як видно з таблиці, кількість позитивних тестів за всіма методиками була різною залежно від вікового періоду. У групі дітей віком до 1 року кількість позитивних результатів обраних тестів була майже однаковою (32%, 30%, 28%), що свідчило про однакову превалентність підвищеної проникності бар'єра, синдрому надмірного бактеріального росту та гранулоцитарної інфільтрації, а отже, й про те, що в цьому віковому проміжку однаково часто, а саме майже в третині випадків, симптоми ХГ виникли внаслідок патологічної проникності, або патологічної дії бактерій, або внаслідок системних змін в імунитеті. Поглиблений аналіз дав змогу виявити, що чим більшою була тривалість

захворювання, тим більший приріст водню при проведенні дихального тесту був отриманий ($r = -0,63$, $p < 0,05$). Похвилинний приріст H_2 у дітей дав змогу вказати на рівномірність розподілу пулу біоти по тонкій кишці. Дані факти свідчать про поступове приєднання та збільшення тяжкості поширених порушень біоплівки як частини мукозального бар'єра в дітей з ХГ без специфічної локалізації у тонкій кишці. Ця особливість вказує на вторинні зміни енетротипу, яким передують зміни анатомічної цілісності (міжклітинних зв'язувальних білків – TJ).

Також звертає на себе увагу той факт, що серед дітей віком від 12 міс істотно частіше (58%) виявляють маркер мукозального запалення – кальпротектин, тоді як кількість виявлених позитивних дихальних тестів та аналізу сечі на наявність лактулози у цій віковій групі не відрізнялась від попередньої. Це підтверджує попередньо отримані свідчення про те, що внаслідок підвищеної міжклітинної проникності, яка реєструється частіше серед наймолодших пацієнтів, поступово змінюється якісний склад енетротипу кишкових бактерій, що доводять результати H_2 -тесту з глюкозою. Водночас ці процеси супроводжуються гранулоцитарною інфільтрацією стінки, яка сягає найвищих значень у віці від 1 до 3 років. Слід відмітити, що з 4-го року життя остання реєструвалась значно рідше (9% порівняно з 58% та 29% у попередні вікові періоди). Проте порушення енетротипу зберігалось приблизно на однаковому рівні з попередніми віковими діапазонами (26% проти 38% та 30%), тоді як проникність зменшувалась майже вдвічі (17% проти 44% та 32%).

Ці особливості дали змогу зробити висновок, що в дітей віком від 4 років на перший план серед особливостей кишкового бар'єра при ХГ виходять дисбіотичні порушення. Даний факт свідчить про те, що в цій віковій групі у 1/4 випадків (26%) симптоми ХГ на шкірі можуть мати механізми, пов'язані з дисбіозом, а саме

Результати обстеження стану кишкового бар'єра в дітей із симптомами ХГ на шкірі				Таблиця
Вік	Превалентність дисфункції бар'єра кишківника виявлена за допомогою методу; чол. (% від (+) результатів)			
	Виявлення лактулози в сечі (n = 144)	Водневий дихальний тест з глюкозою (n = 103)	Якісне визначення кальпротектину у копрофільтраті (n = 102)	
До 1 року	31 (32%)	13 (30%)	13 (28%)	
1–3 роки	43 (44%)*	16 (38%)*	27 (58%)*#	
4–6 років	17 (17%)	11 (26%)*	4 (9%)	
7–11 років	4 (4%)	1 (2%)	1 (2%)	
12–18 років	1 (1%)	1 (2%)	1 (2%)	
Всього чол. (%)	96 (66,7%)*	42 (41%)	46 (45%)	

Примітки: * статистично значима різниця між результатами одного тесту у різних вікових періодах; # статистично значима різниця між результатами різних методів дослідження ($p < 0,05$).

порушенням перетравлювання білків, дисахаридів, гіперсекрецією біологічних амінів у просвіт кишківника та патологічною стимуляцією системних імунних реакцій антигенами бактерій, але міжклітинні простори стають менш проникними. В даному випадку мають також значення фізіологічні зміни в імунній відповіді у ці вікові проміжки, адже відомо, що в 3–5 років відбувається перебудова характеру відповіді на гуморальний, клітинний відходить на другий план.

Аналіз статистично значимого зв'язку між наявністю мукозальної проникності та результатом водневого дихального тесту з глюкозою ($r = 0,45$, $p < 0,05$) підтвердив наявний причинний зв'язок між ними. З іншого боку, слабка асоціація міжепітеліальної проникності з наявністю фекального кальпротектину ($r = 0,35$, $p < 0,05$) свідчить про роль інших факторів у розвитку асимптомного мукозиту в дітей з ХГ.

Серед дітей шкільного віку (від 7 років) кількість позитивних тестів була істотно нижчою та не перевищувала 2% за всіма методами, що вказує на менше значення змін стінки кишківника при ХГ у дітей цього вікового періоду та формування толерантності. Цей факт дає змогу зробити висновок, що в таких пацієнтів симптоми ХГ на шкірі більшою мірою обумовлені системними змінами імунної системи або внаслідок впливу антигенів та алергенів у ранньому дитинстві, або внаслідок сенситизації іншими, окрім кишківника, шляхами.

Вивчення структури та особливостей функціонування епітеліальних бар'єрів дали змогу запропонувати нову парадигму патогенезу, оскільки в попередніх роботах було виявлено, що в пацієнтів з системними імунними реакціями має місце підвищена проникність епітелію [5]. Дослідниками було доведено, що дефекти чи порушення проникності кишківника супроводжуються реакцією запалення внаслідок потрапляння антигенів мікроорганізмів або протеїнів їжі та їх контакту з імунокомпетентними клітинами. З іншого боку, роботи, присвячені вивченню теорії дієтозалежних захворювань, до яких відносять і харчову алергію, доводять, що модифікація харчування дає змогу запобігти цій патології або навіть лікувати її.

Об'єднання результатів цих двох напрямів досліджень дає змогу говорити про підвищену проникність мукозального бар'єра як про ключовий елемент. Іншими дослідниками було доведено, що в пацієнтів з ХГ в порівнянні з практично здоровими мала місце підвищена проникність епітелію незалежно від рівнів IgE, що дозволило їм зробити висновок про важливість наступного пошуку інших факторів, які впливають на стан міжклітинних зв'язків [17].

Кальпротектин визнаний найбільш інформативним маркером активації запалення кишкового бар'єру, оскільки він резистентний до перетравлювання та зовнішнього впливу, має високу специфічність [6]. Той факт, що у великій кількості дітей в ході роботи було виявлено кальпротектин у копрофільтраті, вказує на скупчення гранулоцитів

у стінці кишківника та може бути наслідком дисбіотичних порушень. Водночас зв'язок цих двох патологічних процесів підкреслює важливість мукозальної дисфункції у дітей з виключно шкірними симптомами ХГ та необхідність включення шляхів її корекції у стратегії лікування. Наявність кальпротектину не мала зв'язку з наявністю лімфоцитів у копрограмі. Дана особливість вказує на неінформативність використання останнього тесту для отримання попередніх прогнозів.

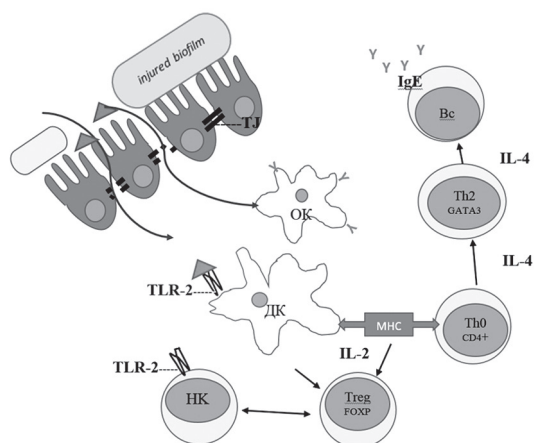
Дисфункція мукозального бар'єра найрідше виявлялась у пацієнтів-школярів (від 2 до 4% позитивних результатів для кожного з маркерів). Виявлена тенденція підкреслює загальновідомі дані про високу актуальність ХГ у ранньому дитячому віці і зміни функції слизової оболонки тонкої кишки при формуванні оральної толерантності. Отримані дані перекликаються з результатами провокаційних проб. Проведення провокації у дітей до року з алергією до білків коров'ячого молока показали найвищу діагностичну цінність для визначення проникності кишківника (відношення лактітол/манітол у сечі), тоді як патч-тест мав цінність лише 68%, визначення IgE – 60% а IgG – 52%, прик-тест – 55% [11].

Нами не виявлено ролі таких факторів епігенетичного впливу, як достаток сім'ї, вік батьків, паління, на рівень проникності кишківника та результат водневого дихального тесту. Результат H_2 -тесту з глюкозою корелював з рівнем IL-4 ($r = 0,35$, $p < 0,05$), а наявність лактулози в сечі була зворотно пов'язана з активацією транскрипційного регулятора FOXP3 ($r = -0,52$, $p < 0,05$). Ці результати підтверджують гіпотезу про формування Th-2-асоційованого пошкодження бар'єра слизової оболонки кишківника та зниження його проникності при формуванні оральної толерантності. Хоча рівень цих маркерів не корелював ані з кількістю загального, ані з рівнем специфічних IgE, ці результати підтверджують дані наукових робіт інших авторів, що свідчать про те, що дисахаридозна недостатність – фактор ризику розвитку ХГ, оскільки через вплив на роботу Treg може спричинювати мукозити й підвищувати проникність кишкового бар'єра за допомогою дії бутиратів [1].

Таким чином, отримані результати дали можливість запропонувати схему патогенезу формування «фенотипу підвищеної проникності епітелію кишківника» у дітей з ХГ. Основні діагностичні маркери та можливі терапевтичні цілі були представлені схематично (модифіковано з Chinthrajah R.S. та співавт., 2016) [7] (рис. 2).

Висновки

Отримані результати свідчать про те, що в значній частині дітей із симптомами ХГ на шкірі має місце порушення функціонування кишкового бар'єра, що підтверджується у 66,7% – тестом з лактулозою в сечі, 40,7% – дихальним водневим тестом з глюкозою та 45% – пробою на наявність кальпротектину в калі.



Неконтрольована проникність для антигенів їжі та мікроорганізмів, адитивів, специфічна та неспецифічна активація клітин

Примітка: Bc – В-лімфоцит, Th – Т-лімфоцит хелпер, ОК – опасиста клітина, НК – натуральний кілер, ДК – дендритна клітина, TJ – білкові щільні зв'язки між ендотеліоцитами (tight junction), Treg – Т-лімфоцит регуляторний.

Рис. 2. Схема молекулярно-генетичних механізмів формування «фенотипу підвищеної проникності епітелію кишківника» у дітей із симптомами ХГ на шкірі

Список літератури

- Абатуров А.Е., Волосовец А.П., Юлиш Е.И. Роль Toll-подобных рецепторов в рекогниции патоген-ассоциированных молекулярных структур инфекционных патогенных агентов и развитии воспаления. Часть 2. Лиганды TLR. Здоровье ребенка: научно-практический журнал. 2012. N 6. С. 213–219.
- Беш Л.В. Атопичний дерматит у дітей: аналіз діагностичних і тактичних помилок. Здоров'я України. 2013. Тематичний номер, алергологія. С. 52–53.
- Ситкин С.И., Ткаченко Е.И., Вахитов Т.Я. Филометаболическое ядро микробиоты кишечника. Альманах клинической медицины. 2015. Август–сентябрь. № 40. С. 12–34.
- Волосовец А.П. и др. Теоретическое обоснование превентивной роли кишечной микробиоты в генезе аллергических заболеваний у детей. Дитячий лікар: вид. для лікаря–практика. 2013. N 4. С. 5–8.
- Arrieta M.C., Bistriz L., Meddings J.B. Alterations in intestinal permeability. Gut. 2006; 55 (10). P. 1512–1520.
- Bischoff S.C., Barbara G., Buurman W. et al. Intestinal permeability – a new target for disease prevention and therapy. BMC Gastroenterol. 2014. N 14. P. 189.
- Chinthrajah R.S., Hernandez J.D., Boyd S.D. et al. Molecular and cellular mechanisms of food allergy and food tolerance. J Allergy Clin Immunol. 2016. 137 (4). P. 984–97.
- DiCostanzo M. Food Allergies: Novel Mechanisms and Therapeutic Perspectives. Methods Mol Biol. 2016. 1371. P. 215–21.
- Gasbarrini A., Corazza G.R., Gasbarrini G., Montalto M. 1st Rome H2–Breath Testing Consensus Conference Working Group. Methodology and indications of H2–breath testing in gastrointestinal diseases: the Rome Consensus Conference. Aliment. Pharmacol. Ther. 2009. № 30. 29 (suppl. 1). P. 1–49.
- Hong S–W., Kim K.S., Surh C.D. Beyond Hygiene: Commensal Microbiota and Allergic Diseases. Immune Network. 2017. 17 (1). P. 48–59.
- Kalach N., Kapel N., Waligora–Dupriet A.J. et al. Intestinal permeability and fecal eosinophil–derived neurotoxin are the best diagnosis tools for digestive non–IgE–mediated cow's milk allergy in toddlers. Clin Chem Lab Med. 2013. 51 (2). P. 351–61.
- Kalach N., Rocchiccioli F., deBoissieu D. et al. Intestinal permeability in children: variation with age and reliability in the diagnosis of cow's milk allergy. Acta Paediatr. 2001. 90 (5). P. 499–504.
- Karaeren Z., Akbay A., Demitras S. et al. A reference interval study of urinary lactulose excretion: a useful test of intestinal permeability in adults. The Turkish Journal of Gastroenterology. 2002. Vol. 13, No 1. P. 35–39.
- Naidoo K., Gordon M., Fagbemi A.O. et al. Probiotics for maintenance of remission in ulcerative colitis. Cochrane Database Syst. Rev. 2011. Vol. 12, CD007443.
- Pieper R., Scharek–Tedin L., Zetsche A. et al. Bovine milk–based formula leads to early maturation–like morphological, immunological, and functional changes in the jejunum of neonatal piglets. J Anim Sci. 2016. 94 (3). P. 989–99.
- Scalaferrri F., Pizzoferrato M., Gerardi V. et al. The gut barrier: new acquisitions and therapeutic approaches. Clin Gastroenterol. 2012. 46 (Suppl). P. S12–S17.
- Ventura M.T., Polimeno L., Amoroso A.C. et al. Intestinal permeability in patients with adverse reactions to food. Dig Liver Dis. 2006. 38 (10). P. 732–6.

При цьому були виявлені вікові особливості, що можуть мати вплив на результати алергологічного обстеження та вибір терапевтичних цілей.

Кореляційний аналіз довів, що спочатку (до 12 місяців життя) виникає підвищення проникності бар'єра, до якої зі збільшенням тривалості хвороби ($r = -0,63$, $p < 0,05$) приєднуються дисбіотичні порушення ($r = 0,45$, $p < 0,05$) та гранулоцитарна інфільтрація стінки кишківника ($r = 0,35$, $p < 0,05$), що виявлялась у 1/2 дітей віком від 1 до 3 років (58%). Що тривалішим був стаж захворювання, то більшими були зміни ентеротипу бактерій тонкої кишки та значнішими – вплив змін на реактивність імунної системи, а саме: наявний зв'язок дихального тесту з поляризацією імунної відповіді через IL-4 ($r = 0,35$, $p < 0,05$), а тесту з лактулозою – з порушенням толерантності до харчових продуктів (зворотна кореляція з FOXP3 ($r = -0,52$, $p < 0,05$)). Виявлені зміни стану слизової оболонки стінки кишки, які можуть бути причиною не-IgE-залежних та неімунних механізмів маніфестації симптомів ХГ, слід врахувати при складанні алгоритму обстеження та його трактування, а також при призначенні персоналізованого лікування дітей із симптомами ХГ.

References

- Abatur AE, Volosovets AP, Yulish EI. Rol' Toll-podobnykh retseptorov v rekoigniitii patogen-assoitsirovannykh molekulyarnykh struktur infektsionnykh patogennykh agentov i razvitii vospaleniya. Chast' 2. Ligandy TLR (The role of the Toll-like receptors in the recognition of pathogen-associated molecular structures of infectious pathogenic agents and the development of inflammation. Part 2. TLR ligands). Zdorov'e rebenka: nauchno–prakticheskiy zhurnal. 2012;6:213–219.
- Besh LV. Atopichnyi dermatit u ditey: analiz diagnostichnykh i taktichnykh pomilok (Atopic dermatitis in children: analysis of diagnostic and tactical errors). Zdorov'ya Ukraini. 2013. Tematichnyi nomer, alergologiya. S. 52–53.
- Sitkin SI, Tkachenko EI, Vakhitov TYa. Filometabolicheskoe yadro mikirobioty kishhechnika (Philometabolic nucleus of intestinal microbiota). Al'manakh klinicheskoy meditsiny. 2015;40:12–34.
- Volosovets AP, et al. Teoreticheskoe obosnovanie preventivnoy roli kishhechnoy mikirobioty v geneze allergicheskikh zabolevaniy u detey (Theoretical justification of the preventive role of intestinal microbiota in the genesis of allergic diseases in children). Dityachiy likar: vid. dlya likarya–praktika. 2013;4:5–8.
- Arrieta MC, Bistriz L, Meddings JB. Alterations in intestinal permeability. Gut. 2006;55(10):1512–1520.
- Bischoff SC, Buurman W, et al. Intestinal permeability – a new target for disease prevention and therapy. BMC Gastroenterol. 2014;14:189.
- Chinthrajah RS, Hernandez JD, Boyd SD, et al. Molecular and cellular mechanisms of food allergy and food tolerance. J Allergy Clin Immunol. 2016;137(4):984–97.
- DiCostanzo M. Food Allergies: Novel Mechanisms and Therapeutic Perspectives. Methods Mol Biol. 2016;1371:215–21.
- Gasbarrini A, Corazza GR, Gasbarrini G, Montalto M. 1st Rome H2–Breath Testing Consensus Conference Working Group. Methodology and indications of H2–breath testing in gastrointestinal diseases: the Rome Consensus Conference. Aliment. Pharmacol. Ther. 2009;30(29(1)):1–49.
- Hong S–W, Kim KS, Surh CD. Beyond Hygiene: Commensal Microbiota and Allergic Diseases. Immune Network. 2017;17(1):48–59.
- Kalach N, Kapel N, Waligora–Dupriet AJ, et al. Intestinal permeability and fecal eosinophil–derived neurotoxin are the best diagnosis tools for digestive non–IgE–mediated cow's milk allergy in toddlers. Clin Chem Lab Med. 2013;51(2):351–61.
- Kalach N, Rocchiccioli F, deBoissieu D, et al. Intestinal permeability in children: variation with age and reliability in the diagnosis of cow's milk allergy. Acta Paediatr. 2001;90(5):499–504.
- Karaeren Z, Akbay A, Demitras S, et al. A reference interval study of urinary lactulose excretion: a useful test of intestinal permeability in adults. The Turkish Journal of Gastroenterology. 2002;13(1):35–39.
- Naidoo K, Gordon M, Fagbemi AO, et al. Probiotics for maintenance of remission in ulcerative colitis. Cochrane Database Syst. Rev. 2011;12:CD007443.
- Pieper R, Scharek–Tedin L, Zetsche A, et al. Bovine milk–based formula leads to early maturation–like morphological, immunological, and functional changes in the jejunum of neonatal piglets. J Anim Sci. 2016;94(3):989–99.
- Scalaferrri F, Pizzoferrato M, Gerardi V, et al. The gut barrier: new acquisitions and therapeutic approaches. Clin Gastroenterol. 2012;46(Suppl):S12–S17.
- Ventura MT, Polimeno L, Amoroso AC, et al. Intestinal permeability in patients with adverse reactions to food. Dig Liver Dis. 2006;38(10):732–6.

Theoretical and practical J. «Asthma and Allergy», 2018, 1
O.P. Pacholchuk, PhD, Associate Professor, Faculty Pediatrics Department
Zaporozhye State Medical University
st. Novgorodska, 28 a, Zaporizhzhia, Ukraine; tel.: +38 (061) 224-94-07; e-mail: olgapacholchuk@gmail.com