

УДК 616.3-056.3-053.36+577.161.2

М.Г. Горянська

## Фактори ризику гастроінтестинальної харчової алергії в дітей раннього віку

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2022. 1(89): 22-25; doi 10.15574/PP.2022.89.22

**For citation:** Horińska M.H. (2022). Risk factors of gastrointestinal food allergy in young children. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 1(89): 22-25. doi 10.15574/PP.2022.89.22

**Мета** — дослідити фактори ризику розвитку гастроінтестинальної харчової алергії (ГІХА) у дітей раннього віку.

**Матеріали та методи.** Обстежено 68 дітей раннього віку з ГІХА та 22 дитини аналогічного віку з необтяженим індивідуальним алергологічним анамнезом. Вивчено перинатальний, сімейний та індивідуальний алергологічний анамнез дітей. Проведене анкетування щодо стану здоров'я батьків. Визначено забезпеченість вітаміном D обстежених дітей шляхом кількісного визначення концентрації 25-гідроксикальциферолу (25(OH)D) у сироватці крові за допомогою імунохімічного аналізатора.

**Результати.** Анамнестичними факторами ризику, які показали достовірний зв'язок із розвитком ГІХА в дітей раннього віку та вірогідно відрізнялися від контрольної групи, були: обтяжений акушерський анамнез; медикаментозне лікування матері під час вагітності; раннє штучне вигодовування; обтяжений сімейний алергологічний анамнез та наявність захворювань шлунково-кишкового тракту в батьків. Недостатня забезпеченість вітаміном D відмічалась у 79,4% пацієнтів із ГІХА порівняно з 13,6% дітей контрольної групи. Середній показник 25(OH)D у сироватці крові дітей з ГІХА становив  $34,18 \pm 1,7$  нг/мл, що достовірно нижче, ніж у контрольній групі ( $40,2 \pm 2,3$  нг/мл;  $p < 0,05$ ), що може бути додатковим фактором розвитку й тяжкості перебігу цього захворювання.

**Висновки.** Визначені фактори ризику ГІХА дадуть змогу поліпшити профілактику, ранню діагностику та лікування алергічних захворювань шлунково-кишкового тракту.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків дітей.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** гастроінтестинальна харчова алергія, фактор ризику, вітамін D, діти раннього віку.

### Risk factors of gastrointestinal food allergy in young children

M. H. Horińska

SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O.M. Lukyanova of the NAMS of Ukraine», Kyiv

**Purpose** — to study risk factors of gastrointestinal food allergy (GIFA) in young children.

**Materials and methods.** 68 young children with GIFA and 22 children of the same age with an unencumbered individual allergy history were examined. A study of children perinatal, family and individual allergy history was conducted, and a survey was conducted on the state of parents' health. The vitamin D supply of children was determined by quantifying of serum 25-hydroxycalciferol (25(OH)D) concentration by using an immunochemical analyzer.

**Results.** Anamnestic risk factors that showed a significant association with the development of GIFA in young children and reliably differed from the control group were: complicated obstetric history, medical treatment of mothers during pregnancy, early artificial feeding, burdensome family allergy history and gastrointestinal diseases presence in parents. Insufficient supply of vitamin D was in 79.4% of patients with GIFA compared with 13.6% of children in the control group. The average serum 25(OH)D value in children with GIFA was  $34.18 \pm 1.7$  ng/ml, which is significantly lower than in the control group ( $40.2 \pm 2.3$  ng/ml;  $p < 0.05$ ), which may be an additional factor in the development and severity of the disease.

**Conclusions.** Risk factors of gastrointestinal food allergy have been identified, which will improve the prevention, early diagnosis and treatment of gastrointestinal allergic disease.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki declaration. The study protocol was approved by the Local ethics committee of the participating institution. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interests was declared by the author.

**Key words:** gastrointestinal food allergy, risk factor, vitamin D, young children.

### Вступ

Харчова алергія (ХА) — це патологічна реакція на їжу, в основі такої реакції лежать імунні механізми. Частота і поширеність ХА стрімко зростають щороку в усьому світі [2,8]. За епідеміологічними даними різних країн, частота ХА варіює залежно від віку пацієнтів й методу обстеження від 0,5% до 30,0% [4,11].

У ранньому дитячому віці актуальність ХА є особливо високою, оскільки поширеність алергії на харчові білки в цьому віковому контингенті становить до 10–20%, окрім того, найчастіше саме у відповідь на їжу відбувається дебютування алергії в дітей раннього віку [3,4,7].

У 47–60% дітей з ХА шлунково-кишковий тракт (ШКТ), безпосередньо контактуючи з білками їжі, стає й першим органом алергічного запалення [1,6], причому гастроінтестинальне алергічне захворювання часто стає єдиним

проявом ХА в дітей молодшого віку. Крім цього, гастроінтестинальна харчова алергія (ГІХА) може бути попередником «алергічного маршу», що обумовлює актуальність її вивчення та корекції.

Гастроінтестинальні прояви ХА найбільш структуровано відображені в класифікації ХА за патогенетичним принципом (залежно від типу імунних реакцій) Європейської академії алергології та клінічної імунології (ЕААСІ, 2014). У цій класифікації зазначено такі форми ГІХА:

IgE-опосередковані:

А. Оральний алергічний синдром — свербіж, легкий набряк, обмежений ротовою порожниною;

Б. Негайна гастроінтестинальна гіперчувливість — нудота, блювання, абдомінальний біль, спричинені вживанням харчових білків;

Змішані IgE-опосередковані та клітинні:

А. Еозинофільна гастроінтестинальна патологія — симптоматика залежить від рівня ура-

ження ШКТ, залученого до процесу, та від ступеня еозинофільного запалення;

IgE-незалежні / опосередковані клітинними реакціями:

А. Ентероколітичний синдром, індукований харчовими білками — блювання, діарея, затримка фізичного розвитку, в'ялість (за хронічного перебігу); блювання, діарея, гіпотензія, що виникають через 2 год після вживання їжі (у разі повторного застосування після обмеження причинного алергену);

Б. Проктит і проктоколіт, індукований харчовими білками — слиз і кров у калі.

Реактивний стан дитини значним чином обумовлюють окремі фактори ризику, підвищуючи вірогідність захворювання, а комбінація факторів ризику зумовлює високий ризик реалізації захворювання. На сьогодні недостатньо вивчені фактори ризику, що можуть вплинути на виникнення саме ГІХА в дітей раннього віку, та це питання потребує подальшого дослідження.

Особливу увагу привертає розгляд зв'язку недостатності вітаміну D на розвиток та перебіг ГІХА в дітей молодшого віку. Результатами наукових досліджень останніх років доведено важливі регуляторні впливи вітаміну D на розвиток і функцію ключових клітин імунітету, зокрема Т-клітин, дендритних клітин і регуляторних Т-клітин (Tregs) завдяки модуляції імунних медіаторів (імуноглобулінів Е, про- і протизапальних цитокінів) [9,10]. Вітамін D проявляє гормоноподібну дію, бере участь у регулюванні протимікробного захисту та бар'єрної функції шкіри та слизових оболонок.

**Мета** дослідження — вивчити фактори ризику розвитку ГІХА в дітей раннього віку.

### Матеріали та методи дослідження

Обстежено 68 дітей раннього віку з ізольованими гастроінтестинальними або поєднанням гастроінтестинальних і шкірного симптомів, пов'язаних із вживанням їжі, з підтвердженням імунним механізмом їхнього розвитку.

Верифікацію ГІХА з IgE-залежним механізмом розвитку імунних реакцій проведено відповідно до наказу МОЗ України № 767 від 27.12.2005 «Про затвердження Протоколів діагностики та лікування алергологічних хвороб у дітей» та рекомендацій EAACI Food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy (2014) [7].

Для встановлення діагнозу ентероколіту, індукованого харчовими білками, застосовано

діагностичні критерії Міжнародних рекомендацій Американської академії алергії, астми та імунології щодо діагностики та лікування синдрому ентероколіту, індукованого харчовими білками.

Для оцінки забезпеченості вітаміном D дітей з ГІХА використано кількісне визначення концентрації 25(ОН)D (25-гідроксикальциферолу) у сироватці крові за допомогою імунохімічного аналізатора Architect 2000sr I «ABBOT» (США).

Відповідно до рекомендацій Інституту медицини (Institute of Medicine) та Комітету ендокринологів зі створення клінічних настанов із клінічної практики (Endocrine Practice Guidelines Commite), 2011 р., дефіцит вітаміну D визначено як клінічний синдром, обумовлений концентрацією 25(ОН)D у сироватці крові <20 нанограмів на мілілітр (нг/мл) або 50 нано моль на літр (нмоль/л). Недостатність вітаміну D розглянуто при сироватковій концентрації 25(ОН)D 21–29 нг/мл (50,1–74,9 нмоль/л). Концентрацію вітаміну D прийнято як достатню при показнику 25(ОН)D у сироватці крові >30 нг/мл (>75 нмоль/л), саме така концентрація необхідна для забезпечення усіх позитивних впливів вітаміну D на організм людини та для повної реалізації некласичних ефектів вітаміну D [5].

До критеріїв залучення належали: ізольовані гастроінтестинальні або поєднання гастроінтестинальних і шкірного симптомів, пов'язаних із вживанням їжі, з підтвердженням імунним механізмом їх розвитку; вік від 1 місяця до 3 років; письмова інформована згода батьків або опікунів на участь дитини в дослідженні.

Критеріями виключення були: відмова батьків дитини від участі в дослідженні; функціональні захворювання ШКТ; деякі органічні захворювання (целиакія, муковісцидоз, запальні захворювання кишечника); онкогематологічні, метаболічні, інфекційні та психічні захворювання дитини.

До контрольної групи залучено 22 дитини аналогічного віку з необтяженим індивідуальним алергологічним анамнезом.

Вивчено перинатальний, сімейний та індивідуальний алергологічний анамнез дитини. Проведено анкетування щодо стану здоров'я батьків. Проаналізовано інформацію щодо профілактичного застосування препарату вітаміну D в обстежених дітей згідно з Протоколом лікування та профілактики рахіту в дітей, затвердженого наказом МОЗ України № 9 від 10.01.2005.

Дослідження було відкритим і проспективним з отриманням інформованої згоди батьків та опікунів обстежуваних дітей, дозволено Локальним комітетом з етики при ДУ «Інститут

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України» та відповідало принципам, викладеним у декларації Гельсінської угоди. До участі у дослідженні залучались усі госпіталізовані пацієнти, які не мали критеріїв виключення та відповідали критеріям залучення.

Дані досліджень оброблено методами математичної статистики з використанням електронних таблиць програми «Microsoft Excel» та пакету прикладних програм «Statistica for Windows» v.6.0, Stat Soft Inc. (США), SPSS 13.0. Вірогідність відмінностей кількісних ознак визначено за допомогою критерію Стюдента (t). Оцінку статистичної значущості відмінностей якісних ознак виконано за критерієм Хі-квадрат ( $\chi^2$ ) Пірсона.

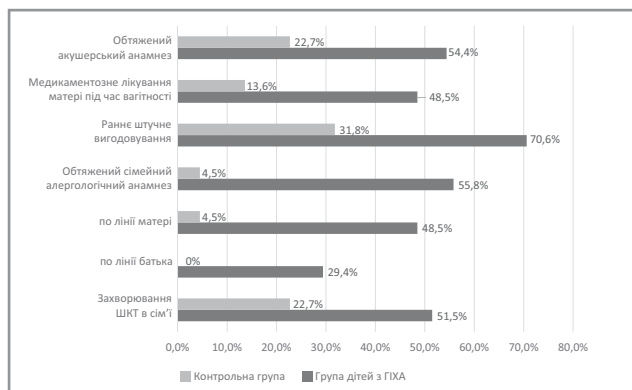
### Результати дослідження та їх обговорення

Результати проведеного аналізу встановили основні анамнестичні фактори ризику, що мали суттєвий зв'язок із розвитком ГІХА в дітей раннього віку та достовірно відрізнялися від контрольної групи (рис.).

Відповідно до результатів аналізу анамнестичних даних статистично частіше спостерігалися несприятливий перебіг вагітності у вигляді гестозів I та II половини, загрози переривання, загострення соматичних захворювань, які відмічалися вірогідно частіше в матерів дітей з групи дослідження, ніж у контрольній групі: 54,4% (n=37) проти 22,2% (n=5);  $\chi^2=6,7$ ;  $p<0,05$ .

У зв'язку з несприятливим перебігом вагітності жінки вірогідно частіше отримували медикаментозну терапію, у тому числі антибактеріальну, яка могла сприяти збільшенню проникності матково-плацентарного бар'єру і розвитку ранньої сенсibilізації плода: група дослідження — 48,5% (n=33) проти контрольної групи 13,6% (n=3);  $\chi^2=8,4$ ;  $p<0,05$ .

Раннє штучне вигодовування, яке розглядається як значущий сенсibilізуючий фактор, вірогідно частіше відмічалось у хворих з ГІХА, ніж у контрольній групі: 70,6% (n=48) проти 31,8% (n=7);  $\chi^2=10,5$ ;  $p<0,05$ .



**Рис.** Фактори ризику розвитку гастроінтестинальної харчової алергії в дітей раннього віку

Алергічні реакції та захворювання в батьків обумовлюють спадкову алергічну схильність у дітей та спричиняють більш ранній розвиток ХА. Частота обтяженого сімейного алергологічного анамнезу була вірогідно вищою в дітей з ГІХА, ніж у контрольній групі (55,8%, n=38, проти 4,5%, n=1;  $\chi^2=17,8$ ;  $p<0,05$ ), причому обтяженість анамнезу по материнській лінії відмічалася вірогідно частіше, ніж по лінії батька (48,5%, n=33, проти 29,4%, n=20;  $\chi^2=5,2$ ;  $p<0,05$ ).

У родинах дітей з ГІХА реєструвалися захворювання ШКТ достовірно частіше, ніж у групі контролю (51,5%, n=35, проти 22,7%, n=5;  $\chi^2=5,6$ ;  $p<0,05$ ).

За даними анамнезу встановлено, що матері з алергічними захворюваннями не дотримувалися гіпоалергенної дієти під час вагітності і в період грудного вигодовування, що могло сприяти ранній маніфестації алергічних проявів у дітей на природному вигодовуванні.

Незважаючи на необхідність отримання гіпоалергенних сумішей у разі неможливості грудного вигодовування, діти з обтяженим сімейним анамнезом (група ризику розвитку ХА) отримували звичайні молочні суміші.

Під час обстеження дітей з ГІХА на виключно грудному вигодовуванні перебувало 25% (n=17/68) пацієнтів, на змішаному вигодовуванні — 17,6% (n=12/68), на штучному вигодовуванні — 57,4% (n=39/68).

Таблиця

**Концентрація 25(ОН)D у сироватці крові обстежених дітей з гастроінтестинальною харчовою алергією, абс. (%)**

Показник	Значення показника в групах обстежених дітей	
	група дітей з ГІХА (n=68)	контрольна група (n=22)
Сироваткова концентрація 25(ОН)D	34,18±1,7*	40,2±2,3
>30 нг/мл	14 (20,6)*	19 (86,4)
20–30 нг/мл	54 (79,4)*	3 (13,6)
<20 нг/мл	—	—

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

На час появи клінічних проявів ГІХА обстежених пацієнтів на виключно грудному вигодовуванні перебували 55,9% ( $n=38/68$ ) дітей, що вказує на велику ймовірність реалізації алергічного захворювання ШКТ у дітей на грудному вигодовуванні. Провокуючими факторами виникнення клінічних симптомів у дітей на грудному вигодовуванні був надмірний вміст у дієті матерів молочних продуктів та продуктів із високим алергенним потенціалом (яйця, м'ясо курятини та яловичини, печиво, риба, горіхи).

Під час визначення забезпеченості вітаміном D обстежених дітей виявлено, що середній показник концентрації 25(OH)D у сироватці крові дітей раннього віку з ГІХА становив  $34,18 \pm 1,7$  нг/мл (табл.).

Серед обстежених дітей з ГІХА молодшого віку оптимальний рівень забезпеченості вітаміном D був у 14 (20,6%) хворих, середній рівень —  $48,5 \pm 3,9$  нг/мл. Більшість дітей з алергічним ураженням ШКТ (79,4%) мали недостатню концентрацію 25(OH)D у сироватці крові —  $26,46 \pm 0,6$  нг/мл. Дефіциту вітаміну D серед дітей з ГІХА не виявлено.

Натомість, у дітей з контрольної групи середній показник концентрації 25(OH)D у сироватці крові був достовірно вищим, ніж в основній групі, та становив  $40,2 \pm 2,3$  нг/мл;  $p < 0,05$ . Оптимальний рівень вітаміну D мали 86,4% дітей.

Серед обстежених пацієнтів з ГІХА 29 (42,6%) дітей не отримували профілактичної

саплементції вітаміну D відповідно до Протоколу лікування та профілактики рахіту в дітей, затвердженого наказом МОЗ України № 9 від 10.01.2005, що, імовірно, підвищувало ризик виникнення гіповітамінозу D у цих дітей. Батьки цих дітей починали давати дітям вітамін D у віці 1 місяця, але припиняли саплементцію після появи перших гастроентерологічних скарг.

## Висновки

Анамнестичними факторами ризику, які показали достовірний зв'язок із розвитком ГІХА в дітей раннього віку та вірогідно відрізнялися від контрольної групи, були: обтяжений акушерський анамнез; медикаментозне лікування матері під час вагітності; раннє штучне вигодовування; обтяжений сімейний алергологічний анамнез і захворювання ШКТ у батьків.

Визначення сироваткових концентрацій 25-гідроксикальциферолу в дітей раннього віку з ГІХА показало недостатню забезпеченість вітаміном D у 79,4% пацієнтів (середній показник —  $34,18 \pm 1,7$  нг/мл), що може бути додатковим фактором розвитку й тяжкості перебігу цього захворювання.

Вивчення факторів ризику ГІХА є перспективним, оскільки дасть змогу поліпшити профілактику, ранню діагностику й лікування алергічних захворювань ШКТ.

*Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.*

## References/Література

1. Caubet JC, Szajewska H, Shamir R, Nowak—Węgrzyn A. (2017, Feb). Non-IgE-mediated gastrointestinal food allergies in children. *Pediatr Allergy Immunol.* 28 (1): 6–17.
2. Errazuriz G, Lucero Y, Ceresa S, Gonzalez M, Rossel M, Vives A. (2016). Clinical characteristics and management of infants less than 1 year old suspected with allergy to cow's milk protein. *Rev Chil Pediatr.* 87 (6): 449–454.
3. Gupta RS, Springston EE, Warrier MR et al. (2011). The prevalence, severity and distribution of childhood food allergy in the United States. *Pediatrics.* 128 (1): e9–17.
4. Ho MHK, Wing WHS, Chang C. (2014). Clinical spectrum of food allergies: a comprehensive review. *Clinical Reviews in Allergy and Immunology.* 46 (3): 225–240.
5. Holick MF, Binkley NC, Bischoffferari HA et al. (2011). Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin. Endocrinol Metab.* 96: 1911–1930.
6. Koletzko S, Heine RG, Grimshaw KE et al. (2015). Non-IgE mediated cow's milk allergy in Euro Preval. *Allergy.* 70 (12): 1679–1680.
7. Muraro A, Werfel T, Hoffmann—Sommergruber K et al. (2014). EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy. *Allergy.* 69 (8): 1008–1025.
8. Nwaru BI, Hickstein L, Panesar SS, Muraro A, Werfel T, Cardona V et al. (2014, Jan). On behalf of the EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. The epidemiology of food allergy in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Allergy.* 69 (1): 62–75.
9. Pae M, Wu D. (2017). Nutritional modulation of age-related changes in the immune system and risk of infection. *Nutr Res.* 41: 14–35.
10. Poole A, Song A, Brown H, Hart PH. (2018, Jul). Cellular and molecular mechanisms of vitamin D in food allergy. *J Cell Mol Med.* 22 (7): 3270–3277.
11. Prescott SL, Pawankar R, Allen KJ et al. (2013). A global survey of changing patterns of food allergy burden in children. *World Allergy Organization Journal.* 6: 21.

## Відомості про авторів:

**Горяньська Марина** — аспірант ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8. Стаття надійшла до редакції 22.11.2021 р.; прийнята до друку 15.03.2022 р.