

## Особенности патогенеза гастродуоденальной патологии у детей с аллергиями (обзор литературы)

ГБОУ ВПО Ижевская ГМА Минздрава России, кафедра педиатрии и неонатологии

### Резюме

В настоящем обзоре обобщаются современные данные о механизмах развития гастродуоденальной патологии у детей с аллергией. Нарушение барьерной функции желудочно-кишечного тракта усугубляет сенсибилизацию не только облигатными, но и лабильными аллергенами. Развивающийся при этом комплекс реакций гиперчувствительности помимо системного эффекта оказывает влияние на структурно-функциональное состояние клеток слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки. Персистенция герпесвирусов и формирование эозинофильного воспаления оказывают существенное влияние на ход патологического процесса.

**Ключевые слова:** патогенез, аллергия, Эпштейн-Барр вирус, гастродуоденит, эозинофильное воспаление

### Введение

Заболевания пищеварительной системы у детей продолжают занимать лидирующее место в структуре общей заболеваемости у детей и подростков. В период с 1999 г. по 2006 г. общая заболеваемость гастроэнтерологической патологией у детей выросла с 12000 случаев до 12217 случаев на 100 тыс. детского населения [1]. Наличие сочетанной патологии с поражением разных отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) у одного больного, а также фоновых сопутствующих состояний существенно осложняют диагностический поиск и определяют трудности выбора лечебной тактики.

Проблемы современной экологии, особенности питания, наследственная отягощенность и другие факторы обуславливают высокую частоту возникновения аллергических заболеваний у детей [2]. Аллергическая настроенность организма, зачастую имеющая латентное и стертое течение, определяет неблагоприятный преморбидный фон, служит триггерным фактором и осложняет течение других заболеваний, в том числе и гастроэнтерологических [3].

Вместе с тем, в ряде зарубежных работ высказывается мнение, что частота желудочно-кишечных расстройств не зависит от степени и тяжести атопического дерматита: желудочно-кишечные расстройства проявляются независимо от типа аллергических реакций индукции атопического дерматита. Аллергически-подобные изменения в слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки присутствовали только у старших (7- 10 -летних) детей [4].

Вопрос о терапии поражения слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта при аллергических заболеваниях у детей является предметом дискуссий и требует более полного патогенетического обоснования.

**Целью** данного обзора явилась систематизация результатов последних исследований, направленных на поиск патогенетических механизмов развития гастродуоденальных заболеваний у детей с аллергиями.

Для нахождения, отбора, получения информации и синтеза данных использовались результаты современных научных исследований, опубликованные в отечественной и зарубежной печати.

Важнейшим механизмом формирования поражения слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта при аллергических заболеваниях является **местное сенсибилизирующее действие пищевых аллергенов**. По современным представлениям пищевые белки могут быть классифицированы на устойчивые к пищеварению (истинные аллергены, запускающие сенсибилизацию) и лабильные аллергены [5]. Пищевые аллергены, являясь стабильными белками, поглощаются через желудочно-кишечный эпителий в неповрежденной форме, ведущей к сенсибилизации, и вызывают системные симптомы. Вместе с тем, различные нарушения кислотообразующей функции желудка приводят к вовлечению в процесс сенсибилизации и лабильных аллергенов [6, 7].

Наиболее значимым фактором сенсибилизации у детей является белок коровьего молока. Аллергия на белок коровьего молока является распространенной у детей раннего возраста и новорожденных. Патологический процесс может протекать в виде гастроэнтерита или «белок-индуцированного энтероколитического синдрома» (FPIES), который может переходить от пищевой гиперчувствительности к IgE-опосредованной пищевой аллергии [8-11]. По оценкам, до 50% аллергии на белок коровьего молока коровьего не является IgE-опосредованной [12].

В контексте системных реакций, обуславливающих формирование гастродуоденальной патологии у сенсибилизированных лиц можно выделить как неспецифические, так и специфические механизмы развития патологического процесса.

**Неспецифические механизмы** представлены классическими звеньями реакций гиперчувствительности: действием IgE, интерлейкинов и других цитокинов, тучных клеток, гистамина и других биологически-активных веществ.

Общность эмбрионального зачатка кожи, бронхолегочной системы и пищеварительного тракта, а также скопление тучных и плазматических клеток в данных тканях определяет развивающиеся в них структурные изменения при атопическом дерматите, которые обусловлены IgE-опосредованными аллергическими реакциями [13]. У детей дошкольного возраста с пищевой аллергией доказан аллергический генез воспалительного процесса в слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки с участием IgE-опосредуемого механизма. Значимость его отмечалась лишь у части больных с гастроинтестинальными проявлениями пищевой аллергии. На органном и тканевом уровнях показана роль снижения местной иммунологической и неспецифической защиты [14].

В работе Е.А. Галовой, Н.Е. Сазановой выявлены особенности цитокинового профиля желудочного сока при хроническом гастродуодените (ХГД), в том числе в зависимости от этиологического фактора заболевания: при *Helicobacter pylori*-ассоциированном гастрите — Th1-тип, при пищевой аллергии — Th2-тип. Установлено, что ХГД у детей дошкольного возраста сопровождается увеличением концентрации ИЛ-1β, ФНО-α и ИЛ-4 в натошковой порции желудочного сока: при ХГД,

ассоциированном с *H. pylori*, характеризуется повышением ИЛ-1 $\beta$  и ФНО- $\alpha$ , а при ХГД на фоне пищевой аллергии — увеличением концентрации ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-4. Роль цитокинов в патогенезе формирования местных иммунных реакций в ЖКТ при atopическом дерматите показана также в работе Ong P.Y.: врожденный дефект рецепторов к ИЛ-4, ИЛ-25, ИЛ-33 приводит к увеличению отношения ИЛ-4/ИЛ-13 [15, 16].

Ключевым звеном в патогенезе хронического гастроуденита у пациентов с atopическим дерматитом, вероятно, является увеличение пула гистаминсодержащих клеток и гиперпродукция гистамина. Поражение двенадцатиперстной кишки у пациентов с atopическим дерматитом характеризовалось субатрофическими изменениями в сочетании с повышением пула гистаминпродуцирующих клеток, эти изменения усиливались при присоединении инфекционных патогенов [17]. В экспериментах с изолированными тучными клетками желудка и двенадцатиперстной кишки оценивалась реакционная способность тучных клеток с анти-IgE антител человека. Популяции тучных клеток были чувствительны к действию анти-IgE, а высвобождение гистамина в двенадцатиперстной кишке составило 17,4-27,4% и 19,3-29,3% в желудке. Тучные клетки, полученные у больных язвенной болезнью с положительной внутрикожной пробой с аллергенами (пыльца трав, помидоры, какао) выделяли гистамин после стимуляции адекватными антигенами. Желудочные тучные клетки были более реакционноспособными, чем клетки двенадцатиперстной кишки при данной стимуляции [18].

Таким образом, звенья патогенеза atopического дерматита и гастроуденальных заболеваний у детей находятся в тесной взаимосвязи и оказывают взаимодополняющее влияние.

В последние годы появился ряд исследований, направленных на поиск *специфических механизмов* развития патологии ЖКТ, среди которых особое место занимают эозинофильное воспаление и герпесвирусы.

Вопросы развития патологического процесса у больных с аллергиями в сочетании с инфицированностью вирусом Эпштейна-Барра (ВЭБ) стали предметом пристального внимания научных исследований последних лет. При изучении роли герпесвирусов в генезе хронического гастроуденита у детей с atopическим дерматитом в 51% случаев при иммуногистохимическом исследовании биоптатов выявляется ВЭБ [19]. Иммунопатологическая реакция в данном случае развивается по Th1-типу с экспрессией мРНК ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-2, ИЛ-10, ИФ- $\gamma$  и ФНО- $\alpha$ . Известно также, что клетки, инфицированные ВЭБ, способны продуцировать интерлейкин-5, а инфицированные ВЭБ В-лимфоциты пациентов с atopическим дерматитом способны синтезировать интерлейкин-4 [20]. Активированные ВЭБ В-лимфоциты способны синтезировать IgE-связывающий фактор, который может индуцировать выброс тучными клетками в высоких концентрациях сосудодивергентных веществ: гистамина, серотонина, гепарина, сульфатов, гиалуронидазы, которые, накапливаясь в строме, повышают проницаемость сосудистой стенки [21]. При гистоморфологическом исследовании биоптатов антрального отдела желудка у детей отмечались более выраженные явления отека, выраженная нейтрофильная инфильтрация и кровоизлияния. В биоптатах двенадцатиперстной кишки обнаруживались выраженная нейтрофильная и лимфоцитозная инфильтрация, отек и кровоизлияния средней степени. Вышеописанные изменения в биоптатах двенадцатиперстной кишки были более выраженными, чем в биоптатах из желудка, и коррелировали со степенью обсемененности ВЭБ [22].

По данным литературы, эозинофильное воспаление, развивающееся по смешанному (IgE/не-IgE) механизму преимущественно в поверхностных слоях стенки желудка обуславливает формирование эзофагита и гастроэнтерита у детей с аллергиями. При гистологическом исследовании биоптатов слизистой пищевода выявляются эозинофильная инфильтрация с участками Т-клеточной активации в слизистой и подслизистой слоях, гипертрофия папиллярной и базальной зоны. Эозинофильная инфильтрация достигает 15-25 клеток в поле зрения. При морфологическом исследовании биоптатов слизистой у больных эозинофильным гастроуденитом выявляется более 20 эозинофилов в поле зрения. В более чем 50% случаев эозинофильный гастроэнтерит сочетается с периферической гиперэозинофилией [23]. Проведенные клинические исследования показали, что дети, у которых гистологически были выявлены различные формы эозинофильного воспаления ЖКТ, имели признаки atopии и отягощенный аллергологический анамнез [24].

Нередко эозинофильное воспаление ЖКТ у детей обусловлено аллергией к белку коровьего молока. Имеются данные о случае эозинофильного гастроэнтерита, вызванного аллергией к белку коровьего молока у новорожденного с периферической эозинофилией до начала энтерального питания [25]. Механизмом данного состояния, по-видимому, является активация эозинофильного катионного белка ЕСР в ответ на специфическую аллергенную стимуляцию [26].

Поскольку *Helicobacter pylori* является ведущим микробиологическим агентом, обуславливающим гастроуденальную патологию, то в ряде работ оценивалось его влияние на течение ХГД в сочетании с аллергией. Результаты проведенных исследований показали, что обсемененность *Helicobacter pylori* достоверно не ассоциирована с хроническими аллергиями [27, 28], в то же время имеются сведения о том, что наличие *Helicobacter pylori*-инфекции при сочетании atopического дерматита с гастроуденитом не оказывает влияния на клинические проявления дерматита, усиливая проявления гастроуденита. Отсутствие повышения уровня IgE и содержания эозинофилов в периферической крови при atopическом дерматите и гастроудените, сочетанном с *Helicobacter pylori*-инфекцией, свидетельствует об отсутствии сенсibilизирующего действия *Helicobacter pylori* [29]. По другим данным, IgE антитела к *Helicobacter pylori* выявлялись в 75% случаев у детей с аллергией, что указывает на сенсibilизирующее влияние данного микроорганизма [30].

### Заключение

Таким образом, в настоящее время отмечается возросший интерес к изучению механизмов развития гастроуденальной патологии у детей с atopическим дерматитом. Нарушение барьерной функции желудочно-кишечного тракта усугубляет сенсibilизацию не только облигатными, но и лабильными аллергенами. Развивающийся при этом комплекс реакций гиперчувствительности помимо системного эффекта оказывает влияние на структурно-функциональное состояние клеток слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки. Персистенция герпесвирусов и формирование эозинофильного воспаления оказывают существенное влияние на ход патологического процесса.

### Литература

1. Баранов А.А., Щербakov П.Л. Детская гастроэнтерология: проблемы и задачи на современном этапе. *Вопросы современной педиатрии* 2007; 6(5): 5-15.

2. Соболева Н.Г., Тхакушинова Н.Х. Эффективность пребиотиков и полиферментных препаратов в терапии острых кишечных инфекций у детей. *Детские инфекции* 2010; (2): 53-57.
3. Денисов М.Ю. Клинические и морфофункциональные аспекты патологии органов пищеварения у детей с аллергодерматозами: Автореф. дис. докт. мед. наук. Томск, 2000; 93 с.
4. Rokaite R., Labanauskas L. Gastrointestinal disorders in children with atopic dermatitis. *Medicina (Kaunas)* 2005; 41(10): 837-845.
5. Untersmayr E., Jensen-Jarolim E. The role of protein digestibility and antacids on food allergy outcomes. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121(6): 1301-1308.
6. Pali-Schöll I., Jensen-Jarolim E. Anti-acid medication as a risk factor for food allergy. *Allergy* 2011; 66(4): 469-477.
7. Diesner S.C., Pali-Schöll I., Jensen-Jarolim E., Untersmayr E. Mechanisms and risk factors for type 1 food allergies: the role of gastric digestion. *Wien Med Wochenschr* 2012; 162(23-24): 13-18.
8. Rodríguez Jiménez B., Domínguez Ortega J., González García J.M., Kindelan Recarte C. Eosinophilic gastroenteritis due to allergy to cow's milk. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2011; 21(2): 150-152.
9. Katz Y., Goldberg M.R. Natural history of food protein-induced enterocolitis syndrome. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2014; 14(3): 229-239.
10. Fiocchi A., Claps A., Dahdah L., et al. Differential diagnosis of food protein-induced enterocolitis syndrome. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2014; 14(3): 246-254.
11. Mane S.K., Bahna S.L. Clinical manifestations of food protein-induced enterocolitis syndrome. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2014; 14(3): 217-221.
12. Maloney J., Nowak-Węgrzyn A. Educational clinical case series for pediatric allergy and immunology: allergic proctocolitis, food protein-induced enterocolitis syndrome and allergic eosinophilic gastroenteritis with protein-losing gastroenteropathy as manifestations of non-IgE-mediated cow's milk allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2007; 18(4): 360-367.
13. Денисов М.Ю., Шкурूपий В.А., Казначеева Л.Ф., Надеев А.П. Клинические и патоморфологические аспекты гастроинтестинальной гиперреактивности у детей с atopическим дерматитом. *Аллергология* 2001; (2): 12-16.
14. Сазанова Н.Е., Шабунина Е.И., Широкова Н.Ю. и др. Поражения верхнего отдела пищеварительного тракта у детей дошкольного возраста с atopическим дерматитом и гастроинтестинальными проявлениями пищевой аллергии. *Педиатрия* 2013; 92(3): 13-17.
15. Галова Е.А., Сазанова Н.Е. Новые механизмы патогенеза хронического гастродуоденита у детей дошкольного возраста (иммунологические аспекты). *Клиническая медицина* 2010; (1): 49-55.
16. Ong P.Y. New insights in the pathogenesis of atopic dermatitis. *Pediatr Res* 2014; 75(1-2): 171-175.
17. Горюнова М.М., Мельникова И.Ю., Петровский А.Н. Морфологические особенности слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки у детей с atopическим дерматитом. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология* 2011; (1): 47-50.
18. Brzezińska-Błaszczuk E., Romański B., Bartuzi Z., et al. Anaphylactic histamine release from human gastric and duodenal mast cells. *J Investig Allergol Clin Immunol* 1994; 4(5): 242-245.
19. Горюнова М.М., Мельникова И.Ю., Фадеева Д.В., Петровский А.Н. Взаимосвязь ВЭБ-инфекции с хроническим гастродуоденитом и atopическим дерматитом у детей. *Аллергология и иммунология* 2008; 9(3): 351.
20. Мельникова И.Ю., Крулевский В.А., Горюнова М.М. и др. Тучные клетки в гастродуоденальной слизистой оболочке у детей с ВЭБ-ассоциированным хроническим гастродуоденитом. *Вестник Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования* 2011; 3(4).
21. Голофеевский В.Ю. Введение в клиническую морфологию желудка и двенадцатиперстной кишки. СПб., 2005; 110 с.
22. Горюнова М.М., Петровский А.Н., Мельникова И.Ю. Особенности формирования хронического гастродуоденита у детей с atopическим дерматитом. *Клиническая гастроэнтерология* 2010; (1): 137-140.
23. Шумилов П.В., Дубровская М.И., Юдина О.В. и др. Эозинофильные воспалительные заболевания желудочно-кишечного тракта и пищевая аллергия у детей. *Практическая медицина* 2010; (3): 16-25.
24. Ko H.M., Morotti R.A., Yershov O., Chehade M. Eosinophilic gastritis in children: clinicopathological correlation, disease course, and response to therapy. *J Gastroenterol* 2014; 109(8): 1277-1285.
25. Alabsi H.S., Reschak G.L., Fustino N.J., et al. Neonatal eosinophilic gastroenteritis: possible in utero sensitization to cow's milk protein. *Neonatal Netw* 2013; 32(5): 316-322.
26. Rodríguez Jiménez B., Domínguez Ortega J., González García J.M., Kindelan Recarte C. Eosinophilic gastroenteritis due to allergy to cow's milk. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2011; 21(2): 150-152.
27. Liutu M., Kalimo K., Kalimo H., et al. Mast cells and IgE-containing cells in gastric mucosa of *Helicobacter pylori* infected and non-infected patients with chronic urticaria. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2004; 18(1): 69-72.
28. Vaccioğlu A., Kalpaklıoğlu F., Guliter S., Yakaryılmaz F. *Helicobacter pylori* in allergic inflammation--fact or fiction? *Allergol Immunopathol (Madr)* 2008; 36(2): 85-90.
29. Исмаилова А.А. Проявления atopического дерматита и гастродуоденита, сочетанного с *Helicobacter pylori*-инфекцией у детей: Автореф. дис. канд. мед. наук. М., 2002.
30. Mazurina S.A., Il'intseva N.V., Agefonov V.E., Gervazieva V.B. IgE-antibodies to *Helicobacter pylori* in children with gastroduodenal diseases and concomitant of allergy. *Eksp Klin Gastroenterol* 2013; (9): 21-25.