

Міністерство охорони здоров'я України  
Запорізький державний медичний університет  
Міністерство охорони здоров'я України  
Запорізький державний медичний університет

Кваліфікаційна наукова  
праця на правах рукопису

ПАХОЛЬЧУК ОЛЬГА ПЕТРІВНА


УДК: 616-021.5:613.2]-053.2-07-08

**ДИСЕРТАЦІЯ**

**ДИФЕРЕНЦІЙОВАНИЙ ПІДХІД ДО ДІАГНОСТИКИ, ЛІКУВАННЯ ТА  
ПРОФІЛАКТИКИ ХАРЧОВОЇ ГІПЕРЧУТЛИВОСТІ У ДІТЕЙ**

14.01.10 – педіатрія

Подається на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук.  
Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,  
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

  
\_\_\_\_\_ О.П.Пахольчук

Науковий консультант: Недельська Світлана Миколаївна, доктор медичних наук, професор

Запоріжжя – 2019

## АНОТАЦІЯ

*Пахольчук О.П.* Диференційований підхід до діагностики, лікування та профілактики харчової гіперчутливості у дітей. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.10 «Педіатрія». – Запорізький державний медичний університет МОЗ України, м. Запоріжжя 2019.

Запорізький державний медичний університет МОЗ України, м. Запоріжжя 2019.

Дисертаційна робота присвячена удосконаленню діагностики, лікування та профілактики харчової гіперчутливості (ХГ) у дітей на підставі розробки та наукового обґрунтування програми диференційованої діагностики, шляхом вивчення факторів ризику, патогенетичних механізмів, особливостей клінічного перебігу захворювання.

Обстежено 424 пацієнта віком 1 місяць – 18 років (середній вік – 26,28 [12,00; 54,25] місяців), а також 217 практично здорових дітей (6 – 18 років).

Перший етап роботи передбачав вивчення клініко-лабораторних особливостей ХГ у дітей. Виявлено, що використання стандартних методів алергологічного обстеження (прик-тест, визначення специфічних IgE (spIgE), оральної провокаційної проби (ОПП)) дозволяє підтвердити імунні механізми розвитку симптомів ХГ у 37,64 % пацієнтів, при цьому їх інформативність відрізняється залежно від віку дитини, дебюту симптомів. Проаналізовано відношення шансів позитивного результату традиційних методів алергологічного обстеження дітей із різними особливостями перебігу ХГ.

Доведено, що статистична міра узгодження між результатом прик-теста та визначення spIgE є найнижчою у дітей віком до 1 року ( $\kappa$  0,16 (95 % ДІ - 0,1-0,42)), а у дітей старше 1 року є середньою ( $\kappa$  0,5 (95 % ДІ 0,4-0,59)) та

дорівнює мірі узгодження між визначенням sIgE та ОПП ( $\kappa$  0,5 (95 % ДІ 0,47-0,53)).

Проаналізовано клінічні та фенотипові особливості проявів ХГ на шкірі у дітей, виділені генералізований яскраво-червоний дрібнопапульозний висип, подібний до кору, та папульозно-вузлуватий висип, які додані до запропонованої доповненої класифікації проявів ХГ у дітей.

Для визначення епігенетичних факторів формування симптомів ХГ у дітей, окремо вивчено особливості анамнезу, результати якого порівняно із даними опитування 217 відносно здорових дітей, школярів 6-17 років. Визначено, що наявність сімейного алергоанамнезу у дітей молодшого шкільного віку достовірно збільшує вірогідність появи симптомів ХГ у 5,3 раза (ВШ 5,326 (95 % ДІ 1,823-15,035),  $p < 0,05$ ), тоді як для дітей старшого віку спадковість не має значення. Виявлено, що вивчені фактори епігенетичного впливу не мали впливу на шанси появи симптомів ХГ ( $p > 0,05$ ). У дітей, які були відібрані активно та мали анамнез та/або прояви ХГ на шкірі, обстеження виявило сухість шкіри (вологість  $< 35$  %) в 1,5 рази частіше, що спонукало до подальшого вивчення її функціонального стану.

Генетичний аналіз дозволив виявити незначну роль успадкованих факторів. Доведено, що генетично детермінована схильність до появи шкірних проявів алергії – мутації 2282del4 та R501X гену філаггріну (FLG) у гетерозиготному стані наявні тільки у 9,34 % пацієнтів. Мутації гену FLG – фактор ризику формування симптомів ХГ протягом першого місяця життя (ВШ 10 (95 % ДІ 1,120-89,262)). Пацієнти із генотипом SPINK5 AG частіше мали підвищені рівні загального IgE, позитивні ОПП та більшу виразність симптомів.

Доведено, що хворі із клінічними проявами ХГ на шкірі у 67,50 % мають дисфункцію шкірного бар'єру незалежно від наявності мутації гену FLG та генотипу SPINK5, рівнів IL-4 та TLR-2, тривалості персистенції симптомів ХГ, і віку їх дебюту ( $p > 0,05$ ). Трансепідермальна втрата рідини

(TEBP) у місцях локалізації висипу корелювала із станом шкіри у візуально не пошкоджених місцях ( $r=+0,73$ ;  $p<0,05$ ).

Виявлено, що рівні основних прозапальних цитокінів (IL-2 склав 9,9 [6,7; 16] pg/ml, IL-4 – 4,1 [1,6; 18] pg/ml та TLR-2 – 0,154 [0,098; 0,19] ng/ml не залежали від причинного продукту, умов мешкання. Діти з найвищими значеннями вмісту IL-2 та IL-4 мали найнижчі рівні TLR-2. Чим більшим був вік манифестації симптомів та тривалість захворювання, тим більшими були рівні прозапального IL-2 та меншою кількістю TLR-2. Пацієнти із експресованими TLR-2 мали рівні IL-2, що були нижчими за середній у вибірці хворих.

Встановлено наявність етапних змін рівнів транскрипційних факторів із віком дитини (STAT-6 у 94,59 % ( $n=35/37$ ) у 24 [13; 36] місяці, GATA-3 у 54,05 % ( $n=20/37$ ) у 39 [17; 77] місяців і FOXP-3 у 21,62 % ( $n=8/37$ ) у 88 [52; 129] місяців) та «вікна можливостей» в процесі формування ХГ у дітей, що впливає на вибір тактики лікування та профілактики. FOXP-3 не мав значимого зв'язку із результатами жодного із традиційних методів.

Діти із клінічними проявами ХГ у 64,28 % мали підвищену проникність кишкового бар'єру, а 40,77 % ( $n=42$ ) та 45,09 % ( $n=46$ ), відповідно – позитивний результат водневого дихального тесту (ДТ) із глюкозою та аналізу копрофільтрату на наявність фекального кальпротектину (ФК).

Доведено, що дисфункція епітеліальних бар'єрів передуює поляризації Th2-опосередкованої відповіді та має тенденцію до кореляції між станом зовнішніх та внутрішніх оболонок ( $r=+0,169$ ;  $p>0,05$ ). Ранньою ознакою епігенетичної активації генів atopії є порушення проникності слизової оболонки кишечника (асоціація із STAT-6,  $\phi=0,079$ ;  $p<0,05$ ), а зниження рівня вологості шкіри є ранньою ознакою активації диференціювання Th2-лімфоцитів (асоціація із GATA-3  $\phi=0,098$ ;  $p<0,05$ ). Ознаки формування оральної толерантності (експресія FOXP-3) асоційовані із зникненням патологічної проникності слизової оболонки кишечника.

Отже, доведено, що переламним є рубіж, який відповідає віку дитини 12 місяців, коли процес експресії генів призводить до початку диференціювання клітин атопії, що виливається у клінічно значущі результати діагностики ХГ. Визначені особливості патогенезу стали підґрунтям для запропонованої схеми молекулярно-генетичних механізмів формування та єдиної практичної схеми підходів до діагностики терапевтичних цілей при ХГ у дітей.

На наступному етапі вивчено ефективність традиційної фармакотерапії ХГ у дітей, яка виявилася недостатньою, оскільки не призводила до повного відновлення функції шкірного бар'єру та залежала від наявності підтвердженої сенситизації ( $U=90,5$ ;  $p<0,05$  та  $U=105$ ;  $p<0,05$ , відповідно). Враховуючи виявлену раніше роль дисфункції шкірного та кишкового бар'єрів, було запропоновано схему оптимізованого лікування з орієнтацією на корекцію виділених етіо-патогенетичних етапів, ефективність якої була оцінена у основній групі дослідження (88 пацієнтів із симптомами ХГ).

Аналіз показав, що запропонована схема лікування забезпечувала кращі найближчі та віддалені результати лікування (зниження кількості рецидивів хвороби,  $U=1492,5$ ;  $p=0,001$  та тривалості персистенції шкірних симптомів,  $U=1516,5$ ;  $p=0,001$ ), особливо при маніфестації шкірних проявів ХГ у дітей першого року життя, і незалежно від клінічного варіанту, анамнестичних даних та профілю біомаркерів ( $p<0,05$ ).

Наукова новизна отриманих результатів. Вперше виявлено частоту харчової гіперчутливості у загальній популяції дітей шкільного віку (6-18 років) за даними анкетування, яка складає 40,55 % та перевищує частоту ХГ, яку оцінено за звертанням (28,1 %). Встановлено, що спадкова схильність до розвитку ХГ має значення у віці 6-7 років (ВШ 5,326 (95 % ДІ 1,823-15,035)).

Доповнено наукові дані про те, що використання стандартних методів алергологічного обстеження (прик-тест, визначення специфічних IgE (spIgE), ОПП) дозволяє підтвердити імунні механізми розвитку симптомів ХГ на шкірі у 37,64 % пацієнтів віком до 18 років. Доведено, що оральна

провокаційна проба дозволяє діагностувати імунну ХГ частіше, ніж шкірні та серологічні тести у дітей віком до 4 років та якщо дебют захворювання відбувся у віці до 12 місяців.

Доповнено наукові дані щодо діагностичної значимості категоріального підходу до інтерпретації та вперше оцінено статистичну міру узгодженості між результатами методів діагностики ХГ у дітей залежно від вікової групи та віку дебюту її симптомів. Доведено, що статистична міра вірогідності співпадіння результату прик-тесту та визначення sIgE у дітей із проявами ХГ на шкірі віком до 1 року ( $\kappa$  0,16 (95 % ДІ -0,10-0,42)) найнижча, а у дітей старше 1 року – середня ( $\kappa$  0,50 (95 % ДІ 0,40-0,59)) та дорівнює мірі узгодження між визначенням sIgE та ОПП ( $\kappa$  0,50 (95 % ДІ 0,47-0,53)), на підставі чого запропоновано доповнений та стратифікований діагностичний алгоритм для дітей залежно від віку та характеру клінічної симптоматики та виділені фенотипи ХГ, що дозволяє прогнозувати клінічний перебіг захворювання.

Вперше встановлено незначну роль мутацій 2282del4 та R501X гену FLG у формуванні та перебігу проявів ХГ у дітей та виявлено, що їх носійство – фактор ризику формування шкірних симптомів ХГ лише протягом першого місяця життя (ВШ 10,00 (95 % ДІ 1,12-89,26)). Розширено наукові дані про те, що у пацієнтів із генотипом SPINK5 GA (420Glu/Lys) у гетерозиготному стані (AG) частіше виявляються позитивні ОПП та більша виразність уражень шкіри.

Вперше виявлено, що, незалежно від наявності мутацій гену FLG та генотипу SPINK5, клінічної та анамнестичної динаміки симптомів ХГ, у більшості пацієнтів (64,28 %) виявляється підвищення проникності слизової оболонки кишечника для лактулози, що є ранньою ознакою епігенетичної активації генів Th2 (STAT-6); у 67,50 % дітей із ХГ виявлено низький рівень вологості у місці локалізації висипу, який асоційований із рівнем трансепідермальної втрати рідини (ТЕВР) на візуально здорових ділянках, що є ранньою ознакою диференціювання Th2-лімфоцитів (GATA-3).

Уточнено особливості стану елементів кишкового бар'єру та їх вікові відмінності у дітей з симптомами ХГ: 40,77 % – мали позитивні результати водневого дихального тесту і у 64,28 % виявлено кальпротектин у копрофільтраті. Вперше оцінено прогностичну значимість фекального кальпротектину при проведенні ОПП у дітей з ХГ.

Вперше патогенетично обґрунтовано і розроблено 4-етапний алгоритм діагностики ХГ з урахуванням ролі дисфункції епітеліальних вистілок та запропоновано «вікно можливостей» в процесі формування ХГ у дітей на підставі виявленої вікової зміни профілю факторів транскрипції атопії у системі JAK-STAT (STAT-6, GATA-3, FOXP-3), що впливає на вибір тактики лікування та профілактики.

Розширено наукові дані щодо впливу базової терапії шкірних симптомів ХГ у дітей із різними результатами стандартної алергодіагностики та оцінено її вплив на динаміку дисфункції шкірного бар'єру.

Вперше доведено що використання розробленого та запропонованого способу оптимізованої патогенетично-обґрунтованої терапії шкірного синдрому ХГ у дітей із застосуванням індиферентних зволожуючих кремів, препаратів, що містять пробіотичні протеолітичні штами *Bacillus*, топічних протимікробних засобів, сприяє корекції епідермальної та мукозальної дисфункції, створенню умов для формування оральної толерантності та зменшення тривалості і частоти загострень, незалежно від результатів стандартного алергологічного обстеження.

Практичне значення одержаних результатів. З метою підвищення ефективності диференційної діагностики, подальшого лікування та профілактики ХГ, запропоновано спосіб прогнозування динаміки шкірного синдрому ХГ у дітей на підставі даних анамнезу, віку клінічного дебюту, результатів стандартного алергологічного обстеження, проведення ОПП, який дозволяє стратифікувати хворих за фенотипом ХГ.

Аргументовано доцільність включення до обов'язкових методів дослідження у хворих із симптомами ХГ вимірювання вологості шкіри,

ступеня проникності кишечника для лактулози, дихального  $H_2$  тесту із глюкозою, визначення кальпротектину у копрофільтраті для своєчасного виявлення наявності дисфункції епітеліальних бар'єрів, обґрунтування тактики лікування та прогнозування перебігу хвороби. З метою визначення імунних механізмів розвитку шкірних симптомів ХГ та визначення персоналізованих підходів до організації дієти і потреби у формуванні оральної толерантності в подальшому у дітей віком до 4 років доцільним є проведення ОПП у разі наявності показань і відсутності протипоказань.

З метою підвищення ефективності діагностики ХГ на ранніх етапах через неспецифічність симптомів доповнено робочу класифікацію ХГ у дітей шляхом об'єднання клінічних фенотипів неімунного та імунного генезу її формування, які виділені на підставі поглибленого аналізу даних світової літератури та результатів власних досліджень.

Запропоновано і впроваджено в практику спосіб патогенетично обґрунтованого лікування шкірних проявів ХГ у дітей на підставі розроблених нових підходів до дієтотерапії, використання зволожуючих кремів, препаратів пробіотичних протеолітичних штамів *Bacillus* і топічних протимікробних засобів, що має доведену терапевтичну ефективність.

Ключові слова: харчова гіперчутливість, епідермальна та мукозальна дисфункція, лікування, профілактика.

## ANNOTATION

*Pakholchuk O.P.* Differential approach to the diagnostics, treatment and prophylaxis of the food hypersensitivity in children. – Qualifying scientific work on the rights of manuscripts.

Dissertation for obtaining the scientific degree of the doctor of medical sciences on the specialty 14.01.10 "Pediatrics". – Zaporizhzhya State Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Zaporizhzhia 2019.



Zaporizhzhya State Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Zaporizhzhia 2018.

The dissertation is devoted to the improvement of diagnostics, treatment and prevention of food hypersensitivity (FH) in children on the basis of development and scientific substantiation of the program of differentiated diagnosis, by studying risk factors, pathogenetic mechanisms, features of the clinical course of the disease.

424 patients aged 1 month – 18 years (age – 26,28 [12,00, 54,25] months) were examined, as well as 217 practically healthy children (6-18 years old).

The first stage of the work involved the study of clinical and laboratory characteristics of FH in children. It was found that use of standard methods of allergic examination (prick-test, determination of specific IgE (spIgE), oral challenge test (OCT)) can confirm immune mechanisms of development of symptoms of FH in 37,64 % of patients, while their informativeness differs depending on the child's age, the debut of symptoms. The ratio of the chances of a positive result of traditional methods of allergic examination of children with different peculiarities of the course of FH was analyzed.

It was proved that the statistical measure of the agreement between the result of the blind test and the definition of spIgE is the lowest in children under the age of 1 ( $\kappa$  0,16 (95 % CI -0,1-0,42)) and in children over the age of 1 is the average ( $\kappa$  0,5 (95 % CI 0,4-0,59)) and is equal to the degree of agreement between the definition of spIgE and OCT ( $\kappa$  0,5 (95 % CI 0,47-0,53)).

The clinical and phenotypic features of manifestations of FH on the skin in children have been analyzed, a generalized, reddish, small-parotid rash similar to the bark, and papular-nodular rash have been isolated, which are added to the proposed supplemental classification of FH manifestations in children.

In order to determine the epigenetic factors for the development of FH symptoms in children, the features of the anamnesis were analyzed separately, the results of which compared with the data of the 217 questionnaire concerning healthy children, schoolchildren 6-17 years old. It has been determined that the

presence of family allergy in children in primary school age significantly increases the probability of appearance of symptoms of FH by 5,3 times (OR 5,326 (95 % CI 1,823-15,035);  $p < 0,05$ ), whereas for older children there is no inheritance value. It was found that the studied factors of epigenetic influence had no effect on the chances of occurrence of symptoms of FH ( $p > 0,05$ ). In children who were actively selected and had anamnesis and / or manifestations of FH on the skin, the examination revealed a dry skin (humidity  $< 35$  %) 1,5 times more often, which led to further study of its functional status.

Genetic analysis allowed to reveal the insignificant role of inherited factors. It has been proved that genetically determined predisposition to the appearance of skin manifestations of allergy – the mutations of 2282del4 and R501X of the filaggrin gene (FLG) in a heterozygous state was detected only in 9,34 % of patients. Mutation of the FLG gene was risk factor for the development of FH symptoms during the first month of life (OR 10 (95 % CI 1,120-89,262)). Patients with the SPINK5 AG genotype were more likely to have elevated total IgE levels, positive OCT, and greater severity of symptoms.

It has been shown that patients with clinical manifestations of CFC on the skin in 67,50 % have dysfunction of the skin barrier, regardless of the presence of the mutation of the FLG gene and the genotype SPINK5, IL-4 and TLR-2 levels, the duration of the persistence of symptoms of FH, and the age of their debut ( $p > 0,05$ ). Transesepidermal water loss (TEWL) in rupture localities correlated with skin condition in visually impaired locations ( $r = +0,73$ ;  $p < 0,05$ ).

It was found that the levels of the main proinflammatory cytokines (IL-2 was 9,9 [6,7; 16] pg / ml, IL-4 – 4,1 [1,6; 18] pg / ml and TLR-2 – 0,154 [ 0,098; 0,19]) ng / ml did not depend on causative product, living conditions. Children with the highest levels of IL-2 and IL-4 had the lowest levels of TLR-2. The greater the age of manifestation of symptoms and the duration of the disease, the greater the levels of pro-inflammatory IL-2 and less TLR-2.

The presence of stage changes in levels of transcription factors with the age of the child (STAT-6 at 94,59 % ( $n = 35/37$ ) in 24 [13; 36] months, GATA-3 in

54,05 % (n=20/37) in 39 [17; 77] months and FOXP-3 at 21,62 % (n=8/37) in 88 [52; 129] months) and the "window of opportunities" in the process of forming FH in children, affecting the choice of tactics treatment and prevention. FOXP-3 did not have a meaningful relationship with the results of any of the traditional methods.

Children with clinical manifestations of FH at 64,28 % had increased peritoneal intestinal barrier and 40,77 % (n=42) and 45,09 % (n=46), respectively, a positive result of the hydrogen breath test (BT) from glucose and the analysis of coprofiltrate for the presence of fecal calprotectin (FC).

It was proved that dysfunction of epithelial barriers precedes polarization of the Th2-mediated immune response and tends to correlate between the state of external and internal mucosa membranes ( $r=+0,169$ ;  $p>0,05$ ). An early sign of epigenetic activation of atopy genes was violation of the intestinal mucosal permeability (association with STAT-6,  $\varphi=0,079$ ;  $p<0,05$ ), and decrease of skin moisture levels was an early sign of activation of differentiation of T2-lymphocytes (association with GATA-3  $\varphi=0,098$ ;  $p<0,05$ ). Signs of the formation of oral tolerance (expression of FOXP-3) were associated with the disappearance of pathological permeability of the intestinal mucosa.

Children with clinical manifestations of FH at 64,28 % had increased peritoneal intestinal barrier and 40,77 % (n=42) and 45,09 % (n=46), respectively, a positive result of the hydrogen breath test (BT) from glucose and the analysis of coprofiltrate for the presence of fecal calprotectin (FC).

It was proved that dysfunction of epithelial barriers precedes the polarization of the Th2-mediated response and tends to correlate between the state of external and internal membranes ( $r=+0,169$ ;  $p>0,05$ ). An early sign of epigenetic activation of atopy genes was a violation of the intestinal mucosal permeability (association with STAT-6,  $\varphi=0,079$ ;  $p<0,05$ ), and a decrease in skin moisture levels was early sign of activation of differentiation of Th2-lymphocytes (association with GATA-3  $\varphi=0,098$ ;  $p<0,05$ ). Signs of the formation of oral tolerance (expression of FOXP-3)

were associated with the disappearance of pathological permeability of the intestinal mucosa.

Thus, it has been proven that the borderline is a milestone that corresponds to a child's age of 12 months, when the process of gene expression leads to the beginning of the differentiation of atopy cells, which results in clinically significant results of the diagnosis of FH. The identified peculiarities of pathogenesis have become the basis for the proposed scheme of molecular genetic mechanisms of formation and a unified practical scheme of approaches to the diagnosis of therapeutic goals for FH in children.

At the next stage, the effectiveness of the traditional FH pharmacotherapy in children was investigated, which was revealed as inadequate, as it did not lead to complete restoration of the function of the skin barrier and depended on the presence of confirmed sensitization ( $U=90,5$ ;  $p < 0,05$  and  $U=105$ ;  $p < 0,05$ , respectively). Taking into account the previously identified role of dysfunction of the skin and intestinal barriers, an optimized treatment regimen with a focus on correction of isolated etiological pathogenetic stages was proposed, the effectiveness of which was evaluated in the main group of the study (88 patients with symptoms of CG).

The analysis showed that the proposed regimen provided the best immediate and long-term results of treatment (frequency of exacerbations,  $U=1492,5$ ;  $p=0,001$  and duration of persistence of skin symptoms,  $U=1516,5$ ;  $p=0,001$ ), especially in children of the first year of life, and regardless of clinical variant, anamnestic data and profile of biomarkers ( $p < 0,05$ ).

Scientific novelty of the obtained results. The frequency of self-reported food hypersensitivity in the population of school-age children (6-18 years old) was detected according to the questionnaire, is 40.55% and exceeds the rate of FH, which was verified by doctor (28.1%). It has been established that the hereditary predisposition to the development of FH has a significance at the age of 6-7 years (OR 5,326 (95% CI 1,823-15,035)).

Scientific data was added by that the use of standard methods of allergic examination (prick test, determination of specific IgE (spIgE), OCT) can confirm immune mechanisms of development of symptoms of FH on the skin in 37.64% of patients under the age of 18 years. It has been shown that oral challenge test (OCT) allows to diagnose immune FH more often than skin and serological tests in children under the age of 4 years and if the debut of the disease occurred before the age of 12 months.

Scientific data on the diagnostic significance of the categorical approach to interpretation was supplemented and the statistical measure of consistency between the results of the methods of diagnosis of FH in children, depending on the age group and the age of the debut of its symptoms, was assessed by the first time. It was proved that the statistical measure of the probability of coincidence of the result of the prick test and the determination of spIgE in children with manifestations of FH on the skin under the age of 1 year ( $\kappa$  0.16 (95% CI -0.1-0.42)) was the lowest, and in children older than 1 year it was average ( $\kappa$  0.5 (95% CI 0.4-0.59)) and was equal to the degree of agreement between the definition of spIgE and OCT ( $\kappa$  0.5 (95% CI 0.47-0.53)); basing on these data it was proposed diagnostic algorithm for FH in children, depending on the age and nature of clinical symptoms and identified phenotypes of FH, which allowed to predict the clinical course.

For the first time, the role of FLG gene mutations in the formation and progression of HG symptoms in children was found to be insignificant, and it was found that their carrier is a risk factor for the development of skin symptoms of FH only during the first month of life (OR 10.00 (95% CI 1,120-89,262)). Scientific data has been extended to show that patients with the genotype SPINK5 in a heterozygous state (AG) are more likely to have positive OCT and greater severity of skin lesions.

For the first time, it has been found that increased intestinal mucosal permeability for lactulose, which is found in most patients with symptoms of FHG (64.28%), is an early sign of epigenetic activation of Th2 (STAT-6) genes, and a

low level of humidity at the site of localized rash that manifests itself in 67.5% of children with HG associated with the level of transepidermal water loss (TEWL) in visually healthy areas, a decrease in moisture which is an early indication of the activation of Th2-lymphocyte differentiation (GATA-3), regardless of the presence of mutations in the FLG gene and the SPINK5 genotype, clinically and anamnestic dynamics of the symptoms of FH.

The features of the state of elements of the intestinal barrier and their age differences in children with symptoms of FH were determined, 40.77% of which had positive results of the hydrogen breath test and 64.28% had positive calprotectin test in coprofiltrate. For the first time, the prognostic significance of fecal calprotectin in the management of OCT in children with FH was evaluated.

For the first time, a 4-stage algorithm for diagnosing FH with consideration of the role of dysfunction of epithelial insets was pathogenetically substantiated and developed, and a "window of possibilities" was proposed in the process of HG formation in children based on the age-related changes in the profile of transcription factors of atopy in the system JAK-STAT (STAT-6, GATA-3, FOXP-3), which influences the choice of treatment and prevention tactics.

Scientific data on the influence of the basic therapy of skin FH symptoms in children with different results of standard tests for allergy diagnostics were extended and its influence on the dynamics of dysfunction of the skin barrier was estimated.

It has been proved for the first time that the use of the developed and proposed method of optimized pathogenetically-based therapy of FH in children with the new approaches to the use of indifferent moisturizing creams, drugs containing probiotic proteolytic strains of Bacillus, topical antimicrobial agents, promotes correction of epidermal and mucosal dysfunction, creating conditions for the formation of oral tolerance and reducing the duration and frequency of exacerbations, regardless of the results of the standard tests.

The practical value of the results obtained. In order to increase the effectiveness of differential diagnosis, further treatment and prevention of FH, a

method is proposed for predicting the dynamics of FH syndrome in children based on anamnesis data, age of clinical debut, results of allergic examination, oral challenge test, which allows stratification of patients by phenotypes.

Need of the inclusion of the compulsory methods of studying of patients with FH (measuring of the skin moisture, intestinal permeability for lactulose, breath test with glucose) was proved for timely detection of epithelial barrier dysfunction and justification of treatment tactics and forecasting of the course of illness. In order to identify the immune mechanisms of FH and to determine the personified approaches to the organization of the diet and the need for oral tolerance induction in children under 4 years of age, it is expedient to conduct an OCT in the presence of indications and absence of contraindications.

In order to improve the effectiveness of diagnosis of FH in the early stages due to the nonspecific symptoms, the working classification of FH in children has been supplemented.

The method of pathogenetically grounded treatment of skin manifestations of FH in children is proposed and implemented in practice, based on the developed new approaches to diet therapy, the use of moisturizers, probiotic proteolytic strains of *Bacillus* and topical antimicrobial agents with proven therapeutic efficacy.

Key words: food hypersensitivity, epidermal barrier and mucosal barrier dysfunction, treatment, prophylaxis.

**Список публікацій здобувача:**

**Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:**

1. Пахольчук О.П. Оцінка ролі дисфункції мукозального бар'єру у формуванні харчової гіперчутливості у дітей. *Астма та алергія*. 2018. №1. С. 1-5.

2. Пахольчук О.П. Оцінка патогенетично обґрунтованого лікування шкірних проявів харчової гіперчутливості в дітей. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2018. №1 (57). С. 66-72.

3. Пахольчук О.П. Значимість віку дебюту та особливостей клінічних проявів для диференційної діагностики симптомів харчової гіперчутливості на шкірі у дітей. *Вісник проблем біології та медицини*. 2018. Вип. 1. Том 1 (142). С. 148-152.

4. Пахольчук О.П. Короткострокові результати фармакотерапії в дітей із симптомами харчової гіперчутливості на шкірі. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2018. № 3 (59). С. 73-78.

5. Пахольчук О.П. Поширеність та кореляційно-статистичні взаємозв'язки дисфункції кишкового бар'єру у дітей із симптомами харчової гіперчутливості на шкірі. *ScienceRise: Medical Science*. 2018. №5 (25). С. 36-39.

6. Pakholchuk O.P. Transepidermal water lost as the earliest independent marker of the epidermal barrier dysfunction in children with food hypersensitivity. *Clinical and Experimental Medical Sciences*. 2018 Vol. 6 (1), P. 25 – 32.

7. Pakholchuk O.P. Features of the Pattern Recognition Receptor TLR-2 Expression and Cytokines IL-2, IL-4 Profile in Children with Food Hypersensitivity. *Biological Markers and Guided Therapy*. 2018. Vol. 5 (1). P. 9 – 16.

8. Пахольчук О.П. Результати популяційного дослідження поширеності та факторів ризику розвитку харчової непереносимості у дітей шкільного віку. *Запорозж. мед. журн. : науч.-практ. журн.* 2015. № 2 (89). С. 74-77.

9. Пахольчук О.П. Обґрунтування оптимальної схеми застосування емолієнта для лікуванні шкірних проявів алергії в дітей. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2015. № 2. С. 90-94.

10. Pakholchuk O.P. Impact of the genetically predisposed skin barrier function abnormalities on the onset and course of food allergy in children. *Здоровье ребенка*. 2015. №2 (61). С. 19-22.

11. Пахольчук О.П. Особливості верифікації клінічних шкірних проявів харчової алергії у дітей. *Вісник проблем біології і медицини*. 2015. Вип. 2. Т.3 (120). С. 212-215.



12. Пахольчук О.П. Порівняльний аналіз результатів водневого дихального тесту у дітей з харчовою алергією та ротавірусною інфекцією. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. 2015. 1 (15). С. 66-71.
13. Pakholchuk O.P. Features of the SPINK5 gene polymorphism associations with food allergy onset and course in children. *Запорозж. мед. журн.* 2015. № 4. С. 76-78.
14. Пахольчук О.П. Способы коррекции врожденного иммунитета у детей с кожными проявлениями пищевой аллергии. *Journal of theoretical and clinical medicine*. 2014. №3, Том 1. С.142-144.
15. Пахольчук О.П., Недельська С.М. Проспективне дослідження значимості маркерів дисфункції мукозального бар'єру для оцінки ефективності нової стратегії лікування харчової гіперчутливості у дітей. *Здоров'я ребенка*. 2018. №2. Т.13. С. 33-37. (Здобувачем проведено відбір та клінічне спостереження в динаміці, призначено лікування, літературний пошук, статистична обробка та статистична обробка даних, підготовлено статтю до друку).
16. Недельська С.М., Пахольчук О.П. Узгодженість між стандартними методами діагностики харчової гіперчутливості у дітей різного віку. *Астма та алергія*. 2018. №2. С. 7-11. (Здобувачем проведено літературний пошук, огляд хворих, призначені діагностика та лікування хворим, проведено клінічне спостереження, статистична обробка та аналіз даних, підготовлено статтю до друку).
17. Пахольчук О.П., Недельська С.М. Біомаркер запалення слизової оболонки при симптомах харчової гіперчутливості на шкірі у дітей. *Астма та алергія*. 2018. Том 13. №4. С. 48-52. (Здобувачем проведено огляд хворих, діагностика та лікування, клінічне спостереження, літературний пошук, статистична обробка та аналіз даних, підготовлено статтю до друку).
18. Пахольчук О.П., Недельська С.М. Вікові особливості IgE-залежної гіперчутливості до харчових продуктів у дітей різного віку, підтвердженої

методом прик та патч-тестування. *Здоровье ребенка*. 2017. №7 (12). С. 9-13. (Здобувачем проведено огляд хворих, призначений план діагностики та лікування з подальшим клінічним спостереженням, проведено літературний пошук, статистична обробка та аналіз даних, підготовлено статтю до друку).

19. Пахольчук О.П., Недельська С.М. Порівняльна характеристика методів діагностики гіперчутливості до харчових продуктів у дітей. *Астма та алергія*. 2017. №2. С. 23-29. (Здобувачем проведено клінічне та лабораторне дослідження, літературний пошук, статистична обробка та аналіз даних, підготовлено статтю до друку).

20. Pakholchuk O.P. Nedelska S.N. Fecal calprotectin for prediction of the oral challenge test response in children with food hypersensitivity skin symptoms. *Biological Markers and Guided Therapy*. 2016. Vol. 3 (1). P. 1-8. (Здобувачем проведено огляд хворих, призначений план діагностики та лікування з подальшим клінічним спостереженням, проведено літературний пошук, статистична обробка та аналіз даних, підготовлено статтю до друку).

21. Nyankovsky S., Nyankovska O., Dobryansky D., Shadrin O., Klimenko V., Iatsula M., Nedelska S., Ashcheulov O., Haiduchyk H., Paholchuk O. Clinical effectiveness of amino acid formula in infants with severe atopic dermatitis and cow's-milk protein allergy. *Pediatrica polska*. 2016. №91. P. 521 – 527. (Здобувачем проведено відбір частини пацієнтів, призначене лікування, проведено клінічне спостереження, підготовлено первинну документацію та базу даних, проведено збір та проміжний аналіз даних).

22. Недельська С.М., Пахольчук О.П., Бессікало Т.Г. Місце харчової сенситизації в структурі гіперчутливості у дітей Запоріжжя. *Запоріж. мед. журн.* 2011. Т.13. №2. С. 103-104. (Здобувачем проведено обстеження хворих, літературний пошук, статистична обробка та аналіз даних, підготовлено статтю до друку).

**Опубліковані праці апробаційного характеру:**

23. Пахольчук О.П. Вікові особливості діагностики харчової гіперчутливості у дітей. *Клініч. імунологія. Алергологія. Інфектологія*. 2018, спеціальний випуск, Матеріали науково-практичної конференції алергологів Слобожанщини «Актуальні питання виявлення і лікування алергічних захворювань» (12 квітня 2018р.). Харків, 2018. С.54.

24. Pakholchuk O.P. Diagnostic approaches to the differentiating food allergies from food intolerances. *Clinical and Translational Allergy*. 2017. Vol. 7 (Suppl 1). P. PP010.

25. Pakholchuk O. Barrier's deficiency impact in food allergy course in children. *Clinical and Translational Allergy*. 2015. Vol. 5 (Suppl 1). P. O17.

26. Пахольчук О.П. Умовля формироваия и факторы риска развития пищевой непереносимости у детей г. Запорожья. *Збірка тез: матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Сучасні аспекти медицини і фармації – 2015»* (14-15 травня 2015р.). Запоріжжя, 2015. С. 102.

27. Pakholchuk O.P. Efficacy of an emolient frequent use for skin eczematous rash in children with food hypersensitivity. *Abstract book "Allergy diagnosis in and beyond the skin"* (25-28 Jul 2013). Erlangen, 2013. P. na.

28. Пахольчук О.П. Місце вродженого імунітету у формуванні шкірних проявів алергії. *Клініч. імунологія. Алергологія. Інфектологія*. 2013. №5. С. 32-33.

29. Пахольчук О.П. Роль епігенетичної дисрегуляції у епідемії алергічних захворювань. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2012 (9), додаток 2 тези доповідей 72-ї Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених та студентів «Медицина та фармація 21-го століття – крок у майбутнє» (19-20 квітня 2012р.). Запоріжжя, 2012. С.130.

30. Пахольчук О.П. Спосіб оцінки клінічної значимості виявленої реакції гіперчутливості до харчових алергенів у дітей. *Актуал. питання фармац. та*

*мед. науки та практики : науково-практичний журнал*. 2011. Вип. 24, № 2 (Додаток). С. 87.

31. Nedelska S.N., Pakholchuk O. P. An 8-month old with erythema nodosum – clinical case report. *Патологія*. 2015. №2. С. 114-116. (Здобувачем проведено огляд хворих, призначений план діагностики та лікування, клінічне спостереження, проведено літературний пошук, обробка та аналіз даних, підготовлено статтю до друку).

32. Недельская С.Н., Пахольчук О.П., Бессикало Т.Г., Вакула Д.А. Роль синдрома избыточного бактериального роста тонкой кишки в развитии аллергической патологии у детей. *Актуальні проблеми сучасної медицини: вісник Української медичної стоматологічної академії*. 2015. Т.15. Вип. 1 (49). С. 232-236. (Здобувачем проведено огляд хворих, призначений план діагностики та лікування, проведено літературний пошук, обробка та аналіз даних, підготовлено статтю до друку).

33. Pakholchuk O., Nedelska S. Validation of food hypersensitivity phenotypes using longitudinal observation and atopic sensitization data in the first 6 years of life. *Clinical and Translational Allergy*. 2017. №7 (Suppl 1). P. PP011. (Здобувачем проведено огляд хворих, призначений план діагностики та лікування з подальшим клінічним спостереженням, проведено літературний пошук, статистична обробка та аналіз даних, підготовлено тези до друку).

34. Пахольчук О.П., Вакула Д.А. Сравнительный анализ результатов водородного дыхательного теста у детей пищевой аллергией и ротавирусной инфекцией. Сборник тезисов докладов 69-й научно-практической конференции студентов и молодых ученых с международным участием. Минск, 2015. С. 647. (Здобувачем проведено огляд хворих, проведено дослідження, літературний пошук, статистична обробка та аналіз даних, підготовлено тези до друку).

35. Пахольчук О.П., Вакула Д.О. Особливості місцевого імунітету у дітей з харчовою алергією. Тези доповідей 83-ої науково-практичної конференції студентів та молодих вчених із міжнародною участю «Інновації

в медицині» (27-28 березня 2014). Запоріжжя, 2014. С. 132. *(Здобувачем проведено огляд хворих, проведено дослідження, літературний пошук, статистична обробка та аналіз даних, підготовлено тези до друку).*

**Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:**

36. Пахольчук О.П. Клінічні особливості харчової алергії у дітей на тлі синдрому надмірного бактеріального росту тонкої кишки. *Совр. педиатрія*. 2015. №5. С. 107-110.

37. Пахольчук О.П. К вопросу о роли генетически модифицированных продуктов в развитии пищевой аллергии у детей. *Астма та алергія*. 2014. №2. С. 22-25.

38. Недельська С.М., Пахольчук О.П. Проект сучасної класифікації клінічних проявів харчової гіперчутливості у дітей. *Здоровье ребенка*. 2016. №6 (74). С. 103-107. *(Здобувачем проведено аналіз літератури, клінічне спостереження, аналіз даних, підготовлено статтю до друку).*

39. Недельская С. Н., Пахольчук О.П. Трудности и ошибки, или насколько правомочен диагноз "пищевая аллергия". *Запорож. мед. журн*. 2014. №1. С. 104-106. *(Здобувачем проведено клінічні спостереження за пацієнтами, аналіз літератури, аналіз власних даних та проведено порівняння, підготовлено статтю до друку).*

40. Няньковський С.Л., Шадрін О.Г., Клименко В.А., Добрянський Д.О., Яцула М.С., Івахненко О.С., Недельська С.М., Кобець Т.В., Ащеулов О.М., Пахольчук О.П., Гостіщева Г.А., Гайдучик О.В. Результати багатоцентрового проспективного дослідження ефективності амінокислотної суміші у дітей грудного віку з тяжким атопічним дерматитом та алергією до білків коров'ячого молока. *Здоровье ребенка*. 2014. №4. С. 43-50. *(Здобувачем проведено огляд частини пацієнтів за розподіленим розділом дослідження, призначений план діагностики та лікування, клінічне спостереження, створено базу даних та проведено їх статистичну обробку та аналіз).*

41. Недельська С.М., Пахольчук О.П., Бессікало Т.Г., Шевченко О.О., Кізілова І.А. Алергія на морепродукти: їсти чи не їсти. *Алергія у дитини*. 2013. №13-14.- С. 37. (Здобувачем проведено проведено літературний пошук, підготовлено статтю до друку).

42. Недельська С.М., Пахольчук О.П., Бессікало Т.Г. Щодо епігенетичних механізмів формування харчової алергії у дітей. *Перинатология и педиатрия : науч.-практ. журн.* 2012. №4. С. 112-113. (Здобувачем проведено аналіз літератури, підготовлено статтю до друку).

43. Недельська С.М., Пахольчук О.П., Бессікало Т.Г. Раціональне харчування в профілактиці та лікуванні алергії на їжу у дітей. *Совр. педиатрия: науч.-практ. педиатрич. журн.* 2012. №6. С. 113-114. (Здобувачем проведено аналіз даних літератури, підготовлено статтю до друку).

44. Недельська С.М., Пахольчук О.П., Бессікало Т.Г. Обґрунтування програми профілактики харчової алергії у дітей. *Астма та алергія*. 2011. №4. С. 58-60. (Здобувачем проведено аналіз літератури, аналіз даних, підготовлено статтю до друку).

45. Пат. 83625 Україна, МПК (2013.01) А 61К 31/57, А 61К 31/58, А 61Р 5/44, А 61Р 17/00. Спосіб лікування атопічного дерматиту у дітей / Недельська С.М., Пахольчук О.П., Бессікало Т.Г. № и 2013 01591; заявл. 11.02.2013; опубл. 25.09.2013, бюл.№18. (Здобувачем проведено патентно-інформаційний пошук, оформлено документацію, заявку).

## ЗМІСТ

Перелік умовних скорочень	26
Вступ	28
Розділ 1 Сучасні дані про етіопатогенетичні механізми розвитку, діагностику, лікування та профілактику харчової гіперчутливості у дітей (огляд літератури)	40
1.1 Сучасні уявлення про поняття «харчова алергія», «харчова гіперчутливість», її класифікацію	41
1.2 Сучасні дані про фактори ризику розвитку харчової гіперчутливості	46
1.3 Сучасні уявлення про етіологію харчової гіперчутливості у дітей	50
1.4 Сучасні дані про патогенез харчової гіперчутливості у дітей	55
1.5 Роль кишкового бар'єру та його проникності у розвитку та перебігу харчової гіперчутливості у дітей	61
1.6 Роль шкірного бар'єру у розвитку та перебігу харчової гіперчутливості у дітей	71
1.7 Сучасні дані про стратегії діагностики та лікування харчової гіперчутливості у дітей	75
1.8 Оральна толерантність та її місце у перебігу харчової гіперчутливості	81
Розділ 2 Матеріали та методи досліджень	87
2.1 Клінічна характеристика обстежених хворих	87
2.2 Методи дослідження	97
2.3 Методи статистичної обробки результатів дослідження	112
Розділ 3 Особливості клінічного перебігу симптомів харчової гіперчутливості на шкірі у дітей	114

Розділ 4 Етіопатогенетичні механізми формування харчової гіперчутливості у дітей	138
4.1 Катамнестичний пошук етіопатогенетичних факторів розвитку харчової гіперчутливості у дітей в загальній популяції	138
4.2 Вивчення ролі генетичних мутацій в формуванні та перебігу харчової гіперчутливості у дітей.	144
Розділ 5 Особливості стану вродженого та адаптивного імунітету у дітей із харчовою гіперчутливістю	151
5.1 Стан вродженого імунітету у дітей із харчовою гіперчутливістю	151
5.2 Особливості показників адаптивної імунної системи у дітей із харчовою гіперчутливістю	173
Розділ 6 Оцінка ефективності патогенетично обґрунтованих підходів до лікування та профілактики проявів харчової гіперчутливості на шкірі у дітей	181
6.1 Оцінка ефективності традиційної фармакотерапії симптомів харчової гіперчутливості на шкірі	181
6.2 Обґрунтування алерген-неспецифічного лікування харчової гіперчутливості у дітей	186
6.3 Оцінка ефективності патогенетично обґрунтованого алерген-неспецифічного лікування харчової гіперчутливості у дітей	188
Розділ 7 Аналіз та узагальнення результатів дослідження	204
Висновки	265
Практичні рекомендації	268
Список використаних джерел	270
Додаток А Список публікацій за темою дисертації	309
Додаток Б Апробація результатів дисертації	317
Додаток В Акти впровадження за результатами дисертації, копії	320



патенту України на корисну модель та галузевого нововведення в  
систему охорони здоров'я

Додаток Г Анкета

346

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

АД	- атопічний дерматит
АЗ	- алергічне захворювання
АСІТ	- алергенспецифічна імунотерапія
ВШ	- відношення шансів
ДК	- дендритна клітина
ДНК	- дезоксирибонуклеїнова кислота
ДТ	- дихальний тест
МКХ	- міжнародна класифікація хвороб
Н <sup>2</sup>	- водень
ОІТ	- оральна імунотерапія
ОПІ	- оральна провокаційна проба
ОТ	- оральна толерантність
ПСІКІПІ	- подвійна сліпа плацебо-контрольована провокаційна проба
САВ	- специфічна алерговакцинація
СНБР	- синдром надмірного бактеріального росту в тонкій кишці
ТЕВР	- трансепідермальна втрата рідини
ТТГ	- тканинова трансглютаміназа
ФК	- фекальний кальпротектин
ХА	- харчова алергія
ХГ	- харчова гіперчутливість
ХН	- харчова непереносимість
ШКТ	- шлунково-кишковий тракт
95 % ДІ	- 95 % довірчий інтервал
Вс	- В-лімфоцит
ССД	- перехресно реагуючі вуглеводні детермінанти (Cross-reactive Carbohydrate Determinants)
СД	- кластери диференціювання лімфоцитів

FcεR1	- рецептор IgE
FLG	- філаггрин
FOXP-3	- транскрипційний фактор Т-регуляторних лімфоцитів
GALT	- gut-асоційована лімфойдна тканина
GATA-3	- транскрипційний фактор диференціації Th2
IFN-γ	- інтерферон γ
Ig	- імуноглобулін
IgE	- імуноглобулін класу E
IL	- інтерлейкін
JAK	- сигнальна система
NK	- натуральний кілер
OR	- відношення шансів (odds ratio)
PAR2	- рецептор активований серіновою протеазою (protease-activated receptor-2)
spIgE	- специфічний імуноглобулін класу E
SP	- серінова протеаза
STAT-6	- транскрипційний фактор Th2
T-bet	- транскрипційний фактор Th1
TGF-β	- трансформуючий фактор росту β
Th	- Т-лімфоцит хелпер
TJ	- білкові щільні зв'язки між ендотеліоцитами (tight junction)
TLR	- Toll-like рецептор
Treg	- Т-лімфоцит регуляторний
TSLP	- стромальний тимічний лімфопоетин

## ВСТУП

### Обґрунтування вибору теми дослідження

Останніми роками спостерігається різке збільшення частоти харчової гіперчутливості (ХГ) серед дітей до 10 % та до 2 % у дорослих, особливо це помітно у розвинутих країнах, у сім'ях із високим соціально-економічним становищем [256, 287, 327]. Постійне зростання кількості пацієнтів, які страждають на ХГ, багато в чому пояснюється зміною характеру харчування, появою і розвитком нових технологій переробки їжі, а також широким використанням харчових добавок, барвників, консервантів, ароматизаторів, які можуть бути причиною розвитку алергічних станів. Оскільки на сьогодні дані щодо превалентності цієї патології складаються лише з інформації за зверненням до лікаря, істинна кількість реакцій на їжу залишається невизначеною.

За даними вітчизняних дослідників, неімунна ХГ трапляється навіть частіше (у 50 % дітей), ніж істинна ХГ, але справжню поширеність ХГ визначити складно у зв'язку з великою кількістю можливих харчових алергенів, наявністю прихованої або перехресної алергії, різноманітністю клінічних проявів, схожістю симптомів із неімунною ХГ, невирішеними проблемами діагностики, складністю патогенезу [7, 17, 64, 327]. На сьогодні, співвідношення імунних та неімунних реакцій на їжу лишається невідомим [64]. Велику амплітуду превалентності ХГ пояснюють невирішеними проблемами діагностики, складністю патогенезу [116, 327]. Відсутність чітких критеріїв оцінки поширеності, єдиної дефініції ХГ, використання різних методик епідеміологічних досліджень призвели до дискутабельної валідності досліджень у різних регіонах.

Збільшення проявів алергії викликане не тільки спадковістю, а й епігенетичними впливами зовнішнього середовища, що призводить до змін адаптації, навіть у дітей, які не мають генів атопії [8, 14, 58, 99]. Основні досягнення експериментальної і клінічної імунології останніх десятиліть

пов'язані з дослідженням генетичних механізмів, що полягають в основі регуляції імунних реакцій [11, 12]. Доведено також і те, що фактори середовища можуть також діяти на генетичну експресію, індукуючи епігенетичні зміни [11, 139, 141, 188, 217]. Не менш важливою є роль дефекту бар'єрної функції шкіри та кишківника, експресії рецепторів та сигнальних шляхів системи JAK-STAT (Janus kinases – JAK, signal transducer and activator of transcription proteins – STAT) в прогресуванні алергічних захворювань [2, 52, 64, 173, 216, 234]. До важливих чинників формування сенсibiliзації до харчових алергенів належать порушення проникності бар'єру кишківника та імунної толерантності до харчових антигенів, порушення у роботі гепатобіліарної системи [3, 31, 100]. Встановлено, що характер харчування, склад мікробіоти, стан здоров'я та екологія навколишнього середовища корелюють між собою, а попередження сенситизації обумовлене своєчасним включенням процесів адаптації [96, 99, 211]. Дослідження змін у системі регуляції імунної відповіді, присутність біологічних маркерів запалення на слизовій шлунково-кишкового тракту та у шкірі можуть бути використані для оптимізації і контролю терапії [1, 159].

Термін ХГ є збірним, оскільки за ним стоїть спектр різної патології: імунна, неімунна ХГ, харчова непереносимість, токсичні та фармакологічні реакції на їжу. Така кількість різних патофізіологічних процесів створює проблеми при визначенні тактики ведення хворих [41, 64, 105, 165]. ХГ виникає переважно у перші роки життя дитини, коли розвиток реакцій гіперчутливості опосередкований не тільки через специфічні IgE, а проведення шкірних та провокаційних проб обмежено [33б 171]. Тому існує необхідність розробки та впровадження діагностичних алгоритмів ХГ у дошкільному віці. Подальше розкриття механізмів формування алергії надасть можливість науково обґрунтувати стандарти діагностики, лікування і профілактики ХГ.

Принципами лікування ХГ є комплексність і етапність вживання різних заходів, спрямованих на усунення клінічних симптомів, профілактику

загострень, корекцію порушень функції шлунково-кишкового тракту, гепатобіліарної системи та інше [17, 64]. До теперішнього часу базисним у терапії ХГ вважається призначення елімінаційної дієти, антигістамінних, сорбентів та протизапальних препаратів. Проте накопичено достатньо даних, які свідчать про її невисоку ефективність у частини пацієнтів, що потребує окремого аналізу. До специфічної пероральної алерговакцинації при ХГ у дітей ставлення неоднозначне [171, 236, 320]. Залишаються недостатньо вирішеними питання диференційної діагностики імунної та неімунної харчової гіперчутливості у дітей, прогнозування перебігу хвороби, об'єктивної оцінки необхідності елімінаційних заходів та специфічної імунотерапії, особливо в ранньому віці.

Таким чином, узагальнення наведених даних свідчить про актуальність вивчення факторів ризику, патогенетичних механізмів та особливостей клінічного перебігу харчової гіперчутливості з метою наукового обґрунтування і розробки програм диференційованих підходів до ведення дітей із симптомами ХГ на шкірі, що обумовлює доцільність проведення даного наукового дослідження.

#### **Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами**

Робота виконана на кафедрі факультетської педіатрії Запорізького державного медичного університету в рамках науково-дослідної роботи «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 державної реєстрації 0112, шифр U005648. В межах зазначеної теми дисертантом проведено комплексне обстеження хворих, аналіз та статистична обробка даних.

**Мета дослідження:** удосконалення діагностики, лікування та профілактики харчової гіперчутливості у дітей на підставі розробки та наукового обґрунтування програми диференційованої діагностики, шляхом

вивчення факторів ризику, патогенетичних механізмів, особливостей клінічного перебігу захворювання.

**Завдання дослідження:**

1. Вивчити клініко-анамнестичні особливості перебігу симптомів ХГ на шкірі у дітей та оцінити діагностичну інформативність використання різних методів її діагностики, кореляційний взаємозв'язок та статистичну міру узгодження між ними.
2. Визначити клініко-лабораторні особливості шкірних проявів ХГ у дітей з урахуванням наявності мутацій (2282del4 та R501X) гену філаггрина (FLG), поліморфізму гену серинової протеази (SPINK5), віку дебюту і тривалості захворювання.
3. Дослідити функціональний стан шкірного та кишкового бар'єрів у дітей з шкірними симптомами ХГ.
4. Визначити наявність і характер взаємозв'язків між експресією транскрипційних факторів (STAT-6, GATA-3, FOXP-3) і показниками функціонального стану епітеліальних бар'єрів, маркерами запалення та особливостями шкірних проявів ХГ у дітей.
5. Встановити вікові особливості формування шкірних симптомів ХГ у дітей з метою розробки диференційованих підходів до її діагностики.
6. Оцінити ефективність комплексної протокольної терапії ХГ у дітей із включенням засобів фармакологічної корекції епідермальної дисфункції та ад'ювантів для формування оральної толерантності.

*Об'єкт дослідження:* харчова гіперчутливість у дітей.

*Предмет дослідження:* поширеність ХГ у дітей, сенситизація до харчових алергенів, шкірні симптоми ХГ, мутації гену філаггрина, поліморфізм гену серинової протеази, порушення толерантності до глюкози, підвищена проникність кишкового бар'єру, трансепідермальна втрата рідини та її динаміка під впливом лікування, маркери запалення слизової тонкої кишки, циркулюючі цитокіни, фактори транскрипції та транскрипційні

регулятори, циркулюючі антитіла, знижена толерантність до харчових алергенів.

*Методи дослідження:* загальноклінічні (збір анамнезу, фізикальне обстеження, заповнення індивідуальних карт спостереження пацієнтів), інструментальні (визначення рівня вологості шкіри – для оцінки трансепідермальної втрати рідини; рівня водню у повітрі, що видихається, – для виявлення синдрому порушення толерантності до глюкози), лабораторні (полімеразна ланцюгова реакція – для виявлення мутацій гену філаггрина, генотипу гену серинової протеази; імуноферментні – для визначення рівнів загального та специфічних IgE, цитокінів IL-2, IL-4 та TLR-2, фактору транскрипції STAT-6, транскрипційних регуляторів GATA-3 та FOXP-3; імунологічні: проточної цитометрії, метод прямого розеткоутворення з частками, вкритими моноклональними антитілами, тест спонтанного відновлення нітросинього тетразолію – для вивчення популяцій Т-лімфоцитів, показників фагоцитозу; хроматографія – для визначення рівня кальпротектину у копрофільтраті, лактулози в сечі), алергологічні (шкірне тестування – для виявлення сенситизації, для діагностики імунної харчової алергії, визначення дози толерантності – оральна провокаційна проба (ОПП)), статистичні методи (параметричні, непараметричні, кореляційний, логістичний, дисперсійний та кластерний аналізи, розрахунок відношення шансів, діагностичної цінності, міри статистичного узгодження, перевірка гіпотези рівності частот).

### **Наукова новизна одержаних результатів**

Вперше виявлено частоту харчової гіперчутливості у загальній популяції дітей шкільного віку (6-18 років) за даними анкетування, яка складає 40,55 % та перевищує частоту ХГ, яку оцінено за звертанням (28,1 %). Встановлено, що спадкова схильність до розвитку ХГ має значення у віці 6-7 років (ВШ 5,326 (95 % ДІ 1,823-15,035)).

Доповнено наукові дані про те, що використання стандартних методів алергологічного обстеження (прик-тест, визначення специфічних IgE (spIgE),



ОПП) дозволяє підтвердити імунні механізми розвитку симптомів ХГ на шкірі у 37,64 % пацієнтів віком до 18 років. Доведено, що оральна провокаційна проба дозволяє діагностувати імунну ХГ частіше, ніж шкірні та серологічні тести у дітей віком до 4 років та якщо дебют захворювання відбувся у віці до 12 місяців.

Доповнено наукові дані щодо діагностичної значимості категоріального підходу до інтерпретації та вперше оцінено статистичну міру узгодженості між результатами методів діагностики ХГ у дітей залежно від вікової групи та віку дебюту її симптомів. Доведено, що статистична міра вірогідності співпадіння результату прик-тесту та визначення sIgE у дітей із проявами ХГ на шкірі віком до 1 року ( $\kappa$  0,16 (95 % ДІ -0,10-0,42)) найнижча, а у дітей старше 1 року – середня ( $\kappa$  0,50 (95 % ДІ 0,40-0,59)) та дорівнює мірі узгодження між визначенням sIgE та ОПП ( $\kappa$  0,50 (95 % ДІ 0,47-0,53)), на підставі чого запропоновано доповнений та стратифікований діагностичний алгоритм для дітей залежно від віку та характеру клінічної симптоматики та виділені фенотипи ХГ, що дозволяє прогнозувати клінічний перебіг захворювання.

Вперше встановлено незначну роль мутацій 2282del4 та R501X гену FLG у формуванні та перебігу проявів ХГ у дітей та виявлено, що їх носійство – фактор ризику формування шкірних симптомів ХГ лише протягом першого місяця життя (ВШ 10,00 (95 % ДІ 1,12-89,26)). Розширено наукові дані про те, що у пацієнтів із генотипом SPINK5 GA (420Glu/Lys) у гетерозиготному стані (AG) частіше виявляються позитивні ОПП та більша виразність уражень шкіри.

Вперше виявлено, що, незалежно від наявності мутацій гену FLG та генотипу SPINK5, клінічної та анамнестичної динаміки симптомів ХГ, у більшості пацієнтів (64,28 %) виявляється підвищення проникності слизової оболонки кишечника для лактулози, що є ранньою ознакою епігенетичної активації генів Th2 (STAT-6); у 67,50 % дітей із ХГ виявлено низький рівень вологості у місці локалізації висипу, який асоційований із рівнем

трансеїдермальної втрати рідини (ТЕВР) на візуально здорових ділянках, що є ранньою ознакою активації диференціювання Th2-лімфоцитів (GATA-3).

Уточнено особливості стану елементів кишкового бар'єру та їх вікові відмінності у дітей з симптомами ХГ: 40,77 % – мали позитивні результати водневого дихального тесту і у 64,28 % виявлено кальпротектин у копрофільтраті. Вперше оцінено прогностичну значимість фекального кальпротектину при проведенні ОПП у дітей з ХГ.

Вперше патогенетично обґрунтовано і розроблено 4-етапний алгоритм діагностики ХГ з урахуванням ролі дисфункції епітеліальних вистілок та запропоновано «вікно можливостей» в процесі формування ХГ у дітей на підставі виявленої вікової зміни профілю факторів транскрипції атопії у системі JAK-STAT (STAT-6, GATA-3, FOXP-3), що впливає на вибір тактики лікування та профілактики.

Розширено наукові дані щодо впливу базової терапії шкірних симптомів ХГ у дітей із різними результатами стандартної алергодіагностики та оцінено її вплив на динаміку дисфункції шкірного бар'єру.

Вперше доведено що використання розробленого та запропонованого способу оптимізованої патогенетично-обґрунтованої терапії шкірного синдрому ХГ у дітей із застосуванням індиферентних зволожуючих кремів, препаратів, що містять пробіотичні протеолітичні штами *Bacillus*, топічних протимікробних засобів, сприяє корекції епідермальної та мукозальної дисфункції, створенню умов для формування оральної толерантності та зменшення тривалості і частоти загострень, незалежно від результатів стандартного алергологічного обстеження.

### **Практичне значення одержаних результатів**

З метою підвищення ефективності диференційної діагностики, подальшого лікування та профілактики ХГ, запропоновано спосіб прогнозування динаміки шкірного синдрому ХГ у дітей на підставі даних анамнезу, віку клінічного дебюту, результатів стандартного алергологічного

обстеження, проведення ОПП, який дозволяє стратифікувати хворих за фенотипом ХГ.

Аргументовано доцільність включення до обов'язкових методів дослідження у хворих із симптомами ХГ вимірювання вологості шкіри, ступеня проникності кишечника для лактулози, дихального  $\text{H}_2$  тесту із глюкозою, визначення кальпротектину у копрофільтраті для своєчасного виявлення наявності дисфункції епітеліальних бар'єрів, обґрунтування тактики лікування та прогнозування перебігу хвороби. З метою визначення імунних механізмів розвитку шкірних симптомів ХГ та визначення персоналізованих підходів до організації дієти і потреби у формуванні оральної толерантності в подальшому у дітей віком до 4 років доцільним є проведення ОПП у разі наявності показань і відсутності протипоказань.

З метою підвищення ефективності діагностики ХГ на ранніх етапах через неспецифічність симптомів доповнено робочу класифікацію ХГ у дітей шляхом об'єднання клінічних фенотипів неімунного та імунного генезу її формування, які виділені на підставі поглибленого аналізу даних світової літератури та результатів власних досліджень.

Запропоновано і впроваджено в практику спосіб патогенетично обґрунтованого лікування шкірних проявів ХГ у дітей на підставі розроблених нових підходів до дієтотерапії, використання зволожуючих кремів, препаратів пробіотичних протеолітичних штамів *Bacillus* і топічних протимікробних засобів, що має доведену терапевтичну ефективність (патент України на корисну модель №83625, галузеве нововведення в систему охорони здоров'я №320-2017).

Результати дослідження впроваджено в діяльність дитячих лікувальних закладів і використовуються у роботі Державної установи «Інститут фармакології та токсикології Національної академії медичних наук (НАМН) України», Львівського міського дитячого алергоцентру на базі Комунальної міської дитячої клінічної лікарні м. Львів, Національної дитячої спеціалізованої лікарні «ОХМАТДИТ» МОЗ України, Комунального закладу

«Рівненська обласна дитяча лікарня» Рівненської обласної ради, Полтавської обласної дитячої лікарні, Миколаївської обласної дитячої клінічної лікарні, Волинського обласного дитячого територіального медичного об'єднання, Комунального закладу «Дніпропетровська обласна дитяча клінічна лікарня» Дніпропетровської обласної ради, Комунального закладу «Дніпропетровська міська дитяча клінічна лікарня №1» Дніпропетровської обласної ради, Сумської міської дитячої клінічної лікарні Святої Зінаїди, Комунального закладу «Харківська міська дитяча клінічна лікарня №19», Комунальної установи «Кіровоградська обласна клінічна дитяча лікарня», «Дитячої лікарні №1» м. Запоріжжя, Комунальної установи «Запорізька міська дитяча багатопрофільна лікарня №5».

Теоретичні положення та практичні рекомендації дисертаційного дослідження включені до навчального процесу на кафедрі педіатрії №2 Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, кафедрі пропедевтики педіатрії №2 Харківського національного медичного університету, кафедрі педіатрії №1 та медичної генетики Державного закладу «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», кафедрі педіатрії медичного інституту Сумського державного університету, кафедрі педіатрії №2 Української медичної стоматологічної академії, кафедрі факультетської педіатрії Запорізького державного медичного університету МОЗ України.

### **Особистий внесок здобувача**

Автором самостійно проведений літературний та патентний пошук, узагальнення його результатів для визначення напрямків дослідження, проаналізована сучасна наукова література з теми роботи, особисто сформульовані мета та завдання дослідження та розроблено дизайн його виконання. Здобувачем самостійно проведено клінічне обстеження хворих із використанням інструментальних методів дослідження. Автором особисто призначалася терапія пацієнтам та проводилося їх динамічне спостереження. Автор особисто систематизувала отримані результати, створила електронну базу даних для подальших статистичних розрахунків, написала всі розділи

дисертаційної роботи, підготувала до друку наукові праці, впровадила наукові розробки в роботу лікувально-профілактичних закладів України. Автор не запозичувала та не використовувала у роботі ідеї та розробки співавторів публікацій. Матеріали кандидатської дисертації не використовувалися в даній роботі.

### **Апробація результатів дисертації**

Основні положення дисертаційної роботи доповідалися та обговорювалися на міжнародних та всеукраїнських наукових форумах: EAACI Food allergy and anaphylaxis meeting (м. Рим, 2016), 3-rd Skin allergy meeting (м. Краків, 2014), EAACI Allergy School “Allergy diagnosis in and beyond the skin” (м. Ерланген, 2013), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання та практичні аспекти дитячої пульмонології та алергології: стандарти медичної допомоги», присвяченій 25 річниці НАМН України (м. Київ, 2018), III Національному конгресі з імунології, алергології та імунореабілітації, присвяченому 50-річчю створення алергологічної служби Дніпропетровської області (м. Дніпро, 2018), VI Всеукраїнській науково-практичній конференції «Алергологи Слобожанщини. Актуальні питання виявлення та лікування алергічних захворювань» (м. Харків, 2018), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання діагностики та лікування алергічних хвороб та аутоімунних станів у дітей» (м. Київ, 2017), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання респіраторної та алергічної патології у дітей: національний консенсус» (м. Київ, 2017), науково-практичній конференції «Сафронівські читання-2016. Актуальні питання дитячої алергології» (м. Запоріжжя, 2016), науковому симпозиумі з міжнародною участю «Різдвяні читання: харчова алергія – проблема XXI століття» (м. Львів, 2015), науково-практичній конференції «Медико-соціальні аспекти діагностики, лікування та реабілітації захворювань у дітей» (м. Київ, 2015), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання респіраторної та

алергічної патології у дітей» (м. Київ, 2015), XVII Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання педіатрії» (Сидельніковські читання) (м. Дніпро, 2015), науково-практичній конференції «Актуальні питання дитячої алергології» (м. Запоріжжя, 2015), 69-й науково-практичній конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю (м. Мінськ, 2015), Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Сучасні аспекти медицини і фармації» (м. Запоріжжя, 2015), XVI Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання педіатрії» (Сидельніковські читання) (м. Запоріжжя, 2014), XV Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання педіатрії» (Сидельніковські читання) (м. Харків, 2013), 72-ї Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених та студентів «Медицина та фармація 21-го століття – крок у майбутнє» (м. Запоріжжя, 2012), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Новітні технології в педіатричній науці, практиці та освіті», присвяченій пам'яті академіка НАМН України Б.Я. Резніка (м. Одеса, 2012). Апробація дисертаційної роботи відбулась на спільному засіданні кафедр педіатричного профілю Запорізького державного медичного університету, ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України» 10 жовтня 2018 року.

**Публікації.** За темою дисертаційного дослідження опубліковано 45 наукових праць, з них 17 статей – у фахових наукових виданнях України, 4 – в журналах, що входять до міжнародних наукометричних баз, 5 – у закордонних виданнях, 11 тез в матеріалах конгресів та наукових конференцій, 24 роботи – без співавторів. Отримано 1 патент України на корисну модель та 1 галузеве нововведення в системі охорони здоров'я.

**Структура та обсяг дисертації.** Матеріали дисертаційної роботи викладено на 347 сторінках друкованого тексту, проілюстровано 47 таблицями та 36 рисунками. Робота складається із анотації, вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, чотирьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків,

практичних рекомендацій, списку використаної літератури, що містить 354 джерела (118 – кирилицею та 236 – латиною) і займає 39 сторінок. Обсяг основного тексту складає 260 сторінок.

## РОЗДІЛ 1

### СУЧАСНІ ДАНІ ПРО ЕТІОПАТОГЕНЕТИЧНІ МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ, ДІАГНОСТИКУ, ЛІКУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКУ ХАРЧОВОЇ ГІПЕРЧУТЛИВОСТІ У ДІТЕЙ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Останніми роками відмічається різке збільшення частоти харчової гіперчутливості (ХГ) та пов'язаних з нею алергічних захворювань, особливо помітне у розвинутих країнах, у сім'ях із високим соціально-економічним становищем. Це явище отримало назву – епідемія харчової алергії [240, 287].

Поширеність істинної харчової алергії за результатами стандартизованих епідеміологічних досліджень, проведених у різних країнах світу, в тому числі у Росії та Україні варіює, залежно від віку та методу обстеження. Огляд літературних даних показав, що її частота в популяціях зазвичай більша, ніж 1-2 %, але часто не перевищує 10 %. Проте усі висновки метааналізів підкреслюють постійне неухильне збільшення цієї патології у всіх країнах світу. Так, у 2013 році Американський центр з контролю та попередження захворювань звітував, що превалентність ХГ у США збільшилась у 2009-2011 роках до 5,1 %, в той час, як у 1997-1999 вона складала лише 3,4 %. У Китаї за 10- річний термін спостерігається збільшення частоти ХГ з 3,5 % до 7,7 %. Канадські вчені називають рівень реєстрації ХГ – 8 % [311].

Світові епідеміологічні дані, інколи досить суттєво, різняться. Водночас на сьогоднішній день не існує даних щодо її поширеності серед українських дітей, що диктує потребу проведення в Україні ґрунтовних епідеміологічних досліджень [96]. Як і досі, актуальним залишається впровадження стандартизованих епідеміологічних досліджень поширеності ХГ відповідно з міжнародними стандартами [287, 327].

ХГ – це актуальна проблема як педіатрії, так і алергології. Проте зустрічається переважно у ранньому дитячому віці. Часто представляє собою перші прояви алергії та передуює подальшому розвитку інших алергічних



захворювань: atopічного дерматиту, алергічного риніту, бронхіальної астми. Значно частіше сенситизація до харчових алергенів виявляється у хворих на алергічні захворювання: у 30-40 % дітей з atopічним дерматитом, біля 20 % – з бронхіальною астмою [17].

Залишаються дискусійними питання щодо критеріїв розпізнавання і діагностики різновидів ХГ. Група європейських експертів у 2004 році запропонувала стандартні анамнестичні критерії харчової алергії, до яких відносять: стійкі або рецидивні симптоми, пов'язані з прийманням харчового продукту; обтяжений спадковий алергологічний анамнез; комбінацію 2 або більше різних симптомів; симптоми, що виявляються з боку 2 або більше різних систем органів [54, 167]. З іншого боку, систематичний огляд бази даних Cochrane щодо питань ведення пацієнтів із ХГ показав, що єдиних рекомендацій та уніформних критеріїв клінічної діагностики немає [162, 190].

Таким чином, огляд літератури довів, що актуальність вивчення ХГ подалі підвищується, оскільки має місце її всесвітня епідемія. Гетерогенність епідеміологічних даних, методологій підтверджують складність проблеми, її діагностики внаслідок великої кількості методів верифікації та відсутності стандартизованих підходів до диференційної діагностики, наявності низки інших захворювань, які можуть мати подібну симптоматику.

1.1 Сучасні уявлення про поняття «харчова алергія», «харчова гіперчутливість», її класифікацію

Впродовж останніх 20 років термін «харчова алергія» використовують для опису не тільки алергічних реакцій, а й усіх неочікуваних реакцій на шкірі та слизових оболонках на їжу та харчові домішки. Змінену реакцію на їжу слід називати харчовою гіперчутливістю (ХГ). Цей термін об'єднує як IgE-, так і не IgE-залежні імунні та неімунні механізми. Дане поняття більш патофізіологічне, ніж клінічне. Важливо підкреслити, що ХГ може бути

відтворена при повторному контакті із алергеном. Тобто буде достатня кількість даних анамнезу та результатів обстежень про зв'язок симптомів із певним продуктом (не завжди алергеном) [24]. Виявлення імунних механізмів вимагає терміну ХА. У зв'язку із тим, що номенклатурний комітет ЕААСІ (Європейської асоціації алергологів та клінічних імунологів) рекомендує не використовувати термін «псевдоалергія», неімунні реакції ХГ слід називати неалергічною ХГ [299]. Складність проблеми заключається у тому, що один і той самий продукт через багатоконпонентність складу може бути причиною ХГ, яка має неімунні шляхи розвитку та може бути пов'язана із непереносимістю вуглеводів, підвищеною чутливістю до біогенних амінів або хімічних домішок та інше [95]. Саме це на нашу думку є причиною розбіжностей у епідеміологічних даних щодо ХГ за результатами опитувань та інших методів алергологічного обстеження. А також того, що на практиці одні й ті самі рекомендації та стратегії діагностики та лікування по-різному ефективні та інформативні у дітей із клінічними проявами ХГ.

Не зважаючи на значну актуальність проблеми, досі відсутня повна клінічна класифікація пов'язаних з їжею алергічних захворювань. У останній наведеній Європейською асоціацією алергологів та клінічних імунологів (ЕААСІ, 2014) класифікації вказана імунопатологія розділена на групи залежно від механізму розвитку, а клінічні прояви представлені поорганно без уточнення їх характеру [171]. Тобто вона більше патогенетична, ніж клінічна. Серед шкірних проявів ХГ виділено лише кропив'янку/ангіоневротичний набряк, оральний алергічний синдром, atopічний дерматит. На практиці ж часто важко виділити імунологічні механізми формування захворювання, а клінічні прояви більш різноманітні та підлягають широкій диференційній діагностиці. А вказані нозологічні одиниці зустрічаються не тільки при ХГ, можуть маскуватися під інші типи сенситизації. У зв'язку з цим наявна класифікація потребує клінічної трансформації.

Робоча група провідних вчених створила проект нової класифікації IgE-опосередкованих алергічних захворювань на основі наявності маніфестації системного імунного дисбалансу (мезодермального походження) та специфічних паттернів ремоделювання (ектодермального та ендодермального походження). Головною метою такої класифікації вони назвали необхідність стратифікації пацієнтів для лікування та прогнозування [135]. А однією з причин, що спонукала пошук нових алгоритмів діагностики, слугували дані про наявність безсимптомних пацієнтів із високими рівнями специфічних IgE. Оскільки також раніше було доведено, що майже у 50 % хворих дітей симптоми ХГ самостійно проходять у віці до 3 років [59, 223]. Зазначені факти дозволяють припустити, що існують ключові етапи, необхідні для запуску клінічно значимих реакцій ХГ, насамперед, пов'язані із специфічними процесами, що відбуваються впродовж перших років життя. У рекомендаціях США щодо ведення пацієнтів із ХГ вказано, що фізикальні дані повинні бути оцінені невід'ємно від анамнестичних, оскільки від 50 до 90 % випадків клінічної маніфестації ХГ має неімунний характер [210].

Із урахуванням системного принципу реєстрації захворювань у МКХ 10, ХГ може проявлятися такими патологічними станами, як анафілаксія на харчові алергени (код МКХ 10 – Т.78.0 анафілактичний шок, викликаний патологічною реакцією на їжу), гастроінтестинальні прояви: еозинофільний езофагіт (K20 та K52.2), алергічний та аліментарний гастроентерит та коліт, які включають гастроінтестинальну анафілаксію, оральний алергічний синдром, еозинофільний гастроентерит, індукований харчовими білками алергічний проктоколіт, індукований харчовими білками ентероколітичний синдром. Шкірні прояви: алергічна кропив'янка (L50.0), контактна кропив'янка (L50.6), ангіоневротичний набряк (Т78.3), atopічний дерматит (L20), дерматит, викликаний їжею, яку з'їли (L27.2), алергічний контактний дерматит (L23). Респіраторні прояви: бронхіальна астма (J45), алергічний риніт (Наказ МОЗ №507 від 28.12.2002) [38].

Вже на перший погляд стає зрозумілою неоднозначність ситуації, яка пов'язана із термінологією. Що за хвороба «ХА», якщо її немає у МКХ 10? Нозології, що об'єднані цим терміном, мають у основі – алергічне запалення, викликане вживанням продуктів харчування, все інше – це відмінності, навіть різні органи-мішені [23, 35, 299]. В такому випадку термін ХГ виступає об'єднуючим та включає перелічені нозології. З іншого ж боку, одні й ті самі клінічні прояви можуть мати різні механізми розвитку, що вимагає особливого підходу до діагностики та лікування, профілактики, прогнозування [94].

Враховуючи велику кількість нозологій у МКХ 10, виникає ще одне питання: чи правильно називати усі прояви алергії на шкірі у дітей раннього віку атопічним дерматитом? Робочим терміном номенклатурного комітету для екзематозних реакцій гіперчутливості на шкірі за аналогією із ринітом та астмою стали «атопічна екзема/дерматит» [53, 299]. Доведено, що атопічний дерматит – хронічне алергічне запальне захворювання шкіри, яке має змішаний механізм розвитку та лише у 30-40 % пов'язане із реакцією на їжу. Прийнято вважати, що ХГ у більшості випадків є першим клінічним проявом спадкової схильності до атопії та пусковим фактором у формуванні багатьох алергічних захворювань у дітей, 90 % дітей із ХГ – група ризику розвитку АД. Таким чином, у атопічному марші все ж ХГ передуює АД та не означає одне й те саме. Прогнози цих окремих понять різняться. Результати The Health Nuts study показали, що у 71 % дітей 12-місячного віку з клінічними проявами ХГ гіперчутливість не підтверджується ані шкірними, ані провокаційними пробами [168]. В такому випадку діагностувати хронічне алергічне захворювання – атопічний дерматит у дітей раннього віку, на нашу думку, некоректно. Адже доведено, що характерною для значної частини дітей з істиною ХГ є її транзиторність, причиною якої може бути або розвиток оральної толерантності до харчових алергенів, або хибність харчової алергії чи неімунний шлях її формування. Так, до 3-річного віку повністю видужують від 70 до 90 % дітей, які раніше мали прояви ХГ у

вигляді atopічного дерматиту. Проте тенденція прослідковується не для всіх продуктів. Виявлено, що у 5-річних дітей із ХГ, яку було виявлено у віці 12 місяців, у 10 % випадків зберігалась гіперчутливість до молока, у 20 % – до яйця, і у 60 % – до горіхів [65]. З іншого боку, для АД характерна змінена імунна реактивність шкіри у бік як раз не Th-2, а Th-1 опосередкованих реакцій. Тоді як імунна гіперчутливість до харчових продуктів медійована насамперед Th-2 порядку.

Варто зазначити, що atopічний дерматит іноді важко діагностувати за великими критеріями Hanifin and Rajka у дітей раннього віку, в якому проблема ХГ є найактуальнішою [94]. У зв'язку з чим акцент переноситься на малі критерії, які мають більше спільного з різними особливостями стану шкіри, ніж з імунною або неімунною реакцією на їжу [346]. У міжнародній класифікації хвороб окремо виділений дерматит, викликаний їжею, однак морфологічні особливості не вказані, що утруднює його верифікацію, з одного боку, та дозволяє підмінювати діагноз atopічним дерматитом. Невірна верифікація впливає на подальші прогнози, адже доведено, що ризик формування бронхіальної астми у дітей з atopічним дерматитом складає лише 0,5 ( $p < 0,05$ ), в той час як діти з ХГ у 3,1 ( $p < 0,05$ ) частіше мають у подальшому житті БА [281]. У вітчизняній літературі існує поняття про дерматореспіраторний синдром, перебіг якого схожий із цими світовими даними [58, 104].

Крім того в клінічній практиці існують ситуації, коли класифікації, основані на ураженні окремих органів, неадекватні та суперечать суті захворювання, оскільки алергія – реакція імунної системи, а не шкіри чи шлункового тракту або слизової носа. Певні джерела алергенів дають початок реакціям ХГ, які важко класифікувати за загальноприйнятою схемою. Особливо коли різні дози експозиції призводять до моно- або полісистемності відповіді. Більш того, у пацієнтів, які менш схильні до росту IgE-антитіл, відповідь буде лише на високі повторні дози алергенів. Клінічна реакція проявляється у широкому спектрі симптомів, які часто починаються

локально, і лише інколи генералізовано. Наприклад, діти з полінозом можуть мати симптоми при контакті з харчовими алергенами. Тобто ця харчова алергія може мати симптоми і з боку інших органів.

Зазначені практичні труднощі, що виникають при веденні пацієнтів раннього віку з ХГ, ускладнюють верифікацію нозологічної одиниці, від чого залежить подальше лікування та прогноз. Огляд літератури показав необхідність доповнення клінічної класифікації шкірних проявів ХГ, чітких критеріїв їх верифікації та підтверджував необхідність розробки стратегії нових підходів до діагностики та лікування ХГ не тільки за даними результатів лабораторних обстежень, а й за характерними клінічними проявами, що дозволить систематизувати та узагальнити знання.

## 1.2 Сучасні дані про фактори ризику розвитку харчової алергії

У 2013 році на засіданні провідних фахівців України – експертів з проблем дитячої алергології – рекомендовано вважати факторами ризику розвитку алергічних захворювань спадкову схильність, малу масу тіла новонародженого, недоношеність, куріння батьків, патологічний перебіг вагітності та пологів (застосування антибіотиків, пологи шляхом кесаревого розтину, тощо), неадекватні харчування та побут новонародженого, захворювання періоду новонародженості та перших місяців життя [96]. Чоловіча стать також за даними деяких досліджень названа фактором ризику, однак ці результати досить суперечливі [171]. Профілактичні програми переважно сконцентровані на виділенні груп ризику. Втім вони значно не вплинули на зниження захворюваності на ХГ.

Сімейний анамнез atopії вважається простим та надійним предиктором розвитку atopічної сенситизації у дитини [171]. Діти, у яких родичі першої лінії родичання страждають на atopічні захворювання, мають вищий ризик сенситизації та розвитку проявів БА протягом перших 10 років життя (80 %). При цьому, atopічний статус матері вважається більш сильним

предикатором, аніж атопічний статус батька. Однак навіть ті, які не мають таких родичів, із вірогідністю 15 % також можуть розвивати реакції підвищеної чутливості. Саме тому останніми роками прийнято вважати, що всі діти знаходяться у групі ризику розвитку ХГ.

Генетична схильність до алергічних захворювань (АЗ) — існує у 30–40 % населення, причому, приблизно у половини з них АЗ розвиваються впродовж життя. Відомі декілька хромосом і послідовностей генів, які пов'язують з формуванням ХГ. Однак багатоцентрові дослідження не виявили впливу лише якого-небудь 1 конкретного гена [216]. Крім того, багато генів експресовані безпосередньо у слизових оболонках та епідермісі (наприклад ген філаггтрину – FLG). Активність їх зростає при запаленні та корелює з тяжкістю перебігу захворювання [290]. Проте потрібні століття для значних генетичних змін. Існують сумніви, що це відбулося за останні кілька десятків років, в той час як поширеність захворюваності на алергію збільшилася та продовжує рости. Саме тому, вочевидь, причини потрібно шукати у змінах зовнішніх факторів (соціальних, середовищних, харчових). Деякі автори називають цю пандемію розплатою за життя у цивілізації та без інфекцій [216].

Маніфестація атопії у дитячому віці часто проявляється «алергічними» симптомами і тільки пізніше можуть виявлятися відповідні IgE антитіла. Проте за даними літератури термін «атопія» слід використовувати обережно до тих пір, доки не буде підтверджено IgE-опосередковану сенситизацію, яка часто є успадкованою [171]. Однак нерідко атопію розглядають також і як конституційну ознаку. Існує думка, що, крім рівнів IgE, атопія включає у себе чутливість органів-мішенів, на що вказує, наприклад, порушення бар'єрної функції шкіри або шлунково-кишкового тракту [22, 63]. При нормальному функціонуванні ШКТ та гепатобіліарної системи сенситизація до харчових продуктів, що надходять ентеральним шляхом, не розвивається. За фізіологічних умов харчові продукти розщеплюються до сполук, які не володіють сенситизуючими властивостями (амінокислоти та інші

неантигенні структури), а стінка кишківника є непроникним бар'єром для нерозщеплених продуктів; останнім притаманна (за певних умов) сенситизуюча активність або здатність викликати неалергічні реакції. Перетравлення і всмоктування харчових продуктів обумовлене станом нейроендокринної системи, будовою і функцією ШКТ, гепатобіліарної системи, складом і об'ємом травних соків, складом мікрофлори кишківника, станом місцевого імунітету кишківника (лімфоїдна тканина, секреторні імуноглобуліни і т.д.) та іншими факторами. В такому випадку можливий розвиток клінічних симптомів, схожих на алергію без зміни рівнів специфічних IgE антитіл. Особливо це важливо при диференційній діагностиці імунної та неімунної ХГ, що потребує різних підходів до лікування та профілактики [64].

Таким чином, існують дані, які демонструють те, що атопія та клінічні прояви ХГ можуть бути генетично не пов'язаними патологічними станами. Атопію слід розглядати як фактор ризику розвитку ХГ у дітей.

Несприятливий перебіг вагітності, пологів та неонатального періоду, характер харчування вагітної та новонародженого прийнято вважати факторами епігенетичного впливу, які обумовлюють свій вплив впродовж критичних періодів програмування організму. Впродовж цих періодів зміна метилування ДНК та модифікації гістонів може призводити до зміни кількості структурних та характеру активності функціональних білків навіть без змін генетичного матеріалу, що призводить до зриву процесів адаптації та фіналізується розвитком ХГ і таких соціально значущих захворювань, як цукрового діабету, ожиріння [189, 211]. Саме в цьому вбачають причину подальшого поширення алергічних захворювань. Втім існує брак інформації стосовно ролі генетичних та епігенетичних факторів у формуванні ХГ та подальшого атопічного маршу [218]. А загальноприйняті схеми профілактики та лікування базуються переважно на «атопічній» природі формування сенситизації.



Розглядаючи фактори ризику розвитку ХГ неможливо ігнорувати вплив характеру харчування. Більше половини існуючих сучасних гіпотез подальшого зростання захворюваності на алергію пов'язані із харчуванням (7 з 13). До них відносять: гіпотезу, пов'язану із антиоксидантами (first dietary antioxidant hypothesis), вживанням жирів (dietary lipid hypothesis), натрію (dietary sodium hypothesis), вітаміну D (vitamin D supplementation hypothesis), дієтою вагітної матері (maternal diet hypothesis), вторинним вживанням антиоксидантів (second dietary antioxidant hypothesis), недостатністю вітаміну D (vitamin D deficiency hypothesis) [131].

Останніми роками відбулися значні зміни у стилі харчування. Значно зросло вживання маргарину, штучних вітамінів, швидко вирощених за допомогою хімічних стимуляторів рослинних та тваринних продуктів, генетично модифікованої їжі. Багатоцентрове дослідження впливу стилю життя та місця проживання на характер сенситизації (prevalence of allergic diseases and in children related to farming and anthroposophic lifestyle – PARSIFAL) довело, що дотримання антропософічного стилю життя (повернення до простого життя та вживання простих, сільських, «органічних» продуктів) захищає від розвитку алергії [265].

Дослідження агенції з безпеки продуктів (French Food Safety Agency – AFSSA) виявили відмінності органічних продуктів. Вони містять більше мінералів (Fe, Mg), вітаміну С, антиоксидантів (феноли), саліцилової кислоти, поліненасичених жирних кислот, менше нитратів та пестицидів [260]. Дефіцит антиоксидантів, ко-ферментів може призводити до дисбалансу генетичної експресії, гальмування процесів апоптозу, а порушення жирового обміну – до поламок імунної відповіді [260, 194]. Однак ці особливості вивчені переважно у вагітних та дітей раннього віку та відсутні відстрочені результати цих взаємодій.

Так дослідження зв'язку здоров'я та харчування (National Health and Nutrition Examination Survey – NHANES), проведене впродовж 2005-2006 років показало, що фактором ризику розвитку сенситизації до горіхів є

дефіцит вітаміну D (рівень у крові нижчий за 15 ng/mL) OR=2,39;95 %CI,1,29-4,45 [344]. Австралійські вчені довели, що IgE-медійована гіперчутливість до яєць та горіхів частіше зустрічалася у дітей, які мали меншу кількість ультрафіолетового опромінення [291]. Ці дані частково були підтверджені і іншими роботами, які довели зв'язок між місяцем народження, профілактичним прийомом вітаміну D. Але німецькі вчені довели, що прийом цього коферменту матерями під час вагітності навпаки виявився фактором ризику розвитку ХГ у дітей OR=3,66; 95 %CI 1,36-9,87. Тому необхідно провести плацебо контрольовані дослідження для остаточного вирішення цієї проблеми [311].

Слід також згадати про зміну парадигм у відношенні до часу контакту дитини з антигенами. Дослідження останніх років показали, що тривале дотримання елімінаційної дієти як у пре- так і постнатальному періоді загрожує крахом формування оральної толерантності. Саме тому перспективними в наш час вважаються дослідження впливу ранньої інтродукції прикормів, що містять головні алергени [147, 311].

Таким чином, кожен із факторів ризику підвищує вірогідність захворювання на ХГ, а їх комбінація призводить до високого ризику реалізації захворювання. Поняття про генетичні фактори стає ширшим та виходить за рамки «атопії» та пов'язане не тільки із гіперпродукцією IgE. Але їх розуміння недостатнє для пояснення подальшого зростання поширеності ХГ. Даний факт вочевидь свідчить про значний внесок епігенетичних факторів впливу. Розкриття їх взаємодії, зміни експресії дозволить визначити причини епідемії, віднайти шляхи її попередження.

### 1.3 Сучасні уявлення про етіологію харчової гіперчутливості у дітей

Зазвичай основними етіологічними чинниками розвитку ХГ є харчові продукти та інші компоненти раціону дитини [17]. Метааналіз світових досліджень останніх років показав, що найчастіше у ранньому дитячому віці

реакції харчової гіперчутливості зустрічаються на 8 продуктів: молоко, курячі яйця, арахіс, пшеницю, сою, горіхи, рибу, морепродукти. У старшому віці на перше місце виходять горіхи та морепродукти. Алергія на фрукти та овочі також має місце, хоча зустрічається досить часто, але її прояви загалом нетяжкі [13, 33, 171]. Близько 6-8 % дітей раннього віку страждають на алергію до коров'ячого молока через те, що це — перший і найбільш масивний за експозицією алерген. Досить часто трапляється сенситизація до глютену або ізольована гіперчутливість до пшениці, бананів і рису. У 80-х роках минулого століття завдяки використанню подвійних сліпих плацебо контрольованих провокацій у дітей з atopічним дерматитом Н.А. Sampson та співавтори змогли довести значущість непереносимості молока, курячих яєць, горіхів та риби у розвитку шкірних симптомів алергії. Останню крапку було поставлено за допомогою елімінаційної дієти, запровадження якої значно скорочувало вираженість симптомів або приводило до їх зникнення. Було доведено, що заміна жорсткої дієти високогідролізованими білковими сумішами створювала умови для регресії atopічного дерматиту у дітей із стійкими до лікування формами. Всупереч поширеному ствердженню про «множинність» істинної ХГ низкою авторів було доведено, що більшість хворих (91 %) реагували тільки на один або два продукти харчування [34].

Також можливість внутрішньоутробної сенситизації до харчових алергенів розглядається, якщо мати має підвищені рівні специфічних антитіл та клінічні прояви алергії. В такому разі дитина народжується вже сенситизованою та має ризик ранньої появи симптомів алергії. Оскільки сьогодні немає серйозних доказів профілактичного ефекту спеціальної дієти протягом вагітності щодо запобігання алергічній патології у дитини, обмежувати вагітних у харчуванні не рекомендується. Треба говорити не про обмеження, а про раціональне харчування [96].

Симптоми ХГ можуть з'явитися не тільки у дітей, до раціону яким вводяться молочні суміші та/або прикорми, але й у немовлят, які перебувають на виключно грудному вигодовуванні. У молоці значної

кількості жінок містяться харчові протеїни. Так, білки коров'ячого молока знаходять у грудному молоці в кількості від нанограмів до мікрограмів в 1 мл у 50–95 % годувальниць, білок курячого яйця — у 60–75 %, білок пшениці — у 70 %, протеїн арахісу — у 50 %. Незважаючи на незначну їх кількість, ці білки можуть спричиняти сенситизацію у деяких немовлят, які перебувають на грудному вигодовуванні, і розвиток у них алергічних реакцій. Зазвичай харчові алергічні реакції у дітей на грудному вигодовуванні менш тяжкі або маловиражені, що пояснюється незначною кількістю алергену, який потрапляє в організм немовляти з грудним молоком [54].

До серйозних проблем ХГ належить наявність перехресної алергії між харчовими та іншими (частіше пилковими) групами алергенів. Можливий розвиток перехресних реакцій між харчовими і побутовими алергенами. Діагностика ХГ на молекулярному рівні дозволяє визначити наскільки специфічна алергічна реакція до даного продукту харчування, чи має місце крос-реактивність до гомологічного білка з одного сімейства. Дане рішення буде особливо важливим при наданні рекомендацій хворому, оскільки перехресні сенситизації не можуть бути причинами важких алергічних реакцій, тоді як первинна специфічна чутливість, особливо до термостабільних білків, є причиною як анафілактичних, так і інших важких реакцій [246].

Результати досліджень методами молекулярної алергології дозволили виявити спільні епітопи між харчовими продуктами тваринного та рослинного походження. Так, було доведено наявність перехресної алергії між молоком та м'ясом, яйцями та курятиною, свининою та епідермальними алергенами ("cat-pork related allergy"), тощо [225, 246].

Крім того, завдяки вивченню алергології компонентів, з'явилося поняття про непередбачені алергени тригери («unanticipated allergen triggers») та ко-фактори ХГ. В першому випадку наявність сенситизації до певного епітопу може спричинити непередбачені реакції при вживанні продуктів, які їх містять. Складність прогнозування криється у тому, що це залежить саме

від епітопу, а не продукту, до складу якого він входить. Наприклад, гіперчутливість до запасних білків злаків (Storage Protein) буде прогнозувати розвиток реакцій при вживанні горіхів та бобових. Тоді як сенситизація до неспецифічних ліпідтрансферних білків (nsLTP) та PR-10 білків злаків призведе до крос-реактивності при вживанні фруктів та овочів [172]. На сьогодні немає маркерів, які б дозволили легко прогнозувати можливі непередбачені реакції, в той же час немає достовірних даних щодо рекомендації повного виключення інших можливих джерел епітопів.

Епідеміологічні дані показали, що головними ко-факторами є: фізичне навантаження, нестероїдні протизапальні препарати, алкоголь, тощо [25]. Однак слід відмітити, що більша частина індукованої харчовими білками анафілаксії, яка з'являється при дії вказаних ко-факторів пов'язана із сенситизацією до неспецифічних ліпідтрансферних білків (nsLTP) та омега-5-гліадину злаків [246]. Ці особливості частково пояснюють чому такі різні прояви реакцій гіперчутливості до одних і тих же алергенів.

Вуглеводи теоретично не можуть викликати алергічні реакції, оскільки вони не є білковими молекулами. Але деякі новітні дані свідчать про те, що ці молекули також можуть приймати участь у формуванні та перебігу ХГ. Так, відомі перехресно реагуючі вуглеводні детермінанти (CCD – Cross-reactive Carbohydrate Determinants), які зв'язані із білками, і є причиною великої кількості перехресних реакцій між фруктами та овочами та пов'язані із легкими клінічними проявами ХГ. Також були відкриті антитіла spIgE до galactose- $\alpha$ -1,3-galactose ( $\alpha$ -gal), які були названі причиною пізніх алергічних реакцій (3-6 годин) після вживання червоного м'яса ссавців [171, 172].

Жири, вуглеводи, мікроелементи можуть спричиняти й неалергічні реакції подібні за клінічними проявами до ХГ [17, 116]. Проте слід мати на увазі, що нерідко розвиток ХГ викликають продукти, що містять багато гістаміну і/або речовини, які сприяють його більш легкому вивільненню в організмі (маринований оселедець, полуниця, шпинат, суниця, арахіс, дика качка, пивні дріжджі, свіжозаморожена риба, м'ясо, томати, шоколад,

ковбаса «салямі», консерви, кисла капуста, сирокочені ковбаси, ферментовані сири, майонез, оцет, томати, шоколад, суниця, вино, шинка). Схожа ситуація виникає і при надлишковому надходженні в організм іншої біологічно активної речовини – тираміну (пивні дріжджі, ферментовані сири, маринований оселедець, цитрусові), а також при його надмірному синтезі кишковою флорою або недостатньому руйнуванні. Нерідко банани можуть викликати ХГ, оскільки містять багато серотоніну, який разом із гістаміном і тираміном є медіатором алергічних реакцій. У сирах, шоколаді, какао є фенілетиламін, який разом із серотоніном і тираміном теж може спричиняти розвиток ХГ [95].

Причиною розвитку ХГ іноді є не самі харчові продукти, а різні хімічні домішки у їх складі (для поліпшення смаку, запаху, кольору, забезпечення тривалого зберігання). Механізм дії харчових домішок і добавок може бути різним. Наприклад, можливий розвиток неімунних реакцій ХГ у зв'язку з гістаміноліберацією, порушеннями метаболізму арахідонової кислоти (тартразин і ацетилсаліцилова кислота). Харчові добавки здатні також інгібувати ферментну активність моноамінооксидази, яка руйнує гістамін [17]. Саме ці небілкові сполуки можуть прямо впливати не тільки на індукцію імунної відповіді, але й визначати її характер [199]. Загальновідомими ад'ювантами, на сьогодні, вважають продукти життєдіяльності або компоненти бактерій, мінеральні солі, емульсії та мікрочастки. Найбільш вивченою є їх здатність впливати на адаптивний імунітет через антиген розпізнавальні рецептори (PRRs) [127]. В свою чергу можливість їх контакту із цими компонентами вродженого імунітету як раз може бути пов'язана із особливостями раннього дитячого віку [203, 224].

Розкриття механізмів формування та перебігу ХГ дозволить оптимізувати підходи до ведення таких пацієнтів та попередити формування хронічних захворювань шкіри [156, 327].

Існує також взаємозв'язок між дисбіотичними порушеннями кишківнику й розвитком ХГ. Сенситизуючий вплив на організм притаманний

не лише патогенним мікроорганізмам, а і сапрофітам у разі змінення реактивності організму, зниження захисних сил, спадкової схильності. Антигени деяких мікроорганізмів і кишкових паразитів виявляють ад'ювантну дію на IgE-залежні імунні реакції, зокрема спричинені харчовими антигенами. Мікробні токсини сприяють гіперпродукції IgE та посилюють готовність організму хворого до гіперергічної реакції на антигенне навантаження. Хронічні захворювання травного тракту та порушення нормального мікробіоценозу кишківника також є важливими чинниками, що сприяють сенситизації та реалізації алергійного запалення шкіри та слизових оболонок [116].

Таким чином, етіологічних факторів розвитку ХГ багато, всі їх елімінувати і контролювати важко і не завжди необхідно, тому актуальною є розробка нових методів профілактики і лікування різних видів ХГ. Зростання алергічних захворювань і, зокрема, ХГ робить цю задачу першочерговою, так як від її вирішення залежить успіх проведеної терапії. Лише повне розкриття патогенезу надасть можливість клініцистам віднайти вірний і найбільш патогенетичний підхід до лікування дітей, хворих на ХГ. Використання компонент розпізнавальної діагностики дозволить ефективніше виділяти групи ризику та змінювати стратегії ведення пацієнтів із ХГ [172]. Тобто дозволить впровадити компонент розпізнавальне лікування.

#### 1.4 Сучасні дані про патогенез харчової гіперчутливості у дітей

Згідно із сучасними уявленнями про патогенез діста-асоційованих захворювань, маніфестація їх будь-яких клінічних проявів розглядається як комплекс взаємодій між генами та факторами зовнішнього середовища. Накопичення клінічного досвіду і теоретичних знань дало можливість визначити істинну алергію як захворювання всього організму.

Сенситизація до харчових алергенів може відбутися внутрішньоутробно, в ранньому дитинстві, у підлітків і у дорослих. У

першому випадку передача алергенів плоду можлива через амніотичну рідину, через високопроникну шкіру плода, при ковтальних рухах плода (до кишківника), а також під час дихальних рухів плода (у повітряносні шляхи). Сенситизація плода до харчових алергенів можлива і при зловживанні алергенними продуктами мамою [243].

Дитина народжується, зазвичай, із універсальною схильністю до початкової відповіді Т-лімфоцитів у бік Th2-цитокінового профілю і зниженням продукції інтерферону  $\gamma$ . Ця особливість сприяє формуванню підвищеної чутливості до антигенної стимуляції при наявності сприятливих до цього умов, які були розглянуті у розділі, присвяченому факторам ризику розвитку ХГ [62].

Істинна ХГ може перебігати за механізмом гіперчутливості негайного і уповільненого типів. В основі справжніх алергічних реакцій на харчові продукти лежать сенситизація і імунна відповідь на повторні введення харчового алергену. Найбільш вивчена ХГ, що розвивається за механізмом І типу (IgE-опосередкована) [233]. Як відомо, алергенспецифічний IgE не проникає через плацентарний бар'єр, але можливість продукувати специфічні IgE визначається у плода терміном 11 тижнів. Вважається, що основну роль у передачі алергену плоду відіграють материнські IgG, які проникають через плацентарний бар'єр, несучи у складі імунного комплексу харчовий алерген. Патогенез імунних реакцій на їжу, які опосередковуються не IgE, є менш зрозумілим, проте вважають, що важливу роль відіграють Т-клітини та макрофаги. Клінічна картина таких порушень дуже різноманітна і може проявлятися стеатореєю та втратою ваги при целиакії, важким рефлюксом і болем у животі при еозинофільних шлунково-кишкових розладах, профузним блюванням, діареєю та гіпотензією у немовлят при ентероколіті, індукованим харчовим білком.

Найбільш вивченою є харчова алергія, що розвивається за реакіновим типом імунної відповіді (IgE-опосередкована). Харчовий алерген повинен володіти здатністю індукувати функцію Т-хелперів і пригнічувати активність



T-супресорів, що призводить до посилення продукції IgE. Окрім того, алерген повинен мати не менше 2-х ідентичних детермінант, відсторонених одна від одної, але таких, що поєднують рецептори на клітинах-мішенях із наступним вивільненням медіаторів алергії. Не всі продукти харчування є справжніми алергенами. Дитячий організм гостро реагує на «чужорідні» білки, до яких він не адаптований, звідси особливо висока сенситизація до алергенів спостерігається саме у ранньому дитячому віці. Відповідно до детермінації поняття, істинним алергеном прийнято вважати білок. Цікавим є те, що хоча практично будь-який харчовий білок може викликати імунну реакцію, лише 8 видів їжі відповідальні за 90 % випадків харчової алергії [171, 210].

На харчові алергени симптоми можуть розвиватися у дві фази: після маніфестації настає відносно бессимптомний період, а потім знову симптоми виникають у більш тяжкій формі, що може навіть потребувати проведення реанімаційних заходів.

ХГ розвивається на деякі харчові добавки, особливо на азо-барвники (зокрема, тартразин), які виконують роль гаптенів і, утворюючи комплекси із сироватковим білком, набувають властивостей повноцінного антигену, до якого в організмі виробляються специфічні антитіла або активуються клітини. Існування антитіл класу IgE проти тартразину було продемонстровано в експериментах на тваринах, знайдено їх і у людини за допомогою радіоалергосорбентного тесту [33].

Неімунна реакція відрізняється тим, що в її реалізації приймають участь ті ж медіатори, що і при імунній ХГ (гістамін, лейкотрієни, простагландини і інші цитокіни і ін.), але вони вивільняються неспецифічним шляхом із клітин – без участі антитіл або сенситизованих лімфоцитів, або надходять ззовні. Цим пояснюється схожість їх клінічних проявів.

Факторами, що сприяють розвитку неімунної ХГ є надлишковий вміст гістаміну (незамінна амінокислота) і тираміну (біорегулятор щитовидної залози) в організмі, зумовлене вживанням продуктів – гістамінолібераторів і

продуктів, що містять їх; порушення процесів їх інактивації (надлишкове утворення ендogenous тираміну шляхом синтезу кишковою флорою); неповний розпад ендogenous тираміну при дефіциті ферменту моноамінооксидази; підвищене їх всмоктування при захворюваннях ШКТ.

Окрім ентерального можливі і інші шляхи потрапляння алергену в організм дитини. Ключовим моментом у цьому слід вважати наявність пошкоджень слизового та шкірного бар'єрів та порушення імунної регуляції [239]. Порушення цілісності шкірного бар'єру, набуте або спадкове, підвищує ризик сенситизації до харчових продуктів. В якості важливого генетичного фактора, який призводить до дисфункції епідермісу та тісно пов'язаний із збільшенням ризику atopічного маршу, останнім часом дослідники розглядають мутацію гена філагрину, який кодує епідермальний структурний білок – філагрин [201, 242]. Крім того, дослідження показали, що можливий зворотній зв'язок, коли запалення у шкірі та слизових оболонках змінює експресію гену філагрину, пригнічуючи його, що призводить до вторинної дефектності бар'єру [187, 314].

Новітня генетика розробляє стратегії вивчення генетичної схильності до хвороб, у тому числі і до ХГ, яка називається системним аналізом генної експресії та порівняльним аналізом варіації генів або поліморфів [11, 12]. Ряд досліджень показали генетичний компонент патогенезу IgE-опосередкованих захворювань. Показано, що комбінація варіацій одного гену та/або сам ген призводять до патологічного перебігу одного з процесів, що у свою чергу призводить до дизрегуляції імунних процесів та розвитку захворювання. В такому випадку говорити окремо про ген алергії неможливо, але можна відслідкувати зміни факторів транскрипції.

Полімеразний ланцюговий (RT-PCR) аналіз трансформуючого фактору росту TGF- $\beta$  поряд із іншими методами показав, біологічну активність TGF- $\beta$  у слизовій кишківника та певну його роль у формуванні оральної толерантності. Це дозволяє розглядати TGF- $\beta$  в якості потенційного захисного фактора проти харчової алергії [264]. У цьому випадку супресія

гіперчутливості відбувається за рахунок індукції CD4+CD25- регуляторних T-клітин які працюють через TGF- $\beta$ -залежний механізм. Адже відомо, що TGF- $\beta$  є промотором експресії FOXP-3 та інгібітором T-bet, який є транскрипційним фактором Th1 диференціації, та GATA-3 – транскрипційного фактору диференціації Th2 [249].

Кореляція між чотирма генами, що кодують IL-4, рецептор IL-4, Fc $\epsilon$ R1- $\beta$  та STAT-6, та продукцією IgE показала роль IL-10 як регуляторного цитокіна алергії, а також важкості харчової алергії та atopічної екземи [353].

Нова мутація у некодуючому регіоні FOXP-3 асоційована із важкими симптомами алергії [308, 348]. З іншого боку, представлені докази впливу оральної імунотерапії на метилування гену FOXP-3, що вказує на його участь у формуванні толерантності [278]. STAT-6, який пов'язаний із рівнем загального IgE та atopією, це головний транскрипційний фактор, який приймає участь у реакціях, медіаторами яких виступають IL-4 та IL-13. Поліморфізм STAT-6 може бути маркером предикції алергічних захворювань, він асоційований із схильністю та важкістю алергії до горіхів.

Вивчення промоторного регіону, відповідального за транскрипцію IL-13, показало прямий зв'язок між активуючим протеїном (AP-1) та GATA протеїнами та транскрипцією IL-13 у опасистих клітинах. Фактори транскрипції, які приймають участь у формуванні Th2 фенотипу наївних Th (Bcl-6, STAT-6, GATA-3 та T-bet), є потенційними учасниками формування алергії. Ген, що кодує STAT-6 локалізований у хромосомі 12q13-14- локусі, пов'язаному із розвитком астми. BCL-6 експресований як у B-, так і Th-лімфоцитах та приймає участь у розвитку гіперімунних Th2 відповідей. Експеримент на мишах показав, що миші із нестачею Bcl-6 мають запалення у різних органах, яке характеризується еозинофілією та підвищенням рівня IgE. T-bet, який є транскрипційним фактором Th1 диференціації, трансактивує ген IFN- $\gamma$  у Th1 та має унікальну властивість реполяризувати Th2 у Th1. GATA-3 – транскрипційний фактор диференціації Th2, регулює експресію генів, що кодують IL-5 та IL-13 у Th2. У той час, як експресія T-bet

знижує ризик алергічного запалення дихальних шляхів та шкіри, експресія GATA-3 її підвищує. Регуляція роботи Th2 за участю GATA-3 відбувається за рахунок активації сигнальної молекули STAT-6 через фосфорилляцію Jak1 та Jak3. Фосфорилляція GATA-3 призводить до її транслокації до ядра та початку генної транскрипції. Локуси IL-4, IL-5, IL-13 безпосередньо пов'язані із GATA-3, що призводить до синтезу цих Th2 цитокінів. Крім того, GATA-3 пригнічує експресію IFN- $\gamma$  (через пригнічення рецептору IL-12), що призводить до ще більшого реактивування GATA-3 та диференцювання Th2 [221].

Концепція патогенезу ХГ за останні роки суттєво змінилася. Ряд дослідників беззаперечно довели існування зв'язку між складом мікрофлори кишківника і ступенем зрілості механізмів імунної відповіді. Порушення мікроекології кишківника відіграє значну роль у формуванні у дітей харчового несприйняття у розвитку харчової алергії. У нормі не виникає активної імунної відповіді проти значної кількості харчових алергенів, які щодня потрапляють в організм дитини. Це пояснюється неможливістю їх доступу до імунної системи через стінку кишок внаслідок деструкції епітопів травними ферментами, неможливістю подолання антигенами кишкового бар'єру, що запобігає контакту молекул з клітинами, які презентують антиген. Значною мірою толерантність до харчових антигенів пов'язана з особливостями місцевого імунітету, а саме з супресією імунної відповіді за участі феноменів оральної толерантності, контрольованого фізіологічного запалення і місцевої секреції IgA. Кишкова мікрофлора може індукувати і підтримувати оральну толерантність — стан активної імунологічної ареактивності до антигенів, з якими організм раніше контактував оральним шляхом [227]. В останніх дослідженнях було доведено, що саме мікрофлора кишківника має фундаментальне значення для розвитку харчової алергії та толерантності за рахунок природжених реакцій імунної системи на бактерії товстих кишок й індукції Т-регуляторних лімфоцитів. Був зроблений

аргументований висновок, що нестача лакто- та біфідобактерій може призводити до зменшення харчової толерантності [54, 145].

Таким чином, підвищення проникності епітеліального бар'єру виникає у таких хворих декількома шляхами, але призводить до єдиного клінічного прояву різних за механізмами реакцій непереносимості. Подальше вивчення генетичних та епігенетичних факторів формування ХГ, клінічних проявів ХГ, дозволить визначити найбільш ефективні підходи та науково обґрунтувати програму діагностики, лікування та профілактики зазначених станів у дітей, попередити подальший atopічний марш. Надмірна стимуляція або зміна експресії, що відбувається під впливом епігенетичних факторів, призводить до дизрегуляції імунних процесів. Дані зміни за умов подальшого контакту із харчовими алергенами проявляються розвитком захворювання. Подальшого вивчення також потребує визначення місця та доцільності елімінаційної дієти та САВ у дітей із різним патофізіологічними механізмами ХГ.

### 1.5 Роль кишкового бар'єру та його проникності у розвитку та перебігу харчової гіперчутливості у дітей

Безсумнівним є той факт, що слизова оболонка кишково-шлункового тракту займає важливе місце у процесах адаптації, оскільки він приймає безпосередню участь у формуванні та функціонуванні захисних систем людини, презентації антигенів. Бар'єр мукозальної оболонки кишківника має декілька функцій: попереджає втрату рідини та електролітів, проникнення антигенів та мікроорганізмів у внутрішнє середовище організму, сприяє всмоктуванню корисних речовин. У процесі адаптації він набув дві особливості: з одного боку мирне вигідне співіснування із мікроорганізмами, з іншого – керована запальна та захисна реакція в залежності від загрози патогенів. Бар'єр слизової оболонки кишківника представляє собою багат шаровий комплекс та його умовно можна поділити на 2 відділи: поверхневий «механічний» бар'єр та внутрішній «імунний». Саме від їх

взаємодії та стану залежить еквілібрація їх проникності [228]. Внутрішня оболонка тонкої кишки має 4 рівня: кишкові звиліни, ворсинки, крипти та мікрворсинки апікальної мембрани ентероцитів. Муцин та глікокалікс, що формують пристінковий мікробіотоп, – це головна структура, яка відокремлює зовнішнє середовище від внутрішнього. Глікокалікс виконує роль сорбента-каталізатора, на якому проходить зв'язування нутрієнтів та їх подальше хімічне перетворення. Одночасно він виконує захисну роль – має сайти адгезії для токсинів, антигенів, бактерій, антитіл, тим самим сприяючи формуванню та роботі еубіотичної флори [63]. Доведеним фактом є те, що біоплівка являє собою особливу форму організації цієї мікрофлори в організмі дитини, в якій виникають певні фізіолого-біологічні процеси. Високогідратований екзополісахаридно-муциновий матрикс біоплівки повністю виключає прямий контакт слизової оболонки з вмістом кишки. Окрім того, там проходять чисельні метаболічні реакції синтезу, деградації – детоксикація, регулювання перистальтики, стимуляція імунної відповіді, розщеплення дисахаридів, гістаміну, цитопротекція, пригнічення патогенів, участь у глікогенезі, літогенезі, протипухлинна дія, синтез вітамінів [103, 118].

Слід відмітити, що навіть новонароджені діти не стерильні, до народження вони отримують коменсальну флору від матері та на момент появи на світ вже мають толерантність до біоти. Однак після народження ця динамічна екосистема, в якій домінують *bifidobacteria* (при виключно грудному вигодовуванні) та *lactobacilli* (при штучному) продовжує стабілізуватися приблизно до 2-3 років життя [237, 252, 326]. Надалі біотичний склад стає багатшим та різноманітнішим, досягаючи свого різномаїття у дорослому віці, коли в усіх фенотипах домінують *Bacteroidetes* та *Firmicutes* [161]. Доведено, що процес взаємодії із ентеротипами має важливий вплив на процеси адаптації дитини [97]. В свою чергу, ХГ часто називають результатом зриву цього пристосування, що запускає механізми atopії [110]. Важливою клітиною, яка бере участь в імунній відповіді під

впливом пробіотиків, є дендритна клітина (ДК) [207, 300]. Так само вона важлива і для формування процесів імунної толерантності. ДК кишківнику локалізуються у лімфоїдній тканині, асоційованій із травним трактом (gut-associated lymphoid tissue — GALT) [257]. При цьому ключовими їх рецепторами виступають рецептори розпізнавання антигенних структур (pattern recognition receptors — PRR), toll-like рецептори (TLR), С-тип рецепторів лектинів та ін.) [226]. Щодо пробіотичної сигналізації одним із найбільш досліджених рецепторів є TLR-2, 1, 6. ДК власних пластинок слизової оболонки кишківнику захоплюють антигени пробіотичних штамів через PRR шляхом надсилання своїх дендритів між кишковими епітеліальними клітинами, відкриваючи щільні сполучення між епітелієм або через трансцитоз М-клітин [112, 257]. Що, в свою чергу, збільшує проникність епітелію як для рідини, так і для антигенів. Разом з тим, оцінити ступінь проникності мукозального шару кишки за рівнем трансепітеліальної втрати рідини по аналогії із трасепідермальною, на сьогодні, технічно неможливо. Саме тому існує необхідність пошуку інших ефективних методів виміру дисфункції кишкової вистілки.

Відомо, що TLR розпізнають полісахариди, пептидоглікани, ліпопетиди. Це, на нашу думку, має вирішальне значення не тільки для процесів адаптації, але й дезадаптації. Адже так званий «західний стиль життя», коли превалює надмірне вивання солодкого та жирного, може призводити до перехресної активації цих рецепторів та надмірної проникності епітелію внаслідок розривів міжклітинних зв'язків. Характер харчування в ранньому віці впливає і на склад мікробіому. Було доведено, що біоценоз дітей, які перебувають на грудному вигодовуванні, відрізняється більшою різноманітністю порівняно із дітьми, які вигодовуються сумішами. Білково-енергетична недостатність призводить ще до більшої зміни складу мікроорганізмів, до превалювання *Bacteroidetes*, які деградують карбогідрати [264]. Зрозумілим є ствердження про те, що бактеріальний мікробіом шлунково-кишкового тракту людини відіграє певну роль не тільки у

підтриманні здоров'я, а і у розвитку патологій. У здорової дитини бактерії – це ключовий компонент розвитку слизового бар'єру та його правильного функціонування, формування первинного та набутого імунітету, супресії патогенів. При патології коменсальна флора може створювати хронічні запальні стимули і бути причиною імунних порушень, що призводять до хронічних запальних захворювань [154].

Враховуючи вищенаведене, у цьому світлі перспективним стає використання дихальних водневих тестів із сахарами, що дозволить з одного боку виявити дисбіотичні порушення, з іншого – ступінь експресії патернрозпізнаючих рецепторів та активність ДК.

Також доведено, що порушення енетротипу кишкових мікробіотів призводить до зміни експресії генів людини, що сприяє розвитку соціально значущих захворювань [154]. Останнім часом у літературі можна зустріти новий термін – «Діста-залежні захворювання», до яких відносять ожиріння та харчову алергію у дітей [329]. Їх розвиток пов'язаний зі зміною складу мікробіоти та її функції. У низці досліджень було доведено, що вид харчування, склад мікробіоти та стан здоров'я людей корелюють між собою [211]. Ці бактерії не транзитні, а інтегровані у біоплівку, вони метаболічно активні, приймають участь у перетравлюванні білків, жирів та вуглеводів. Допомагають у розщепленні речовин, для яких у людини немає ферментів.

Мікробіота не однакова, а має інтеріндивідуальну варіацію. Ідентифіковані функціонально різні три стійкі кластери або енетротипи, в яких бактерії розташовуються та змінюються пошарово. Їх склад залежить від генетичних факторів, віку, імунної системи, дісти, лікування [329]. Це свідчить про те, що мікробні симбіотичні товариства будуть по різному відповідати на різні типи харчування та лікування. А одні й ті самі бактерії по-різному будуть інтегруватися у спільноти у двох різних людей з різною генетикою за однакових умов. Саме тому дослідження окремих складових цього симбіотичного товариства у відриві від інших не має сенсу, а індивідуальний функціональний аналіз мікробних співтовариств має



перевагу [184]. Вивчення метагеному коменсальних бактерій дозволило відкрити їх унікальні функції, які існують завдяки оточенню: сигналювання, продукція вітамінів, гліканів, метаболізм амінокислот та ксенобіотиків [329].

А серед проблем метагеноміки, за допомогою якої відкривають генотипи коменсальних співтовариств, виділяють неможливість вивчення функціональних показників мікроорганізмів, у зв'язку з чим з'явилися відгалуження методу, такі як функціональна метагеноміка, транскриптоміка та протеоміка [329]. У зв'язку із цим золотим методом дослідження мікробіоти кишківника залишається пристінковий аспірат, однак його використання дуже обмежене у дітей раннього віку, для яких проблема ХГ є найактуальнішою. Ця пряма методика є інвазивною, потребує певного технічного забезпечення, введення знеболювальних засобів та володіння методиками проведення ендоскопії та правильного взяття посівів. Більш того не розроблена єдина методика мікробіологічного дослідження. Існує ризик контамінації посівів флорою з порожнини рота, а також, враховуючи наявність абсолютних анаеробів, отримання хибно негативних результатів [298, 317].

В більшості випадків тести, які використовують для діагностики СНБР у дітей – це непрямі дихальні тести (ДТ): водневий ДТ, інгаляційний тест з С14-міченими субстанціями (глікохолієва кислота чи D-ксилоза) та тест з пара-амінобензоїковою кислотою, які ґрунтуються на здатності бактерій розщеплювати ці субстрати [278].

Методом вибору у цій категорії хворих та у інших випадках, коли обмежене проведення ендоскопії, є функціональна проба з навантаженням – дихальний тест, який на відміну від мікробіологічного дослідження калу відображає саме функціональні особливості мікробіому та непрямі вказує на його складові відхилення. Загальновідоме дослідження калу – копроцитограма – також може відображати роботу всієї екосистеми в цілому, оскільки представляє дані щодо особливостей процесу травлення,

проте на ці процеси також має вплив і робота залоз секреції, отже цей метод не підходить для оцінки функціонального стану тільки мікробіоти.

Протягом останніх років публікується все більше досліджень, присвячених ролі мікрофлори в зміні проникності бар'єру слизової та розвитку алергічних захворювань, проте ефективність застосування пробіотиків з метою профілактики і лікування алергічної патології все ще залишається дискусійною внаслідок суперечливих даних різних досліджень [7, 109, 160].

Надмірне розмноження бактерій в тонкій кишці підтримує запалення слизової, що призводить до зниження продукції ферментів та порушень травлення та всмоктування, може супроводжуватися кльничною симптоматикою [15, 19]. Це сприяє надмірному всмоктуванню великої кількості алергенів та гістаміну. «Дірки» у біоплівці, що утворюються внаслідок втрати апікальної мембрани ентероцитами, стають місцями прямого контакту антигенів та токсинів із слизовою оболонкою та її імунною системою. Посилене розмноження гістаміногенної флори, яка шляхом декарбоксилування харчового гістидіну підвищує рівень гістаміну, який всмоктується у кров. Крім того, внаслідок запалення зменшується секреція власної гістамінази. Все це сприяє неалергічним реакціям в обхід імунологічної фази. Токсичні речовини та антигени, які потрапляють у кров, прямують до печінки, в якій відбувається їх захоплення та елімінація фагоцитарною мононуклеарною системою. Масивному потраплянню антигенів також сприяє зниження функціонування підшлункової залози, яка працює у спарингу із тонкою кишкою та не може не «відповісти» при запаленні останньої [22]. Це призводить до розвитку «патологічного кола» хронізації висипів на шкірі.

Алергія – ненормальна реакція імунної системи, яка проявляється у певному шоковому органі. При цьому шляхи потраплення алергену не мають значення. Стани, які пов'язані із ХГ, різноманітні, симптоми можуть мати маніфестацію на шкірі, у кишківнику, респіраторній системі.

Останнім часом у літературних джерелах можна зустріти ствердження про те, що кишковий бар'єр та кишкова проникність не одне й те саме. Проникність являє собою результат взаємодії бар'єру, особливо мікробіоти, та місцевої інтрамуральної імунної системи. Це два аспекти однієї анатомічної структури. Детекція вуглеводів у сироватці крові – визнаний діагностичний інструмент при вивченні проникності слизової оболонки. [228]. Проникність слизової кишки може бути визначена декількома методами. Використання олігосахаридів є найбільш поширеним. Олігосахариди із великою масою 1500 – 4000 kD, наприклад лактулоза, проникають переважно парацеллюлярно тільки тоді, коли тісні міжепітеліальні зв'язки (TJ) пошкоджені. Ті, що мають малу масу – біля 400 kD, наприклад маннітол або рамноза, вільно проходять бар'єр незалежно від його стану. Їх часто використовують у комбінації із великими молекулами саме для того, щоб оцінити пре- та післямукозальні впливи: розведення, трансформація у печінці, деградація бактеріями, особливості функції печінки. Принцип методу оснований на визначенні цих олігосахаридів у сечі, до якої вони потрапляють із крові при патологічно підвищеній проникності слизової оболонки тонкої кишки [121]. Як і всі методики, останні не позбавлені негативних властивостей. Так, можливий факт метаболізації лактулози мікробіотою, саме тому можливе використання субстратів, що не деградуються у просвіті: sucralose, erythritol. Однак вони вже відображають проникність переважно слизової товстої кишки та мають низку обмежень у дітей у зв'язку із можливою токсичністю та малим вивченням.

Попередні дані 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 % [229].

Не менше значення при оцінці проникності кишкового бар'єру має дослідження маркерів запалення у калі, вміст яких змінюється пропорційно ступеню впливу патогенів. В нормі слизова оболонка не проникна для лейкоцитів, однак при відповідній стимуляції вони інфільтрують стінку та виходять у просвіт. Виявлення лейкоцитів у копроцитограммі допоможе також встановити факт підвищення проникності слизової, однак зазвичай ставлення до цієї методики різне та мало вивчені кореляційні зв'язки її результатів із дослідженням цитокінів. Фекальні маркери представляють собою гетерогенну групу білків, які вивільнюються при запаленні: еластаза поліморфноядерних нейтрофілів, дифензин, лактоферин, кальпротектин, неоптерін, металопротеїнази, мієлопероксидази та інші. Переважна їх кількість вивільняється із лейкоцитів. Найбільш вивченим в наш час є кальпротектин [238].  $\beta$ -дефензін є частиною вродженого імунітету та антимікробної активності проти бактерій, грибків та деяких вірусів.

Лактоферин – залізов'язуючий білок, є природнім антимікробним, антигрибковим та противірусним білком, йому властиві антиоксидантні та іміномодулюючі ефекти. Огляд літератури показав, що дослідження його рівнів не має такого широкого впровадження у практику, як ФК, оскільки за деякими даними воно менш інформативне. Визначення поліморфноядерної еластази має меншу діагностичну цінність порівняно із кальпротектином та лактоферином, але вона підвищується при поєднанні цих методів [298].

Інші маркери, такі як:  $\alpha$ 1-антитрипсин, лізоцим, еозинофільний протеїн X – визнані як потенційні маркери, проте потребують подальших доклінічних та клінічних досліджень [238]. Основною задачею використання даних тестів є отримання швидкої відповіді щодо наявності запальних реакцій без залучення інвазивних методів, допомога у диференційній діагностиці функціональних та запальних захворювань кишківника.

Кальпротектин – гетерокомплекс кальцій-залежних білків, що високо експресуються нейтрофілами, макрофагами та епітеліоцитами слизової оболонки кишківника і складають 60 % всіх цитозольних білків нейтрофілів.

Він надійно відображає активність та поширеність запалення, стабільний впродовж 7 днів та рівномірно розподіляється у калі [238]. Біологічна функція фекального кальпротектину (ФК) – регуляція процесів запалення (хемотаксис моноцитів), антимікробна активність (локальне пригнічення Zn-залежних металопротеаз), антипроліферативна та антипухлинна дія (індукція апоптозу). Вважають, що рівень ФК відображає міграцію лейкоцитів крізь стінку кишківника, а тому може слугувати альтернативою специфічному дослідженню інтестинальних лейкоцитів, мічених індієм  $^{111}\text{In}$  (Røseth A.G. et al., 1999). Попередні роботи також показали, що гемоглобін калу та ФК корелюють між собою у хворих із патологією кишківника, однак це питання вважають маловивченим та таким, що має перспективу подальшого вивчення [198].

У пацієнтів із хворобою Крона ФК вважається предиктором загострення. Завдяки високій чутливості (100 %) та достатній специфічності (97 %) дозволяє диференціювати органічні запальні захворювання кишківника від функціонального синдрому подразненого кишківника у дорослих [196]. Однак вміст цього маркера не змінюється при целиакії [193].

Щоденні варіації концентрації ФК були виявлені у пацієнтів різного віку, проте вони переважно не впливають на діагностичну цінність, оскільки у більшій мірі спостерігалися при високих значеннях цього маркера та більше впливали на рішення щодо активності процесу [197]. Визначення ФК у дітей має менше використання, ніж серед дорослих. Проте все частіше можна знайти дані, які відображають високу інформативну цінність рівнів ФК. Так, було показано, що підвищення ФК можна розглядати як маркер, який свідчить про ймовірність подальшого загострення запалення у дітей із синдромом подразненої кишки, походження якого пов'язують із синдромом надмірного бактеріального росту та ХГ [151].

Останні роботи із залученням 758 немовлят показали, що високий рівень ФК у дітей 2 місяців життя є фактором ризику розвитку як БА, так і

АД у віці 6 років та має зв'язок із недостатньою колонізацією *E. coli* та пошкодженою активацією IL-10-залежних реакцій [276].

Провокаційні проби із коров'ячим молоком дозволили виявити, що у дітей як з IgE, так і неIgE алергією до цих білків після проведення цієї проби, в разі позитивної реакції на неї, відмічали підвищення ФК. Тоді як рівні фекального  $\beta$ -діфензину та IgA не змінювалися [247]. Повна елімінація причинного алергену у дітей з ХГ при призначенні амінокислотних сумішей в разі непереносимості білків коров'ячого молока призводила до нормалізації рівнів ФК [339]. Рівень ФК не залежить від топіки ураженого кишківника (Jensen et al. 2011; Bremner et al. 2005).

Слід також додати, що 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 маннозою [205]. Саме тому дослідження факторів, які можуть впливати на проникність кишкового бар'єру називають необхідними та перспективними, оскільки вони можуть відкрити нові терапевтичні цілі [319].

Таким чином, на сьогодні суперечливим та до кінця не встановленим є місце порушення енетротипів, кишкової проникності та цитокінів запалення у формуванні та перебігу ХГ у дітей. Клінічна роль кишкової проникності потребує подальшого вивчення. Методика визначення проникності має бути оптимізована та відображати не тільки сам факт її зміни, але й пов'язані із нею особливості, наприклад стан слизової та потребу її корекції. Склад та функція мікробіоти залежить від генетики людини, її адаптивних можливостей. Порушення енетротипу кишкових мікробіотів призводить до зміни експресії генів людини, що сприяє розвитку соціально значущих захворювань, тобто, має епігенетичний вплив на організм. Існує потреба у виборі швидкого, інформативного та неінвазивного методу її дослідження.

Дослідження складу коменсальних співтовариств, які широко використовують у практиці, не дають можливість оцінити функціональні показники роботи бар'єру кишківника дитини. Невирішена проблема методики верифікації «нездорової» флори, а також що первинне: зміна мікробіоти чи проникності бар'єру, і який між ними зв'язок. В той же час неалергічна ХГ, яка за клінічними проявами схожа на алергію, але не має імунологічної фази розвитку та пов'язана з порушеннями біотопів людини та інших функцій бар'єру, може як імітувати клінічні прояви істинної ХГ у дітей, так і супроводжувати їх.

Роль мікрофлори в розвитку алергічних захворювань є безсумнівною, проте ефективність застосування пробіотиків з метою профілактики і лікування алергічної патології все ще залишається дискусійною внаслідок суперечливих даних різних досліджень.

#### 1.6 Роль шкірного бар'єру у розвитку та перебігу харчової гіперчутливості у дітей

Епідермальний бар'єр відіграє важливу роль у захисті організму від інфекцій та інших екзогенних факторів, знижує трансепідермальну втрату рідини та приймає участь у імунних процесах [132, 202].

Впродовж довгого часу ведуться пошуки ефективного лікування та профілактики шкірних проявів алергії у дітей [206, 209]. Дослідження останніх років дозволили отримати переконливі дані про значення шкірного бар'єру не тільки у розвитку, а й у перебігу реакцій гіперчутливості [12, 179, 185]. Так, дослідження показали, що, окрім первинної зміни експресії філаггріну внаслідок мутації, можлива вторинна зміна роботи цього гену після розвитку запалення. Даний факт вказує на формування кола запалення у шкірі. Як наслідок, з'явилися припущення про можливу орієнтацію терапії проявів алергії на шкірі, в першу чергу, на зміну стану рогового шару у дітей [312].

Існує також свідчення того, що продукти деградації філаггріну у фізіологічній концентрації пригнічують ріст *S.aureus*, що попереджає розвиток ускладнень при реакціях гіперчутливості у шкірі. Дефекти FLG – важливий фактор ризику для кожного кроку atopічного маршу: atopічного дерматиту, алергічної сенситизації, бронхіальної астми та риніту [132]. Окрім гену FLG, з розвитком шкірних проявів алергії пов'язують і інший ген – SPINK5, який на відміну від попереднього корелює в більшій мірі зі змінами імунної реактивності, а ніж із рівнем трансепідермальної втрати рідини [322].

З іншого боку, повноцінний шкірний бар'єр – це один з компонентів вродженого імунітету. Він представлений, насамперед, *stratum corneum*. Ліпіди епідермального рогового шару представлені ламелярними тільцями, які продукуються поверхневими кератиноцитами. Зміни стану шкірних керамідів, які виникають вторинно після зміни рН рогового шару, призводить до порушення матурації ламелярних тілець і порушення поверхневого захисного шару. Даний механізм є важливим компонентом розвитку шкірних проявів алергічного запалення та його ускладнень. В той же час кератиноцити, клітини Лангерганса мають на поверхні патерн-розпізнавальні рецептори – TLR 2, TLR4, експресія та активність яких також впливає на виникнення та перебіг імунної відповіді при контакті із антигенами. Дослідження показали, що у людей з atopією, atopічним дерматитом кількість TLR2 на поверхні кератиноцитів була значно нижчою порівняно зі здоровими [125]. Схожі дані були отримані і іншими групами вчених. Було виявлено, що у периферійній крові хворих на atopічний дерматит відносна кількість Т-регуляторних клітин з експресією IL-17 була значно вищою, а кількість клітин, що несуть TLR2+ та TLR4+, значно нижчою у порівнянні із контролем ( $p < 0.05$ ) [336]. Це підкреслює роль експресії даних рецепторів у патогенезі хронічного алергічного запалення у шкірі та доводить, що TLR 2-та 4 медійовані цитокіни грають імуносупресорну роль у шкірі.

Проте результати імуногістохімічних досліджень шкіри пацієнтів із псоріазом виявили виражену експресію TLR 2 у епідермальних та



дермальних дендритних клітинах та кератиноцитах базального шару шкіри [185]. Даний факт свідчить про ймовірну існуючу рівновагу експресії TLR, зміни якої як в бік зменшення, так і збільшення призводять до появи клінічних симптомів ураження шкіри. Топічні протизапальні препарати, такі, як топічні глюкокортикостероїди, інгібітори кальциневрину, діють через супресію IL-8 та пригнічення експресії TNF- $\alpha$  mRNA, в тому числі і експресію TLR 2 mRNA [146].

Дослідження останніх десятиліть спрямовані на вивчення переважно імунних механізмів розвитку алергічних захворювань. Все більш актуальним стає пошук інших неімунних терапевтичних цілей, доповнення лікувальних алгоритмів шляхом націленого корегування окремих ключових ланок патогенезу. Роботи останніх декількох років виявили наявність зворотньопропорційного сильного зв'язку між експресією TLR 2 та рівнем трансепідермальної втрати рідини (ТЕВР) ( $r=-0.654$ ,  $p=0.0004$ ) [125]. В свою чергу, рівень ТЕВР визнаний маркером сухості шкіри, корелює із рівнем вологості у *stratum corneum* та рН шкіри, якістю життя та шкалою SCORAD [254]. Пошкоджені міжклітинні зв'язки в поверхневих шарах шкіри – передумова втрати вологи, захисних властивостей шкіри, легкого проникнення бактерій та грибків у глибокі шари епідермісу. Доведено, що схильність до ксерозу у таких дітей являє собою передумову для більш раннього дебюту симптомів алергічного запалення у шкірі. Часто ці фактори призводять до розвитку резистентних провів ХГ на шкірі, що вимагає змін до загальноприйнятих схем лікування та профілактики [216]. Крім того, слід зауважити, що доведено, що ТЕВР у віці до 2 років – предиктор появи симптомів ХГ навіть у дітей без алергічного анамнезу [312].

Необхідно відзначити, що клініка ХГ може маніфестувати у різних системах органів, але найчастіше у дітей спостерігають ураження шкіри (біля 50 % усіх випадків) [17, 116]. Клінічні фенотипи харчової алергії високогетерогенні, а деякі з них можуть бути пов'язані із певним продуктом [200, 281]. За результатами The HealthNuts study із включенням 5276 дітей

віком 12 місяців було виділено 5 фенотипів ХГ: не алергічний (71 %), екзема без харчової сенситизації (16 %), алергія на яйця (8 %), множинна ХА (предомінантна до горіхів) (3 %) та ХА (предомінантна до яєць) (2 %) [168].

Огляд сучасної літератури показав, що на сьогодні перспективними є вивчення ролі інших шляхів, окрім перорального, потрапляння харчових алергенів при ХГ. Доведеною є важливість інгаляційного шляху контакту з алергенами рослин, що може призводити до розвитку орального алергічного синдрому у дітей із хронічними алергічними захворюваннями дихальної системи. Або реакція на свинину у дітей, які чутливі до алергенів kota (“car-pork related allergy”) [225]. Особливо важливим цей шлях сенситизації стає при наявності дисфункції шкірного бар’єру. Ця теорія частково була доведена при вивченні алергії до горіхів, яка мала асоціацію із мутацією гену філаггрина (FLG), особливо при наявності клініки atopічного дерматиту [277]. Загалом, нульові мутації гену FLG у дітей з екземою достатньо високо корелювали із розвитком сенситизації до харчових продуктів OR 3,0 (95 %CI 1,0-8,7). Проте подальші спостереження показали, що наявність цього генетичного дефекту не впливає на подальше прогресування ХГ [212].

Приймаючи до уваги той факт, що харчова алергія – перший крок atopічного маршу і передуює розвитку atopічного дерматиту та інших хронічних алергічних захворювань, правильна організація її лікування попередить подальшу сенситизацію. Таким чином, стає зрозумілим, що фізіологічне спрямування зовнішньої терапії з використанням топічних зволожуючих засобів дозволить попередити або розірвати коло запалення у шкірі, що супроводжується втратою рідини.

Існуючі вітчизняні протоколи лікування atopічного дерматиту для зовнішнього застосування рекомендують використання зволожуючих кремів – емолієнтів. Загальноприйнята кратність використання – 1-2 рази на добу. В той же час у міжнародних рекомендаціях акцентують на необхідності нанесення емолієнтів за вимогою на всіх етапах лікування. Національний центр здоров’я матері та дитини Великої Британії у відповідності із

принципами доказової медицини радить використовувати непарфумовані зволожуючі індиферентні креми щоденно у великій кількості (до 250-500 г/тиждень). Серед актуальних питань виділена проблема вибору емолієнтів більш економічно та клінічно ефективних, а також вивчення їх впливу на кількість та тяжкість загострень atopічного дерматиту. Доказова база з даного питання визнана недостатньою [27]. На практиці ставлення до емолієнтів другорядне та скептичне, їм приділяється набагато менше уваги, ніж «медикаментозному» лікуванню.

Таким чином, на сьогодні суперечливим та до кінця не встановленим є місце генетично обумовлених та набутих особливостей шкірного бар'єру у формуванні та перебігу ХГ у дітей. Маловивченою є поширеність мутацій гену філаггріну та SPINK5 у дітей з клінічними проявами ХГ та яке саме місце посідає генетика, адже трансепідермальна втрата рідини – типовий патологічний процес, що клінічно проявляється ксерозом шкіри та може бути як первинним, так і вторинним. Невирішеною залишається роль визначення ТЕВР у діагностиці, лікуванні та профілактиці шкірних проявів ХГ у дітей.

### 1.7 Сучасні дані про стратегії діагностики та лікування харчової гіперчутливості у дітей

Відповідно до загальноприйнятих рекомендацій, першим обов'язковим та високоінформативним кроком діагностики ХГ є вивчення анамнестичних даних стосовно причинного продукту, швидкості настання реакції та її тривалості, характеру перебігу, яке обов'язково повинно супроводжуватися об'єктивним оглядом.

Подвійна сліпа плацебо-контрольована провокаційна проба (ПСПКПП) визнана «золотим стандартом» діагностики ХА, вона не залежить від типу алергічних реакцій, що приймають участь у запаленні (рівень рекомендацій IV, D). Втім цей метод має низку обмежень, особливо у ранньому дитячому віці, через свою складність, небезпечність, затратність за часом та коштами.

Дослідження показали, що частота хибнонегативних реакцій при проведенні ПСПКПП варіює від 2 до 5 %, хибнопозитивних – 5,4-12,9 % [170]. Низка експертів допускають використання відкритих провокаційних тестів у дітей раннього віку, результати яких 100 % корелюють із ПСПКПП у таких пацієнтів [263]. Однак вірогідність анафілактичних реакцій все ж досить висока (1,7 %), що накладає деякі обмеження. Проблемою також є відсутність єдиного протоколу проведення провокаційної проби. Різняться дози, часові проміжки між ними, ступінь модифікації продукту (наприклад варене чи сире яйце) [163]. Тому у більшості випадків, особливо для дітей дошкільного віку, частіше використовують більш традиційні альтернативні методики: шкірні прик- та патч-тести, визначення рівнів специфічних антитіл. Позитивні результати шкірних проб та високі рівні IgE вказують на реакінові механізми розвитку сенситизації до харчових продуктів, але часто вони не корелюють із клінічними симптомами ХГ. Не IgE-опосередковані імунологічні реакції на їжу відносяться до тих, які важко виявити у рутинній практиці, і єдиний метод, що може бути використаний у цьому випадку – патч-тест [171, 219]. Відмічено, що прик-тестування завдяки простоті виконання та широкому впровадженню і невисокій вартості частіше за все є першим методом обстеження пацієнтів із ХГ. Однак суперечливість даних виникає через використання нестандартизованих та немалекулярних алергенів та ланцетів, вікові обмеження, фізіологічну варіабельність реактивності шкіри, нестабільність харчових алергенів навіть у свіжих продуктах при контакті із киснем повітря. Рекомендовані до практики як прик-тести із готовими алергенами, так і напряду з самими продуктами (prick-to-prick). З іншого боку, наголошується на необхідності визначення клінічної значущості підвищених рівнів специфічних антитіл та позитивних результатів шкірних тестів, диференційної діагностики дійсно клінічно реактивних пацієнтів від просто сенситизованих [304]. А також диференційної діагностики первинної специфічної сенситизації від перехресної реактивності до протеїну із спільними епітопами, що допоможе

уникнути непотрібної елімінаційної дієти та підвищити якість життя пацієнтів [148].

Дослідження показали, що неможна використовувати результати прик-тесту для визначення необхідності проведення подвійної сліпої плацебо-контрольованої провокаційної проби, оскільки біля 50 % дітей із негативними результатами шкірних проб мали позитивні провокаційні тести [163]. Більш того, останнім часом експерти рекомендують виконувати ПСПКПП коли результати шкірного тесту та визначення специфічних антитіл виявилися низько клінічнозначущими (рівень рекомендацій IV, D) [171].

Раніше було висунуто припущення про те, що IgG можуть приймати участь у формуванні та перебігу ХГ у дітей. Однак за результатами багатоцентрового дослідження у Китаї із залученням 5394 людей було визнано, що специфічні до продуктів IgG мають більше відношення до реакцій толерантності, ніж до клінічних симптомів. Саме тому їх не рекомендують для рутинної діагностики ХГ [343].

Метааналіз міжнародних досліджень показав, що кожен традиційний метод діагностики має високу чутливість та досить невисоку специфічність, при цьому вона залежить від виду алергену. Так, визначення специфічних IgE до алергенів коров'ячого молока має таку ж інформативність, як і проведення шкірних прик-тестів, але використання лише алерготестів дає біля 20 % фальшпозитивних результатів на кожних 100 пацієнтів без алергії ( $p < 0.01$ ). Ці обидва методи однаково інформативні у разі алергії до курячих яєць, горіхів (чутливість біля 92-93 %, а специфічність – 49-58 %). Значна різниця у специфічності була виявлена між прик-тестами із пшеницею та виявленням специфічних IgE до неї (73 % проти 43 %), які дають біля 30 % фальшпозитивних результатів на кожних 100 пацієнтів без алергії. В той час, як для діагностики алергії до сої, навпаки, значна різниця спостерігалась між чутливістю цих методів (24 % проти 86 %) [171].

У зв'язку з різноманітністю існуючих механізмів, шляхів та ланок патогенезу ХГ, неможливо виділити один найбільш прийнятний метод їх діагностики. Істинну ж картину наявності типів гіперчутливості у окремого пацієнта можна отримати при використанні декількох методик *in vivo* та *in vitro* тестування. Визначення маркерів запалення – зручний спосіб моніторингу алергічного процесу незалежно від типу гіперчутливості. Компонент-розпізнавальна діагностика, яка дозволить виявити сенситизацію до окремих епітопів, допоможе отримати додаткову інформацію для складання рекомендацій з харчування та плану ведення пацієнта [133]. Оскільки саме її називають найбільш перспективною у визначенні ризиків важких алергічних реакцій [153, 155, 246].

Ведення пацієнтів із ХГ починається із елімінації причинних алергенів, однак тривале уникання продуктів не завжди ефективно та часто неможливе, особливо коли цим антигеном є такі продукти, як яйця, молоко, які використовуються у приготуванні більш складних страв та є традиційними для нашого регіону.

Стратегії ведення пацієнтів із ХГ прийнято розділяти на 2 підходи: лікування гострих проявів і тривала підтримуюча терапія. Кожен з етапів включає у себе як фармакологічні, так і не фармакологічні інтервенції. Більшість провідних дослідників наголошують, що тривалій терапії приділяється мало уваги, стандарти відсутні, а існуючі дані та підходи різняться, що потребує подальшого вивчення [126].

Прийнято вважати, що найбільш цінними є результати плацебоконтрольованих рандомізованих досліджень використання тих чи інших методик лікування. Огляд літератури показав, що існує всього 5 (три рандомізовані та 2 нерандомізовані) досліджень щодо ефективності використання H1 антигістамінних препаратів для лікування ХГ у дітей та дорослих [171]. Їх результати виявили деякий позитивний вплив цих медикаментів на перебіг гострих клінічних проявів ХГ, особливо при перехресних реакціях із пилковими алергенами та небезпечних для життя. І

лише одне дослідження вивчало тривалий протективний ефект їх використання та показало позитивні ефекти. На сьогодні профілактичне використання антигістамінних препаратів не рекомендується (рівень рекомендацій V, D) [171].

Дані щодо стабілізаторів мембран опасистих клітин взагалі виявилися суперечливими (чотири дослідження виявили добру ефективність, три не виявили ніякої). Їх профілактичне використання також не рекомендується (рівень рекомендацій III, C) [171].

Найбільша кількість досліджень була присвячена корекції дієти, особливо із використанням молочних сумішей. За їх результатами зроблено висновок, що першим вибором для профілактики ХГ у дітей є молочна суміш на основі частково гідролізованого сироваткового білка коров'ячого молока, яка має як швидкі, так і віддалені ефекти. Та водночас може бути використана суміш на основі повного гідролізату білка коров'ячого молока, яка має більш виражений лікувальний, ніж профілактичний ефект [96]. Рандомізовані контрольовані дослідження показали, що використання сумішей на основі сої та рису поступаються ефектами вище переліченим формулам та не рекомендуються до використання дітям із ХГ.

Дуже мало вивчена ефективність тривалої елімінації алергенів з їжі (лише 2 дослідження: 1 рандомізоване та 1 нерандомізоване), проте показаний їй позитивний вплив на симптоматику та роль у профілактиці подальших загострень.

Дотепер залишається дискусійним питання впливу пробіотиків на перебіг ХГ у дітей. Переважно вичаються цукролітичні штами. Так, лише три дослідження показали, що пробіотики можуть зменшувати симптоми та підтримувати тривалу толерантність у дітей з алергією до коров'ячого молока та інших продуктів. Але ще 5 рандомізованих робіт не виявили жодного позитивного впливу прийому цих медикаментів. Хоча деякі вчені вказували на те, що цей метод лікування є більш ефективним при реакціонному механізмі розвитку ХГ. Однак дослідження пробіотичних

протеолітичних штамів *Bacillus* (*B.subtilis*, *B.lichenformis*, *B.coagulans*, *B.toyo* (*cereus*), *B.natto* (*subtilis*), *B.clausii*, *B.polyfermentans* и *B.cereus*) виявили, що вони мають імуномодельючу та антибактеріальну активність [28, 29]. В той же час вони не приймають участь у розщепленні вуглеводів, із порушеннями метаболізму може виникати харчова непереносимість. Доведена їх здатність впливати на резистентність організму до респіраторних інфекцій, їх тропність до пейєрових бляшок, безпечність при застосуванні у дітей [29, 113, 178]. Дані факти роблять їх перспективними препаратами для корекції порушення біоценозу, що супроводжується підвищеною проникністю кишечника. Втім дослідники наголошують, що достовірних даних мало, і, насамперед, необхідно встановити характер зміни мікрофлори дитини з харчовою алергією перед тим, як проводити дослідження щодо ефективності та її тривалості у цієї групи пацієнтів [164, 166].

Дуже багато уваги приділяється специфічній імунотерапії ХГ у дітей та дорослих. Переважна кількість робіт показали ефективність проведення як підшкірної, так і сублінгвальної САВ із харчовими алергенами. Перспективною вважається розробка пероральної САВ, але як і інші методи САВ вона відноситься до експериментального виду лікування та потребує подальшого вивчення.

Отже, існує дуже слабка доказова ефективність використання гістаміноблокаторів та стабілізаторів мембран опасистих клітин для лікування не пов'язаних із небезпекою для життя симптомів ХГ у дітей, яких в клінічній практиці є переважна більшість. Негативні дані отримані для профілактичного використання цих препаратів. Існує доведений ефективний метод організації дієти для дітей перших 6 місяців життя, які знаходяться на штучному вигодовуванні, але немає доказової бази щодо організації дієти для дітей на грудному вигодовуванні та віком від 6 місяців життя. САВ названо перспективним методом лікування, але стратегія її проведення не розроблена, зафіксовано достатньо велику кількість побічних реакцій. У зв'язку з чим АСІТ для лікування ХГ потребує подальшого вивчення [171].



Маловивченою є також ефективність фармакологічних та нефармакологічних методів ведення пацієнтів із ХГ у віддаленому періоді.

Різноманіття теорій формування ХГ накладає відбиток і на складнощі у виборі єдиних підходів до лікування ХГ. Саме тому особлива увага приділяється, насамперед, профілактиці її розвитку.

Таким чином, стратегії лікування ХГ потребують подальшого удосконалення, актуальність чого продиктована подальшим зростанням захворюваності та соціальною значущістю даної проблеми. Існує також потреба і у стандартизованих підходах до діагностики ХГ. Розкриття етіопатогенетичних механізмів її формування та перебігу у дітей дозволить виявити нові ланки для терапевтичних втручань та революціонізувати стратегії діагностики, лікування та профілактики ХГ [309]. Також дозволить уникнути непотрібних елімінаційних дієт, відтермінування своєчасної діагностики іншої патології, що має схожу із ХГ симптоматику, своєчасно визначити ризики для пацієнта.

За даними огляду літератури наголошується на необхідності визначення клінічної значущості підвищених рівнів специфічних антитіл та позитивних результатів шкірних тестів; диференційної діагностики дійсно клінічно реактивних пацієнтів від просто сенситизованих; первинної специфічної сенситизації від перехресної реактивності до протеїну із спільними епітопами. Стратегії ведення пацієнтів із ХГ на сьогодні лімітовані браком доказової бази та зводяться переважно до елімінаційних заходів, мало вивченими залишаються питання розвитку десенситизації у таких пацієнтів.

## 1.8 Оральна толерантність та її місце у перебігу харчової гіперчутливості

Характерною особливістю істинної ХГ прийнято вважати її можливу транзиторність, причиною якої є розвиток оральної толерантності [59, 65].

Оральна толерантність (ОТ) представляє собою активний імунологічний процес розвитку нечутливості, але його слід відрізнити від десенситизації. Десенситизація – здатність вживати звичні кількості продукту без розвитку алергічної реакції, її сутність заключається у зміні ефektorних клітин (опасисті клітини, еозинофіли). ОТ – це та сама здатність, яка зберігається навіть через деякий час після розвитку десенситизації. Відрізнити ці поняття може допомогти лише провокаційний тест [192, 283].

ОТ відносять до антиген-специфічної толерантності, яка пов'язана із gut-асоційованою лімфоїдною тканиною (GALT) і є по суті бурхливим імунологічним процесом, а не «ігноруванням» [248]. Процеси порушення розвитку ОТ призводять до розвитку ХГ, целиакії або інших ентеропатій [65]. В такому випадку втрата ОТ є не наслідком, а причиною розвитку ХГ.

Серед факторів, що впливають на формування толерантності виділяють: генетичні, початок та тривалість постнатального харчування, антигенна структура та тривалість постнатального харчування, анатомічна та функціональна цілісність епітеліального бар'єру, ступінь конкурентності імунної відповіді, а саме локальний цитокіновий профіль, експресія ко-стимулюючих молекул на антиген-презентуючих клітинах [65].

Відомі три механізми індукції ОТ: делеція клонів, анергія та імунна супресія [152, 234]. Дослідження *in vivo* показали, що пренатальна експозиція низки харчових алергенів спрощує формування до них ОТ [332]. Також реалізація фізіологічного механізму ОТ залежить від природи антигену – розчинні білки індують толерантність, тоді як глобулярні не викликають ОТ. Не менш важливим є те, коли дендритні клітини представляють антигени Т-лімфоцитам, що підкреслює роль інтраепітеліальних лімфоцитів (IELs) GALT в індукції ОТ [221]. Доведено, що вікові анатомо-фізіологічні особливості ШКТ, при наявності певної мікрофлори, сприяють формуванню ОТ. Так, показано, що інтестинальна мікробіота може індукувати та підтримувати ОТ, що підтверджено експериментальними моделями. На відміну від цього, стерильні миші не здатні до розвитку ОТ. IgE-відповідь у

стерильних тварин може бути скорегована заселенням флори у неонатальний період. Однак при спробі занесення мікроорганізмів у більш пізні строки цього ефекту не виникає [183, 305]. Порухення заселення інтестинальної мікрофлори у неонатальному періоді може бути важливим кроком у генерації шифту до Th-2 відповіді та припинення формування ОТ.

До теперішнього часу не існує єдиного стандартного протоколу проведення десенситизації у дітей з ХА. Результати різних досліджень часом суперечливі, дослідження не систематизовані, відрізняються методики, строки проведення, ведуться дебати відносно вибору субстрату та шляху його введення. Оральна імунотерапія частіше проводиться із науковою метою, експериментально, та потребує подальшого вивчення. Вибір дози алергену проблематичний та залежить від віку дитини та виду чутливості. Дослідження показали, що щури індукують ОТ як при введенні малої дози алергену (0,5-1,0 мг), так і високої (5-100 мг). При цьому низькі дози активували супресію через стимуляцію продукції Т-регуляторних клітин (Treg) та таких цитокінів, як TGF- $\beta$ , IL-10, and IL-4 [142, 255]. Високі дози антигена викликали клональну делецію та/або анергію на фоні відсутності Т-клітинної проліферації, викликали зниження продукції IL-2 та експресії рецепторів до нього [255].

Позитивні ефекти оральної АСІТ підвищують значущість цього методу лікування. Огляд літератури показав, що перспективними вважаються дослідження прогностичних факторів для запровадження ОІТ. Наприклад, попередні роботи показали, що спонтанне полегшення зустрічається переважно при сенситизації до молока, яєць, пшениці, сої. Але персистуючими залишаються алергія до горіхів, риби, морепродуктів. Проте прогноз залежатиме не тільки від виду гіперчутливості, але й від клінічних особливостей. Так, еозинофільний езофагіт має погані шанси до спонтанної резолюції [244]. Дослідження COFAR (Consortium of Food Allergy Research) виявило, що діти з меншим рівнем IgE до алергенів молока більш схильні до розвитку оральної толерантності [334]. Таким чином існує потреба у

подальшому вивченні комбінації клінічних та лабораторних даних, які могли б слугувати прогностичними ознаками при проведенні оральної імунотерапії.

Описані у попередній частині огляду головні патогенетичні механізми розвитку ХГ, що полягають у зміщенні Th1-типу відповіді на Th2-тип та гіперпродукцію IgE, порушенні епітеліальних бар'єрів та мікробіотичних плівок, проникності кишкового бар'єру ставлять питання про можливість лікування та профілактики цього захворювання шляхом пероральної алерген специфічної імунотерапії. Цей метод має переваги у порівнянні із медикаментозними методами лікування, оскільки дозволяє отримати тривалу ремісію, повну відсутність симптомів хвороби у пацієнтів, запобігає переходу більш легких клінічних проявів у тяжкі форми хвороби.

Таким чином, аналіз поширеності, факторів ризику, особливостей етіології та патогенезу, клінічних проявів, стратегій діагностики, лікування та профілактики за даними світової літератури, показав наступне:

- поширеність підвищеної чутливості до харчових продуктів у дітей в країнах Європи, Америки, Сходу відрізняється та складає до 10 %, коливається залежно від віку, та методу дослідження. Спостерігається постійне неухильне її зростання у всіх країнах світу;
- ХГ слід розглядати як перший крок атопічного маршу, який виступає значущим фактором ризику розвитку хронічних алергічних захворювань у більш старшому віці;
- імунопатогенез ХГ є результатом взаємодії генів із факторами зовнішнього середовища, окрім харчових продуктів, значення має місце проживання, стиль харчування, характер бактеріального антигенного навантаження та інше;
- існує цілий спектр захворювань, в основі яких лежить харчова алергія, різних за патогенезом, різні органи можуть бути мішенями. Діагностика повинна враховувати як анамнестичні, загальноклінічні, так і спеціальні алергологічні обстеження;

- єдиний алгоритм диференціювання імунної та неімунної ХГ на сьогодні не створений;
- серед терапевтичних цілей для лікування ХГ розглядають вплив на стан шкірного та кишкового бар'єрів;
- дані щодо ролі бактеріальної флори кишківника різняться, єдиної точки зору на цю проблему не існує, а отже немає універсальних рекомендацій щодо показань та методів корекції дисбіотичних порушень у дітей із ХГ;
- існує доведений ефективний метод організації дієти для дітей перших 6 місяців життя, які знаходяться на штучному вигодовуванні, але немає доказової бази щодо організації дієти для дітей на грудному вигодовуванні та віком від 6 місяців життя. САВ названо перспективним методом лікування, але стратегія її проведення не розроблена, зафіксовано достатньо велику кількість побічних реакцій. У зв'язку з чим САВ для лікування ХГ потребує подальшого вивчення та удосконалення.

Багато питань, пов'язаних із харчовою алергією у дітей, які проживають в Україні, залишаються невирішеними. Серед них найбільш актуальні:

- поширеність та причини подальшого зростання ХГ у дітей, епідеміологічні дані потребують уточнення із врахуванням останніх міжнародних вимог;
- характер взаємодій між генами та факторами зовнішнього середовища при ХГ у дітей. Подальшого вивчення потребують відстрочені результати цих взаємодій;
- пошук найбільш інформативних стандартизованих методів діагностики ХГ незалежно від патогенезу та виду сенситизації, швидкого та простого розпізнання симптомів ХГ та процесів, що лежать в основі їх формування;

- пошук ефективних біомаркерів імунних ТТГ
- реакцій на їжу;
- подальше удосконалення ефективних методів лікування ХГ з урахуванням нових можливих терапевтичних цілей, досягнень молекулярної алергології;
- «персоналізація» лікування ХГ у дітей, що забезпечить тривалий позитивний ефект та матиме мінімізований негативний вплив.

Підсумовуючи аналіз сучасної літератури, слід зауважити, що, незважаючи на постійне вивчення особливостей перебігу клінічних проявів ХГ на шкірі у дітей, дотепер не вирішені питання швидкого розпізнавання симптоматики ХГ, діагностичні критерії хронізації, рецидивуючого та/або важкого перебігу ХГ. У разі практично однакових клінічних діагностичних ознак шкірних проявів харчової гіперчутливості – клінічний перебіг, мікробіологічний спектр, ступінь негативного впливу на функціональний стан шкірного та кишкового бар'єрів, ймовірність зворотнього розвитку суттєво відрізняються і потребують диференційованого підходу до лікування. Питання диференціальної діагностики та індивідуалізованого підходу до лікування і профілактики ХГ ще не вирішені.

Отже, на сьогодні, аналіз літератури свідчить, що дослідження критеріїв клінічної та лабораторної діагностики ХГ, маркерів хронізації та прогресування ХГ для розробки профілактики, лікувальної тактики й профілактики рецидивів захворювання у дітей мають актуальність і медико-соціальне значення, що обумовило необхідність проведення даного наукового дослідження.

## РОЗДІЛ 2

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

#### 2.1 Клінічна характеристика обстежених хворих

Робота базується на результатах обстеження 424 пацієнтів (вік складав 26,28 [12,00; 54,25] місяців, серед них хлопчиків – 210 (49 %), дівчаток – 214 (51 %)), які на момент включення у дослідження звернулися за медичною допомогою у алергологічне відділення КУ «Запорізька міська багатoproфільна клінічна лікарня №5», Університетську клініку Запорізького державного медичного університету. А також даних анкетування та обстеження 217 практично здорових дітей віком від 6 до 18 років.

Критерії включення в дослідження:

- наявність шкірних симптомів, пов'язаних із вживанням харчових продуктів;
- вік від 1 місяця до 18 років;
- письмова інформована згода на участь у дослідженні.

Критерії виключення:

- відмова батьків та дитини приймати участь;
- відсутність достатнього рівня комплаєнсу (менше 80 %);
- наявність алергічних реакцій, що загрожують життю;
- порушення функції нирок, інші хронічні захворювання у стадії декомпенсації;
- вроджені вади розвитку внутрішніх органів, що мають клінічну симптоматику (крім малих аномалій);
- важкі інфекційні захворювання;
- специфічні інфекційні захворювання;
- онкогематологічні захворювання;
- психічні захворювання.

Дизайн роботи погоджено з Комісією з питань біоетики при Запорізькому державному медичному університеті (протокол №4 від 18.04.2013 р.) із висновком про відповідність до вимог морально-етичних норм біоетики згідно правилам ICH/GCP, Хельсинської декларації прав людини (1964 р.), Конвенції Ради Європи по правах людини і біомедицини (1997 р.), а також чинним законодавством України; затверджено проблемною комісією МОЗ України та Національної академії медичних наук України зі спеціальності «Педіатрія» (протокол №2 від 21.06.2013 р.).

Первинна скарга на симптоми алергії при повторному вживанні харчових продуктів була першим критерієм відбору пацієнтів. Зважали на тип продукту, частоту та чіткий зв'язок із клінічними проявами. Впродовж 2011-2016 рр. до відкритого, проспективного, когортного дослідження за результатами огляду та аналізу первинної документації 1780 амбулаторних карт дітей віком від 1 місяця до 18 років відібрано 977 пацієнтів. З яких 760 дітей було включено з числа тих пацієнтів, які звернулись за допомогою до ЛПЗ з приводу проявів харчової гіперчутливості на шкірі. Після поглибленого аналізу анамнестичних та клінічних даних, виключення пацієнтів із ускладненнями та супутньою патологією, ризиком розвитку анафілактичних реакцій, подальшу участь у науковій роботі взяли 424 пацієнта із симптомами ХГ на шкірі, які звернулися за медичною допомогою до ЛПЗ. З метою вивчення особливостей досліджуваних показників та маркерів, пошуку причин превалювання симптомів ХГ на шкірі у дітей, а також вивчення факторів, що можуть мати значення при формуванні оральної толерантності, у дослідження було включено пацієнтів різних вікових категорій.

Відповідно до мети та задач дослідження робота мала такі напрями:

- перший напрям передбачав дослідження молекулярних та клініко-лабораторних, а також анамнестичних особливостей розвитку симптомів харчової гіперчутливості у дітей на шкірі. Дизайн дослідження представлений на рис. 2.1.



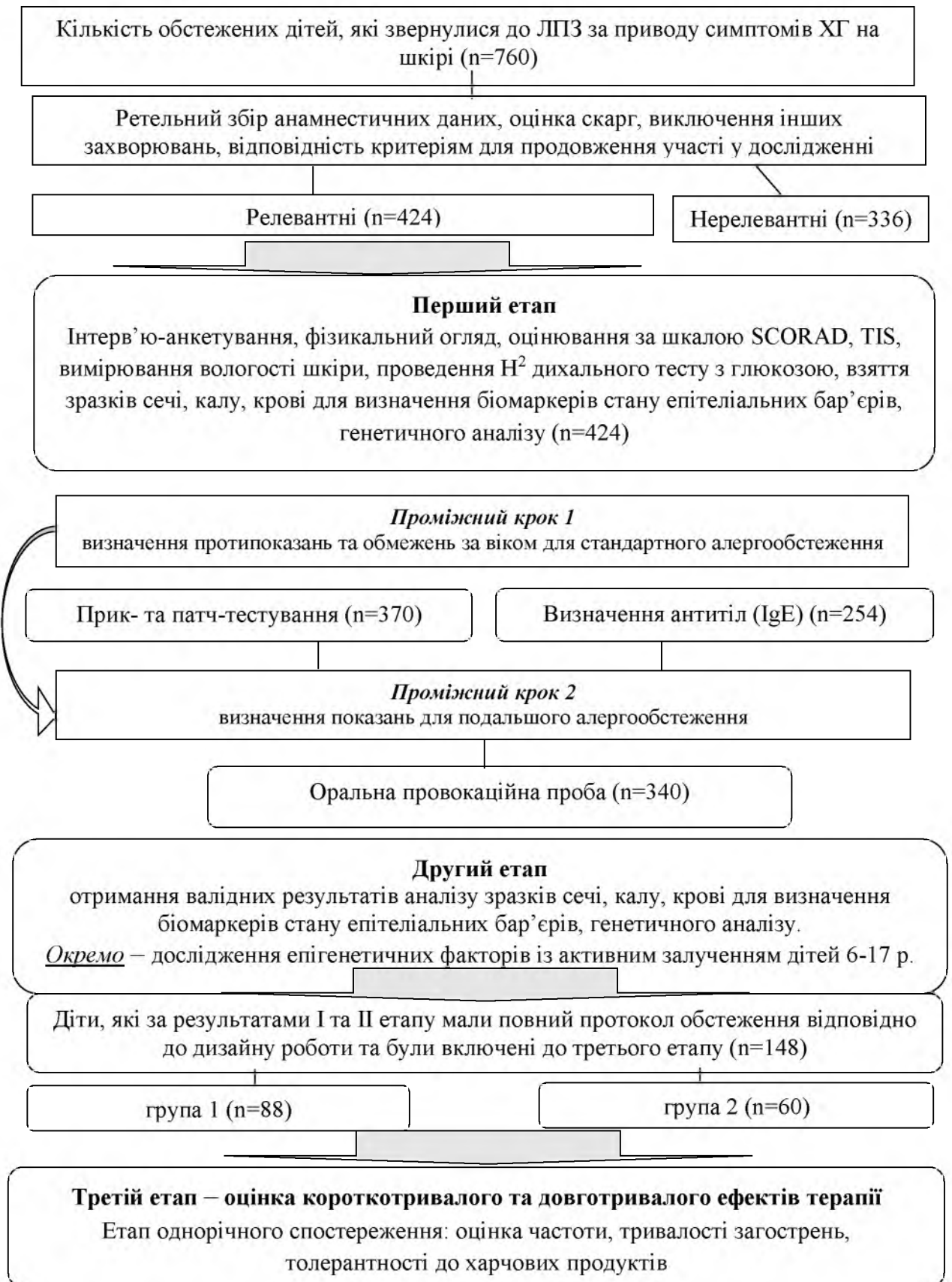


Рисунок 2.1 – Дизайн дослідження за участю дітей, які звернулися до ЛПЗ з приводу симптомів ХГ на шкірі

- другий – вивчення факторів епігенетичного впливу на розвиток симптомів ХГ на шкірі, особливостей адаптаційних процесів у імунній системі, експресії транскрипційних факторів (STAT-6, GATA-3, FOXP-3) із формуванням та перебігом ХГ у дітей, а також особливостей патоморфологічних змін стану шкірного та кишкового бар'єрів у дітей та їх зв'язку із попередніми результатами дослідження;

- третій – вивчення впливу традиційного лікування на перебіг симптомів ХГ на шкірі залежно від результатів проведеного обстеження та проведення порівняльної характеристики із програмою лікування та профілактики, що заснована на результатах проведеного дослідження особливостей формування та перебігу симптомів ХГ на шкірі.

Відповідно до дизайну дослідження окремо на етапі вивчення факторів епігенетичного впливу на розвиток симптомів ХГ додатково обстежено 217 дітей із загальної популяції дітей, які не мали скарг на симптоми ХГ на шкірі, учнів 3-12 класів загальноосвітньої школи у м.Запоріжжя. Дизайн проведення додаткового набору наведено на рис. 2.2.

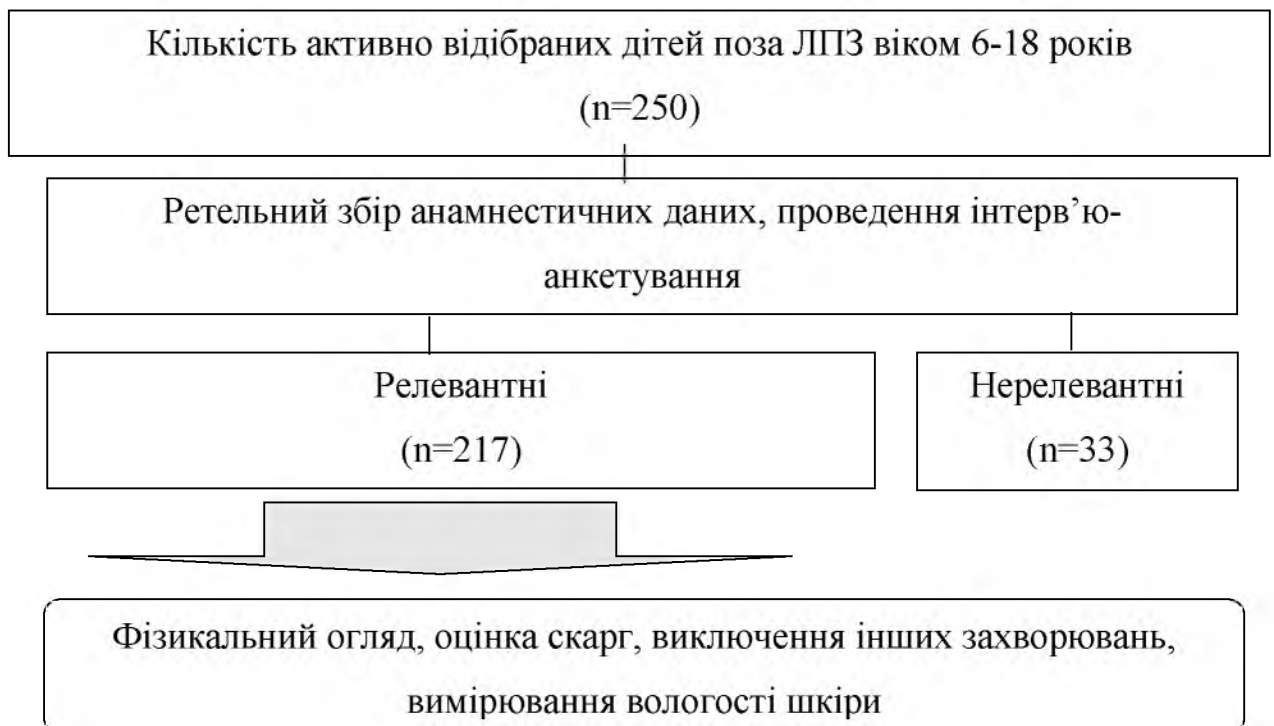


Рисунок 2.2 – Дизайн дослідження за участю активно відібраних дітей шкільного віку (6-18 років)

Вік від 6 до 18 років було обрано з метою вивчення особливостей перебігу симптомів ХГ у цьому віковому періоді, оскільки у групі дітей, які самостійно звернулися за допомогою, кількість пацієнтів віком від 6 до 18 років була найменшою. Аналіз вікового складу пацієнтів, яких було відібрано за зверненням до лікувально-профілактичних закладів, показав, що основна кількість хворих дітей відносилася до вікової групи до 3 років (37 місяців) життя – 59,43 % (n=252). Найменша кількість пацієнтів була у вікових групах 7-11 та 12-18 років. Спостерігалася тенденція до поступового зниження кількості дітей із симптомами ХГ на шкірі від 1 до 6 років, з подальшим різким зниженням числа хворих після 7 років, що слугувало причиною додаткового активного набору дітей із загальної популяції. Кількість хлопчиків та дівчаток була приблизно однаковою (210 (49 %) та 214 (51 %), відповідно). Діти, розподілені за статевою ознакою, не мали значимої різниці за віком ( $p>0,05$ ). Демографічна характеристика пацієнтів із симптомами ХГ на шкірі наведена в табл. 2.1.

Таблиця 2.1 – Демографічна характеристика пацієнтів із симптомами ХГ на шкірі.

Вік	Стать	Всього (n=424)	Хлопчики, чол. (n=210)	Дівчатка, чол. (n=214)
До 1 року		118 (27,83 %)*	56 (26,67 %)*	62 (28,97 %)*
1–3 роки		134 (31,60 %)*	74 (35,23 %)*	60 (28,03 %)*
4-6 років		114 (26,88 %)*	60 (28,57 %)*	54 (25,23 %)*
7-11 років		48 (11,32 %)	16 (7,61 %)	32 (14,95 %)
12-18 років		10 (2,35 %)	4 (1,90 %)	6 (2,80 %)

Примітка 1. \* – вірогідність різниці показників порівняно із віковими групами 7-11 та 12-18 років ( $p<0,05$ ).

Примітка 2. Дані наведені у вигляді абсолютної кількості та їх питомої ваги у % (абс.( %)).

Шкірні симптоми верифікували за наявності висипу, що характеризувався еритематозно-папульозно-сквамозними елементами на шкірі різної локалізації. Кількість балів за шкалою тяжкості симптомів SCORAD у групі склала – 38,45 [17,00; 59,50]. Міжквартильний розмах свідчив, що діти мали як важкі, так і легкі клінічні прояви ХГ на шкірі.

Вік матері склав 29,5 [27; 34] років, вік батька – 32 [30; 36] роки. В анамнезі 20 % (n=88) дітей, що знаходились під спостереженням, відмічено перенесені анте- та інтранатальні фактори ризику розвитку алергії, такі як проблеми з перебігом вагітності, пологів. Половина батьків (44,81 %, n=190) відмітили наявність обтяженого сімейного алергічного анамнезу, 1/2 з них дотримувалась гіпоалергенної дієти під час вагітності. Несприятливі умови проживання були виявлені у 16,98 % (n=72) хворих. Особливості анамнестичних даних вибірки пацієнтів із ХГ наведені в табл. 2.2.

Таблиця 2.2 – Особливості анамнестичних даних вибірки пацієнтів із симптомами ХГ на шкірі, n ( %)

Анамнестичні дані	Кількість пацієнтів (n=424)
Неповна сім'я	45 (10,61 %)
Наявність братів/сестер	84 (19,81 %)
Професійна шкідливість у матері/батька	20 (4,71 %)
Тютюнопаління матері/батька	72 (16,98 %)
Середній дохід родини, що не перевищує мінімальний на час опитування	115 (27,12 %)
Обтяжений сімейний алергічний анамнез	190 (44,81 %)
Наявність грудного вигодовування в анамнезі	178 (41,98 %)
Проблеми з перебігом вагітності	56 (13,21 %)
Проблеми з перебігом пологів	32 (7,54 %)

Враховуючи той факт, що ХГ відносять до дієто-залежних захворювань, нами були окремо проаналізовані особливості чисельного та матеріального стану сімей. Частина дітей (10,61 %, n=45) була з неповних сімей а у 27,12 % (n=115) сімейний дохід не перевищував прожиткового мінімуму, встановленого державою на момент включення у дослідження.

Відповідно до МКХ X основна маса дітей мали верифікований діагноз дерматит, що викликаний вживаною їжею (L27.2) – 291 дитина (68,63 %) та atopічний дерматит (АД) (L20) – 107 пацієнтів (25,23 %). Незначна кількість дітей мали діагноз оральний алергічний синдром, кропив'янка та себореїний дерматит. Процентне розподілення верифікованих нозологічних форм на момент вступу пацієнтів у дослідження представлено на рис. 2.3.

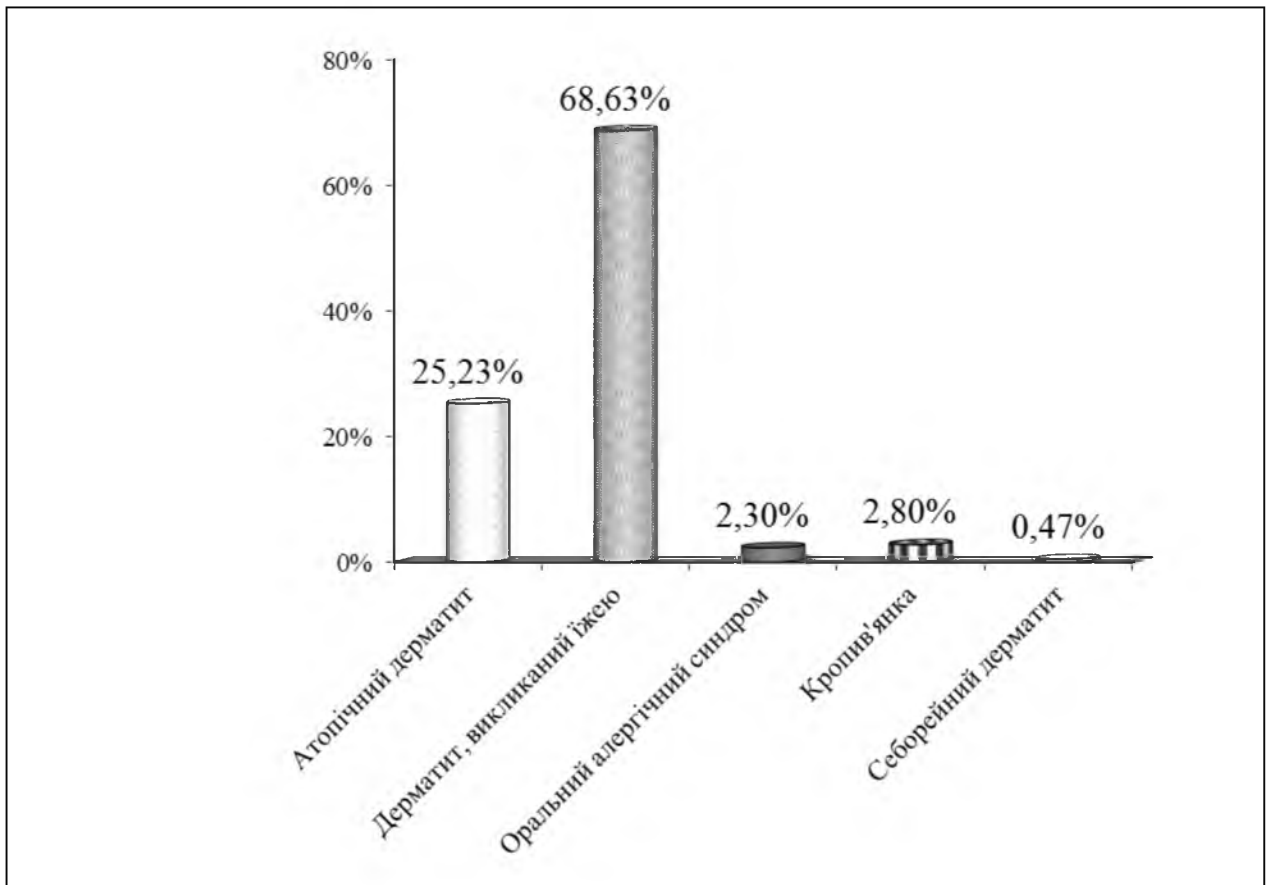


Рисунок 2.3 – Розподілення верифікованих нозологічних форм на момент залучення пацієнтів у дослідження

Найчастіше констатували специфічне для АД розташування шкірних елементів. Щоки – 168 пацієнтів (вік 18,05 [8,58; 40,90] місяців), згини

кінцівок – 60 пацієнтів (вік 33,80 [20,38; 64,44] місяців), шия – 18 (вік 60,66 [19,76 77,85] місяців). При цьому, у дітей віком до 12 місяців висип переважно локалізувався на щоках, тоді як у дітей старших 1 року із збільшенням віку збільшувалась кількість локалізацій на шиї та у згинах кінцівок. Дані тенденції відповідали загальновідомій класифікації АД за формою. Слід відмітити, що генералізований характер висипу (n=100), так само, як і локалізація на щоках, зустрічався статистично достовірно частіше у ранньому дитячому віці (вік 21,67 [6,31; 42,94] місяців) порівняно із розташуванням висипу у згинах кінцівок та на шиї (рис. 2.4).

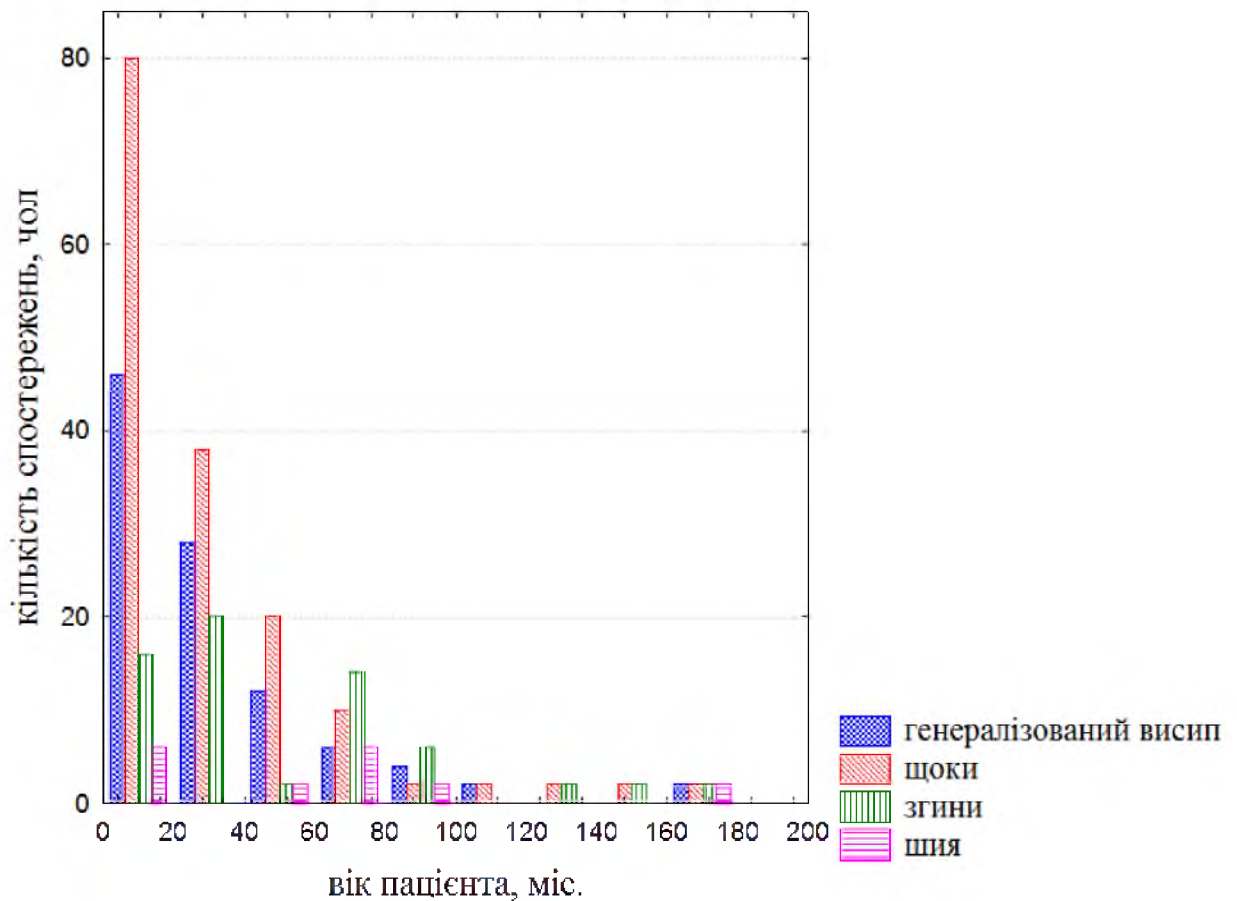


Рисунок 2.4 – Розподілення локалізації клінічних проявів ХГ на шкірі залежно від віку пацієнтів

Як видно з наведеного, серед пацієнтів віком від 6 років поширена висипка зустрічалася так само часто, як і локалізована.

З метою вивчення ефективності лікування симптомів ХГ на шкірі методом рандомізації пацієнти, які пройшли повний протокол обстеження як стандартними методами, так і додатковими, були поділені на дві групи. Частина (n=60) пацієнтів увійшли до групи порівняння (2 група) та лікувалися відповідно до клінічного протоколу «Про затвердження Протоколів діагностики та лікування алергологічних хвороб у дітей» (Наказ МОЗ України № 767 від 27.12.2005 р.) та локального протоколу, що було складено на його основі, клінічного протоколу «Про затвердження нормативів надання медичної допомоги та показників якості медичної допомоги» (Наказ МОЗ України №507 від 28.12.2002 року), що були діючими на момент проведення дослідження [38, 39]. Традиційне лікування включало елімінаційну дієту, 1-2 разове нанесення індиферентних емолієнтів зовнішньо, планове призначення антигістамінних препаратів 2-3 покоління та кремів, що містять нефторовані глюкокортикостероїдні препарати (мометазону фуuratoу 1 мг) місцево на уражені ділянки впродовж перших 5 днів, кремнієві сорбенти, пробіотики внутрішньо, сольові ванни курсом №5. Після стабілізації та досягнення ремісії, з метою профілактики загострень давалися рекомендації виключити з раціону причинні продукти харчування.

Основну групу склали 88 осіб, які отримували в подальшому комплексну протокольну терапію із включенням засобів фармакологічної корекції епідермальної дисфункції та ад'ювантів для формування ОТ, спрямовані на попередження формування та підтримання контролю над симптомами ХГ, яке було обґрунтовано попередніми результатами даного дослідження та базувалося на рекомендаціях Наказу МОЗ України № 767 від 27.12.2005 р. «Про затвердження Протоколів діагностики та лікування алергологічних хвороб у дітей» та Міжнародних настанов (ЕААСІ “Food allergy and anaphylaxis guidelines” 2014) [39, 171]. Дизайн лікування в основній групі (1 група) та у групі порівняння (2 група) представлений на рис. 2.5.

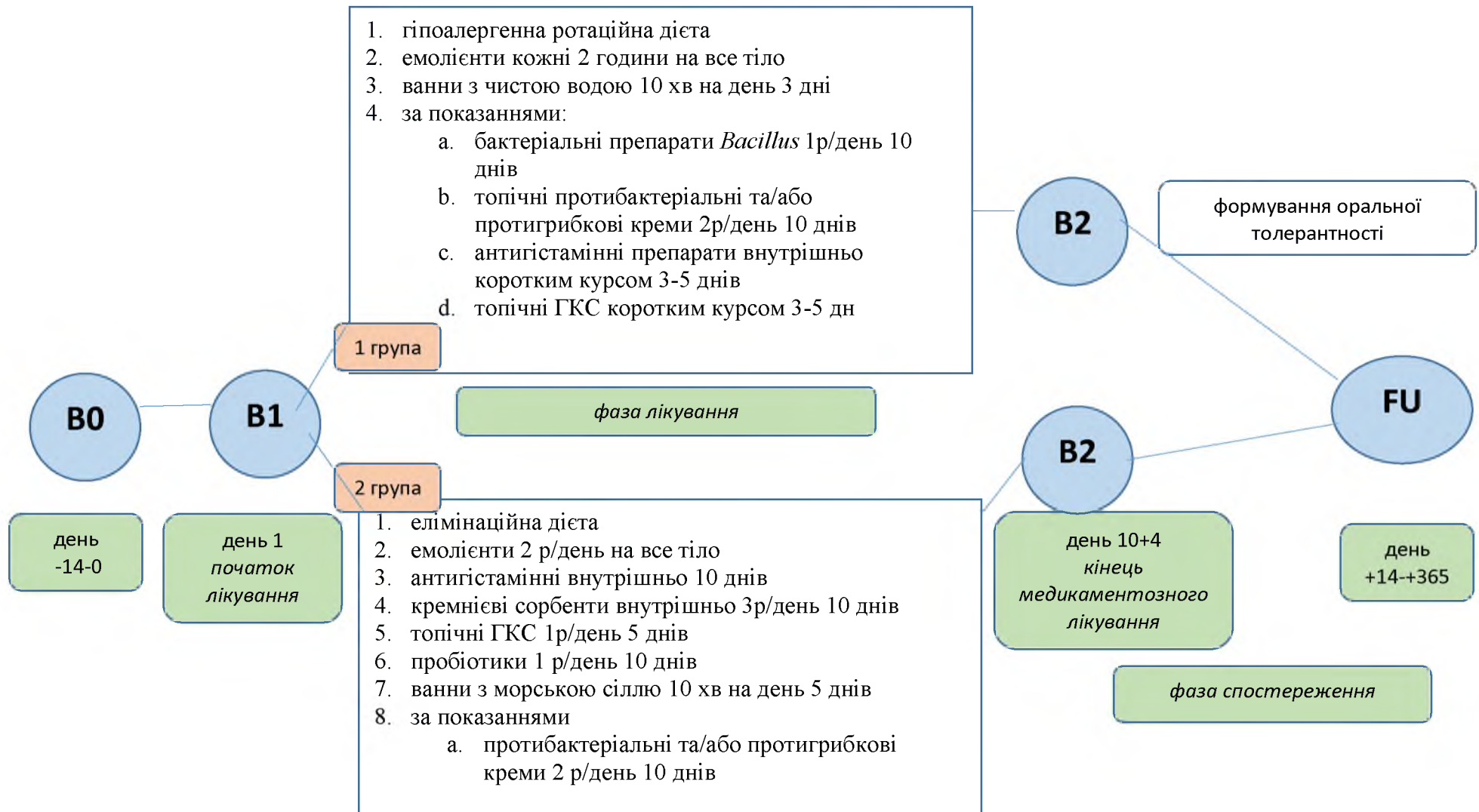


Рисунок 2.5 – Дизайн лікування в основній групі (1 група) та у групі порівняння (2 група)

Примітка. FU – візит фази спостереження



Діти обох груп отримували терапію впродовж 10 днів, при цьому була передбачена поетапна оцінка ефективності лікування та додаткові огляди на предмет виявлення вторинної інфекції (грибковий або бактеріальний процес) для своєчасного їх усунення.

При викладі матеріалів, методів, результатів дослідження, та їх аналізу використана загальноприйнята термінологія, затверджена експертами Всесвітньої організації охорони здоров'я і профільних алергологічних та педіатричних організацій.

## 2.2 Методи дослідження

Усім хворим проводили комплексне клінічне обстеження з урахуванням скарг, даних анамнезу, об'єктивних і додаткових методів дослідження згідно із загальноприйнятими стандартами (Наказ МОЗ України № 767 від 27.12.2005 р. «Про затвердження Протоколів діагностики та лікування алергологічних хвороб у дітей» та локальний протокол, що було складено на його основі, Наказ МОЗ України №507 від 28.12.2002 року).

Загальноклінічне обстеження пацієнтів відповідно до мети та задач дослідження включало об'єктивне визначення морфології шкірних симптомів відповідно до загальноприйнятої класифікації шкірних елементів (еритема, папула, екскоріації, лущення та інше) з метою виділення основного морфологічного елементу, що дозволив би провести диференційну діагностику. Верифікація діагнозів кропив'янка, ангіоневротичний набряк, atopічний дерматит, харчова алергія проводилася у відповідності до Наказу МОЗ України № 767 від 27.12.2005 р. «Про затвердження Протоколів діагностики та лікування алергологічних хвороб у дітей», рекомендацій ЕААСІ, 2014, МКХ Х, Наказ МОЗ № 670 від 04.07.2016 «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Атопічний дерматит». Діагноз atopічний дерматит виставляли, керуючись критеріями Hanifin та Rajka

(1980) при виявленні типових шкірних елементів, що зберігалися більше 6 тижнів, типової локалізації, включаючи рідкі форми (атопічний дерматит пупка, долонь та стоп) [346]. Обов'язкові критерії включали: свербіж, типову морфологію (сухість, еритема та папули) та локалізацію (обличчя, розгинальні поверхні) висипу, хронічний рецидивуючий перебіг, атопія в анамнезі чи спадкова схильність до атопії. Додаткові: ксероз, іхтіоз долонь, позитивні шкірні алерготести, ураження шкіри на кистях, стопах, схильність до інфекцій на шкірі, початок захворювання у ранньому дитячому віці, еритродермія, зморшки Денъє-Моргана, високий рівень IgE у крові, креатоконус, перифолікулярна локалізація висипу, складки на передній поверхні шиї, свербіж при підвищеному потовиділенні, білий дермографізм. Діагноз АД був підтверджений у випадку наявності принаймні трьох основних та додаткових критеріїв. Усі клінічні випадки, які не відповідали цим критеріям, були верифіковані під шифром МКХ L27.2, як харчова алергія (дерматит, спричинений вжитими харчовими продуктами). Нетипові для синдрому АД шкірні висипи, в свою чергу, були поділені відповідно до основного морфологічного шкірного елемента. В подальшому, базуючись на цьому, були виділені клінічні варіанти шкірних проявів ХГ у дітей.

Для оцінки тяжкості шкірних проявів, при наявності елементів використовували шкалу SCORAD та TIS. У відсотках оцінювали розміри поверхні ураженої шкіри. У бальному вираженні від 0 до 3 реєструвалася вираженість еритеми, набрякості або папул, ексориації, лущення, лихеніфікації і сухості. При опитуванні звертали увагу на 2 суб'єктивних симптоми: від 0 до 10 вираженість свербіжів та порушення сну. Залежно від тривалості симптомів діти були розподілені на групи: тих, хто мав транзиторні прояви, персистуючі прояви, ранній початок (впродовж перших 12 місяців життя) та пізній початок симптомів (після року).

**Методика анкетування дітей, відібраних за звертанням до лікаря, та із загальної популяції.** Епідеміологічні дані щодо поширеності проявів харчової алергії збиралися на основі стандартних анкет ISAAC для дітей

шкільного віку (від 6 до 18 років), що відповідають міжнародним вимогам до вивчення розповсюдженості алергічних захворювань [171] (додаток 1). Цей віковий проміжок був обраний у зв'язку з тим, що, як відомо за даними літературних джерел, біля 50 % дітей із проявами ХГ в ранньому періоді життя розвивають толерантність до харчових продуктів у віці 5 років. І лише частина з них страждає на ХГ впродовж подальшого життя.

Всього було роздано у 2013 – 2014 роках – 250 анкет, з яких 217 були повернені респондентами. Анкетування проводилося на основі опитування про кардинальні симптоми, а не про нозологічні форми. З опитаних у 2013 – 2014 рр у подальше дослідження були включені 217 пацієнтів, після отримання письмової згоди батьків та дитини.

Робота в школах почалася з встановлення контакту з адміністрацією і пояснення необхідності вивчення здоров'я учнів (нерозповсюдження діагнозів захворювань, що вивчаються, є обов'язковим). Згода батьків – обов'язкова умова під час анкетування. Батьки дітей були повідомлені про організацію, яка проводила дослідження, мали номер телефону, за яким вони могли зв'язатися і отримати ту інформацію, яка їх цікавить. Анкети були роздані для заповнення дітьми разом з батьками, оскільки достатня кількість запитань була про раннє дитинство.

Також анкетування було проведено дітям із клінічними проявами ХГ, що були відібрані у дослідження з контингенту пацієнтів алергологічного відділення комунальної установи «Запорізька міська багато профільна лікарня №5», поліклінічного відділення Університетської клініки Запорізького державного медичного університету.

Дослідження було проведено з дотриманням загальноприйнятих вимог: випадковість та репрезентативність досліджуваних вибірок населення дитячого віку; одномоментність дослідження; комплексність оцінок усіх основних ланок явища, що вивчається; уніфікація медичної документації та методів дослідження. Особливу увагу було приділено використанню єдиних критеріїв діагностики окремих нозологічних форм захворювання.

За результатами анкетування були відібрані діти, які дали позитивну відповідь на три і більше запитань, пов'язаних із симптомами ХГ. У цій групі дітей було проведене детальне обстеження з метою уточнення наявності та верифікації діагнозу ХГ. Цим дітям проводили клінічне обстеження за загальноприйнятими методиками.

**Методика збору анамнезу.** У всіх дітей, які проходили анкетування, а також у дітей основної групи та групи порівняння, окремо оцінювали дані анамнезу. Вивчали особливості перебігу пре- та постнатального періоду, характер вигодовування дитини на першому році, прояви харчової, медикаментозної, інсектної, поствакцинальної алергії у дитини. Нами враховувалась наявність atopічних захворювань у родині, особливості перебігу вагітності, в анамнезі дитини – повторюваних епізодів шкірних проявів алергії, супутніх проявів atopії (алергічний риніт, кон'юнктивіт, бронхіальна астма), а також характер харчування (вживання продуктів ГМО), страви першого прикорму, дотримання дієти під час вагітності, годування грудьми, прийом вітамінів впродовж цих періодів та в подальшому житті дитини. Обов'язково уточнювався вік появи перших проявів харчової алергії на шкірі та причинно-наслідкові зв'язки, уточнювалася сезонність проявів. Уточнювали також інформацію щодо наявності гастроінтестинальних проявів ХГ (нестійкі випорожнення, болі в животі, нудота, блювання після вживання певних продуктів). Враховували вік звернення до лікаря та верифікації діагнозу ХГ або АД. Збиралися дані про соціально-економічний рівень сім'ї, санітарно-гігієнічні умови проживання, що включали інформацію про тип житлового приміщення (приватний будинок чи квартира), вік та стан будови (несправна сантехніка), частоту проведення ремонту та прибирання, наявність колекторів домашнього пилу (килими, матраци, м'які меблі) та джерел алергенів (кімнатні рослини, тварини).

**Методика діагностики підвищеної чутливості до харчових алергенів у дітей методом шкірного тестування.** Алергологічне обстеження методом шкірних проб для виявлення підвищеної чутливості до

алергенів проводилося виключно в умовах клінічної бази кафедри факультетської педіатрії – Комунальної установи «Запорізька міська багато профільна лікарня №5». Тестування проводили дітям від 1го року життя з розрахунку: вік дорівнює кількості алергенів для обстеження. Дітям від 3 років проби проводили за стандартною схемою, враховуючи доступну площу для їх проведення.

Використовували стандартну панель, яка включала: харчові (алергени ков'ячого молока, курячого яйця, м'яса, риби, рослинних продуктів), побутові (алергени домашнього пилу: кліщів *D. f.* та *D. pt.*), епідермальні (алергени котів, собак), рослинні (дерев, кущів, різнотрав'я, культурних рослин) та грибкові алергени (пліснявих грибків) (МП «Імунолог», м.Вінниця). Шкірні тести дітям виконували виключно у період ремісії клінічних проявів, при відсутності інших протипоказань до тестування *in vivo*. Обов'язковою була відміна антигістамінних препаратів за 10 діб перед тестуванням. Постановка та оцінка результатів шкірних проб здійснювалася згідно з вимогами Наказу МОЗ України та АМН України за № 127/18 від 02.04.02. Кількість поставлених проб у кожної дитини залежала від віку. Так повна панель виконувалась лише дітям від 3 років. Пацієнтам від 1 до 3 років кількість та вид алергенів для проведення тестів визначали за анамнестичними даними та за результатами додаткових методів обстеження.

Шкірне алерготестування проводили методом прик- та патч-тестів. Через 20-30 хв., 24, 48 год. оцінювали укол-пробу. Через 20 хв., 24, 48, 72, 96 год. після аплікації оцінювали патч-тест. Перед проведенням прик-тестів з алергенами для правильної оцінки результатів проводилися дві контрольні проби: I – з тест-контрольною рідиною (контроль специфічності дії алергену) та II – з 0,01 % розчином гістаміну (контроль реактивності шкіри). Алергологічне тестування розпочинали лише у випадку позитивної реакції на гістамін та негативної – на рідину для розведення алергену. Для постановки проби шкіра долонної поверхні передпліччя оброблялася 70 % етиловим спиртом, на неї на відстані 2,0-2,5 см наносили краплі алергенів. Після цього

проводився прокол попередньо натягнутої шкіри за допомогою спису ланцету до упору обмежувача. При появі уже через 10 хв. виражених реакцій на шкірі ватними тампонами промокали надлишок кожної рідини в місці проколу (тампон був окремим для кожної рідини). Алергічна реакція оцінювалась в міліметрах через 15-20 хвилин та вважалась позитивною при розмірі папули 3 мм та більше у порівнянні з контролями.

Патч-тест (від англ. Patch – «клаптик») накладали паралельно проведенню прик-тестів. Техніка цієї епікутанної проби була наступною: шкіру спини або передпліччя обробляли 70 % спиртом. На її поверхню накладали квадратний відрізок марлі розміром 1x1 см з алергеном, зверху його закривали шматком латексного водонепроникного лейкопластиру розміром 2,5 x 2,5 см так, щоб марля не виходила за межі лейкопластиру. Одночасно проводили проби з тест-контрольною рідиною та чистим пластирем. Відстань між пробами була не менше 2,5 см. Читання результатів проводили якісним методом з урахуванням суб'єктивних відчуттів дитини через 20 хв., 24, 48, 72, 96 год. Усі пацієнти були попереджені про можливу присутність реакції протягом 7 діб, а в деяких випадках впродовж довшого терміну. Також діти були попереджені про те, що вони можуть зняти патч-проби, при виникненні сильних неприємних відчуттів в місці їх накладання, в будь-який момент тестування. Фіксуєчий лейкопластир та алергени знімали зі шкіри через 2 доби. Оцінку проводили через 20 хв. та 1 год. після видалення пластиру та зникнення ознак подразнення та дермографізму. Реакція була визнана позитивною в разі виявлення шкірних елементів (еритема, папули, везікули) у місці контакту з алергеном. При виникненні аналогічної реакції в контролях (пластир з тест-контрольною рідиною та чистий пластир) реакцію на алергени позитивною не вважали. Шкірні тести з харчовими алергенами відносять до обов'язкових методів діагностики ХГ. Однак, враховували той факт, що прик-тести можуть бути інформативними лише при імунній IgE-опосередкованій ХГ, в той час, як інформативність цих проб при ХГ, що має уповільнений механізм, досі дискусійна. У зв'язку з

цим негативні результати прик-тесту розглядалися, як такі, що не свідчать про відсутність ХГ, та приймали їх як показання для подальшого поглибленого обстеження за допомогою імуноферментного аналізу та ОПП. Внутрішньошкірні проби з харчовими алергенами не проводилися у зв'язку з їх низькою специфічністю та більшим ризиком системних реакцій.

**Методика діагностики підвищеної чутливості до харчових алергенів у дітей методом імуноферментного аналізу.** У зв'язку з тим, що норми кількісних значень антитіла IgE різняться з віком, у разі підвищення його загального рівня вище референтних значень дитину вважали такою, що має фенотип «підвищеного IgE». В залежності від отриманих результатів IgE робили висновок про прояв гіперчутливості *in vitro*, як наведено у табл. 2.3.

Таблиця 2.3 – Інтерпретація результатів визначення рівнів сироваткових spIgE

Кількість специфічного IgE, kU/L	Клас гіперчутливості	Рівень гіперчутливості
1	2	3
$\leq 0,35$	0	Відсутній або такий, який неможна виявити
0,35-0,7	1	Низький
0,7-3,5	2	Помірний
3,5-17,5	3	Високий
17,5-50	4	Дуже високий
50-100	5	Вкрай високий
$\geq 100$	6	Різко позитивний

Попередньо забір крові проводили з ліктьової вени у положенні сидячи за допомогою вакутайнерів у спеціальні охолоджені транспортні пробірки. Транспортування біозразків до лабораторії проводилося із зберіганням холодового ланцюга +2-+8 °С.

Для оцінки чутливості та специфічності різних шкірних методів діагностики гіперчутливості до харчових алергенів, які мають IgE-опосередкований механізм, використовували результати визначення рівня загального та специфічних IgE у сироватці крові методом ІФА. Референтне значення для загального IgE різнилося залежно від лабораторії, тому дітей, які мали значення загального IgE вище нормального, називали такими, що мають підвищений рівень загального IgE. Референтне значення для специфічних IgE – 0,35 kU/L. Мінімальна достовірна кількість специфічного IgE – 0,15 kU/L. Рівні специфічних IgE вищі референтного незалежно від рівня загального IgE при наявності позитивних шкірних тестів та/або відповідних анамнестичних даних розглядались як такі, що підтверджують відповідний вид сенситизації. Рівні специфічних IgE нижчі референтного при наявності позитивних шкірних тестів розглядались як такі, що свідчать про відсутність участі специфічних IgE у даних реакціях або як такі, що в даний момент часу знаходяться переважно у тканинах, а не у сироватці крові.

Крім рівнів IgE, при наявності симптомів, пов'язаних із вживанням злаків, проводили оцінку концентрації антитіл (IgA та IgG) до гліадину, тканьової трансглютамінази (ТТГ) та ендомізіуму.

Референтне значення 0,1 kU/L. Мінімальна достовірна кількість специфічних IgA та IgG до гліадину та ТТГ – 1,0 kU/L. Мінімальний титр антитіл до ендомізіуму – 1:10. В залежності від отриманих результатів робили висновок про наявність лабораторних симптомів целиакії відповідно до існуючих рекомендацій та проводили подальшу диференційну діагностику харчової алергії до злаків та целиакії.

Сироватку крові пацієнтів отримували після відстоювання попередньо забраної венозної крові впродовж 1 години при кімнатній температурі. Після 15-30 хв центрифугування (1500 – 2000g) не менше 1,0 мл надосадної рідини відбирали піпеткою у епандорф. Зразки заморожували у вертикальному положенні та зберігали при температурі -20°C до подальшого використання. Загальна кількість пацієнтів, від яких отримано релевантні біологічні зразки



– 100. З них 69 виявилися прийнятними для проведення тестів, решта через наявність ознак гемолізу та/чи хельозу використанню не підлягали. TLR-2 у сироватці крові виявляли за допомогою набору ELISA Kit for TLR-2, виробник Cloud-Clone Corp., США. Дослідження проводили згідно з інструкцією виробника

Рівні інтерлейкінів (IL-2 та IL-4) визначали у сироватці, яку отримували за методикою, описаною вище. Для роботи використовували набори Human IL-2 Platinum ELISA та Human IL-4 Platinum ELISA, виробник Affymetrix eBioscience, Австрія.

Рівні фактору транскрипції Th2 – STAT-6, а також транскрипційних регуляторів Th2 – GATA-3 та Treg – FOXP-3 визначали методом імуноферментного аналізу (ELISA) у лізаті моноцитарного концентрату крові. Загальна кількість пацієнтів, від яких отримано релевантні біологічні зразки – 50.

Забір зразків проводили у спеціальні охолоджені транспортні пробірки із ЕДТА за допомогою вакутайнерів. Після чого моноцитарний концентрат готували у той же день за нижченаведеною методикою. Кров обережно перемішували, після чого розводили в 2 рази ізотонічним розчином хлориду натрію. Отриману суспензію нашаровували на 3,0 мл попередньо приготованої суміші фікол-урографіну. Після відстоювання пробірки впродовж 30 хвилин при кімнатній температурі, її центрифугували 15 хвилин при 1500 об/хв. Після зупинки центрифуги інтерфазний прошарок забирали пипеткою у епандорф, який заморожували при температурі не нижче  $-20^{\circ}\text{C}$ , в результаті чого шляхом виморожування отримували лізат моноцитарного концентрату, який розморожували перед використанням. Розрахована чистота мононуклеарів у зразках складала 96 %. Кількість отриманих зразків придатних для аналізу складала 37, решта були відбраковані у зв'язку із низькою якістю кільця преципітації, або повною його відсутністю.

Для визначення GATA-3 та FOXP-3 використовували відповідні набори для ELISA виробника RayBiotech, Inc., США. Для STAT-6 – набір для ELISA,

виробник Elabscience Biotechnology Co., Ltd., Китай. Імуноферментні дослідження проводили згідно з інструкцією виробника.

**Методика проведення провокаційних проб з харчовими алергенами.** Провокаційні проби проводили у відповідності до міжнародних рекомендацій після оцінки анамнестичних та клінічних даних, отримання результатів шкірного тестування та визначення рівня антитіл [171, 210].

В разі наявності клінічних ознак негайного типу алергічних реакцій, а також у віці до одного року та від року до трьох використовували виключно відкриту оральну провокаційну пробу. Дітям старше 3 років проводили подвійну сліпу плацебоконтрольовану провокаційну пробу [170, 171]. Оцінку результатів проводили лише за наявності об'єктивних симптомів. Суб'єктивні симптоми були показанням для повторення проби. Провокаційний тест повторювали на етапі призначення лікування, з метою визначення порогової мінімальної безпечної дози алергену для подальшого проведення оральної імунотерапії.

Провокаційні проби проводилися лише у стаціонарі, використовували той самий продукт, який пацієнт буде вживати в подальшому в разі негативної реакції. Починали з дози 1-2 краплі на внутрішню поверхню губи. Поступово доза нарощувалася в певній послідовності (0,1, 0,2, 0,5, 1,5, 4,5, 15, 40, та 150 мл). Реакцію оцінювали кожні 20-30 хвилин після вживання чергової дози продукту. Тест припиняли при появі перших симптомів зі сторони будь-якої системи. Додатково наявність клінічних ознак реакцій оцінювали через 2-3 години, 24, 48 та 72 години з метою виключення біфазних анафілаксій та реакцій уповільненого типу.

З метою засліплення продукту, в разі необхідності, використовували повний гідролізат сироваткових білків коров'ячого молока для дітей віком до 3 років та заварене рисове борошно для дітей віком від 3 років. Кількість основи на разовий прийом залежала від кількості засліпленого продукту та збільшувалась пропорційно. З метою подвійного засліплення приготування та маркування ємкостей в день тесту проводила третя особа – лікар

відділення алергології КУ «ЗМБДЛ №5» м. Запоріжжя. За один день одній дитині проводили не більше трьох провокаційних проб.

**Методика визначення імунного статусу.** Забір крові для приготування біологічних зразків проводили з ліктьової вени вранці натще у відповідні охолоджені транспортні пробірки. З метою визначення стану імунологічної реактивності у дітей із ХГ оцінювали результати CD-типуювання лімфоцитів периферичної крові з використанням методу проточної цитометрії – в діагностичній лабораторії ТОВ «ДІАСЕРВІС» м. Запоріжжя та методом прямого розеткоутворення з частками, вкритими моноклональними антитілами (ВМУ, Беларусь), вимірювання вмісту основних класів імуноглобулінів (IgG, IgM, IgAs) у крові методом радіальної імунодифузії в агарі за G. Mancini та співавт. (1965), тесту спонтанного відновлення нітросинього тетразолію (НСТ-тест), що проводився у міській лабораторії клінічної імунології дитячої лікарні №1 м. Запоріжжя. Забір крові проводили з ліктьової вени вранці натще у спеціальні охолоджені транспортні пробірки за допомогою вакутайнерів. Після чого вони транспортувалися в охолодженому стані (+2 – +8°C) до лабораторії для аналізу.

**Методика генетичного обстеження.** Забір венозної крові проводився за допомогою вакутайнера у транспортні вакуумні пробірки з ЕДТА, після чого їх поміщали до морозильної камери у середовище -18 – -25°C. Транспортування пробірок виконувалося із збереженням холодового ланцюга. ДНК екстрагували відповідно до стандартного протоколу та після укладання відповідного договору у ДУ «Інститут спадкової патології АМН України», м. Львів, Україна. Проводили виділення та очищення ДНК з лейкоцитів периферійної крові методом висолювання. Такими, що підлягають аналізу та вдало пройшли етап виділення ДНК визнані 53 проби. Ампліфікацію послідовностей ДНК *in vitro* проводили, використовуючи метод полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). Специфічність ПЛР-продуктів визначали послідовністю специфічних праймерів, температурою відпалу та

складом реакційного буферу. ПЛР проводили в автоматичному режимі на термоциклері «Терцик» (ДНК-технологія, Росія).

Для ідентифікації поліморфного варіанту локусів 1258G>A гена SPINK-5, R501X та 2282del14 гена FLG застосовували метод рестрикційного аналізу продуктів ПЛР відповідних послідовностей. У роботі використовували ендонуклеази рестрикції *HphI*, *NlaIII*, *DraIII* виробництва фірми "Fermentas" (Вільнюс). Інкубацію рестрикційної суміші проводили при температурі 37°C у термостаті фірми «БІОКОМ» (Росія).

Продукти ампліфікації візуалізували шляхом проведення електрофорезу в 2% агарозному гелі, який містив бромистий етидій та сканували на ультрафіолетовому транслюмінаторі «ECX-15. M» (VILBER LOURMAT, Франція). Отримані сигнали порівнювали з маркерами довжин, і на основі цього детектували розміри отриманих фрагментів. Результати сканування агарозних гелів знімали цифровою камерою «Gel Imager» (HELICON, Росія). Обробку зображень здійснювали на комп'ютері за допомогою програм Adobe Photoshop CS та Gel Explorer 2.0. Визначення частоти поліморфних алелей та відповідності розподілу генотипів оцінювали за рівнянням Харді-Вайнберга:  $p^2+2pq+q^2=1$ .

**Методика оцінки рівня трансепідермальної втрати рідини, як маркера функціонального стану бар'єру шкіри.** Вимірювання проводили за допомогою портативного пристрою для визначення вологості шкіри (Queentone, Франція) у місці висипу та на непошкоджених ділянках. Принцип роботи апарату оснований на вимірюванні електричної ємності діелектричного середовища, яким є поверхня шкіри та волога на ньому. Сухість шкіри, яка супроводжується ТЕВР, діагностували при показниках від 0 до 33 %, нормальний рівень вологості – від 34 до 56 %, підвищений – від 57 %. Показники апарату порівнювали із суб'єктивною оцінкою первинних та вторинних елементів на шкірі.

**Методика проведення водневого дихального тесту.** В роботі використовували водневий дихальний тест з глюкозою, який оцінювався

відповідно до рекомендацій робочої групи з дихальних тестів Римського консенсусу та рекомендацій вітчизняних експертів [93, 107, 119]. В нормі ця молекула метаболізується флорою товстої кишки з вивільненням водню.  $H^2$  вільно всмоктується у кров та виводиться через легені з повітрям, що видихається. Тому поява продуктів її розщеплення раніше, ніж вони потраплять у цей відділ кишкового тракту є маркером синдрому надмірного бактеріального росту (СНБР). Саме цей субстрат був обраний з метою підвищення інформативності методики, оскільки ДТ з глюкозою має більшу специфічність (78-100 %, порівняно з 44-70 % тесту із лактулозою) [102].

Повітря, що видихається, аналізувалося на рівень вмісту водню за допомогою аналізатора Gastro+ Gastrolyzer® (Bedfont, Німеччина) за методикою наданою виробником. Не менше ніж за 16 годин до тесту пацієнт знаходився на спеціальній дієті, що виключає продукти, які містять легкі вуглеводи та клітковину, молочні продукти. Перша предозова проба забиралася натщесерце вранці. Дітям віком до року дихальний тест проводили не раніше ніж через 2 години після першого ранкового годування. Наступні – з інтервалом у 15 хвилин впродовж першої години та інтервалом 30 хвилин впродовж другої години. В якості субстрату використовували суху глюкозу без домішок у дозі 1 – 2 г/кг (але не більше 25 г), та лактулозу у вигляді сиропу у дозі 5мл. Ці субстрати розчиняли у воді у кількості із розрахунку 6 мл/кг (але не більше 300 мл) [119].

Тест з глюкозою вважали позитивним при появі одного «раннього» піку екскреції водню. В той же час, тест з лактулозою – при появі двох піків екскреції: раннього та пізнього [222]. Одиниця виміру  $H^2$  – ppm. На сьогодні консенсусу щодо тривалості проведення тесту та щодо відсікаючих значень  $H^2$ , що обумовлюють позитивний результат тесту не досягнуто [52]. Тому в роботі при оцінці порогових рівнів  $H^2$  орієнтувалися на рекомендації Римського консенсусу для дорослих та результати наших попередніх досліджень. Тест вважали позитивним при наростанні рівня  $H^2$  мінімум на 6 ppm і більше, або при подвоєнні предозового рівня [119, 134].

**Методика визначення проникності кишкового бар'єру за допомогою лактулозного тесту із сечею.** 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 [121]. Кількість лактулози визначали хроматографічним методом. Хроматограму розміщували у системі пропаном:гідроксид амонію (7:3). Після проходження розчинника 10 см пластину висушували та проявляли 1 % розчином алоксану у ДМФА з наступним нагріванням при 100°C у сушильній шафі (у R+ 0,09). Після чого пляму, яка відповідала лактулозі зшкрябували у пробірку з 5мл ДМФА. Вміст пробірки нагрівали 3 хвилини на водяній бані (100°C). Центрифугували 3 хвилини при 3000 об/хв. На наступному етапі проводили спектрофотометричне дослідження при довжині хвилі 540 нм (мікропроцесорний спектрофотометр ультрафіолетової та видимої ділянки спектру Libra S32 PC). Кількість лактулози розраховували за формулою:

$$\frac{E_{op} * C_o * K}{E_{ст}}$$

де:  $E_{op}$  – оптична щільність дослідного зразка,  $C_o$  – молярний вміст субстрату,  $E_{ст}$  – оптична щільність стандарту,  $K$  – коефіцієнт розведення

**Методика визначення біомаркера запалення слизової оболонки внаслідок порушення кишкового бар'єру.** Кал збирався одразу ж після дефекації у стерильні пробірки при кімнатній температурі, після чого заморожувався та зберігався при температурі -25°C до подальшого проведення тесту. За даними наукових джерел щоденні варіації концентрації ФК були виявлені у пацієнтів різного віку, проте вони переважно не впливають на діагностичну цінність, оскільки у більшій мірі спостерігалися при високих значеннях цього маркера та більше впливали на рішення щодо

активності процесу [164]. Тому у нашому дослідженні збір калу проводили за потреби без урахування часу доби.

Рівень кальпротектину визначали якісним методом у копрофільтраті за допомогою тест-систем CalprotectinRAPID TEST (Італія) за методикою виробника. Тест вважався валідно проведеним при появі контрольної смужки. Поява другої смужки свідчила про наявність кальпротектину у дослідженому копрофільтраті. Забарвлення другої смужки свідчило про наявність цього маркера, що виражали знаком «+».

**Методика оцінки клінічної ефективності етіопатогенетично обґрунтованої терапії харчової гіперутливості у дітей.** Визначення клінічної ефективності терапії проводилася за даними катамнестичного дослідження з використанням спеціально складених форм. Оцінка клінічних симптомів та анкетування проводилися протягом всього лікування на перший та десятий день лікування та раз на місяць на етапі формування оральної толерантності. Враховувалися такі показники, як об'єктивна сухість шкіри, рівень трансепідермальної втрати рідини (ТЕВР) за результати вимірювання рівня вологості шкіри, суб'єктивні відчуття свербіжжю і наявність і вираженість розчосів, як її ознака. Для кількісного вимірювання та статистичної оцінки ефективності впровадженої терапії нами була використана бальна шкала SCORAD та TIS. У бальному вираженні від 0 до 3 реєструвалася вираженість наступних симптомів: еритема, набряклість або папули, екскоріації, лущення, лихеніфікація і сухість. Крім цього при опитуванні звертали увагу на 2 суб'єктивних симптоми: вираженість свербіжжю та порушення сну (від 0 до 10). Позитивний ефект терапії оцінювали за підвищенням вологості шкіри – зниженням ТЕВР не менше ніж на 50 % від вихідного рівня або по досягненню нормального рівня (34 % і вище), що більше. Це свідчило про перехід важкого ступеню ТЕВР у легкий або зникнення таких симптомів, як сухість, лущення. Ефект – результативну ознаку враховували у альтернативній формі (1 – є ефект, 0 – немає).

Крім того впродовж проспективного спостереження враховувалася зміна характеру перебігу захворювання, як то частота загострень, їх тяжкість. Кожен показник переводився у бальну оцінку: від 0 – без змін, до 1 – незначне зменшення тяжкості та кількості загострень, 2 – значне полегшення перебігу (легкі загострення, що спостерігаються рідко та не потребують лікування), 3 – повна ремісія. Дітей з негативною динамікою було вирішено відносити у окрему групу. Такий підхід дозволив математично обґрунтовано визначити ефективність запропонованої схеми лікування у порівнянні із традиційною.

### 2.3 Методи статистичної обробки результатів дослідження

Статистична обробка даних проводилась із застосуванням пакету ліцензійної програми «Statistica 6.0 for Windows» (StatSoft Inc., США, №АХХR712D833214FAN5) та в операційному середовищі Windows XP.

Нормальність розподілу параметрів визначали за тестом Шапіро-Уїлка. При нормальному розподілі даних результати представлені у вигляді середніх арифметичних величин ( $M$ ) та їх похибки ( $m$ ). При відхиленні розподілу від нормального дані представляли у вигляді медіани та міжквартильного розмаху –  $Me [Q_{25}; Q_{75}]$  (медіана, 25 та 75 перцентиль). При розподілі, що відрізняється від нормального, для порівняння груп використовували непараметричні критерії: U-критерій Манна-Уїтні для незалежних вибірок та критерій Вілкоксона – для залежних вибірок. Міжгрупові відмінності якісних ознак оцінювали з використанням  $\chi^2$  Пірсона (при малій вибірці – з поправкою Йетса), якщо кількість очікуваного явища у вибірці становила менше 5, використовували точний критерій Фішера. Для оцінки взаємозв'язків між показниками використовували кореляційний аналіз Спірмена та Кендала (при розподілі, що відрізняється від нормального) та обчислення коефіцієнту контингенції ( $\phi$ -коефіцієнту). Зв'язок між параметрами вважався сильним при значеннях коефіцієнту



кореляції Спірмена, Кендала більше 0,6, слабким – при значенні 0,3, помірним – при значенні від 0,3 до 0,6. Зв'язок між атрибутивними ознаками вважали достовірним при  $\phi > 0,0625$ . Для порівняння статистичних характеристик у різних групах використовували множинне порівняння за допомогою однофакторного дисперсійного аналізу (Kruskal-Wallis test ANOVA). Перевірку гіпотези рівності частот у двох групах проводили за допомогою порівняння часток. Для оцінки впливу факторів розраховували Відношення шансів (ВШ) з визначенням довірчого 95 % інтервалу (ДІ). При  $\text{ВШ} > 1$  ймовірність розвитку результату в групі впливу фактору ризику вище, а при  $\text{ВШ} < 1$  нижче, ніж у осіб без впливу фактору. З метою оцінки вірогідності негативного та позитивного результатів діагностичних тестів при відсутності та наявності імунних механізмів симптомів ХГ на шкірі розраховували чутливість (Se) та специфічність (Sp). Оцінка міри узгодження між різними методами діагностики ХГ проводилась із використанням коефіцієнту каппи Коена (Карра Cohen ( $\kappa$ )). Узгодженість вважалася високою при значенні коефіцієнту каппа ( $\kappa$ ) вище 0,75, доброю – від 0,4 до 0,75, поганою – нижче 0,4. Окремо розраховували 95 % довірчий інтервал каппи (95 % ДІ). Для виявлення зв'язку між досліджуваними показниками виконали лінійний регресійний аналіз і розраховували стандартизовані регресійні коефіцієнти (бета), коефіцієнт детермінації (R) та звичайні регресійні коефіцієнти (B), що дають можливість порівняти відносний внесок незалежної змінної в передбачення залежної змінної. Гіпотеза відносно зв'язку між ознаками ефективності методів лікування оцінена за допомогою методу об'єднання кластерного аналізу (деревовидної кластеризації). Метою аналізу було виділення критеріїв, які потрапляють у одну групу та характеризуються однакою вірогідністю отримання однакового ефекту від лікування (одинарний зв'язок євклідової відстані). Відмінності вважали достовірними при рівні статистичної значущості  $p < 0,05$ .

### РОЗДІЛ 3

## ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ СИМПТОМІВ ХАРЧОВОЇ ГІПЕРЧУТЛИВОСТІ НА ШКІРІ У ДІТЕЙ

З метою виявлення факторів ризику формування ХГ, особливостей симптоматики та перебігу симптомів ХГ на шкірі на першому етапі всі сім'ї проходили інтерв'ю-анкетування. Тривалість захворювання на момент включення у дослідження склала 13,65 [2,05; 32,28] місяців. Вік дебюту – 7,00 [3,00; 15,50] місяців. На момент залучення до дослідження у переважній більшості випадків 34,43 % (n=146) пацієнти не могли точно вказати продукт, що є причиною висипів. Частота гіперчутливості до харчових продуктів, визначена в ході дослідження за даними анкетування, наведена в таблиці 3.1.

Таблиця 3.1 – Частота гіперчутливості до харчових продуктів за даними анкетування

Вид алергену	Частотність сенсibilізації, n ( %)
Точно продукт вказати не можуть	146 (34,43 %)*
Коров'яче молоко	80 (17,62 %)*
Білок курячого яйця	30 (7,07 %)
М'ясо тварин	12 (2,83 %)
Злаки	10 (2,35 %)
Яблуко	10 (2,35 %)
Продукти, багаті біологічними амфінами (шоколад, екзотичні фрукти)	45 (10,61 %)
Продукти червоного кольору	56 (13,20 %)
Солодощі	40 (9,43 %)
Примітка 1. * – вірогідність різниці показників порівняно із всіма іншими ідентифікованими продуктами (p<0,05)	

Як видно з таблиці 3.1, Серед визначених причинних продуктів переважало коров'яче молоко, що було назване 17,62 % респондентів, відповідно. Яйця, як причина клінічних проявів ХГ, рапортувалися статистично значимо рідше ( $\chi^2=26,11$ ;  $df=1$ ;  $p<0,05$ ). Горіхи, як причину появи висипів, було вказано лише одним пацієнтом. Частина (10,61 %) респондентів пов'язували виникнення симптомів також і з вживанням продуктів, багатих на аміноподібні речовини (шоколад, екзотичні фрукти та овочі). Майже така сама кількість дітей мали симптоми ХГ на шкірі при контакті per os із забарвленою у різні відтінки червоного їжею та солодощами. Тільки 14,62 % пацієнтів ( $n=62$ ) назвали лише один харчовий продукт.

Питання про кишкові та респіраторні симптоми алергії дозволили визначити можливу супутню патологію. Так у 30,89 % ( $n=131$ ) дітей із шкірними проявами ХГ були виявлені анамнестичні дані про наявність респіраторних симптомів алергії, а саме алергічного персистуючого риніту, бронхіальної астми. У 19,10 % – кишкових симптомів харчової непереносимості, а саме нестабільні випорожнення, болі, неприємні відчуття, пов'язані із вживанням продуктів ( $n=81$ ). У 17,92 % ( $n=76$ ) – інфікування шкіри на момент огляду (стрептодермія, дерматофітія неуточнена). У 24 дітей (5,66 %) клінічні прояви алергії спостерігалися зі сторони усіх трьох систем.

Виявлено, що один і той же елемент на шкірі зустрічався при різних нозологічних формах, тому зважали на анамнестичні та суб'єктивні симптоми, які також різнилися. Окрім клінічних форм atopічного дерматиту (дитяча, підліткова, доросла), у тому числі таких нечастих форм, як АД пупкової зони, долонь та стоп, були верифіковані нетипові для загальноприйнятих проявів atopічного дерматиту/екземи елементи, які класифікували головним за морфологією. Відсоткове розподілення різних клінічних проявів харчової гіперчутливості на шкірі за морфологією та локалізацією представлено на рис. 3.1.

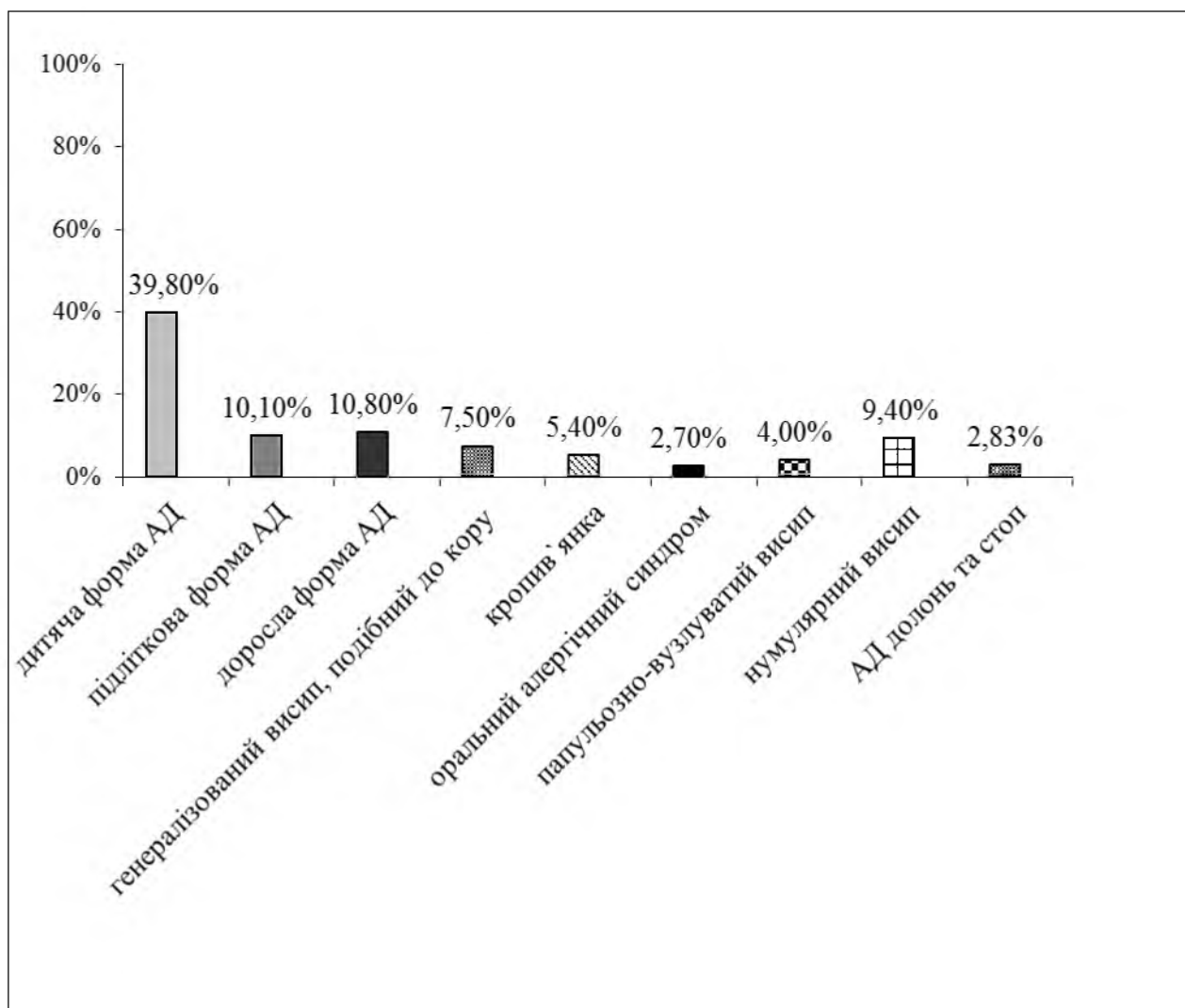


Рисунок 3.1 – Відсоткове розподілення різних клінічних проявів ХГ на шкірі за морфологією елементів та локалізацією

Огляд елементів дозволив виділити яскраво-червоний дрібнопапульозний висип (у віці 9,41 [3,50; 26,53] місяців), генералізований, подібний до кору, який діагностували у 7,54 % (n=32) дітей. Морфологічні особливості останнього характеризувалися наявністю яскраво-червоних дрібних папул, що мали тенденцію до групування, з'являлися без етапності, розташовувалися дифузно по тілу, включаючи вушні раковини, обличчя, ступні та кисті. На висоті активності висипу у більшості відмічали дрібнопластинчаті, близьке до борошняного лущення, помірний свербіж.

Токсикодермічні реакції на їжу спостерігали у 16 випадках (3,77 %) як у пацієнтів як до 12 місяців життя, так і після. Вони проявлялися папульозно-

вузлуватим висипом, що мав забарвлення від насичено червоного до темно-червоного. Папули та вузлики були порівняно великі (від 0,2 до 0,5 см в діаметрі), розташовувалися як на поверхні, так і у глибині шкірі, були рухливі та безболісні. Слід відмітити, що у 3 таких пацієнтів імунні механізми підтвержені не були, і лише один мав верифіковану алергію на білки коров'ячого молока. Також на відміну від інших клінічних фенотипів, ці прояви (глибокі папули) мали найслабшу динаміку на фоні лікування. Клінічні прояви регресували повільно, поступово зменшуючись в розмірах. Клінічні особливості цього виду дозволили нам назвати цей морфологічний висип папульозно-вузлуватим.

Порівняння інтенсивності свербіжу (бальна оцінка від 0 до 10) у групах дітей із дебютом симптомів ХГ на шкірі до (0) та після (1) й року наведено на рисунку 3.2.

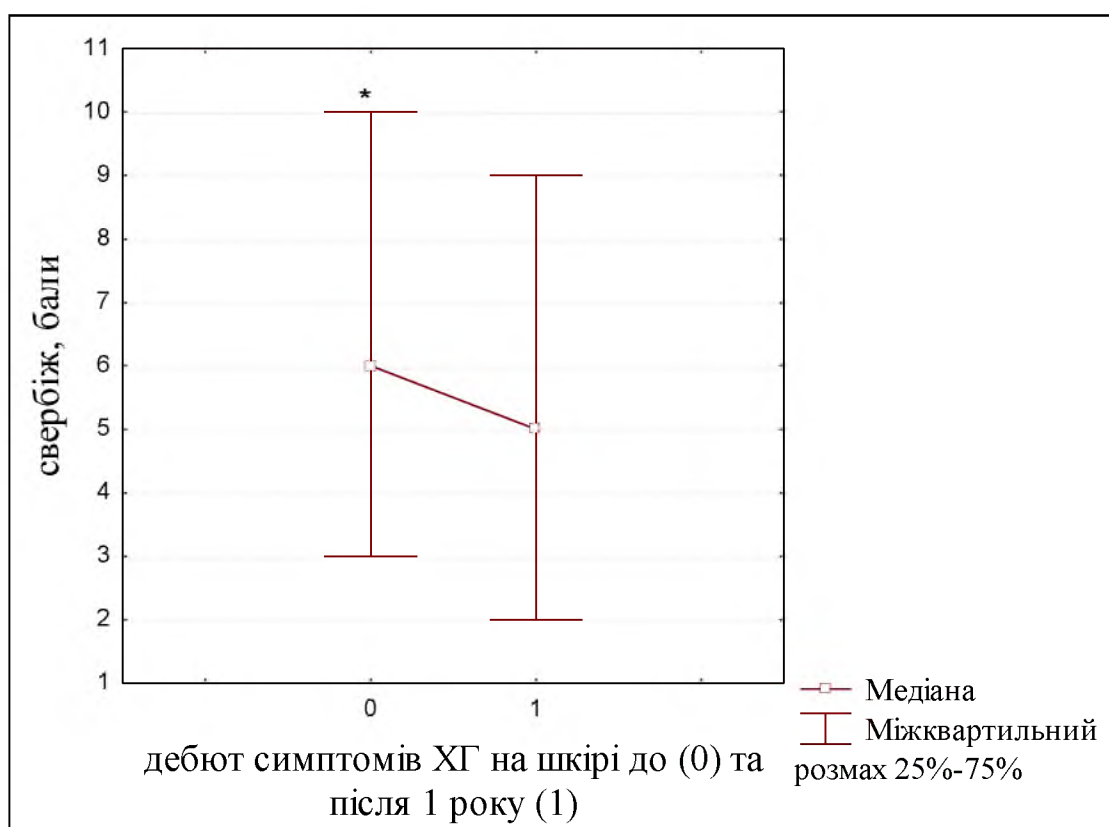


Рисунок 3.2 – Порівняння вираженості свербіжу у групах дітей із дебютом симптомів ХГ на шкірі до (0) та після (1) й року

Примітка. \* – вірогідність різниці показників між групами (U критерій Манна-Уїтні)  
( $p < 0,05$ )

Як видно з рисунку 3.2., було виявлено, що важливе значення має наявність суб'єктивних симптомів, які пацієнти оцінювали самостійно та/або за допомогою батьків в рамках розрахунку тяжкості симптомів. Чим більшим був вік хворої дитини, тим менш актуальною була наявність сверебежу на шкірі ( $r=-0,17$ ;  $p<0,05$ ). Подальший аналіз показав, що його вираженість у балах від 0 до 10, що оцінювали в рамках шкали SCORAD, статистично достовірно ( $U=10092,00$ ;  $p<0,05$ ) відрізнялась у групах дітей із дебютом симптомів харчової гіперчутливості до 1 року (6,00 [3,00; 10,00] балів) та після 1 року (5,00 [2,00; 9,00] балів).

Відповідно до стандартного діагностичного алгоритму при симптомах харчової гіперчутливості на шкірі, після ретельного аналізу ризиків та наявних протипоказань, шкірні алергологічні тести методом прик-тест та патч-тест були проведені 290 дітям. Решті пацієнтів, яка склала майже третину – 31 % ( $n=134$ ) проби не були показані за ступенем тяжкості клінічних проявів, віком.

Серед дітей із позитивними результатами шкірних тестів переважала сенситизація до харчових та епідермальних алергенів (16,89 %). Сенситизація до алергенів котів та собак була однаковою та не перевищувала 20 %. Найменш чисельними були групи хворих дітей із діагностованою гіперчутливістю до пилоквих та грибкових алергенів. Такий важливий для регіону, де проводилося дослідження, нативний алерген амброзії викликав позитивні реакції прик-тесту лише у 10,34 % пацієнтів.

Серед харчових продуктів частіше виявляли сенситизацію до облігатних алергенів, а саме коров'ячого молока та курячого яйця. Цитрусові спричиняли появу реакції на шкірі лише у 1,37 % дітей. Так само мало пацієнтів реагували на проби із алергенами яблука.

Слід відмітити, що негативний результат шкірних прик-тестів був виявлений у половини пацієнтів (50,34 %,  $n=146/290$ ). Структура сенсibilізації до основних харчових алергенів за даними шкірного тестування представлена у таблиці 3.2.

Таблиця 3.2 – Частота виявлення сенсibilізації до різних видів алергенів за даними шкірного прик-тесту (n=290)

Вид алергену	Частотність сенсibilізації, (n ( %))
Харчові алергени	53 (18,27 %)
Молоко	31 (10,68 %)
Білок курячого яйця	34 (11,72 %)
Яблуко	4 (1,37 %)
Цитрусові	4 (1,37 %)
Побутові алергени, всього	45 (15,51 %)
домашній пил	30 (10,34 %)
<i>Кліщі Der. pt., Der. far.</i>	16 (5,51 %)
Епідермальні алергени, всього	49 (16,89 %)
Алергени собак	36 (13,44 %)
Алергени котів	31 (10,68 %)
Амброзія	30 (10,34 %)
Суміш трав	6 (2,06 %)
Грибкові алергени ( <i>Alternaria alt, Aspergillus fum.</i> )	19 (6,55 %)
Негативний результат тесту	146 (50,34 %)

При аналізі загальної кількості співвідношення позитивних, негативних результатів шкірних проб залежно від віку, було виявлено, що з віком кількість позитивних результатів збільшувалася. Але таке зростання спостерігалось для кількості проб із інгаляційними алергенами. Найчастіше укол-проба виявлялася позитивною у віці до 1 року (12 %, n=14) та до 3 років (17 %, n=23). Втім, у цих вікових групах також частіше зустрічалися діти, яким тест не проводився у зв'язку із різними причинами. Розподіл дітей залежно від результату шкірного тестування незалежно від виду алергену у різних вікових групах наведено на рис.3.3.

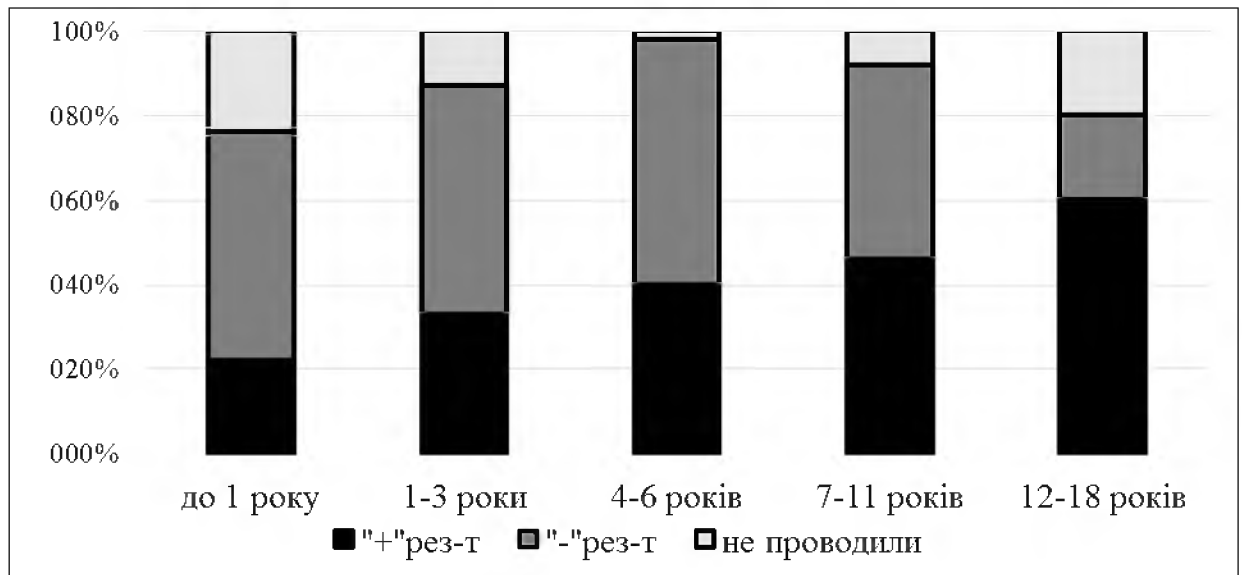


Рисунок 3.3 – Розподіл дітей залежно від результату шкірного тестування незалежно від виду алергену у різних вікових групах

Розподілення дітей за результатами шкірного тестування виключно із харчовими алергенами у різних вікових групах представлено на рис. 3.4.

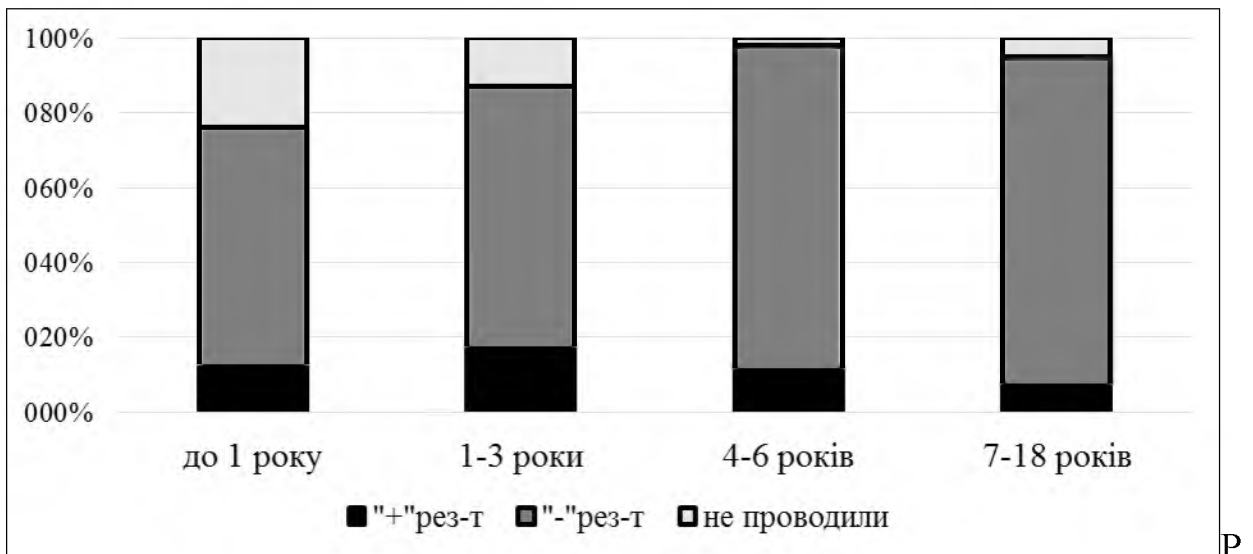


Рисунок 3.4 – Розподіл дітей залежно від результату шкірного тестування виключно із харчовими алергенами у різних вікових групах

Як видно з наведеного, частота гіперчутливості до харчових алергенів, виявлена за допомогою прик-тесту, із віком знижувалася. Серед дітей віком старше 11 років позитивних тестів із найбільш актуальними для раннього дитячого віку алергенами молока та яйця не виявлено.



Значно менша кількість дітей (n=35, 12,06 %) мала позитивні патч-тести. Частота виявлення сенсibilізації до різних видів алергенів за даними шкірного патч-тесту наведена у табл. 3.3.

Таблиця 3.3 – Частота виявлення сенсibilізації до різних видів алергенів за даними шкірного патч-тестування (n=290)

Вид алергену	Частотність сенсibilізації, (n ( %))
Харчові алергени	35 (12,06 %)
Молоко	29 (10,00 %)
Білок курячого яйця	2 (0,69 %)
Суміш трав	4 (1,37 %)

Слід відмітити, що у 4 дітей із всієї вибірки шкірні тести були припинені після накладання аплікаційної проби з алергенами молока та яйця через різко позитивний результат із системними проявами у вигляді кропив'янки, яка з'явилася впродовж перших 30 хвилин.

Таким чином, серед дітей обох груп дослідження, у яких у 100 % випадків було рапортовано клінічні прояви алергії на шкірі, пов'язані із вживанням харчових продуктів, за самостійним зверненням та/або направленням лікаря, імунну ХГ негайного типу за результатами прик-тестування було виявлено приблизно у кожного шостого пацієнта. Тільки 10 % дітей мали позитивні результати патч-тестів. Це спонукало до подальшого пошуку механізмів розвитку наявних симптомів, оскільки лікування методом специфічної імунотерапії за попередніми результатами може бути призначено лише 18,27 % пацієнтів. Але у зв'язку із суперечливими даними наукових джерел стосовно клінічної значимості проведення шкірних проб дітям раннього віку, результати прик- та патч-тесту розглядалися, як такі що можуть бути хибними. Саме тому на наступному етапі у пацієнтів визначали рівні сироваткових загального IgE та

специфічних IgE (spIgE) для підтвердження наявності сенсibilізації за допомогою імуноферментного аналізу.

Із числа дітей, які проходили протокол обстеження, підвищений рівень загального IgE був виявлений лише у половини (46,10 %, 142 із 308). Наявність рівнів загального IgE, вищих за референтні значення, мала достовірний зв'язок із позитивними результатами прик-тестів на шкірі ( $\phi=0,17$ ;  $p<0,05$ ), але не мала статистично значимого зв'язку ані з віком дебюту симптомів ХГ ( $\phi=0,023$ ;  $p>0,05$ ), ані з віком пацієнтів ( $r=-0,07$ ;  $p>0,05$ ). Також важливо відмітити, що серед 53,89 % (166 із 308) дітей із нормальними рівнями загального IgE, spIgE були підвищені у 36,14 % (60 із 166). Структура сенсibilізації до основних харчових алергенів за даними визначення рівнів сироваткових spIgE представлена у таблиці 3.4.

Таблиця 3.4 – Частота виявлення сенсibilізації до різних видів алергенів за даними визначення рівнів сироваткових spIgE (n=254)

Вид алергену	Частотність сенсibilізації, (n ( %))
Харчові алергени	88 (34,64 %)
Молоко	60 (23,62 %)
Куряче яйце	46 (18,11 %)
Суміш борошна	20 (7,87 %)
Побутові алергени, всього	22 (8,66 %)
<i>Der. pt.</i>	26 (10,23 %)
<i>Der. far.</i>	18 (7,08 %)
Епідермальні алергени, всього	62 (24,41 %)
Алергени собак	60 (23,62 %)
Алергени котів	34 (13,38 %)
Амброзія	16 (6,29 %)
Грибкові алергени – <i>Alternaria alt</i> , <i>Aspergillus fum.</i>	12 (4,72 %)

Як видно з наведеного, підвищені рівні специфічних IgE до харчових продуктів були виявлені лише у 34,64 % дітей загальної вибірки (n=88).

При оцінці клінічної значимості проведених лабораторних аналізів, звернуло на себе увагу те, що лише у 56,97 % (98 із 172) дітей із підвищеними рівнями sIgE, були виявлені позитивні результати шкірних тестів. Найбільш часто в обох групах виявляли sIgE до алергенів молока та яєць. Переважна більшість дітей мала полісенситизацію за результатами визначення рівнів сироваткових реагнів (sIgE). Тільки 32 дитини (18,60 %) мали підвищений рівень антитіл до одного харчового алергену (молоко та яйце). Половина (48,83 %, n=84/172) пацієнтів із ХГ мали змінену кількість sIgE тільки до інгаляційних алергенів.

З метою визначення клінічної значимості специфічних до харчових продуктів антитіл класу E було проведено аналіз співвідношення кількості позитивних результатів шкірних тестів та підвищених рівнів sIgE у дітей у різні вікові періоди, результати якого наведені на рис. 3.5.

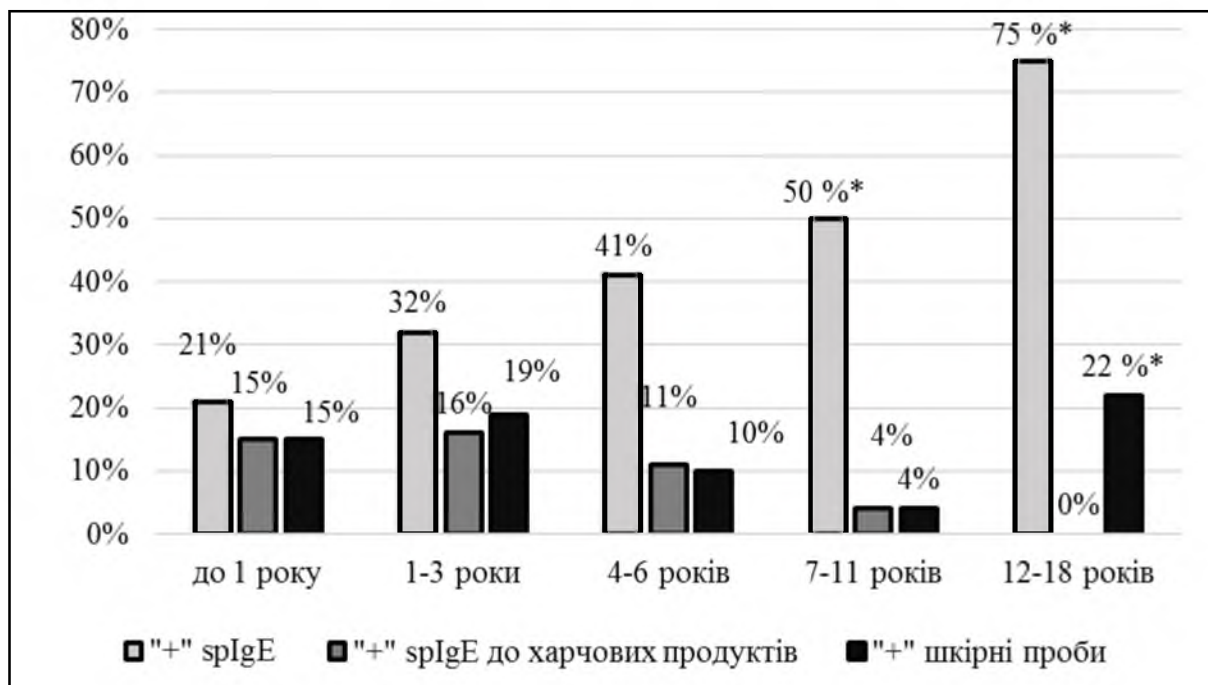


Рисунок 3.5 – Співвідношення кількості позитивних результатів шкірних тестів та підвищених рівнів специфічних IgE у дітей у різні вікові періоди

Примітка. \*- вірогідність різниці показників (метод  $\chi^2$  з поправкою Йетца ( $p < 0,05$ ))

порівняно із усіма іншими віковими групами

Як видно з рис. 3.5, клінічна значимість специфічних антитіл до харчових продуктів із збільшенням віку знижувалася, оскільки падала кількість позитивних шкірних проб із харчовими алергенами. Починаючи з шкільного віку рівень специфічних антитіл – IgE до їжі та кількість позитивних шкірних тестів із харчовими продуктами знижувалися. В той же час після 11 років остання починала зростати, але не підкріплювалася результатами аналізу специфічних IgE до алергенів їжі. Рівень специфічних імуноглобулінів класу E до інгаляційних антигенів залишався високим, що вказувало на появу перехресних реакцій із аероалергенами при проведенні шкірних проб із харчовими продуктами. Така низька кількість позитивних шкірних тестів та виявлення підвищених специфічних IgE (менше 30 %) у дітей із симптомами алергії на шкірі майже у всіх вікових групах вказує на наявність неIgE- залежних або змішаних механізмів розвитку шкірних елементів. Адже діти були відібрані за зверненням батьків з приводу симптомів ХГ, а не за результатом тестів. З іншого боку, специфічність та чутливість даних методів не є абсолютними, отже припускали наявність хибнонегативних результатів. Даний факт підкреслює необхідність проведення епідеміологічних досліджень істинної поширеності ХГ у загальній популяції дітей із використанням провокаційної проби.

Тому, на наступному етапі, після оцінки анамнестичних та клінічних даних, отримання результатів шкірного тестування та визначення рівня антитіл, у кожному окремому клінічному випадку, приймали рішення про доцільність проведення провокаційної проби. Методика залежала від віку та попередніх результатів алергообстеження, оскільки ані результати шкірного тестування, ані специфічні антитіла не мають достатньої чутливості для остаточної оцінки клінічної значимості. Пероральну провокаційну пробу із основними харчовими алергенами, а саме молоком, яйцем, було проведено 340 дітям. Тест виявився позитивними у 128 хворих. В окремих клінічних випадках проводили додаткові тести із яблуком, злаками та свининою (n=22), а саме при наявності анамнестичних даних, позитивних шкірних проб, чи

наявності специфічних антитіл до цих продуктів. Результати провокаційної проби представлені у таблиці 3.5.

Таблиця 3.5 – Результати оральних провокаційних проб (n=340)

Продукт для провокації	Частотність сенсibiliзації, n (%)
Загальна кількість дітей, які мали позитивний результат, з них	128 (37,64 %)
1. Коров'яче молоко	91 (71,09 %)*
2. Куряче яйце	50 (39,06 %) #
3. Злаки	6 (4,69 %)
4. Яблуко	6 (4,69 %)
5. Свинина	10 (7,81 %)
Примітка 1. *- вірогідність різниці показників порівняно із результатами тестів із усіма іншими продуктами ( $p < 0,05$ ).	
Примітка 2. #- вірогідність різниці показників порівняно із результатами тестів зі злаками, яблуком, свининою ( $p < 0,05$ ).	

Як видно з наведеного, серед головних харчових алергенів коров'яче молоко частіше ставало причиною позитивних реакції ( $\chi^2=26,54$ ;  $df=1$ ;  $p < 0,05$ ), порівняно із яйцем, тести з яким призводили до розвитку симптомів лише у 39,06 % пацієнтів.

Переважає більшість дітей мали позитивний результат із одним продуктом (70,31 %, 90 пацієнтів з 128), і лише 34 дитини – із двома (26,56 %). Слід зазначити, що впродовж проведення провокаційних проб жодного разу не було системних алергічних реакцій. Подальший аналіз виявив, що позитивні результати ОПП мали зв'язок із рівнями специфічних до харчових продуктів IgE ( $\phi=0,218$ ;  $p < 0,05$ ) та попередньо отриманими результатами прик-тестів із харчовими алергенами ( $\phi=0,289$ ;  $p < 0,05$ ). Що підтверджувало значимість реакцій опосередкованих реакцій у реалізації відповіді на провокаційну пробу. Переважає кількість позитивних

результатів була отримана вже на перших дозах алергенного продукту та локалізована на шкірі. Симптоми у 60 % дітей проявлялися впродовж перших 10-15 хвилин у вигляді загострення висипу на шкірі, що мав екзематичний характер.

Наявність свербіжу мала зв'язок із результатами оральної провокаційної проби ( $\phi=0,09$ ;  $p<0,05$ ), але зв'язок із результатами шкірного прик-тестів був відсутній ( $\phi=0,004$ ;  $p>0,05$ ). Діти у яких прик-тести та ОПП давали позитивний результат, мали достовірно більш важкі симптоми харчової гіперчутливості на шкірі, оцінені за шкалою SCORAD (критерій Манна-Уїтні  $U=3797,5$ ;  $p<0,05$  та  $U=5062,5$ ;  $p<0,05$ , відповідно).

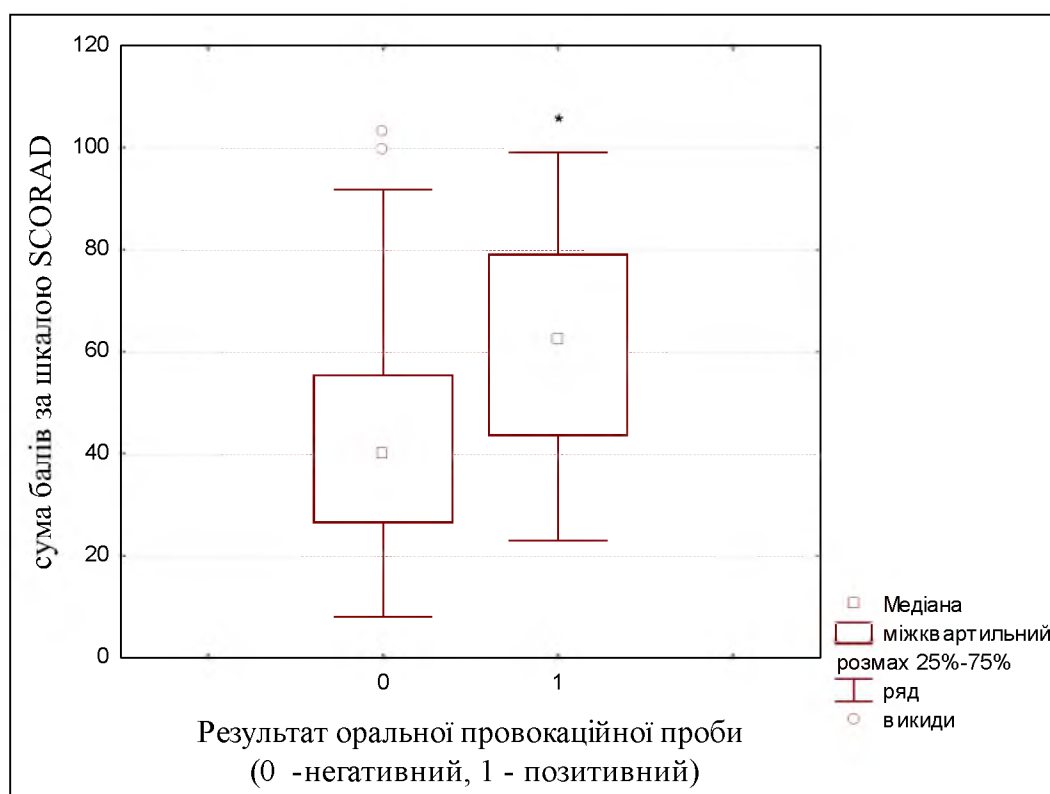


Рисунок 3.6 – Порівняння важкості симптомів ХГ на шкірі у дітей із негативним та позитивним результатом оральної провокаційної проби

Примітка. \*- вірогідність різниці показників ( $p<0,05$ )

Як видно з наведеного, міжквартильний розмах суми балів при оцінці екзематичних симптомів на шкірі за шкалою SCORAD у пацієнтів із позитивною реакцією при проведенні оральної провокаційної проби

відповідав середньому та важкому перебігу симптомів. Всі діти із позитивною оральною провокаційною пробою мали суму балів за SCORAD більше 20. Тоді, як серед дітей із негативною пробою – частина (11,16 %) мала легкі симптоми.

Аналіз даних виявив, що важливим прогностичним маркером є вік маніфестації клінічних проявів ХГ. Вік появи перших симптомів алергії, а саме дебют впродовж перших 6 місяців життя мав зв'язок із результатом шкірних проб із харчовими алергенами ( $\phi=0,073$ ;  $p<0,05$ ).

Таблиця 3.6 – Результати аналізу зв'язку між віком дебюту та позитивними результатами стандартних тестів обстеження ( $\phi$  коефіцієнт (n))

Результати стандартних тестів алергологічного обстеження	Маніфестація клінічних симптомів			
	до 1 міс	до 6 міс	до 12 міс	після 1 року
Результати прик-тесту із харчовими алергенами	0,02 (n=53)	0,073* (n=133)	0,024 (n=206)	0,024 (n=172)
Рівні spIgE до харчових продуктів відносно референтних значень	0,036 (n=28)	0,006 (n=104)	0,009 (n=156)	0,009 (n=98)
Результати ОПП	0,01 (n=125)	0,007 (n=125)	0,024 (n=125)	0,024 (n=125)
Примітка. *- статистична значимість ( $p<0,05$ ).				

Як видно з наведеного, маніфестація клінічних симптомів у віці від 6 місяців не мала достовірного зв'язку із результатами визначення специфічних до харчових продуктів антитіл та оральної провокаційної проби. Далі було оцінено зв'язок між віком дітей та позитивними результатами обстеження за стандартним протоколом, який включав шкірне тестування, визначення специфічних антитіл та оральну провокаційну пробу, результати якого представлені у табл. 3.7.

Таблиця 3.7 – Результати аналізу зв'язку між віком пацієнта та позитивними результатами стандартних тестів обстеження ( $\phi$  коефіцієнт (n))

Результати стандартних тестів алергологічного обстеження	Вікова група				
	до 1 року	від 1 до 3 років	від 4 до 6 років	від 7 до 12 років	від 12 до 18 років
Результати прик-тесту із харчовими алергенами	0,0003 (n=93)	0,01 (n=118)	0,004 (n=113)	0,01 (n=45)	0,01 (n=9)
Рівні spIgE до харчових продуктів відносно референтних значень	0,011 (n=62)	0,003 (n=90)	0,002 (n=66)	0,009 (n=16)	0,017 (n=30)
Результати ОПП	0,081* (n=84)	0,004 (n=116)	0,069* (n=90)	0,01 (n=42)	0,01 (n=16)
Примітка. *- статистична значимість ( $p < 0,05$ ).					

Як видно з представленого, результати шкірного тестування та визначення рівнів сироваткових spIgE не мали зв'язку із віковою групою пацієнтів. В той же час результати ОПП були пов'язані із віком до 1 та від 1 до 3 років ( $\phi=0,081$ ;  $p < 0,05$  та  $\phi=0,069$ ;  $p < 0,05$ , відповідно). Отримані дані спонукали до подальшої перевірки нульової гіпотези про відсутність різниці між віковими групами. При проведенні однофакторного дисперсійного аналізу (Kruskal-Wallis test ANOVA) статистично достовірна різниця була виявлена лише за результатами аналізу анамнестичних даних (Kruskal-Wallis test:  $H(4, N=424)=16,4$   $p < 0,05$ ) та проведення оральної провокаційної проби ( $H(4, N=196)=29,5$ ;  $p < 0,05$ ), а також їх поєднання ( $H(4, N=196)=29,50$ ;  $p < 0,05$ ). При одномоментному порівнянні 5 загальноприйнятих вікових груп за результатом шкірного прик-тестування із харчовими алергенами та визначення рівнів spIgE до харчових алергенів різниця була відсутня ( $H(4)$



=8,5;  $p > 0,05$  та  $H(4) = 8,0$ ;  $p > 0,05$ ). Результати дисперсійного аналізу частот виявлення ХГ різними методами у дітей різного віку наведені у таблиці 3.8.

Таблиця 3.8 – Результати дисперсійного аналізу частот виявлення ХГ різними методами у дітей різного віку

	Kruskal-Wallis test ANOVA
Анкетування	$H(4, N=424) = 16,4^*$
Визначення рівнів сироваткових spIgE	$H(4, N=254) = 8,5$
Шкірні прик-тести	$H(4, N=378) = 8,0$
Анамнестичні дані, підкріплені spIgE	$H(4, N=148) = 6,8$
Анамнестичні дані підкріплені позитивним прик-тестом	$H(4, N=202) = 7,2$
Оральна провокаційна проба	$H(4, N=340) = 42,5^*$
Анамнестичні дані, підкріплені позитивною ОПП	$H(4, N=196) = 29,5^*$
Примітка. *- статистично достовірна значимість ( $p < 0,05$ ).	

За результатами проходження пацієнтами всього стандартного протоколу обстеження була отримана єдина картина превалентності імунної ХГ у когортній вибірці дітей. Було виявлено, що найчастіше ХГ можна виявити традиційними алергологічними тестами у пацієнтів віком від 1 до 3 років, в той час, як після 4 років частотність достовірно знижувалася. в ході проведення порівняння частот у групах дітей різних вікових груп, які звернулися до медичного закладу із симптомами ХГ на шкірі, що були викликані вживанням харчових продуктів, статистично достовірної різниці за частотою виявлення ХГ за допомогою прик-тесту у всіх вікових групах та визначення специфічних антитіл класу Е серед дітей дошкільного віку виявлено не було ( $p > 0,05$ ). Отримана поширеність імунної ХГ у дітей різних вікових груп, виявленої різними методами, представлена у табл. 3.9.

Таблиця 3.9 – Поширеність імунної ХГ у дітей різних вікових груп, виявленої різними методами (n/N ( %))

Метод діагностики	Анкетування n=424	Визначення рівнів сироваткових spIgE n=254	Шкірні прик-тести n=290	Анамнестичні дані підкріплені рівнями spIgE n=148	Анамнестичні дані підкріплені позитивним прик-тестом n=202	Оральна провокаційна проба n=340	Анамнестичні дані підкріплені позитивною ОПІ n=196
Віковий період							
До 1 року	80/118 (67,79%)#	18/62 (29,03%)§	14/93 (15,05%)	18/48 (37,50%)	10/62 (16,12%)	51/84 (60,71%)*	43/62 (69,35%)*
1–3 роки	62/134 (46,26%)	22/90 (24,44%)	23/118 (19,49%)	12/38 (31,57%)	14/54 (25,92%)	48/116 (41,37%)*	28/54 (51,85%)*
4-6 років	54/114 (47,36%)	12/66 (18,18%)	12/113 (10,61 %)	12/38 (31,57%)	10/53 (18,86%)	14/90 (15,56%)	12/48 (25,00%)
7-11 років	30/48 (62,50%)	2/30 (6,67%)	2/45 (4,44%)	2/20 (10,00%)	2/29 (6,89 %)	10/42 (23,80%)	6/28 (21,42%)
12-18 років	4/10 (40,00%)	4/10 (40,00%)	2/9 (22,22%)	6/10 (60,00%)	2/4 (50,00%)	2/8 (25,00%)	2/4 (50,00%)
Всього	230/424(54,20 %)	54/254 (21,20%)	53/290 (18,27%)	44/148 (29,72%)	38/202 (18,81%)	128/340(37,64 %)	91/196 (46,42%)

Примітка 1. \* – вірогідність різниці показників порівняно із дітьми інших вікових груп ( $p < 0,05$ ).

Примітка 2. # – вірогідність різниці показників порівняно із дітьми віком 4-6 років ( $p < 0,05$ ).

Примітка 3. §- вірогідність різниці показників порівняно із дітьми віком 7-11 років ( $p < 0,05$ ).

Як видно з наведеного, в середньому, частота імунної ХГ, що була виявлена прик-тестом та визначення специфічних антитіл класу Е, становила не більше 30 % (21,20 % та 14,02 %, відповідно). Відповідно решта 2/3 дітей, які мали негативні результати, вважалася такою, що має неIgE-залежні механізми, у тому числі і неімунні.

Достовірна різниця між дітьми до 1 року та старше 1 року була отримана при аналізі превалентності ХГ за даними провокаційної проби ( $\chi^2=7,29$ ;  $df=1$ ;  $p<0,05$ ). Поєднання даних анамнезу із методами стандартного алергологічного обстеження підвищувало вірогідність виявлення імунної ХГ приблизно на 10 % (в середньому до 29 % та 19 %, відповідно). Слід звернути увагу на факт, що у дітей до року та старше 7 років частота виявлення позитивної ОПП перевищувала позитивні результати шкірного тестування та визначення рівнів сироваткових spIgE. В той час, як у віці від 1 до 6 років кількість виявленої імунної ХГ методом ОПП нижча за кількість сенситизації, що була виявлена прик-тестом та визначенням рівнів сироваткових spIgE.

Слід відмітити, що співпадіння рапортування зв'язку певного продукту із позитивною шкірною пробою із цим алергеном та наявністю підвищених рівнів специфічних антитіл до нього спостерігали лише у 18 дітей (4 %). Всі вони були віком до 6 років.

На наступному етапі було проведено порівняння частоти ХГ, що була підтверджена комбінацією традиційних методів алергодіагностики між дітьми грудного, раннього та дошкільного віку. Використання даних анамнезу та результатів визначення рівнів сироваткових spIgE дозволяє виявити імунну ХГ у дітей до 1 року достовірно частіше, ніж після 1 року ( $\chi^2=14,91$ ;  $df=1$ ;  $p<0,05$ ). Поєднання даних анамнезу та шкірних тестів однаково інформативне у різних вікових групах. Частота ХГ, що була підтверджена комбінацією традиційних методів алергодіагностики, у різні вікові періоди представлена на рис. 3.7.

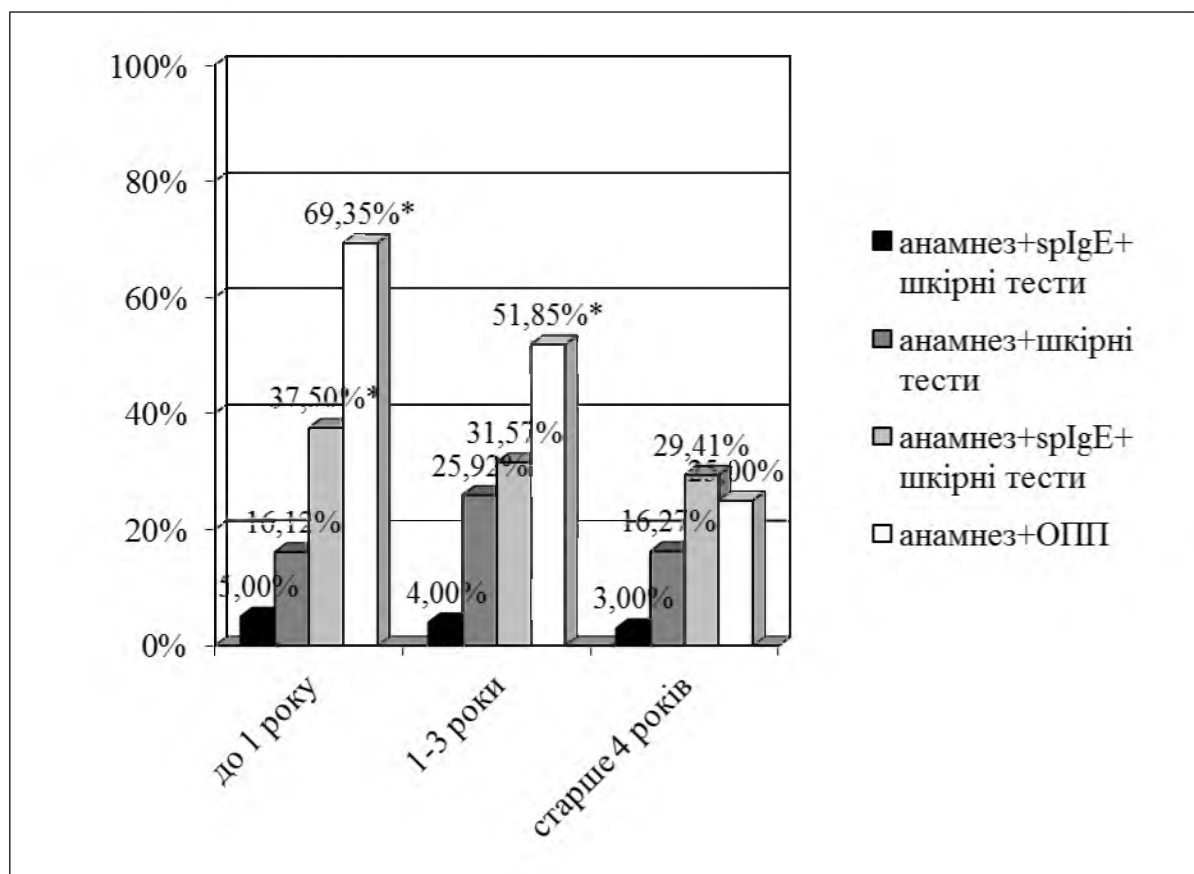


Рисунок 3.7 – Превалентність ХГ, що була підтверджена комбінацією традиційних методів алергодіагностики, у різні вікові періоди

Примітка. \* – вірогідність різниці показників порівняно із групою дітей віком старше 4 років ( $p < 0,05$ )

Як видно з рисунку 3.7, найчастіше ХГ була виявлена у дітей грудного віку (до 12 місяців) поєднанням даних анамнезу та ОПП, а також анамнезу та визначення рівнів сироваткових spIgE (69,35 % та 37,5 %, відповідно), порівняно із поєднанням даних анамнезу та шкірних проб ( $\chi^2=35,89$ ;  $df=1$ ;  $p < 0,05$  та  $\chi^2=29,15$ ;  $df=1$ ;  $p < 0,05$ , відповідно). В той же час у дітей віком від 1 до 3 років частота виявлення ХГ поєднанням даних анамнезу і шкірних тестів та анамнезу та визначення рівнів сироваткових spIgE однаково інформативне ( $\chi^2=0,35$ ;  $df=1$ ;  $p=0,55$ ).

У пацієнтів віком від 4 років зменшувалась значимість поєднання шкірних тестів із анамнестичними даними, оскільки превалентність ХГ, що була підтверджена за допомогою даної методики, склала лише 16,27 % та

поступалася поєднанню даних анамнезу та ОПП, а також анамнезу та визначення рівнів сироваткових spIgE ( $\chi^2=5,75$ ;  $df=1$ ;  $p<0,05$  та  $\chi^2=26,63$ ;  $df=1$ ;  $p<0,05$ , відповідно). Врахування даних анамнезу, прик-тесту та рівнів специфічних антитіл разом дозволяло виявити малу кількість ХГ, що не перевищувала 5 %.

З іншого боку, залишалася істотна частина дітей із симптомами харчової гіперчутливості на шкірі, у яких стандартні методи алергологічного обстеження ( $n=131$ , 30,89 %), в тому числі і оральна провокаційна проба, виявилися негативними, що має вплив на тактику проведення елімінаційної дієти, призначення подальшого лікування та прогнозування перебігу. Слід відмітити, що переважна більшість таких дітей відносилася до раннього віку (вік 35 [14; 50] місяців, вік дебюту симптомів 11,5 [5; 18] місяців).

Таблиця 3.10 – Результати аналізу специфічності та чутливості методів стандартної діагностики харчової гіперчутливості у дітей

Методи обстеження	Se (%)	Sp (%)
Анамнестичні дані підкріплені позитивним прик-тестом	71,69	49,53
Анамнестичні дані підкріплені рівнями spIgE	81,48	48,00
Шкірні прик-тести підкріплені рівнями spIgE	53,33	88,59
Шкірний прик-тест підкріплений ОПП	46,39	96,95
Рівні spIgE підкріплені ОПП	44,66	94,48
Примітка. Se-чутливість, Sp-специфічність.		

Як видно з наведеного, з метою визначення діагностичної точності стандартних методів алергодіагностики, що вивчалися, для виявлення ХГ у дітей та виключення можливості випадкового зв'язку між результатами використання різних методів обстеження на наступному етапі роботи нами були вивчені показники специфічності (Sp), чутливості (Se) поєднання методів стандартної алергодіагностики та узгодженості між ними. Результати методів представляли у вигляді категоріальних даних, саме тому

обраховували чутливість та специфічність бінарних класифікаторів. Використання анамнестичних даних має відносно високу чутливість при порівнянні із прик-тестом та визначенням рівнів сироваткових специфічних антитіл класу E. Однак отримана специфічність вказує на невисоку міру ймовірності правильного виключення дітей, які не мають імунного механізму симптомів ХГ на шкірі. Розрахована чутливість шкірних тестів та серологічного аналізу у поєднанні (46,39 %) не дозволяє із високою вірогідністю виключити дітей, які не мають імунних механізмів, при їх негативному результаті.

Таким чином, було виявлено, що інформативність традиційних методів алергологічного обстеження різнилася залежно від віку, а їх специфічність та чутливість свідчила про ймовірність хибних результатів.

При подальшій обробці даних було розраховано міру статистичного узгодження (каппа Коена –  $\kappa$ ) між методами та проведена оцінка відтворюваності результатів різних методів діагностики ХГ у дітей. Діапазон значень коефіцієнту каппа переважно не перевищував 0,4, що відповідало низькій мірі співпадіння між результатами методів дослідження, що аналізували. Найнижчою була міра статистичного узгодження між прик-тестом та визначенням специфічних антитіл класу E у дітей віком до 1 року ( $\kappa$  0,16 (95 % ДІ -0,1-0,42)).

Виявлено, що у дітей старше 1 року можуть мати відтворюваність між результатами прик-теста та визначення рівнів spIgE ( $\kappa$  0,5 (95 % ДІ 0,4-0,59), визначенням рівнів spIgE та ОПП ( $\kappa$  0,5 (95 % ДІ 0,47-0,53)). Діапазон довірчого інтервалу свідчив про можливість хибних результатів, оскільки значення відповідають діапазону середнього або доброго статистичного узгодження. Жоден із методів не мав високої міру. Досягнуті рівні відтворюваності залежно від віку дитини та загалом по виборці пацієнтів представлені у табл. 3.11.

Таблиця 3.11 – Міра статистичного узгодження ( $\kappa$ ) між традиційними методами виявлення імунної харчової гіперчутливості у дітей різних вікових груп

	Міра статистичного узгодження ( $\kappa$ (95 % ДІ))				
	між анамнезом та визначенням spIgE	між анамнезом та прик-тестом	між прик-тестом та визначенням spIgE	між прик-тестом та ОПП	між визначенням spIgE та ОПП
Вік пацієнтів до 1 року	0,21 (-0,20-0,62)	0,02 (-0,35-0,29)	0,16 (-0,1-0,42)	0,29 (-0,09-0,68)	0,19 (-0,1-0,40)
Вік пацієнтів старше 1 року	0,14 (-0,07-0,37)	0,12 (-0,07-0,32)	0,5 (0,4-0,59)	0,56 (0,49-0,62)	0,50 (0,47-0,53)
Загалом у вибірці	0,18 (-0,01-0,37)	0,09 (-0,07-0,49)	0,41 (0,34-0,49)	0,49 (0,35-0,51)	0,42 (0,30-0,55)
Примітка. $\kappa$ – коефіцієнт каппа Коена, 95 % ДІ- довірчий інтервал.					

На наступному етапі було перевірено гіпотезу можливого значення віку, статі пацієнтів та особливостей перебігу симптомів при прогнозуванні результатів обстеження. З метою виявлення впливу різних факторів на результати стандартних методів алергологічного обстеження було проведено розрахунок відносного шансу (ВШ). За результатами аналізу не виявлено впливу на результати стандартних алергологічних обстежень у дітей із симптомами ХГ на шкірі таких факторів як вік пацієнта від 4 до 6 років та

дебют симптомів ХГ на шкірі після 1 року. Результати розрахованих показників наведено в табл. 3.12.

Таблиця 3.12 – Вплив основних факторів на ймовірно позитивні результати стандартних методів алергологічного обстеження у дітей із симптомами ХГ на шкірі

	Виявлення ХГ за даними							
	анамнезу		прик-тестування із харчовими продуктами		визначення sIgE до харчових продуктів		ОПП із харчовими продуктами	
	ВШ	95 %ДІ	ВШ	95 %ДІ	ВШ	95 %ДІ	ВШ	95 %ДІ
Стать (чоловіча)	0,862	0,587-1,264	1,125	0,628-2,014	2,444*	1,297-4,606	1,409	0,903-2,199
Вік до 1 року	2,189*	1,399-3,426	1,117	0,576-2,169	1,772	0,916-3,431	3,800*	2,267-6,370
Вік від 1 до 3 років	0,625	0,413-0,945	1,856*	1,023-3,366	1,334	0,718-2,479	1,347	0,848-1,816
Вік від 4 до 6 років	0,623	0,406-0,956	0,649	0,326-1,290	0,772	0,377-1,582	0,231	0,123-0,430
Дебют симптомів ХГ на шкірі до 6 міс	2,139*	1,422-3,219	1,639	0,909-2,957	1,452	0,791-2,667	2,972*	1,875-4,711
Дебют симптомів ХГ на шкірі до 12 міс	2,089*	1,141-3,094	2,635*	1,376-5,050	1,650	0,860-3,167	4,904*	2,874-8,368
Дебют симптомів ХГ на шкірі після 1 року	1,365	0,872-2,137	0,379	0,198-0,727	0,605	0,315-1,162	0,203	0,119-0,348
Наявність свербіжжю	1,800	0,932-3,474	1,897	0,638-5,635	3,813	0,863-16,837	30,393*	1,079-226,453
Примітка. * – рівень статистичної вірогідності ( $p < 0,05$ ).								

Чоловіча стать підвищувала ймовірність отримання позитивного результату визначення sIgE до харчових продуктів у 2,4 рази, однак не



виявлено статистично вірогідного впливу цього фактору на результати інших тестів. Вік дитини до 1 року та ранній дебют клінічних проявів ХГ на шкірі, а також наявність свербіжу асоціювалися із підвищенням шансів отримання позитивного результату аналізу анамнестичних даних та ОПП у 2,1, 4,9 та 30 разів, відповідно. Відносний шанс отримати клінічно значимі результати шкірних прик-тестів був вищим у 1,9 раз лише для дітей старше 1, але не більше 3 років.

Таким чином, результати наших спостережень дозволили нам виділити, окрім клінічної симптоматики АД та кропив'янки, наступні морфологічні типи: генералізований або кореподібний та за типом «вузлуватої еритеми».

Найбільше значення для прогнозування перебігу та результатів стандартного алергологічного обстеження мають: вік дитини, вік появи перших симптомів ХГ на шкірі, оцінка суб'єктивних симптомів, морфології висипів. Виявлено, що поєднання стандартних методів алергологічної діагностики між собою має високу специфічність, але низьку чутливість. Доведено низьку узгодженість між поєднаннями цих методів для діагностики імунних механізмів симптомів ХГ на шкірі у дітей. Використання аналізу анамнестичних даних, шкірного прик-тестування, визначення рівнів специфічних IgE, ОПП у різній комбінації дає позитивні результати у 2/3 хворих. Однак не забезпечує повної верифікації патогенетичних механізмів ХГ, які розглядають як терапевтичні мішені при подальшій організації лікування та профілактики ХГ. Тому пошук інших факторів, що мають вплив на формування та перебіг ХГ у дітей незалежно від результатів стандартного алергологічного обстеження, став метою наступних розділів дослідження.

Матеріали даного розділу опубліковані в наукових працях [36, 45, 50, 69, 70, 71, 77, 84, 86, 90, 91, 258, 267, 268].

## РОЗДІЛ 4

### ЕТІОПАТОГЕНЕТИЧНІ МЕХАНІЗМИ ФОРМУВАННЯ ХАРЧОВОЇ ГІПЕРЧУТЛИВОСТІ У ДІТЕЙ

4.1 Катамнестичний пошук етіопатогенетичних факторів розвитку клінічних проявів харчової гіперчутливості у дітей

З метою вивчення особливостей перебігу симптомів ХГ на шкірі у дітей віком від 6 років було додатково відібрано 250 дітей із загальної популяції віком 6-17 років, оскільки серед пацієнтів, що самостійно звернулися за медичною допомогою, найменш чисельною була кількість дітей віком старше 5 років. Проаналізовано особливості перебігу пре- та постнатального періодів, характеру харчування, складу сім'ї. Дана інформація була зібрана за допомогою інтерв'ю-анкетування батьків та дітей, які взяли участь у дослідженні (додаток 1). Опитування проводилося відповідно до міжнародних рекомендацій ("Allergy focused diet history", questionnaire of the International Study of Asthma and Allergy in Childhood – ISAAC) [171, 324]. Загальна кількість розданих анкет – 674, з них 641 була повернена респондентами. Інтерв'ю-опитування проводили як пацієнтам, які звернулися з приводу симптомів алергії на шкірі (n=424), так і дітям із загальної популяції (n=217) віком від 6 до 17 років.

З 424 пацієнтів із клінічними проявами ХГ на шкірі 424 повернули анкети. Із 250 респондентів із загальної популяції анкети повернули 217 (86,8 % від розданих). Розподіл за статтю був приблизно однаковим в обох вибірках (хлопчики – 210 (49,52 %) та 129 (59,44 %), відповідно, дівчатка – 214 (50,47 %) та 88 (40,55 %), відповідно). Частина (n=85, 39,17 %) дітей із загальної популяції були учнями початкових класів (вік 6-10 років), 66 дітей (30,41 %) – 5-8 (вік 13-14 років), 66 (30,41 %) – 10-11 класів (вік 16-17 років).

Загалом серед дітей у вибірці із загальної популяції тільки 40,55 % (n=88) коли-небудь мали висипи на шкірі, пов'язані із вживанням продуктів

харчування. З них лише половина (28,1 %) зверталися до лікаря і в них був верифікований діагноз. Першим аналізували наявність зв'язку появи симптомів харчової гіперчутливості на шкірі із певним харчовим продуктом (табл.4.1).

Таблиця 4.1 – Частота гіперчутливості до харчових продуктів за даними анкетування у різних вибірках дітей

Вид алергену	Частотність сенсibiliзації, (n ( %))	
	Діти, відібрані за звертанням (1-18 років), n=424	Діти, відібрані активно із загальної популяції (6-17 років), n=88
Точно продукт вказати не можуть	146 (34,43 %)	45 (51,13 %)*
Молоко	80 (18,86 %)*	3 (7,33 %)
Білок курячого яйця	30 (7,07 %)	-
М'ясо тварин	12 (2,83 %)	-
Злаки	10 (2,35 %)	-
Яблуко	10 (2,35 %)	-
Продукти, багаті біологічними амінами	45 (10,61 %)	20 (22,72 %)*
Продукти червоного кольору	56 (13,21 %)	8 (9,09 %)
Солодке	40 (9,43 %)	16 (18,18 %)*
Примітка 1. * – достовірна різниця порівняно з іншою групою дітей (p<0,05).		

Як видно з таблиці 4.1, причина висипів у вибірках дітей із загальної популяції та дітей, які були відібрані за звертанням, значно різнилася. Серед пацієнтів основної вибірки 100 % на момент включення у дослідження мали скарги на гіперчутливість до харчових продуктів та верифікований діагноз. У 34,43 % (n=146) випадків – не могли точно вказати продукт, що є причиною

висипів, та відповідали: «Алергія на всю їжу». Кількість респондентів із загальної популяції, які мали висип у ранньому дитинстві та на момент опитування навчалися у початкових класах (48,23 %, 41/85), перевищувала кількість дітей з такими відповідями в старших (34,84 %, 23/66 та 36,36 %, 24/66), що корелює з існуючою тенденцією неухильного росту алергопатології впродовж останніх десятиліть. Чим старшим був вік дітей, тим менш специфічною була причина висипу, оскільки 2/3 з них у віці старше 13 років не могли точно вказати причину, тоді як у молодшому віці (до 10 років), з дітей, як основної вибірки хворих, так і із загальної популяції умовно здорових, верифікувати продукт не могла лише 1/3. Варто також відзначити, що облігантні алергени (молоко, яйця, злаки, м'ясо тварин) були значущими лише для пацієнтів, які самі звернулися за допомогою, тоді як серед активно відібраних ці продукти були важливі лише у молодшому шкільному віці (6-7 років) (18,86 % проти 7,33 %), а серед старших взагалі не зустрічалися. Навпаки, у них превалювали реакції, пов'язані з їжею, багатою на біологічні аміни (шоколад, екзотичні фрукти): 36,58 % проти 16,67 % та 10,61 %, однак лише у молодшому шкільному віці.

Відповідно до міжнародних рекомендацій, важливим є не тільки продукт, але і його кількість, яка призводить до розвитку симптомів. Лише 7,54 % (32/424) пацієнтів, які були відібрані за зверненням, відповіли, що необхідно вжити велику кількість для того, щоб з'явилися симптоми. На противагу цьому тільки у 1,88 % (8/424) клінічні прояви ХГ на шкірі виникали після контакту із зовсім невеликою кількістю продукту. Діти, відібрані активно, достовірно частіше ( $\chi^2=57,9$ ,  $p<0,05$ ), незалежно від віку, вказували на дозозалежність симптомів ХГ – 30,41 % (66/217).

Таким чином, було виявлено, що пацієнти, які активно звертаються за допомогою до лікувально-профілактичних закладів з приводу симптомів ХГ на шкірі мають відмінності у характері причинних продуктів при порівнянні із дітьми із загальної популяції.

На наступному етапі було проведено аналіз значення спадкової схильності у появі симптомів ХГ на шкірі у шкільному віці та проведено порівняння із даними пацієнтів, що звернулися за допомогою самостійно. Обов'язковим було отримання інформації щодо наявності алергопатології серед родичів. У всіх вікових групах у дітей з обох когорт було відзначено обтяжений сімейний алергологічний анамнез, частота якого варіює в межах 30 %, а саме: 23,11 % (98/424) – у дітей із симптомами ХГ, відібраних за зверненням, 28,41 % (25/88), 30,33 % (20/66) та 33,33 % (22/66), серед дітей активно рекрутованих різних вікових груп (6-7, 13-14, 16-17 років, відповідно).

З метою виявлення впливу сімейного алергоанамнезу на розвиток симптомів харчової гіперчутливості на шкірі у віці старше 5 років нами було проведено розрахунок відношення шансів. Виявлено, що у дітей молодшого шкільного віку наявність сімейного алергоанамнезу достовірно збільшує вірогідність появи симптомів ХГ на шкірі у 5,3 раза, тоді як для дітей старшого віку спадковість не має значення. Результати розрахунку ВШ наведено в табл. 4.2.

Таблиця 4.2 – Спадкова схильність до алергії як предиктор симптомів харчової гіперчутливості на шкірі у дітей різного віку у вибірці дітей із загальної популяції школярів

Фактор	ВШ	95 %ДІ	p
Молодший шкільний вік – 6 – 7 років	5,326	1,823-15,035	<0,05
Середній шкільний вік – 13 – 14 років	1,647	0,556-4,870	>0,05
Старший шкільний вік – 16 – 17 років	2,461	0,744-8,138	>0,05

З метою подальшого визначення інших факторів, що можуть впливати на формування та особливості симптомів непереносимості харчових продуктів на шкірі, нами було проаналізовано особливості перебігу раннього дитячого віку та умов проживання.

Визначено, що нетривале перебування на грудному вигодовуванні (до 3 місяців) однаково часто зустрічалось серед дітей. Однак у старшому віці саме такі діти мали тенденцію до проявів харчової гіперчутливості на шкірі. Що стосується індивідуально вікових груп, то серед школярів 10-11 класів та дітей, чії мами під час вагітності дотримувалися дієти, набагато рідше зустрічалися ознаки алергії – більш, ніж у 2 рази. Цей факт підтверджує важливість характеру харчування вагітної як фактора ризику розвитку ХГ у дитини.

Результати анкетування показали, що шкідливі умови праці мали батьки лише у 10 % дітей у всіх вибірках незалежно від віку. Окремо оцінили особливості умов проживання. Вологість у будинку відмічали більше діти з анамнезом та/або проявами ХГ всіх вікових груп (близько 20 %). Варто уточнити, що у дітей вже з верифікованим раніше діагнозом «атопічний дерматит» або «харчова алергія» процентне співвідношення несприятливих умов у будинку було значно вище (до 35 %), що також свідчить про вплив антигенного навантаження на розвиток імунологічних реакцій гіперчутливості навіть до продуктів харчування.

З метою аналізу впливу різних чинників на появу симптомів ХГ на шкірі було проведено розрахунок відношення шансів (ВШ). Як показали результати, зовнішні фактори не мали впливу на вірогідність появи симптомів гіперчутливості до харчових продуктів. Доведено, що ані характер харчування впродовж вагітності, ані перебіг пологів та вагітності, так само, як шкідливі умови праці та проживання, не мали достовірного впливу на вірогідність розвитку симптомів ХГ на шкірі у дітей із загальної популяції ( $p > 0,05$ ). Раннє введення прикорму та профілактика рахіту також не впливали на відносні шанси розвитку симптомів ХГ у вибірці дітей із загальної популяції. Не був важливим і достаток у родині. Отримані дані спонукали до подальшого пошуку факторів, важливих для розвитку та перебігу симптомів ХГ на шкірі у дітей. Результати розрахунків ВШ представлені у таблиці 4.3.

Таблиця 4.3 – Вплив різних чинників на появу симптомів ХГ на шкірі у дітей різного віку у вибірці дітей із загальної популяції школярів

Чинник	ВШ	95 %ДІ	p
Шкідливі умови праці батьків	0,876	0,170-4,491	>0,05
Дохід, нижчий за мінімальний	1,532	0,872-2,692	>0,05
Проблеми з перебігом вагітності	1,647	0,556-4,871	>0,05
Проблеми з перебігом пологів	0,106	0,024-0,475	>0,05
Відсутність вітамінопрофілактики впродовж вагітності	1,105	0,549-2,227	>0,05
Погане харчування впродовж вагітності	0,623	0,268-1,445	>0,05
Недотримання гіпоалергенної дієти впродовж вагітності	0,763	0,415-1,403	>0,05
Введення прикорму раніше 4 місяців	1,416	0,787-2,548	>0,05
Відсутність профілактики рахіту впродовж першого року життя	0,900	0,470-1,723	>0,05
Вологість у будинку	1,276	0,622-2,619	>0,05
Наявність домашніх тварин	1,012	0,572-1,790	>0,05

У дітей, які були відібрані активно та мали анамнез та/або прояви ХГ на шкірі, дослідження трансепідермальної втрати рідини виявило сухість шкіри (вологість менше 40 %) в 1,5 раза частіше у порівнянні із школярами без даних за ХГ. Це може свідчити про потребу таких дітей у тривалому правильному зовнішньому догляді.

Таким чином, результати популяційного дослідження показали, що 40,5 % (n=88/217) додатково обстежених дітей віком від 6 до 17 років мали в анамнезі та/або на момент огляду шкірні симптоми алергії. Кількість респондентів із загальної популяції, які мали висип у ранньому дитинстві та на момент опитування навчалися у початкових класах (48,2 %, 41/85), перевищувала кількість дітей з такими відповідями в старших (34,8 %, 23/66

та 36 %, 24/66), що корелює з існуючою тенденцією неухильного росту алергопатології впродовж останніх десятиліть. Чим старшим був вік дітей, тим менш специфічною була причина висипу. Кількість дозозалежних реакцій була достовірно більшою ( $\chi^2=57,9$ ,  $p<0,05$ ) у дітей, рекрутованих із загальної популяції, порівняно із пацієнтами, які звернулися до медичних закладів.

У всіх вікових групах у дітей з обох когорт було відзначено обтяжений сімейний алергологічний анамнез, частота якого варіює в межах 30 %. При цьому вірогідність впливу наявності спадкової схильності у дітей виявилася найбільшою у молодшому шкільному віці – 6-7 років, що свідчить про вплив інших чинників, вивчення яких залишається актуальним. Ані характер харчування, ані перебіг вагітності та пологів не мають впливу на вірогідність розвитку клінічних проявів ХГ у дітей. Найчастішим фенотиповим проявом ХГ у дітей є сухість шкіри. Отримані результати дозволяють визначити кроки алгоритму профілактики розвитку ХГ та подальшого atopічного маршу у дітей.

#### 4.2 Вивчення ролі генетичних мутацій у формуванні та перебігу харчової гіперчутливості у дітей

Можливу роль генетичних детермінант у формуванні та перебігу шкірних проявів ХГ у дітей вивчали за результатами визначення наявності мутацій гену філаггріну (FLG) та генотипів гену серинової протеази (SPINK5).

В ході нашого дослідження мутації 2282del4 та R501X гену FLG були виявлені у 7,54 % та 1,8 % пацієнтів ( $n=4$  та 1, відповідно). У вибірці дітей, яким проводився генетичний аналіз, переважали діти віком до 4 років, вона була репрезентативною загальною вибіркою пацієнтів. Мутацію гену FLG R501X було виявлено лише в 1 дитини (дівчинка віком до 3 років). Комбінована частота алелів у вибірці склала 0,0943. У всіх дітей ці мутації



перебували у гетерозиготному стані (Wt/2282del4 та Wt/ R501X). Гомозигот – носіїв мутантних генів не виявлено (рис. 4.1).

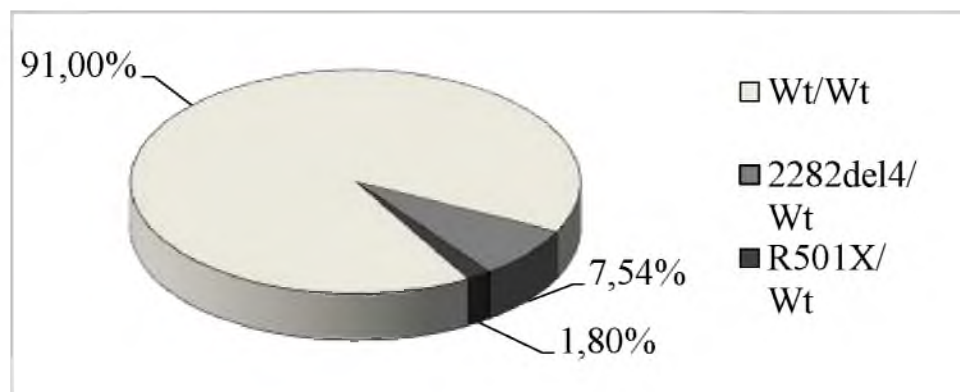


Рисунок 4.1 – Результати генотипування гену FLG у дітей із ХГ

Таблиця 4.4 – Демографічна характеристика пацієнтів із різними алелями гену філаггрину, які мали симптоми ХГ на шкірі, n( %)

Стать Вік	Дикий генотип			Мутація 2282del4		
	Всього (n=48)	Хлопчики, осіб (n=17)	Дівчатка, осіб (n=31)	Всього (n=4)	Хлопчики, осіб (n=3)	Дівчатка, осіб (n=1)
До 1 року	8 (16,66 %)	2 (11,76 %)	6 (19,35 %)	-	-	-
1–3 роки	26 (54,16 %)	13 (76,74 %)	13 (41,93 %)	2 (50,00 %)	2 (66,67 %)	-
4-6 років	9 (18,75 %)	2 (11,76 %)	7 (22,58 %)	2 (50,00 %)	1 (33,33 %)	1 (100 %)
7-11 років	2 (4,17 %)	-	2 (6,45 %)	-	-	-
12-18 років	3 (6,25 %)	-	3 (9,67 %)	-	-	-

Як видно з наведеного, серед пацієнтів із виявленим мутантним алелем гену FLG (2282del4) більшість була чоловічої статі (66,67 %).

З метою аналізу впливу наявності мутації гену філаггрина на розвиток та перебіг симптомів ХГ на шкірі у дітей було проведено розрахунок відношення шансів. Наявність мутації гену філаггрина – фактор ризику формування шкірних симптомів ХГ протягом першого місяця життя, ВШ складає 10 (1,120-89,262). Тоді як у більш старшому віці впливу генетичних факторів не виявлено. Результати розрахунку ВШ представлені у табл. 4.5.

Таблиця 4.5 – Вплив наявності мутації гену філаггрина на розвиток та перебіг симптомів ХГ на шкірі у дітей

Подія	ВШ	95 %ДІ
Маніфестація шкірних симптомів протягом 1го місяця життя	10*	1,120-89,262
Маніфестація шкірних симптомів протягом перших 6 місяців життя	3	0,434-20,730
Маніфестація шкірних симптомів <12 місяців життя	3,571	0,366-34,791
Маніфестація шкірних симптомів $\geq$ 12 місяців життя	0,28	0,028-2,726
Підвищені рівні загального IgE	1,5	0,111-20,221
Неможливість точної ідентифікації причинного продукту	0,607	0,058-6,261
Примітка. * – рівень статистичної вірогідності ( $p < 0,05$ ).		

Отримані результати збігаються із результатами даного дослідження, представленими раніше, які вказували на важливість сімейного анамнезу для виникнення ХГ лише у ранньому віці.

Результати аналізу показали, що діти із мутаціями гену так само часто, як і діти з «диким» генотипом (Wt/ Wt) можуть мати підвищені рівні

імуноглобуліну E, ранню маніфестацію симптомів (протягом 1-го року життя), проблеми з ідентифікацією причинного продукту.

Огляд наукових джерел показав, що експресія гену філаггріну може бути регульована як прозапальними цитокінами, так і факторами вродженого імунітету, що детально вивчено у пацієнтів із атопічним дерматитом, але їх не пов'язують з іншими шкірними симптомами непереносимості продуктів [12]. З іншого боку, набагато нижча поширеність мутацій гену FLG у вибірці дітей із симптомами харчової гіперчутливості на шкірі, отримана у нашому дослідженні, у порівнянні із даними щодо поширеності цього явища у групах пацієнтів із атопічним дерматитом, спонукала нас до подальшого пошуку механізмів формування клінічних проявів ХГ у дітей та особливостей їх перебігу. Враховуючи представлену в огляді літератури доведену важливість мутацій гену філаггріну у перебігу АД, як одної з можливих нозологічних форм ХГ на шкірі, при подальшому аналізі було проведено порівняння отриманих відносних частот із представленими в наукових джерелах даними. Загальноприйнятим є той факт, що вивчені нами мутації (2282del4 та R501X) присутні у 7-10 % дітей віком до 18 років, європейців [354]. Результати показали відсутність достовірної відмінності за частотою мутації як 2282del4 (0,0754 (n=53) проти 0,046 (n=1456), p=0,3208), так і R501X (0,018 (n=53) проти 0,041 (n=1456), p=0,4025). Не виявлено різниці і при порівнянні загальної превалентності мутацій FLG (0,0943 (n=53) проти 0,103 (n=1456), p=0,8376) [354]. Таким чином, перевірка гіпотези рівності частот показала відсутність відмінностей.

Окремо було проведено перевірку розподілу генотипів за рівнянням Харді-Вайнберга ( $p^2+2pq+q^2=1$ ). Результати показали, що у досліджуваній когорті дітей визначено рівновагу, оскільки поліморфізм варіантів гену FLG не відхилявся від рівняння:  $0+0,0943+0,9057=1$ .

Іншим геном, який має доведене значення у формуванні атопічного дерматиту та роботі епітеліального бар'єру, визнаний ген серинової протеази SPINK5. Окремо було проведено молекулярно-генетичне дослідження

поліморфних локусів 1258G>A (HphI) гена SPINK-5. Досліджувані варіанти гена: 1258G>A (заміна аденіну на гуанін в положенні 1258). В результаті ПЛР реакції синтезувалися 1258G>A (HphI) генотипи: AA, GA та GG у вибірці з 53 пацієнтів, яких раніше обстежили на наявність мутації гену філаггрина (FLG). Генотипи ідентифікували за наявністю гуаніну чи аденіну в обох алелях в позиції 1258 14-го екзона: AA, AG, GG. Результати розподілу генотипів SPINK5 залежно від віку та статі наведені у таблиці 4.6.

Таблиця 4.6 – Розподіл генотипів SPINK5 залежно від віку та статі

	Кількість пацієнтів (n)	Частота алеля, n		Частота генотипу SPINK5 (G1258A)					
		A	G	AA		AG		GG	
				n	%	n	%	n	%
Хлопчики	20	19	15	5	25,00	14	70,00	1	5,00
Дівчатка	33	25	23	10	30,30	15	45,45	8	24,24
Всього	53	44	38	15	28,30	29	54,76*	9	16,98

Примітка. \* – достовірна різниця порівняно з іншими генотипами (p<0,05).

Як видно з наведеного, превалювала кількість гетерозигот (AG) ( $\chi^2=16,91$ ;  $df=1$ ;  $p<0,05$  та  $\chi^2=7,62$ ;  $df=1$ ;  $p<0,05$ ). Групи, поділені за генотипом, статистично не відрізнялися за статтю.

Діти із генотипом SPINK5 (генотип 1258G>A (HphI)) в гетерозиготному стані (AG) достовірно частіше мали підвищені рівні загального IgE ( $\chi^2=5,33$ ;  $df=1$ ;  $p<0,05$  та  $\chi^2=6,88$ ;  $df=1$ ;  $p<0,05$ , порівняно з гомозиготними генотипами AA та GG), позитивні результати оральної провокаційної проби ( $\chi^2=8,12$ ;  $df=1$ ;  $p<0,05$  та  $\chi^2=14,35$ ;  $df=1$ ;  $p<0,05$ , порівняно з генотипами AA та GG) та більш важкий перебіг симптомів на шкірі ( $\chi^2=8,71$ ;  $df=1$ ;  $p<0,05$ , порівняно з генотипом GG). Особливості перебігу симптомів харчової гіперчутливості на шкірі у дітей в залежності від генотипу SPINK5 (G1258A) представлені у табл. 4.7.

Таблиця 4.7 – Особливості перебігу симптомів ХГ в залежності від генотипу SPINK5 (G1258A)

	Кількість пацієнтів (n)	Частота алеля, (n)		Частота генотипу SPINK5 (G1258A)					
		A	G	AA		AG		GG	
				n	%	n	%	n	%
Типові форми АД	32	26	21	11	34	15	47	6	18
Генералізований кореподібний висип	5	4	4	1	20	3	60	1	20
Важкі шкірні симптоми (SCORAD >40)	31	26	21	10	32	16	51#	5	17
Підвищені рівні загального IgE	25	19	20	5	20	14	62*	6	24
Позитивний результат провокаційних тестів	25	22	19	6	24	16	64*	3	12
Коморбідні стани (АПР та/або БА)	21	16	16	5	23	11	52	5	23
Примітка 1. * – достовірна різниця порівняно з іншими генотипами (p<0,05).									
Примітка 2. # – достовірна різниця порівняно з генотипом GG (p<0,05).									

На наступному етапі роботи було проведено перевірку розподілу генотипів SPINK5 (G1258A) за рівнянням Харді-Вайнберга ( $(p^2+2pq+q^2=1)$ ):  $0,283+0,5476+0,1698=1,0004$ . Перевірка показала, що у досліджуваній когорті дітей дія чинників, які впливають на підтримку рівноваги мізерна і не може мати значного впливу. Також можна було припустити, що процес успадкування алелів SPINK5 не впливав на частоту алелів, а виявлені зміни генетичної структури у вибірці виникли внаслідок дії інших причин, що потребує окремого вивчення та не було поставлено за мету нашого дослідження.

Як уже вказувалось при огляді наукових джерел, активність SPINK5 – гену пов'язана із функціональним станом шкіри. Результати нашого дослідження показали, що вимірювання трансепідермальної втрати рідини, так як і особливі форми шкірних висипів при ХГ, не можуть бути використані для характеризування підгруп за генотипом ( $p>0,3$ ).

Таким чином, отримані дані підтверджують відсутність генетично детермінованих передпосилань для формування проявів ХГ на шкірі у дітей, пов'язаних із основними генами, важливими для АД. Наявність мутації гену філаггрина – фактор ризику формування шкірних симптомів ХГ лише протягом першого місяця життя. Діти із генотипом AG достовірно частіше мали підвищені рівні загального IgE, позитивні результати ОПП та більш важкий перебіг симптомів на шкірі. Перевірка показала, що у досліджуваній когорті дітей існує рівновага розподілу генотипів.

Матеріали даного розділу опубліковано в таких роботах [82, 83, 271, 272].

## РОЗДІЛ 5

### ОЦІНКА СТАНУ ВРОДЖЕНОГО ТА АДАПТИВНОГО ІМУНІТЕТУ У ДІТЕЙ ІЗ ХАРЧОВОЮ ГІПЕРЧУТЛИВІСТЮ

#### 5.1 Стан вродженого, неспецифічного імунітету у дітей із харчовою гіперчутливістю

Відповідно до протоколу, усім хворим дітям із основної вибірки, які увійшли у подальше спотереження, вимірювали вологість шкіри, яка прямо вказує на рівень трансепідермальної втрати рідини. Дану процедуру виконували при першому візиті та в динаміці. Окремо досліджували рівні сироваткових ІЛ-4, ІЛ-2 та транскрипційних регуляторів Т-лімфоцитів 2 типу (STAT-6, GATA-3), виділених із моноцитарного концентрату, вміст яких є маркером активної поляризації імунної відповіді та експресії гену філаггину, системних змін імунітету [208].

За результатами наших досліджень, більша частина дітей (67,5 %) мали ознаки трансепідермальної втрати рідини – ТЕВР (рівень вологості шкіри менше 35 %). Процедура вимірювання вологості шкіри займала невелику кількість часу, не супроводжувалась неприємними відчуттями та дозволяла чітко об'єктивізувати відчуття сухості шкіри, що нівелювало суб'єктивізм. Рівень вологості шкіри у місцях локалізації висипу складав 26,5 [20,8; 39,4] %, тоді як у візуально непошкоджених місцях вологість була на рівні 37,85 [32,59; 48,35] %, що було статистично більше, ніж у місцях розташування шкірних елементів ( $p < 0,05$ ). Нормальним рівнем вологості шкіри вважається значення 35 % та більше. Відповідно до цього обидва отриманих значення мали діапазон коливань значень Me [ $Q_{25}$ ;  $Q_{75}$ ], що було нижче за норму, а це свідчить про необхідність зниження трансепідермальної втрати рідини не тільки у зонах, де виявлені клінічні прояви ХГ, але й на решті поверхні. Крім того, це підтверджує припущення про системні зміни, що лежать в основі шкірних симптомів харчової гіперчутливості. Слід також відмітити, що

транспідермальна втрата рідини у місцях локалізації висипу корелювала із станом шкіри у візуально не пошкоджених місцях; кореляційний зв'язок був прямий, сильний ( $r=0,73$ ;  $p<0,05$ ).

Після порівняння вологості шкіри на різних ділянках було виявлено, що, як і очікувалося, найбільш вразливими є щоки, підколінні згини та інші ділянки із порівняно ніжною шкірою, тоді як спина була вражена в меншій мірі, що представлено у табл. 5.1.

Таблиця 5.1 – Результати вимірювання рівня вологості шкіри у дітей у різних анатомічних зонах (n=228)

Анатомічні зони	Вологість шкіри Me [Q <sub>25</sub> ; Q <sub>75</sub> ] %
Щоки	29,5 [20; 38,1] %
Підколінні згини	32,2 [28,6;38] %
Живіт	33 [28,1; 40] %
Ліктьові згини	34,4 [30; 40,2] %
Шия	37 [34; 42] %
Спина	36,5 [30,8; 45,5] %*
Примітка. * – статистично значуща різниця порівняно із щоками та підколінними згинами ( $p<0,05$ ).	

На наступному етапі нами було проаналізовано вікові особливості вологості шкіри у дітей із клінічними проявами ХГ. Було виявлено, що найбільша різниця між ознаками транспідермальної втрати рідини (ТЕВР) у місцях із висипом та візуально здоровими ділянками спостерігалася у більш ранньому віці, а це свідчить про те, що системні зміни, які впливають на вологість на непошкоджених ділянках, з'являються поступово, із збільшенням тривалості захворювання. Даний факт має значне практичне значення, оскільки свідчить про необхідність корекції вологості шкіри не тільки на змінених ділянках, що важливо не тільки для лікування, але й для профілактики. Порівняльний аналіз стану вологості шкіри у місцях



локалізації симптомів та візуально не змінених зонах при ХГ у дітей представлений на рисунку 5.1.

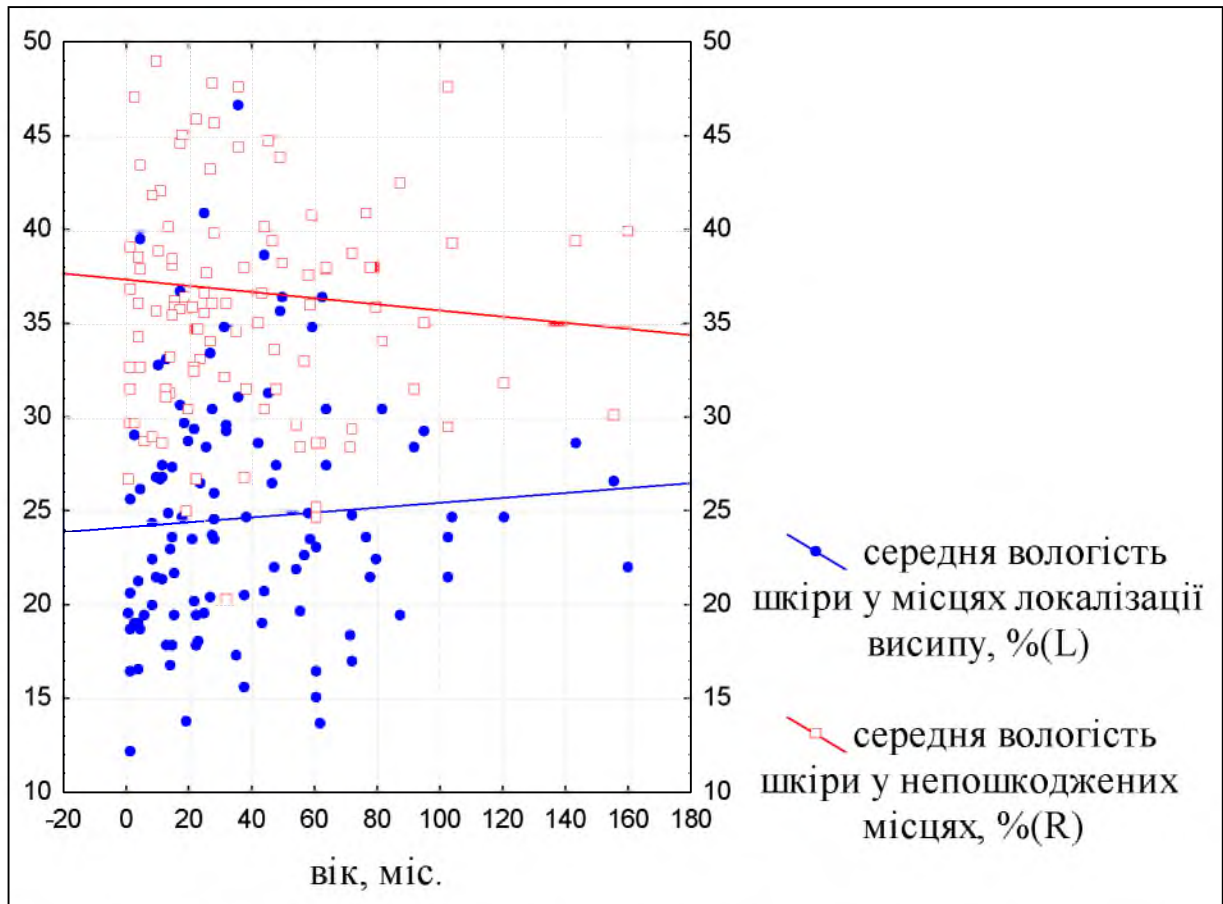


Рисунок 5.1 – Порівняльний аналіз стану вологості шкіри у місцях локалізації симптомів та візуально не змінених зонах при ХГ у дітей

Як видно з рис.5.1, найбільші коливання вологості шкіри спостерігали у ранньому дитячому віці (до 3-х років): від 12,1 до 46,6 % у місцях локалізації проявів харчової гіперчутливості на шкірі (медіана та міжквартильний розмах склали – 23,6 [19,5; 28,6] %).

Тривалість персистенції симптомів харчової гіперчутливості на шкірі не мала зв'язку із рівнем вологості шкіри ( $r=0,04$ ;  $p>0,05$ ), так само, як і вік дебюту симптомів. Результати аналізу зв'язку між віком дебюту та наявністю порушень роботи епідермального бар'єру, маркером чого є рівень вологості, що вимірювали, представлено у табл. 5.2.

Таблиця 5.2 – Результати аналізу зв'язку між віком дебюту та результатами дослідження рівня вологості шкіри ( $\phi$  коефіцієнт (n))

Особливості перебігу проявів ХГ	Маніфестація клінічних симптомів			
	до 1 міс.	до 6 міс.	до 12 міс.	після 1 року
Показник				
Рівень вологості шкіри на ділянках із симптомами ХГ <35 %	0,02 (n=22)	0,004 (n=88)	0,0006 (n=134)	0,0006 (n=96)
Рівень вологості шкіри на візуально здорових ділянках шкіри <35 %	0,01 (n=22)	0,004 (n=88)	0,003 (n=134)	0,003 (n=100)

Подальший аналіз кореляцій для кількісних та порядкових змінних показав, що рівень вологості шкіри, як у місцях розташування висипу, так і визначений у візуально непошкоджених ділянках, не залежав від клінічного фенотипу висипу ( $p > 0,05$ ), генотипу гену SPINK5 ( $r = 0,1$  та  $r = -0,4$ ;  $p > 0,05$ ). Було виявлено, що рівень вологості шкіри, як у місцях розташування висипу, так і визначений у візуально непошкоджених ділянках, не мав зв'язку також і з наявністю мутацій гену філаггріну (FLG) ( $\phi = 0,035$  та  $\phi = 0,024$ ;  $p > 0,05$ ). Отримані результати доводять наявність впливу третіх чинників, які приєднуються та змінюють експресію таких генів, як FLG та SPINK5, що стає причиною збільшення ТЕВР.

Рівень цитокіну IL-2 склав 9,9 [6,7; 16] pg/ml, IL-4 – 4,1 [1,6; 18] pg/ml та TLR-2 – 0,154 [0,098; 0,19] ng/ml. Рівні прозапального цитокіна – IL-4 у вибраній когорті пацієнтів мали «викиди» із дуже високими значеннями, що перевищували середні у кілька десятків разів, що було враховано при аналізі. Аналіз нормальності розподілу сироваткових рівнів IL-2 та IL-4 представлено на рис. 5.2.

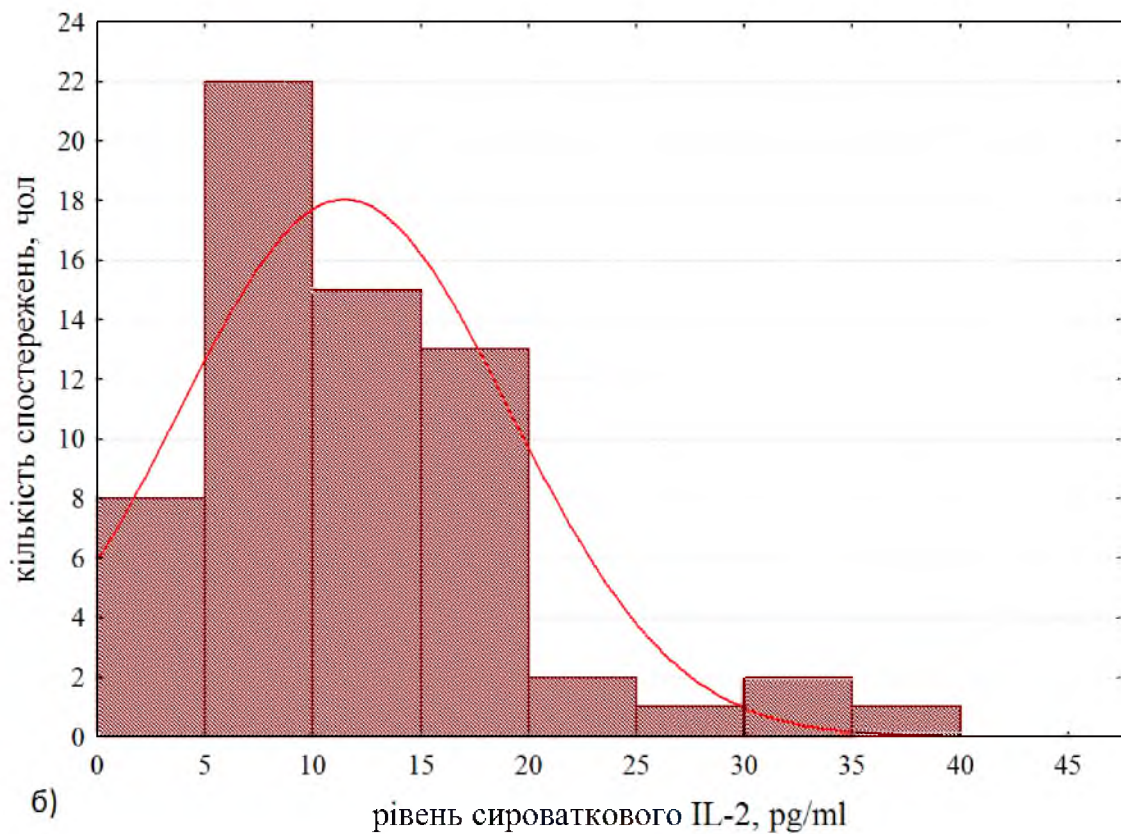
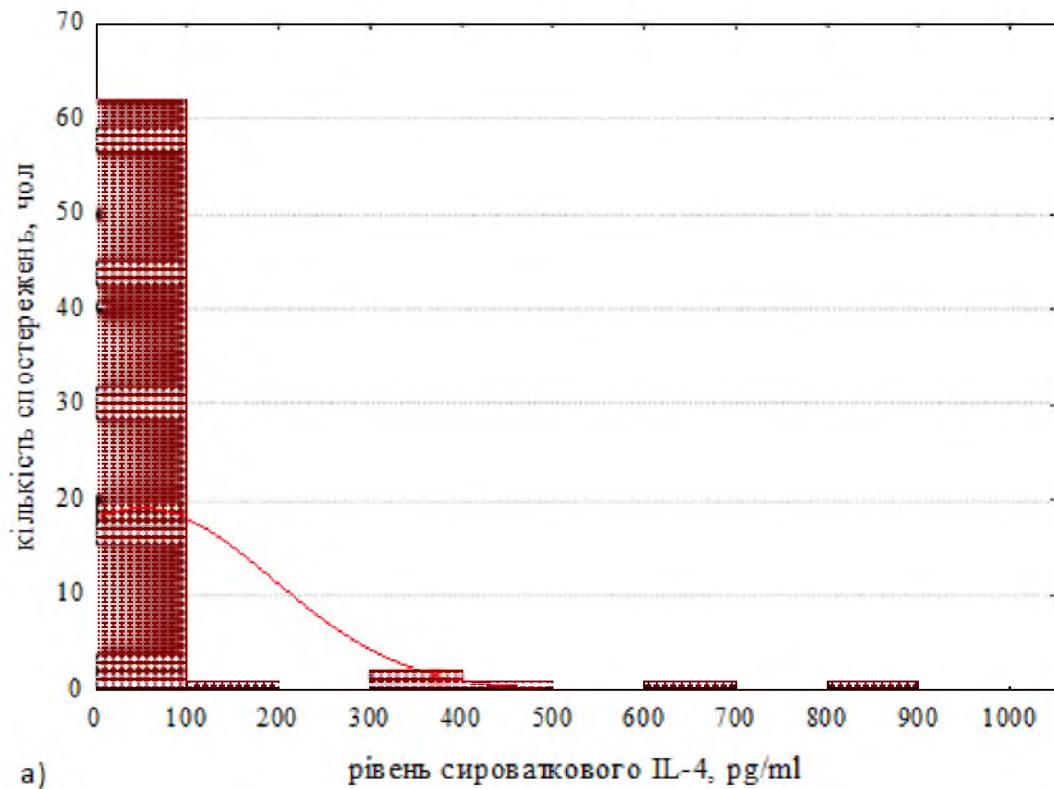


Рисунок 5.2 – Аналіз нормальності розподілу сироваткового рівня ІЛ-4 (а) та ІЛ-2 (б) у дітей із симптомами ХГ на шкірі

Як видно з наведеного, графічний аналіз нормальності показав, що розподіл відрізняється від нормального та має важкий правий хвіст. Кількості ІЛ-2 та TLR-2 переважно знаходилися у діапазоні значень від 0 до 35 та від 0 до 0,35 pg/ml, відповідно. При подальшій обробці даних було визначено, що дуже великі значення рівня ІЛ-4 (до 832,3 pg/ml) були виявлені у дітей, які мали верифіковану бронхіальну астму. Таких пацієнтів було менше 10, що не вплинуло на подальший аналіз.

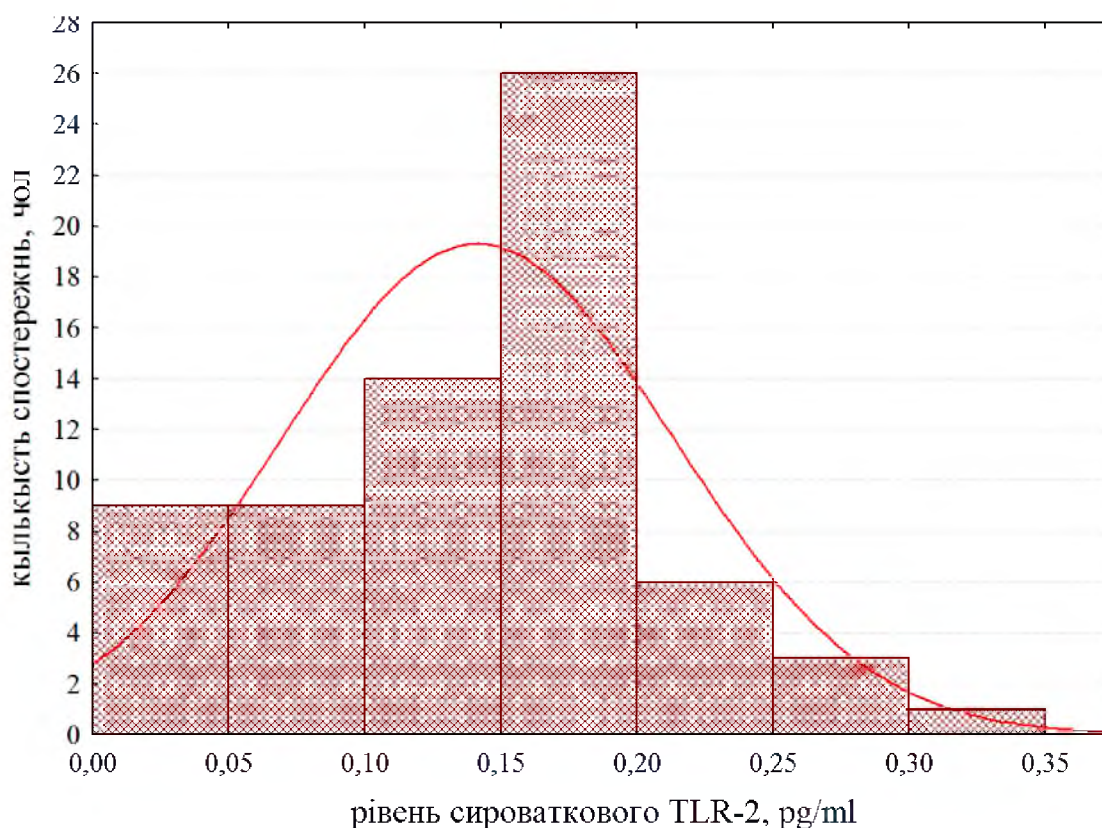


Рисунок 5.3 – Аналіз нормальності розподілу сироваткового рівня TLR-2 у дітей із симптомами ХГ на шкірі

При порівнянні співвідношення вмісту цитокінів, що досліджуються, між собою та при аналізі отриманої графічної 3D-моделі було виявлено нижченаведені тенденції. Діти із найвищими значеннями прозапальних цитокінів рівнів ІЛ-2 та ІЛ-4 мали найменші кількості експресії рецептору TLR-2. І навпаки, пацієнти із експресованими рецепторами TLR-2 мали рівні ІЛ-2, що були нижчими за середній у вибірці хворих (8,44 [3,82; 14,34] pg/ml порівняно із 12,11 [7,65; 17,88] pg/ml,  $p < 0,05$ ). Графік співвідношення

сироваткових рівнів IL-2 та IL-4, TLR-2 у загальній вибірці дітей із ХГ представлено на рисунку 5.4.

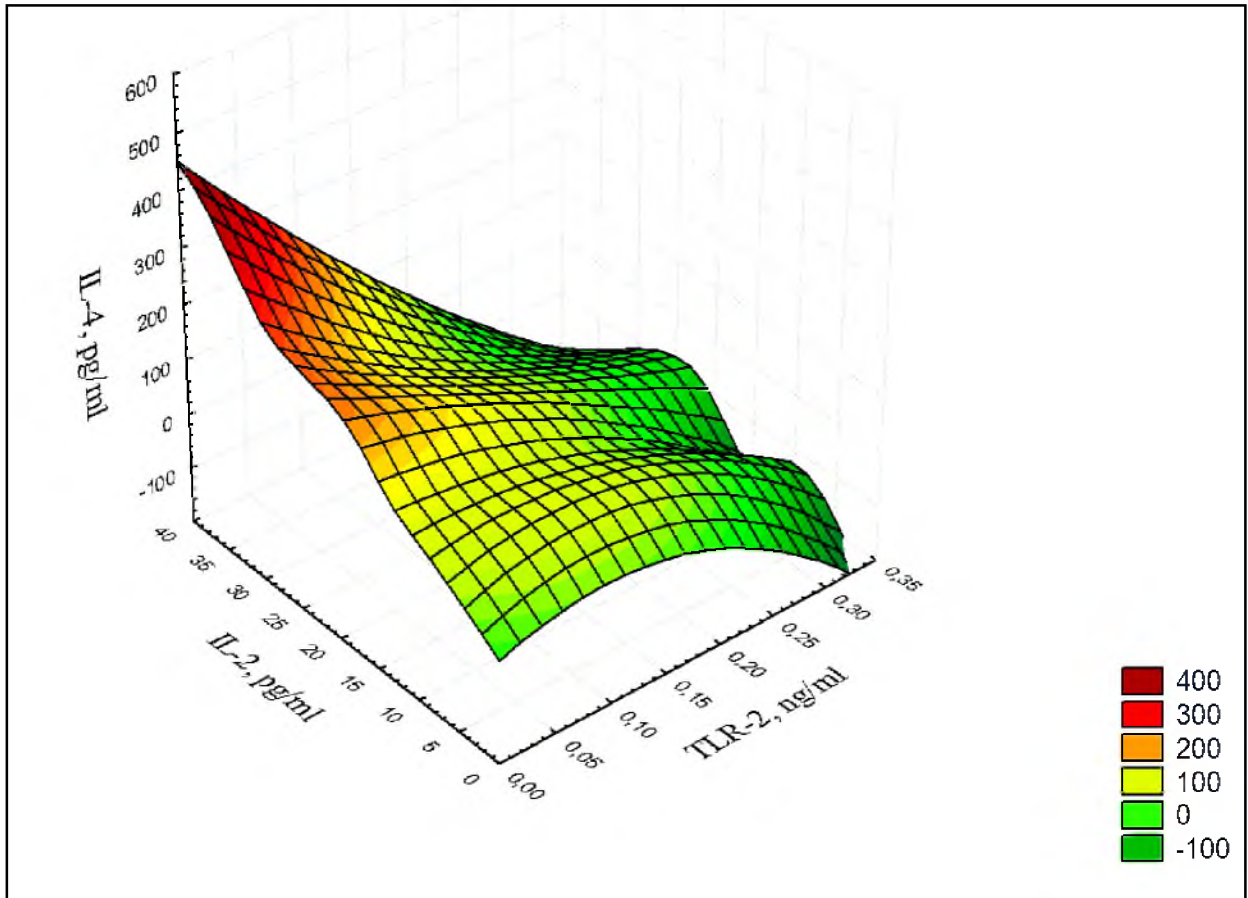


Рисунок 5.4 – Співвідношення сироваткових рівнів IL-2 та IL-4, TLR-2 у загальній вибірці дітей із ХГ

Окремо було проведено порівняння рівнів IL-4 та TLR-2 у дітей різного віку та тривалості захворювання. Виявлено характер змін цитокінового профілю у пацієнтів із більшим стажем хвороби. Крім того, було доведено важливість оцінки часу дебюту симптомів ХГ на шкірі, оскільки визначено, що чим більшим був вік маніфестації симптомів та тривалість захворювання, тим більшими були рівні прозапального IL-2 та меншою кількістю TLR-2. Графічне зображення 3D-моделі співвідношення сироваткових рівнів IL-4 та TLR-2 та віку появи перших симптомів у дітей із ХГ, та тривалості захворювання в загальній вибірці дітей із симптомами ХГ на шкірі представлено на рис. 5.5.

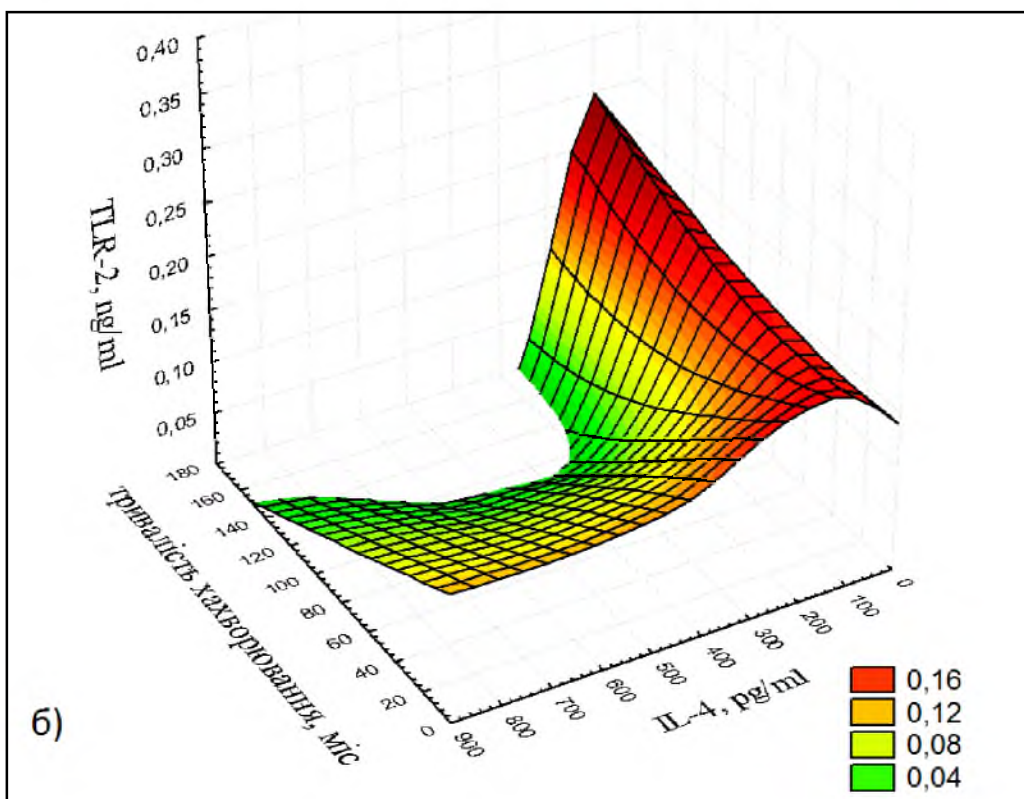
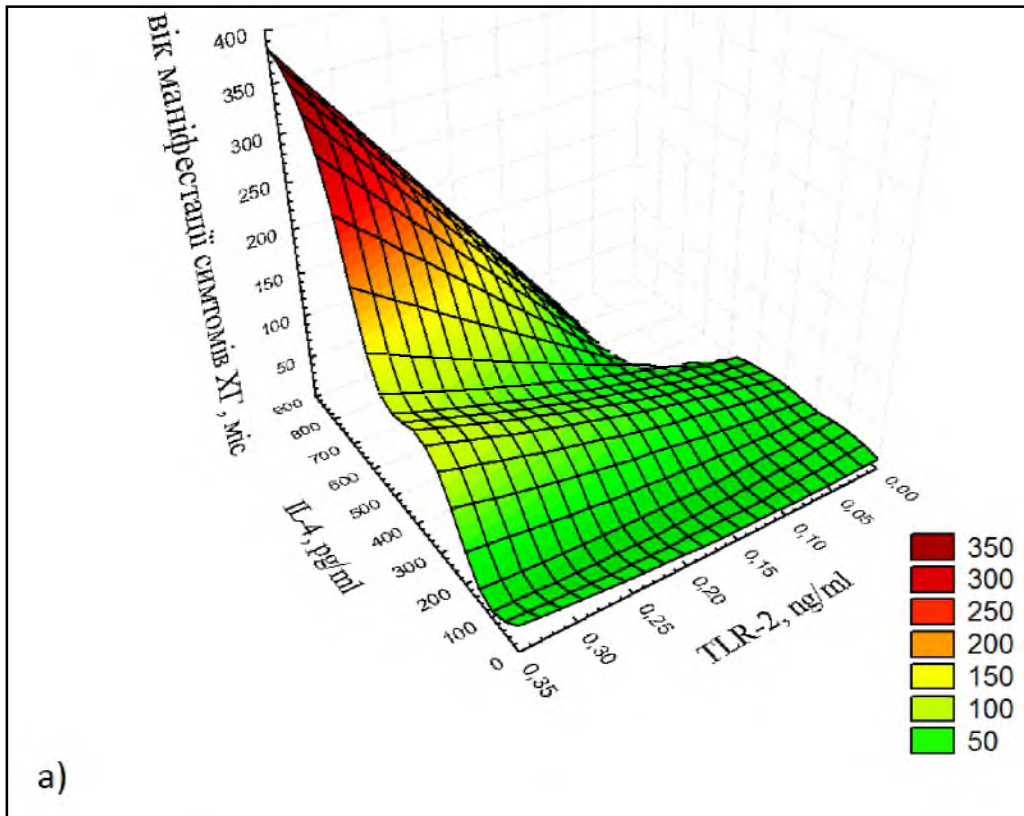


Рисунок 5.5 – Співвідношення сироваткових рівнів ІЛ-4 та ТLR-2 та віку появи перших симптомів у дітей із ХГ (а), та тривалості захворювання (б) в загальній вибірці дітей із симптомами ХГ на шкірі

Виявлені особливості мають практичне значення, оскільки дозволяють прогнозувати подальший перебіг захворювання та подальшу реалізацію atopічного маршу.

Аналіз кореляцій не виявив достовірного зв'язку між віком пацієнтів, тривалістю захворювання та рівнем цитокінів IL-2, IL-4 та TLR-2 ( $p > 0,05$ ), результати якого наведені у табл. 5.3.

Таблиця 5.3 – Коефіцієнти парної кореляції результатів дослідження рівня біомаркерів із особливостями перебігу клінічних симптомів ХГ на шкірі у дітей

Дані анамнезу	Маркер	Сироватковий рівень		
		IL-2	IL-4	TLR-2
Вік пацієнтів		+0,16	+0,08	+0,1
Загальна тривалість персистенції симптомів ХГ на шкірі		+0,12	+0,09	-0,03

На наступному етапі було перевірено можливий зв'язок про- та протизапальних цитокінів, що досліджували, із проникністю шкірного бар'єру.

Таблиця 5.4 – Коефіцієнти парної кореляції результатів дослідження рівня вологості шкіри та лабораторними показниками, що були використані у дослідженні

Параметр Маркер	Рівень вологості шкіри у місцях локалізації висипу	Рівень вологості шкіри у візуально непошкоджених місцях
IL-2	-0,28*	-0,29*
IL-4	-0,21	-0,23
TLR-2	-0,07	-0,21

Примітка. \* – статистично вірогідний кореляційний зв'язок ( $p < 0,05$ ).

Як видно з наведеного, подальший аналіз кореляцій для кількісних та порядкових змінних показав, що рівень вологості шкіри, як у місцях розташування висипу, так і визначений у візуально непошкоджених ділянках, мав негативний зв'язок слабкої сили із рівнями інтерлейкіну 2 ( $r=-0,28$  та  $-0,29$ , відповідно;  $p<0,05$ ) та не корелював із кількістю IL-4 та TLR-2 ( $p>0,05$ ).

Наступним було проведено дослідження рівнів факторів транскрипції Т-лімфоцитів 2 типу, що були виділені із моноцитарного концентрату. Фактор транскрипції STAT-6 було виявлено у 94,59 % дітей із симптомами ХГ на шкірі ( $n=35/37$ , вік 24 [13; 36] міс.), в той час, як GATA-3 було виявлено у 54,05 % пацієнтів переважно віком від 1 року ( $n=20/37$ , вік 39 [17; 77] міс.), FOXP-3 – ще у меншій кількості дітей віком від 2 років – 21,62 % ( $n=8/37$ , вік 88 [52; 129] міс.). Як видно з отриманих значень, середній вік дітей із виявленими факторами мав тенденцію до збільшення.

Було виявлено, що рівень вологості шкіри, як у місцях розташування висипу, так і визначений у візуально непошкоджених ділянках, не мав зв'язку і з наявністю фактора FOXP-3 ( $\phi=0,022$  ( $n=5$ ) та  $\phi=0,0042$  ( $n=6$ );  $p>0,05$ ).

Доведено, що фактор транскрипції GATA-3, пов'язаний із активацією диференціювання Т-хелперів 2 порядку, має зв'язок із дисфункцією шкірного бар'єру, оскільки виявлено його зв'язок із рівнем вологості у візуально здорових ділянках шкіри ( $\phi=0,098$ ;  $p<0,05$ ). Проте ступінь трансепідермальної втрати рідини у місцях висипів вже не був пов'язаний із GATA-3 ( $\phi=0,04$  ( $n=8$ );  $p>0,05$ ). Даний факт підтвердив необхідність терапевтичного корегування стану шкірного бар'єру не тільки у зоні із очевидним пошкодженням, особливо у ранньому дитячому віці. Запуск системних змін внаслідок збільшення ТЕВР може бути причиною збільшення важкості клінічних проявів ХГ на шкірі навіть при припиненні впливу причинних факторів. В такому випадку пацієнтам стає важко визначити причинні продукти чи фактори і через це у 34,4 % ( $n=146$ ) випадків пацієнти



та їх батьки не могли точно вказати продукт, що є причиною висипів та відповідали: «Алергія на всю їжу».

Отримані дані показали, що позитивні результати прик-тесту мали зв'язок із рівнями регулятора транскрипції Th2 GATA-3 ( $\phi = 0,11$ ;  $p < 0,05$ ), але не мали зв'язку із сигнальною молекулою експресії генів Th2 – STAT-6 ( $\phi = 0,007$ ;  $p > 0,05$ ). FOXP-3 не мав статистично значущого зв'язку із результатами діагностики імунних механізмів симптомів ХГ на шкірі у дітей. Також було виявлено, що ідентифікація причинного продукту за даними опитування була пов'язана також із GATA-3 ( $\phi = 0,22$ ;  $p < 0,05$ ). Результати аналізу зв'язку між результатами дослідження експресії факторів транскрипції та стандартних методів алергологічного обстеження представлені у таблиці 5.5.

Таблиця 5.5 – Дані аналізу зв'язку між результатами дослідження експресії факторів транскрипції та стандартних методів алергологічного обстеження ( $\phi$  коефіцієнт (n))

Результат тесту	Маркер	Фактор транскрипції		
		GATA-3	STAT-6	FOXP-3
Ідентифікація причинного продукту за даними опитування		0,22* (n=21)	0,001 (n=21)	0,094* (n=20)
Позитивний прик-тест із харчовими алергенами		0,11* (n=4)	0,007 (n=4)	0,026 (n=3)
Виявлення специфічних IgE до харчових продуктів		0,029 (n=6)	0,016 (n=6)	0,016 (n=6)
Позитивна оральна провокаційна проба		0,009 (n=11)	0,002 (n=11)	0,002 (n=11)
Примітка: *- статистична значущість зв'язку ( $p < 0,05$ ).				

Виявлено, що фактор транскрипції GATA-3, визнаний як сигнальна молекула, яка запускає епігенетичну експресію генів Т-хелперів другого порядку, мав зв'язок із віком пацієнтів до 4 років ( $p < 0,05$ ). Результати аналізу

зв'язку між результатами дослідження експресії факторів транскрипції та віком пацієнтів представлені у таблиці 5.6.

Таблиця 5.6 – Дані аналізу зв'язку між результатами дослідження експресії факторів транскрипції та віком пацієнтів ( $\phi$  коефіцієнт (n))

Маркер	Фактор транскрипції		
	GATA-3	STAT-6	FOXP-3
Віковий період			
До 1 року	0,08* (n=10)	0,015 (n=10)	0,003 (n=11)
1–3 роки	0,085* (n=12)	0,027 (n=12)	0,006 (n=12)
4-6 років	0,033 (n=6)	0,011 (n=6)	0,002 (n=6)
7-18 років	0,021 (n=9)	0,021 (n=9)	0,041 (n=8)
Примітка: *- статистична значущість зв'язку ( $p < 0,05$ ).			

Таблиця 5.7 – Дані аналізу зв'язку між результатами дослідження експресії факторів транскрипції та віком дебюту симптомів ХГ на шкірі ( $\phi$  коефіцієнт (n))

Маркер	Фактор транскрипції		
	GATA-3	STAT-6	FOXP-3
Дані анамнезу			
Дебют симптомів до 6 міс.	0,004 (n=14)	0,004 (n=14)	0,001 (n=15)
Дебют симптомів до 1 року	0,0001 (n=22)	0,002 (n=22)	0,03 (n=22)
Дебют симптомів після 1 року	0,0004 (n=15)	0,002 (n=15)	0,001 (n=15)

Як видно із табл. 5.7, вік маніфестації клінічних проявів ХГ на шкірі не мав зв'язку із наявністю факторів транскрипції ( $p > 0,05$ ).

На наступному етапі нами було вивчено особливості кишкового епітеліального бар'єру у дітей із шкірними симптомами ХГ.

За аналогією із шкірою, першим об'єктом вивчення було обрано проникність стінки кишківника. Ступінь проникності внутрішньої епітеліальної вистилки кишкового тракту у дітей вибірки вивчали за результатами тесту для виявлення всмоктування лактулози. В ході нашого дослідження лактулозу у сечі було виявлено у 64,28 % пацієнтів (99 із 154) у кількості 2,58 [1,87; 3,15] ммол/л. Чотири проби були вилучені із дослідження у зв'язку із незадовільною якістю. Відмічалось зменшення кількості позитивних результатів та отриманих значень з віком.

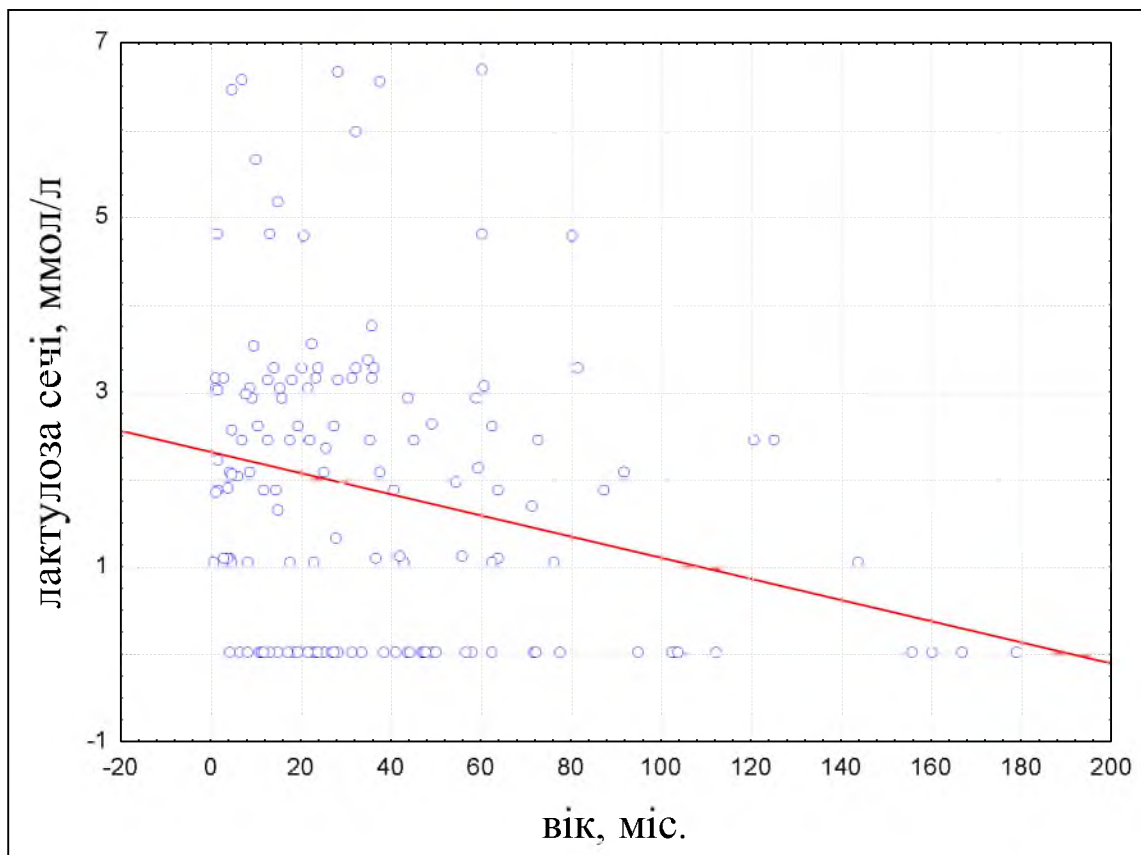


Рисунок 5.6 – Кількість виявленої у сечі лактулози, як маркера мукозальної проникності, залежно від віку у дітей із симптомами ХГ на шкірі

За результатами нашого дослідження, кожні дві дитини із трьох (76,47 %, n=26) із симптомами ХГ на шкірі віком до 1 року мали ознаки підвищення міжклітинного транспорту в епітелії кишківника, що проявлялося надлишковим всмоктуванням лактулози. Нормальну функцію кишкового бар'єру мали менше половини пацієнтів віком від 1 до 3 років.

Таблиця 5.8 – 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 (56,52 %)	26 (26,26 %)*
	Ж	10 (43,47 %)	
1–3 роки	Ч	25 (52,08 %)	48 (48,48 %)*#
	Ж	23 (47,91 %)	
4-6 років	Ч	6 (33,33 %)	18 (18,18 %)*
	Ж	12 (67,77 %)	
7-11 років	Ч	3 (50 %)	6 (6,06 %)
	Ж	3 (50 %)	
12-18 років	Ч	-	1 (1,01 %)
	Ж	1 (100 %)	
Примітка 1. Ч – чоловіча стать, Ж – жіноча стать.			
Примітка 2. * – статистично значуща різниця ( $p < 0,05$ ) порівняно з віковою групою 7-11 та 12-18 років. # – статистично значуща різниця ( $p < 0,05$ ) порівняно з віковою групою віком до 1 року (метод $\chi^2$ ).			

Аналіз особливостей підвищеної проникності кишкового бар'єру у дітей значущої різниці за статтю не виявив. Проникність кишківника для макромолекули лактулози мала тенденцію до збільшення у хлопчиків, порівняно із дівчатками (55,55 % проти 44,44 %,  $\chi^2=2,67$   $p=0,10$ ), особливо у ранньому дитячому віці.

Кореляційний аналіз показав наявність статистично достовірного зворотнього зв'язку між рівнем проникності кишкового бар'єру і віком пацієнтів ( $r=-0,25$ ;  $p < 0,05$ ), але його сила була слабкою. При подальшому регресійному аналізі, який проведено з метою визначення можливості використання віку пацієнтів для предикції рівнів лактулози при проведенні тесту із сечею, було виявлено, що лінійний зв'язок між віком дітей та

ступенем проникності мукозального бар'єру відсутній – коефіцієнт детермінації  $R^2=0,06$ .

Таблиця 5.9 – Частота виявленої дисфункції бар'єру кишківника у дітей із симптомами ХГ на шкірі у різні вікові періоди за результатами різних методів дослідження, абс. (%)

Вік	Тест на лактулозу у сечі (n=154)	Водневий дихальний тест з глюкозою (n=103)	Якісне визначення кальпротектину у копрофільтраті (n=102)
До 1 року	26 (16,88 %)*	13 (12,62 %)*	13 (12,74 %)*
1–3 роки	48 (31,16 %)*#	16 (15,5 %)*	27 (26,47 %)*#
4-6 років	18 (11,68 %)*	11 (10,67 %)*	4 (3,9 %)
7-11 років	6 (3,89 %)	1 (0,97 %)	1 (0,98 %)
12-18 років	1 (0,64 %)	1 (0,97 %)	1 (0,98 %)
Всього	99 (64,28 %)	42 (40,77 %)	46 (45,09 %)
Примітка 1. * – статистично-значима різниця ( $p<0,05$ ), порівняно із групою 7-11 та 12-18 років.			
Примітка 2. # – статистично значима різниця ( $p<0,05$ ), порівняно із групою віком до 1 року (метод $\chi^2$ ).			

Як видно з наведеного, отримані результати також виявили інші ознаки дисфункції мукозального бар'єру у дітей із симптомами харчової гіперчутливості на шкірі. Значна частина пацієнтів, а саме 41 % (n=42) та 45 % (n=46), відповідно, мали позитивний результат водневого дихального тесту з глюкозою та якісного аналізу копрофільтрату на наявність кальпротектину, відповідно. Варто звернути увагу на той факт, що переважна кількість таких хворих (приблизно 2/3) так само відносилась до раннього дитячого віку (68 % (n=29) та 78 % (n=40), відповідно, від усієї кількості позитивних тестів).

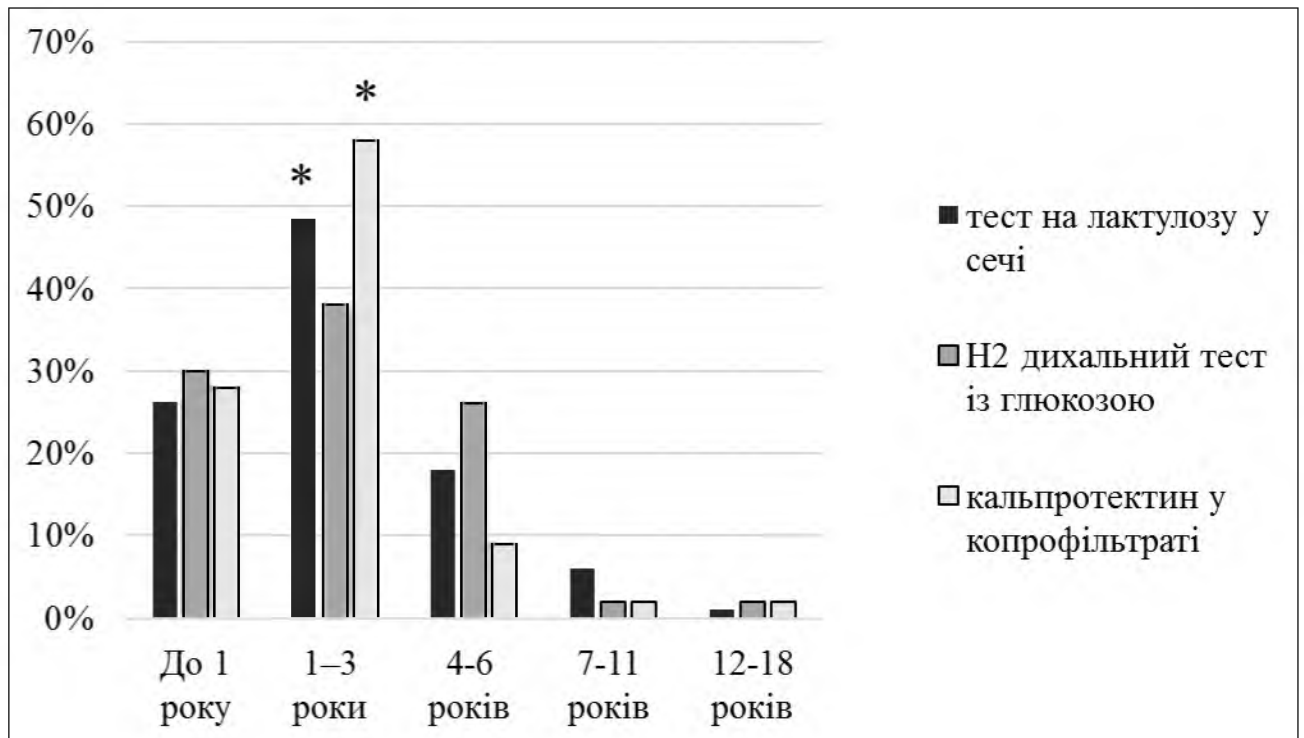


Рисунок 5.7 – Відсоток позитивних результатів виявлення маркерів стану мукозального бар'єру у дітей різного віку

Примітка. \* – статистично значуща різниця між віковими групами ( $p < 0,05$ )

Як видно з рис. 5.7, кількість позитивних тестів за усіма методиками була різною залежно від вікового періоду. У групі дітей віком до року кількість позитивних результатів обраних тестів була приблизно рівною (26,26 %, 30,95 %, 28,26 %), що свідчило про однакову превалентність підвищеної проникності бар'єру, позитивних результатів водневого дихального тесту та аналізу копрофільтрату на кальпротектин, а, отже, і про те, що у цьому віковому проміжку однаково часто, а саме: майже у третині випадків, симптоми ХГ можуть виникнути або внаслідок дисфункції мукозального бар'єру, або внаслідок системних змін в імунитеті.

Звертає на себе увагу той факт, що серед дітей віком від 12 місяців статистично достовірно частіше (58 %) виявляли маркер мукозального запалення – кальпротектин, тоді як кількість виявлених позитивних дихальних тестів та аналізу сечі на наявність лактулози у цій віковій групі не

відрізнялася від попередньої. В той же час, ці процеси супроводжувалися гранулоцитарною інфільтрацією стінки, яка досягає найвищих значень у період від 1 до 3 років. Слід відмітити, що від 4-го року життя гранулоцитарна інфільтрація кишкової стінки реєструвалася значно менше (3,9 % порівняно зі 12,74 % та 26,47 % у попередні вікові періоди). Проте ознаки дисфункції бар'єру кишківника, виявлені методом водневого дихального тесту, зберігалися приблизно на однаковому рівні із попередніми віковими діапазонами (10,67 % проти 12,62 % та 15,5 %), тоді як проникність зменшувалася майже у 2 рази (11,68 % проти 31,16 %). Ці особливості дозволили зробити висновок, що у дітей віком від 4 років на перший план серед особливостей роботи кишкового бар'єру при ХГ виходять порушення толерантності до глюкози. Діти від 7 років мали незначні зміни у роботі слизової кишківника, оскільки у ці вікові періоди позитивні тести коливалися до 1 %.

Наявність супутніх гастроінтестинальних симптомів ХГ в анамнезі або при огляді не впливала на результат аналізу калу. Проте пацієнти з позитивним результатом дихального тесту за даними копрограми мали тенденцію до лейкоцитозу у калі і мальдігестії (непереварена клітковина, м'язові волокна, нейтральний жир), але статистично значущі різниці не виявлено. Дана особливість вказує на неінформативність використання останнього тесту для отримання попередніх прогнозів про рівень маркеру запалення кишківника.

Чим більшою була тривалість захворювання, тим більший приріст водню при проведенні дихального тесту був отриманий ( $r=+0,63$ ,  $p < 0,05$ ). Результати подальшого лінійного регресійного аналізу показали, що тяжкість клінічних проявів на шкірі залежить від кількості водню у тонкій кишці ( $\beta=0,42$ ,  $p < 0,05$ ), а рівень сироваткового IgA має негативну асоціацію із результатами дихального тесту ( $\beta=-0,45$ ,  $p < 0,05$ ). Похвилинний приріст  $H^2$  у дітей дослідження дозволив вказати на рівномірність розподілення пулу біоти по тонкій кишці.

Було виявлено зв'язок між наявністю маркера міжепітеліальної проникності та позитивними результатами  $H^2$  дихального тесту ( $\phi=0,186$ ;  $p<0,05$ ) (табл. 5.10).

Таблиця 5.10 – Дані аналізу зв'язку між результатами дослідження стану мукозального бар'єру ( $\phi$  коефіцієнт (n))

Метод діагностики	Тест на лактулозу у сечі	$H^2$ дихальний тест з глюкозою	Якісне визначення кальпротектину у копрофільтраті
Тест на лактулозу у сечі	-	0,186* (n=72)	0,009 (n=54)
Водневий дихальний тест з глюкозою	0,186* (n=44)	-	0,022 (n=26)
Якісне визначення кальпротектину у копрофільтраті	0,009 (n=33)	0,022 (n=30)	-
Примітка. *- статистична значущість зв'язку ( $p<0,05$ ).			

Таблиця 5.11 – Дані аналізу зв'язку між результатами дослідження стану мукозального бар'єру та генетичного обстеження ( $\phi$  коефіцієнт (n))

Метод дослідження	Тест на лактулозу у сечі	$H^2$ дихальний тест з глюкозою	Кальпротектин у копрофільтраті,
Генетичний фактор			
Генотип AG гену SPINK5	0,017 (n=53)	0,018 (n=42)	0,074* (n=33)
Мутації 2282del4 та R501X гену філаггріну (FLG)	0,0004 (n=42)	0,002 (n=42)	0,069* (n=33)
Примітка. *- статистична значущість зв'язку ( $p<0,05$ ).			



Як видно з наведеного, на наступному етапі було визначено зв'язок досліджуваних маркерів дисфункції кишкового бар'єру з анамнестичними даними, наявністю мутацій гену FLG та генотипом SPINK5. Позитивний результат  $H^2$ -тесту з глюкозою мав зв'язок із наявністю мутацій гену FLG та генотипу AG гену SPINK5 ( $\phi=0,069$  та  $\phi=0,074$ ;  $p<0,05$ , відповідно).

Рівень лактулози в сечі не мав кореляції із рівнями IL-2 ( $r=+0,1$ ;  $p>0,05$ ), IL-4 ( $r=+0,04$ ;  $p>0,05$ ), TLR-2 ( $r=-0,15$ ;  $p>0,05$ ). При порівнянні груп дітей за кількістю цитокінів, що досліджували, залежно від результату тесту (Mann-Whitney U Test) рівні IL-2, TLR-2 статистично значуще не відрізнялися. Середній рівень IL-4 у пацієнтів із відсутньою різницею між пре- та постдозовими значеннями  $H^2$  склала 3,0 [1,35; 10,48] pg/ml проти 12,27 [2,8; 60,97] pg/ml.

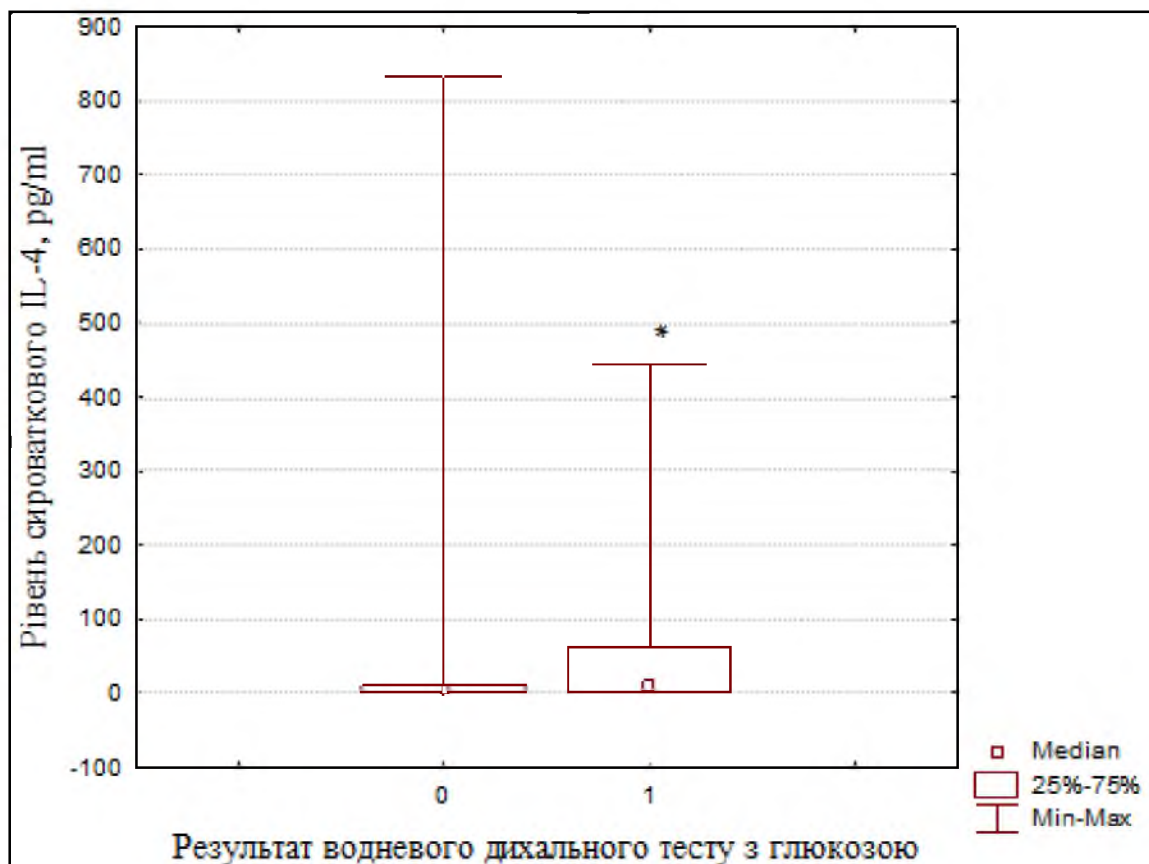


Рисунок 5.8 – Порівняння рівнів IL-4 залежно від результатів водневого дихального тесту з глюкозою

Примітка 1. 0- негативний, 1 – позитивний результат

Примітка 2.\* – статистично вірогідна різниця ( $p<0,05$ )

Подальша математична обробка результатів дозволила виявити асоціації між результатами дослідження моноцитарного концентрату та оцінки функції мукозального бар'єру. Так, наявність лактулози у сечі була пов'язана з активацією транскрипційного регулятора STAT-6 ( $\phi=0,079$ ;  $p<0,05$ ), який пов'язаний з активацією генів атопії, так само, як і наявність кальпротектину у копрофільтраті ( $\phi=0,154$ ;  $p<0,05$ ). Активація транскрипційного фактора GATA-3 мала зв'язок із позитивними результатами водневого дихального тесту з глюкозою. FOXP-3 не мав асоціацій із жодним із маркерів дисфункції мукозального бар'єру, що представлено у табл. 5.12.

Таблиця 5.12 – Результати аналізу зв'язку між результатами дослідження стану мукозального бар'єру та транскрипційних факторів ( $\phi$  коефіцієнт (n))

Фактор транскрипції	Тест на лактулозу у сечі	H <sup>2</sup> дихальний тест з глюкозою	Кальпротектин у копрофільтраті
STAT-6	0,079* (n=29)	0,059 (n=23)	0,154* (n=25)
GATA-3	0,040 (n=29)	0,118* (n=23)	0,010 (n=25)
FOXP-3	0,043 (n=29)	0,015 (n=23)	0,025 (n=24)
Примітка. *- статистична значущість зв'язку ( $p<0,05$ ).			

Кількість лактулози в сечі, отримана при проведенні тесту на проникність слизової, не відрізнялася у дітей з різними результатами дослідження моноцитарного концентрату на наявність експресії транскрипційного фактора FOXP-3 (Mann-Whitney U Test,  $U=52,5$ ;  $p=0,02$ ). Слід зазначити, що практично всі діти (90 %) із негативним результатом аналізу на наявність FOXP-3 мали патологічну проникність кишківника, в

той час, як діти з позитивним результатом у більшості випадків (75 %) мали нормальні показники. Середня кількість лактулози склала 2,29 [1,05; 3,21] ммол/л та 0,7 [0; 1,22] ммол/л.

Результати аналізу сечі на лактулозу не мали кореляції з кількістю загального ( $r=+0,02$ ;  $p>0,05$ ) та специфічних IgE ( $r=+0,05$ ;  $p>0,05$ ), що вказує на участь інших неIgE-опосередкованих або неімунних механізмів у формуванні клінічних проявів ХГ у дітей на шкірі. Не виявлено також зв'язку з результатами прик-тестів та оральної провокаційної проби ( $\phi=0,001$ ;  $p>0,05$  та  $\phi=0,0004$ ;  $p>0,05$ , відповідно).

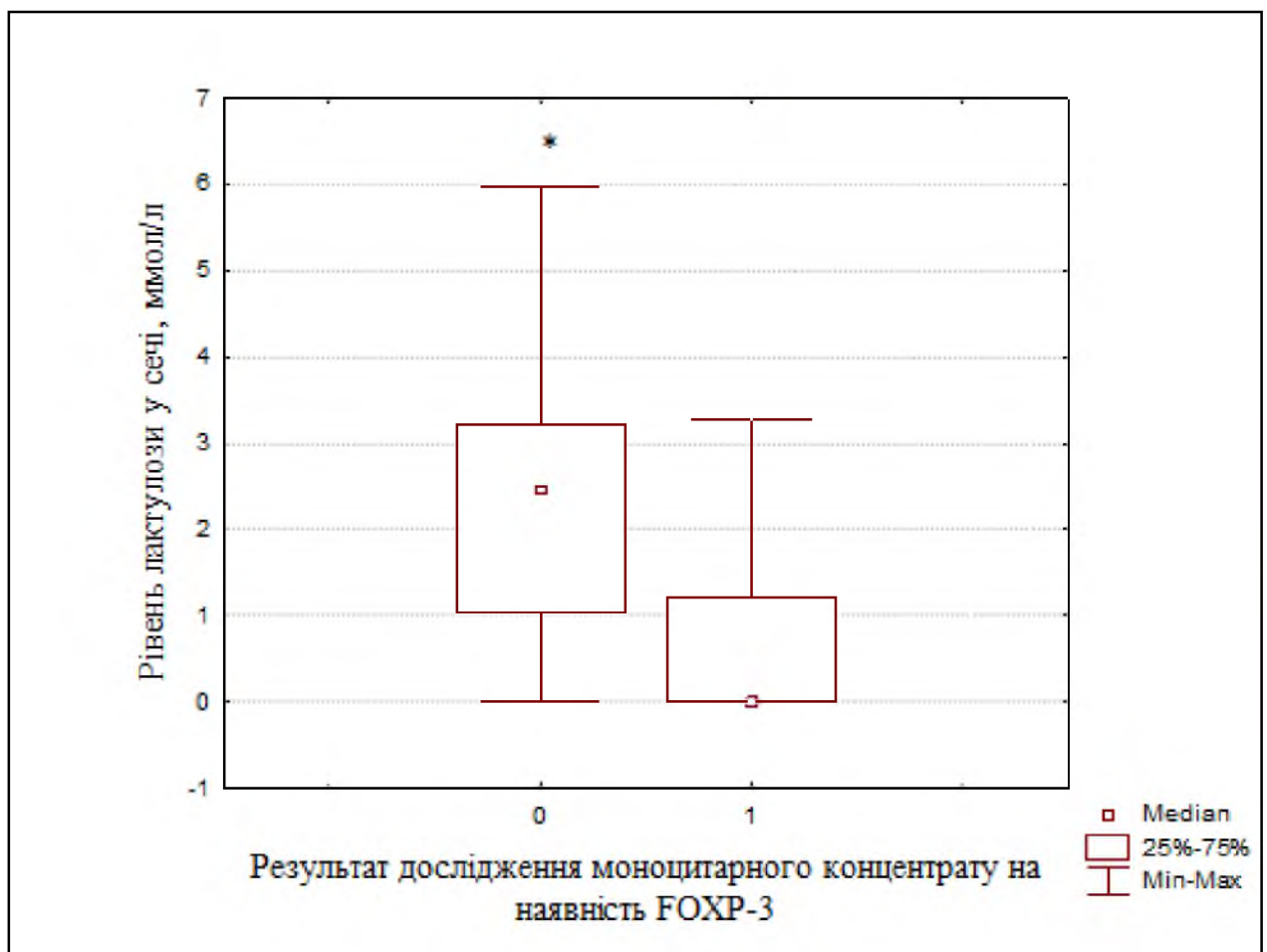


Рисунок 5.9 – Порівняння кількості лактулози у сечі залежно від результатів дослідження моноцитарного концентрату на наявність експресії транскрипційного фактора FOXP-3

Примітка 1. 0- негативний, 1 – позитивний результат

Примітка 2.\* – вірогідність різниці показників між групами ( $p<0,05$ )

При порівнянні вологості шкіри у місцях локалізації висипу з рівнем лактулози в сечі виявлено, що, чим вищою була проникність кишкового епітелію, тим нижчою трансепідермальна втрата рідини у змінених ділянках. Проте статистично значуща кореляція була відсутня ( $r=+0,169$ ;  $p>0,05$ ) (рис. 5.10).

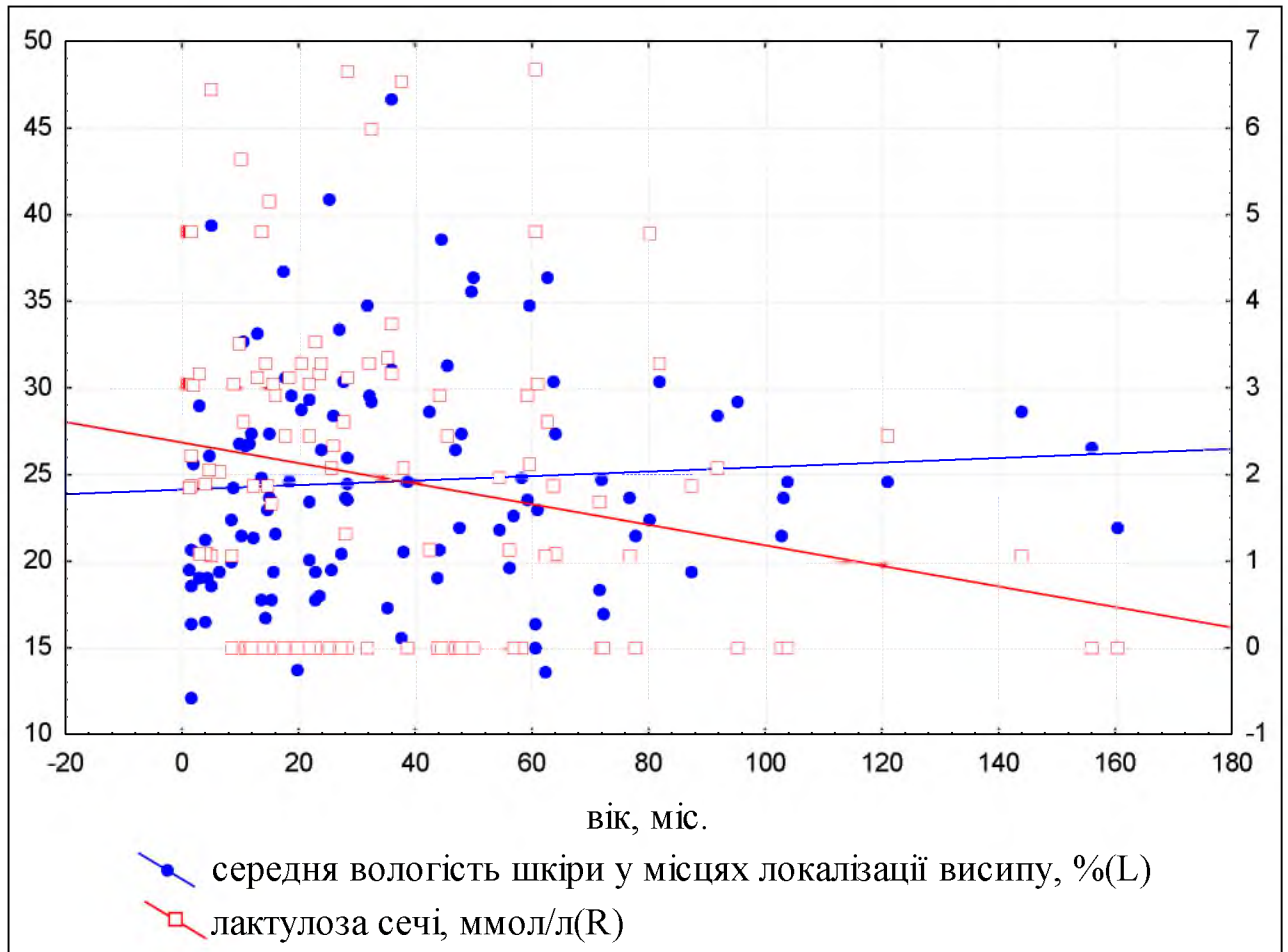


Рисунок 5.10 – Графік розсіяння значень середньої вологості шкіри у місцях локалізації висипу та рівня лактулози сечі

Наявність маркера кальпротектину, що вказував на запалення низької активності у слизовій оболонці тонкої кишки, не впливала на рівень трансепідермальної втрати рідини, оцінену за рівнем вологості шкіри, що свідчило про іншу діагностичну значущість кальпротектину та його роль у патогенезі харчової гіперчутливості. Статистична обробка результатів у нашому дослідженні не виявила жодних кореляцій між анамнестичними

даними, а також результатами проб і провокаційних тестів та особливостями функціонування як шкірного, так і слизового бар'єрів.

Отримані результати свідчать про те, що у значної частини дітей із симптомами харчової гіперчутливості на шкірі має місце порушення функціонування кишкового бар'єру, що підтверджується у 64,28 % – тестом із лактулозою у сечі, у 40,77 % – дихальним водневим тестом із глюкозою та у 45,09 % – пробою на наявність кальпротектину у копрофільтраті. При цьому були виявлені вікові особливості, що можуть мати вплив на результати обстеження та вибір терапевтичних цілей.

## 5.2 Особливості показників адаптивної імунної системи у дітей із харчовою гіперчутливістю

Особливості вродженого імунітету, а саме структури та функції бар'єрів шкіри та слизової оболонки тонкої кишки, описані нами раніше, дозволили говорити про формування фенотипу «пошкоджених бар'єрів» та певного вікового проміжку, коли можливе найбільш ефективно терапевтичне втручання. Результати досліджень інших авторів свідчать про важливість епітеліальної проникності для поляризації адаптивної імунної відповіді у бік Th-2, що супроводжується не лише підвищеною продукцією реактивів, але й зміною кількості субпопуляцій лімфоцитів та типів взаємодії між ними [228]. Приймаючи до уваги ці дані, на наступному етапі проведено аналіз результатів імунофенотипування лімфоцитів у дітей із симптомами ХГ на шкірі.

Дослідження імунограми першого рівня за показаннями пройшли 48 пацієнтів (11 %). Відносна кількість В-лімфоцитів не виходила за значення вікових діапазонів, однак рівень ІL-2 активованих лімфоцитів (CD25) перевищував верхню межу вдвічі (медіана та міжквартильний розмах становили 25 [21; 28] % при нормі від 8 % до 12 %). Результати визначення

відносної та абсолютної кількості субпопуляцій лімфоцитів у дітей із симптомами харчової гіперчутливості на шкірі представлені у табл. 5.13.

Таблиця 5.13- Результати визначення відносної та абсолютної кількості субпопуляцій лімфоцитів у дітей із симптомами ХГ на шкірі

Субпопуляції лімфоцитів	Me[Q25-Q75]
CD 3, %	66,5 [62; 71,5]
CD 3, абсолютна кількість	2,4 [2; 3,4]
CD 4, %	37,5 [35; 40,6]
CD 4, абсолютна кількість	1,4 [1,1; 2,2]
CD 8, %	27 [22,9; 28]
CD 8, абсолютна кількість	1,1 [1; 1,6]
CD4/CD8	1,4 [1,3; 1,8]
CD 19, %	22,5 [19; 29]
CD 19, абсолютна кількість	1,1 [0,9; 1,2]
CD 16, %	26 [24; 28]
CD 16, абсолютна кількість	0,9 [0,8; 1,1]
CD 25, %	25 [21; 28]
CD 25, абсолютна кількість	1 [0,9; 1,5]
CD 95, %	26,5 [24; 29]
CD 95, абсолютна кількість	0,9 [0,8; 1,5]
CD 3+,56+	2,2 [1,4; 4,3]
CD 3-,56+	6,9 [4,8; 8,6]
CD 14, %	6 [2,8; 6,2]
CD 45, %	98,3 [97,2; 99,4]

Середня відносна кількість субпопуляцій лімфоцитів переважно знаходилася в межах референтних значень. Проте міжквартильний розмах вказує на тенденції до зменшення кількості моноцитів/макрофагів (CD14) та

цитотоксичних лімфоцитів (CD3+,56+) (2,2 [1,1; 4,3] %, 6,9 [4,8; 8,5] % та 6 [2,8; 6,2] %, відповідно) у дітей із симптомами ХГ.

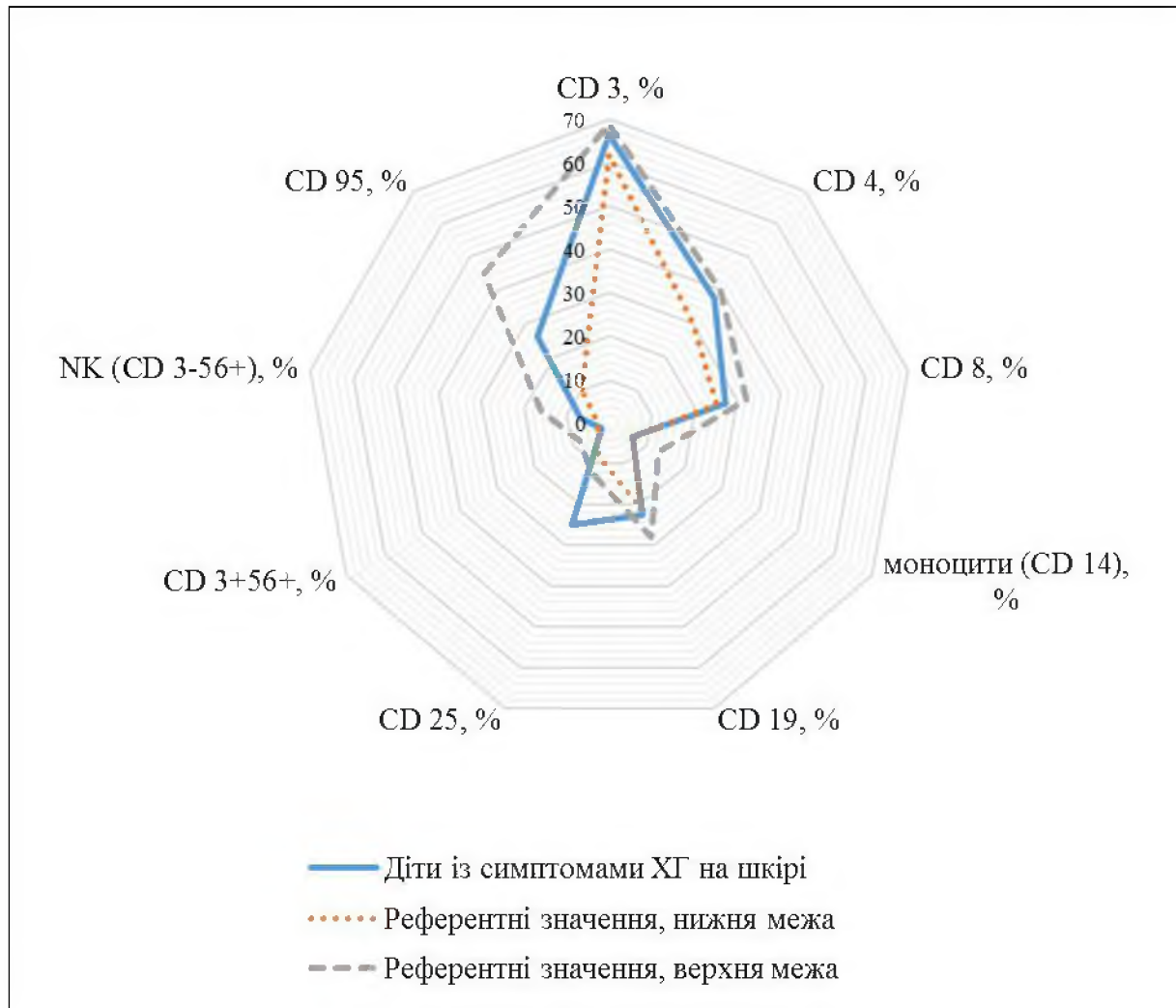


Рисунок 5.11 – Порівняльна характеристика відносної кількості субпопуляцій лімфоцитів у дітей із симптомами ХГ на шкірі

Рівні сироваткових антитіл різних класів в середньому знаходилися у межах норми, але у 17 (37 %) пацієнтів були знижені рівні сироваткових антитіл А та G (середня кількість 0,7 [0,5; 1,13] г/л та 5,7 [4,1; 9,5] г/л, відповідно). Слід зазначити, що рівень реакінів (IgE) у дітей із симптомами харчової гіперчутливості на шкірі зворотно корелював із рівнем IgA та IgG ( $r=-0,49$ ;  $p<0,05$ ) незалежно від клінічних проявів харчової гіперчутливості у досліджуваній когорті пацієнтів. Результати обстеження системи фагоцитозу

та гуморального імунітету у дітей із симптомами харчової гіперчутливості на шкірі наведені у таблиці 5.14.

Таблиця 5.14 – Результати обстеження системи фагоцитозу та гуморального імунітету у дітей із симптомами ХГ на шкірі

Показники імунограми	Me[Q25-Q75]
Фагоцитарний індекс	61 [2,8; 67,5]
Фагоцитарне число	5 [5; 6]
Індекс закінченості фагоцитозу	1,1 [1,1; 1,2]
НСТ спонтанний	28 [12; 98,5]
НСТ індукований	0,4 [0,3; 0,4]
НСТ тест	267 [249; 293]
IgG	6,3 [4,7; 10,1]
IgA	0,7 [0,5; 1,1]
IgM	1,1 [0,9; 1,5]
РБТЛ	1,3 [1,2; 1,3]
ЦК крупні	4 [3; 10]
ЦК середні	80 [70; 82]
ЦК дрібні	151 [141; 173]

На останньому етапі, враховуючи необхідність диференціювання клінічних проявів глютензалежної ентеропатії із симптомами ХГ, нами було проведено аналіз можливих залежностей роботи первинної ланки імунітету шлунково-кишкового тракту від наявності маркерів аутоагресії та/або антитіл до білків злаків. Огляд наукових джерел показав, що низка авторів розглядають ХГ до злаків та глютензалежну ентеропатію як ланки або етапи одного патологічного процесу пошкодження стінки кишківника. В ході дослідження, при проведенні диференційної діагностики дітям, які мали симптоми, схожі на маніфестацію целіакії, було додатково проведено визначення рівня антитіл до глютену, тканинної трансглютамінази та



ендомізіуму. Загальна кількість таких дітей склала 24 (16 %). У 10 із 24 було виявлено антитіла класу G (IgG) до гліадину та/або глютену. Наявність антитіл до тканинної трансглютамінази була критерієм виключення, оскільки служить маркером іншого захворювання – целиакії. Втім, таких пацієнтів у дослідженні не було. Крім того, слід зазначити, що наявність гіперчутливості до білків злаків не мала кореляції з описаними показниками функціонування ані кишкового, ані шкірного бар'єрів. Це дозволило зробити висновок про те, що наявність імуноглобулінів до глютену у дітей з симптомами ХГ на шкірі, за відсутності пов'язаних із целиакією аутоантитіл, повинна розглядатися виключно як один із видів імунної непереносимості.

Таким чином, в ході дослідження було виявлено, що при ХГ виникає порушення функції епітелію тонкої кишки, що проявляється збільшенням проникності кишківника та супроводжується активацією прозапальних цитокінів (IL2, IL4), підвищенням рівнів IgE, зниженням рівнів загальних протиінфекційних антитіл. Враховуючи отримані нами дані про наявність асимптоматичного запалення слизової стінки кишки у дітей із харчовою гіперчутливістю, на наступному етапі проаналізовано інформативну цінність визначення фекального кальпротектину (ФК) у копрофільтраті для предикції позитивних результатів оральної провокаційної проби. За результатами тесту діти були розподілені на 2 групи: ФК-позитивну та ФК-негативну. Між групами пацієнтів за віком ( $p=0,55$ ) та статтю ( $p=0,87$ ) достовірної різниці не було.

Огляд наукових даних показав, що рівень фекального кальпротектину може різнитися у віці до 1 року у зв'язку із віковими фізіологічними особливостями [247]. Проте як індивідуальне порівняння, так і аналіз даних загальноприйнятих вікових груп не виявив достовірної різниці (Kruskall-Wallis ANOVA test:  $H=3,1$ ,  $df=2$ ;  $p=0,2$ ).

Рівень ФК достовірно не відрізнявся у дітей із різними чинниковими продуктами, що свідчить про відсутність впливу певного продукту на

результат тесту. Анамнестичні дані у дітей, яким визначали рівень фекального кальпротектину, наведені у таблиці 5.15.

Таблиця 5.15 – Характеристика анамнестичних даних у дітей, яким визначали рівень фекального кальпротектину

	Коров'яче молоко	Яйця	Червоні та жовті фрукти, овочі	Продукти, що містять біологічні аміни	Солодке (за винятком какао)	Продукт не визначено
Усі пацієнти n=102	37 (36 %)	16 (15 %)	13 (12 %)	15 (14 %)	14 (13 %)	39 (38 %)
ФК позитивні n=46	19 (41 %)	10 (21 %)	5 (11 %)	6 (13 %)	8 (17 %)	19 (41 %)
ФК негативні n=56	18 (32 %)	6 (10 %)	8 (14 %)	9 (16 %)	6 (10 %)	20 (35 %)

Як видно з наведеного, більше 1/3 пацієнтів вказували на молоко як основну причину появи шкірного висипу, 1/4 – на яйця. Проте ще більше пацієнтів (більше, ніж 1/3) не змогли точно вказати продукт. Їжа, що містить біологічні аміни, була вказана як така, що викликає появу/загострення висипу як у дітей з виявленим ФК, так і без.

Діти, у яких виявили ФК у калі, частіше мали підвищені рівні загального IgE незалежно від віку, проте кореляційний зв'язок між цими маркерами був відсутній ( $\phi=0,007$ ;  $p>0,05$ ). Достовірної різниці між ФК-позитивною та негативною групами за рівнем специфічних антитіл, а також зв'язків між наявністю ФК у копрофільтраті та рівнем специфічних IgE не виявлено ( $p>0,05$ ).

Відповідно до стандартних алгоритмів діагностики ХА, наступним проаналізували можливий зв'язок ФК із результатами провокаційних тестів, що представлено у табл. 5.16.

Таблиця 5.16 – Розподілення дітей в залежності від результатів оральних провокаційних тестів та наявності фекального кальпротектину у копрофільтраті

	Продукт для провокації				ОПП не проводилася
	Коров'яче молоко	Яйце	Коров'яче молоко+яйце	Фрукти (яблуко, банан)	
Усі пацієнти n=102	30 (29 %)	19 (18 %)	11 (10 %)	4 (3 %)	3 (3 %)
ФК позитивні n=46	15 (32 %)	13 (28 %)	8 (17 %)	-	3 (6 %)
ФК негативні n=56	15 (26 %)	6 (10 %)	3 (5 %)	4 (7 %)	-

Слід відмітити, що у всіх дітей, яким не була показана ОПП (n=3) у зв'язку із чіткими анамнестичними даними щодо чинникового продукту, позитивним ефектом діагностичної елімінаційної дієти (n=3) та/або підвищеними рівнями специфічних антитіл до чинникового продукту (n=3), було виявлено ФК у копрофільтраті. Подальший аналіз даних виявив, що ОПП була позитивною з молоком тільки у 29 % дітей, з яйцем – у 18 %. Тільки 10 % дітей мали позитивні тести як з молоком, так і з яйцем. Однак статистично значущої різниці між групами дітей із ФК та без не визначено. В цілому, наше дослідження показало, що наявність маркера фекального

кальпротектину не має зв'язку із результатами ОПП та типом продукту, що тестується.

Таким чином, результати нашої роботи показали наявність дисфункції шкірного і слизового бар'єрів та їх взаємозв'язок із системними змінами імунної системи, що представляє собою поетапні процеси формування ХГ у дітей. Ранньою ознакою дисфункції епідермального бар'єру незалежно від наявності генетично детермінованої схильності є підвищення трансепідермальної втрати рідини, яка клінічно проявляється втратою вологості шкіри, що було виявлено у більшості дітей із ХГ (рівень вологості менше 35 %). Найбільші коливання вологості шкіри спостерігали у ранньому дитячому віці: від 12,1 до 46,6 % у місцях локалізації шкірних проявів ХГ (23,6 [19,5; 28,6] %). Отримані дані вказали на те, що сухість шкіри пов'язана з раннім розвитком симптомів харчової алергії та непрямо – з позитивними результатами водневого дихального тесту. Виявлено, що у більшості дітей із шкірними проявами ХГ має місце порушення функцій кишкового бар'єру (64,28 % 40,7 % пацієнтів, відповідно), ознаки мукозального запалення (45 %). Зміни слизової стінки кишки не можуть бути використані в якості прогностичного маркера провокаційних проб у дітей. У свою чергу, правильне визначення наявного етапу дозволить попередити формування та «фіксацію» атопії, а отже і подальший хід «атопічного маршу».

Матеріали даного розділу опубліковані в таких роботах [55, 73, 79, 80, 81, 87, 88, 89, 92, 266, 269, 270, 273, 274].

**РОЗДІЛ 6**

**ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ПАТОГЕНЕТИЧНО ОБГРУНТОВАНИХ ПІДХОДІВ ДО ЛІКУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКИ ПРОЯВІВ ХАРЧОВОЇ ГІПЕРЧУТЛИВОСТІ НА ШКІРІ У ДІТЕЙ**

6.1 Оцінка ефективності традиційної фармакотерапії симптомів ХГ на шкірі у дітей

Оцінка проведена із залученням групи пацієнтів із симптомами харчової гіперчутливості на шкірі (вік 36,01 [16,88; 63,96] місяців), які пройшли попередньо повний протокол стандартного та додаткового обстежень (n=60, хлопчиків – 29 (48 %), дівчаток – 31 (52 %)).

Таблиця 6.1 – Розподілення групи дітей за віком та статтю

Вік	Стать	Всього, осіб ( %)	Хлопчики, осіб ( %)	Дівчатка, осіб ( %)
Всього		60 (100 %)	29 (48,33 %)	31 (51,67 %)
1–3 роки		37 (61,67 %)	18 (62,06 %)	19 (61,29 %)
4-6 років		15 (25,00 %)	6 (12,24 %)	9 (29,03 %)
7-11 років		6 (10,00 %)	4 (13,79 %)	2 (6,45 %)
12-18 років		2 (3,33 %)	1 (3,44 %)	1 (3,22 %)

Як видно з наведеного, статистично значуща різниця за статевою ознакою була відсутня ( $\chi^2=0,13$ ;  $p=0,7$ ), групи хлопчиків та дівчаток не відрізнялися за віком (Mann-Whitney U Test,  $U= 414,50$ ;  $p=0,4$ ). Вибірка була репрезентативною загальній: переважна кількість пацієнтів була віком до 4 років – 61 % (n=37).

Всі діти даної групи отримували стандартне лікування відповідно до дизайну дослідження, яке включало елімінаційну дієту, 1-2 разове нанесення індиферентних емолієнтів зовнішньо, планове призначення антигістамінних

препаратів 2-3 покоління та кремів, що містять нефторовані глюкокортикостероїдні препарати (мометазону фууроату 1 мг), місцево на уражені ділянки впродовж перших 5 днів, кремнієві сорбенти, пробіотики внутрішньо, сольові ванни курсом №5. Після стабілізації та досягнення ремісії з метою профілактики загострень надавалися рекомендації виключити з раціону причинні продукти харчування. На першому етапі ефективність стандартного лікування, яке було призначено усім дітям цієї групи, оцінювали за динамікою клінічної симптоматики.

Таблиця 6.2 – Порівняльна характеристика важкості перебігу шкірних проявів ХГ за даними оцінки за шкалою SCORAD

	Оцінка клінічних проявів ХГ на шкірі у дітей	
	на момент включення у дослідження	на 10-й день від початку лікування
Площа ушкодження, %	20 [9; 45]*	10 [4,5; 18]
Еритема, бали	2 [2; 3]*	1 [1; 1]
Набряк/папули, бали	2 [1; 3]*	1 [1; 1]
Кірки, бали	1 [1; 3]*	1 [0; 1]
Екскоріації, бали	2 [1; 3]*	0 [0; 1]
Ліхеніфікації, бали	1 [1; 3]*	0 [0; 1]
Сухість, бали	3 [2; 3]*	1 [1; 2]
Свербіж, бали	6 [3; 10]*	2 [0; 3]
Порушення сну	2 [0; 2]*	0 [0; 1]
SCORAD сума балів	51 [29,4; 74,5]*	19,4 [7,9; 38,4]
Примітка. *- вірогідність різниці показників (p<0,05).		

Як видно з наведеного, порівняння за критерієм Вілкоксона виявило, що динаміка змін шкірних проявів статистично значимо змінювалася на 10-у добу лікування, порівняно із результатами оцінки на момент включення у дослідження. Незважаючи на зниження тяжкості симптомів, на 10-у добу

лікування у пацієнтів зберігалися слабкі шкірні симптоми, такі як еритема, папули, сухість. Свербіж зберігався, незважаючи на наявність антигістамінних препаратів у схемі терапії, хоча його вираженість стала меншою.

Загальна сума балів за шкалою SCORAD статистично значущо зменшувалася, але в середньому відповідала легкому-середньому ступеню тяжкості шкірних симптомів. Рівень вологості шкіри поступово збільшувався лише на 5-у добу лікування, його значення через 10 днів від початку терапії в середньому (35,6 [31,4; 39,7] %) було вищим за порогове значення у 35 %. Динаміка змін вологості шкіри (%) у дітей з ХГ на 1-й, 3-й, 5-й та 10-й день лікування представлена на рисунку 6.1.

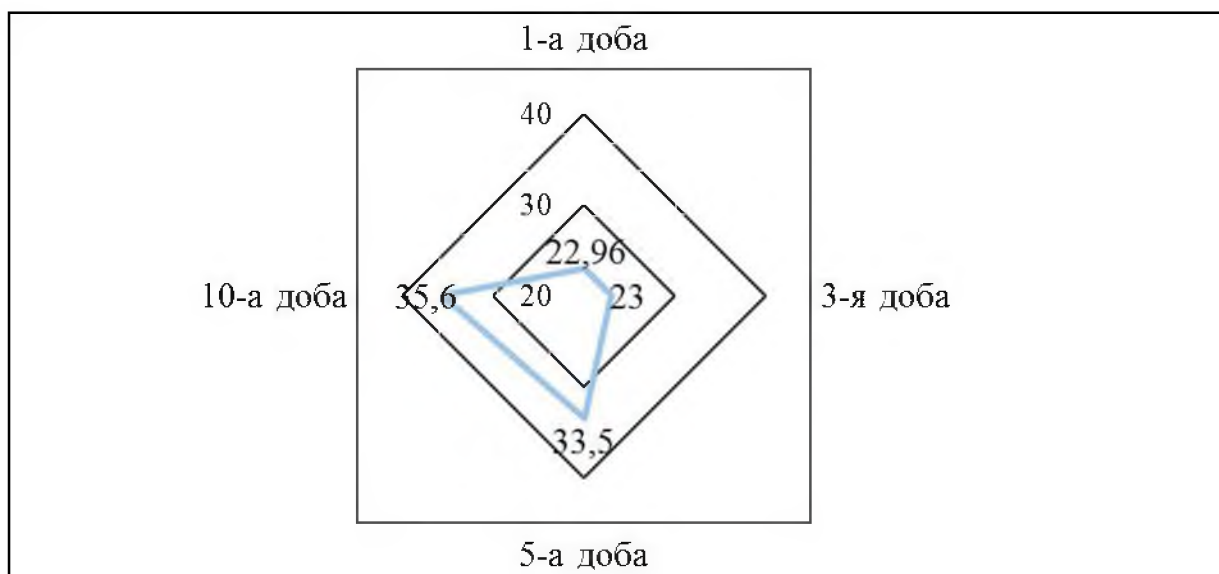


Рисунок 6.1 – Динаміка змін вологості шкіри (%) у дітей з ХГ на 1-й, 3-й, 5-й та 10-й день лікування

Як видно з наведеного вище, стандартні підходи до терапії симптомів ХГ на шкірі у дітей виявилися недостатньо ефективними. На десяту добу лікування у 47,61 % дітей абсолютні значення рівня трансепідермальної втрати рідини були нижчими за порогове значення у 35 %. У половини пацієнтів, а саме 52,39 % дітей, функція епідермального бар'єру відновилася. Медіана та міжквартильний розмах рівня вологості шкіри у пацієнтів на

момент вступу у дослідження та на 10-у добу лікування представлено на рисунку 6.2.

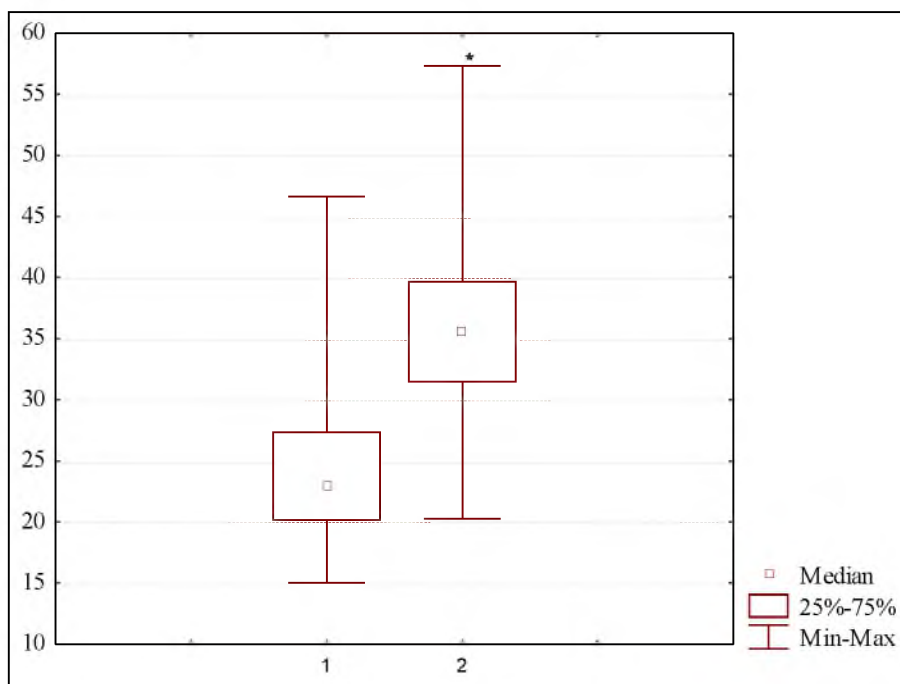


Рисунок 6.2 – Медіана та міжквартильний розмах рівня вологості шкіри (%) у пацієнтів на момент вступу у дослідження (1) та на 10-у добу лікування (2)

Примітка. \*- вірогідність різниці показників ( $p < 0,05$ )

При подальшому порівнянні підгруп, розділених за результатами попередньо проведених алергологічних тестів, було виявлено, що рівень вологості шкіри на 10-у добу лікування за стандартною схемою не відрізнявся у дітей із різним результатом шкірного прик-тестування (Mann-Whitney U Test,  $U=69,5$ ;  $p=0,23$ ), серологічного тесту ( $U=169$ ;  $p=0,06$ ), оральної провокаційної проби ( $U=136,5$   $p=0,09$ ) та у тих дітей, які мали негативні результати всіх тестів ( $U=90$ ;  $p=0,4$ ).

Визначено, що сумарна кількість балів за шкалою SCORAD статистично значуще відрізнялась у дітей залежно від результату серологічного тесту та оральної провокаційної проби (Mann-Whitney U Test,  $U=90,5$ ;  $p < 0,05$  та  $U=105$ ;  $p < 0,05$ , відповідно). Діти із позитивною ОПП в анамнезі мали вищі значення оцінки за шкалою SCORAD, ніж ті, у яких сенситизація не виявлена (28,6 [21,25; 46,15] проти 10,9 [7,9; 24,4] (рис.4).



Але не відрізнялась залежно від результатів прик-тесту та у пацієнтів, у яких всі тести виявилися негативними (Mann-Whitney U Test,  $U=56$ ;  $p=0,08$  та  $U=70$ ;  $p=0,09$ , відповідно).

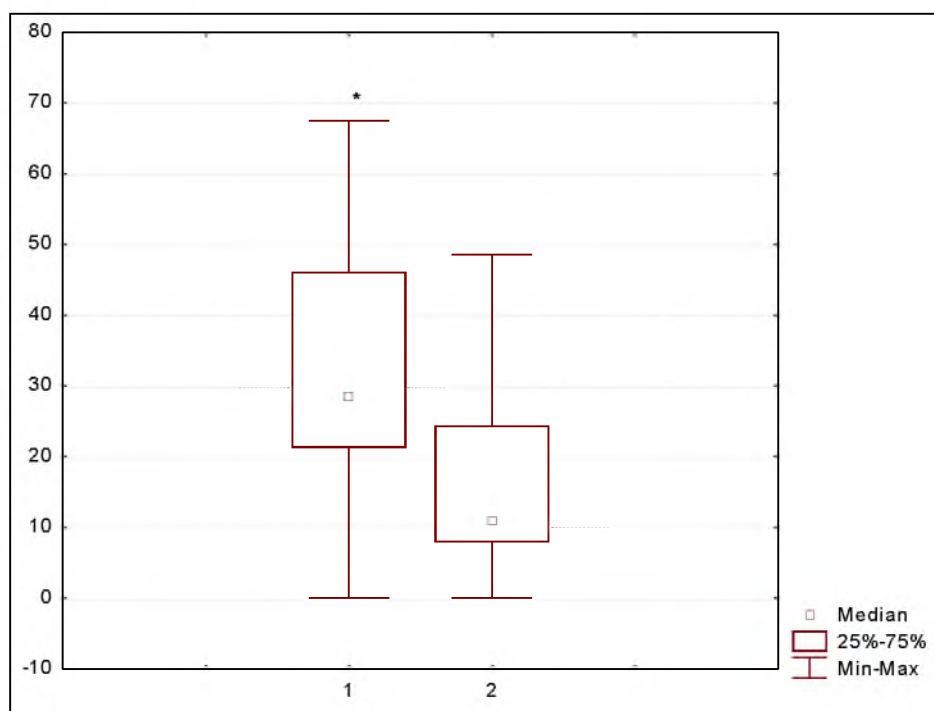


Рисунок 6.3 – Медіана та міжквартильний розмах рівня вологості шкіри ( %) у пацієнтів із позитивним (1) та негативним (2) результатом ОПП

Примітка. \*- вірогідність різниці показників ( $p<0,05$ )

Таким чином, результати роботи показали, що вплив традиційної терапії на стан епідермального бар'єру є недостатнім, оскільки у 47,61 % пацієнтів рівень вологості шкіри лишався нижче нормального (35 %) на 10-у добу лікування. Отримані результати недостатньої ефективності стандартної терапії шкірних проявів ХГ із використанням нанесення індиферентних кремів 1-3 рази на день свідчать про необхідність зміни підходів до використання емолієнтів, які, за даними експериментальних досліджень, демонструють ефективність незалежно від патогенетичного механізму. Доведено, що ефективність традиційних підходів до фармакотерапії симптомів ХГ на шкірі вища при наявності специфічних IgE та позитивної ОПП (Mann-Whitney U Test,  $U=90,5$ ;  $p<0,05$  та  $U=105$ ;  $p<0,05$ , відповідно).

Проте, враховуючи той факт, що попередні результати роботи показали, що існує велика кількість пацієнтів із негативними результатами цих аналізів, стає зрозумілим, що традиційне лікування не враховує всі патогенетичні особливості формування клінічних проявів ХГ на шкірі та потребує оптимізації.

## 6.2 Обґрунтування алергеннеспецифічного лікування харчової гіперчутливості у дітей

Враховуючи попередньо отримані нами результати, відповідно до яких імунні механізми ХГ були виявлені лише у третини дітей із симптомами харчової алергії на шкірі, стає зрозумілим, що алергенспецифічні методи лікування не показані більшій частині пацієнтів із ХГ. Отримані результати показали, що у дітей із ХГ має місце дисфункція не тільки внутрішнього бар'єру, але й шкірного покриву, що призводить до підвищення трансепідермальної втрати рідини, а саме зменшення вологості шкіри, при цьому не тільки у місцях локалізації висипу, але й у візуально здорових зонах. Стає зрозумілою доцільність зволоження зовнішнього покриву дітей із ХГ. Використовували зволожуючі індиферентні креми з мінімальними домішками хімічних речовин в комбінації зі зволоженням усєї поверхні шкіри водою (раз на добу). В запропонованій нами стратегії терапії H1-блокатори використовувались коротким курсом, виключно за показаннями (свербіж, що не коригується емолієнтами, мокнуття та уртикарні елементи).

Враховуючи отримані дані щодо наявності дисфункції мукозального бар'єру у дітей із симптомами ХГ на шкірі, доцільним вважали використання біологічних мікробних препаратів, що містять пробіотичні протеолітичні штами бактерій *Bacillus* (*B.clausii*, *B.subtilis*, *B.lichenformis*, *B.coagulans*, *B.toyoi* (*cereus*), *B.natto* (*subtilis*), *B.polyfermentans* та *B.cereus*) у вигляді розчину для внутрішнього застосування. Вони відповідають таким вимогам: не відносяться до умовнопатогенних штамів, не тільки заселяють чи/або

сприяють заселенню бактеріями, але й мають властивість виділяти ферменти, що сприятиме корекції травлення, яке знижене при пошкодженні стінки кишківника. Крім того, вони не повинні метаболізувати вуглеводи, що може мати негативний вплив на перебіг ХГ, але можуть виживати у кислому середовищі та пригнічувати ріст умовнопатогенних та патогенних мікроорганізмів, але ніяким чином не впливають на нормальну флору, що буде тільки сприяти збільшенню корисного розмаїття. Фармакологічна форма повинна складатися лише зі штаму чи штамів і не мати домішки вуглеводів (лактоза, сахароза) та/або ад'ювантів, консервантів, оскільки ці домішки можуть стати причиною неімунних механізмів ХГ.

Запропонована схема терапії включала в себе призначення гіпоалергенної ротаційної дієти із виключенням продуктів, які можуть містити хімічні речовини різної структури (консерванти, стабілізатори, біологічні аміни), а також використання зовнішньо індиферентних кремів – емолієнтів, з кратністю нанесення кожні 2 години (в середньому 8-10 раз на добу) тонким шаром на уражені ділянки та на все тіло 1-2 рази на день під контролем вимірювання вологості шкіри; щоденне, впродовж перших 3-5 днів лікування, зволоження шкіри за допомогою ванн з простою водою комфортної температури тривалістю 10-15 хвилин. У разі виявлення ознак дисфункції мукозального бар'єру дітям призначалися бактеріальні препарати з імуномодельюючою та антибактеріальною активністю, що містять *Bacillus spp. (B.clausii)* і не мають у складі лактози, тривалість курсу – 10 діб. Антигістамінні препарати 2-3 покоління призначалися коротким курсом від 3 до 5 днів лише у випадку виявлення уртикарних елементів, орального алергічного синдрому. В разі виявлення бактеріального чи грибового ускладнення на шкірі призначали протибактеріальні та/або протигрибкові креми для щоденного нанесення 2 р/день впродовж 10 днів.

Після встановлення клінічної ремісії дітям впроваджували пероральну алергенспецифічну імунотерапію. Використовували звичайні продукти харчування, як то: білок яйця, молоко коров'яче, що пройшли термічну

обробку відповідно до міжнародних рекомендацій з метою зниження антигенного навантаження за рахунок знищення термолабільних білків. Початкове дозування обирали відповідно до результатів проведення провокаційних проб (мінімальна для яйця – 1 грам, для молока – 5 мілілітрів). Початкові введення здійснювалися з частотністю кожна нова доза раз на 5 днів з метою виключення ймовірності гіподіагностики алергічних реакцій уповільненого типу. Доза нарощувалася у 2 рази на кожному етапі. За умов досягнення кількості продукту, рівному дитячій порції на разовий прийом (наприклад 1 яйце чи 100 мл молока), частотність прийому становила двічі на тиждень. Після цього завершували нарощування дози і дітей переводили на етап підтримуючого лікування. У разі появи алергічної реакції на продукт введення алергену призупинялося на тиждень, після чого введення відновлювалося з тієї дози, на яку ще не було реакції та яка передувала останній дозі. У разі вираженої алергічної реакції або повторної алергічної реакції після відновлення оральна імунотерапія призупинялася на місяць. Для лікування алергічних реакцій на продукти, що вводилися для вироблення толерантності, використовували щодвогодинне нанесення емолієнтів в перші 3-5 днів, антигістамінні препарати вводилися до схеми лікування лише при виявленні уртикарних елементів на шкірі. Діти впродовж фази спостереження отримували підтримуючу терапію у вигляді щоденного нанесення емолієнту 1 -2 рази на день після купання.

### 6.3 Порівняльна оцінка ефективності патогенетично обґрунтованого алергеннеспецифічного лікування харчової гіперчутливості у дітей

Шляхом рандомізації із числа дітей, які попередньо пройшли повний протокол стандартного та додаткового обстежень, була відібрана основна група з 88 пацієнтів із симптомами ХГ на шкірі, які звернулися до ЛПЗ. Ця група була репрезентативною вибірці пацієнтів, які отримували традиційне лікування. Цим пацієнтам призначали терапію відповідно до

запропонованого оптимізованого алгоритму, що було етіопатогенетично обґрунтованим. Дані оцінки терапії порівнювали з даними групи дітей, яких лікували традиційно (n=60). Результати порівнянь представлені у табл. 6.3 та 6.4.

Таблиця 6.3 – Розподілення дітей груп дослідження за віком та статтю

Стать Вік	1 група лікування – основна			2 група лікування – порівняння		
	Всього, осіб (%)	Хлопчики, осіб (%)	Дівчатка, осіб (%)	Всього, осіб (%)	Хлопчики, осіб (%)	Дівчатка, осіб (%)
Всього	88 (59,5%)	43 (48,8%)	45 (51%)	60 (40,5%)	29 (48%)	31 (52%)
1–3 роки	66 (75%)	33 (50%)	33 (50%)	37 (61%)	18 (48 %)	19 (51%)
4-6 років	15 (17%)	8 (53%)	7 (47%)	15 (25%)	6 (40%)	9 (60%)
7-11 років	3 (3,4%)	1 (86 %)	2 (14 %)	6 (10%)	4 (67%)	2 (33%)
12-18 років	4 (4,5%)	1 (25%)	3 (75%)	2 (3,3%)	1 (50%)	1 (50%)

Таблиця 6.4 – Частота виявлення сенсibiliзації до різних видів алергенів за даними шкірного прик-тестування

Результат тесту	Кількість хворих, (n ( %))		
	Загальна кількість n(%)	1 основна група (n=88)	2 група порівняння (n=60)
Позитивний прик-тест із харчовими алергенами	23 (17,9 %)	13 (14,7 %)	10 (16,6 %)
Підвищені рівні spIgE до харчових алергенів	49 (50,5 %)	27 (43 %)	22 (62 %)
Позитивний результат оральної провокаційної проби	55 (37 %)	32 (36 %)	23 (39 %)

Аналіз результатів порівняння груп дослідження за статтю, віком, даними результатів стандартного алергологічного обстеження за допомогою прик-тестування, провокаційної проби та визначення рівнів специфічних антитіл також показав відсутність статистично значущої різниці ( $p>0,05$ ). Також групи були порівнюваними за даними визначення рівнів цитокінів.

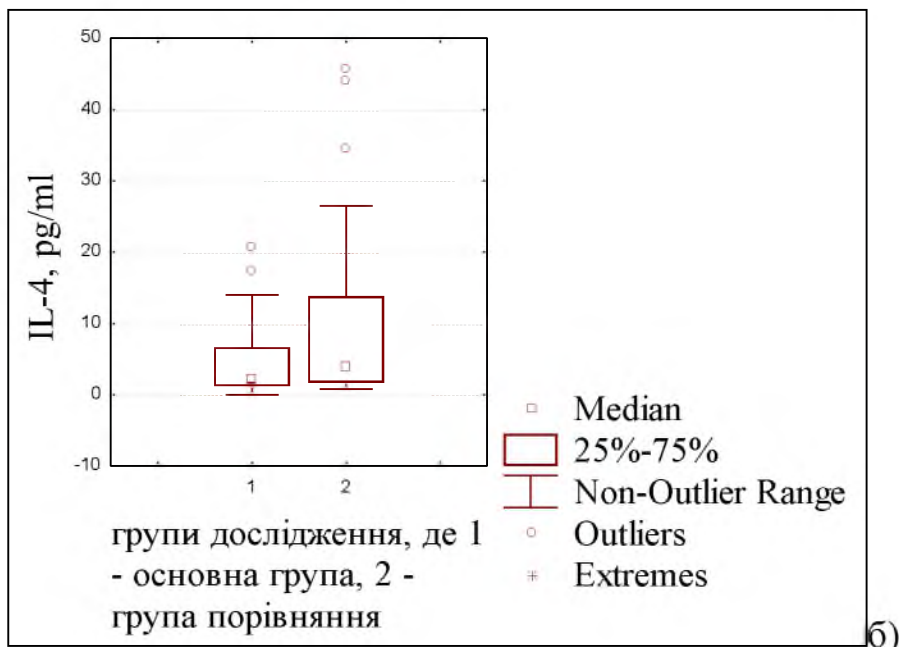
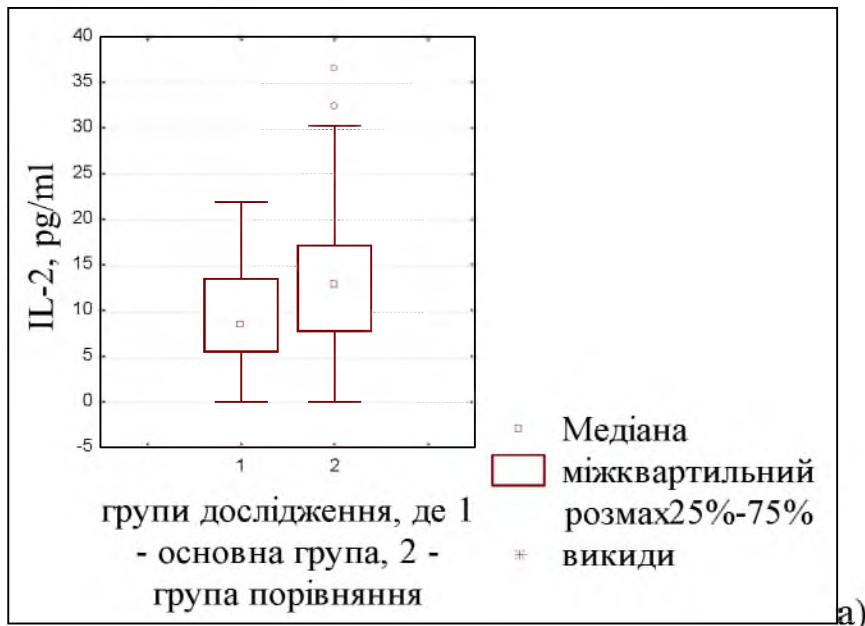


Рисунок 6.4 – Сироватковий рівень IL-2 (а) та IL-4 (б) у дітей груп дослідження

Як видно з наведеного, після виключення із аналізу «викидів», що перевищували медіану у декілька десятків разів, достовірна різниця між групами була відсутня.

Таким чином, відібрані групи дітей були зіставні, не мали достовірної різниці ані за віковим та статевим складом, ані за показниками, що характеризують особливості перебігу симптомів ХГ на шкірі.

Відповідно до розробленого дизайну дослідження, ефективність запропонованої персоніфікованої стратифікованої програми лікування оцінювали одночасно за динамікою клінічної симптоматики, як лабораторних, так і катамнестичних даних.

На першому етапі нами було окремо проведено визначення найбільш ефективної частоти нанесення емолієнту зовнішньо на шкіру із висипом на вибірці із 48 пацієнтів, які отримували лікування нефторованим індиферентним зволожуючим кремом у поєднанні із дієтою. Пацієнти були розділені на 4 підгрупи по 12 у кожній. Відмінною у підгрупі була лише кратність використання цього емолієнту. Інтервал кроку збільшувався у 2 рази від 2 до 8 раз на день (2; 4; 6; 8). Із групи порівняння випадково були відібрані 12 дітей на стандартній терапії (дієта, емолієнт 1-2 рази на день, пероральні антигістамінні препарати 2-го покоління). Ефективність терапії оцінювали на 3, 5 та 10 добу. Рівень вологості шкіри та наявність свербіжували інтегральними показниками. Свербіж оцінювали за 10-бальною шкалою зі слів батьків. Позитивний ефект терапії оцінювали за підвищенням вологості шкіри – зниженням транспідермальної втрати рідини (ТЕВР) не менше ніж на 50 % від вихідного рівня, або після досягнення 40 %, що свідчило про перехід важкого ступеня ТЕВР у легкий, або при зникненні таких симптомів, як сухість, лущення. Ефект – результативну ознаку, враховували в альтернативній формі (1- є ефект, 0 – немає). Перехід вказаних ефектів від 0 до 1, при збільшенні кратності у 2 рази, дозволив виявити діапазон доз, в якому досягався ефект найшвидше.

Таблиця 6.5 – Вплив кратності використання емолієнту на рівень вологості шкіри

Групи та підгрупи дітей	Рівень вологості шкіри, %			
	1-а доба	3-я доба	5-а доба	10-а доба
Дієта+емолієнт 1-2 р/д+антигістамінні (n=12)	21,5 [19; 28]	23 [19,5; 29]	33,5 [27,5; 42,5]	33,5 [27,5; 42,5]
Дієта+ емолієнт 1-2 р/д (n=12)	21,5 [18,5; 31,5]	23,5 [19,5; 34,5]	38,5 [35; 44]	38,5 [35; 44]
Дієта+ емолієнт 4 р/д (n=12)	25,5 [18,5; 31,5]	36,5 [28,5; 38,5]*	37,5 [33,5; 41,5]	39 [36; 44]
Дієта+ емолієнт 6 р/д (n=12)	24 [19,5; 27,5]	38,5 [35; 45]*	41 [38,5; 45]	44 [37; 46]
Дієта+ емолієнт 8 р/д (n=12)	23,5 [18,5; 31,5]	36,5 [32,5; 46,5]*	39 [34; 46,5]	44 [39; 46]*

Примітка. \*- вірогідність різниці показників відносно груп з кратністю 1-2 рази/добу (p<0,05).

Клінічна ефективність базової терапії, оцінювана за ступенем вологості шкіри, на 5 добу склала 25 % (3 позитивних з 12), в той час, як у 2-4 підгрупах 1-ої групи ефективність була вищою та сягала майже 50 %. Ті підгрупи, які отримували емолієнти 4 і більше разів на день, мали статистично значущу різницю порівняно із дітьми, яким наносили крем 1-2 рази на день. При подальшому спостереженні кратність 6 і більше разів на день давала можливість повністю (n=10, 83 %) нормалізувати рівень вологості шкіри (більше 40 %), в той час як у інших, незважаючи на позитивну тенденцію, повного відновлення бар'єру не відбувалося (у 41,6 % при 4- та у 50 % при 6-разовому нанесенні). Аналіз отриманих результатів показав, що мінімальним строком використання емолієнту з частотою 6-8 раз



на добу є 3 дні, оскільки такого терміну було достатньо для зниження рівня ТЕВР до нормальних значень.

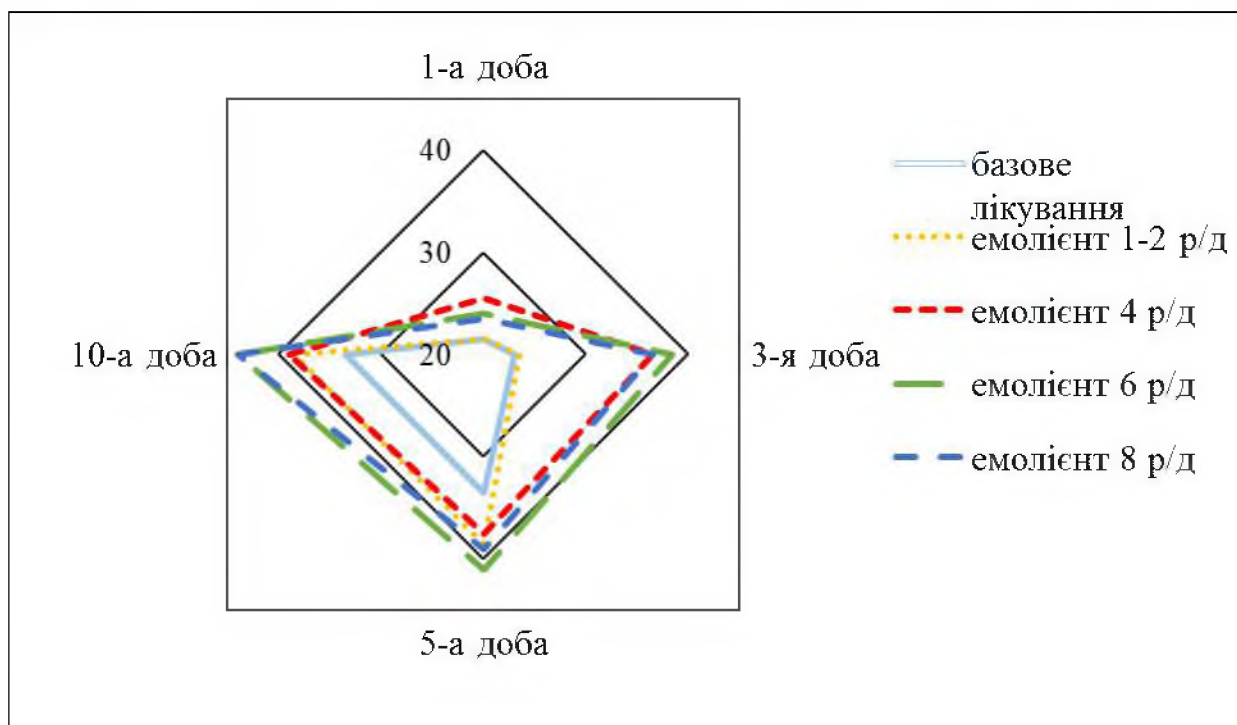


Рисунок 6.5 – Порівняння динаміки змін рівня вологості шкіри у дітей із ХГ на 1-й – 10-й день лікування при різних схемах терапії

Як видно з наведеного, ефективна доза емолієнтів знаходиться у діапазоні використання 4-8 раз на день. При цьому помітний статистично значущий ефект від лікування з'являється на 3-й день і залишався стабільним. Рівень вологості збільшувався після нанесення крему і приблизно через 2 години наближався до значень, зареєстрованих до нанесення. Саме тому обґрунтована кратність нанесення крему – не менше, ніж кожні 2 години.

Призначене лікування однаково впливало на наявність свербіж (різниця між групами:  $p > 0,05$ ) незалежно від об'єму терапії та частоти застосування емолієнтів. Даний факт свідчить про те, що свербіж пов'язаний не з рівнем гістаміну, а з сухістю шкіри, що було підтверджено кореляційним аналізом даних до призначення лікування та на 10-у добу ( $r = -0,49$ ;  $p < 0,05$ ). У жодного із пацієнтів побічної дії зволожуючих кремів не виявлено. Окрім

організованої дієти, нами було впроваджено використання зволожуючого крему. Ті діти із основної групи, які мали позитивні результати водневого дихального тесту та позитивний тест сечі на наявність лактулози, додатково в якості ад'ювантів для пришвидшення формування оральної толерантності отримували бактеріальні препарати *Bacillus* 1р/день 10 днів, а при відсутності динаміки шкірних елементів на 3-ю добу – антибактеріальні та протигрибкові препарати виключно місцево у вигляді крему. Антигістамінні препарати 2-го покоління внутрішньо симптоматично були призначені лише 5 пацієнтам із основної групи (5,6 %). Результати дослідження показали, що на момент включення у дослідження діти з обох груп статистично не відрізнялися за ступенем тяжкості шкірних проявів ХГ у дітей за шкалою SCORAD.

Таблиця 6.6 – Порівняльна характеристика важкості перебігу шкірних проявів ХГ за шкалою SCORAD на момент включення у дослідження

	Групи дослідження	
	1 основна	2 порівняння
Площа пошкодження, %	24,5 [10; 50]	20 [9; 45]
Еритема, бали	2 [2; 3]	2 [2; 3]
Набряк/папули, бали	2 [1; 3]	2 [1; 3]
Корки, бали	1 [0; 2]	1 [1; 3]*
Екскоріації, бали	1 [0; 2]	2 [1; 3]*
Ліхеніфікації, бали	0 [0; 2]	1 [1; 3]*
Сухість, бали	3 [2; 3]	3 [2; 3]
Свербіж, бали	5 [2; 10]	6 [3; 10]
Порушення сну	2 [0; 5]	2 [0; 2]
SCORAD сума балів	43,5 [28; 64,5]	51 [29,4; 74,5]
Примітка. *- вірогідність різниці показників ( $p < 0,05$ ).		

Як видно з наведеного, у другій групі переважали діти з такими елементами на шкірі, як ліхеніфікації та екскоріації, що пов'язано з тим, що абсолютна кількість дітей старше 3 років перевищувала таку саму вікову групу в основній групі, оскільки саме ці елементи прийнято пов'язувати із більш тривалим перебігом захворювання, впродовж якого виникають такі зміни шкіри. Проте статистична обробка отриманих результатів не виявила впливу цих особливостей на загальну кількість балів за шкалою SCORAD.

Ефективність запропонованої терапії оцінювали за тяжкістю екзематичних симптомів на шкірі відповідно до зміни морфологічних елементів та суб'єктивних відчуттів, що оцінювали разом із батьками, оскільки не завжди діти могли точно описати свої відчуття при опитуванні. Динаміка клінічних проявів не мала статистично значущої різниці на 3-ю добу лікування, проте вже на 10-у добу більша частина дітей в основній групі мала виражену позитивну динаміку, яка достовірно відрізнялася від групи порівняння за динамікою змін свербіжності, зокрема, та балів за шкалою SCORAD, загалом ( $p < 0,05$ ).

Подальший аналіз показав, що при однакових вихідних даних щодо тяжкості симптомів на шкірі в обох групах, на 10-у добу від початку терапії медіана та розмах коливань балів за шкалою SCORAD в основній групі дослідження були статистично меншими. Достовірно більш виражені зміни спостерігалися майже для всіх морфологічних елементів, окрім еритеми та суб'єктивного відчуття свербіжності. Дана особливість свідчить про ефективність запропонованої схеми лікування, в першу чергу, про її вплив насамперед на елементи, пов'язані із сухістю, та про її менший вплив на елементи, пов'язані із виділенням маркерів запалення (ертема). З іншого боку, статистично достовірна позитивна динаміка відчуття свербіжності змінювалася у дітей основної групи паралельно елементам, пов'язаним із сухістю.

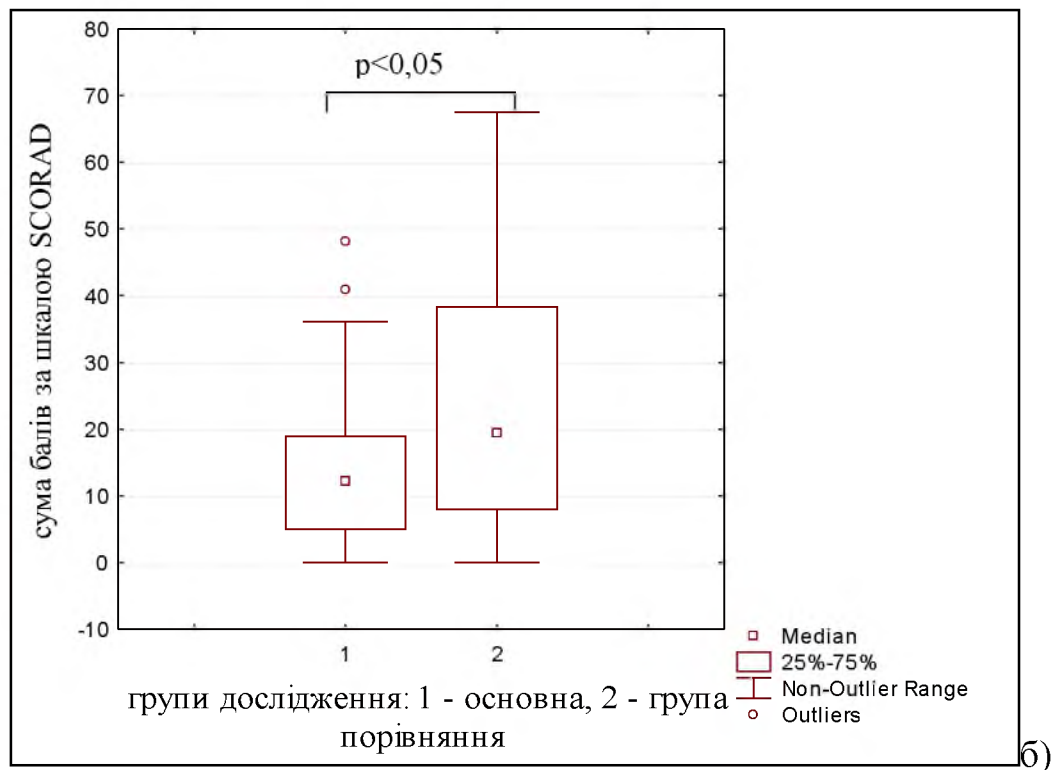
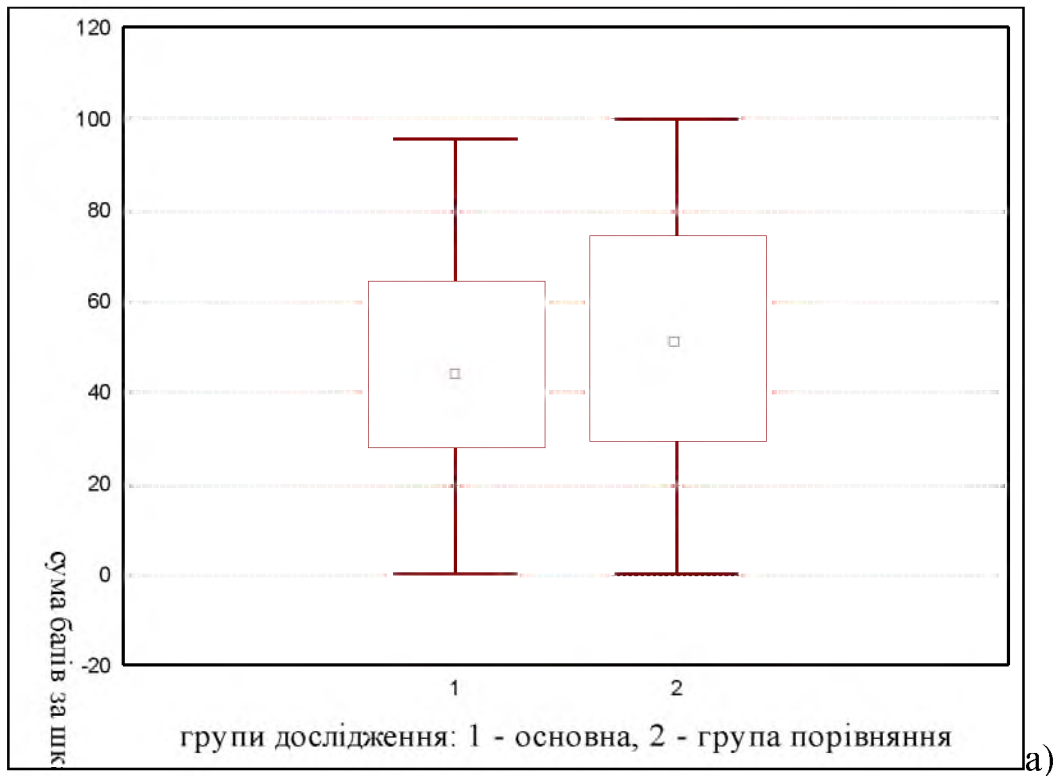


Рисунок 6.6 – Порівняння динаміки змін тяжкості шкірних проявів ХГ у дітей за шкалою SCORAD на 1-у (а) та 10-у добу (б) лікування

Порівняльна характеристика важкості перебігу шкірних проявів ХГ, за даними оцінки за шкалою SCORAD та скороченою версією SCORAD – TIS, на 10-й день медикаментозного лікування представлена у таблиці 6.7.

Таблиця 6.7 – Порівняльна характеристика важкості перебігу шкірних проявів ХГ, за даними оцінки за шкалою SCORAD та TIS, на 10-й день медикаментозного лікування

	Групи дослідження	
	1 основна	2 порівняння
Площа пошкодження, %	9 [4; 18]*	10 [4,5; 18]
Еритема, бали	1 [0; 1]	1 [1; 1]
Набряк/папули, бали	1 [0; 1]*	1 [1; 1]
Корки, бали	0 [0; 1]*	1 [0; 1]
Екскоріації, бали	0*	0 [0; 1]
Ліхеніфікації, бали	0*	0 [0; 1]
Сухість, бали	1 [1; 1]*	1 [1; 2]
Свербіж, бали	0 [0; 2]*	2 [0; 3]
Порушення сну	0	0 [0; 1]
SCORAD, сума балів	12,3 [9,4; 19,5]*	19,4 [7,9; 38,4]
TIS, сума балів	1 [0; 1]*	2 [1; 3]
Примітка. *- вірогідність різниці показників ( $p < 0,05$ ).		

Як видно з наведеного, оцінювання із виключенням суб'єктивних симптомів (TIS), так само показало більшу ефективність запропонованої схеми лікування

З метою визначення особливостей динаміки змін рівня трансепідермальної втрати рідини, дітям додатково вимірювали вологість шкіри при кожному огляді підчас візиту до лікарні. Обов'язково стан шкіри оцінювали даним методом не тільки у місцях розташування висипу, але й на

ділянках, які зовні мали вигляд здорових чи майже здорових. Результати вимірювання вологості шкіри представлено на рис. 6.7.

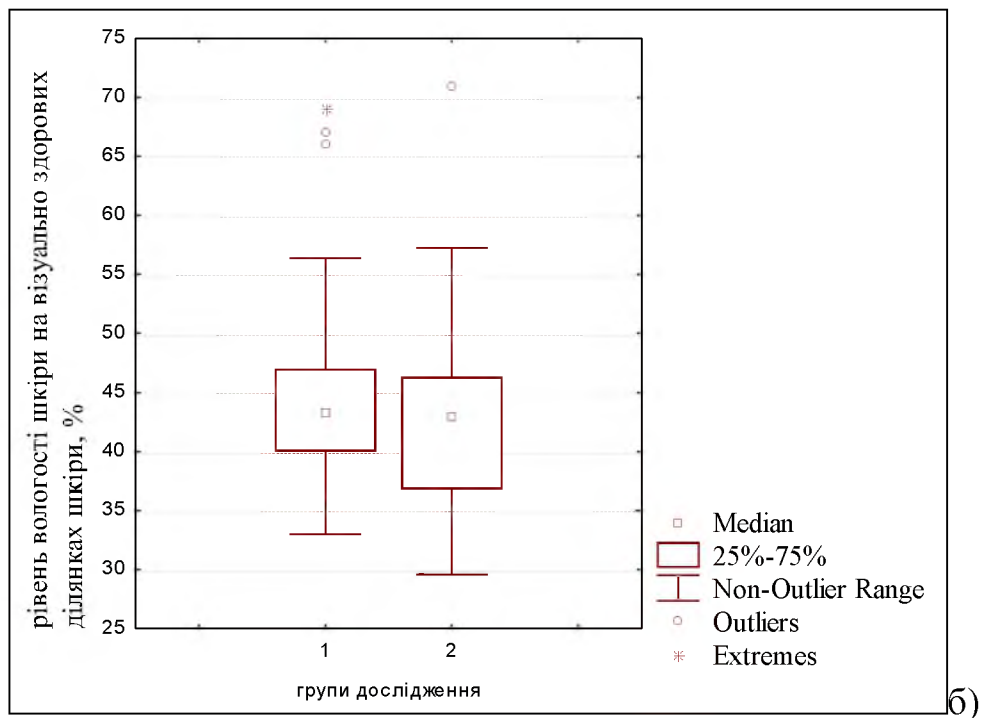
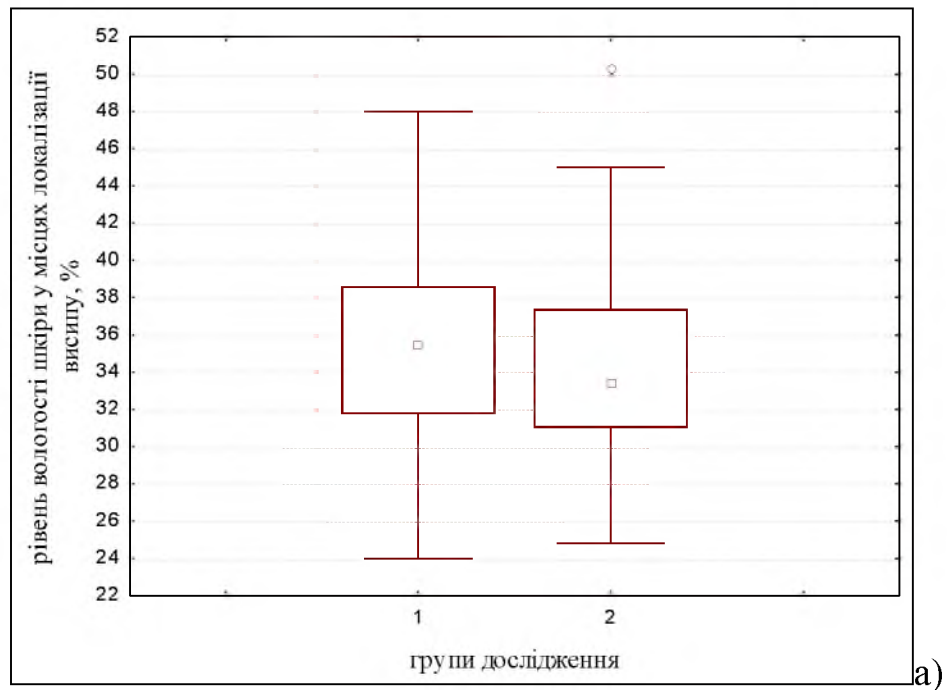


Рисунок 6.7 – Порівняння динаміки змін рівня вологості шкіри у місцях локалізації висипу (а) та візуально здорових ділянках (б) на 10-у добу лікування у групах дослідження

Як видно з наведеного, достовірна різниця між групами дослідження не виявлена ( $p=0,12$ ), в обох групах спостерігалось статистично значуще зниження трансепідермальної втрати рідини на фоні терапії, що оцінювали за рівнем вологості шкіри ( $p<0,05$ ). Даний ефект розцінювали як короткостроковий. До довгострокових відносили характер перебігу шкірних проявів ХГ в динаміці. Було виявлено, що запропонована схема лікування, на відміну від стандартної, мала віддалені позитивні наслідки., а саме: у дітей 1 (основної) групи в подальшому статистично значно рідше спостерігались рецидиви ( $U=1492,5$ ;  $p=0,001$ ), при їх появі тривалість персистенції шкірних симптомів також була статистично меншою ( $U=1516,5$ ;  $p=0,001$ ). Даний факт підтверджує висунуту нами гіпотезу про ключову роль пошкодженого шкірного бар'єру у формуванні шкірних проявів харчової гіперчутливості та свідчить про необхідність достатнього зволоження шкіри, що представляє собою по суті «базове» лікування. Виявлено, що довготривалі ефекти запропонованої схеми терапії були найкращими у дітей, у яких маніфестація симптомів спостерігалася у віці до року ( $p<0,05$ ), а для інших вікових груп, значуща різниця між відстроченими результатами лікування була відсутньою ( $p>0,05$ ).

Враховуючи той факт, що в ході роботи було виявлено всього 4 дитини із мутацією гену філаггріну, для подальшого аналізу впливу на ефективність оптимізованого лікування використовували поліморфізм гену серинової протеази (SPINK5). Статистична обробка результатів показала, що поліморфізм даного гену не має значення для прогнозування ефективності запропонованої схеми лікування. Виявлено відсутність впливу генотипів на динаміку зміни вологості шкіри, суб'єктивного відчуття свербіжності та сухості, що оцінювали за шкалою SCORAD та TIS. Такі віддалені ефекти терапії, як частота загострень і їх тривалість, також не відрізнялися залежно від генотипу та від наявності транскрипційних факторів системи JAK-STAT (GATA-3, STAT-6, FOXP-3), що підтверджує важливість епігенетичних впливів на перебіг даної патології.

Таблиця 6.8 – Результати дисперсійного аналізу впливу поліморфізму гену серинової протеази SPINK5 на короткотривалі та довготривалі ефекти запропонованої схеми терапії

	Kruskal-Wallis test ANOVA
Динаміка зміни вологості шкіри у місцях локалізації висипу	H (2)=2,9
Динаміка зміни вологості шкіри у візуально непошкоджених ділянках	H (2)=2,6
Динаміка зміни суб'єктивного відчуття сухості шкіри за бальною оцінкою від 1 до 10	H (2)=1,06
Динаміка зміни суб'єктивного відчуття свербіжжю	H (2)=1,9
Частота загострень	H (2)=3,42
Тривалість загострень	H (2)=3,35

На наступному етапі нами була досліджена залежність між клінічним фенотипом шкірних проявів та ефективністю обох підходів до лікування. Аналіз не виявив статистично значущої різниці між ефективністю обох варіантів неспецифічної терапії в залежності від різновиду клінічної маніфестації ХГ на шкірі у дітей, що свідчить про однакову ефективність запропонованої схеми терапії незалежно від клінічного варіанту ХГ на шкірі.

Виявлено, що в основній групі дітей наявність лактулози у сечі, що свідчило про підвищену проникність кишкового бар'єру, впливала на вологість у непошкоджених ділянках та динаміку свербіжжю, оцінену суб'єктивно ( $U=411,5$ ;  $p=0,04$  та ( $U=556,5$ ;  $p=0,03$ ), відповідно). Дані факти свідчили про роль проникності слизової тонкої кишки у появі важливого діагностичного симптому ХА – свербіжжю, про необхідність їх конкордантного лікування та підтверджувала зв'язок неспроможності зовнішніх та внутрішніх бар'єрів. Однак наявність лактулози у сечі була



важливою лише для прогнозування короткострокових результатів оптимізованого лікування. На противагу цьому тривалий ефект від запропонованої терапії, а саме частота загострень у періоді спостереження, відрізнявся залежно від наявності підвищених рівнів прозапального цитокіну – IL-4 ( $U=28,0$ ;  $p=0,01$ ), позитивних результатів шкірного прик-тесту ( $U=250,5$ ,  $p=0,04$ ) та ОПП ( $U=503,0$ ;  $p=0,01$ ), але не був пов'язаний із рівнями цитокіну IL-2 та експресією рецептора TLR-4. Традиційна ж схема терапії впливала лише на тривалість загострень, особливо у дітей із наявністю кальпротектину у копрофільтраті ( $U=105,5$ ;  $p=0,02$ ), та не зменшувала їх частоти, що свідчить про її швидше симптоматичну, ніж патогенетичну дію.

Аналіз отриманих нами даних показав, що методи стратифікації пацієнтів із симптомами харчової гіперчутливості для проведення медикаментозного лікування повинні базуватися на негенетичних факторах, таких, як особливості маніфестації, перебігу, наявності біомаркерів, що має вирішальне значення для прогнозування довготривалих ефектів терапії та визначення групи пацієнтів для алергенспецифічного лікування, прогнозування його ефективності.

Приймаючи до уваги інформацію, яка може бути отримана в результаті використання обох схем лікування шкірних симптомів харчової гіперчутливості у дітей, а саме: рівень вологості шкіри, динаміка сухості, свербіжу, частота загострень, тривалість загострень, було проаналізовано міру відстані між різними ефектами терапії, які об'єднуються в кластери та які можна легко оцінити без специфічних маркерів та інструментів при звичайному огляді дитини. Метою такого аналізу є виділення критеріїв, які потрапляють в одну групу і характеризуються однаковою вірогідністю отримання однакового ефекту від лікування (одинарний зв'язок евклідової відстані). Результати кластерного аналізу ефектів терапії харчової гіперчутливості у дітей, проведений у обох групах дослідження наведено на рис. 6.8.

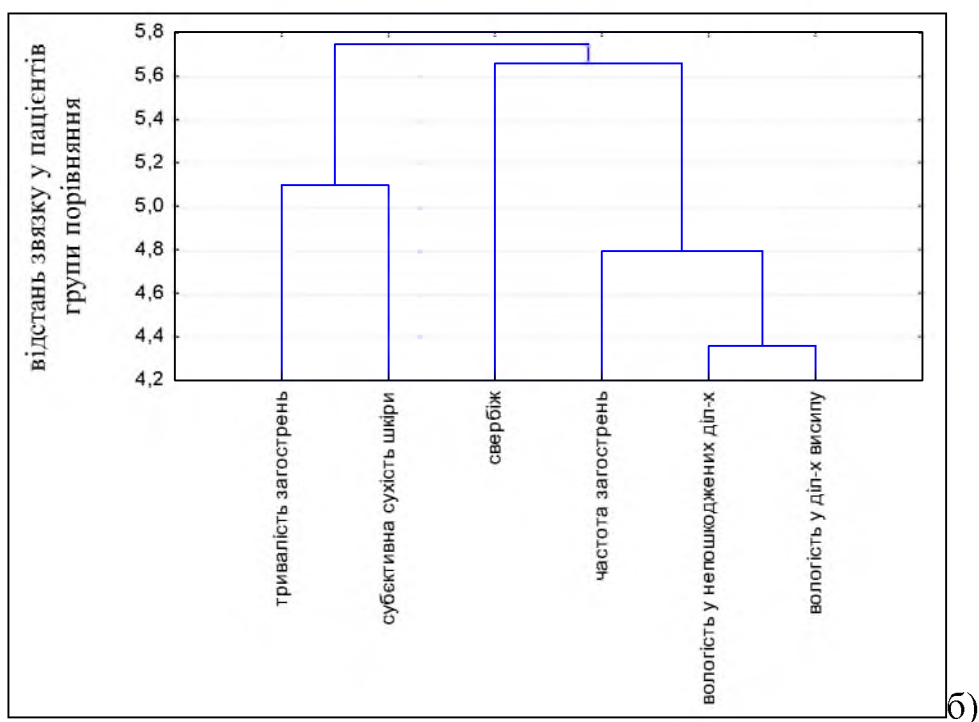
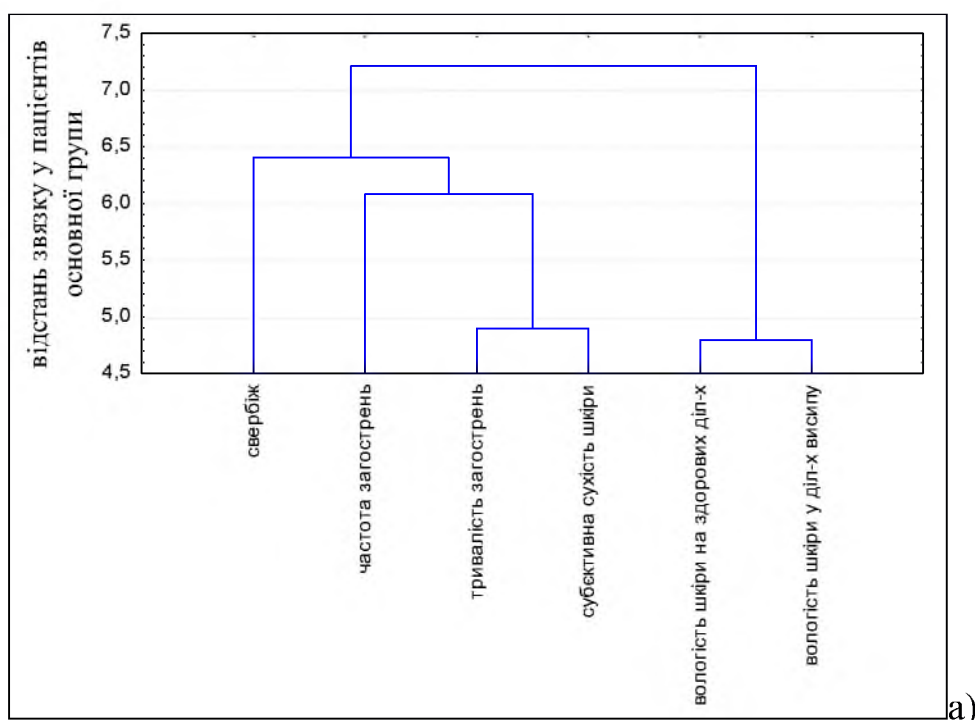


Рисунок 6.8. Результати кластерного аналізу ефектів терапії ХГ у дітей у групах дослідження

Як видно з наведеного, в обох групах порівняння можна виділити по два основні кластери, при цьому у вузли при різних схемах лікування об'єднуються різні критерії ефективності, а свербіж при базовій терапії

виділився в окремий кластер. Так, при оптимізованій терапії суб'єктивна сухість шкіри об'єдналася у кластер із тривалістю загострень та частотою, до яких приєднався свербіж. Вологість шкіри склала другий кластер. Виявлені особливості вказують на важливість оцінки свербіжу, що має прогностичне значення при використанні запропонованої схеми лікування.

На противагу у групі порівняння динаміка рівня вологості шкіри об'єдналася у кластер із частотою, а сухість шкіри – із тривалістю загострень. Виявлені особливості свідчать про значення корекції рівня трансепідермальної втрати рідини для контролю над перебігом симптомів ХГ на шкірі, оскільки, як показали попередні результати, ефект від використання емолієнтів 1-2 рази на день статистично значуще був нижчим за ефект від 6-8- кратного нанесення.

Таким чином, результати нашого дослідження дозволили виявити не тільки швидкі переваги запропонованої схеми лікування, але й відстрочені її позитивні ефекти. З іншого боку, отримані результати підтвердили висунуті раніше гіпотези щодо участі дисфункції шкірного та мукозального бар'єрів не тільки у маніфестації симптомів ХГ, але й у прогресуванні перебігу клінічних проявів ХГ.

Матеріали даного розділу опубліковані в наукових працях [67, 74, 76, 78, 85].

## РОЗДІЛ 7

### АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Постійне зростання у дітей поширеності алергічних захворювань, загалом, і харчової гіперчутливості, зокрема, стимулює подальше вивчення механізмів їх формування. Аналіз наукових джерел показав, що більше половини існуючих сучасних гіпотез подальшого зростання захворюваності на алергію пов'язані із харчуванням (7 з 13). До них відносять такі гіпотези: пов'язану із вживанням антиоксидантів (*first dietary antioxidant hypothesis*), жирів (*dietary lipid hypothesis*), натрію (*dietary sodium hypothesis*), вітаміну D (*vitamin D supplementation hypothesis*), з дієтою вагітної матері (*maternal diet hypothesis*), вторинним вживанням антиоксидантів (*second dietary antioxidant hypothesis*), недостатністю вітаміну D (*vitamin D deficiency hypothesis*) [131].

Останніми роками відбулися помітні зміни у стилі харчування. Значно зросло вживання маргарину, штучних вітамінів, швидко вирощених за допомогою хімічних стимуляторів рослинних та тваринних продуктів, генетично модифікованої їжі [265]. Не втрачає актуальності і гігієнічна гіпотеза. Як вказано у багатьох наукових джерелах, проживання в індустріальних зонах є значним фактором ризику [99, 131]. В той же час актуальним залишається не тільки вивчення впливів цих чинників в окремий проміжок часу, але й їх віддалені наслідки. Все більше досліджень роковують роль дисфункції епітеліальних бар'єрів у патогенезі ХГ [312-315, 348]. Незважаючи на тривалу історію вивчення ХГ, все ще невизначеними лишаються відповіді на декілька актуальних запитань, а саме: 1. Чи існує генетично детермінована схильність до інших проявів ХГ на шкірі, окрім atopічного дерматиту? 2. Які патологічні процеси мають більше значення: змінена імунна реактивність чи дисфункція епітеліальних бар'єрів? 3. Які існують ефективні методи лікування та профілактики ХГ у дітей із врахуванням останніх даних вивчення патогенезу? Впродовж останнього десятиріччя поступово

змінлося ставлення до харчової гіперчутливості, воно було розширено та стало включати різні імунні та неімунні механізми. У розріз з цими новими знаннями існуючі традиційні діагностичні і терапевтичні стратегії сфокусовані переважно на IgE-залежних механізмах та алергенспецифічних методах лікування [139]. Доведеним є той факт, що порушення процесів формування оральної толерантності у дитини впродовж раннього дитинства призводить до формування сенситизації до харчових алергенів, яка має переважно Th2-залежні механізми та супроводжується виробленням специфічних IgE. В той же час результати епідеміологічних досліджень показали, що лише в 1 дитини з 5, які мають клінічні симптоми ХГ, виявляються імунні механізми [62, 64, 171]. В такій ситуації, не дивлячись незважаючи на порушень формування толерантності, оральна специфічна імунотерапія показана лише 1/5 пацієнтів. Це робить актуальним пошуки нових стратегій ведення дітей із ХГ.

Таким чином, метою дослідження стало удосконалення діагностики, лікування та профілактики харчової гіперчутливості у дітей на підставі розробки та наукового обґрунтування програми диференційованої діагностики, шляхом вивчення факторів ризику, патогенетичних механізмів, особливостей клінічного перебігу захворювання.

Для досягнення поставленої мети було намічено виконання таких завдань:

1. Вивчити клініко-анамнестичні особливості перебігу симптомів ХГ на шкірі у дітей та оцінити діагностичну інформативність використання різних методів її діагностики, кореляційний взаємозв'язок та статистичну міру узгодження між ними.

2. Визначити клініко-лабораторні особливості шкірних проявів ХГ у дітей з урахуванням наявності мутацій (2282del4 та R501X) гену філаггину (FLG), поліморфізму гену серинової протеази (SPINK5), віку дебюту і тривалості захворювання.

3. Дослідити функціональний стан шкірного та кишкового бар'єрів у дітей з шкірними симптомами ХГ.

4. Визначити наявність і характер взаємозв'язків між експресією транскрипційних факторів (STAT-6, GATA-3, FOXP-3) і показниками функціонального стану епітеліальних бар'єрів, маркерами запалення та особливостями шкірних проявів ХГ у дітей.

5. Встановити вікові особливості формування шкірних симптомів ХГ у дітей з метою розробки диференційованих підходів до її діагностики.

6. Оцінити ефективність комплексної протокольної терапії ХГ у дітей із включенням засобів фармакологічної корекції епідерм

Дизайном передбачене відкрите, проспективне, рандомізоване, моноцентрове дослідження.

Робота базується на результатах обстеження 424 пацієнтів (вік складав 26,28 [12,00; 54,25] місяців, серед них хлопчиків – 210 (49 %), дівчаток – 214 (51 %)), які на момент включення у дослідження звернулися за медичною допомогою у алергологічне відділення КУ «Запорізька міська багатoproфільна клінічна лікарня №5», Університетську клініку Запорізького державного медичного університету. А також даних анкетування та обстеження 217 практично здорових дітей віком від 6 до 18 років.

Критерії включення в дослідження: наявність шкірних симптомів, пов'язаних із вживанням харчових продуктів; вік від 1 місяця до 18 років; письмова інформована згода на участь у дослідженні.

Критерії виключення: відмова батьків та дитини приймати участь; відсутність достатнього рівня комплаєнсу (менше 80 %); наявність алергічних реакцій, що загрожують життю; порушення функції нирок, інші хронічні захворювання у стадії декомпенсації; вроджені вади розвитку внутрішніх органів, що мають клінічну симптоматику (крім малих аномалій); важкі інфекційні захворювання; специфічні інфекційні захворювання; онкогематологічні захворювання; психічні захворювання.

Відповідно до мети та задач дослідження робота мала такі напрями:

Перший напрям передбачав дослідження особливостей клінічного перебігу симптомів ХГ на шкірі у дітей із використанням стандартних методів алергологічного обстеження, молекулярних та клініко-лабораторних особливостей розвитку шкірних проявів харчової гіперчутливості у дітей віком від 1 місяця до 18 років з урахуванням наявності мутацій (2282del4 та R501X) гену філаггрина (FLG) та поліморфізму гену серінової протеази (SPINK5). Для вирішення поставленої мети впродовж 2011-2016 рр. було проведено первинний аналіз 1780 амбулаторних карт дітей віком від 1 місяця до 18 років, з яких відібрано 977 пацієнтів для подальшої участі у дослідженні, з яких 760 дітей було включено з числа тих пацієнтів, які звернулись за допомогою до ЛПЗ з приводу проявів харчової гіперчутливості та які пройшли ретельне анамнестичне та загальноклінічне обстеження. Після оцінки критеріїв включення та виключення подальше часткове та повне обстеження пройшли 424 дитини. Окремо були додатково включені 250 дітей із популяції учнів 3-12 класів (6-18 років) загальноосвітньої школи, з яких 217 були обстежені, що дозволило вивчити особливості перебігу симптомів ХГ на шкірі у цьому віковому проміжку. Впродовж першого візиту проводили оцінку скарг, виключення інших захворювань, відповідність критеріям для продовження участі у дослідженні. Етап включав проведення інтерв'ю-анкетування, фізикальний огляд, оцінювання за шкалою SCORAD, TIS, вимірювання вологості шкіри, проведення Н<sup>2</sup>-дихального тесту з глюкозою, взяття зразків сечі, калу, крові для визначення біомаркерів стану епітеліальних бар'єрів, генетичного аналізу. На проміжному кроці визначали показання та протипоказання для проведення тестів стандартного алергообстеження, а в подальшому – оральної провокаційної проби.

Другий етап – вивчення чинників епігенетичного впливу на розвиток симптомів ХГ на шкірі, особливостей адаптаційних процесів в імунній системі, експресії транскрипційних факторів (STAT-6, GATA-3, FOXP-3) із формуванням та перебігом ХГ у дітей, а також особливостей патоморфологічних змін стану шкірного і кишкового бар'єрів у дітей та їх

зв'язку з попередніми результатами дослідження. Другий етап завершився виділенням вибірки пацієнтів, які пройшли повний протокол дослідження із застосуванням стандартних та додаткових методів обстеження, що дозволило перейти до наступного етапу.

На третьому етапі здійснено вивчення впливу традиційного лікування на перебіг симптомів ХГ на шкірі залежно від результатів проведеного обстеження та проведення порівняльної характеристики з програмою лікування і профілактики, яка ґрунтується на результатах проведеного дослідження особливостей формування та перебігу симптомів ХГ на шкірі. Відповідно групи склали 60 та 88 дітей, відповідно.

Дані щодо поширеності проявів харчової алергії збиралися на основі стандартних анкет ISAAC для дітей шкільного віку (від 6 до 18 років), що відповідають міжнародним вимогам до вивчення розповсюдженості алергічних захворювань. Окремо оцінювали дані анамнезу.

Усім дітям проводилося об'єктивне визначення морфології шкірних симптомів відповідно до загальноприйнятої класифікації шкірних елементів (еритема, папула, пустула, везикула, вузли, екскоріації, лущення та інше) з метою виділення основного морфологічного елементу, що дозволило б провести диференційну діагностику. Для оцінки тяжкості екзематичних шкірних проявів використовували шкалу SCORAD та TIS.

З метою оцінки трансепідермальної втрати рідини (ТЕВР) дітям визначали рівень вологості шкіри за допомогою портативного пристрою для визначення вологості шкіри (Queentone, Франція) у місці висипу та на непошкоджених ділянках.

Стандартне алергологічне обстеження з метою виявлення імунних механізмів ХГ та причинних продуктів включало шкірні прик- та патч-тести, оральну провокаційну пробу (ОПП), визначення рівнів загального та специфічного IgE.

Стан імунної реактивності оцінювали за результатами CD-типування лімфоцитів периферичної крові з використанням методу проточної



цитометрії – в діагностичній лабораторії ТОВ «ДІАСЕРВІС» м.Запоріжжя та методом прямого розеткоутворення з частками, вкритими моноклональними антитілами (ВМУ, Беларусь), вимірювання вмісту основних класів сироваткових імуноглобулінів (IgG, IgM, IgA) у крові здійснювали методом радіальної імунодифузії в агарі за G. Mancini та співавт. (1965), тесту спонтанного відновлення нітросинього тетразолію (НСТ-тест) у міській лабораторії клінічної імунології дитячої лікарні №1 м.Запоріжжя.

З метою встановлення частоти та зв'язку із перебігом симптомів ХГ у дітей проводили аналіз поліморфних варіантів гену SPINK5 та мутацій гену FLG (R501X та 2282del4) – методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) синтезу ДНК у реальному часі у ДУ «Інститут спадкової патології АМН України», м.Львів, Україна. Використовували ендонуклеази HinfI для мутації R501X, Adel (Fermentas, Литва) для мутації 2282del4.

Для оцінки функціонального стану кишкового бар'єру визначали кількість водню у повітрі, що видихається, за допомогою аналізатора Gastro+ Gastrolyzer® (Bedfont, Німеччина) за методикою виробника. З метою оцінки проникності бар'єру кишківника проводили тест сечі на лактулозу за модифікованою методикою Behrens et al. (1984). За рівнем кальпротектину, який визначали якісним методом у копрофільтраті за допомогою тест-систем CalprotectinRAPID TEST (Італія) за методикою виробника, оцінювали наявність ознак органічного пошкодження бар'єру кишківника.

З метою виявлення особливостей системних змін імунної системи у дітей оцінювали концентрації цитокінів та експресію рецепторів. А саме, IL-2, IL-4 визначали методом ІФА згідно до інструкції до наборів Human IL-2 Platinum ELISA та Human IL-4 Platinum ELISA, виробник Affymetrix eBioscience, Австрія. TLR-2 у сироватці крові виявляли за допомогою набору ELISA Kit for TLR-2 для ІФА, виробник Cloud-Clone Corp.

Для оцінки експресії генів атопії досліджували методом ІФА фактори транскрипції GATA-3 та FOXP-3 з використанням відповідних наборів для ELISA виробництва RayBiotech, Inc. (США), STAT-6 – наборів для ELISA,

виробництва Elabscience Biotechnology Co., Ltd. (Китай). Всі дослідження методом ІФА проводили за допомогою апаратного комплексу ImmunoChem-2100 (США).

Враховуючи встановлені в ході дослідження ознаки дисфункції шкірного та мукозального бар'єрів, була розглянута можливість їх корекції за допомогою оптимізації лікування та профілактики ХГ у дітей, що включали організацію дієти, використання індиферентних зволожуючих кремів, препаратів, що містять пробіотичні протеолітичні штами *Bacillus*, топічних протимікробних препаратів з урахуванням їх короткострокових та довготривалих ефектів. Для корекції дисфункції шкірного бар'єру вивчена ефективність застосування різної кратності нанесення зволожуючого крему від 1 до 8 раз на день. Для корекції мукозального бар'єру була вивчена ефективність застосування пробіотичних протеолітичних штамів *Bacillus*.

Діти із симптомами ХГ були розділені на 2 групи порівняння залежно від проведеного лікування: 1а група (n=88) отримувала терапію згідно запропонованій схемі лікування, 2а група (n=60) – отримувала базову терапію згідно наказу МОЗ України № 767 від 27.12.2005 р. «Про затвердження Протоколів діагностики та лікування алергологічних хвороб у дітей». Ефекти лікування оцінювали за допомогою вимірювання вологості шкіри, за шкалою SCORAD, підрахунку частоти та тривалості загострень впродовж 1-го року спостереження.

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою програмного пакету «Statistica 6.0» (StatSoft Inc., США, №АХХR712D833214FAN5). Нормальність розподілу параметрів визначали за тестом Шапіро-Уїлка. При відхиленні розподілу від нормального дані представляли у вигляді медіани та міжквартильного розмаху – Me [Q<sub>25</sub>; Q<sub>75</sub>] (медіана, 25 та 75 перцентиль). При розподілі, що відрізняється від нормального, для порівняння груп використовували непараметричні критерії: U-критерій Манна-Уїтні для незалежних вибірок та критерій Вілкоксона – для залежних вибірок. Міжгрупові відмінності якісних ознак оцінювали з

використанням  $\chi^2$  Пірсона (при малій вибірці – з поправкою Йетса, точний критерій Фішера). Для оцінки взаємозв'язків між показниками використовували кореляційний аналіз Спірмена та Кендала (при розподілі, що відрізняється від нормального) та обчислення коефіцієнту контингенції ( $\phi$ -коефіцієнту). Зв'язок між атрибутивними ознаками вважали достовірним при  $\phi > 0,0625$ . Для порівняння статистичних характеристик використовували множинне порівняння за допомогою однофакторного дисперсійного аналізу (Kruskal-Wallis test ANOVA). Перевірку гіпотези рівності частот у двох групах проводили за допомогою порівняння часток. Для оцінки впливу факторів розраховували відношення шансів (ВШ) з визначенням довірчого 95 % інтервалу (ДІ). При ВШ  $> 1$  ймовірність розвитку результату в групі впливу фактору ризику вище, а при ВШ  $< 1$  нижче, ніж у осіб без впливу фактору. З метою оцінки вірогідності негативного та позитивного результатів діагностичних тестів розраховували їх чутливість (Se) та специфічність (Sp). Статистичну міру вірогідності співпадіння результатів різних методів діагностики ХГ оцінювали із використанням коефіцієнту каппи Коена (Карра Cohen ( $\kappa$ )) та вважали високою при значенні коефіцієнту  $\kappa$  вище 0,75, доброю – від 0,4 до 0,75, поганою – нижче 0,4. Окремо розраховували 95 % довірчий інтервал каппи (95 % ДІ). Для виявлення зв'язку між досліджуваними показниками застосовували лінійний регресійний аналіз з розрахунком стандартизованих регресійних коефіцієнтів (бета), коефіцієнту детермінації (R) та звичайних регресійних коефіцієнтів (B). Гіпотеза відносно зв'язку між ознаками ефективності методів лікування оцінена за допомогою методу об'єднання кластерного аналізу (деревовидної кластеризації, розрахунок одинарного зв'язку евклідової відстані). Відмінності вважали достовірними при рівні статистичної значущості  $p < 0,05$ . В першому розділі дисертаційної роботи проведений аналіз літературних даних щодо поширеності ХГ, сучасних даних щодо діагностики, лікування та профілактики симптомів ХГ на шкірі у дітей.

У другому розділі описано матеріали та методи дослідження та подана клінічна характеристика хворих. Встановлено, що основна кількість дітей, батьки яких активно звернулися за медичною допомогою з приводу симптомів ХГ на шкірі, склала вікову групу до 3 років (37 місяців) життя – 59,43 % (n=252). Середній вік у загальній вибірці хворих складав 26,28 [12,00; 54,25] місяців. Відповідно до МКХ Х, 291 дитина (68,63 %) мала верифікований діагноз дерматит, викликаний вживаною їжею, 107 пацієнтів (25,23 %) – атопічний дерматит.

У третьому розділі представлено результати дослідження особливостей клінічного перебігу симптомів ХГ на шкірі у дітей. Враховуючи той факт, що терміни «харчова гіперчутливість» та «харчова алергія» – поняття більш патогенетичні, ніж клінічні, верифіковані нозологічні форми у вибірці дітей різнилися, адже, як показав огляд наукових джерел, відповідно до класифікації Європейської асоціації алергологів та клінічних імунологів (ЕААСІ, 2014), харчова гіперчутливість розділена на групи залежно від імунологічного механізму розвитку, а клінічні прояви представлені поорганно без уточнення їх характеру [171], тобто, вона більше сфокусована на імунних механізмах, топіці симптомів та не враховує клінічних особливостей неімунних реакцій [17, 25, 62, 101, 116].

Виявлено, що генералізований характер висипу (n=100) і локалізація на щоках (n=168, середній вік 18 [8,4; 40,8] місяців) зустрічалися статистично достовірно частіше у ранньому дитячому віці (вік 21,67 [6,31; 42,94] місяців) порівняно із розташуванням висипу у згинах кінцівок та на шиї. Значна поширеність елементів до 3 років свідчить про наявність особливостей патогенезу ХГ в цій віковій групі, що необхідно враховувати при організації лікування та профілактики. Одним із можливих пояснень можна розглядати результати досліджень А.Кawasaki та співавт., 2018, які довели на тваринній моделі, що запалення на шкірі може бути, як наслідком, так і причиною збільшення важкості перебігу алергічної реакції на білок яйця. Вони довели, що навіть після елімінації алергену запалення на шкірі є джерелом цитокінів,

які підтримують патологічний процес та сприяють обтяженню запальної реакції [315]. На нашу думку, дані результати розкривають причини швидкої генералізації висипу у ранньому віці та вказують на важливість зовнішньої терапії при лікуванні шкірних проявів ХГ у дітей. Як в Європейських рекомендаціях, так і в протоколах Міністерства охорони здоров'я України, серед шкірних проявів ХА виділено лише такі нозологічні форми: кропив'янку/ангіоневротичний набряк, оральний алергічний синдром, atopічний дерматит [4, 38, 39]. На практиці ж часто важко виділити імунологічні механізми формування захворювання на основі клінічних симптомів, а вони більш різноманітні і потребують широкої диференційної діагностики. Також при огляді наукових джерел було виявлено, що частина класифікації, яка може відобразити неіммунні прояви, взагалі не враховує особливості шкірних проявів, а зосереджена на різновидах субстратів, що викликають непереносимість. Дані особливості призводять до утруднень при постановці діагнозу, гіпердіагностики atopічного дерматиту, оскільки це практично єдина нозологічна одиниця у класифікації, що має детальний опис можливих шкірних симптомів. В той же час доведеним є той факт, що далеко не всі шкірні прояви гіперчутливості, пов'язані з продуктами харчування, є atopічним дерматитом. У свою чергу, atopічний дерматит лише приблизно у 40 % випадків має симптоми, пов'язані з їжею [213]. Крім того, огляд наукових джерел показав, що більшість дослідників розділяють поняття ХГ та екземи, називаючи їх першими маніфестаціями алергії у малюків, та не виключають їх поєднання в одного пацієнта [168, 174, 204].

Поглиблене вивчення особливостей шкірних елементів у дітей з груп дослідження дозволило зробити висновок, що існують певні розбіжності між уявленнями про патогенетичні механізми ХГ та дефініціями МКХ Х, що може відбиватися на результатах епідеміологічних досліджень та стати причиною несвоєчасної діагностики ХГ. Проблеми при верифікації діагнозу були також пов'язані з тим, що один і той же симптом на шкірі зустрічався при різних патофізіологічних механізмах розвитку, а приблизно у третини

пацієнтів були виявлені елементи на шкірі, викликані вживанням харчових продуктів, які зазвичай взагалі не прийнято пов'язувати з їжею. Саме тому важливим є врахування анамнестичних і суб'єктивних симптомів, які різняться при окремих формах ХГ. Поглиблений аналіз морфологічних елементів та сучасних особливостей клінічних проявів алергії на шкірі дозволило систематизувати практичні знання та оптимізувати первинну діагностику варіабельної шкірної симптоматики ХГ, оскільки частково вона потребує диференційної діагностики з вірусними екзантемами [16]. Класифікація ХГ повинна базуватися не тільки на етіології, патогенезі, але й, особливо, на клініці, морфологічній диференціації елементів невідривно від анамнезу та суб'єктивних симптомів. Необхідність зміни парадигм у підходах до діагностики ХГ в цілому підтверджується успішністю на практиці нових аспектів диференційованого підходу до діагностики та лікування різних видів кропив'янки у дітей, як одного з можливих проявів ХГ, на основі принципового поділу на імунну та неімунну кропив'янку.

Огляд елементів дозволив виділити, окрім відомої екземи, яскраво-червоний дрібнопапульозний висип, подібний до кору, який зустрічався у 7,54 % (n=32) дітей із підтвердженою алергією на білки коров'ячого молока (вік 9,41 [3,50; 26,53] місяців). Огляд наукових джерел показав, що деякі автори окрім атопічної екземи/дерматиту та кропив'янки також виділяли генералізований або кореподібний варіант харчової алергії, який має переважно IgE-асоційовані механізми [66, 101].

Отримані дані збігаються з результатами інших авторів, які виділили неонатальну екзантему і назвали її предомінантним проявом алергії на білки коров'ячого молока у дітей віком до 12 міс. Також вона корелювала із позитивними результатами оральної провокаційної проби [294]. Як показали результати нашої роботи, цей різновид проявів ХГ на шкірі потребує окремого місця у класифікації клінічних проявів ХГ, що сприятиме своєчасній верифікації діагнозу.

Токсикодермічні реакції на їжу спостерігали у 16 випадках (3,77 %) у пацієнтів як до, 12 місяців життя так і після. Вони проявлялися рухливими глибоко розташованими у шкірі папульозним висипом, що мав забарвлення від насичено червоного до темно-червоного. Папули були порівняно великі (від 0,2 до 0,5 см в діаметрі), рухливі. Слід відмітити, що у 3 таких пацієнтів імунні механізми не підтверджені, і лише один мав верифіковану алергію на білки коров'ячого молока. Також, на відміну від інших клінічних фенотипів, ці прояви (папули та вузли, вузлики) мали найслабшу динаміку на фоні лікування. Клінічні особливості цього виду дозволили нам назвати цей висип папульозно-вузлуватим.

Відповідно до наукових джерел (В.Ф. Учайкін, Н.И. Нісевіч та інші, 2007), даний вид елементів потребує диференціювання з інфекційними екзантемами, особливістю яких є болючість, лімфаденопатія, чого не спостерігалось у дітей у нашому дослідженні. Т. Nabif та співавт. (2011) відзначили, що даний вид клінічних проявів запалення у шкірі відбувається за рахунок масивного антигенного навантаження та може мати в основі реакції гіперчутливості. Окрім того G Kristjánsson та співавт. (2007) описали даний вид морфології висипу у пацієнтів із глютенною ентеропатією, в основі якої також лежить масивна продукція антитіл. Ці факти дали підґрунтя говорити про змішані механізми, як імунні, так і не імунні, що лежать в основі цих клінічних проявів ХГ. Подальші спостереження із взяттям біоптатів необхідні для більш ретельного вивчення цих видів маніфестації ХГ, що не було метою нашого дослідження.

Таким чином, накопичений обсяг інформації підкреслює потребу доповнення існуючої класифікації клінічних проявів ХГ у дітей. Результати власних спостережень та огляд наукових джерел та публікацій експертів дозволили систематизувати останні дані щодо низки органів – мішеней ХГ, та доповнити і розширити сучасну класифікацію симптомів харчової гіперчутливості у дітей, проект якої представлено у таблиці 7.1.

Таблиця 7.1 – Проект класифікації клінічних проявів ХГ у дітей залежно від типу реакції та органу-мішені\*

Орган – мішень	Харчова гіперчутливість			
	Імунна			Неімунна
	IgE-опосередкована	Змішаний тип (IgE- та неIgE-опосередкована)	неIgE- або клітинноопосередкована	
Генералізована форма	Анафілактичний шок. Харчово-залежна фізично-індукована анафілаксія	-	Гіпотензія	Синдром Хортонна («гістамінова мігрень») [262]
Шкіра	Кропив'янка. Контактна кропив'янка [53]. Ангіоневротичний набряк Квінке. Оральний алергічний синдром. Генералізований макулопапульозний висип за типом кору (Morbilliform eruption) [66,101]. Гіперемія. Папульозно-вузлуватий висип	Атопічний дерматит, у тому числі рідкісні форми атопічного дерматиту: дерматит долонь і стоп, умбілікальна і периумбілікальна еритема [4]	Атопічний дерматит, у тому числі рідкісні форми атопічного дерматиту: дерматит долонь і стоп, умбілікальна і периумбілікальна еритема. Контактний дерматит. Макулопапульозний висип за типом кору (Morbilliform eruption) [66,101]	Папульозний герпетиформний висип. Папульозно-вузлуватий висип [225]
Шлунково-кишковий тракт	Гастро-езофагальна рефлюксна хвороба	Еозинофільний езофагіт. Гастрит. Гастроентерит. Кольки. Ентероколітичний синдром	Еозинофільний проктит, проктоколіт, Целіакія, Пілоростеноз, Функціональний закріп, Синдром подразненого кишківника	Диспепсія (дисахаридазна недостатність, підвищена чутливість до сульфатів). «Гістамінова абдоминальна мігрень»
Респіраторний тракт	Бронхіальна астма, Алергічний риніт, Диспное	Бронхіальна астма, Алергічний риніт,	Хронічна легенева хвороба індукована молоком – Синдром Хейнера (гемосидероз легень) [25], Крико-фарингеальний спазм	-
Примітка 1. *- адаптована та доповнена класифікація на основі класифікації клінічних проявів ХГ (ЕААСІ, 2014)				



Як видно з наведеного, запропонована класифікація включає не тільки імунні реакції, але й містить варіанти клінічних проявів неімунних реакцій.

Результати проведеного нами дослідження у поєднанні з даними інших авторів підтверджують факт, що симптоми ХГ на шкірі не можуть бути опосередковані одним патогенетичним механізмом. Існує необхідність розробки персоніфікованої програми терапії для кожної дитини.

Також в ході роботи було виявлено, що один і той же симптом на шкірі зустрічався при різних нозологічних формах, тому зважали на анамнестичні та суб'єктивні симптоми, які різняться при окремих формах ХГ. За даними досліджень інших авторів, перспективним на сьогодні є розрізнення клінічних варіантів перебігу реакцій ХГ у дітей. Так, дослідження показали, що гіперчутливість може мати різновиди залежно як від зовнішніх (виду продукту), так і внутрішніх (механізму реакцій) чинників. Отримані нами результати перегукуються з загальноєвропейськими рекомендаціями щодо ХГ (ЕААСІ, 2014), відповідно до яких важливим є ретельний аналіз зв'язку причинного харчового продукту з розвитком симптомів, а також час появи цих симптомів, що дозволяє виділити групу пацієнтів із загрозою анафілаксії та імунними реакціями уповільненого типу [171]. В роботі не виявлено статистично значущої різниці між симптомами ХГ у дітей з одним видом ХГ.

Аналіз анамнестичних даних – перший крок до верифікації. Метааналізи досліджень останніх років інших авторів показали, що актуальною залишається оцінка анамнестичних даних, або так зване «саморапортування» (self-reporting). Втім, як показали дослідження Jorge A. та співавт., 2017, його превалентність варіює від 3 до 35 % залежно від віку, регіону та методики, що може стати причиною проблем із верифікацією діагнозу ХГ [289]. У 100 % випадків, у зв'язку із дизайном дослідження, було рапортовано клінічні прояви ХГ на шкірі за самостійним зверненням та/або направленням лікаря. Але на момент вступу в дослідження майже у 34,43 % (n=146) випадків пацієнти не могли точно вказати продукт, який є причиною висипів, і відповідали: «Алергія на всю їжу». Тільки 14,62 % (n=62) назвали

лише один харчовий продукт. Такі класичні для дитячого віку причини, як молоко і яйця, були названі 17,62 % і 7,07 % респондентів, відповідно. Яйця, як причина клінічних проявів ХГ рапортувалися статистично значуще рідше ( $\chi^2=26,11$ ;  $df=1$ ;  $p<0,05$ ). Близько 1/10 (10,61 %) респондентів пов'язували виникнення симптомів також із вживанням продуктів, багатих на аміноподібні речовини (шоколад, екзотичні фрукти та овочі). Майже така сама кількість дітей мали маніфестації ХА на шкірі при контакті із забарвленою їжею та солодощами. Останні групи харчових продуктів відносять до таких, що можуть викликати неімунні механізми ХГ. Цей факт дозволяє припустити, що істинна превалентність ХГ приблизно в 1/5 випадків не пов'язана з істинними харчовими алергенами, а, відповідно, потребує іншого алгоритму лікування та профілактики. На думку низки авторів, можливий зв'язок між порушеннями кишкових енетротипів та маніфестацією ХГ може мати інші – неімунні механізми, а саме зниження активності діаміноксидази (ДАО), яка розщеплює харчові аміни та підтримує цілісність епітеліального бар'єру [32]. Продукти «гістамінолібератори» (консерванти, барвники, цитрусові, бобові, ферментовані продукти та інші) у таких пацієнтів зумовлюють підвищену чутливість до цих біологічних амінів та гіперпродукцію гістаміну [19]. Ефективність використання пробіотиків для зниження кількості гістаміну у пацієнтів із кропив'янкою було доведено вітчизняними дослідниками [106]. В той же час більшість пацієнтів, які вказували на продукти, що містять біологічні аміни, як на причинний продукт, відмічали дозозалежність реакцій. Така особливість, на нашу думку, свідчить на користь вказаних неімунних механізмів, що рідше спонукали пацієнтів звертатися до лікаря.

Багато літературних посилань містять дані про те, що пацієнти у більшості випадків переоцінюють зв'язок симптомів алергії на шкірі із харчовими продуктами [171]. Так, дослідження показали, що у загальній популяції поширеність ХГ за даним опитування дорівнює 12-25 %, в той час як провокаційна проба виявляється позитивною лише у 1,5-3,5 %, що

підтверджує гіпердіагностику імунної ХГ [350]. В такому випадку підвищується актуальність пошуку методів підтвердження ХГ, яка має неIgE-залежні та неімунні механізми. На жаль, превалентність цих видів ХГ залишається невідомою, оскільки, незважаючи на наявність їх у класифікації, алгоритм їх діагностики не розроблений. Останнім часом місце опитування в алгоритмі обстеження при ХГ було переоцінено та запропоновані відповідні кожному із патогенетичних механізмів запитання, які важливі для верифікації як імунних, так і неімунних реакцій гіперчутливості, причиною яких є їжа [324].

За результатами нашого дослідження, проведення тестів стандартного алергологічного обстеження показало нижченаведені результати. Прик-тестування із харчовими алергенами виявилися позитивними у 18,27 % пацієнтів (n=53/290). Частота ХГ, виявлена за допомогою прик-тесту, з віком знижувалася. 12,06 % (n=35) дітей мали позитивні результати патч-тестів, що свідчило про харчову сенситизацію уповільненого типу. Дані особливості були когерентними та відповідали останнім даним наукових джерел щодо розбіжностей між наявністю клініки та підтвердженням імунної природи ХГ [171].

Підвищений рівень загального IgE виявлений у 46,10 % пацієнтів (142 із 308). Підвищені рівні специфічних IgE до харчових продуктів були визначені лише у 34,64 % дітей загальної вибірки (n=88). Специфічні IgE були виявлені у 36,14 % (60 із 166) дітей із нормальними рівнями загального IgE. Найбільш часто виявляли специфічні антитіла IgE до алергенів молока та яєць. Переважна більшість дітей мала полісенситизацію за результатами визначення рівнів sIgE. Тільки 32 дитини (18,60 %) мали підвищений рівень антитіл до одного харчового алергену (молоко та яйце). Половина (48,83 %, 84 із 172) пацієнтів із ХГ мали змінену кількість специфічних IgE тільки до інгаляційних алергенів. Наявність рівнів загального IgE, вищих за референтні значення, мала достовірний зв'язок із позитивними результатами прик-тестів на шкірі ( $\phi=0,17$ ;  $p<0,05$ ), але не мала статистично значущого зв'язку ані з

віком дебюту симптомів ХГ ( $\phi=0,023$ ;  $p>0,05$ ), ані з віком пацієнтів ( $r=-0,07$ ;  $p>0,05$ ). Лише у 56,97 % (98 із 172) дітей із підвищеними рівнями специфічних антитіл були виявлені позитивні результати шкірних тестів. Клінічна значущість специфічних антитіл до харчових продуктів із збільшенням віку знижувалася, оскільки падала кількість позитивних шкірних проб із харчовими алергенами.

У кожному окремому випадку оцінювали доцільність та безпечність проведення ОПП. Оральну провокаційну пробу з основними харчовими алергенами, а саме молоком, яйцем, було проведено 340 дітям. Оральна провокаційна проба виявилася позитивною у 128 хворих (37,64 %). Переважна більшість дітей мали позитивний результат з одним продуктом: 70,31 % (90 пацієнтів з 128), і лише 34 дитини – із двома (26,56 %). Це вказує на нераціональність сильного обмеження дієти дітей із ХГ, оскільки з отриманих даних видно, що у більшості дітей для досягнення контролю необхідно виключити лише 1 харчовий продукт. Виявлена особливість перегукується із результатами інших дослідників, які зазначали важливість утримання від необгрунтованого обмеження дієти завдяки правильній верифікації причин ХГ [124]. Серед головних харчових алергенів коров'яче молоко частіше ставало причиною позитивних реакцій (71,09 %,  $\chi^2=26,54$ ;  $df=1$ ;  $p<0,05$ ), порівняно з яйцем, тести з яким призводили до розвитку симптомів лише у 39,06 % пацієнтів. Дані результати перегукуються з представленими в наукових джерелах фактами, які свідчать про те, що наявність сенситизації до харчових продуктів за даними серологічних аналізів не може автоматично переноситися у рекомендації щодо харчування без аналізу її клінічної значущості [235].

Позитивні результати ОПП мали зв'язок із рівнями специфічних до харчових продуктів IgE ( $\phi=0,218$ ;  $p<0,05$ ) та попередньо отриманими результатами прик-тестів із харчовими алергенами ( $\phi=0,289$ ;  $p<0,05$ ), що підтверджувало значущість реакін-опосередкованих реакцій у реалізації відповіді на провокаційну пробу. Наші попередні дані щодо діагностичної

значущості свербезу при диференційній діагностиці шкірних проявів ХГ були також підтверджені результатами ОПП. Виявлено, що важливе прогностичне значення мали вік дебюту симптомів ХГ на шкірі та наявність пруриго. Наявність свербезу мала зв'язок із результатами ОПП ( $\phi=0,09$ ;  $p<0,05$ ), але зв'язок із результатами шкірного прик-тестування був відсутній ( $\phi=0,004$ ;  $p>0,05$ ). Діти, у яких шкірне прик-тестування та оральна провокаційна проба дали позитивний результат, мали достовірно більш важкі симптоми ХГ на шкірі, оцінені за шкалою SCORAD (критерій Манна-Уїтні  $U=3797,5$ ;  $p<0,05$  та  $U=5062,5$ ;  $p<0,05$ , відповідно). Ранній вік появи перших симптомів алергії, а саме дебют впродовж перших 6 місяців життя, мав зв'язок із результатом шкірних проб із харчовими алергенами ( $\phi=0,073$ ;  $p<0,05$ ), але не мав достовірного зв'язку з результатами визначення специфічних до харчових продуктів антитіл та оральної провокаційної проби.

Місце ОПП в алгоритмі діагностики ХГ залишається дискусійним через високий ризик анафілаксії та вікові обмеження. Низка багатоцентрових досліджень показала, що у зв'язку з обмеженим проведенням ОПП можливе використання результатів прик-тесту та визначення sIgE для прогнозування результатів ОПП. Це, за їх даними, може знизити навантаження на організм, пришвидшити діагностичний пошук та спростити роботу лікаря [169, 170, 285]. За результатами нашого попереднього аналізу даних, що відповідають загальноєвропейським, кількість дітей, які мають підвищену чутливість до продуктів харчування за результатами провокаційних проб з віком зменшується. Найвищою вона є у дошкільнят. В результаті було виявлено вікові особливості інформативності стандартних методів діагностики харчової алергії. Найбільша превалентність ХГ, яку можна виявити традиційними алергологічними тестами, була отримана серед пацієнтів раннього віку (від 15 % до 60 % залежно від методу), в той час, як після 4 років кількість позитивних результатів за всіма діагностичними методами різко зменшувалась (10 %-18 % залежно від методу). Даний факт свідчить про необхідність адекватного оцінювання клінічної значущості традиційних

тестів у дітей із ХГ, оскільки, як показали результати нашого дослідження, збіг рапортування зв'язку певного продукту із позитивною шкірною пробою з цим алергеном та наявністю підвищених рівнів специфічних антитіл до нього спостерігали лише у 18 дітей (4 %).

Аналіз порівняння результатів традиційного алергологічного обстеження у дітей різного віку методом однофакторного дисперсійного аналізу (Kruskal-Wallis test ANOVA)) показав, що статистично достовірна різниця між віковими групами була виявлена лише за результатами аналізу анамнестичних даних (Kruskal-Wallis test:  $H(4, N=424) = 16,4$ ;  $p < 0,05$ ) та проведення оральної провокаційної проби ( $H(4, N=196) = 29,5$ ;  $p < 0,05$ ), а також їх поєднання ( $H(4, N=196) = 29,50$ ;  $p < 0,05$ ). А при одномоментному порівнянні 5 загальноприйнятих вікових груп за результатом шкірного прик-тестування із харчовими алергенами та визначення рівнів sIgE до харчових алергенів різниця була відсутня ( $H(4) = 8,5$ ;  $p > 0,05$  та  $H(4) = 8,0$ ;  $p > 0,05$ ).

Достовірна різниця між дітьми до 1 року та старше 1 року була отримана при аналізі превалентності ХГ за даними провокаційної проби ( $\chi^2 = 7,29$ ;  $df = 1$ ;  $p < 0,05$ ). Поєднання даних анамнезу із методами стандартного алергологічного обстеження підвищувало вірогідність виявлення імунної ХГ приблизно на 10 % (в середньому до 29 % та 19 %, відповідно). Використання даних анамнезу та результатів визначення рівнів сироваткових sIgE дозволяє виявити імунну ХГ у дітей до 1 року достовірно частіше, ніж після 1 року ( $\chi^2 = 14,91$ ;  $df = 1$ ;  $p < 0,05$ ). Найбільшу кількість ХГ можна підтвердити поєднанням даних анамнезу та ОПП: від 60,71 % у віці до 1 року до 15,56 % у дітей від 4 до 6 років. Дані результати відповідають загальноєвропейським, відповідно до яких приблизно у половини дітей із ХГ симптоми ХГ на шкірі, що пов'язані із харчуванням, проходять у віці 3-4 років [290].

Найчастіше ХГ була виявлена у дітей грудного віку (до 12 місяців) поєднанням даних анамнезу та ОПП, а також анамнезу та визначення рівнів сироваткових sIgE (69,35 % та 37,5 %, відповідно), порівняно із поєднанням

даних анамнезу та шкірних проб ( $\chi^2=35,89$ ;  $df=1$ ;  $p<0,05$  та  $\chi^2=29,15$ ;  $df=1$ ;  $p<0,05$ , відповідно). В той же час у дітей віком від 1 до 3 років частота виявлення ХГ поєднанням даних анамнезу і шкірних тестів та анамнезу і визначення рівнів сироваткових spIgE однаково інформативна ( $\chi^2=0,35$ ;  $df=1$ ;  $p=0,55$ ). У пацієнтів віком від 4 років зменшувалась значущість поєднання шкірних тестів із анамнестичними даними, оскільки превалентність ХГ, що була підтверджена за допомогою даної методики, склала лише 16,27 % і поступалася поєднанню даних анамнезу та ОПП, а також анамнезу та визначення рівнів сироваткових spIgE ( $\chi^2=5,75$ ;  $df=1$ ;  $p<0,05$  та  $\chi^2=26,63$ ;  $df=1$ ;  $p<0,05$ , відповідно). Врахування даних анамнезу, прик-тесту та рівнів специфічних антитіл разом дозволяло виявити малу кількість ХГ, що не перевищувала 5 %. Таким чином, результати дослідження вказали на те, що діагностичний алгоритм для дітей дошкільного та шкільного віку повинен відрізнятися, оскільки має бути врахована можливість природного нівелювання специфічних антитіл. Як показав огляд наукових джерел, використані нами традиційні методи алергологічного обстеження часто мають нерелевантні результати, що призводить до помилок у діагностиці ХА [232]. Деякі автори пропонують використовувати пре-тестову вірогідність алергії для прийняття рішення щодо проведення провокаційної проби за результатами прик-тесту та визначення рівнів сироваткових spIgE [331]. Саме тому актуальним лишається пошук найбільш простих та ефективних підходів та їх правильного використання, що мінімізує можливість хибного діагнозу [321]. Можливий ключ до цього знаходиться саме у правильному пов'язанні анамнестичних, клінічних та додаткових методів обстеження. Виявлені нами вікові особливості підтверджують існуючі розуміння процесів самостійного формування нечутливості до харчових продуктів.

В ході роботи було вивчено діагностичну значущість категоріального підходу верифікації ХГ, що найбільш поширено та актуально для лікарів загальної практики, хоча на сьогодні можна зустріти багато наукових робіт які зазначають різну інформативність навіть залежно від розміру реакції на

шкірі при тестуванні та рівнів специфічних антитіл за методом імуноферментного аналізу [123, 191]. Втім, незважаючи на велику кількість таких робіт, всі вони дають різні дані залежно від виду харчового продукту, проте всі відмічають вікові особливості шкіри та імунної системи як можливі ключові причини таких розбіжностей [138]. З метою визначення діагностичної точності стандартних методів алергодіагностики, що вивчалися, їх результати представляли у вигляді категоріальних даних та обраховували чутливість і специфічність бінарних класифікаторів. Використання анамнестичних даних має відносно високу чутливість при порівнянні із прик-тестом та визначенням рівнів сироваткових spIgE (71,69 % та 81,48 % порівняно із 53,33 % та 46,39 %). Однак отримана специфічність (49,53 % та 48,00 %) вказує на невисоку міру ймовірності правильного виключення дітей, які не мають імунного механізму симптомів ХГ на шкірі. Розрахована чутливість тільки шкірних тестів та серологічного аналізу (46,39 %) не дозволяє з високою вірогідністю виключити дітей, які не мають імунних механізмів, при їх негативному результаті.

Аналіз узгодженості між методами (каппа Коена) та оцінка відтворюваності показали, що найнижчою була узгодженість між прик-тестом та визначенням рівнів сироваткових spIgE, визначенням антитіл класу E у дітей віком до 1 року ( $\kappa$  0,16 (95 % ДІ -0,1-0,42)). Рівень узгодженості між шкірними та серологічними тестами коливався залежно від віку дітей. Виявлено, що у дітей старше 1 року можуть мати відтворюваність прик-тест та визначення рівнів сироваткових spIgE ( $\kappa$  0,5 (95 % ДІ 0,4-0,59)), визначення рівнів сироваткових spIgE та ОПП ( $\kappa$  0,5 (95 % ДІ 0,47-0,53)). Роботи Ling L. та співавторів (2016) довели, що при алергії до морепродуктів, горіхів та яйця у дорослих можливе взаємозамінювання цих методів, що підтверджувалося узгодженістю між ними (Карра від 0,4 до 0,87;  $p < 0,05$ ) [128, 297]. В той же час Chauveau A. та співавтори (2017), які вивчали узгодженість цих методів обстеження у дітей шкільного віку, зазначили, що, незважаючи на однакову AUC для прик-тестування та визначення специфічних антитіл, їх



відповідність для виявлення БА та АР, оцінена за карра-коефіцієнтом – середня; укол-проба все ж більш специфічна, ніж визначення рівнів сироваткових spIgE, хоча їх чутливість не відрізняється [316]. Подібні результати були отримані і в нашій роботі. Діапазон довірчого інтервалу свідчить про можливість хибних результатів, оскільки значення відповідають діапазону середньої або доброї узгодженості. Жоден із методів не мав високої узгодженості, що свідчить про неможливість взаємозамінювання. Хоча ряд досліджень, проведених раніше, показав можливість використання певного діапазону рівнів специфічних IgE, що має найбільшу клінічну значущість [120]. На наш погляд, на практиці через різні реактиви та апарати для визначення цих імуноглобулінів подібні підходи будуть ставати причиною хибної діагностики.

На наступному етапі було вивчено можливий вплив різних чинників на результати стандартних методів алергологічного обстеження, для чого було проведено розрахунок відносного шансу. За результатами аналізу не виявлено впливу на результати стандартних алергологічних обстежень у дітей із симптомами ХГ на шкірі таких чинників як вік пацієнта від 4 до 6 років та дебют симптомів ХГ на шкірі після 1 року. Чоловіча стать підвищувала ймовірність отримання позитивного результату визначення spIgE до харчових продуктів у 2,4 раза, однак не виявлено статистично вірогідного впливу цього чинника на результати інших тестів. Вік дитини до 1 року та ранній дебют клінічних проявів ХГ на шкірі, а також наявність свербіжних асоціювалися із підвищенням шансів отримання позитивного результату аналізу анамнестичних даних та ОПП у 2,1, 4,9 та 30 разів, відповідно. Відносний шанс отримати клінічно значущі результати шкірного прик-тестування був вищим у 1,9 раза лише для дітей старше 1, але не більше 3 років.

Таким чином, як показали дані математичної обробки отриманих результатів, діагностична інформативність традиційних методів алергологічного обстеження залежить від віку дебюту симптомів ХГ на

шкірі, а саме: принципове значення буде мати початок клінічних проявів у віці до 12 міс. та після. Також проведена робота виявила, що ані шкірні тести, ані визначення специфічних антитіл класу E у сироватці крові не має такої ж специфічності, як оральна провокаційна проба.

Після проведення традиційних методів обстеження залишалися 30,89 % (n=131) пацієнтів із симптомами ХГ на шкірі, пов'язаними зі вживанням харчових продуктів (вік 35 [14; 50] місяців, вік дебюту симптомів 11,5 [5; 18] місяців), у яких стандартні методи алергологічного обстеження, в тому числі і оральна провокаційна проба, виявилися негативними.

Виявлені вікові особливості та відмінності у діагностичній інформативності різних методів стандартної алергодіагностики спонукали до пошуку інших, окрім причинних алергенів, генетичних та епігенетичних чинників, що мають значення у формуванні та перебігу симптомів ХГ на шкірі у дітей.

Четвертий розділ дисертаційної роботи присвячений встановленню зовнішніх та генетично-опосередкованих факторів ризику та їх впливу на перебіг ХГ у дітей. З цією метою було додатково опитано та обстежено 217 відносно здорових дітей, відібраних серед школярів 6-18 років. Серед них тільки 40,55 % (n=88) коли-небудь мали висипи на шкірі, пов'язані зі вживанням продуктів харчування. З них лише половина (28,1 %) зверталися до лікаря і в них був верифікований діагноз, у 34,43 % (n=146) випадків – не могли точно вказати продукт, що є причиною висипів. Кількість респондентів із загальної популяції, які мали висип у ранньому дитинстві і на момент опитування навчалися у початкових класах (48,23 %, 41/85), перевищувала кількість дітей з такими відповідями в старших (34,84 %, 23/66 та 36,36 %, 24/66), що корелює з існуючою тенденцією неухильного росту алергопатології впродовж останніх десятиліть. Чим старшим був вік дітей, тим менш специфічною була причина висипу, оскільки 2/3 з них у віці старше 13 років не могли точно вказати причину, тоді як у молодшому віці (до 10 років), верифікувати продукт не могли лише 1/3 дітей з основної

вибірки хворих, так і із загальної популяції умовно здорових. Облігантні алергени (молоко, яйця, злаки, м'ясо тварин) були значимими лише для пацієнтів, які самі звернулися за допомогою, тоді як серед активно відібраних ці продукти були важливі лише у молодшому шкільному віці (6-7 років) (18,86 % проти 7,33 %), а серед старших взагалі не зустрічалися. Навпаки у них превалювали реакції, пов'язані з їжею, багатою на біологічні аміни (шоколад, екзотичні фрукти) – 36,58 % проти 16,67 % та 10,61 %, однак лише у молодшому шкільному віці. Лише 7,54 % (32/424) пацієнтів, які були відібрані за звертанням, відповіли, що необхідно вжити велику кількість для того, щоб з'явилися симптоми. На противагу цьому тільки у 1,88 % (8/424) клінічні прояви ХГ на шкірі виникали після контакту із зовсім невеликим шматочком. Серед дітей, відібраних активно, достовірно більша частина ( $\chi^2=57,9$ ,  $p<0,05$ ) вказувала на дозозалежність симптомів ХГ, загалом незалежно від віку – 30,41 % (66/217).

Відомо, що алергія генетично детермінована. Ризик розвитку реакції гіперчутливості у дитини, якщо хворіє один з батьків, доходять до 40-50 %, а якщо обидва – 80 % [42]. У всіх вікових групах у дітей з обох когорт було відзначено обтяжений сімейний алергологічний анамнез, частота якого варіює в межах 30 %, а саме: 23,11 % (98/424) – у дітей із симптомами ХГ, відібраних за звертанням, 28,41 % (25/88), 30,33 % (20/66) та 33,33 % (22/66) серед дітей, активно рекрутованих різних вікових груп (6-7, 13-14, 16-17 років, відповідно). Наявність сімейного алергоанамнезу у дітей молодшого шкільного віку достовірно збільшує вірогідність появи симптомів ХГ на шкірі у 5,3 раза (ВШ 5,326 (95 % ДІ 1,823-15,035,  $p<0,05$ ), тоді як для дітей старшого віку спадковість не має значення. Це свідчить про те, що спадкова схильність до реакцій ХГ має значення тільки у ранньому шкільному віці, в той час як у 13-17 років стають важливими інші чинники. Проте, як показав огляд наукових джерел, навіть обтяженість анамнезу може мати ключове значення при виборі тактики профілактики та лікування ХГ [66]. На сьогодні, за даними наукових джерел, найбільш актуальним є вивчення саме

епігенетичних впливів на процеси формування ХГ у дітей [48]. Для значних змін генів потрібні століття. Існують сумніви, що це відбулося за останні кілька десятиріч, в той час, як поширеність захворюваності на алергію збільшилася та продовжує рости. Саме тому причини потрібно шукати у змінах зовнішніх чинників (соціальних, середовищних, харчових) та у особливостях взаємодії між генотипом і зовнішнім середовищем [46, 48, 142]. Все більша увага приділяється так званим не-генетичним чинникам розвитку ХГ. Було виділено декілька гіпотез. Перша – дуальної експозиції до алергенів, згідно з якою певна сенситизація до харчових алергенів може з'явитися внаслідок низькодозової транскутанної експозиції, в той час як раннє введення в раціон дитини звичайних продуктів сприяє розвитку оральної толерантності. Друга – гігієнічна гіпотеза, відповідно до якої рання експозиція до мікробних патогенів може захистити від формування atopічного дерматиту. Третя – дієтична, пов'язана з жирами: вживання  $\omega$ -6 та  $\omega$ -3 жирних кислот підвищує продукцію простагландину E2 (PGE2) і таким чином сприяє розвитку ХГ. Антиоксидантна гіпотеза, яка підкреслює протизапальну дію антиоксидантів, пов'язана з вітаміном D, має двоякий зміст і доводить як прямий, так і протилежний зв'язок із ризиком виникнення ХГ [217].

У дітей, які були відібрані активно та мали анамнез та/або прояви ХГ на шкірі, дослідження трансепідермальної втрати рідини виявило сухість шкіри (вологість менше 40 %) в 1,5 раза частіше у порівнянні зі школярами без даних за ХГ. Це може свідчити про потребу таких дітей у тривалому правильному зовнішньому догляді.

Аналіз наукових джерел показав, що ключовим моментом у патогенезі АД, як однієї з клінічних форм ХГ, прийнято вважати наявність пошкодження шкірного бар'єру і порушення імунної регуляції, що сприяє згаданій транскутанній експозиції і порушенню формування толерантності [207]. Доведено, що важливе значення у формуванні АД та подальшій реалізації «атопічного маршу» мають мутації генів, які відповідають за

функціональний стан шкіри, а саме: ген філаггину (FLG) та серінової протеази (SPINK5) [12]. Виходячи з цих відомих фактів та враховуючи попередньо описані дані щодо ролі сімейного алергічного анамнезу, було висунуто припущення про можливий зв'язок мутацій цих генів з іншими шкірними проявами ХГ.

Мутації 2282del4 та R501X гену філаггину (FLG) були виявлені у 9,34 % пацієнтів (7,54 %, n=4 та 1,8 %, n=1, відповідно). Наявність мутації гену філаггину – фактор ризику формування шкірних симптомів ХГ протягом першого місяця життя, ВІШ складає 10 (1,120-89,262). Результати аналізу показали, що діти з мутаціями гену так само часто, як і діти з «диким» генотипом (Wt/ Wt), мають шанси отримати підвищені рівні імуноглобуліну Е, ранню маніфестацію симптомів (протягом 1-го року життя), проблеми з ідентифікацією причинного продукту. Отримані результати збігаються з результатами популяційного дослідження, представленими раніше, які вказували на важливість сімейного анамнезу лише для виникнення ХА у ранньому віці. Даний факт відповідав твердженням наукових джерел про малий вплив генетичних, але значний внесок зовнішніх – епігенетичних чинників у розвиток симптомів алергії [48]. Той факт, що обстежені діти із мутаціями не відрізнялися від решти за особливостями ідентифікації причинного продукту та рівнями специфічних антитіл, збігається з даними, отриманими раніше Flohr C. et al. 2014. Вони довели, що наявність мутації гену FLG не мала зв'язку із наявністю харчової сенситизації у дітей з АД (OR =1.21, 0.45-3.24; p=0.70) [103]. Однак існує низка робіт, які доводять наявність зв'язку між мутаціями FLG та ХГ [245].

Не виявлено впливу третіх факторів на успадкування мутації. Проведене порівняння отриманих відносних частот із представленими в наукових джерелах даними показало відсутність достовірної відмінності за частотою мутації як 2282del4 (0,0754 (n=53) проти 0,046 (n=1456), p=0,3208), так і R501X (0,018 (n=53) проти 0,041 (n=1456), p=0,4025). Не виявлено різниці і при порівнянні загальної превалентності мутацій FLG (0,0943 (n=53)

проти 0,103 (n=1456), p=0,8376). У досліджуваній когорті дітей отримано рівновагу, оскільки поліморфізм варіантів гену FLG не відхилявся від рівняння Харді-Вайнберга:  $0+0,0943+0,9057=1$ . Огляд опублікованих результатів генетичних досліджень інших авторів виявив, що вивчали не тільки значення наявності мутацій, але й поліморфізму гену філаггрина. Проте слід відмітити, що дослідження, проведені вітчизняними вченими дозволили зробити висновки про перспективність використання визначення гену FLG в якості прогностичного маркера формування бронхіальної астми, але достовірної діагностичної значущості у розвитку ХГ ними також відмічено не було [10].

Іншими авторами була доведена також епістатична взаємодія між поліморфізмом гену SPINK5/KLK7 та мутаціями FLG [133]. Дослідження на трансгенних мишах дозволили виявити, що ті організми, які експресують людський KLK7, мають важкий дерматоз, подібний до дерматиту [181]. За даними огляду наукових джерел, активність гену SPINK5 регулює протеоліз при формуванні епітелію та термінальну диференціацію кератиноцитів. Його нокаут призводить до підвищення лущення шкіри та дисфункції бар'єру шкіри. Крім того, SPINK5 пов'язують із поляризацією Т-хелперів 2 типу, гіперпродукцією IgE та еозинофілією [181].

Внашій роботі було виявлено, що превалювала кількість гетерозигот (AG) ( $\chi^2=16,91$ ; df=1; p<0,05 та  $\chi^2=7,62$ ; df=1; p<0,05), які достовірно частіше мали підвищені рівні загального IgE ( $\chi^2=5,33$ ; df=1; p<0,05 та  $\chi^2=6,88$ ; df=1; p<0,05, порівняно із генотипами AA та GG), позитивні результати ОПП ( $\chi^2=8,12$ ; df=1; p<0,05 та  $\chi^2=14,35$ ; df=1; p<0,05, порівняно із генотипами AA та GG) та більш важкий перебіг симптомів на шкірі ( $\chi^2=8,71$ ; df=1; p<0,05, порівняно із генотипом GG):  $0,283+0,5476+0,1698=1,0004$ . Схожі дані були отримані Ashley S.E. та співавторами (2017), які доводять, що варіант SPINK5 (A-G) має асоціацію з позитивною провокаційною пробою при ХГ [337]. Втім, дослідження останніх років також показали, що поліморфізм

SPINK5 має більше значення для функціонування шкірного бар'єру, ніж для імунної реактивності шкіри [318].

Перевірка за рівнянням Харді-Вайнберга ( $(p^2+2pq+q^2=1)$ ) показала, що у досліджуваній когорті дітей дія чинників які впливають на підтримку рівноваги, мізерна і не може мати значного впливу ( $0,283+0,5476+0,1698=1,0004$ ). Результати роботи продемонстрували, що вимірювання трансепідермальної втрати рідини, як і особливі форми шкірних висипів при ХГ, не можуть бути використані для характеризування підгруп за генотипом SPINK5 ( $p>0,3$ ), хоча дослідження інших авторів показали, що мутації гену філаггріну 2282del4 асоційовані з ранньою появою симптомів АД (OR 20,91, 95 % CI 2,73-159,9), що є однією із форм клінічних проявів ХГ на шкірі [302, 318].

Попередньо отримані дані стосовно відсутності значення генетично детермінованих поламок функціонування шкіри спонукали нас до подальшого вивчення набутих особливостей та пошуку можливих шляхів їх корекції у дітей із ХГ. Стійкість до чужорідних молекул забезпечується завдяки декільком реакціям імунної системи. Бар'єрний захист шкіри та слизових, а також процес розпізнання антигенів розглядають як первинні ключові етапи імунного захисту, які в подальшому каскаді впливають і на адаптивні реакції. Джерелом прогностичної цінності таких підходів є практична ефективність подібної теорії на моделі ендотеліальної дисфункції, роль якої є незаперечною у розвитку таких важливих захворювань, як серцево-судинна чи церебральна патологія [37].

У п'ятому розділі роботи вивчали стан вродженої та показників адаптивної імунної системи у дітей із симптомами ХГ у дітей. Актуальність була обумовлена результатами досліджень останніх років, які показали важливість стану вродженого імунітету як патогенетичної ланки реалізації atopії [52]. Дисфункція епітеліальних бар'єрів може бути не тільки вродженою, наприклад при мутаціях гену філаггріну, але й набутою внаслідок запалення або інших епігенетичних впливів [208, 262]. За

розпізнавання патоген-асоційованих молекулярних антигенів відповідають кілька сімейств рецепторів. Серед них, за результатами огляду наукових джерел, група толл-лайк рецепторів (TLRs) має найбільший зв'язок із формуванням та перебігом алергічного запалення. Ці розпізнавальні паттерни можуть експресувати як імунні, так і епітеліальні клітини (кератиноцити, епітелій кишківника) [2]. У відповідності з гігієнічною теорією, контакт з мікробними антигенами у ранньому дитинстві має визначальне значення у становленні імунної системи. Сімейство TLRs називають тими молекулами, які беруть участь у становленні адаптивної імунної системи, стимулюючи через цитокіни Т-лімфоцити різних субкласів. Алергія, в тому числі і харчова, у свою чергу, є наслідком порушення процесу розвитку толерантності у слизовій оболонці кишківника в результаті декількох причин. Серед них називають неадекватну стимуляцію та змінену імунну реактивність або поляризацію Т-лімфоцитів. З іншого боку, доведено, що при одній з клінічних форм ХГ – атопічному дерматиті, має місце дисфункція шкірного бар'єру, яка асоційована зі зміненою імунною модуляцією у шкірі [186]. Так, дослідження патогенезу синдрому подразненого кишківника у дорослих виявили механізми, що лежать в основі системних наслідків порушень внутрішньої регуляції. Саме тому вирішили дослідити важливий зв'язок між анатомічним і функціональним станом епітеліальних бар'єрів та формуванням і перебігом клінічних проявів ХГ у дітей.

При пошкодженні епідермісу, навіть у здорових людей без алергії, відбувається підвищення активності серінової протеази (SP), яка в нормальних умовах пригнічується інгібітором серінової протеази, який кодується геном SPINK5, що призводить до відновлення захисного покриву шкіри. При наявності дисфункції гену, вродженій чи набутій, неконтрольована протеаза може активувати відповідний рецептор (protease-activated receptor-2 (PAR-2)). Це призводить до активації стромального тимічного лімфопоетину (TSLP) та у фіналі – запалення шкіри.



В той же час інший есенціальний білок – філаггрин, необхідний для підтримки достатнього рівня натурального зволожуючого чинника (natural moisturizing factor (NMF)) у stratum corneum окрім вродженої недостатності (мутація гену FLG), вплив якої було досліджено на попередньому етапі роботи, може бути в дефіциті внаслідок пригнічуючої дії IL-4 та інших цитокінів Т-лімфоцитів, а також GATA-3 [150, 208]. Ці процеси були детально вивчені у пацієнтів із atopічним дерматитом, але їх не пов'язують з іншими шкірними симптомами гіперчутливості до харчових продуктів.

Таким чином, дані результатів інших досліджень довели, що дисфункція бар'єрів виникає навіть при відсутності мутації генів, що вивчали. В патологічному процесі важливе значення набуває зміна експресії цих генів.

Провідний патологічний процес, що виявляється у людей з генетичним дефектом гену філаггрина, – трансепідермальна втрата рідини. Дисфункція шкірного бар'єру, як рання ознака клінічних проявів ХГ на шкірі, була виявлена у 67,5 % дітей, що було засвідчено ознаками трансепідермальної втрати рідини – ТЕВР (рівень вологості менше 35 % – 26,5 [20,8; 39,4] %) ,незалежно від наявності мутації гену FLG та генотипу SPINK5. ТЕВР у місцях локалізації висипу корелювала зітаном шкіри у візуально непошкоджених місцях (середня вологість 37,85 [32,59; 48,35] %), кореляційний зв'язок був прямий, сильний ( $r=0,73$ ;  $p<0,05$ ). Дана особливість перегукується з результатами робіт інших авторів, які називають системними зміни імунної регуляції внаслідок активної стимуляції місцевого імунітету шкіри через пошкоджений бар'єр [186].

Той факт, що найбільші коливання вологості шкіри спостерігали у віці до 3-х років (від 12,1 до 46,6 % у місцях локалізації шкірних проявів ХГ, середнє значення 23,6 [19,5; 28,6] %), дозволяє визначити, що зниження вологості шкіри є ранньою ознакою дисфункції шкірного бар'єру. Більш того, враховуючи можливий епігенетичний вплив на експресію генів, важливих для контролю цілісності шкіри, саме попередні результати

вивчення ТЕВР у дітей із симптомами ХГ на шкірі стали передпосиланням декільком авторам для визнання трансепідермальної втрати рідини предиктором розвитку гіперчутливості у дітей до 3-х років [286].

Рівень вологості шкіри, як у місцях розташування висипу, так і визначений у візуально непошкоджених ділянках, не залежав від клінічного фенотипу висипу ( $p > 0,05$ ), генотипу SPINK5 ( $r = 0,1$  та  $r = -0,4$ ;  $p > 0,05$ ), наявності мутацій гену FLG ( $\phi = 0,035$  та  $\phi = 0,024$ ;  $p > 0,05$ ). Також не було виявлено зв'язку з тривалістю персистенції симптомів ХГ на шкірі ( $r = 0,04$ ;  $p > 0,05$ ), так само, як і з віком дебюту симптомів. ТЕВР, як у місцях розташування висипу, так і у візуально непошкоджених ділянках, мала негативний зв'язок слабкої сили з рівнями інтерлейкіну – 2 ( $r = -0,28$  та  $-0,29$ , відповідно;  $p < 0,05$ ) та не корелювала з кількістю IL-4 і TLR-2 ( $p > 0,05$ ). Вочевидь, це пов'язано із іншими джерелами вивільнення гістаміну, оскільки саме цей медіатор має прямий вплив на формування тісних міжклітинних зв'язків (tight junction (TJ)) [158]. Тому перспективними методами впливу на ці процеси називають використання не системних, а топічних антигістамінних препаратів [340]. З іншого боку, даний механізм пояснює механізми формування шкірних проявів ХГ у дітей із неімунними реакціями внаслідок вживання продуктів, багатих на біологічні аміни.

Дослідження вітчизняних авторів показали, що у дітей зі спадковою atopією вже на донозологічному етапі спостерігається вірогідне підвищення рівнів IL-4, які корелюють із загальним рівнем IgE у сироватці крові [60]. Аналіз рівнів прозапальних цитокінів, паттерн-розпізнавальних рецепторів та факторів транскрипції в нашій роботі виявив нижчезазначене. Рівні основних прозапальних цитокінів (IL-2 склав 9,9 [6,7; 16] pg/ml, IL-4 – 4,1 [1,6; 18] pg/ml та TLR-2 – 0,154 [0,098; 0,19] ng/ml) не залежали від характеру причинного продукту, умов проживання. На нашу думку, розбіжності результатів наявні лише при першому погляді, оскільки в роботу включалися усі клінічні прояви ХГ на шкірі, а не тільки АД. Окрім того, аналіз отриманих результатів виявив, що діти, у яких верифікована супутня бронхіальна астма

та ХГ, мали дуже великі значення ІЛ-4 (варіювали від 0,6 до 832,3pg/ml). Діти з найвищими значеннями рівнів ІЛ-2 та ІЛ-4 мали найменші кількості TLR-2. Чим більшим був вік манифестації симптомів і тривалість захворювання, тим більшими рівні прозапального ІЛ-2 та меншою кількістю TLR-2. Дана динаміка відносно TLR-2 свідчила про фіксацію атопії у досліджуваних дітей, оскільки як було доведено раніше, у людей з атопією, атопічним дерматитом експресія TLR2 є значно нижчою порівняно зі здоровими [125]. З одного боку даний феномен може бути пояснений можливим використанням глюкокортикостероїдів у таких дітей для лікування проявів атопії, особливо при тривалій персистенції. У наукових джерелах представлені дані, що свідчать про те, що одним із механізмів дії цих препаратів є пригнічення експресії TLR [239, 336]. В той же час клінічні спостереження показали, що у багатьох пацієнтів із проявами ХГ на шкірі глюкокортикостероїди ефективні частково. В такому випадку можливо розглядати отримані дані про зниження експресії TLR2 зі збільшенням тривалості хвороби не як наслідок, а як один із компонентів системної зміни імунної регуляції, що є причиною такого перебігу захворювання.

Фактор транскрипції STAT-6, що визнаний як сигнальна молекула, яка запускає епігенетичну експресію генів Th2, було виявлено у 94,59 % дітей із симптомами ХГ на шкірі (n=35/37, вік 24 [13; 36] місяців), в той час, як GATA-3, який необхідний для диференціювання Th2, було виявлено у 54,05 % пацієнтів (n=20/37, вік 39 [17; 77] місяців), транскрипційний фактор регуляторних Т-лімфоцитів (Treg) –FOXP-3, – ще у меншій кількості дітей: 21,62 % (n=8/37, вік 88 [52; 129] місяців). Як видно із наведеного, з віком пацієнтів змінюється профіль транскрипційних факторів. Так, першим, приблизно у віці 12 місяців, вмикається STAT-6, у більш старшому віці вже спостерігається активація диференціювання лімфоцитів, оскільки виявляється GATA-3, і ближче до 7 – річного віку росте кількість клітин із активованим FOXP-3. Слід звернути увагу на те, що ТЕВР має важливе значення у цьому «марші». Так, в ході роботи було доведено, що фактор

транскрипції GATA-3, що прямо пов'язаний із диференціюванням Th2, має зв'язок із дисфункцією шкірного бар'єру, оскільки виявлено його зв'язок із рівнем вологості у візуально здорових ділянках шкіри ( $\phi=0,098$ ;  $p<0,05$ ). Проте ступінь трансепідермальної втрати рідини у місцях висипів вже не був пов'язаний із GATA-3 ( $\phi=0,04$ ;  $p>0,05$ ). Виявлена особливість свідчила про наявність життєвого періоду впродовж якого формується перехід від включення транскрипції генів до диференціювання Th2. Цей перехідний етап матиме особливості діагностики. Ці твердження відповідають раніше отриманим в цій роботі даним щодо розбіжностей у превалентності ХГ, що були виявлені методом визначення рівнів сироваткових sIgE за кількістю специфічних антитіл IgE та результатами оральної провокаційної проби у дітей віком до 1 року та від 1 до 3 років.

Відповідно до твердження Тяжкої О.В. та співдослідників (2013) можливе використання IL-4 у якості маркера маніфестації алергічної схильності в алергічне захворювання [60]. В нашій роботі аналіз кореляцій не виявив достовірного зв'язку між віком пацієнтів, тривалістю захворювання і рівнем цитокінів IL-2, IL-4 та TLR-2 ( $p>0,05$ ). Але подальша математична обробка дозволила встановити, що рівень вологості шкіри, як у місцях розташування висипу, так і визначений у візуально непошкоджених ділянках, мав негативний зв'язок слабкої сили з рівнями інтерлейкіну 2 ( $r=-0,28$  та  $-0,29$ , відповідно;  $p<0,05$ ) та не корелював із кількістю IL-4 і TLR-2 ( $p>0,05$ ). Виявлена особливість відповідає даним наукових джерел, а саме Noma T. et al. (1998), згідно з якими антиген-специфічна IL-2-опосередкована імунна відповідь на введення причинного антигену – зручний метод діагностики гіперчутливості. Важливість IL-2-опосередкованих реакцій також була доведена отриманою високою ефективністю запропонованої Smaldini P.L. та співавторами (2018) схеми поєднання специфічної сублінгвальної імунотерапії із моноклональними анти-IL-2 антитілами [320]. Також відомо, що IL-2 визнаний фактором росту Т-лімфоцитів, втім в нашій роботі його рівень не мав зв'язку із експресією факторів транскрипції Т-лімфоцитів.

Пояснення цього феномену були отримані у дослідженнях інших авторів, які показали, що високі дози антигена викликали зниження продукції ІЛ-2 та експресії рецепторів до нього [255]. Оскільки забір крові проводили на момент включення у дослідження, доза антигенного навантаження з їжею не була врахована. Окрім того, отримані результати перегукувалися з даними аналізу імунограм, які показали тенденцію до зменшення кількості клітин моноцитів/макрофагів (CD14) та цитотоксичних лімфоцитів (CD3+,56+) (2,2 [1,1; 4,3] %, 6,9 [4,8; 8,5] % та [2,8; 6,2] 6 %, відповідно) у дітей із симптомами ХГ на шкірі. Адже ці клітини також активно секретують ІЛ-2.

Також доведено, що позитивні результати прик-тесту мали зв'язок із рівнями регулятора транскрипції Th2 GATA-3 ( $\phi=0,11$ ;  $p<0,05$ ), але не мали зв'язку із сигнальною молекулою експресії генів Th2 – STAT-6 ( $\phi=0,007$ ;  $p>0,05$ ). Даний факт підтверджує наявність часового проміжку між активацією таких транскрипційних факторів, як STAT-6 та GATA-3, що було вже припущено раніше.

Огляд наукових джерел показав, що дендритні клітини можуть специфічно і неспецифічно активуватися внаслідок антигенного навантаження [255]. В ході даної роботи було виявлено, що TLR-2, який є рецептором цих ключових клітин, не мав статистично значущого зв'язку ані з рівнями цитокінів, ані з факторами транскрипції. Це підтверджувало подальше включення інших, окрім DC, механізмів поляризації Th-2 – відповіді, оскільки ідентифікація причинного продукту за даними опитування була пов'язана також із GATA-3 ( $\phi=0,22$ ;  $p<0,05$ ). Як і очікувалося, FOXP-3, пов'язаний із формуванням оральної толерантності, не мав статистично значущого зв'язку з результатами діагностики імунних механізмів симптомів харчової гіперчутливості на шкірі у дітей.

Фактор GATA-3 мав зв'язок із віком пацієнтів до 4 років ( $\phi=0,085$ ;  $p<0,05$ ). Вік маніфестації клінічних проявів ХГ на шкірі не мав зв'язку з наявністю факторів транскрипції ( $p>0,05$ ).

Таким чином, узагальнюючи наведені вище кореляції та асоціації факторів транскрипції з особливостями перебігу симптомів ХГ на шкірі, а також вікові особливості груп дітей, у яких була виявлена активація транскрипційних факторів, можна зробити висновок про існування етапів епігенетичного включення та «фіксації» атопії у дітей із симптомами ХГ на шкірі, а також маркерів, які можуть вказувати на наявність цих процесів: а саме: вік пацієнта до 4 років і можливість точної ідентифікації причинного харчового продукту вже на етапі збору скарг. На користь виявленої особливості свідчила встановлена залежність, яка характеризувалася прямим зв'язком між віком маніфестації симптомів, тривалістю захворювання та рівнями прозапального ІЛ-2 а також меншою кількістю TLR-2. Той факт, що в даному дослідженні не виявлено зв'язку позитивних результатів прик-тесту та високих рівнів специфічних ІgЕ із віком пацієнтів та часом дебюту симптомів свідчить про те, що значення мають не вікові особливості імунної системи, а вплив епігенетичних факторів, які впливають на формування та перебіг симптомів ХГ на шкірі. Проте розрахунок відношення шансів (ВШ) показав, що вік пацієнта від 1 до 3 років збільшує шанс отримати позитивний результат шкірного прик-тесту в 1,856 раза (ВШ 1,856 (95 %ДІ 1,023-3,366)).

Встановлені особливості активації транскрипційних факторів перегукувалися з наведеними вище іншими результатами розрахунку ВШ, які також показали, що чим менший був вік дитини та чим раніше з'являлися симптоми, тим вище були шанси отримати позитивний результат ОПП. Проте виявлена залежність мала важливе значення лише при дебюті симптомів у віці до 12 місяців (ВШ при дебюті клінічної симптоматики до 6 міс – 2,972 (95 %ДІ 0,848-1,816); (ВШ при дебюті до 12 міс – 4,904 (95 %ДІ 2,874-8,368))). Отже, стає зрозумілим, що переламним є рубіж у 12 місяців, коли процес експресії генів атопії призводить до початку диференціювання клітин атопії, що виливається у клінічно значущі результати тестів алергодіагностики. Отримані результати дозволили схематично представити етапи епігенетичного включення та «фіксації» атопії у дітей із шкірним

симптомами харчової гіперчутливості і поєднати їх із визначеними маркерами (рис.7.1).



Рисунок 7.1 – Схематичний зв'язок клінічних особливостей шкірних проявів ХГ та експресії транскрипційних факторів

Примітка 1. \* – статистична значущість  $p<0,05$

Результати проведеного вивчення патогенетичних механізмів формування харчової гіперчутливості у дітей разом із зміною розуміння парадигми алергічних захворювань дають змогу поглянути на прояви непереносимості харчових продуктів як на результат системних процесів у всьому організмі, а не тільки у тканині-мішені. Це, у свою чергу, диктує необхідність пошуку нових підходів біомаркер-базованих стратегій діагностики, диференційної діагностики і лікування харчової непереносимості у дітей залежно від віку дитини, віку дебюту симптомів ХГ і тривалості захворювання [259]. Адже, як було виявлено, наявність підвищених рівнів IgE має відношення лише до частини її клінічних проявів та не може мати високу прогностичну чутливість. Алгоритм поєднання результатів серологічних, генетичних тестів і біомаркерів запалення дозволить більш ефективно диференціювати алергічну та неалергічну харчову непереносимість між собою і від інших захворювань, які можуть

мати подібні симптоми завдяки розумінню імунопатофізіологічних механізмів у кожного конкретного хворого.

Приймаючи до уваги постулат, відповідно до якого алергія – гіперергічна реакція імунітету на чужорідні білкові молекули, на нашу думку, неможливо розглядати диференційні підходи до діагностики, лікування та профілактики симптомів ХГ на шкірі, ігноруючи роль кишківника та Gut- асоційованої лімфоїдної системи як першого бар'єру на шляху харчових алергенів. Аналіз наукових джерел показав, що першою лінією захисту при надходженні харчових антигенів у внутрішнє середовище виступає гідрофобний шар муцинових олігосахаридів, який зв'язує алергени, а також конституційні та індукційні антимікробні пептиди. Секреторний IgA вважався ключовим чинником «імуного виключення», що пояснювалося його здатністю зв'язувати антигени та запобігати цим їх адсорбції. Втім існує ціла низка робіт, які доводять, що високий рівень IgA навпаки був пов'язаний із розвитком ХГ [26, 30, 31]. Внаслідок розрізненості даних стосовно IgA в цій роботі були обрані інші маркери стану слизової кишківника. У разі, коли антигени все ж проходять перший муциновий фізичний бар'єр, наступною перепорою стає епітелій слизової оболонки кишкової стінки. Дослідження цілої низки авторів дозволили стверджувати важливість проникності кишкової стінки у формуванні імунної та неімунної ХГ [64, 100]. Крім того, було доведено, що процеси перетравлювання і всмоктування харчових продуктів залежать від складу та об'єму травних секретів, мікрофлори кишківника, стану місцевого імунітету та інших чинників [17, 109]. Структурна міцність кишкового бар'єру, насамперед, обумовлюється комплексом міжклітинних з'єднань. Також було доведено, що впродовж декількох перших місяців життя кишковий епітелій в нормі проникний для білків їжі. В подальшому його проникності сприяють зовнішні чинники. 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 [33, 103]. При цьому було представлено, що підвищена проникність не зникає навіть на тривалій елімінаційній дієті, що вочевидь, вказує на більш складні зміни у комплексі міжклітинних з'єднань, які виникають у дітей із ХГ, або може бути наслідком впливу неврахованих факторів, які підтримують цю проникність незалежно від експозиції до харчових алергенів. На користь останнього нашого припущення свідчать результати останніх досліджень V. Verhassel та співавторів, які довели вплив алергенів кліщів домашнього пилу, які потрапляють у гастроінтестинальний тракт із водою та їжею, на розвиток дисфункції кишкового бар'єру. Адже відомо, що Der p1 має протеолітичну активність [288].

В ході дослідження було виявлено, що у більшості дітей із шкірними проявами ХГ має місце порушення роботи кишкового бар'єру. Маркер дисфункції кишкового бар'єру, а саме підвищення міжклітинного транспорту в епітелії кишківника, у пацієнтів із симптомами ХГ на шкірі –лактозу у сечі, було виявлено у 64,28 % пацієнтів (99 із 154) у кількості 2,58 [1,87; 3,15] ммол/л, з них кожна третя дитина (26,26 %, n=26) була віком до 1 року і майже половина пацієнтів (48,48 %, n=48) віком від 1 до 3 років. Кореляційний аналіз показав наявність статистично достовірного зворотнього зв'язку між рівнем проникності кишкового бар'єру і віком ( $r=-0,25$ ;  $p<0,05$ ), але його сила була слабкою. Таким чином, було отримано дані про те, що патологічна проникність, вочевидь, передує іншим змінам мукозального бар'єру. При подальшому регресійному аналізі, який проведено з метою визначення можливості використання віку пацієнтів для пердикції рівнів лактулози, було виявлено, що лінійний зв'язок між віком дітей та ступенем проникності мукозального бар'єру відсутній, коефіцієнт детермінації  $R^2=0,06$ . Даний факт підкреслив, що патологічна проникність, яка, як було доведено у роботах інших авторів, властива більше саме для дітей раннього віку, не пов'язана виключно із віком дитини, а може бути результатом впливу факторів ризику [64, 100, 279, 282]. З іншого боку,

ефективність використання ентеросорбції, яка була доведена у роботах низки авторів, вказує на важливе місце патологічної проникності не тільки у розвитку, але й у профілактиці симптомів ХГ [57].

Подальша статистична обробка результатів дослідження показала, що 40,77 % (n=42) та 45,09 % (n=46) дітей мали позитивний результат водневого дихального тесту із глюкозою та аналізу копрофільтрату на наявність кальпротектину, відповідно. Переважна кількість таких пацієнтів (приблизно 2/3) так само відносилась до раннього дитячого віку. Серед дітей віком від 12 місяців статистично достовірно частіше виявляли маркер мукозального запалення – кальпротектин, тоді як кількість виявлених позитивних дихальних тестів та аналізу сечі на наявність лактулози у цій віковій групі не відрізнялася від попередньої. Схожі дані були отримані іншими дослідниками, які свідчать, що дефекти чи порушення проникності кишківника можуть призводити до інтестинального запалення внаслідок контакту слизової із великою кількістю бактерій, присутніх у просвіті. У відповідь активовані нейтрофіли та лімфоцити завдяки хемотаксису інфільтрують слизову оболонку та виділяють свої цитокіни. Вивченими маркерами активації цих клітин та запалення у кишковому бар'єрі вважають кальпротектин, лактоферрин і еластазу. Фекальний кальпротектин (ФК) визнаний найбільш інформативним, оскільки він резистентний до перетравлювання і впливу зовнішнього середовища, є білком із бактеріостатичними та фунгістатичними властивостями, та, на відміну від інших маркерів, має високу специфічність [228]. За даними наукових джерел, ФК не залежить від топіки ураженого кишківника [197]. Дослідження показали, що повна елімінація причинного алергену у дітей з ХГ, викликаною коров'ячим молоком, призначення амінокислотних сумішей призводить до нормалізації рівнів ФК [339]. Продовжується вивчення інформативної цінності ФК при інших клінічних різновидах ХН у дітей [241]. Більше того, ФК на ранніх етапах розвитку організму має вплив на розвиток БА [177, 291]. Механізми цього впливу також були пов'язані із рівнями IL-4,

TLR-4, TNF- $\alpha$ , NF- $\kappa$ B, IL-1 $\beta$ , оскільки інкубація лімфоцитів із кальпротектином у роботах Zhu Q та співдослідників (2017) збільшувала продукцію IL-4 [341]. Останні роботи із залученням 758 немовлят показали, що високий рівень ФК у дітей 2 місяців життя є фактором ризику розвитку як БА, так і АД у віці 6 років та має зв'язок із недостатньою колонізацією *E. coli* та пошкодженою активацією IL-10-залежних реакцій [291]. Однак рівні ФК у перші 30 днів життя у дітей з алергією та без неї не відрізнялися [195]. Ці факти підтверджують наші припущення щодо ролі бактеріальної флори у регульовані експресії цих маркерів.

Від четвертого року життя ознаки гранулоцитарної інфільтрації кишкової стінки виявляли значно рідше (3,9 % порівняно зі 12,74 % та 26,47 % у попередні вікові періоди). Кількість позитивних результатів водневого ДТ зберігалася приблизно на однаковому рівні з попередніми віковими діапазонами (10,67 % проти 12,62 % та 15,5 %), тоді як проникність зменшувалася майже у 2 рази (11,68 % проти 31,16 %). Між ступенем проникності кишківника та позитивними результатами водневого ДТ із глюкозою було виявлено зв'язок ( $\phi=0,186$ ;  $p<0,05$ ). Чим більшою була тривалість захворювання, тим більший приріст водню при проведенні дихального тесту був отриманий ( $r=+0,63$ ,  $p <0,05$ ). Ця особливість може вказувати на вторинні зміни поверхневих шарів бар'єру слизової оболонки (ентеротипу), яким передуює зміна анатомічної цілісності (міжклітинних зв'язуючих білків – TJ), а також на вплив дисбіотичних змін на адаптивний імунітет у дітей із ХГ. Отримані в нашому дослідженні результати відповідають висновкам інших дослідників, які свідчать про роль біоплівки у механізмах формування ХГ. Подібні дані щодо ролі мукозального запалення при інших системних запальних захворюваннях були доведені у патогенезі іншими авторами раніше [3, 18,19]. Ці особливості дозволили нам зробити припущення про наявність третіх чинників підтримання проникності епітелію та подальшої зміни імунної регуляції, що відповідає даним інших

авторів, які виявили персистенцію підвищеної мукозальної проникності навіть на елімінаційній дієті після зникнення симптомів ХА [61, 230].

Діти від 7 років мали незначні зміни у роботі слизової кишківника, оскільки у ці вікові періоди позитивні тести не перевищували 1 %, що перегуковалося з невисокою превалентістю симптомів ХГ на шкірі.

При порівнянні груп дітей за кількістю цитокінів, що досліджували, залежно від результату тесту (Mann-Whitney U Test) рівні IL-2, TLR-2 статистично значуще не відрізнялися. Середній рівень IL-4 у пацієнтів із відсутньою різницею між пре- та постдозовими значеннями  $H^2$  склала 3,0 [1,35; 10,48] pg/ml проти 12,27 [2,8; 60,97] pg/ml. Як видно з огляду літератури, останнім часом змінилося ставлення до дисбіозу. Цьому сприяло виявлення здатності різних видів мікроорганізмів створювати надклітинні організації: біоплівки, кластери, енетротипи. Зміна структури такого співтовариства може підвищувати експресію CB1 – рецептора ендоканабіноїдної системи, що змінює кількість і локалізацію білків щільних контактів клітин та збільшує проникність кишкової стінки. Цей факт вказує на можливість вторинної зміни проникності епітелію кишківника внаслідок порушень біоценозу. Слід також відмітити, що дослідження останніх років показали, що формування енетротипів не залежить від віку, статі, раси, антропометричних даних, але залежить від складу та тривалості дієти [114, 293], іншими словами – характеру харчування. Заселення кишківника бактеріями відбувається поступово, в декілька етапів і вже з перших хвилин життя імунна система травного тракту отримує певну кількість антигенних стимулів, які, як показали дослідження, необхідні для подальшого правильного дозрівання та функціонування бар'єру і місцевої імунної системи. Найбільш важливою для взаємодії із мікробіоплівкою є система антиген-розпізнавальних рецепторів (PRRs), а саме толл-лайн рецепторів (TLRs) [2]. З одного боку, було виявлено, що стимуляція цих рецепторів полісахаридами бактерій призводить до модуляції запалення кишкової стінки, що свідчить про перспективи модуляції мікробіому для профілактики

та лікування ХГ. З іншого боку, деякі дослідження показали, що ефект бактеріальних впливів може бути як толерогенним, так і алергічним, що стало причиною незадовільних результатів плацебоконтрольованих досліджень ефекту пробіотиків у дітей із ХА [22, 109]. Ці контрверсійні результати пов'язують із використанням застарілої методики бактеріальних посівів, які часто мають хибні результати. Більш перспективним вважається ПЦР-визначення бактеріального розмаїття внутрішнього середовища людини, яке тільки розпочалося і, можливо, дасть більше достовірних даних для вирішення цієї ділеми [344]. S.M. Huse et al. (2012) показали, що саме через ці причини чітка категоризація мікробіоти фактично неможлива і необхідно казати не про існування енетротипів, а про наявність безперервного градієнта мікробних співтовариств [114]. Саме тому в роботі не ставили за мету вивчити видовий склад мікробіоти, а зосередились на оцінці функціонального стану кишкового бар'єру – дихальному тесті. Наукові роботи інших авторів дозволили представити факти, які свідчать про те, що дисахаридазна недостатність – фактор ризику розвитку ХА, оскільки через вплив на роботу Трег може викликати мукозити та підвищувати проникність кишкового бар'єру за допомогою дії бутиратів [3].

Виявлено, що активація фактора диференціювання лімфоцитів атопії – GATA-3 мала зв'язок із позитивними результатами дихального тесту ( $\phi=0,118$ ;  $p<0,05$ ). Доведено, що позитивний результат  $H^2$ -тесту з глюкозою мав зв'язок із наявністю мутацій гену філаггину та генотипу AG гену SPINK5 ( $\phi=0,069$  та  $\phi=0,074$ ;  $p<0,05$ , відповідно). Але враховуючи низьку поширеність мутацій цих генів та низьку асоціацію з особливостями перебігу симптомів ХГ на шкірі, ця особливість швидше характеризує стан мукозального бар'єру у дітей з мутаціями, ніж може бути використана для вирішення тактики ведення хворих із ХГ.

Виявлено, що чим вищою була проникність кишкового епітелію, тим нижчою вологість шкіри у змінених ділянках, проте статистично значуща кореляція була відсутня ( $r=+ 0,169$ ;  $p>0,05$ ). Рівень лактулози в сечі не мав

кореляції із рівнями цитокінів: IL-2 ( $r=+0,1$ ;  $p>0,05$ ), IL-4 ( $r=+ 0,04$ ;  $p>0,05$ ), TLR-2 ( $r=-0,15$ ;  $p>0,05$ ). Даний факт вказував на первинність порушення проникності, на користь чого свідчило те, що наявність лактулози у сечі була пов'язана з активацією транскрипційного регулятора STAT-6 ( $\phi=0,079$ ;  $p<0,05$ ). Це дозволило розглядати наявність патологічної проникності кишківника у дітей раннього віку в якості маркера початку процесів формування атопії та визначити важливість її корекції при лікуванні і профілактиці клінічних проявів ХГ на шкірі, а також було підтвердженням існування запропонованого раніше «вікна можливостей», коли у дітей вже є прояви ХГ, але ще немає на ранніх етапах стабілізації експресії Th2, тобто поляризації імунної відповіді в бік Th2. У свою чергу, отримані результати дозволили припустити наявність молекулярно-генетичних етапів епігенетичного включення та «фіксації» атопії у дітей із ХГ. Припущення про певні ключові вікові проміжки можна зустріти і в роботах інших вчених [250]. Так, наприклад, Laurсен MF та співдослідники (2017) говорять про важливість перших 1000 днів життя для організації вигодовування та мікробної експозиції, що має вирішальне значення для подальшої роботи імунної системи [203].

Як і очікували, FOXP-3 не мав асоціацій із жодним з маркерів дисфункції мукозального бар'єрів, а кількість лактулози сечі, отримана при проведенні тесту на проникність слизової, не відрізнялася у дітей із різними результатами дослідження моноцитарного концентрату на наявність експресії транскрипційного фактора FOXP-3 (Mann-Whitney U Test,  $U=52,5$ ,  $p=0,02$ ). Але практично всі діти (90 %) з негативним результатом аналізу на наявність FOXP-3 мали патологічну проникність кишківника, в той час, як діти з позитивним результатом у більшості випадків (75 %) мали нормальні показники. Середня кількість лактулози склала 2,29 [1,05; 3,21] ммол/л та 0,7 [0; 1,22] ммол/л. Визначена особливість свідчить, що пацієнти, у яких відбулася активація процесів формування толерантності, мають якісно іншу проникність кишкового бар'єру, що підкреслює її важливість у перебігу

симптомів ХГ та вказує на необхідність окремого подальшого вивчення. Схожі дані були отримані іншими дослідниками [292, 296].

Результати аналізу сечі на лактулозу не мали кореляції з кількістю загального ( $r=+0,02$ ;  $p>0,05$ ) та специфічних IgE ( $r=+0,05$ ;  $p>0,05$ ). Не було також виявлено зв'язку з результатами прик-тестів та провокаційної проби ( $\phi=0,001$ ;  $p>0,05$  та  $\phi=0,0004$ ;  $p>0,05$ , відповідно). Провокаційні проби з коров'ячим молоком, проведені в інших роботах, дозволили виявити, що у дітей як з IgE-, так і з неIgE-алергією до цих білків після проведення цієї проби, в разі позитивної реакції на неї, відмічали підвищення ФК, тоді як рівні фекального  $\beta$ -дифензину та IgA не змінювалися [247]. За результатами аналізу прогностичної значущості фекального кальпротектину (ФК) для пердикції результату оральної провокаційної проби в ході нашого дослідження було виявлено, що достовірна різниця між ФК-позитивною та негативною групами за рівнем специфічних антитіл, а також корелятивних зв'язків між наявністю ФК у копрофільтраті та рівнем специфічних IgE, результатом ОПП та типом продукту не виявлено ( $p>0,05$ ). Зміни слизової стінки кишки не можуть бути використані в якості прогностичного маркера при диференційній діагностиці ХГ у дітей. З іншого боку, дисфункція мукозального бар'єру, що була виявлена навіть у дітей без імунної ХГ, вказує на її місце у розвитку реакцій непереносимості внаслідок підвищення проникності епітелію, що підтверджує гіпотезу про важливість вродженого імунітету ШКТ та роль його розбалансування у формуванні atopії, яка була детально описана у розділі 5. У свою чергу, визначення наявного етапу дозволить попередити формування та «фіксацію» atopії, а отже і подальший хід «атопічного маршу». Дослідження кореляції ФК з іншими маркерами запалення кишківника виявили відсутність кореляцій, що може свідчити про особливу роль ФК у процесах хронізації запалення та ремоделювання, що може бути поясненням низької інформативності даного тесту [306].

На основі результатів аналізу діагностичної інформативності, узгодженості та кореляційного аналізу стандартних методів алергологічного

обстеження, що включають шкірні прик-тести, визначення рівнів IgE та ОПП, залежно від віку дебюту симптомів ХГ на шкірі було виділено фенотипи ХГ у дітей. Адже, відповідно до даних низки наукових джерел, під фенотипом прийнято розуміти певну характеристику пацієнта, яка є результатом взаємодії генетичних передпосилань та навколишніх впливів. Розкриття механізмів, які лежать в основі різних проявів ХГ, дозволяє розширити розуміння причин її гетерогенності та можливостей націленого впливу при різних фенотипах ХГ [295]. Схематичне зображення алгоритму визначення запропонованих фенотипів представлено на рис. 7.2.

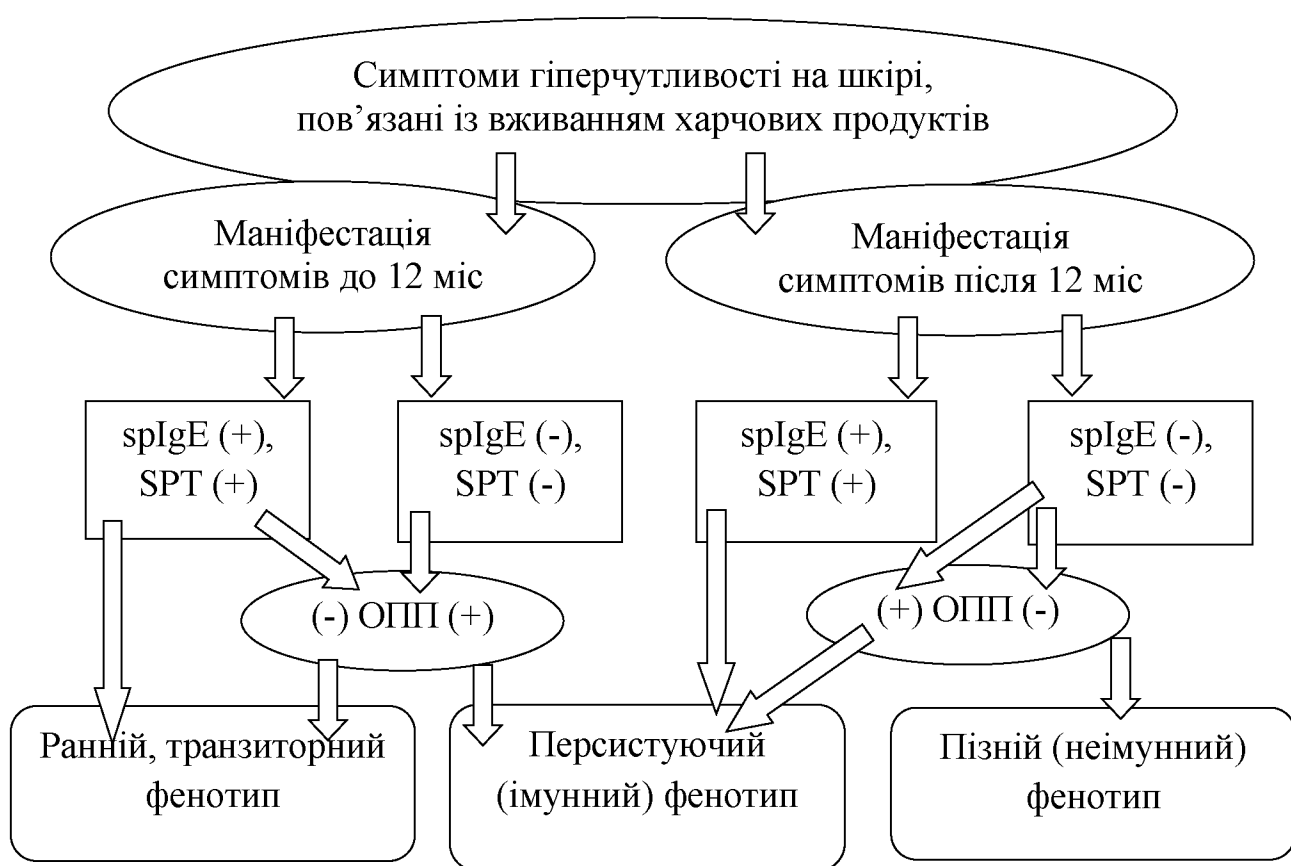


Рисунок 7.2 – Алгоритм детермінації фенотипів ХГ у дітей

Примітка 1. SPT – шкірний прик-тест, ОПП – оральна провокаційна проба

Як видно з наведеного, в разі дебюту симптомів ХГ на шкірі у віці до 12 місяців, наявності свербіжу та/без порушення оральної толерантності слід віднести дитину до раннього, транзиторного фенотипу ХГ, тобто окремо було виділено групи дітей, які можуть мати негативні результати шкірних



проб та серологічних тестів, але яким необхідно продовжити обстеження за допомогою ОПП. Наявність зміненої оральної толерантності незалежно від віку маніфестації та при наявності інших ознак atopії – критерій діагностики персистуючого фенотипу. Пізній розвиток симптомів (поява перших висипів після 12 міс.) та відсутність ознак atopії – критерії пізнього фенотипу. Це група дітей, у яких тести стандартного алергообстеження, включаючи ОПП, виявилися негативними, його умовна назва – неімунний. Даний фенотип також був названий пізнім, оскільки маніфестація симптомів після 12 місяців життя не була пов'язана з позитивними результатами тестів з алгоритму діагностики ХГ. Ефективність підходів до діагностики, лікування та прогнозування алергічних захворювань, базуючись на виділенні фенотипів, була вже доведена у дітей із БА [111]. В ході роботи були отримані дані щодо участі Th-2-асоційованих процесів у порушенні бар'єрів та маніфестації симптомів ХГ на шкірі у дітей, які мали маніфестацію симптомів після 6 місяців життя. Крім того, результати роботи дали змогу говорити про роль тривалості персистенції симптомів у процесах поляризації імунної відповіді, що вказує на зворотні зв'язки. В такому випадку пошкодження бар'єрів виступає фактором, який підтримує подальший зсув до Th-2-медійованих реакцій. Саме ці факти, на нашу думку, розкривають причини різниці у цінності методів діагностики ХГ у дітей, що були описані вище і враховані при виділенні фенотипів. Виявлені особливості підтверджують необхідність диференційованого підходу до лікування симптомів ХГ на шкірі у дітей, оскільки, як було показано, має значення не тільки вік пацієнта, але й вік маніфестації та тривалість захворювання.

Вивчені патогенетичні механізми та виявлені закономірності лягли в основу запропонованої схеми молекулярно-генетичних механізмів формування клінічних проявів ХГ та єдиної практичної схеми підходів до діагностики терапевтичних цілей при ХГ у дітей на підставі встановлених молекулярно-генетичних шляхів її формування (рис. 7.3 (модифіковано з Chinthrajah R.S. та співавт., 2016) та рис. 7.4) [255].

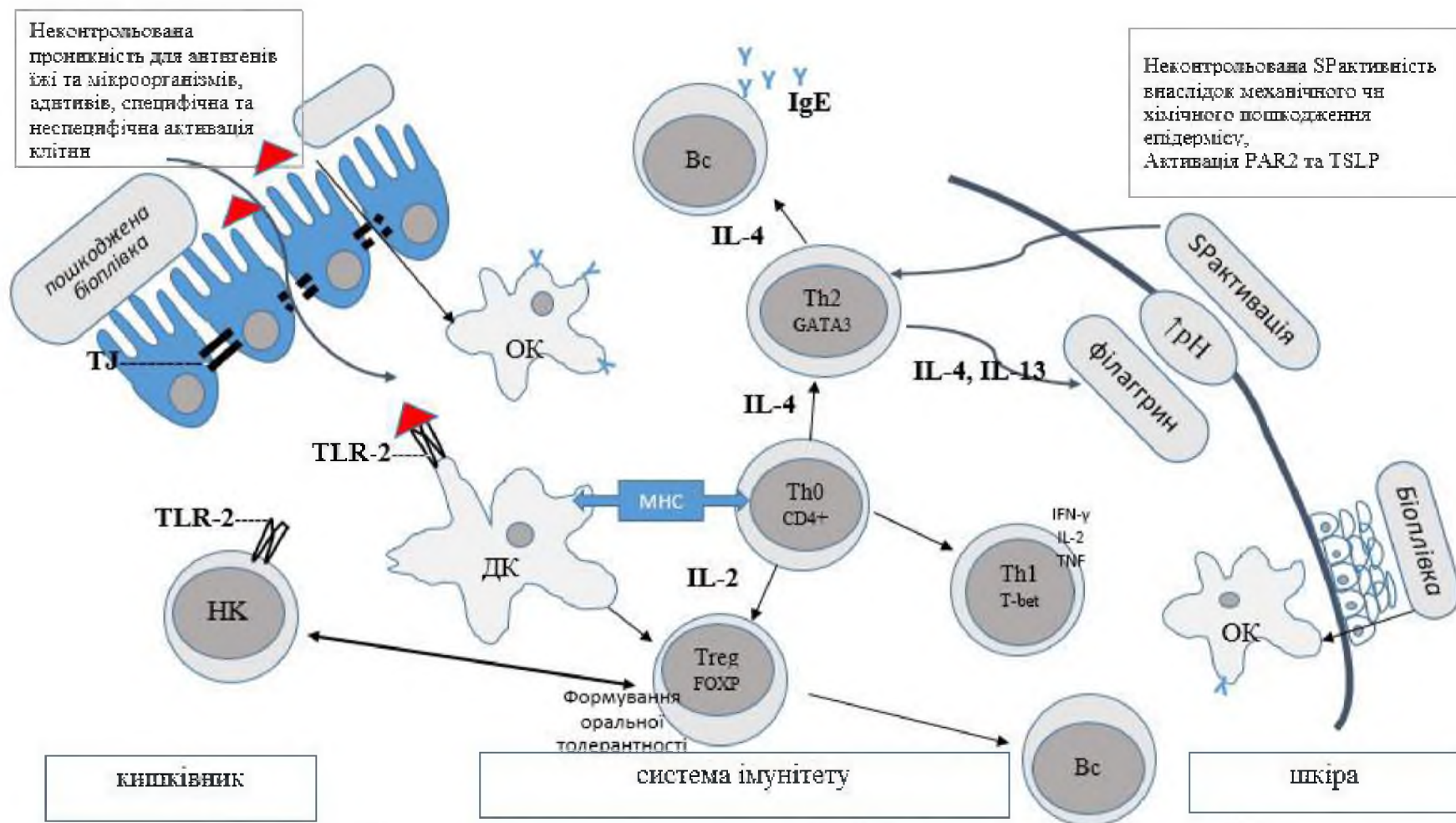


Рисунок 7.3 - Схема молекулярно-генетичних механізмів формування клінічних проявів ХГ

Примітка 1. SP – серинова протеаза, PAR2 – рецептор активованої сериновою протеазою (protease-activated receptor-2) TSLP – стромальний тивічний лімфопоетин, 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.

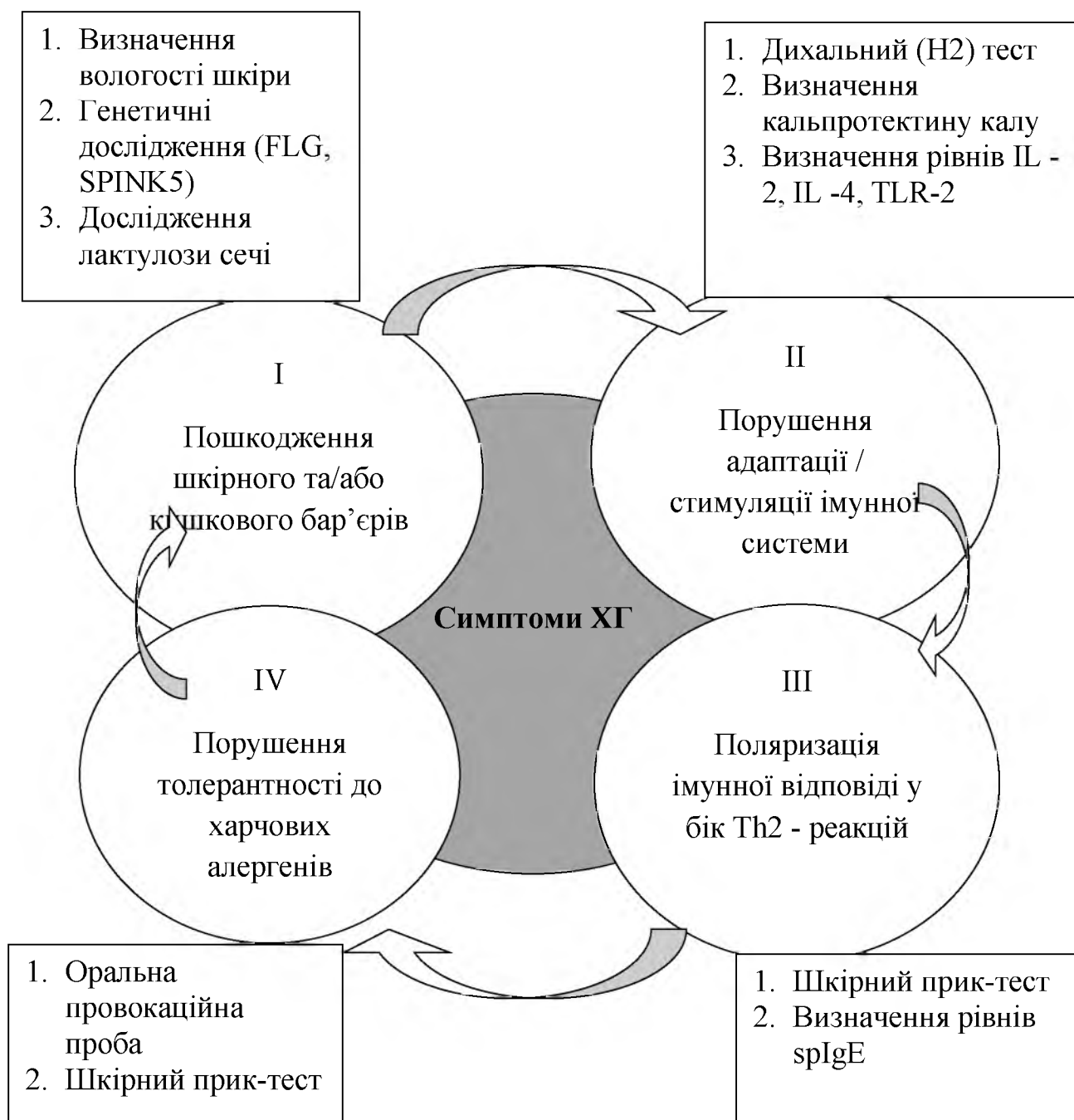


Рисунок 7.4 – Терапевтичні цілі при ХГ у дітей, виділені на підставі встановлених молекулярно-генетичних етапів її формування (від I до IV)

Як видно з рис.7.4., однакові клінічні прояви ХГ можуть мати різні етіопатогенетичні механізми у різних пацієнтів, що залежить від ступеня зміни порушення адаптації. В той же час, проходження «повного патогенетичного циклу» не закінчується порушенням толерантності, а може призводити до ще більших розладів функціонування бар'єрів та накопичення

реактивів. Дана концепція багато в чому відображає процеси так званого «атопічного маршу», оскільки, за результатами наших досліджень, найбільші рівні ІЛ -2, ІЛ -4, які значно перевищували середні по групі дослідження, були виявлені у дітей після 3 років із супутніми алергічним ринітом та/або бронхіальною астмою. Дана концепція збігається з попередніми когортними дослідженнями інших авторів, результати яких дозволили говорити мінімум про два фенотипи «атопічного маршу», перший з яких пов'язаний з генетичною схильністю, а другий – зі значним впливом зовнішнього середовища, а саме з активацією Т-лімфоцитів під дією бактеріальних глікопептидів [62, 280]. В нашому дослідженні перший фенотип виявлений був лише у 4 дітей (мутація гену філаггріну), тоді як другий превалював. Використання біологічних маркерів дозволить провести додатковий скринінг дітей із схильністю до ХГ, більш коректно ідентифікувати патогенетичний етап формування atopії. В запропонованій схемі увага повинна приділятися не збільшенню кількості обстежень, а правильній тактиці їх вибору залежно від того, на якому етапі формування ХГ знаходиться дитина та якого вона віку. На користь наших підходів до вибору діагностичних і терапевтичних тактик свідчать дані багатоцентрових робіт європейських вчених, які показали, що наявність сенситизації у віці до 12 місяців (OR=2.2; 95 % CI 1.1, 4.6) та 2 років (OR=4.9; 2.4, 10.1) – фактор ризику формування БА [231].

У шостому розділі оцінено ефективність комплексної протокольної терапії із включенням засобів фармакологічної корекції епідермальної дисфункції та адювантів для формування оральної толерантності. Останніми роками при огляді літератури щодо лікування найбільш поширених значущих захворювань можна зустріти поняття про концепцію розумної достатності та стратегію, яка ґрунтується на доказах [9, 46, 47]. Гетерогенність клінічних проявів та біологічних маркерів при різних фенотипах ХГ, що було підтверджено в результаті нашого дослідження, дозволяє стверджувати про необхідність індивідуального підходу до медикаментозного та немедикаментозного лікування ХГ у дітей [47, 105].

Такий підхід забезпечить максимальну ефективність та меншу кількість побічної дії препаратів і несприятливих наслідків [98, 108]. Провідні вчені, які глибоко вивчають дану проблему, в результаті багатоцентричних клінічних досліджень використання традиційних для ХГ пробіотиків, сорбентів, мембраностабілізаторів, антигістамінних засобів та інших препаратів, зробили висновок, що їх ефективність зазвичай різна та часом не перевищує плацебо [210, 171]. Саме тому на сьогодні й досі немає єдиних підходів до медикаментозної терапії симптомів ХГ на шкірі у дітей. На користь запропонованої необхідності стратифікації підходів до ведення ХГ свідчить висока ефективність такої тактики при бронхіальній астмі у дітей, яка, на сьогодні, отримала подальший розвиток у вигляді включення до протоколів лікування БА біологічних препаратів [303]. Спробу запровадити подібну стратифікацію нині можна зустріти у рекомендаціях експертів щодо ведення ХА для США, де вказано, що ефективність оральної імунотерапії різна для дітей із сенситизацією до молока і яєць, а підвищений рівень sIgE – предиктор формування оральної толерантності [210].

Підходи до лікування, яке не є алерген-специфічним, на нашу думку, більш привабливі, оскільки, як показали наші дослідження, велика кількість пацієнтів або не можуть точно ідентифікувати причинний продукт (39,8 %), або мають полісенситизацію (39 %). У цьому світлі інтерес до маніпулювання іншими, не менш важливими, аспектами формування ХГ має більше значення. Так, дослідження ефективності поєднання гідролізатів білків коров'ячого молока з пробіотиками – *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG), виявили, що при їх поєднанні розвиток оральної толерантності спостерігався у більшій кількості пацієнтів, що свідчило про більший імунорегуляторний та толерогенний вплив цієї комбінації [157]. Саме подібні роботи дозволили нам зробити припущення про можливість зміни перебігу ХГ за допомогою впливу на патогенетичні ланки ХГ без участі специфічного лікування. Запропонована концепція патогенезу дозволила виявити основні етапи патогенезу, які слід розглядати як можливі терапевтичні цілі.

Як показали результати ОПП, для дітей з істинною ХГ науково обґрунтованим є дотримання гіпоалергенної дієти з виключенням тільки причинного або причинних продуктів, що має поєднуватись із виключенням із раціону продуктів, що містять адитивні хімічні речовини та/або біологічні аміни природнього походження та/або їх лібератори [117]. Для пацієнтів із неімунними механізмами доцільним буде лише утримання від вживання останніх без обмежень есенціальних продуктів [307]. Відповідно до результатів метааналізів багатоцентрових досліджень, доцільним є нетривале виключення причинних продуктів із подальшим формуванням оральної толерантості після стабілізації стану пацієнта [171]. Враховуючи ці дані, обґрунтованою є невелика тривалість таких дієтичних втручань – до повної ремісії симптомів, за умови подальшого зняття обмежень.

На наступному етапі було проведено вивчення ефективності традиційної фармакотерапії симптомів ХГ на шкірі у дітей. Оцінка проведена із залученням групи пацієнтів із симптомами харчової гіперчутливості на шкірі (вік 36,01 [16,88; 63,96] місяців), які пройшли попередньо повний протокол стандартного та додаткового обстежень (n=60, хлопчиків – 29 (48 %), дівчаток – 31 (52 %)). Всі діти даної групи отримували стандартне лікування відповідно до дизайну дослідження, яке включало елімінаційну дієту, 1-2 разове нанесення індиферентних емолієнтів зовнішньо, планове призначення антигістамінних препаратів 2-3 покоління та кремів, що містять нефторовані глюкокортикостероїдні препарати (мометазону фуруату 1 мг) місцево на уражені ділянки впродовж перших 5 днів, кремнієві сорбенти, пробіотики внутрішньо, сольові ванни курсом №5. Після стабілізації та досягнення ремісії з метою профілактики загострень давалися рекомендації виключити з раціону причинні продукти харчування. Статистично значуща різниця за гендерною ознакою була відсутня ( $\chi^2=0,13$ ;  $p=0,7$ ), групи хлопчиків та дівчаток не відрізнялися за віком (Mann-Whitney U Test,  $U=414,50$ ;  $p=0,4$ ). Вибірка була репрезентативною загальної: переважна кількість пацієнтів була віком до 4 років – 61 % (n=37).

Вплив традиційної терапії на стан епідермального бар'єру виявився недостатнім, оскільки у 47,61 % пацієнтів рівень вологості шкіри лишався нижче нормального (35 %) на 10-у добу лікування. Незважаючи на зниження тяжкості симптомів, на 10-у добу лікування у пацієнтів зберігалися слабкі шкірні симптоми, такі як еритема, папули, сухість. Свербіж зберігався, незважаючи на наявність антигістамінних препаратів у схемі терапії, хоча його вираженість стала меншою. Загальна сума балів за шкалою SCORAD статистично значуще зменшувалася, але в середньому відповідала легкому-середньому ступеню тяжкості шкірних симптомів. Схожі дані були отримані і в роботах інших авторів, які зазначали, що використання емолієнтів лише 2 рази на тиждень хоча і призводить до зменшення тяжкості шкірних елементів впродовж 10 днів, проте у дітей спостерігається потреба у продовженні зовнішнього лікування [56]. Схеми зі включенням антигістамінних препаратів також не призводили до повного відновлення шкіри, а лише зменшували симптоми [117].

За нашими результатами на 10-у добу лікування у 47,61 % дітей абсолютні значення рівня трансепідермальної втрати рідини були нижчими за порогове значення у 35 %. У 52,39 % дітей функція епідермального бар'єру відновилася. Доведено, що динаміка змін ТЕВР при використанні стандартної терапії не відрізнялася у дітей з різним результатом шкірного прик-тестування (Mann-Whitney U Test,  $U=69,5$ ;  $p=0,23$ ), серологічного тесту ( $U=169$ ;  $p=0,06$ ), оральної провокаційної проби ( $U=136,5$ ;  $p=0,09$ ) та у тих дітей, які мали негативні результати всіх тестів ( $U=90$ ;  $p=0,4$ ). Доведено, що ефективність традиційної терапії симптомів ХГ на шкірі статистично вища у пацієнтів із доведеною сенситизацією до харчових продуктів. Так, кількість балів за шкалою SCORAD статистично значуще відрізнялась у дітей залежно від результату серологічного тесту та оральної провокаційної проби (Mann-Whitney U Test,  $U=90,5$ ;  $p<0,05$  та  $U=105$ ;  $p<0,05$ , відповідно). Діти з позитивною ОПП в анамнезі мали вищі значення оцінки за шкалою SCORAD, ніж ті, у яких сенситизація не виявлена (28,6 [21,25; 46,15] проти

10,9 [7,9; 24,4] балів, але не відрізнялась залежно від результатів прик-тесту та у пацієнтів, у яких всі тести виявилися негативними (Mann-Whitney U Test,  $U=56$ ;  $p=0,08$  та  $U=70$ ;  $p=0,09$ , відповідно).

Враховуючи попередньо отримані результати, відповідно до яких імунні механізми ХГ були виявлені лише у третини дітей із симптомами харчової алергії на шкірі, стає зрозумілим, що традиційні схеми лікування будуть мати низьку ефективність у пацієнтів із неімунними механізмами, оскільки встановлено, що зміна проникності епітелію реєструється не тільки у зоні із клінічними проявами алергії, але й у здорових на вигляд місцях. Була проведена анологія із загальновідомим симптомом Нікольського при токсикоалергічних реакціях, що, вочевидь, має певні спільні патогенетичні механізми та потребує подальшого вивчення. Огляд літератури виявив, що пошкодження епідермісу називають не тільки наслідком, але й можливою причиною появи маніфестації або загострення запалення при ХГ та АД – одній з найбільш вивчених клінічних форма ХГ, що є пусковим моментом альтернативних шляхів активації Th2-асоційованих реакцій [180]. Так, іншими авторами було доведено, що транскутанна експозиція до харчових алергенів може призводити до погіршення перебігу харчової алергії [315]. При поєднанні даних фактів стає зрозумілою доцільність зволоження зовнішнього покриву дітей із ХГ. Стандарти лікування ХА, а саме АД, на сьогодні включають використання емолієнтів, що рекомендовані для зовнішньої терапії, але не вказана площа нанесення та кратність. Окремо не обумовлюється важливість зволоження водою. Загальноприйнята кратність використання зволожуючих кремів – емолієнтів – 1-2 рази на день. В той час у міжнародних рекомендаціях акцентують на необхідності нанесення емолієнтів за вимогою на всіх етапах лікування. Національний центр здоров'я матері та дитини Великої Британії, у відповідності з принципами доказової медицини, радить використовувати непарфумовані зволожуючі індиферентні креми щоденно у великій кількості (до 250-500 г/тиждень). Серед актуальних питань виділена проблема вибору емолієнтів більш



економічно та клінічно ефективних, а також вивчення їх впливу на кількість та тяжкість загострень атопічного дерматиту. Доказова база з даного питання визнана недостатньою, а на практиці ставлення до емолієнтів другорядне та скептичне, їм приділяється набагато менше уваги, ніж «медикаментозному» лікуванню [27]. З іншого боку, дослідження останніх років показали, що використання емолієнтів з профілактичною метою ще до появи будь-яких симптомів алергії має протективне значення для дітей із груп ризику розвитку ХА [182]. Крім того, індиферентні зволожуючі креми можуть змінювати проникність кишкового бар'єру через системні ефекти. Роботи Overgaard L.E. та співдослідників (2017) виявили, що кількість парабенів, які виділяються із сечею у пацієнтів із АД, джерелом яких є пластикові контейнери для їжі, на фоні використання емолієнтів достовірно знижувалася [149]. Враховуючи виявлену раніше роль дисфункції шкірного та кишкового бар'єрів, для корекції виявлених порушень було запропоновано схему оптимізованого лікування, орієнтовану на корекцію виділених етіо-патогенетичних етапів.

На попередньому етапі було отримано переконливі дані щодо ефективної кратності нанесення крему: 6 раз на день, але не менше 2 раз/день впродовж 10 днів. Наші результати перегукувалися з даними інших авторів, які показали, що дворазове нанесення емолієнту при АД у дітей впродовж 28 днів дозволяє підтримувати рівень вологості шкіри та диверсифікації бактерій на рівні нормального та попередити колонізацію шкіри *S. aureus* [175]. Керуючись отриманими фактами, що конкордантні результатам досліджень інших авторів, було запропоновано використовувати, з метою корекції виявлених порушень, часте (6 раз/день) використання зволожуючих індиферентних кремів зі мінімальними домішками хімічних речовин в комбінації із зволоженням шкіри водою (раз на день). Застосування індиферентних зволожуючих кремів для корекції порушення шкірного бар'єру у кратності 6-8 раз на день нормалізувало рівень вологості на 3ю добу ( $p < 0,05$ ).

Огляд наукових джерел виявив дані щодо механізмів пошкодження бар'єру шкіри без участі ефекторних клітин та виділення гістаміну [310]. Ці результати дозволили припустити можливість ефективного лікування без використання антигістамінних препаратів. Слід також відмітити, що огляд останніх досліджень показав, що ці препарати рекомендовані для лікування гострих алергічних реакцій (кропив'янка, ангіоневротичний набряк, оральний алергічний синдром) і лише коротким курсом [20, 171]. Профілактичне використання антигістамінних препаратів не рекомендується (рівень рекомендацій V, D) [171, 284]. В той же час, на практиці традиційним є призначення цієї групи медикаментів не тільки у гострому періоді, але й для профілактики. Результати власного дослідження та огляд метааналізів багатоцентрових клінічних досліджень дозволили нам зробити висновок про відсутність необхідності використання антигістамінних препаратів для лікування шкірних проявів у дітей із ХГ, окрім кропив'янки, АНН та орального алергічного синдрому. В запропонованій за результатами даного дослідження стратегії терапії Н1-блокатори можуть бути використані коротким курсом, виключно за показаннями (свербіж, що «не відповідає» на лікування емолієнтами, мокнуття та уртикарні елементи).

В ході проведення роботи було виявлено, що частота реєстрації порушень функції мукозального бар'єру при ХГ у дітей за результатами водневого дихального тесту сягає 40 %. При цьому наявність позитивного ДТ корелювала зі зміненою імунною реактивністю у дітей із ХГ. В результаті виникає епігенетичний вплив та порушення бар'єрної функції, що у фіналі призводить до системних проявів – запалення у шкірі [275]. Ця особливість має вирішальне значення для формування ХГ внаслідок порушень травлення та проникності епітелію, що створює безперервне патологічне коло. Цей факт, безперечно, потрібно враховувати при організації медичної допомоги дітям із симптомами ХГ на шкірі. Крім того, Hong S-W та співавт., 2017, аналізуючи інформативність легкодоступних джерел для бактеріальних тестів, що відображають біоценоз таких внутрішніх середовищ, як бронхи,

носова порожнина, зробили припущення, що мікробний склад шкіри може конкордантно змінюватися із кишковим [235]. Ці дані дозволяють говорити про важливість корекції біоценозу та лікування мікробних ускладнень на шкірі, коли існує додаткова потреба у використанні протигрибкових та антибактеріальних препаратів місцево.

За даними наукових джерел, останніми роками відбулися зміни у розумінні шляхів формування оральної толерантності. Метою повинно бути створення умов для розвитку нечутливості. Попередні дослідження також показали важливість використання пробіотичних препаратів з метою пришвидшення формування оральної толерантності [171]. До теперішнього часу поняття про «нормальну» мікрофлору обмежувалося вивченням біфідо- та лактобактерій. Проте використання ПЦР-діагностики та інших сучасних методик змінило ставлення не тільки до діагностичної цінності аналізів калу з культивуванням бактерій, але й до корекції біоценозу. Так, було виявлено, що у людей існує три основних кластери. І превалюючими в них є не вищезазначені штами, а бактерії сімейств *Bacteroides*, *Prevotella* та *Ruminococcus*. У наукових джерелах представлені також дані щодо вивчення мікробного спектру сенситизованих дітей, які показали, що склад біоценозу у ранньому віці не впливає на розвиток толерантності [173]. Приймаючи до уваги характер впливу мікробних антигенів на процеси транскрипції генів атопії, що розглядалися вище, очевидно стає необхідність зміни підходів до лікування та профілактики симптомів ХГ у дітей [18].

Виходячи з цього, на нашу думку, обґрунтованим є використання біологічних мікробних препаратів, які будуть відповідати таким вимогам: не відносяться до умовно-патогенних штамів; не тільки заселяють чи/або сприяють заселенню бактеріями, але й мають властивість виділяти ферменти, що сприятиме корекції травлення, яке знижене при пошкодженні стінки кишківника. Крім того, вони не повинні метаболізувати вуглеводи, що може мати негативний вплив на перебіг ХГ, але можуть виживати у кислому середовищі та пригнічувати ріст умовно-патогенних та патогенних

мікроорганізмів, але ніяким чином не впливають на нормальну флору, що буде тільки сприяти збільшенню корисного розмаїття. Фармакологічна форма повинна складатися лише зі штаму чи штамів та не мати домішків вуглеводів (лактоза, сахароза) та/або ад'ювантів, консервантів, оскільки ці домішки можуть стати причиною неімунних механізмів ХГ. Із цілого ряду медикаментів, доступних на ринку, найбільше цим вимогам відповідають препарати, що містять пробіотичні протеолітичні штами *Bacillus* (*B.clausii*, *B.subtilis*, *B.lichenformis*, *B.coagulans*, *B.toyoi* (*cereus*), *B.natto* (*subtilis*), *B.polyfermentans* і *B.cereus*) у вигляді розчину для внутрішнього застосування [29]. Огляд міжнародного досвіду використання пробіотиків для лікування ХГ не виявив жодного позитивного впливу прийому цих медикаментів, хоча деякі вчені вказували на те, що цей метод лікування є більш ефективним при реакіновому механізмі розвитку ХА [113, 178]. На нашу думку, це пов'язано саме із тим, що перевага надавалася саме лакто- і біфідофлорі, і за мету ставили заселити ШКТ, але не враховувалася їх метаболізуюча здатність та домішки фармакологічних форм.

Виходячи з вищевказаного, для дітей з ознаками дисфункції мукозального бар'єру запропоновано застосування препаратів, що містять пробіотичні протеолітичні штами бактерій *Bacillus* (*B.clausii*, *B.subtilis*, *B.lichenformis*, *B.coagulans*, *B.toyoi* (*cereus*), *B.natto* (*subtilis*), *B.polyfermentans* та *B.cereus*) у вигляді розчину для внутрішнього застосування з метою створення умов для формування оральної толерантості.

Шляхом рандомізації із числа дітей, які попередньо пройшли повний протокол стандартного та додаткового обстежень, була відібрана основна група з 88 пацієнтів із симптомами ХГ на шкірі, які звернулися до ЛПЗ. Ці діти отримували етіопатогенетично обґрунтоване лікування. Дані оцінки терапії порівнювали із даними групи дітей, яких лікували традиційно (n=60). Статистично значуща різниця між групами за віком та статтю, результатами стандартного алергологічного обстеження за допомогою прик-тестування, провокаційної проби та визначення рівнів специфічних антитіл була відсутня

( $p > 0,05$ ). Також групи були порівнюваними за даними визначення рівнів цитокінів.

Динаміка клінічних проявів не мала статистично значущої різниці на третій день лікування, проте вже на 10-й день медикаментозного лікування в основній групі дослідження більша частина дітей мала виражену позитивну динаміку, яка статистично достовірно (Mann-Whitney U Test) відрізнялася від групи порівняння за динамікою змін свербіжжю зокрема та балів за шкалою SCORAD загалом ( $p < 0,05$ ). При однакових вихідних даних за тяжкістю симптомів на шкірі в обох групах на 10-у добу від початку терапії медіана та розмах коливань балів за шкалою SCORAD в основній групі дослідження були статистично меншими ( $p < 0,05$ ). В обох групах спостерігалось статистично значуще зниження рівня трансепідермальної втрати рідини на фоні терапії ( $p < 0,05$ ).

Визначено, що застосування комбінації індиферентних зволожуючих кремів з корекцією дисфункції мукозального бар'єру достовірно зменшує тяжкість проявів ХГ протягом 10 днів на шкірі незалежно від клінічного варіанту, анамнестичних даних та профілю біомаркерів, порівняно із традиційним лікуванням ( $p < 0,05$ ).

Зафіксовано довготривалий ефект запропонованої схеми терапії, про що свідчили статистично значно рідші рецидиви ( $U=1492,5$ ;  $p=0,001$ ) та менша тривалість персистенції шкірних симптомів ( $U=1516,5$ ;  $p=0,001$ ) у дітей 1 (основної) групи, особливо при маніфестації симптомів ХГ на шкірі у віці до 1 року, порівняно з дітьми, які отримували традиційне лікування. Пояснення виявленого ефекту можна знайти в результатах робіт інших авторів, які довели здатність деяких штамів симбіотичних бактерій підсилювати та прискорювати процеси формування толерантності через топічні та системні зміни імунної реактивності [134]. Саме ці свідчення дозволили нам зробити висновок про те, що отримані довготривалі ефекти стали наслідком формування оральної толерантності у дітей основної групи дослідження без проведення АСІТ, а лише шляхом рекомендованого алерген-

специфічного контрольованого розширення дієти на фоні відновлення бар'єрної функції епітелію. В той же час роботи інших авторів показали, що підвищені рівні фекального кальпротектину у віці 2 місяців – фактор ризику atopії та бронхіальної астми у віці 6 років [214]. Запропонований стратифікований підхід до корекції дисбіотичних порушень з визначенням даного маркера в цьому світлі демонструє важливість диверсифікації мікрофлори кишківника у профілактиці прогресування atopії, оскільки діти основної групи дослідження мали статистично достовірно менше загострень.

Виявлено, що частота загострень у періоді спостереження відрізнялася залежно від наявності підвищених рівнів IL-4 ( $U= 28,0$ ;  $p=0,01$ ), позитивних результатів прик-тесту ( $U= 250,5$ ;  $p=0,04$ ) та ОПП ( $U= 503,0$ ;  $p=0,01$ ), але не була пов'язана з рівнями IL-2 та TLR-4. Дані результати підтверджують важливість оптимізованого лікування для попередження стимуляції та закріплення Th-2-опосередкованої імунної відповіді у дітей з пошкодженими бар'єрами та можливість попередження реалізації atopії у дітей із симптомами ХГ. На противагу використання стандартної схеми терапії впливало лише на тривалість загострень, особливо у дітей із наявністю асимптомного запалення слизової кишки – кальпротектином у копрофільтраті ( $U=105,5$ ;  $p=0,02$ ) та не зменшувала частоти загострень, що свідчить про її швидше симптоматичну, ніж патогенетичну дію.

Отримані дані про те, що підвищена проникність кишкового бар'єру, виявлена за допомогою тесту сечі з лактулозою, впливала на швидкість настання короткострокового результату лікування, а саме – вологість у непошкоджених ділянках та динаміку свербіжів, оцінену суб'єктивно ( $U=411,5$ ;  $p=0,04$  та  $U=556,5$ ;  $p=0,0$ , відповідно). Виявлена особливість вказувала на необхідність конкордантного лікування зовнішніх і внутрішніх бар'єрів та наявність зв'язку між ними, а також підтверджувала отримані раніше дані, що свідчать про кореляцію між рівнем ТЕВР та проникності кишкового епітелію.

Аналіз отриманих даних показав, що методи стратифікації пацієнтів із ХГ для проведення медикаментозного лікування повинні базуватися на негенетичних чинниках, таких як особливості маніфестації, перебігу, наявності біомаркерів, що має вирішальне значення для прогнозування довготривалих ефектів терапії та визначення групи пацієнтів для алерген-специфічного лікування, прогнозування його ефективності.

Відмінності довготривалих ефектів запропонованої схеми терапії порівняно з базовими підходами, доведені за допомогою кластерного аналізу. В обох групах із порівнюваними методами лікування виділено по два основні кластери, в які об'єдналися різні вузли критеріїв. В основній групі динаміка рівня вологості шкіри однаково була важливою для прогнозування тривалості та частоти загострень. На противагу у групі порівняння динаміка рівня вологості шкіри об'єдналася у кластер із частотою, а суб'єктивної сухості шкіри – із тривалістю загострень, що вказує на необхідність об'єктивного контролю рівня вологості шкіри при базовій терапії та важливість адекватної оцінки сухості епідермісу. Виявлені особливості свідчать про значення корекції рівня трансепідермальної втрати рідини для контролю над перебігом симптомів ХГ на шкірі, оскільки, як показали попередні результати, ефект від використання емолієнтів 1-2 рази на день статистично значуще був нижчим за ефект від 6-8 разового нанесення.

Таким чином, в дисертаційній роботі було визначено клініко-анамнестичні особливості перебігу симптомів харчової гіперчутливості на шкірі у дітей із урахуванням наявності мутацій (2282del14 та R501X) гену філаггрина (FLG), поліморфізму гену серінової протеази (SPINK5), досліджено функціональний стан шкірного та кишкового бар'єрів, а також була встановлена діагностичну інформативність та узгодженість між різними методами діагностики харчової гіперчутливості у дітей. Використання стандартних методів алергологічного обстеження (прик-тест, визначення spIgE, ОПП) дозволяє підтвердити імунні механізми розвитку симптомів ХГ на шкірі в середньому у 37,64 % пацієнтів, при цьому її інформативність

відрізняється залежно від віку, дебюту симптомів. Узгодженість між прик-тестом та визначенням специфічних IgE найнижча у дітей із проявами ХГ на шкірі віком до 1 року, а у дітей старше 1 року вона є середньою. Показано, що симптоми ХГ – прояви системних процесів у всьому організмі, що включають дисфункцію шкірного, мукозального бар'єрів, реакції сенситизації у різній комбінації залежно від віку дитини, дебюту симптомів ХГ та тривалості захворювання. Виявлені поетапні зміни рівнів транскрипційних факторів із віком. Було встановлено, що ранньою ознакою епігенетичної активації генів – атопії Th2 є порушення проникності слизової кишківника, а зниження рівня вологості шкіри – рання ознака активації диференціювання Th2. Ознаки формування оральної толерантності асоційовані із зникненням патологічної проникності слизової кишківника. Для відновлення функції епітеліальних бар'єрів незалежно від анамнестичних даних, клінічного варіанту, результатів обстеження та профілю біомаркерів доцільною є оптимізація протокольного лікування за рахунок збільшення кратності нанесення індиферентних зволожуючих кремів, зволоження шкіри ваннами із чистою водою, використання препаратів, що містять пробіотичні протеолітичні штами *Bacillus*, топічних протимікробних препаратів, що асоціюється із кращими короткотривалими та довготривалими результатами лікування, порівняно із традиційним лікуванням ( $p < 0,05$ ), а саме рідшими рецидивами, та меншою тривалістю персистенції шкірних симптомів, особливо при маніфестації симптомів ХГ на шкірі у віці до 1 року



## ВИСНОВКИ

1. Симптоми харчової гіперчутливості на шкірі у дітей є найпоширенішими проявами небажаних реакцій на їжу. Багатокомпонентний процес формування зміненої імунної регуляції при вживанні білків харчових продуктів та адитивів потребує розробки та впровадження нових підходів до діагностики, лікування та профілактики ранніх структурно-функціональних змін епітеліальних бар'єрів та імунної системи у дітей. У дисертаційній роботі представлено розв'язання актуальної проблеми сучасної педіатрії щодо удосконалення підходів до діагностики, лікування та профілактики харчової гіперчутливості у дітей на підставі вивчення факторів ризику, особливостей клінічного перебігу захворювання.

2. Використання стандартних методів алергологічного обстеження (прик-тест, визначення sIgE, ОПП) дозволяє підтвердити імунні механізми розвитку симптомів ХГ на шкірі у 37,64 % пацієнтів, при цьому їх інформативність відрізняється залежно від віку дитини, дебюту симптомів. Статистична міра узгодження між результатом прик-теста та визначення sIgE є найнижчою у дітей віком до 1 року ( $\kappa$  0,16 (95 % ДІ -0,10-0,42)), а у дітей старше 1 року є середньою ( $\kappa$  0,50 (95 % ДІ 0,40-0,59)) та дорівнює мірі узгодження між визначенням sIgE та ОПП ( $\kappa$  0,50 (95 % ДІ 0,47-0,53)).

3. Генетично детермінована схильність до появи шкірних проявів алергії – мутації 2282del4 та R501X гену FLG у гетерозиготному стані (Wt/2282del4 та Wt/ R501X) наявні у 9,34 % пацієнтів. Мутації гену філаггрина – фактор ризику формування симптомів ХГ протягом першого місяця життя (ВШ 10,00 (95 % ДІ 1,120-89,262)). Пацієнти із генотипом SPINK5 (GA (420Glu/Lys)) у гетерозиготному стані (AG) частіше мають підвищені рівні загального IgE, позитивні ОПП та більшу виразність симптомів.

4. Хворі із клінічними проявами ХГ на шкірі у 67,50 % та 64,28 %, відповідно, мають дисфункцію шкірного та кишкового бар'єрів та тенденцію

до кореляції між ними ( $r=+0,17$ ;  $p>0,05$ ), незалежно від наявності мутації гену FLG та генотипу SPINK5 і віку дитини (коефіцієнт детермінації  $R^2=0,06$ ). Дисфункція епітеліальних бар'єрів передуює поляризації Th2-опосередкованої відповіді. Ранньою ознакою епігенетичної активації генів atopії Th2-лімфоцитів є порушення проникності слизової оболонки кишечника (асоціація із STAT-6,  $\phi=0,079$ ;  $p<0,05$ ), а зниження рівня вологості шкіри є ранньою ознакою активації диференціювання Th2-лімфоцитів (асоціація із GATA-3  $\phi=0,098$ ;  $p<0,05$ ). Ознаки формування оральної толерантності (експресія FOXP-3) асоційовані із зникненням патологічної проникності слизової оболонки кишечника.

5. Встановлено наявність етапних змін рівнів транскрипційних факторів із віком дитини (STAT-6 у 94,59 % у 24,00 [13,00; 36,00] місяці, GATA-3 у 54,05 % у 39,00 [17,00; 77,00] місяців і FOXP-3 у 21,62 % у 88,00 [52,00; 129,00] місяців) та «вікна можливостей» в процесі формування ХГ у дітей. Експресія GATA-3 пов'язана із віком хворих до 4 років ( $\phi=0,085$ ;  $p<0,05$ ), рівнем IL-4 ( $r=+0,59$ ;  $p<0,05$ ) та позитивними результатами шкірних проб ( $\phi=0,11$ ;  $p<0,05$ ). STAT-6 негативно корелює із маніфестацією симптомів ХГ на першому місяці життя ( $r=-0,54$ ;  $p<0,05$ ), а GATA-3 – із початком симптомів ХГ у перші 6 місяців життя ( $r=-0,33$ ;  $p<0,05$ ).

6. Чим більшим є вік маніфестації симптомів та тривалість клінічних проявів ХГ на шкірі, тим виразнішими є ознаки зміненої імунної регуляції, що підтверджується більшими рівнями IL-2, IL-4 та меншою кількістю TLR-2. Виявлено, що пацієнти із експресованими TLR-2 рецепторами мають рівні прозапального цитокіну IL-2, нижчі за середній у вибірці хворих (8,44 [3,82; 14,34] pg/ml проти 12,11 [7,65; 17,88] pg/ml;  $p<0,05$ ).

7. Оптимізація протокольного лікування ХГ у дітей за рахунок збільшення кратності нанесення індиферентних зволожуючих кремів, зволоження шкіри ваннами з чистою водою, використання препаратів, що містять пробіотичні протеолітичні штами *Bacillus*, а також топічних протимікробних засобів забезпечує кращі найближчі та віддалені результати

лікування (зниження кількості рецидивів хвороби,  $U=1492,50$ ;  $p<0,05$  та тривалості персистенції шкірних симптомів,  $U=1516,50$ ;  $p<0,05$ ), порівняно із традиційною терапією ( $p<0,05$ ), незалежно від анамнестичних даних, клінічного варіанту, результатів обстеження та профілю біомаркерів, особливо при маніфестації шкірних проявів ХГ у дітей першого року життя.

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. У дітей із симптомами ХГ на шкірі слід обов'язково включати до діагностичного алгоритму визначення віку дебюту, морфології висипу, оцінку суб'єктивних симптомів, результатів додаткових методів обстеження, які дозволяють виявити її клінічні та клініко-морфологічні фенотипи, що є доцільним для діагностики, лікування та прогнозування перебігу захворювання. В разі дебюту шкірних проявів ХГ у віці до 12 місяців, наявності свербіжу та/без порушення оральної толерантності слід віднести дитину до раннього, транзиторного фенотипу ХГ. Наявність зміненої оральної толерантності незалежно від віку маніфестації та за наявності інших ознак атопії є діагностичним критерієм персистуючого фенотипу. Пізній розвиток симптомів (поява перших висипань після 12 місяців) та відсутність ознак атопії – критерії пізнього (неімунного) фенотипу. У разі виявлення дрібнопапульозного генералізованого висипу слід верифікувати його, як варіант, подібний до кору. В разі виявлення рухливих безболісних папул та вузликів – як папульозно-вузлуватий.

2. Дітям із підвищеними рівнями специфічного IgE до певного харчового алергену та позитивними результатами прик-тестів проведення оральної провокаційної проби не доцільно. Рекомендовано з метою визначення харчового продукту, толерантність до якого порушена, та підвищення ефективності лікування та профілактики, пацієнтам віком до 1 року та при ранньому (у віці до 12 місяців) дебюті симптомів ХГ проведення шкірного прик-тесту доповнити визначенням рівнів специфічних IgE до харчових продуктів з подальшим проведенням оральної провокаційної проби.

3. З метою поліпшення діагностики дисфункції епідермального бар'єру вимірювання вологості шкіри доцільно проводити як у місцях висипу, так і на візуально непошкоджених ділянках. Значення вологості  $\geq 35\%$  у дітей слід розцінювати як ознаку патологічного

підвищення трансепідермальної проникності та показання для проведення терапевтичного корегування стану шкірного бар'єру, що підвищить загальну ефективність лікування, зменшить частоту загострень.

4. Дітям на будь-якому етапі формування клінічних проявів ХГ на шкірі доцільно проводити водневий дихальний тест з глюкозою і поєднувати його з визначенням проникності бар'єру кишечника на підставі наявності лактулози у сечі з метою визначення стану мукозального бар'єру та потреби у корекції його стану, що підвищить загальну ефективність лікування.

5. З метою корекції епітеліальних дисфункцій, зменшення частоти та тривалості загострень усім дітям з шкірними проявами ХГ для відновлення шкірного бар'єру доцільно наносити індиферентні зволожуючі креми у кратності 6-8 раз на день (приблизно 1 нанесення кожні 2-3 години) не менше 10 днів поспіль. Першу оцінку їх ефективності оптимально проводити на 3 добу лікування. В разі підвищеної проникності слизової оболонки тонкої кишки, позитивного водневого дихального тесту з глюкозою та позитивного результату аналізу копрофільтрату на наявність кальпротектину доцільно щоденне внутрішнє застосування розчину пробіотичних протеолітичних штамів *Bacillus* раз на добу курсом 10 днів.

6. У дітей з клінічними проявами ХГ на шкірі з метою профілактики подальшого прогресування атопії доцільно використання індиферентних зволожуючих кремів також і на візуально непошкоджених ділянках шкіри з частотою 6-8 разів на день не менше 10 днів поспіль.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Абатуров А. Е., Волосовец А. П., Юлиш Е. И. Роль NOD-подобных рецепторов в рекогниции патоген-ассоциированных молекулярных структур инфекционных патогенных агентов и развитии воспаления. Ч. 3. Протеины NLR семейства, участвующие в активации ASC-ассоциированного пути возбуждения. Инфламмосомы. *Здоровье ребенка*. 2013. № 3. С. 140–147.
2. 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. Ч. 2. Лиганды TLR. *Здоровье ребенка*. 2012. № 6. С. 213–219.
3. Абатуров А. Е., Никулина А. А., Петренко Л. Л. Лактазная недостаточность у детей. *Международ. журн. педиатрии, акушерства и гинекологии*. 2015. Т. 7, № 2. С. 53–63.
4. Абек Д. *Болезни кожи у детей*: пер. с англ. / Д. Абек, В. Бургдорф, Х. Кремер. М.: Мед. лит., 2007. 160 с.
5. Алгоритм корекції дефіциту кальцію в дітей раннього віку з проявами харчової алергії / О. В. Кряжев, Л. С. Овчаренко, А. О. Вертегел та ін. *Здоровье ребенка*. 2014. № 6. С. 20–24.
6. Балаболкин И. И. Пищевая аллергия у детей: современные аспекты патогенеза и подходы к терапии и профилактике. *Иммунопатология, аллергология, инфектология*. 2013. № 3. С. 36–46.
7. Беш Л. В. Атопічний дерматит у дітей: аналіз діагностичних і тактичних помилок. *Здоров'я України*. 2013. Тематичний номер, алергологія. С. 52–53.
8. Вайсерман А. М. Эпигенетическая эпидемиология ассоциированных с возрастом заболеваний. *Медицинские аспекты здоровья мужчины*. 2012. №1. С. 52–57.

9. Визир В.А., Березин А.Е. Изолированная систолическая артериальная гипертензия. Концепция разумной достаточности или стратегия лечения, основанная на доказательствах. *Укр. мед. часопис.* 2005, № 1(45), I-II. С. 77–87.
10. Волосовец А. П., Кривопустов С. П., Павлик Е. В. Ассоциация вариаций генов POMP, FLG, MTOR и ATG5 с риском развития бронхиальной астмы у детей. *Здоровье ребенка.* 2016. № 1 (69). С. 18–24.
11. Волосовец А. П., Кривопустов С. П., Павлик Е. В. Вопросы генетики аллергических заболеваний у детей. *Дитячий лікар.* 2013. № 7/8. С. 5–8.
12. Волосовец А. П., Кривопустов С. П., Павлик Е. В. Роль филаггрина в аллергологии детского возраста. *Здоровье ребенка.* 2013. № 2. С. 156–161.
13. Волосовець О. П., Врублевська С. В. Спектр сенсibiliзації у дітей раннього віку із IgE-залежним механізмом захворювань в умовах великого промислового регіону. *Здоровье ребенка.* 2015. № 1 (60). С. 81–86.
14. Вплив факторів навколишнього середовища на стан здоров'я дітей раннього віку / Ю.Г. Антипкін, Ю.Г. Резніченко, М.О. Ярцева. *Перинатология и педиатрия.* 2012. № 1(49). С. 48–51.
15. Дмитрієва С.М. Кишкові дисбіози — історія та сьогодення проблеми. *Сучасні мед. технології.* 2010. № 2. С. 91–94.
16. Ентеровірусна екзантема: сучасні клінічні особливості / О. В. Усачова, К. С. Ключєва, О. М. Фірюліна, І. Б. Іванова. *Совр. педиатрия.* 2015. № 6. С. 43–45.
17. Зайков С. В. Харчова непереносимість і харчова алергія у дітей. *Дитячий лікар.* 2011. № 3. С. 38–45.
18. Звягинцева Т. Б., Чернобай А. И. Воспалительные заболевания кишечника и микробиота: возможности пробиотической терапии. *Здоров'я України.* 2015. Листопад (тематич. номер). С. 36–39.
19. Звягинцева Т. Д., Чернобай А. И. Синдром раздраженного кишечника с запором: патогенетическая коррекция натуральными энтеосорбентами. *Семейная медицина.* 2016. № 3(65). С. 120–126.

- 20.Ильченко С. И., Науменко Н. В., Пинаева Н. А. Сравнительная оценка эффективности применения препарата Фенкарол при атопическом дерматите у детей дошкольного возраста. *Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія*. 2014. № 9/10. С. 51–54.
- 21.Иммунорегулирующий потенциал омега-3 полиненасыщенных жирных кислот: использование для профилактики частой инфекционной заболеваемости у детей / Л. С. Овчаренко, А. А. Вертегел, Т. Г. Андриенко, Н. В. Жихарева, И. В. Самохин, А. В. Кряжев. *Здоровье ребенка*. №2. С. 28–34.
- 22.Использование энтеросорбента «Белый уголь» при аллергических заболеваниях у детей: результаты собственных исследований / Е. Н. Охотникова, Ю. И. Гладуш, Т. П. Иванова и др. *Современная педиатрия*. 2009. №4. С. 1–5.
- 23.Килимчук В. Пищевая аллергия и непереносимость: теоретические и практические аспекты. *Здоров'я України*. 2016. № 1 (Педіатрія). С. 65–67.
- 24.Клименко В. А. Пищевая аллергия у детей грудного возраста. *Новости медицины и фармации*. 2010. № 10. С.10–11.
- 25.Клименко В. А., Ащеулов А. М., Синдеева Н. Т. Клинический случай синдрома Хейнера. *Здоровье ребенка*. 2014. № 5. С. 130–133.
- 26.Клінічні прояви харчової алергії та кальцій-фосфорне забезпечення у дітей раннього віку / Кряжев О. В., Овчаренко Л. С., Вертегел А. О. та ін. *Совр. педиатрия*. 2015. № 7 (71). С. 107–110.
- 27.Кожемяка А. И., Клименко В. А., Клименко В. В. Как решают проблему атопического дерматита у детей Великобритании? *Здоров'я України*. 2008. №18/1. С. 15–17.
- 28.Коррекция нарушений кишечного микробиоценоза у детей с синдромом раздраженного кишечника / Т. В. Ярошевская, С. И. Ильченко, Н. Б. Сапа, Л. Н. Крамаренко. *Совр. педиатрия*. 2016. № 4. С. 85–90.



29. Крамарьов С. О., Закордонець Л. В. Досвід застосування *Bacillus subtilis* на тлі антибактеріальної терапії в дітей. *Актуальна інфектологія*. 2016. № 3 (12). С. 23–26.
30. Кузнецова Л. В. Новые подходы к диагностике и лечению пищевой аллергии. *Сімейна медицина*. 2016. № 1. С. 19–22.
31. Леженко Г. А., Пашкова Е. Е. Антенатальная профилактика здоровья ребенка: взгляд педиатра на возможные пути решения проблемы. *Здоровье ребенка*. 2008. № 5. С. 58–62.
32. Леженко Г. А., Пашкова Е. Е. Место пробиотиков в терапии и профилактике возникновения вторичного ацетонимического синдрома. *Здоровье ребенка*. 2015. № 3 (63). С. 31–34.
33. 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.
34. Мачарадзе Д. Ш. Атопический дерматит и пищевая аллергия. Что общего? *Лечащий врач*. 2013. № 5. С. 24–30.
35. Мачарадзе Д. Ш. Клинические особенности пищевой аллергии у детей. *Педиатрия*. 2013. Т. 92, № 3. С. 110–121.
36. Место врожденного иммунитета в формировании кожных проявлений аллергии / О.П. Пахольчук. *Клиническая иммунология. Аллергология. Инфектология*. 2013. N 5. С. 32–33.
37. Механізми розвитку ендотеліальної дисфункції та пошук ендотеліопротекторів / Ю. М. Колесник, І. С. Чекман, І. А. Мазур та ін. *Журн. НАМН України*. 2014. Т. 20, № 3. С. 289–299.
38. Наказ МОЗ №507 від 28.12.2002. Про затвердження нормативів надання медичної допомоги та показників якості медичної допомоги, URL: [http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn\\_20021228\\_507.html](http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20021228_507.html).

39. Наказ МОЗ України № 767 від 27.12.2005. Про затвердження Протоколів діагностики та лікування алергологічних хвороб у дітей, URL: [mozdocs.kiev.ua/view.php?id=5476](http://mozdocs.kiev.ua/view.php?id=5476).
40. Недельская С. Н. Лечение пищевой аллергии у детей. *Здоров'я України*. 2011. № 4 (Пульмонологія. Алергологія. Риноларингологія). С. 40–41.
41. Недельская С. Н. Неимунные реакции пищевой гиперчувствительности у детей. *Здоров'я України*. 2016. № 1 (Педіатрія) : [материалы науч. симп. "Рождественские чтения: пищевая аллергия – проблема XXI века", 2-4 дек. 2015 г., Львов]. С. 66–67.
42. Недельская С. Н., Бессикало Т. Г., Шумная Т. Е. Распространенность и факторы риска развития аллергических заболеваний среди детей г. Запорожье. *Клинич. иммунология. Алергологія. Инфектологія*. 2011. № 2. С. 50–53.
43. Недельская С. Н., Пахольчук О.П. Трудности и ошибки, или насколько правомочен диагноз "пищевая аллергия". *Запорож. мед. журн*. 2014. №1. С. 104-106.
44. Недельская С.Н., Пахольчук О.П., Бессикало Т.Г., Вакула Д.А. Роль синдрома избыточного бактериального роста тонкой кишки в развитии аллергической патологии у детей. *Актуальні проблеми сучасної медицини: вісник Української медичної стоматологічної академії*. 2015. Т.15, випуск 1 (49). С. 232-236.
45. Недельська С.М., Пахольчук О.П., Бессікало Т.Г. Місце харчової сенситизації в структурі гіперчутливості у дітей Запоріжжя. *Запорож. мед. журн*. 2011. Т.13, №2. С. 103-104.
46. Недельська С. М., Пахольчук О. П., Бессікало Т. Г. Обґрунтування програми профілактики харчової алергії у дітей. *Астма та алергія*. 2011. №4. С. 58-60.
47. Недельська С. М., Пахольчук О. П., Бессікало Т. Г. Раціональне харчування в профілактиці та лікуванні алергії на їжу у дітей. *Совр. педіатрія: науч.-практ. педіатрич. журн*. 2012. №6. С. 113-114.

48. Недельська С. М., Пахольчук О. П., Бессікало Т. Г. Щодо епігенетичних механізмів формування харчової алергії у дітей. *Перинатологія і педіатрія : науч.-практ. журн.* 2012. №4. С. 112-113.
49. Недельська С. М., Пахольчук О. П. Проект сучасної класифікації клінічних проявів харчової гіперчутливості у дітей. *Здоров'я ребенка.* 2016. №6(74). С. 103-107.
50. Недельська С. М., Пахольчук О. П. Узгодженість між стандартними методами діагностики харчової гіперчутливості у дітей різного віку. *Астма та алергія.* 2018. №2. С. 7-11.
51. Недельська С. М. Алергія на морепродукти: їсти чи не їсти / С. М. Недельська, О. П. Пахольчук, Т. Г. Бессікало, О.О. Шевченко, І.А. Кізілова. *Алергія у дитини.* 2013.- №13-14.- С. 37.
52. Немцов Л. М. Синдром избыточного бактериального роста: актуальные вопросы диагностики и менеджмента. *Вестник Витебского государственного медицинского университета.* 2015. № 2, Том 14. С. 5–15.
53. Новик Г. А. Атопический дерматит у детей. *Лечащий врач.* 2009. № 4. С. 6–12.
54. Няньковський С. Л., Івахненко О. С., Добрянський Д. О. Особливості профілактики і дієтотерапії харчової алергії у дітей раннього віку. *Здоров'я ребенка.* 2010. № 6 (27). С. 12–14.
55. Няньковський С. Л., Шадрін О. Г., Клименко В. А., Добрянський Д. О., Яцула М. С., Івахненко О. С., Недельська С. М., Кобець Т. В., Ащеулов О. М., Пахольчук О.П., Гостіщева Г.А., Гайдучик О.В. Результати багатоцентрового проспективного дослідження ефективності амінокислотної суміші у дітей грудного віку з тяжким атопічним дерматитом та алергією до білків коров'ячого молока. *Здоров'я ребенка.* 2014. №4. С. 43-50.

56. Овчаренко Л. С. Місцева терапія атопічного дерматиту у дітей / Л.С. Овчаренко, І.В. Самохін, А.О. Вертегел, Т.Г. Андрієнко, Н.В. Жихарева, О.В. Кряжев. *Запорожский медицинский журнал*. 2011. №2(13). С. 105-107.
57. Овчаренко Л. С. Эффективность энтеросорбции препаратом "Атоксил" в программе терапии клинических проявлений пищевой аллергии у детей / Л. С. Овчаренко и др. *Совр. педиатрия : науч.-практ. педиатрич. журн.* 2012. №5. С. 97–100.
58. Овчаренко Л.С. Часто болеющие дети: философия и практика / Овчаренко Л. С., Вертегел А. А., Шамрай И. В. и др. *Клинич. иммунология. Аллергология. Инфектология*. 2008. № 5/2. С. 23–29.
59. Основні положення настанов по веденню хворих з алергією до коров'ячого молока. Ч. IV. Лікування та прогноз алергії до коров'ячого молока / Т. Р. Уманець, О. Г. Шадрін, В. А. Клименко та ін. *Совр. педиатрия*. 2015. № 5 (69). С. 44–48.
60. Особливості гуморального імунітету у дітей з донозологічною алергічнообтяженою спадковістю та при атопічному дерматиті / О. В. Тяжка, Л. О. Левадна, С. Є. Денисова, Л. В. Балко. *Совр. педиатрия* 2013. № 8 (56). С. 128–131.
61. Особливості імунної відповіді у дітей раннього віку з рекурентним перебігом респіраторних інфекцій / Л. М. Боярська, Т. С. Герасімчук, Ю. В. Котлова, А. Г. Давидова. *Запорож. мед. журн.* 2014. № 5. С. 62–65.
62. Охотникова Е. Н. Механизмы формирования и клинические особенности течения «аллергического марша» у детей. *Здоров'я України*. 2010. Квітень (тематич. номер). С. 16–17.
63. Охотникова Е. Н., Ткачева Т. Н. Микробиоценоз кишечника: основные понятия, нарушения и их коррекция. *Мистецтво лікування*. 2010. № 4 (70). С. 34–40.

64. Охотнікова О.М., Черниш Ю.Р. Фактори ризику розвитку і патогенез гастроінтестинальної харчової алергії // *Здоров'є ребенка*. – 2016. - № 8 (76). – С. 87-93.
65. Пампура А. Н., Хавкин А. И., Киселева Е. С. Оральная толерантность к пищевым антигенам: роль в формировании пищевой непереносимости. *Аллергология*. 2004. № 3. С. 40–47.
66. Паппа І. В. Обґрунтування діагностичних та профілактичних підходів при атопічному дерматиті з урахуванням сімейної схильності, співставлення алергічних реакцій та використанням молекулярно-генетичних маркерів: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук. Х. 2016. 19 с.
67. Пат. 83625 Україна, МПК (2013.01) А 61К 31/57, А 61К 31/58, А 61Р 5/44, А 61Р 17/00. Спосіб лікування атопічного дерматиту у дітей / Недельська С.М., Пахольчук О.П., Бессікало Т.Г. № u 2013 01591; заявл. 11.02.2013; опубл. 25.09.2013, бюл.№18.
68. Пахольчук О. П. Место врожденного иммунитета в формировании кожных проявлений аллергии. *Клинич. иммунология. Аллергология. Инфектология*. 2013. № 5. С. 32–33.
69. Пахольчук О. П. Особливості верифікації клінічних шкірних проявів харчової алергії у дітей. *Вісник проблем біології і медицини*. 2015. Вип. 2, Т. 3 (120). С. 212–216.
70. Пахольчук О.П. Вікові особливості діагностики харчової гіперчутливості у дітей. *Клініч. імунологія. Алергологія. Інфектологія*. 2018, спеціальний випуск, Матеріали науково-практичної конференції алергологів Слобожанщини «Актуальні питання виявлення і лікування алергічних захворювань» (12 квітня 2018р.). Харків, 2018. С.54.
71. Пахольчук О.П. Значимість віку дебюту та особливостей клінічних проявів для диференційної діагностики симптомів харчової гіперчутливості на шкірі у дітей. *Вісник проблем біології та медицини*. 2018. Вип. 1. Том 1 (142). С. 148-152.

72. Пахольчук О.П. К вопросу о роли генетически модифицированных продуктов в развитии пищевой аллергии у детей. *Астма та алергія*. 2014. №2. С.22-25.
73. Пахольчук О.П. Клінічні особливості харчової алергії у дітей на тлі синдрому надмірного бактеріального росту тонкої кишки. *Совр. педиатрія*. 2015. №5. С. 107-110.
74. Пахольчук О.П. Короткострокові результати фармакотерапії в дітей із симптомами харчової гіперчутливості на шкірі. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2018. № 3(59). С. 73-78.
75. Пахольчук О.П. Місце вродженого імунітету у формуванні шкірних проявів алергії. *Клініч. імунологія. Алергологія. Інфектологія*. 2013. №5. С. 32-33.
76. Пахольчук О.П. Обґрунтування оптимальної схеми застосування емолієнта для лікуванні шкірних проявів алергії в дітей. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2015. № 2. С. 90-94.
77. Пахольчук О.П. Особливості верифікації клінічних шкірних проявів харчової алергії у дітей. *Вісник проблем біології і медицини*. 2015. Вип. 2, Т.3 (120). С. 212-215.
78. Пахольчук О.П. Оцінка патогенетично обґрунтованого лікування шкірних проявів харчової гіперчутливості в дітей. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2018, №1(57). С. 66-72.
79. Пахольчук О.П. Оцінка ролі дисфункції мукозального бар'єру у формуванні харчової гіперчутливості у дітей. *Астма та алергія*. 2018. – №1. С. 1-5.
80. Пахольчук О.П. Порівняльний аналіз результатів водневого дихального тесту у дітей з харчовою алергією та ротавірусною інфекцією. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. 2015. –1(15), – С. 66-71.
81. Пахольчук О.П. Поширеність та кореляційно-статистичні взаємозв'язки дисфункції кишкового бар'єру у дітей із симптомами харчової

- гіперчутливості на шкірі. *ScienceRise: Medical Science*. 2018. №5(25). С. 36-39.
82. Пахольчук О.П. Результати популяційного дослідження поширеності та факторів ризику розвитку харчової непереносимості у дітей шкільного віку. *Запорозж. мед. журн. : науч.-практ. журн.* 2015. № 2 (89). С. 74-77.
83. Пахольчук О.П. Роль епігентичної дисрегуляції у епідемії алергічних захворювань. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2012 (9), додаток 2 тези доповідей 72-ї Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених та студентів «Медицина та фармація 21-го століття – крок у майбутнє», м.Запоріжжя, 19-20 квітня 2012.-С.130.
84. Пахольчук О.П. Спосіб оцінки клінічної значимості виявленої реакції гіперчутливості до харчових алергенів у дітей. *Актуал. питання фармац. та мед. науки та практики : науково-практичний журнал*. 2011. Вип. 24, № 2 (Додаток).С. 87.
85. Пахольчук О.П. Способы коррекции врожденного иммунитета у детей с кожными проявлениями пищевой аллергии. *Journal of theoretical and clinical medicine*. 2014. №3, Том 1. С.142-144.
86. Пахольчук О.П. Умовля формироваия и факторы риска развития пищевой непереносимости у детей г. Запорожья. *Збірка тез: матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Сучасні аспекти медицини і фармації – 2015» (14-15 травня 2015р.)*. Запоріжжя, 2015. С. 102.
87. Пахольчук О.П., Вакула Д.А. Сравнительный анализ результатов водородного дыхательного теста у детей с пищевой аллергией и ротавирусной инфекцией. Сборник тезисов докладов 69-й научно-практической конференции студентов и молодых ученых с международным участием. Минск, 2015. С. 647.
88. Пахольчук О.П., Вакула Д.О. Особливості місцевого імунітету у дітей з харчовою алергією. Тези доповідей 83-ої науково-практичної конференції

- студентів та молодих вчених із міжнародною участю «Інновації в медицині» (27-28 березня 2014). Запоріжжя, 2014. С. 132.
89. Пахольчук О.П., Недельська С.М. Біомаркер запалення слизової оболонки при симптомах харчової гіперчутливості на шкірі у дітей. *Астма та алергія*. 2018. Том 13, №4. С. 48-52.
90. Пахольчук О.П., Недельська С.М. Вікові особливості IgE-залежної гіперчутливості до харчових продуктів у дітей різного віку, підтвердженої методом прик та патч-тестування. *Здоровье ребенка*. 2017. №7(12). С. 9-13.
91. Пахольчук О.П., Недельська С.М. Порівняльна характеристика методів діагностики гіперчутливості до харчових продуктів у дітей. *Астма та алергія*. 2017. №2. С. 23-29.
92. Пахольчук О.П., Недельська С.М. Проспективне дослідження значимості маркерів дисфункції мукозального бар'єру для оцінки ефективності нової стратегії лікування харчової гіперчутливості у дітей. *Здоровье ребенка*. 2018. №2. Т.13 – С. 33-37.
93. Передерий В.Г., Чернявский В.В. Опыт и перспективы применения дыхательных тестов в клинической практике. *Здоров'я України*. 2012. Тематич.номер «Гастроентерологія». С. 42.
94. Пищевая аллергия и атопический дерматит у детей. Есть ли взаимосвязь? / Ревякина В. А., Сенцова Т. Б., Моносова О. Ю. и др. *Имунопатология, аллергология, инфектология*. 2013. № 4. С. 22–27.
95. Пищевая аллергия и пищевая непереносимость / В. Г. Передерий, С.М. Ткач, Н.В. Михнева. *Здоров'я України*. 2010. № 22. С. 50–52.
96. Практичні рекомендації щодо первинної профілактики алергічних захворювань у дітей (резолуція засідання експертів) / Беш Л. В., Знаменська Т. К., Уманець Т. Р. та ін. *Алергія у дитини*. 2015, № 17-18. С. 17–18.
97. Пробиотические штаммы *Lactobacillus* как адаптогены детей первых месяцев жизни / Ю.В. Котлова, О.Г. Иванько. *Здоровье ребенка*. 2011. № 8(35). С. 82–84.



98. Рациональное использование антигистаминных препаратов в программе терапии клинических проявлений пищевой аллергии у детей / Л. С. Овчаренко, А. А. Вертегел, Т. Г. Андриенко и др. *Совр. педиатрия*. 2012. № 4. С. 46–49.
99. Резниченко Ю. Г., Ярцева М. А. Профилактика наиболее распространенных заболеваний раннего возраста у детей – жителей крупного промышленного города. *Совр. педиатрия*. 2012. № 5. С. 46–49.
100. Решенные и нерешенные проблемы диагностики и лечения целиакии у детей / Л.Н. Боярская, Е.А. Иванова. *Перинатология и педиатрия*. 2013. №2(54). С. 113–119.
101. Самур П. К., Кінг К. Харчування у педіатрії. Львів: Медицина Світу, 2012. 562 с.
102. Синдром избыточного бактериального роста / Ю.А. Кучерявый, Т.С. Оганесян. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2010. №5. С. 63–68.
103. Синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке от последних научных данных к рутинной практике / Е.А. Макаевская, С.В. Черемушки, Н.А. Кривобородова, Ю.А. Кучерявый. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. 2013. №5. С. 29–40.
104. Снеткова Н. С. Клиническая характеристика детей с дерматореспираторным синдромом иммунного и неиммунного генеза. *Вестн. физиотерапии и курортологии*. 2006. Т. 12, № 2. С. 71–73.
105. Современные подходы к ведению пациентов с пищевой аллергией / О.Г. Шадрин, В. А. Клименко, Ю. В. Карпушенко и др. *Современная педиатрия*. 2012. №5(45). С. 101-104.
106. Современные подходы к патогенетическому лечению хронической крапивницы / Е. М. Дитятковская, И. А. Родкина, Л. В. Грибанова и др. *Астма та алергія*. 2014. № 4. С. 72–77.

107. Степанов Ю. М., Будзак И. Я., Кононенко И. С. Дыхательный водородный тест в диагностике патологии желудочно-кишечного тракта. *Гастроэнтерология*. 2015. № 1 (55). С. 81–85.
108. Ступінь порушень кальцій-фосфорного забезпечення в дітей із проявами харчової алергії залежно від активності алергічного запалення / Л. С. Овчаренко, А. О. Вертегел, Т. Г. Андрієнко та ін. *Здоровье ребенка*. 2015. № 7. С. 46–50.
109. Теоретическое обоснование превентивной роли кишечной микробиоты в генезе аллергических заболеваний у детей / А. П. Волосовец, С. П. Кривоустов, Н. Т. Макуха и др. *Дитячий лікар*. 2013. № 4. С. 5–8.
110. Ткаченко О. Я. Пищевая аллергия у детей как ключевое звено в реализации атопии. *Неонатология, хірургія та перинатальна медицина*. 2014. – Т. 4, № 1. С. 106–113.
111. Уманец Т. Р. Фенотипи формування бронхіальної астми у дітей дошкільного віку. *Астма та алергія*. 2012. № 1. С. 18–22.
112. Уманець Т.Р. Імуномодулюючі ефекти пробіотиків. *Укр.Мед.Часопис*. 2017. 18 квітня. URL: [www.umj.com.ua](http://www.umj.com.ua).
113. Урдачи М. С., Брессолиер Ф., Пинчук И. Пробиотические штаммы *Bacillus clausii*: антибактериальная и иммуномодулирующая активность. *Новости медицины и фармации*. 2008. № 21-22. С. 265–266.
114. Филометаболическое ядро микробиоты кишечника / С.И. Ситкин, Е.И. Ткаченко, Т.Я. Вахитов Альманах клинической медицины. 2015. № 40. С. 12-34.
115. Характеристика ранней и поздней фаз IgE-опосредованной пищевой аллергии у детей: результаты исследования Eurorgevall / Евдокимова Т. А., Федорова О. С., Огородова Л. М. и др. *Иммунология*. 2013. Т. 34, № 6. С. 335–339.
116. Чоп'як В. В., Головін Р. Р., Насадюк Х. М. Харчова алергія. *Клинич. иммунология. Аллергология. Инфектология*. 2010. № 5. С. 22–25.

117. Эффективность комплексного подхода к лечению пищевой аллергии / Г. В. Еременко. *Астма та Алергія*. 2014. № 4. С. 33-36.
118. Юлиш Е. И., Кривущев Б. И. Проблемы дисбактериоза кишечника и методы его коррекции. *Здоровье ребенка*. 2011. № 7 (34). С. 77–83.
119. 1st Rome H<sub>2</sub>-Breath Testing Consensus Conference Working Group. Methodology and indications of H<sub>2</sub>-breath testing in gastrointestinal diseases: the Rome Consensus Conference / A. Gasbarrini, G. R. Corazza, G. Gasbarrini, M. Montalto. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2009. Vol. 30. 29 (suppl. 1). P. 1–49.
120. A new framework for the interpretation of IgE sensitization tests / G. Roberts, M. Ollert, R. Aalberse et al. *Allergy*. 2016. Vol. 71. P. 1540–1551.
121. A reference interval study of urinary lactulose excretion: a useful test of intestinal permeability in adults / Z. Karaeren, A. Akbay, S. Demitras, İ. Erguder, A Ozden. *The Turkish Journal of Gastroenterology*. 2002, Vol. 13. No 1. P. 35–39.
122. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force / S. G. Johansson, J. O. Hourihane, J. Bousquet et al. *Allergy*. 2001, Vol. 56. P. 813–824.
123. Accuracy of serum IgE concentrations and papule diameter in the diagnosis of cow's milk allergy / J. M. Franco, A. P. S. G. Pinheiro et al. *J. Pediatr (Rio J)*. 2017. P. S0021-7557(17)30059-1. URL: doi: 10.1016/j.jpmed.2017.06.022.
124. Accurate Determination of Childhood Food Allergy Prevalence and Correction of Unnecessary Avoidance / Y. Okada, T. Yamashita, H. Kumagai, Y. Morikawa, A. Akasawa. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2017. Vol. 9(4). P. 322–328. doi: 10.4168/aair.2017.9.4.322.
125. Activation of epidermal toll-like receptor 2 enhances tight junction function: implications for atopic dermatitis and skin barrier repair / I. H. Kuo, A. Carpenter-Mendini, T. Yoshida et al. *J. Invest. Dermatol*. 2013. Vol. 133 (4). P. 988–998.
126. Acute and long-term management of food allergy: systematic review / de Silva D., Geromi M., Panesar S. S. et al. A on behalf of the EAACI Food

- Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. *Allergy*. 2014. Vol. 69. P. 159–167.
127. Adjuvant treatment with the bacterial lysate (OM-85) improves management of atopic dermatitis: A randomized study /Bodemer C, Guillet G., Cambazard F. et al. *PLoS One*. 2017. Vol. 12 (3). P. e0161555.
128. Agreement between the skin prick test and specific serum IgE for egg white and cow's milk allergens in young infant with atopic dermatitis / H. J. Yang, M. J. Park, S. Y. Youn et al. *Allergol Int*. 2014. Vol. 63(2). P. 235–342. URL: doi: 10.2332/allergolint.13-OA-0593.
129. Akdis C. A., Agache I. Global atlas of asthma. Published by EAACI, 2013, 179 p.
130. Allergic diseases and atopic sensitization in children related to farming and anthroposophic life style – the PARSIFAL study / T. Alfvén, C. Braun-Fahrländer, B. Brunekreef et al. *Allergy*. 2006. Vol. 61, issue 4. P. 413–421.
131. Allergic diseases: the price of civilisational progress / K. Rutkowski, P. Sowa, J. Rutkowska-Tapilska et al. *Postepy Dermatol. Alergol*. 2014. Vol. 31 (2). P. 77–83.
132. An interaction between filaggrin mutations and early food sensitization improves the prediction of childhood asthma / I. Marenholz, T. Kerscher, A. Bauerfeind et al. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2009. Vol. 123. P. 911-916.
133. Analysis of the individual and aggregate genetic contributions of previously identified serine peptidase inhibitor Kazal type 5 (SPINK5), kallikrein-related peptidase 7 (KLK7), and filaggrin (FLG) polymorphisms to eczema risk / S. Weidinger, H. Baurecht, S. Wagenpfeil et al. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2008. Vol. 122. P. 560–568.
134. Application of the adverse outcome pathway (AOP) concept to structure the available in vivo and in vitro mechanistic data for allergic sensitization to food proteins / J.H.M. van Bilsen, H. Sienkiewicz-Szlapka, D. Lozano-Ojalvo et al. *Clin Transl Allergy*. 2017. Vol. 7. P. 13.

135. Are allergic multimorbidities and IgE polysensitization associated with the persistence or re-occurrence of foetal type 2 signalling? The MeDALL hypothesis / Bousquet J., Anto J. M., Wickman M. et al. *Allergy*. 2015. Vol. 70. P. 1062–1078.
136. Atopic dermatitis and disease severity are the main risk factors for food sensitization in exclusively breastfed infants / C. Flohr, M. Perkin, K. Logan et al. *J. Invest. Dermatol.* 2014. Vol. 134 (2). P. 345–350.
137. Baseline specific IgE levels are useful to predict safety of oral immunotherapy gg-allergic children / M. Vazquez-Ortiz, M. Alvaro, M. Piquer et al. *Clin Exp Allergy*. 2014. Vol. 44(1). P. 130–141.
138. Bégin P., Nadeau K.C. Diagnosis of Food Allergy. *Pediatric annals*. 2013. Vol 42(6). P. 102–109. URL: doi:10.3928/00904481-20130522-10.
139. Berin M.C. Future therapies for IgE- mediated food allergy. *CurrPediatrRep*. 2014. 2. P. 119–126.
140. Better recognition, diagnosis and management of non-IgE-mediated cow's milk allergy in infancy: iMAP—an international interpretation of the MAP (Milk Allergy in Primary Care) guideline / C. Venter, T. Brown, R. Meyer et al. *Clinical and Translational Allergy*. 2017. Vol. 7. P. 26. URL: doi:10.1186/s13601-017-0162-y.
141. Bhat M. I., Kapila K.. Dietary metabolites derived from gut microbiota: critical modulators of epigenetic changes in mammals. *Nutr. Rev.* 2017. URL: doi: 10.1093/nutrit/nux001.
142. Blanchard C. A history into genetic and epigenetic evolution of food tolerance: how humanity rapidly evolved by drinking milk and eating wheat. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2017. Vol. 17(6). p. 460–464. doi: 10.1097/ACI.0000000000000397.
143. Blazquez A. B., Berin M. C. Microbiome and food allergy. *Transl. Res.* 2017. Vol. 179. P. 199-203.

144. Blood DNA methylation biomarkers predict clinical reactivity in food-sensitized infants / D. Martino, T. Dang, A. Sexton-Oates et al. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2015. Vol. 135. P. 1319–1328.
145. Branum A. M., Lukacs S. L. Food allergy among U.S. children: Trends in prevalence and hospitalizations. *NCHS Data Brief.* 2008. Vol. 10. P. 1–8.
146. Budesonide, but not tacrolimus, affects the immune functions of normal human keratinocytes / K. Kis, L. Bodai, and L. Bodai. *Int. Immunopharmacol.* Vol. 6, N 3. – P. 358–368.
147. Can early introduction of egg prevent egg allergy in infants? A population-based study / Koplin J. J., Osborne N. J., Wake M. et al. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010. Vol. 126 (4). P. 807–813.
148. Caubet J. C., Sampson H. A. Beyond skin testing: state of the art and new horizons in food allergy diagnostic testing. *Immunol. Allergy Clin. North Am.* 2012. Vol. 32 (1). P. 97–109.
149. Children with atopic dermatitis and frequent emollient use have increased urinary levels of low-molecular-weight phthalate metabolites and parabens / Overgaard L. E., Main K. M., Frederiksen H. et al. *Allergy.* 2017. URL: doi: 10.1111/all.13157.
150. Choi E. H., Yoon N.Y. Pathogenesis of atopic dermatitis. *J Korean Med Assoc.* 2014. Vol. 57(3). P. 218–225.
151. Clinical role of calprotectin assay in determining histological relapses in children affected by inflammatory bowel diseases / Diamanti A., Colistro F., Basso M. S. et al. *Inflamm. Bowel Dis.* 2008. Vol. 14 (9). P. 1229–1235.
152. Comparison of results and clinical value of skin prick tests with synthetic and native food allergens in patients at the age of up to 3 years / E. Los-Rycharska, A. Sterkowicz, B. Romanczuk, M. Czerwionka-Szaflarska. *Postepy Dermatol Alergol.* 2016. Vol. 33(6). P. 485–487.
153. Component-resolved diagnostics in Thai children with cow's milk and egg allergy / Jessadapakorn W., Sangsupawanich P., Wootipoom N. et al. *Asian*

- Pac. J. Allergy Immunol.* 2017. Vol. 35(4). P. 179-185. URL: doi: 10.12932/AP0820.
154. Composition of the adult digestive tract bacterial microbiome based on seven mouth surfaces, tonsils, throat and stool samples / N. Segata, S. K. Haake, P. Mannon et al. *Genome Biol.* 2012. Vol. 13. R42.
155. Cow's milk allergic children – Can component resolved diagnostics predict duration and severity? / T.H. Petersen, C.G.Mortz, C. Binslev-Jensen, E. Eller. *Pediatr Allergy Immunol.* 2018. Vol. 29 (2). P. 194-199.
156. Curry J. L., Qin J.-Z., Qin J.-Z. Innate immune-related receptors in normal and psoriatic skin. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2003. Vol. 127, N 2. P. 178–186.
157. Cuturi M. C., Anegón I (eds.) *Suppression and Regulation of Immune Responses: Methods and Protocols*, Vol. II: *Methods in Molecular Biology*, Vol. 1371. N.Y.: Springer Science+Business Media, 2016. DOI 10.1007/978-1-4939-3139-2\_14.
158. De Benedetto A., Yoshida, T., Fridy, S., Park, J.-E. S., Kuo, I.-H., Beck, L. A. Histamine and Skin Barrier: Are Histamine Antagonists Useful for the Prevention or Treatment of Atopic Dermatitis? *Journal of Clinical Medicine*/ 2015. Vol. 4(4). P. 741–755. URL: <http://doi.org/10.3390/jcm4040741>.
159. Deciphering the black box of food allergy mechanisms / V.Sampath, D. Tupa, M.T. Graham et al. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2017. Vol. 118(1). P. 21–27.
160. Des Roches A. Food Allergy and Very Early Allergy Prevention in Neonates. *3rd Congress of the EAPS*, Copenhagen, 2010. URL: [www.nestlenutrition-institute.org](http://www.nestlenutrition-institute.org).
161. Development and application of the human intestinal tract chip, a phylogenetic microarray: analysis of universally conserved phylotypes in the abundant microbiota of young and elderly adults / M. Rajilić-Stojanović, H.G. Heilig, D. Molenaar et al. *Environ Microbiol.* 2009. Vol.11(7). P. 1736–1751.

162. Diagnosing and managing common food allergies: a systematic review / J. J. Schneider Chafen, S. J. Newberry, M. A. Riedl et al. *JAMA*. 2010. Vol. 303 (18). P. 1848–1856.
163. Diagnosis and management of food allergies: new and emerging options: a systematic review / A. W. O’Keefe, S. De Schryver, J. Mill et al. *J. Asthma Allergy*. 2014. Vol. 7. P. 141–164.
164. Diagnosis and Rationale for Action Against Cow’s Milk Allergy (DRACMA): a summary report / A. Fiocchi, H. J. Schünemann, J. Brozek et al. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010. Vol. 126 (6). P. 1119–1128.
165. Diagnostic accuracy, risk assessment, and cost-effectiveness of component-resolved diagnostics for food allergy: a systematic review / J. Flores Kim, N. McCleary, B.I. Nwaru et al. *Allergy*. 2018. Vol. 73 (8). P. 1609-1621.
166. Dietary Fiber and Bacterial SCFA Enhance Oral Tolerance and Protect against Food Allergy through Diverse Cellular Pathways / J. Tan, C. McKenzie, P. J. Vuillermine et al. *Cell Rep*. 2016. Vol. 15 (12). P. 2809–2824.
167. Dietary prevention of allergic diseases in infants and small children. Part II. Evaluation of methods in allergy prevention studies and sensitization markers. Definitions and diagnostic criteria of allergic diseases / S. Muraro, S. Dreborg, S. Halken, A. Host et al. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2004. Vol. 15 (3). P. 196–205.
168. Differential factors associated with challenge-proven food allergy phenotypes in a population cohort of infants: a latent class analysis / R. L. Peters, K. J. Allen, S. C. Dharmage et al. *Clin. Exp. Allergy*. 2015. Vol. 45 (5). P. 953–963.
169. Disagreement between skin prick test and specific IgE in young children / A.M. Schoos, B. L. Chawes, N V. Folsgaard et al. *Allergy*. 2015. Vol. 70(1). P. 41–48. URL: doi: 10.1111/all.12523.
170. Double-blind, placebo-controlled food challenge in adults in everyday clinical practice: a reappraisal of their limitations and real indications / R.



- Asero, M. Fernandez-Rivas, A. C. Knulst, C. A. Bruijnzeel-Koomen. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2009. Vol. 9 (4). P. 379–385.
171. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy / A. Muraro, T. Werfel, K. Hoffmann-Sommergruber et al. *Allergy.* 2014. Vol. 69 (8). P. 1008–1025.
172. EAACI molecular allergology user's guide / Matricardi P. M., Kleine-Tebbe J., Hoffmann H. J. et al. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2016. Vol. 27 (suppl 23). P. 1–250.
173. Early-life gut microbiome and egg allergy / M. Fazlollahi, Y. Chun, A. Grishinet al. *Allergy.* 2018. Vol. 73 (7). P. 1515-1524.
174. Eczematous reactions to food in atopic eczema: position paper of the EAACI and GA2LEN / T. Werfel, B. Ballmer-Weber, P. A. Eigenmann et al. *Allergy.* 2007. Vol. 62 (7). P. 723–728.
175. Effects of a New Emollient-Based Treatment on Skin Microflora Balance and Barrier Function in Children with Mild Atopic Dermatitis / P. Bianchi, J. Theunis, C. Casas et al. *Pediatr Dermatol.* 2016. Vol. 33 (2). P. 165–171.
176. Effects of infant feeding practice on eczema during early childhood in Shanghai, Hohhot, and Fuzhou [Article in Chinese] / X. Q. Zheng, G.W. Zhu, Z.Q. Zheng et al. *Zhonghua Er Ke Za Zhi.* 2016. Vol. 54(12). P. 908–912.
177. Effects of S100A9 in a rat model of asthma and in isolated tracheal spirals / L.M.Yin, H.Y. Li, Q.H. Zhang et al. *Biochem Biophys Res Commun.* 2010. 398(3). P. 547–552.
178. Efficacy of *Bacillus clausii* spores in the prevention of recurrent respiratory infections in children: a pilot study / G. L. Marseglia, M. Tosca, I. Cirillo et al. *Ther. Clin. Risk Manag.* 2007. Vol. 3 (1). P. 13–17.
179. Elias P.M., Wakefield J.S. Mechanisms of abnormal lamellar body secretion and the dysfunctional skin barrier in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2014. Vol.134(4). P.781–791.

180. Elias P. M., Wakefield J. S. Therapeutic implications of a barrier-based pathogenesis of atopic dermatitis. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2011. Vol. 41(3). P. 282–295.
181. Eliasa P. M., Schmuth M. Abnormal skin barrier in the etiopathogenesis of atopic dermatitis. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2009. Vol. 9 (5). P. 437–446.
182. Emollient enhancement of the skin barrier from birth offers effective atopic dermatitis prevention / E. L. Simpson, J. R. Chalmers, J. M. Hanifin et al. *J. Allergy Clin. Immuno.* 2014. Vol. 134 (4). P. 818–823.
183. Enhancement of Oral Tolerance Induction in DO11.10 Mice by *Lactobacillus gasseri* OLL2809 via Increase of Effector Regulatory T Cells / A. Aoki-Yoshida, K. Yamada, S. Hachimura et al. *PLoS One.* 2016. Vol. 11 (7). P. e0158643.
184. Enterotypes of the human gut microbiome / M. Arumugam, J. Raes, E. Pelletier. et al. *Nature.* 2011. Vol. 473. P. 174–180.
185. Epidermal barrier dysfunction in atopic dermatitis / M. J. Cork, S. G. Danby, Y. Vasilopoulos et al. *J. Invest. Dermatol.* 2009. Vol. 129. P. 1892–1908.
186. Epidermal Dysfunction Leads to an Age-Associated Increase in Levels of Serum Inflammatory Cytokines / L. Hu, T.M. Mauro, E. Dang et al. *The Journal of investigative dermatology.* 2017. Vol.137(6). P. 1277–1285.
187. Epidermal tight junction barrier function is altered by skin inflammation, but not by filaggrin-deficient stratum corneum / M. Yokouchi, A. Kubo, H. Kawasaki. et al. *J. Dermatol Sci.* 2015. Vol. 77 (1). P. 28–36.
188. Epigenetics and allergy: from basic mechanisms to clinical applications / D. P. Potaczek, H. Harb, S. Michel et al. *Epigenomics.* 2017. Vol. 9 (4). P. 539–571.
189. Epigenome-wide association study links site-specific DNA methylation changes with cow's milk allergy / X. Hong, C. Ladd-Acosta, K. Hao, B.

- Sherwood, H. Ji, C.A. Keet et al. *J Allergy Clin Immunol.* 2016. Vol. 138. P. 908–911.
190. Evaluation of basophil activation test in suspected food hypersensitivity / P. Pignatti, M.R. Yacoub, C. Testoni et al. *Cytometry B Clin Cytom.* 2017. Vol. 92(4). P. 279–285.
191. Evaluation of the skin-prick test for predicting the outgrowth of cow's milk allergy / J. Kido, M. Hirata, H. Ueno et al. *Allergy Rhinol (Providence).* 2016. Vol. 7(3). P. 139–143.
192. Factors that predict the clinical reactivity and tolerance in children with cow's milk allergy / S. T. Yavuz, B. Buyuktiryaki, U. M. Sahiner et al. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2013, Vol. 110 (4). P. 284–289.
193. Faecal calprotectin concentrations in untreated coeliac patients / Montalto M., Santoro L., Curigliano V. et al. *Scand. J. Gastroenterol.* 2007. Vol. 42 (8). P. 957–961.
194. Fatty acid composition abnormalities in atopic disease: evidence explored and role in the disease process examined / A. Sala-Vila, E. A. Miles, P. C. Calder. *Clin Exp Allergy.* 2008. Vol. 38(9). P. 1432–1450.
195. Fecal calprotectin (FC) in newborns: is it a predictive marker of gastrointestinal and/or allergic disease? / M.E. Baldassarre, M. Fanelli, M.L. Lasorella et al. *Immunopharmacol Immunotoxicol.* 2011. Vol. 33(1). P. 220–223.
196. Fecal calprotectin and elastase 1 determinations in patients with pancreatic diseases: a possible link between pancreatic insufficiency and intestinal inflammation / R. Pezzilli, A. Barassi, A. M. Morselli-Labate et al. *J. Gastroenterol.* 2007. Vol. 42 (9). P. 754–760.
197. Fecal calprotectin one year after ileocaecal resection for Crohn's disease--a comparison with findings at ileocolonoscopy / A. Lasso, H. Strid, L. Ohman et al. *J. Crohns Colitis.* 2014. Vol. 8(8). P. 789-795.
198. Fecal hemoglobin and calprotectin are equally effective in identifying patients with inflammatory bowel disease with active endoscopic inflammation

- / E. Mooiweer, H H. Fidder et al. *Inflamm Bowel Dis*. 2014. Vol. 20(2). P. 307–314.
199. Feketea G., Tsabouri S. Common food colorants and allergic reactions in children: Myth or reality? *Food Chem*. 2017. Vol. 230. P. 578–588.
200. Fernández-Rivas M., Barreales L., Mackie A.R. et al. The EuroPrevall outpatient clinic study on food allergy: background and methodology. *Allergy* 2015. Vol. 70. P. 576–584.
201. Filaggrin loss-of-function mutations are associated with food allergy in childhood and adolescence / D. Venkataraman, N. Soto-Ramírez, R. J. Kurukulaaratchy et al. *J Allergy Clin. Immunol*. 2014. Vol. 134 (4). P. 876–882.
202. Filaggrin mutations, atopic eczema, hay fever, and asthma in children S Weidinger., M O’Sullivan., T Illig. et al. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2008. Vol. 121. P. 1203–1209.
203. First Foods and Gut Microbes /M. F. Laursen, M. I Bahl., K. F. Michaelsen, T. R. Licht *Front Microbiol*. 2017. URL: doi: 10.3389/fmicb.2017.00356. eCollection 2017.
204. Food allergen sensitization pattern in adults in relation to severity of atopic dermatitis / H. Röckmann, M. J. van Geel, A. C. Knulst et al. *Clin. Transl. Allergy*. 2014. Vol. 4 (1). P. 9.
205. Food allergens affect the intestinal tight junction permeability in inducing intestinal food allergy in rats / T. Chen, X. Liu, L. Ma et al. *Asian Pac. J. Allergy Immunol*. 2014. Vol. 32 (4). P. 345–353.
206. Food Allergies: Novel Mechanisms and Therapeutic Perspectives / M. Di Costanzo, L. Paparo, L. Cosenza et al. *Methods Mol. Biol*. 2016. Vol. 1371. P. 215–221.
207. Frei R., Akdis M., O’Mahony L. Prebiotics, probiotics, synbiotics, and the immune system: experimental data and clinical evidence. *Curr. Opin. Gastroenterol*. 2015. Vol. 31(2). P. 153–158.

208. GATA-3 regulates FLG and FLG2 expression in human primary keratinocytes / J. Zeitvogel, N. Jokmin, S. Rieker et al. *Sci Rep.* 2017. Vol. 7(1). P. 11847.
209. Greenhawt M. J., Fleischer D. M. Primary Prevention of Food Allergy. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2017. Vol. 17 (4). P. 26. URL: doi: 10.1007/s11882-017-0692-3.
210. Guidelines for the Diagnosis and Management of Food Allergy in the United States. Summary of the NIAID-Sponsored Expert Panel Report / A. J. Boyce, A. Assa'ad, A. W. Burks et al. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010. Vol. 126 (6). P. 1105–1118.
211. Gut microbiota composition correlates with diet and health in the elderly / M. J. Claesson, I. B. Jeffery, S. Conde et al. *Nature.* 2012. Vol. 488. P. 178–184.
212. Health Nuts Study Investigators. Filaggrin loss-of-function mutations do not predict food allergy over and above the risk of food sensitization among infants / H. T. Tan, J. A. Ellis, J. J. Koplin et al. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2012. Vol. 130 (5). P. 1211–1213.
213. Heratizadeh A., Wichmann K., Werfel T. Food allergy and atopic dermatitis: how are they connected? *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2011. Vol. 11 (4). P. 284–291.
214. High level of fecal calprotectin at age 2 months as a marker of intestinal inflammation predicts atopic dermatitis and asthma by age 6. / Orivuori L., Mustonen K., deGoffau M. C. et al. ; PASTURE Study Group. *Clin. Exp. Allergy.* 2015. Vol. 45 (5). P. 928–939.
215. Hong S.-W., Kim K. S., Surh C. D. Beyond Hygiene: Commensal Microbiota and Allergic Diseases. *Immune Network.* 2017. Vol. 17 (1). P. 48–59.
216. Hong X., Tsai H. J., Wang X. Genetics of food allergy. *Curr Opin Pediatr.* 2009. Vol. 21(6). P. 770–776.

217. Hong X., Wang X. Early Life Precursors, Epigenetics, and the Development of Food Allergy. *Sem. Immunopathol.* 2012. Vol. 34 (5). P. 655–669.
218. Hong X., Wang X.. Epigenetics and development of food allergy (FA) in early childhood. *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2014. Vol. 14 (9). P. 460–466.
219. ICON: food allergy / Burks A. W., Tang M., Sicherer S. et al. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2012. Vol. 129. P. 906–920.
220. IgE in the diagnosis and treatment of allergic disease / T. A. Platts-Mills, A. J. Schuyler, E. A. Erwin et al. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2016. Vol. 137 (6). P. 1662–1670.
221. Immunology: Mucosal and Body Surface Defences / Andrew E. Williams, Wiley-Blackwell, 2012, p.380.
222. Implementation and interpretation of hydrogen breath tests / A. Eisenmann, A. Amann, M. Said, B.. Datta, M.. Ledochowski. *J Breath Res.* 2008. Vol. 2(4). P. 046002.
223. Incidence and natural history of challenge-proven cow's milk allergy in European children – EuroPrevall birth cohort / Schoemaker A. A., Sprickelman A. B., Grimshaw K. E. et al. *Allergy.* 2015. Vol. 70. P. 963–972.
224. Infant gut microbiota and the hygiene hypothesis of allergic disease: impact of household pets and siblings on microbiota composition and diversity / M. B. Azad, T. Konya, H. Maughan et al. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2013. Vol. 9 (1). P. 15.
225. Initial description of pork-cat syndrome in the United States / Posthumus J., James H. R., Lane C. J. et al. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2013. Vol. 131 (3). P. 923–925.
226. Innate immune-related receptors in normal and psoriatic skin / J. L. Curry, J.-Z. Qin, J.-Z. Qin. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine.* 2003. Vol. 127, No. 2. – P. 178–186.
227. Intestinal mucosal tolerance and impact of gut microbiota to mucosal tolerance / Chistiakov D. A., Bobryshev Y. V., Kozarov E et al. *Front. Microbiol.* 2014. Vol. 5. P. 781.

228. Intestinal permeability – a new target for disease prevention and therapy / S.C. Bischoff, G. Barbara, W. Buurman et al. *BMC Gastroenterology*. 2014. Vol. 14. P. 189. URL: doi:10.1186/s12876-014-0189-7.
229. 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., Kapel N., Waligora-Dupriet A. J. et al. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2013. Vol. 51 (2). P. 351–361.
230. Intestinal permeability in children with food allergy on specific elimination diets / K. M. Jarvinen, G. N. Konstantinou, M. Pilapil et al. *Pediatr Allergy Immunol.* 2013. Vol. 24 (6). P. 589–595.
231. Is there a march from early food sensitization to later childhood allergic airway disease? Results from two prospective birth cohort studies / Alduraywish S. A., Standl M., Lodge C. J. et al. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2017. Vol. 28 (1). P. 30–37.
232. Kattan J.D., Sicherer S.H. Optimizing the Diagnosis of Food allergy. *Immunology and allergy clinics of North America*. 2015. Vol. 35(1). P. 61–76.
233. Kim E. H., Burks W. Immunological basis of food allergy (IgE-mediated, non-IgE-mediated, and tolerance. *Chem Immunol. Allergy*. 2015. Vol. 101. P. 8–17.
234. Krishnamurthy P., Kaplan M. H. STAT-6 and PARP Family Members in the Development of T Cell-dependent Allergic Inflammation. *Immune Netw.* 2016. Vol. 16 (4). P. 201–210.
235. Lavine E. Blood testing for sensitivity, allergy or intolerance to food. *CMAJ*. 2012. Vol. 184 (6). P. 666–668.
236. Lee S. IgE-mediated food allergies in children: prevalence, triggers, and management. *Korean J. Pediatr.* 2017. Vol. 60 (4). P. 99–105.
237. Legatzki A., Rosler B., von Mutius E. Microbiome diversity and asthma and allergy risk. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2014. Vol. 14(10). P. 466.

238. Lehmann F. S., Burri E., Beglinger C. The role and utility of faecal markers in inflammatory bowel disease. *Therap. Adv. Gastroenterol.* 2015. Vol. 8 (1). P. 23–36.
239. Leung D. Y. New insights into atopic dermatitis: role of skin barrier and immune dysregulation. *Allergol Int.* 2013. Vol. 62 (2). P. 151–161.
240. Leung P. S., Shu S. A., Chang C. The changing geoepidemiology of food allergies. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2014. Vol. 46 (3). P. 169–179.
241. Li F., Sheng X.Y. [Research advances in the role of fecal calprotectin in intestinal development and diseases among children].[Article in Chinese]. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi.* 2014. Vol. 16(10). P. 1064–1069.
242. Li M. Current evidence of epidermal barrier dysfunction and thymic stromal lymphopoietin in the atopic march. *Eur. Respir. Rev.* 2014. Vol. 23 (133). P. 292–298.
243. Lis-Święty A., Milewska-Wróbel D., Janicka I. Dietary strategies for primary prevention of atopic diseases – what do we know? *Dev. Period. Med.* 2016. Vol. 20(1). P. 68-74.
244. Long-term outcomes in pediatric-onset esophageal eosinophilia / C. DeBrosse W., J. P. Franciosi, E. C. King et al. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011. Vol. 128 (1). P. 132–138.
245. Loss-of-function variants of the filaggrin gene are associated with clinical reactivity to foods / C. D. van Ginkel, B. M. Flokstra-de Blok, B. J. Kollen et al. *Allergy.* 2015. Vol. 70. P. 461–464.
246. Luengo O., Cardona V. Component resolved diagnosis: when should it be used? *Clinical and Translational Allergy.* 2014. N4. P. 28. URL: doi:10.1186/2045-7022-4-28.
247. Markers of gut mucosal inflammation and cow's milk specific immunoglobulins in non-IgE cow's milk allergy / Merras-Salmio L., Kolho K. L., Pelkonen A. S. et al. *Clin. Transl. Allergy.* 2014. Vol. 4 (1). P. 4–8.



248. Markers of tolerance development to food allergens / M. Ponce, S. C. Diesner, Z. Szépfalusi, T. Eiwegger. *Allergy*. 2016. Vol. 71, issue 10. P. 1393–1404.
249. Maternal breast milk transforming growth factor-beta and feeding intolerance in preterm infants / B. L. Frost, T. Jilling, B. Lapin, A. Maheshwari, M. S. Caplan. *Pediatr Res*. 2014. Vol. 76(4). P. 386-93. URL: doi: 10.1038/pr.2014.96.
250. McCoy K. D., Koller Y. New developments providing mechanistic insight into the impact of the microbiota on allergic disease. *Clin. Immunol*. 2015. Vol. 159 (2). P. 170–176.
251. Methylation of the filaggrin gene promoter does not affect gene expression and allergy / H. T. Tan, J. A. Ellis, J. J. Koplin et al. *Pediatric. Allergy Immunol*. 2014. Vol. 25 (6). P. 608–610.
252. Microbiome and its impact on gastrointestinal atopy / A.B. Muir, A. J. Benitez, K. Dods, J. M. Spergel, S. A. Fillon. *Allergy*. 2016. Vol. 71(9). P. 1256–1263.
253. Minor criteria for atopic dermatitis in children / M. A.Wahab, M. H. Rahman, L. Khondker et al. *Mymensingh. Med. J*. 2011. Vol. 20 (3). P. 419–424.
254. Moisturizing treatment of patients with atopic dermatitis and ichthyosis vulgaris improves dry skin, but has a modest effect on gene expression regardless of FLG genotype / T. Hoppe, M.C. Winge, M. Bradley et al. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol*. 2013. Vol. 29 (1). P. 174–177.
255. Molecular and cellular mechanisms of food allergy and food tolerance / R. S Chinthrajah., J. D. Hernandez, S. D. Boyd, S. J. Galli, K. C. Nadeau. *J Allergy Clin Immunol*. 2016. Vol. 137(4). P. 984–997.
256. Moore L. E., Stewart P. H., deShazo R. D. Food Allergy: What We Know Now. *Am. J. Med. Sci*. 2017. Vol. 353 (4). P. 353–366.

257. Mucosal immunology and probiotics / M.L. Dongarrà, V. Rizzello, L. Muccio et al. *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2013. Vol. 13(1). P. 19–26.
258. Nedelska S. N., Pakholchuk O. P. An 8-month old with Erythema nodosum – clinical case report, literature review. *Pathology.* 2015. Vol. 2. P. 114–116.
259. Next-Generation Nutritional Biomarkers to Guide Better Health Care / E.E. Baetge, A. Dhawan, A.M. Prentice et al. *Nestlé Nutr Inst Workshop Ser.* 2016. Vol. 84. P. 91–102.
260. Nutritional quality of organic foods: a systematic review / A. Dangour, S. K. Dodhia, A. Hayter et al. *Am. J. Clin. Nutr.* 2009. Vol. 90. P. 680–685.
261. Nyankovskyy S., Nyankovska O., Dobryansky D., Shadrin O., Klimenko V., Iatsula M., Nedelska S., Ashcheulov O., Haiduchyk H., Paholchuk O. Clinical effectiveness of amino acid formula in infants with severe atopic dermatitis and cow's-milk protein allergy. *Pediatrics polska.* 2016. №91. P. 521 – 527.
262. Obayashi Y., Nagamura Y. Does monosodium glutamate really cause headache? : a systematic review of human studies *J. Headache Pain.* 2016. Vol. 17. P. 54.
263. Oral Peanut Challenge Identifies an Allergy but the Peanut Allergen Threshold Sensitivity Is Not Reproducible / Glaumann S., Nopp A., Johansson S. G. et al. *PLoS One.* 2013. Vol. 8 (1). P. e53465.
264. Orally administered TGF-beta is biologically active in the intestinal mucosa and enhances oral tolerance / T. Ando, K. Hatsushika, M. Wako et al. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2007. Vol. 120(4). P. 916–923.
265. Organic food and impact on human health: Assessing the status quo and prospects of research / M. Huber, E. Rembialkowska, D. Srednicka et al. *NJAS – Wageningen j. Life Sci.* 2011. Vol. 58 (3-4). P.103–109.
266. Pakholchuk O. Barrier's deficiency impact in food allergy course in children. *Clinical and Translational Allergy.* 2015. Vol. 5 (Suppl 1). P. O17.

267. Pakholchuk O., Nedelska S. Validation of food hypersensitivity phenotypes using longitudinal observation and atopic sensitization data in the first 6 years of life. *Clinical and Translational Allergy*. 2017. Vol. (Suppl 1). P. PP011.
268. Pakholchuk O.P. Diagnostic approaches to the differentiating food allergies from food intolerances. *Clinical and Translational Allergy*. 2017. Vol. 7(Suppl 1). P. PP010.
269. Pakholchuk O.P. Efficacy of an emolient frequent use for skin eczematous rash in children with food hypersensitivity. *Abstract book "Allergy diagnosis in and beyond the skin" (25-28 Jul 2013)*. Erlangen, 2013. P. na.
270. Pakholchuk O.P. Features of the Pattern Recognition Receptor TLR2 Expression and Cytokines IL-2, IL-4 Profile in Children with Food Hypersensitivity. *Biological Markers and Guided Therapy*. 2018. Vol. 5. №1, P. 9 – 16.
271. Pakholchuk O.P. Features of the SPINK5 gene polymorphism associations with food allergy onset and course in children. *Запорозж. мед. журн.* 2015. № 4.С. 76-78.
272. Pakholchuk O.P. Impact of the genetically predisposed skin barrier function abnormalities on the onset and course of food allergy in children. *Здоровье ребенка*. 2015. №2(61). С. 19-22.
273. Pakholchuk O.P. Transepidermal water lost as the earliest independent marker of the epidermal barrier dysfunction in children with food hypersensitivity. *Clinical and Experimental Medical Sciences*. 2018 Vol. 6 (1). P. 25-32.
274. Pakholchuk O.P. Nedelska S.N. Fecal calprotectin for prediction of the oral challenge test response in children with food hypersensitivity skin symptoms. *Biological Markers and Guided Therapy*. 2016. Vol. 3 (1). P. 1-8.
275. Park K. D., Pak S. C., Park K. K. The Pathogenetic Effect of Natural and Bacterial Toxins on Atopic Dermatitis. *Toxins*. 2016. Vol. 9 (1). URL: doi: 10.3390/toxins9010003.

276. PASTURE Study Group. High level of fecal calprotectin at age 2 months as a marker of intestinal inflammation predicts atopic dermatitis and asthma by age 6 / L. Orivuori, K. Mustonen, M. C.de Goffau et al. *Clin. Exp. Allergy*. 2015 Vol. 45(5). P. 928–939.
277. Peanut allergy: effect of environmental peanut exposure in children with filaggrin loss-of-function mutations / Brough H. A., Simpson A., Makinson K. et al. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014. Vol. 134 (4). P. 867–875.
278. Peanut oral immunotherapy results in increased antigen-induced regulatory T-cell function and hypomethylation of forkhead box protein 3 (FOXP-3) / Syed A., Garcia M. A., Lyu S. C. et al. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014. Vol. 133. P. 500–510.
279. Perrier C., Corthesy B. Gut permeability and food allergies. *Clin. Exp. Allergy*. 2011. Vol. 41 (1). P. 20–28.
280. Phenotypes of food allergy in children / V. A. Revyakina, I. A. Larkova, E. D. Kuvshinova et al. *Vopr. Pitan.* 2016. Vol. 85 (1). P. 75–80.
281. Phenotypes of IgE-mediated food allergy in Turkish children / S. T. Yavuz, U. M. Sahiner, B. Buyuktiryaki et al. *Allergy Asthma Proc.* 2011. Vol. 32 (6). P. 47–55.
282. Phenotypical and Functional Analysis of Intraepithelial Lymphocytes from Small Intestine of Mice in Oral Tolerance / M. Ruberti, L. G. R. Fernandes, P. U. Simioni et al. *Clin. Dev. Immunol.* 2012; P. 208054.
283. Plaut M., Sawyer R. T., Fenton M. J. Summary of the 2008 National Institute of Allergy and Infectious Diseases-US Food and Drug Administration Workshop on Food Allergy Clinical Trial Design. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2009. Vol. 124 (4). P. 671–678.
284. Precision medicine in allergic disease-food allergy, drug allergy, and anaphylaxis-PRACTALL document of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology / A. Muraro, R. F. Jr. Lemanske, M. Castells et al. *Allergy*. 2017 URL: doi: 10.1111/all.13132.

285. Prediction of challenge test results by flour-specific IgE and skin prick test in symptomatic bakers / V. van Kampen, S. Rabstein, I. Sander et al. *Allergy*. 2008. Vol. 63 (7). P. 897–902.
286. Predictors of allergen sensitization in Singapore children from birth to 3 years / E. X. Loo, J. Z. Sim, A. Goh et al. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2016. Vol. 24;12. P. 56.
287. Prescott S., Allen K. J. FA: riding the second wave of the allergy epidemic. *Pediatr Allergy Immunol*. 2011. Vol. 22. P. 155–160.
288. Presence of commensal house dust mite allergen in human gastrointestinal tract: a potential contributor to intestinal barrier dysfunction / M. K. Tulic, M. Vivinus-Nebot. A. Rekima et al. et al. *Gut*. 2016. Vol. 65 (5). P. 757–766.
289. Prevalence and clinical features of adverse food reactions in Portuguese children / A. Jorge, E. Soares, E. Sarinho et al. *Allergy, Asthma, and Clinical Immunology : Official Journal of the Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology*. 2017. Vol. 13. P. 40.
290. Prevalence and longitudinal trends of food allergy during childhood and adolescence: results of the Isle of Wight Birth Cohort study / D. Venkataraman, M. Erlewyn-Lajeunesse et al. *Clin. Exp. Allergy*. 2018. Vol. 48 (4). P. 394-402.
291. Prevalence of eczema and food allergy is associated with latitude in Australia / Osborne N. J., Ukoumunne O. C., Wake M., Allen K. J. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2012. Vol. 129 (3). P. 865–867.
292. Price D., Ackland L., Suphioglu C. Nuts 'n' guts: transport of food allergens across the intestinal epithelium. *Asia Pac. Allergy*. 2013. Vol. 3 (4). P. 257–265.
293. Probiotics for maintenance of remission in ulcerative colitis / K. Naidoo, M. Gordon, A.O. Fagbemi et al. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2011. Vol. 12. CD007443.
294. Prognostic Accuracy of Clinical Signs and Diagnostic Tests in Cow's Milk Allergy in Newborns / G. Nosan, M. Jakic, M. Jager, D. Paro-Panjan. *Pediatr Neonatol*. 2017. Vol. 58(5). P. 449–454.

295. Racial Differences in Food Allergy Phenotype and Health Care Utilization among US Children / M. Mahdavinia, S. R. Fox, B. M. Smith et al. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2017. Vol. 5 (2). P. 352–357.
296. Regulatory T cell reprogramming towards a Th2 cell-like lineage impairs oral tolerance and promotes food allergy / M. N. Rivas, O. T. Burton, P. Wise et al. *Immunity*. 2015. Vol. 42(3) P. 512–523.
297. Retrospective analysis on the agreement between skin prick test and serum food specific IgE antibody results in adults with suspected food allergy / L. Ling, M. B. Ospina, K. Sideri, H. Vliagoftis. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2016. Vol. 12. P. 30.
298. Review article: small intestinal bacterial overgrowth--prevalence, clinical features, current and developing diagnostic tests, and treatment / E. Grace, C. Shaw, K. Whelan, H. J. Andreyev. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013. Vol. 38(7). P. 74–88.
299. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003 / Johansson S. G., Bieber T., Dahl R. et al. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2004, N 113. P. 832–836.
300. Role of natural killer and dendritic cell crosstalk in immunomodulation by commensal bacteria probiotics / V. Rizzello, I. Bonaccorsi, M. L. Dongarrà et al. *J. Biomed. Biotechnol.* 2011. P. 473097.
301. Røseth A. G., Schmidt P. N., Fagerhol M. K. Correlation between faecal excretion of indium-111-labelled granulocytes and calprotectin, a granulocyte marker protein, in patients with inflammatory bowel disease. *Scand. J. Gastroenterol.* 1999. Vol. 34 (1). P. 50–54.
302. Rupnik H., Rijavec M., Korosec P. Filaggrin loss-of-function mutations are not associated with atopic dermatitis that develops in late childhood or adulthood. *Br J Dermatol.* 2015. Vol. 172(2). P. 55–461.

303. Sandosh Padmanabhan. Handbook of Pharmacogenomics and Stratified Medicine. Academic Press, 2014, 1118 p.
304. Sanz M. L., Blázquez A. B., Garcia B. E. Microarray of allergenic component-based diagnosis in food allergy. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2011. Vol. 11 (3). P. 204–209.
305. Sato S., Kiyono H., Fujihashi K. Mucosal Immunosenescence in the Gastrointestinal Tract: A Mini-Review. *Gerontology.* 2015. Vol. 61 (4). P. 336–342.
306. Schröder O. Prospective evaluation of faecal neutrophil-derived proteins in identifying intestinal inflammation: combination of parameters does not improve diagnostic accuracy of calprotectin. *Aliment Pharmacol. Ther.* 2007 Vol. 26 (7). P. 1035–1042.
307. Sensitivity to food additives, vaso-active amines and salicylates: a review of the evidence / I. J. Skypala, M. Williams, L. Reeves, R. Meyer, C. Venter. *Clinical and Translational Allergy.* 2015. Vol. 5. P. 34.
308. Severe food allergy as a variant of IPEX syndrome caused by a deletion in a noncoding region of the FOXP-3 gene / T. R. Torgerson, A. Linane, N. Moes et al. *Gastroenterology.* 2007. Vol. 132(5). P. 1705–1717.
309. Shaker M. New insights into the allergic march. *Curr. Opin. Pediatr.* 2014. Vol. 26 (4). P. 516–520.
310. Sicherer S. H., Leung D. Y. Advances in allergic skin disease, anaphylaxis, and hypersensitivity reactions to foods, drugs, and insects in 2014. *J Allergy Clin Immunol.* 2015. Vol. 135 (2). P. 357–367.
311. Sicherer S. H., Sampson H. A. Food allergy: epidemiology, pathogenesis, diagnosis and treatment. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014. Vol. 133, N 2. P. 291–306.
312. Skin barrier impairment at birth predicts food allergy at 2 years of age / Kelleher M. M., Dunn-Galvin A., Gray C. et al. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2016. Vol. 137 (4). P. 1111–1116.

313. Skin barrier in atopic dermatitis / S. Kezic, N. Novak, I. Jakasa et al. *Front. Biosci.* 2014. Vol. 19. P. 542–556.
314. Skin barrier in atopic dermatitis: beyond filaggrin / M. C. Zaniboni, L. P. Samorano, R. L. Orfali, V. Aoki. *An. Bras. Dermatol.* 2016. Vol. 91 (4). P. 472–478.
315. Skin inflammation exacerbates food allergy symptoms in epicutaneously sensitized mice / A. Kawasaki, N. Ito, H. Murai et al. *Allergy.* 2018. Vol. 73 (6). P. 1313-1321.
316. Skin prick tests and specific IgE in 10-year-old children: Agreement and association with allergic diseases / A. Chauveau, M. L. Dalphin, F. Mauny et al. *Allergy.* 2017. Vol. 72 (9). P. 1365–1373.
317. Small intestinal bacterial overgrowth syndrome in children / K. Siniewicz-Luzencyk, A. Bik-Gawin, K. Zeman, L. Bak-Romaniszyn. *Prz. Gastroenterol.* 2015. Vol. 10 (1). P. 28–32.
318. SPINK5 is associated with early-onset and CHI3L1 with late-onset atopic dermatitis / K. Dezman, P. Korosec, H. Rupnik, M. Rijavec. *Int J Immunogenet.* 2017. Vol. 44(5). P. 212–218.
319. Suzuki T. Regulation of intestinal epithelial permeability by tight junctions. *Cell Mol. Life Sci.* 2013. Vol. 70 (4). P. 631–659.
320. Systemic IL-2/anti-IL-2Ab complex combined with sublingual immunotherapy suppresses experimental food in mice through induction of mucosal regulatory T cells / P.L. Smaldini, F. Trejo, J. L. Cohen et al. *Allergy.* 2018. Vol. 73 (4). P. 885-895.
321. Testing for food reactions: the good, the bad, and the ugly / G. E. Mullin, K. M. Swift, L. Lipski, L. K. Turnbull, S. D. Rampertab. *Nutr Clin Pract.* 2010. Vol. 25 (2). P. 192–198.
322. Tezza G., Mazzei F., Boner A. Epigenetics of allergy. *Early Hum. Dev.* 2013. Vol. 89, suppl. 1. P. 20–211.
323. The concordance between component tests and clinical history in British adults with suspected pollen-food syndrome to peanut and hazelnut / S. C.



- Beck, A. P. Huissoon, D. Collins, A. G. Richter, M. T. Krishna. *J Clin Pathol*. 2017. URL: doi: 10.1136/jclinpath-2017-204573.
324. The development of a standardized diet history tool to support the diagnosis of food allergy / I. J. Skypala, C. Venter, R. Meyer et al. *Clinical and Translational Allergy*. 2015. Vol. 5. P. 7.
325. The diagnostic value of component-resolved diagnostics in peanut allergy in children attending a Regional Paediatric Allergology Clinic / L. N. van Veen, M. Heron, M. Batstra et al. *BMC Pediatr*. 2016. Vol. 16. P. 74.
326. The early settlers: intestinal microbiology in early life / P. A. Scholtens, R. Oozeer, R. Martin, K. B. Amor, J. Knol. *Annu Rev Food Sci Technol*. 2012. Vol. 3. P. 425–47.
327. The epidemiology of food allergy in Europe: a systematic review and meta-analysis / B. I. Nwaru, L. Hickstein, S. S. Panesar et al. EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. *Allergy*. 2014. Vol. 69(1). P. 62–75.
328. The Euro Prevall: outpatient clinic study on food allergy: background and methodology / Fernández-Rivas M., Barreales L., Mackie A. R. et al. *Allergy*. 2015. Vol. 70. P. 576–584.
329. The function of our microbiota: who is out there and what do they do? / N. Ottman, H. Smidt, W. M. deVos, C. Belzer. *Front Cell Infect. Microbiol*. 2012. Vol. 2. P. S104.
330. The Future of Biologics: Applications for Food Allergy / R.N. Bauer, M. Manohar, A.M. Singh, D.C. Jay, K.C. Nadeau. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2015. Vol. 135 (2). P. 312–323.
331. The global impact of the DRACMA guidelines cow's milk allergy clinical practice / A. Fiocchi, H. Schunemann, I. Ansotegui et al. *World Allergy Organ J*. 2018. Vol. 11 (1). P. 2.
332. The influence of initial exposure timing to beta-lactoglobulin on oral tolerance induction / C. Kato, K. Sato, Y. Eishi, K. Nakamura. *J Allergy Clin Immunol*. 1999. Vol. 104 (4, pt 1). P. 870–878.

333. The natural history of egg allergy in an observational cohort / S. Sicherer H., R. A. Wood, B. P. Vickery et al. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014. Vol. 133 (2). P. 492–499.
334. The psychosocial impact of food allergy and food hypersensitivity in children, adolescents and their families: a review / A. J. Cummings, R. C. Knibb, R. M. King, J. S. Lucas *Allergy.* 2010. Vol. 65. P. 933–945.
335. The role of innate immune signaling in the pathogenesis of atopic dermatitis and consequences for treatments / Y. Skabytska, S. Kaesler, T. Volz, T. Biedermann. *Semin Immunopathol.* 2016. Vol. 38(1). P. 29–43.
336. The role of T-regulatory cell sand Toll-like receptors 2 and 4 in atopic dermatitis / A. Lesiak, P. Smolewski, D. Sobolewska-Sztychny et al. *Scand. J. Immunol.* 2012. Vol. 76 (4). P. 405–410.
337. The skin barrier function gene SPINK5 is associated with challenge-proven IgE-mediated food allergy in infants / S.E. Ashley, H.T. Tan, P. Vuillermine P et al. *Allergy.* 2017. Vol. 72(9). P. 1356–1364.
338. Togashi Y., Nishikawa H. Regulatory T Cells: Molecular and Cellular Basis for Immunoregulation. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2017. Vol. 410. P. 3-27.
339. Tolerance to a new free amino acid-based formula in children with IgE or non-IgE-mediated cow's milk allergy: a randomized controlled clinical trial / R. Berni Canani, R. Nocerino, L. Leone et al. *BMC Pediatr.* 2013. Vol. 18. P. 13–24.
340. Topical antihistamines display potent anti-inflammatory activity linked to enhanced permeability barrier function / T-K. Lin, M-Q. Man, J-L. Santiago et al. *The Journal of investigative dermatology.* 2013. Vol. 133(2). P. 469–478.
341. Upregulation of calprotectin in mild IgE-mediated ovalbumin hypersensitivity / Q. Zhu, F. Li, J. Wang et al. *Oncotarget.* 2017. URL: doi: 10.18632/oncotarget.16954.
342. Usefulness of skin prick test using bifurcated needle for the diagnosis of food allergy among infantile atopic dermatitis – second report. In the case of

- cow's milk allergy [in Japanese] / M. Ogata, A. Shukuya, C. Sugizaki. et al. *Arerugi*. 2010. Vol. 59. P. 839–846.
343. Variable food-specific IgG antibody levels in healthy and symptomatic Chinese adults / Q. Zeng, S. Y. Dong, L. X. Wu et al. *PLoS One*. 2013. Vol. 8 (1). P. e53612.
344. Vickery B. P., Chin S., Burks A. W. Pathophysiology of Food Allergy. *Pediatr. Clin. North Am.* 2011. Vol. 58 (2). 363–376.
345. Vitamin D levels and food and environmental allergies in the United States: results from the National Health and Nutrition Examination Survey 2005-2006 / S. Sharief, S. Jariwala, J. Kumar et al. *J Allergy Clin Immunol*. 2011. Vol. 127 (5). P. 1195–1202.
346. Vojdani A. Oral tolerance and its relationship to food immunoreactivities. *Altern. Ther. Health Med*. 2015. Vol. 21, suppl. 1. P. 23–32.
347. Wahab M.A. Minor criteria for atopic dermatitis in children / M.A.Wahab, M.H.Rahman, L.Khondker. *Mymensingh Med J*. 2011. Vol. 20(3). P. 419–924.
348. Wang J. H., Li H. Z., Li M., Pan S. H. Advance in studies on food allergy mechanism based on gut barrier. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*. 2015. Vol. 40 (7). P. 1240–1243.
349. Wawrzyniak M., O'Mahony L., Akdis M. Role of Regulatory Cells in Oral Tolerance. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2017. Vol. 9(2). P. 107–115.
350. Williams A. E. Immunology: Mucosal and Body Surface Defences. Wiley-Blackwell, 2012. 380 p.
351. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines / A. Fiocchi, J. Brozek, H. Schünemann et al. *The World Allergy Organization journal*. 2010. Vol. 3 (4). P. 57–161.
352. World Allergy Organization-McMaster University Guidelines for Allergic Disease Prevention (GLAD-P): Probiotics / A. Fiocchi, R. Pawankar, C. Cuello-Garcia et al. *World Allergy Organ. J*. 2015. Vol. 8 (1). P. 4.

353. Yoshinori Mine, Kazuo Miyashita, Fereidoon Shahidi. *Nurtigenomics and proteomics in health and disease: food factors and gene interactions*. Wiley-Blackwell, 2009. 387 p.
354. Ziyab A. H., Karmaus W., Yousefi M. Interplay of Filaggrin Loss-of-Function Variants, Allergic Sensitization, and Eczema in a Longitudinal Study Covering Infancy to 18 Years of Age. Stoll M, ed. *PLoS ONE*. 2012. Vol. 7 (3). P. e32721.

## Додаток А

СПИСОК НАУКОВИХ ПРАЦЬ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ  
ДИСЕРТАЦІЇ

## Список публікацій здобувача:

## Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Пахольчук О.П. Оцінка ролі дисфункції мукозального бар'єру у формуванні харчової гіперчутливості у дітей. *Астма та алергія*. 2018. №1. С. 1-5.
2. Пахольчук О.П. Оцінка патогенетично обґрунтованого лікування шкірних проявів харчової гіперчутливості в дітей. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2018. №1 (57). С. 66-72.
3. Пахольчук О.П. Значимість віку дебюту та особливостей клінічних проявів для диференційної діагностики симптомів харчової гіперчутливості на шкірі у дітей. *Вісник проблем біології та медицини*. 2018. Вип. 1. Том 1 (142). С. 148-152.
4. Пахольчук О.П. Короткострокові результати фармакотерапії в дітей із симптомами харчової гіперчутливості на шкірі. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2018. № 3 (59). С. 73-78.
5. Пахольчук О.П. Поширеність та кореляційно-статистичні взаємозв'язки дисфункції кишкового бар'єру у дітей із симптомами харчової гіперчутливості на шкірі. *ScienceRise: Medical Science*. 2018. №5 (25). С. 36-39.
6. Pakholchuk O.P. Transepidermal water lost as the earliest independent marker of the epidermal barrier dysfunction in children with food hypersensitivity. *Clinical and Experimental Medical Sciences*. 2018 Vol. 6 (1), P. 25 – 32.
7. Pakholchuk O.P. Features of the Pattern Recognition Receptor TLR-2 Expression and Cytokines IL-2, IL-4 Profile in Children with Food

Hypersensitivity. *Biological Markers and Guided Therapy*. 2018. Vol. 5 (1). P. 9 – 16.

8. Пахольчук О.П. Результати популяційного дослідження поширеності та факторів ризику розвитку харчової непереносимості у дітей шкільного віку. *Запорозж. мед. журн. : науч.-практ. журн.* 2015. № 2 (89). С. 74-77.

9. Пахольчук О.П. Обґрунтування оптимальної схеми застосування емолієнта для лікуванні шкірних проявів алергії в дітей. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2015. № 2. С. 90-94.

10. Pakholchuk O.P. Impact of the genetically predisposed skin barrier function abnormalities on the onset and course of food allergy in children. *Здоровье ребенка*. 2015. №2 (61). С. 19-22.

11. Пахольчук О.П. Особливості верифікації клінічних шкірних проявів харчової алергії у дітей. *Вісник проблем біології і медицини*. 2015. Вип. 2. Т.3 (120). С. 212-215.

12. Пахольчук О.П. Порівняльний аналіз результатів водневого дихального тесту у дітей з харчовою алергією та ротавірусною інфекцією. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. 2015. 1 (15). С. 66-71.

13. Pakholchuk O.P. Features of the SPINK5 gene polymorphism associations with food allergy onset and course in children. *Запорозж. мед. журн.* 2015. № 4. С. 76-78.

14. Пахольчук О.П. Способы коррекции врожденного иммунитета у детей с кожными проявлениями пищевой аллергии. *Journal of theoretical and clinical medicine*. 2014. №3, Том 1. С.142-144.

15. Пахольчук О.П., Недельська С.М. Проспективне дослідження значимості маркерів дисфункції мукозального бар'єру для оцінки ефективності нової стратегії лікування харчової гіперчутливості у дітей. *Здоровье ребенка*. 2018. №2. Т.13. С. 33-37. (Здобувачем проведено відбір та клінічне спостереження в динаміці, призначено лікування, літературний

*пошук, статистична обробка та статистична обробка даних, підготовлено статтю до друку).*

16. Недельська С.М., Пахольчук О.П. Узгодженість між стандартними методами діагностики харчової гіперчутливості у дітей різного віку. *Астма та алергія*. 2018. №2. С. 7-11. *(Здобувачем проведено літературний пошук, огляд хворих, призначені діагностика та лікування хворим, проведено клінічне спостереження, статистична обробка та аналіз даних, підготовлено статтю до друку).*

17. Пахольчук О.П., Недельська С.М. Біомаркер запалення слизової оболонки при симптомах харчової гіперчутливості на шкірі у дітей. *Астма та алергія*. 2018. Том 13. №4. С. 48-52. *(Здобувачем проведено огляд хворих, діагностика та лікування, клінічне спостереження, літературний пошук, статистична обробка та аналіз даних, підготовлено статтю до друку).*

18. Пахольчук О.П., Недельська С.М. Вікові особливості IgE-залежної гіперчутливості до харчових продуктів у дітей різного віку, підтвердженої методом прик та патч-тестування. *Здоров'є ребенка*. 2017. №7 (12). С. 9-13. *(Здобувачем проведено огляд хворих, призначений план діагностики та лікування з подальшим клінічним спостереженням, проведено літературний пошук, статистична обробка та аналіз даних, підготовлено статтю до друку).*

19. Пахольчук О.П., Недельська С.М. Порівняльна характеристика методів діагностики гіперчутливості до харчових продуктів у дітей. *Астма та алергія*. 2017. №2. С. 23-29. *(Здобувачем проведено клінічне та лабораторне дослідження, літературний пошук, статистична обробка та аналіз даних, підготовлено статтю до друку).*

20. Pakholchuk O.P. Nedelska S.N. Fecal calprotectin for prediction of the oral challenge test response in children with food hypersensitivity skin symptoms. *Biological Markers and Guided Therapy*. 2016. Vol. 3 (1). P. 1-8. *(Здобувачем проведено огляд хворих, призначений план діагностики та лікування з*

подальшим клінічним спостереженням, проведено літературний пошук, статистична обробка та аналіз даних, підготовлено статтю до друку).

21. Nyankovsky S., Nyankovska O., Dobryansky D., Shadrin O., Klimenko V., Iatsula M., Nedelska S., Ashcheulov O., Haiduchyk H., Pahlchuk O. Clinical effectiveness of amino acid formula in infants with severe atopic dermatitis and cow's-milk protein allergy. *Pediatrics polska*. 2016. №91. P. 521 – 527. (Здобувачем проведено відбір частини пацієнтів, призначене лікування, проведено клінічне спостереження, підготовлено первинну документацію та базу даних, проведено збір та проміжний аналіз даних).

22. Недельська С.М., Пахольчук О.П., Бессікало Т.Г. Місце харчової сенситизації в структурі гіперчутливості у дітей Запоріжжя. *Запоріжж. мед. журн.* 2011. Т.13. №2. С. 103-104. (Здобувачем проведено обстеження хворих, літературний пошук, статистична обробка та аналіз даних, підготовлено статтю до друку).

#### **Опубліковані праці апробаційного характеру:**

23. Пахольчук О.П. Вікові особливості діагностики харчової гіперчутливості у дітей. *Клініч. імунологія. Алергологія. Інфектологія*. 2018, спеціальний випуск, Матеріали науково-практичної конференції алергологів Слобожанщини «Актуальні питання виявлення і лікування алергічних захворювань» (12 квітня 2018р.). Харків, 2018. С.54.

24. Pakholchuk O.P. Diagnostic approaches to the differentiating food allergies from food intolerances. *Clinical and Translational Allergy*. 2017. Vol. 7 (Suppl 1). P. PP010.

25. Pakholchuk O. Barrier's deficiency impact in food allergy course in children. *Clinical and Translational Allergy*. 2015. Vol. 5 (Suppl 1). P. O17.

26. Пахольчук О.П. Условия формирования и факторы риска развития пищевой непереносимости у детей г. Запорожья. *Збірка тез: матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Сучасні аспекти медицини і фармації – 2015»* (14-15 травня 2015р.). Запоріжжя, 2015. С. 102.



27. Pakholchuk O.P. Efficacy of an emolient frequent use for skin eczematous rash in children with food hypersensitivity. *Abstract book "Allergy diagnosis in and beyond the skin"* (25-28 Jul 2013). Erlangen, 2013. P. na.

28. Пахольчук О.П. Місце вродженого імунітету у формуванні шкірних проявів алергії. *Клініч. імунологія. Алергологія. Інфектологія*. 2013. №5. С. 32-33.

29. Пахольчук О.П. Роль епігентичної дисрегуляції у епідемії алергічних захворювань. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2012 (9), додаток 2 тези доповідей 72-ї Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених та студентів «Медицина та фармація 21-го століття – крок у майбутнє» (19-20 квітня 2012р.). Запоріжжя, 2012. С.130.

30. Пахольчук О.П. Спосіб оцінки клінічної значимості виявленої реакції гіперчутливості до харчових алергенів у дітей. *Актуал. питання фармац. та мед. науки та практики : науково-практичний журнал*. 2011. Вип. 24, № 2 (Додаток). С. 87.

31. Nedelska S.N., Pakholchuk O. P. An 8-month old with erythema nodosum – clinical case report. *Патологія*. 2015. №2. С. 114-116. *(Здобувачем проведено огляд хворих, призначений план діагностики та лікування, клінічне спостереження, проведено літературний пошук, обробка та аналіз даних, підготовлено статтю до друку)*.

32. Недельская С.Н., Пахольчук О.П., Бессикало Т.Г., Вакула Д.А. Роль синдрома избыточного бактериального роста тонкой кишки в развитии аллергической патологии у детей. *Актуальні проблеми сучасної медицини: вісник Української медичної стоматологічної академії*. 2015. Т.15. Вип. 1 (49). С. 232-236. *(Здобувачем проведено огляд хворих, призначений план діагностики та лікування, проведено літературний пошук, обробка та аналіз даних, підготовлено статтю до друку)*.

33. Pakholchuk O., Nedelska S. Validation of food hypersensitivity phenotypes using longitudinal observation and atopic sensitization data in the first

6 years of life. *Clinical and Translational Allergy*. 2017. №7 (Suppl 1). P. PP011. (Здобувачем проведено огляд хворих, призначений план діагностики та лікування з подальшим клінічним спостереженням, проведено літературний пошук, статистична обробка та аналіз даних, підготовлено тези до друку).

34. Пахольчук О.П., Вакула Д.А. Сравнительный анализ результатов водородного дыхательного теста у детей пищевой аллергией и ротавирусной инфекцией. Сборник тезисов докладов 69-й научно-практической конференции студентов и молодых ученых с международным участием. Минск, 2015. С. 647. (Здобувачем проведено огляд хворих, проведено дослідження, літературний пошук, статистична обробка та аналіз даних, підготовлено тези до друку).

35. Пахольчук О.П., Вакула Д.О. Особенности местного иммунитета у детей с пищевой аллергией. Тезисы доклада 83-ей научно-практической конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Инновации в медицине» (27-28 марта 2014). Запорожье, 2014. С. 132. (Здобувачем проведено огляд хворих, проведено дослідження, літературний пошук, статистична обробка та аналіз даних, підготовлено тези до друку).

**Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:**

36. Пахольчук О.П. Клінічні особливості харчової алергії у дітей на тлі синдрому надмірного бактеріального росту тонкої кишки. *Совр. педиатрия*. 2015. №5. С. 107-110.

37. Пахольчук О.П. К вопросу о роли генетически модифицированных продуктов в развитии пищевой аллергии у детей. *Астма та алергія*. 2014. №2. С. 22-25.

38. Недельська С.М., Пахольчук О.П. Проект сучасної класифікації клінічних проявів харчової гіперчутливості у дітей. *Здоров'я ребенка*. 2016. №6 (74). С. 103-107. (Здобувачем проведено аналіз літератури, клінічне спостереження, аналіз даних, підготовлено статтю до друку).

39. Недельская С. Н., Пахольчук О.П. Трудности и ошибки, или насколько правомочен диагноз "пищевая аллергия". *Запорож. мед. журн.* 2014. №1. С. 104-106. *(Здобувачем проведено клінічні спостереження за пацієнтами, аналіз літератури, аналіз власних даних та проведено порівняння, підготовлено статтю до друку).*

40. Няньковський С.Л., Шадрін О.Г., Клименко В.А., Добрянський Д.О., Яцула М.С., Івахненко О.С., Недельська С.М., Кобець Т.В., Ащеулов О.М., Пахольчук О.П., Гостіщева Г.А., Гайдучик О.В. Результати багаточентрового проспективного дослідження ефективності амінокислотної суміші у дітей грудного віку з тяжким атопічним дерматитом та алергією до білків коров'ячого молока. *Здоров'я ребенка.* 2014. №4. С. 43-50. *(Здобувачем проведено огляд частини пацієнтів за розподілим розділом дослідження, призначений план діагностики та лікування, клінічне спостереження, створено базу даних та проведено їх статистичну обробку та аналіз).*

41. Недельська С.М., Пахольчук О.П., Бессікало Т.Г., Шевченко О.О., Кізілова І.А. Алергія на морепродукти: їсти чи не їсти. *Алергія у дитини.* 2013. №13-14.- С. 37. *(Здобувачем проведено літературний пошук, підготовлено статтю до друку).*

42. Недельська С.М., Пахольчук О.П., Бессікало Т.Г. Щодо епігенетичних механізмів формування харчової алергії у дітей. *Перинатология и педиатрия : науч.-практ. журн.* 2012. №4. С. 112-113. *(Здобувачем проведено аналіз літератури, підготовлено статтю до друку).*

43. Недельська С.М., Пахольчук О.П., Бессікало Т.Г. Раціональне харчування в профілактиці та лікуванні алергії на їжу у дітей. *Совр. педиатрия: науч.-практ. педиатрич. журн.* 2012. №6. С. 113-114. *(Здобувачем проведено аналіз даних літератури, підготовлено статтю до друку).*

44. Недельська С.М., Пахольчук О.П., Бессікало Т.Г. Обґрунтування програми профілактики харчової алергії у дітей. *Астма та алергія.* 2011. №4.

С. 58-60. *(Здобувачем проведено аналіз літератури, аналіз даних, підготовлено статтю до друку).*

45. Пат. 83625 Україна, МПК (2013.01) А 61К 31/57, А 61К 31/58, А 61Р 5/44, А 61Р 17/00. Спосіб лікування atopічного дерматиту у дітей / Недельська С.М., Пахольчук О.П., Бессікало Т.Г. № и 2013 01591; заявл. 11.02.2013; опубл. 25.09.2013, бюл.№18. *(Здобувачем проведено патентно-інформаційний пошук, оформлено документацію, заявку).*

**Додаток Б****АПРОБАЦІЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ**

1. EAACI Food allergy and anaphylaxis meeting, м. Рим, Італія, 2016 р. *(публікація, стендова доповідь)*.
2. 3rd Skin allergy meeting, м. Краків, Польща, 2014 р. *(публікація, усна доповідь)*.
3. EAACI Allergy School "Allergy diagnosis in and beyond the skin", м. Ерланген, Німеччина, 2013 р. *(публікація, усна доповідь)*.
4. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання та практичні аспекти дитячої пульмонології та алергології: стандарти медичної допомоги», присвяченій 25 річниці НАМН України, м. Київ, 2018 р. *(усна доповідь)*.
5. III Національний конгрес з імунології, алергології та імунореабілітації, присвячений 50-річчю створення алергологічної служби Дніпропетровської області, м. Дніпро, 2018 р. *(усна доповідь)*.
6. VI Всеукраїнська науково-практична конференція «Алергологи Слобожанщини» «Актуальні питання виявлення та лікування алергічних захворювань», м. Харків, 2018 р. *(публікація, усна доповідь)*.
7. Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання діагностики та лікування алергічних хвороб та аутоімунних станів у дітей», м. Київ, 2017 р. *(усна доповідь)*.
8. Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання респіраторної та алергічної патології у дітей: національний консенсус», м. Київ, 2017 р. *(усна доповідь)*.
9. Науково-практичній конференції «Сафронівські читання-2016. Актуальні питання дитячої алергології», м. Запоріжжя, 2016 р. *(усна доповідь)*.
10. Науковому симпозиумі з міжнародною участю «Різдвяні читання: харчова алергія – проблема XXI століття», м. Львів, 2015 р. *(усна доповідь)*.

11. Науково-практичній конференції «Медико-соціальні аспекти діагностики, лікування та реабілітації захворювань у дітей», м. Київ, 2015 р. (*стендова доповідь*).

12. Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання респіраторної та алергічної патології у дітей», м. Київ, 2015 р. (*усна доповідь*).

13. XVII Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання педіатрії» (Сидельніковські читання), м. Дніпро, 2015 р. (*усна доповідь*).

14. Науково-практичній конференції «Актуальні питання дитячої алергології», м. Запоріжжя, 2015 р. (*усна доповідь*).

15. 69-й науково-практичній конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю, м. Мінськ, Білорусь, 2015 р. (*публікація, усна доповідь*).

16. Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Сучасні аспекти медицини і фармації», м. Запоріжжя, 2015 р. (*усна доповідь*).

17. XVI Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання педіатрії» (Сидельніковські читання), м. Запоріжжя, 2014 р. (*усна доповідь*).

18. XV Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання педіатрії» (Сидельніковські читання), м. Харків, 2013 р. (*стендова доповідь*).

19. 72-ї Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених та студентів «Медицина та фармація 21-го століття – крок у майбутнє», м. Запоріжжя, 2012 р. (*публікація, усна доповідь*).

20. Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Новітні технології в педіатричній науці, практиці та освіті», присвяченій пам'яті академіка НАМН України Б.Я. Резніка, м. Одеса, 2012 р. (*усна доповідь*).

Апробація дисертаційної роботи проводилася на спільному засіданні кафедр факультетської педіатрії, госпітальної педатрії, дитячих інфекційних хвороб, педіатрії факультету післядипломної освіти, дитячої хірургії та анестезіології Запорізького державного медичного університету МОЗ України кафедри педіатрії та неонатології з курсом амбулаторної педіатрії Державного закладу «Запорізька медична академія післядипломної освіти» 10 жовтня 2018 року.

**Додаток В****АКТИ ВПРОВАДЖЕННЯ ЗА РЕЗУЛЬТАТАМИ ДИСЕРТАЦІЇ, КОПІЇ  
ПАТЕНТУ УКРАЇНИ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ ТА ГАЛУЗЕВОГО  
НОВОВВЕДЕННЯ В СИСТЕМУ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я**



ЗАТВЕРДЖУЮ  
 Директор ДУ «Інститут фармакології та  
 токсикології НАМН України, членкор  
 НАМН України

Г.А. Бухтіарова  
 « 05 » 2017р.



### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

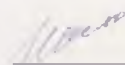
1. Найменування пропозиції для впровадження: оцінка протиалергічної дії емолієнту за допомогою імуноферментного визначення у моноцетарному концентраті GATA3, STAT6, Foxp та L-2, IL-4, TLR-2.
2. Установа-розробник, автори: Запорізький державний медичний університет, 69035, м. Запоріжжя, вул. Маяковського 26, Пахольчук О.П.
3. Джерела інформації:
  - Клініко-експериментальне обґрунтування застосування емолієнту у якості протиалергічного лікарського засобу. Пахольчук О.П. / Збірка тез Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених "Сучасні аспекти медицини та фармації - 2016", м. Запоріжжя, 2016.
  - Обґрунтування оптимальної схеми застосування емолієнта для лікуванні шкірних проявів алергії в дітей [Текст] / О.П.Пахольчук // Фармакологія та лікарська токсикологія = Pharmacology and Drug Toxicology : Двомісячне науково-практичне медичне видання. - 2015. - N 2. - С. 90-94.
4. Впроваджено за ПРВ 2017 р. у експериментальну роботу відділу токсикології
5. Строки впровадження з травня по вересень 2017 р.
6. Загальна кількість спостережень: 102
7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації: удосконалення шляхів діагностики алергічних захворювань за допомогою імуноферментного визначення у моноцетарному концентраті GATA3, STAT6, Foxp та L-2, IL-4, TLR-2.

Показники	За даними	
	розробника	Установи, яка проводила спостереження
Відновлення шкірного бар'єру на 3-5 добу при застосування емолієнтів у кратності 6-8 раз/день, зниження потреби у використанні антигістамінних препаратів	<u>80%</u>	<u>78%</u>

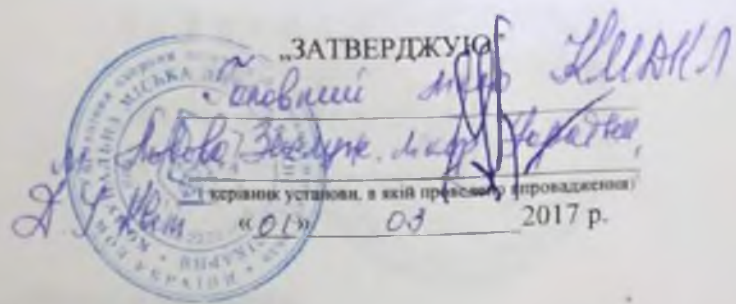
8. Зауваження, додатки: немає

Відповідальний за впровадження:

Провідний науковий співробітник  
відділу токсикології, канд. біол. наук



/ Г.М. Шаяхметова



### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Найменування пропозиції для впровадження:

Спосіб лікування atopічного дерматиту у дітей

( назва пропозиції для впровадження )

Установа розробник, автори: Запорізький державний медичний університет, 69035 м. Запоріжжя пр. Маяковського, 26, С.М. Недельська, О.П. Пахольчук, Т.Г. Бессікало

( установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів )

Джерело інформації: Патент України № 83625, МПК (2013.01) А61К 31/57 Спосіб лікування atopічного дерматиту у дітей // Промислова власність. – 2013. - №18.

( назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № патенту тощо )

1. Впроваджено за ПРВ 20\_\_ р. в \_\_\_\_\_

( назва лікувально-профілактичної установи )

2. Строки впровадження з 2015 р. по 2016 р.
3. Загальна кількість спостережень 125 дітей
7. Суть впровадження: спосіб лікування atopічного дерматиту, який включає ротаційну дієту, використання емолієнтів 5-6 раз/день, купання 1-2 рази/день, при неефективності – топічні стероїди з додаванням протигрибкових та антибактеріальних препаратів.
8. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації ( п.3 ) скорочена кількість ускладнень atopічного дерматиту, тривалість лікування

Показники	За даними	
	Розробників <sup>2</sup>	Установи, яка проводила впровадження <sup>4</sup>
Скорочення строків досягнення контролю над захворюванням, зменшення кількості госпіталізацій та кількості ліжок – днів	85,1%	84 %

8. Зауваження, додатки \_\_\_\_\_

Відповідальний за впровадження

Григорівська Л.В.  
Сабелого Євгенія Кіфур, профісор

(Посада)

(Підпис)

(ПІБ)

ЗАТВЕРДЖЕНО

голови лікарні

НДСЛ «ОХМАТДИТ»

Гладуш Ю.І.

« 13 »



### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: Спосіб лікування atopічного дерматиту у дітей різного віку.
2. Установа-розробник, автори: Запорізький державний медичний університет, 69035, м. Запоріжжя, вул. Маяковського 26, Недельська С.М., Пахольчук О.П.
3. Джерело інформації: Патент України № 83625, МПК (2013.01) А61К 31/57 Спосіб лікування atopічного дерматиту у дітей // Промислова власність. – 2013. - №18.
4. Впроваджено за ПРВ 2014 р. в НДСЛ «ОХМАТДИТ».
5. Строки впровадження з вересня 2013 по травень 2014р.
6. Загальна кількість спостережень: 30.
7. Суть впровадження: спосіб лікування atopічного дерматиту який включає ротаційну дієту, використання емолієнтів 5-6 р/день, купання 1-2 р/день, при неефективності – топічні стероїди з додаванням протигрибкових та протибактеріальних препаратів.
8. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації: скорочені терміни лікування atopічного дерматиту у дітей різного віку, зменшення кількості ускладнень.

Показники	За даними	
	розробника	Установи, яка проводила спостереження
Скорочення строків досягнення контролю над захворюванням, зменшення кількості ускладнень та кількості ліжко-днів	85,1% хворих	87% хворих

Зав. відділенням інфекційно-боксованого відділення для дітей молодшого віку

*Зарудня О.Ф.* Зарудня О.Ф.

ЗАТВЕРДЖУЮ

*Головний лікар*  
 КЗ РОДА РОР  
 БОЯСЛАВА  
 «13» 2017р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: Спосіб лікування atopічного дерматиту у дітей.
2. Установа-розробник, автори: Запорізький державний медичний університет, 69035, м. Запоріжжя, вул. Маяковського 26, Недельська С.М., Пахольчук О.П., Бессікало Т.Г.
3. Джерело інформації: Патент України № 83625, МПК (2013.01) А61К 31/57 Спосіб лікування atopічного дерматиту у дітей // Промислова власність. – 2013. - №18.
4. Впроваджено за ПРВ 2017 р. в КЗ РОДА РОР
5. Строки впровадження з 1.01.2017 по 30.09.2017 р.
6. Загальна кількість спостережень: 72
7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації: скорочені терміни лікування atopічного дерматиту у дітей, швидке відновлення вологості шкіри, зменшення потреби у антигістамінних препаратах, кількості ускладнень.

Показники	За даними	
	розробника	Установи, яка проводила спостереження
Скорочення строків досягнення контролю над захворюванням, зменшення кількості ліжко-днів	<u>82%</u> хворих	<u>87%</u>

8. Зауваження, додатки: \_\_\_\_\_

Відповідальний за впровадження: *Марко М. С.*Головний лікар *В. Я. Бойко*

ЗАТВЕРДЖУЮ

*Григорий Ігор  
 Представник Головної  
 дитячої лікарні м. Львів  
 Григорий Г.В.*

« 01 » листопада 2017р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: Спосіб відновлення рівня вологості епітеліального бар'єру із застосуванням емолієнтів.
2. Установа-розробник, автори: Запорізький державний медичний університет, 69035, м. Запоріжжя, вул. Маяковського 26, Пахольчук О.П.
3. Джерело інформації: Обґрунтування оптимальної схеми застосування емолієнта для лікування шкірних проявів алергії в дітей [Текст] / О.П.Пахольчук // Фармакологія та лікарська токсикологія = Pharmacology and Drug Toxicology : Двомісячне науково-практичне медичне видання. - 2015. - N 2. - С. 90-94.
4. Впроваджено за ПРВ \_\_\_\_\_ р. в. нефармацевт В-ІІІ № 2  
 Представник Головної дитячої лікарні м. Львів
5. Строки впровадження з 01.05.2017 по 01.11.2017 р.
6. Загальна кількість спостережень: 60
7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації: скорочені терміни лікування шкірних проявів харчової гіперчутливості на шкірі у дітей, зменшення кількості ускладнень.

Показники	За даними	
	розробника	Установи, яка проводила спостереження
Відновлення шкірного бар'єру на 3-5 добу при застосування емолієнтів у кратності 6-8 раз/день, зниження потреби у використанні антигістамінних препаратів, топічних ГКС	80%	86%

8. Зауваження, додатки: немає

Відповідальний за впровадження: доцент кафедри нефармації № 2  
*О.Я. Якобко*

ЗАТВЕРДЖУЮ

Миколаївська обласна дитячаклінічна лікарня

Головний лікар

О.Ю. Пейткін

« 20 » 09 2017р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: Спосіб лікування atopічного дерматиту у дітей.
2. Установа-розробник, автори: Запорізький державний медичний університет, 69035, м. Запоріжжя, вул. Маяковського 26, Недельська С.М., Пахольчук О.П., Бессікало Т.Г.
3. Джерело інформації: Патент України № 83625, МПК (2013.01) А61К 31/57 Спосіб лікування atopічного дерматиту у дітей // Промислова власність. – 2013. - №18.
4. Впроваджено за ПРВ 2017 р. в Миколаївській обласній дитячій клінічній лікарні
5. Строки впровадження з 09. 2016 по 09. 2017 р.
6. Загальна кількість спостережень: 67
7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації: скорочені терміни лікування atopічного дерматиту у дітей, зменшення кількості ускладнень.

Показники	За даними	
	розробника	Установи, яка проводила спостереження
Скорочення строків досягнення контролю над захворюванням, зменшення кількості госпіталізацій та кількості ліжко-днів	<u>85,1%</u> хворих	<u>85%</u>

8. Зауваження, додатки: немає

Відповідальний за впровадження:

Головний лікар

[Підпис]О.Ю. Пейткін

ЗАТВЕРДЖУЮ

Генеральний директор ВОДНМО  
Ляшенко С.В.

« 07 » 10



## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: Спосіб лікування atopічного дерматиту у дітей.
2. Установа-розробник, автори: Запорізький державний медичний університет, 69035, м. Запоріжжя, вул. Маяковського 26, Недельська С.М., Пахольчук О.П., Бессікало Т.Г.
3. Джерело інформації: Патент України № 83625, МПК (2013.01) А61К 31/57 Спосіб лікування atopічного дерматиту у дітей // Промислова власність. – 2013. – №18.
4. Впроваджено за ПРВ 2017 р. в Волинське обласне дитяче територіальне медичне об'єднання, обласна дитяча лікарня.
5. Строки впровадження з 01.05.2017 р. по 01.10.2017 р.
6. Загальна кількість спостережень: 61 чоловік
7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації: скорочені терміни лікування atopічного дерматиту у дітей, швидке відновлення вологості шкіри, зменшення потреби у антигістамінних препаратах, кількості ускладнень.

Показники	За даними	
	розробника	Установи, яка проводила спостереження
Скорочення строків досягнення контролю над захворюванням, зменшення кількості ліжко-днів	<u>82% хворих</u>	<u>50 хворих</u>

8. Зауваження, додатки: без зауважень

Відповідальний за впровадження:

лікар-дерматолог Охримович Л.А.



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

К.С. Димитрієвська обласна  
дитяча клінічна лікарня "ДЮГ"

назва установи, де проведено впровадження

Демешко І.В.

15» 12 2017 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

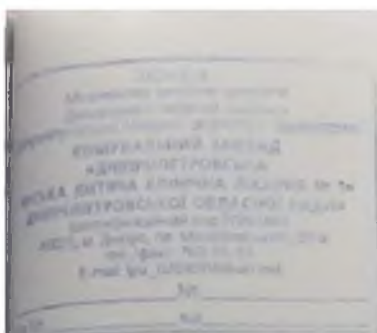
1. Найменування пропозиції для впровадження: Спосіб лікування atopічного дерматиту у дітей.
2. Установа-розробник, автори: Запорізький державний медичний університет, 69035, м. Запоріжжя, вул. Маяковського 26, Недельська С.М., Пахольчук О.П., Бессікало Т.Г.
3. Джерело інформації: Патент України № 83625, МПК (2013.01) А61К 31/57 Спосіб лікування atopічного дерматиту у дітей // Промислова власність. – 2013. - №18.
4. Впроваджено за ПРВ 2017 р. в К.С. Димитрієвська обласна дитяча клінічна лікарня "ДЮГ"
5. Строки впровадження з 11.09.17 по 14.12.17 р.
6. Загальна кількість спостережень: 24
7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації: скорочені терміни лікування atopічного дерматиту у дітей, зменшення кількості ускладнень.

Показники	За даними	
	розробника	Установи, яка проводила спостереження
Скорочення строків досягнення контролю над захворюванням, зменшення кількості госпіталізацій та кількості ліжко-днів	82% хворих	<u>81%</u>

8. Зауваження, додатки: немає

Відповідальний за впровадження:

Дата 15.12.17



ЗАТВЕРДЖУЮ

Головний лікар  
КЗ «Дніпропетровська міська дитяча  
клінічна лікарня №1» ДОР»

Грашина В.І.

2017р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: Спосіб лікування atopічного дерматиту у дітей.

2. Установа-розробник, автори: Запорізький державний медичний університет, 69035, м. Запоріжжя, вул. Маяковського 26, Нелельська С.М., Пахольчук О.П., Бессікало Т.Г.

3. Джерело інформації: Патент України № 83625, МПК (2013.01) А61К 31/57 Спосіб лікування atopічного дерматиту у дітей // Промислова власність. – 2013. - №18.

4. Впроваджено за ПРВ 2017 р. в дитячих відділеннях КЗ «Дніпропетровська міська дитяча клінічна лікарня №1» ДОР»

5. Строки впровадження з 1.01.2017р. по 1.12.2017 р.

6. Загальна кількість спостережень: 76

7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації: корочемі терміни лікування atopічного дерматиту у дітей, зменшення кількості ускладнень.

Показники	За даними	
	розробника	Установи, яка проводила спостереження
Скорочення строків досягнення контролю над захворюванням, зменшення кількості госпіталізацій та кількості лікко-днів	82% хворих	КЗ «Дніпропетровська міська дитяча клінічна лікарня №1» ДОР»

8. Зауваження, додатки: немає

Відповідальний за впровадження:

« 1/12 » 2017

ЗАТВЕРДЖУЮ

Комунальне підприємство  
Сирська дитяча клінічна лікарня  
«Сирська дитяча клінічна лікарня»  
 м. Львів \_\_\_\_\_ О. М. Фелікс  
 « 30 » \_\_\_\_\_ 01 \_\_\_\_\_ 2017р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: Спосіб лікування atopічного дерматиту у дітей.
2. Установа-розробник, автори: Запорізький державний медичний університет, 69035, м. Запоріжжя, вул. Маяковського 26, Недельська С.М., Пахольчук О.П., Бессікало Т.Г.
3. Джерело інформації: Патент України № 83625, МПК (2013.01) А61К 31/57 Спосіб лікування atopічного дерматиту у дітей // Промислова власність. – 2013. - №18.
4. Впроваджено за ПРВ 2017 р. в Комунальне підприємство Сирська дитяча клінічна лікарня «Сирська дитяча клінічна лікарня»
5. Строки впровадження з січня 2016 по січень 2017 р.
6. Загальна кількість спостережень: 64
7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації: скорочені терміни лікування atopічного дерматиту у дітей, зменшення кількості ускладнень.

Показники	За даними	
	розробника	Установи, яка проводила спостереження
Скорочення строків досягнення контролю над захворюванням, зменшення кількості госпіталізацій та кількості ліжко-днів	_____ хворих	<u>79%</u>

8. Зауваження, додатки: немає

Відповідальний за впровадження: \_\_\_\_\_

Головний лікар \_\_\_\_\_



\_\_\_\_\_ О. М. Фелікс

ЗАТВЕРДЖУЮ

Головний лікар КЗОЗ «Харківська  
міська дитяча клінічна лікарня №19»

Ковалівська С.О.

«18» 12 2017р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: Спосіб лікування atopічного дерматиту у дітей.
2. Установа-розробник, автори: Запорізький державний медичний університет, 69035, м. Запоріжжя, вул. Маяковського 26, Недельська С.М., Пахольчук О.П., Бессікало Т.Г.
3. Джерело інформації: Патент України № 83625, МПК (2013.01) А61К 31/57 Спосіб лікування atopічного дерматиту у дітей // Промислова власність. – 2013. - №18.
4. Впроваджено за ПРВ 2017 р. в КЗОЗ «Харківська міська дитяча клінічна лікарня №19»
5. Строки впровадження з 01.01.2017 по 28.10.2017 р.
6. Загальна кількість спостережень: \_\_\_\_\_
7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації: скорочені терміни лікування atopічного дерматиту у дітей, зменшення кількості ускладнень.

Показники	За даними	
	розробника	Установи, яка проводила спостереження
Скорочення строків досягнення контролю над захворюванням, зменшення кількості госпіталізацій та кількості ліжко-днів	<u>82%</u> хворих	<u>80%</u>

8. Зауваження, додатки: немає

Відповідальний за впровадження: Карпушенко Ю.В.

Головний лікар

С.О.Ковалівська

ЗАТВЕРДЖУЮ

КЗ «Кіровоградська дитяча обласна  
лікарня», м.Кропивницький,  
вул. Преображенська 79/35Головний лікар  
  
Хорошак В.Д.  
« 27 » 2017р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: Спосіб лікування atopічного дерматиту у дітей.
2. Установа-розробник, автори: Запорізький державний медичний університет, 69035, м. Запоріжжя, вул. Маяковського 26, Недельська С.М., Пахольчук О.П.
3. Джерело інформації: Патент України № 83625, МПК (2013.01) А61К 31/57 Спосіб лікування atopічного дерматиту у дітей // Промислова власність. – 2013. - №18.
4. Впроваджено за ПРВ 2017 р. в КЗ «Кіровоградська дитяча обласна лікарня», м.Кропивницький.
5. Строки впровадження з вересня 2016 по вересень 2017р.
6. Загальна кількість спостережень: 37
7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації: скорочені терміни лікування atopічного дерматиту у дітей, зменшення кількості ускладнень.

Показники	За даними	
	розробника	Установи, яка проводила спостереження
Скорочення строків досягнення контролю над захворюванням, зменшення кількості госпіталізацій та кількості ліжко-днів	85,1% хворих	88%

8. Зауваження, додатки: немає

Відповідальний за впровадження:

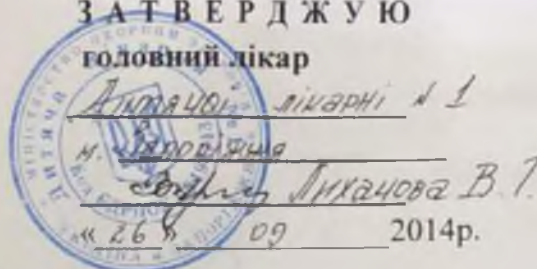
Головний лікар



В.Д.Хорошак

ЗАТВЕРДЖУЮ

головний лікар



## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: Спосіб лікування atopічного дерматиту у дітей.
2. Установа-розробник, автори: Запорізький державний медичний університет, 69035, м. Запоріжжя, вул. Маяковського 26, Недельська С.М., Пахольчук О.П.
3. Джерело інформації: Патент України № 83625, МПК (2013.01) А61К 31/57 Спосіб лікування atopічного дерматиту у дітей // Промислова власність. – 2013. - №18.
4. Впроваджено за ПРВ 2014 р. в ДЛ №1.
5. Строки впровадження з вересня 2013 по вересень 2014р.
6. Загальна кількість спостережень: 37
7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації: скорочені терміни лікування atopічного дерматиту у дітей, зменшення кількості ускладнень.

Показники	За даними	
	розробника	Установи, яка проводила спостереження
Скорочення строків досягнення контролю над захворюванням, зменшення кількості госпіталізацій та кількості ліжко-днів	85,1% хворих	80%

8. Відповідальний за впровадження:

*Завідуюча інфекційно-токсикологічного відділення лікар - педіатр*

*Костенківська О.О.*

„ЗАТВЕРДЖУЮ”



## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження:  
Спосіб лікування atopічного дерматиту у дітей  
( назва пропозиції для впровадження )
2. Установа розробник, автори: Запорізький державний медичний університет, 69035 м. Запоріжжя пр. Маяковського, 26, С.М. Недельська, О.П. Пахольчук, Т.Г. Бессікало  
( установа-розробник, її контактний адрес, ПІБ авторів )  
Джерело інформації: Патент України № 83625, МПК (2013.01) А61К 31/57 Спосіб лікування atopічного дерматиту у дітей // Промислова власність, – 2013. - №18.  
( назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, виділи данні статті, № патенту тощо )
4. Впроваджено за ПРВ 20 р. в Колішманівській Цейкиній Запорізькій міській багатопрофільній дитячій лікарні №5  
( назва лікувально-профілактичної установи )
5. Строки впровадження з січня 2016 по січень 2017
6. Загальна кількість спостережень 206
7. Суть впровадження: спосіб лікування atopічного дерматиту, який включає ротаційну дієту, використання емолієнтів 5-6 раз/день, купання 1-2 рази/день, при неефективності – топічні стероїди з додаванням протирибкових та антибактеріальних препаратів.
8. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації ( п.3 ) скорочена кількість ускладнень atopічного дерматиту, тривалість лікування

Показники	За даними	
	Розробників <sup>2</sup>	Установи, яка проводила впровадження <sup>4</sup>
Скорочення строків досягнення контролю над захворюванням, зменшення кількості та тривалості загострень	85,1%	93%

8. Зауваження, додатки немаєВідповідальний за впровадження  
завідуюча відділення алергології

(Підпис)



І.А.Кізілова

(ПІБ)

« З А Т В Е Р Д Ж У Ю »

Комунальна установа «Запорізька міська  
багатопрофільна дитяча лікарня №5»,  
Головний лікар

А.Г.Запороженко

10 2017р.

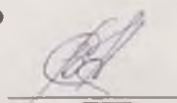
## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: Спосіб лікування дисфункції епітеліального бар'єру із застосуванням емолієнтів.
2. Установа-розробник, автори: Запорізький державний медичний університет, 69035, м. Запоріжжя, вул. Маяковського 26, Пахольчук О.П.
3. Джерело інформації: Обґрунтування оптимальної схеми застосування емолієнта для лікуванні шкірних проявів алергії в дітей [Текст] / О.П.Пахольчук // Фармакологія та лікарська токсикологія = Pharmacology and Drug Toxicology : Двомісячне науково-практичне медичне видання. - 2015. - N 2. - С. 90-94.
4. Впроваджено за ПРВ \_\_\_\_ р. в інфекційно-боксованому відділенні дітей раннього віку Комунальної установи «Запорізька міська багатопрофільна дитяча лікарня №5»
5. Строки впровадження з листопада 2015 по жовтень 2017 р.
6. Загальна кількість спостережень: 110
7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації: скорочені терміни лікування шкірних проявів харчової гіперчутливості на шкірі у дітей, зменшення кількості ускладнень.

Показники	За даними	
	розробника	Установи, яка проводила спостереження
Відновлення шкірного бар'єру на 3-5 добу при застосування емолієнтів у кратності 6-8 раз/день, зниження потреби у використанні антигістамінних препаратів, топічних ГКС	80%	91%

8. Зауваження, додатки: немає

Відповідальний за впровадження:

Завідуюча інфекційно-боксованого  
відділення дітей раннього віку


В.О.Сліпко





### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження:

Спосіб лікування atopічного дерматиту у дітей

( назва пропозиції для впровадження )

Установа розробник, автори: Запорізький державний медичний університет, 69035 м. Запоріжжя пр. Маяковського, 26, С.М. Недельська, О.П. Пахольчук, Т.Г. Бессікало

( установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів )

Джерело інформації: Патент України № 83625, МПК (2013.01) А61К 31/57 Спосіб лікування atopічного дерматиту у дітей // Промислова власність. – 2013. – №18.

( назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № патенту тощо )

4. Впроваджено за ПРВ 2014 р. в \_\_\_\_\_

( назва лікувально-профілактичної установи )

5. Строки впровадження з 2015 р. по 2017

6. Загальна кількість спостережень 125 дітей

7. Суть впровадження: спосіб лікування atopічного дерматиту, який включає ротаційну дієту, використання емолієнтів 5-6 раз/день, купання 1-2 рази/день, при неефективності – топічні стероїди з додаванням протигрибкових та антибактеріальних препаратів.

8. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації ( п.3 ) скорочена кількість ускладнень atopічного дерматиту, тривалість лікування

Показники	За даними	
	Розробників <sup>2</sup>	Установи, яка проводила впровадження <sup>4</sup>
Скорочення строків досягнення контролю над захворюванням, зменшення кількості госпіталізацій та кількості ліжка – днів	85,1%	84%

8. Зауваження, додатки \_\_\_\_\_

Відповідальний за впровадження

Завідувач кафедри педіатрії №2

І.М. Заруєв

(Посла)



ЗАТВЕРДЖУЮ»


  
 ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

наукової роботи проф. В. В. М'ясоєдов  
 медичного університету

« 10 » 10 2017 р.

### АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції** (метод профілактики, діагностики, лікування, пристрій, форма організаційної роботи та ін..)
 

Спосіб лікування atopічного дерматиту у дітей.
2. **Ким і коли запропонований**

Запорізький державний медичний університет, 69035, м. Запоріжжя, вул. Маяковського 26, Недельська С.М., Пахольчук О.П., Бессікало Т.Г.; 2013 рік
3. **Джерело інформації** (методичні рекомендації, інформаційний лист, звіт про НДР, дисертація, монографія, з'їзди, конференції, семінари та ін.)
 

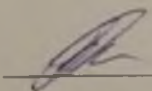
Патент України № 83625, МПК (2013,01) А61К 31/57 Спосіб лікування atopічного дерматиту у дітей // Промислова власність, - 2013, - №18.
4. **Де і коли введено**

Кафедра пропедевтики педіатрії №2 Харківського національного медичного університету - в учбовий процес на 3 курсі при викладанні дисципліни «Пропедевтика педіатрії»; розділ дисципліни 2 - «Анатомо-фізіологічні особливості, методика обстеження та семіотики захворювань у дітей»; тема 9. Анатомо-фізіологічні особливості, методика дослідження та семіотика захворювань шкіри, підшкірної основи та кістково-м'язової системи у дітей.
5. **Результати застосування методу** за період з жовтня 2015 по жовтень 2017 рр.
6. **Ефективність впровадження** за критеріями, висловленими в джерелі інформації (п.3)
 

Впровадження новітньої інформації щодо профілактики та лікування розповсюджених дитячих хвороб дає змогу підвищити рівень підготовки студентів, покращує практичну складову навчання, дає приклад методики наукової роботи.
7. **Зауваження, пропозиції** - Рекомендувати впровадження інформації щодо сучасних методів догляду за шкірою, профілактики та лікування захворювань шкіри (зокрема, особливостей базисного догляду) в учбовий процес медичних учбових закладів.

**Відповідальний за впровадження**

Зав. каф. пропедевтики педіатрії №2, д. мед. н., доц.


 В.А. Клименко

« 10 » 10 2017 р.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Ректор ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»,  
 член-кореспондент НАМН України,  
 професор Р.О. Перцева



« 10 » 2017 р.

**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**

1. Найменування пропозиції для впровадження: Спосіб лікування atopічного дерматиту у дітей.
  2. Установа-розробник, автори: Запорізький державний медичний університет, 69035, м. Запоріжжя, вул. Маяковського 26, Недельська С.М., Пахольчук О.П., Бессікало Т.Г.
  3. Джерело інформації: Патент України № 83625, МПК (2013.01) А61К 31/57 Спосіб лікування atopічного дерматиту у дітей // Промислова власність. – 2013. - №18.
  4. Впроваджено в навчальний процес кафедри педіатрії 1 та медичної генетики ДЗ «Дніпропетровська медична академія» МОЗ України.
  5. Терміни впровадження: вересень 2016 – жовтень 2017 р.
- Кафедрою педіатрії 1 та медичної генетики ДЗ «Дніпропетровська медична академія» МОЗ України впроваджено запропонований проф. Недельською С.М., Пахольчук О.П., Бессікало Т.Г. спосіб лікування atopічного дерматиту у дітей у матеріали практичних занять студентів 4 курсу «Атопічний дерматит», «Диференційна діагностика шкірних алергозів у дітей».
6. Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації. Впровадження новітньої інформації щодо профілактики та лікування шкірних проявів алергії у дітей дає змогу підвищити рівень підготовки студентів, покращує практичну складову навчання, дає приклад методики наукової роботи.
  7. Зауваження, пропозиції: рекомендувати впровадження інформації щодо сучасних схем лікування atopічного дерматиту у дітей в навчальний процес вищих медичних навчальних закладів.

Відповідальний за впровадження:  
 Зав. кафедри педіатрії 1 та медичної генетики  
 ДЗ «Дніпропетровська  
 медична академія» МОЗ України,  
 проф., д. мед. н.

О.С.Абатуров

ЗАТВЕРДЖУЮ

*Сергій М. П. С.*  
Перший проректор  
В.Д. Карпуша

« 16 » \_\_\_\_\_ 2017р.

**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**

1. Найменування пропозиції для впровадження: Спосіб лікування atopічного дерматиту у дітей.
2. Установа-розробник, автори: Запорізький державний медичний університет, 69035, м. Запоріжжя, вул. Маяковського 26, Недельська С.М., Пахольчук О.П., Бессікало Т.Г.
3. Джерело інформації: Патент України № 83625, МПК (2013.01) А61К 31/57 Спосіб лікування atopічного дерматиту у дітей // Промислова власність. – 2013. - №18.
4. Базова установа, яка проводить впровадження: Кафедра педіатрії медичного інституту Сумського державного університету.
5. Термін впровадження: 2016 – 2017 навчальний рік.
6. Форма впровадження: результати дослідження використовуються в лекційному матеріалі та на практичних заняттях для студентів.

Відповідальний за впровадження: \_\_\_\_\_

*JK*  
(підпис)*Сергій М. П. С.*

ПІБ

« 16 » січня 2017 р.

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Перший проректор

науково-педагогічної роботи

ВДНЗ України “УМСА”

прояв

Бобирьов В.М.



### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Спосіб відновлення рівня вологості епітеліального бар'єру із застосуванням емолієнтів.
2. **Установа, яка провела розробку:** Запорізький державний медичний університет, 69035, м. Запоріжжя, вул. Маяковського 26.
3. **Джерела інформації:** Обґрунтування оптимальної схеми застосування емолієнта для лікування шкірних проявів алергії в дітей [Текст] / О.П.Пахольчук // Фармакологія та лікарська токсикологія = Pharmacology and Drug Toxicology : Двомісячне науково-практичне медичне видання. - 2015. - N 2. - С. 90-94.

4. **Впроваджено:** в учбовий процес кафедри педіатрії №2 ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія».

5. **Термін впровадження:** вересень-жовтень 2017 року.

*Ми, що нижче підписалися, члени комісії:* проф.Крючко Т.О., доцент Ткаченко О.Я., доцент Несіна І.М. склали цей акт в тому, що у жовтні 2017 року на кафедрі педіатрії №2 впроваджено запропонований Пахольчук О.П. спосіб відновлення рівня вологості епітеліального бар'єру із застосуванням емолієнтів у матеріали практичних занять студентів 4 і 6 курсу «Атопічний дерматит і алергічний риніт. Кропивянка у дітей»; «Диференційна діагностика респіраторних та шкірних алергозів у дітей».

Включення оптимальної схеми застосування емолієнта для лікування шкірних проявів алергії у дітей в учбовий процес сприяє розумінню студентами важливості профілактики загострення шкірних алергодерматозів у дітей. Запропонований спосіб обговорено на кафедральному засіданні (протокол №6 від 30.10.2017).

Голова комісії професор

Члени комісії: доцент

доцент

01.11.2017 р.

*Крючко*  
Крючко Т.О.  
*Ткаченко*  
Ткаченко О.Я.  
*Несіна*  
Несіна І.М.

ВІДДІЛ  
**ПІДПИС ЗАСВІДЧУЮ**  
Начальник відділу кадрів  
З. Г. Бойко

ЗАТВЕРДЖУЮ

Запорізький державний медичний



професор з наукової роботи


проф. В.О.Туманський

» 09 2017р.

**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**

1. Найменування пропозиції для впровадження: Спосіб лікування atopічного дерматиту у дітей.
2. Установа-розробник, автори: Запорізький державний медичний університет, 69035, м. Запоріжжя, вул. Маяковського 26, Недельська С.М., Пахольчук О.П., Бессікало Т.Г.
3. Джерело інформації: Патент України № 83625, МПК (2013.01) А61К 31/57 Спосіб лікування atopічного дерматиту у дітей // Промислова власність. – 2013. - №18.
4. Впроваджено: в учбовий процес кафедри факультетської педіатрії Запорізького державного медичного університету
5. Термін впровадження з вересня 2016 по вересень 2017 р.
6. Включення запропонованого способу лікування atopічного дерматиту у дітей в учбовий процес сприяє розумінню студентами можливостей диференційованих підходів до лікування та профілактики загострень, покращує складову навчання, дає приклад методики наукової роботи.
7. Зауваження, додатки: рекомендувати впровадження інформації щодо способу лікування atopічного дерматиту у дітей в учбовий процес інших навчальних закладів.

Відповідальний за впровадження:  
завідуюча кафедри факультетської  
педіатрії ЗДМУ, д.мед.н., професор



С.М.Недельська

УКРАЇНА



ПАТЕНТ

НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

№ 83625

СПОСІБ ЛІКУВАННЯ АТОПІЧНОГО ДЕРМАТИТУ У ДІТЕЙ

Видано відповідно до Закону України "Про охорону прав на винаходи і корисні моделі"

Зареєстровано в Державному реєстрі патентів України на корисні моделі 25.09.2013.

Голова Державної служби  
інтелектуальної власності України

М.В. Ковіня



(11) 83625

(19) UA

(51) МПК (2013.01)  
 А61К 31/57 (2006.01)  
 А61К 31/58 (2006.01)  
 А61Р 5/44 (2006.01)  
 А61Р 17/00

(21) Номер заявки: u 2013 01591

(22) Дата подання заявки: 11.02.2013

(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 25.09.2013

(46) Дата публікації відомостей про видачу патенту та номер бюлетеня: 25.09.2013, Бюл. № 18

(72) Винахідники:  
 Недельська Світлана  
 Миколаївна, UA,  
 Пахольчук Ольга Петрівна,  
 UA,  
 Бессікало Тетяна  
 Григорівна, UA

(73) Власники:  
 ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ  
 МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ,  
 пр. Маяковського, 26, м.  
 Запоріжжя, 69035, UA,  
 Недельська Світлана  
 Миколаївна,  
 вул. Гудименко, 27, кв. 167, м.  
 Запоріжжя, 69076, UA,  
 Пахольчук Ольга Петрівна,  
 вул. Космічна, 89, кв. 41, м.  
 Запоріжжя, 69050, UA,  
 Бессікало Тетяна  
 Григорівна,  
 вул. Логінова, 45, м.  
 Запоріжжя, 69096, UA

(54) Назва корисної моделі:

СПОСІБ ЛІКУВАННЯ АТОПІЧНОГО ДЕРМАТИТУ У ДІТЕЙ

(57) Формула корисної моделі:

Спосіб лікування atopічного дерматиту у дітей шляхом підбору правильного харчування та призначення місцевих топічних глюкокортикостероїдів, який відрізняється тим, що хворому призначають ротаційну гіпоалергенну дієту з призначенням одного продукту не частіше ніж 1-2 рази на тиждень, додатково призначають емолієнти 5-8 разів на добу на місця висипу та чисті зони, а також купання не менше ніж двічі на день у чистій воді або із додаванням спеціальних засобів, потім оцінюють ефективність на 3-5 день, при неефективності або частковій ефективності призначають топічні глюкокортикостероїди із додаванням протигрибкових та протимікробних речовин по показанням протягом 3-5 днів, а протигрибкові протягом 10-14 днів, при масивному пошкодженні шкіри з проявами інтоксикації призначають додатково системні протигрибкові чи протибактеріальні препарати протягом 7-10 днів, ротаційну дієту та нанесення емолієнтів 1-2 рази на день на все тіло призначають продовжити у періоді ремісії.



МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
Український центр наукової медичної інформації  
та патентно-ліцензійної роботи  
(Укрмедпатентінформ)

# ІНФОРМАЦІЙНИЙ ЛИСТ

ПРО НОВОВВЕДЕННЯ В СФЕРІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я

№ 320 - 2017

Випуск 9 з проблеми  
«Педіатрія»  
Підстава: рецензія експерта МОЗ України зі  
спеціальності «Дитяча алергологія»

НАПРЯМ ВПРОВАДЖЕННЯ:  
ПЕДІАТРІЯ, ДИТЯЧА АЛЕРГОЛОГІЯ.

## ПАТОГЕНЕТИЧНО ОБГРУНТОВАНЕ ЛІКУВАННЯ ШКІРНИХ ПРОЯВІВ ХАРЧОВОЇ ГІПЕРЧУТЛИВОСТІ У ДІТЕЙ

УСТАНОВИ-РОЗРОБНИКИ:  
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ  
МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
УКРМЕДПАТЕНТІНФОРМ  
МОЗ УКРАЇНИ

А В Т О Р И:  
канд. мед. наук ПАХОЛЬЧУК О.П.

м. Київ

## Додаток Г

## АНКЕТА

АНКЕТА (підкреслити) для батьків та дітей для заповнення разом із батьками

дата заповнення \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ 20\_\_ р.

1. ПІП дитини \_\_\_\_\_ дата народження \_\_\_\_\_
  2. заша родина: ПОВНА НЕПОВНА
  3. чи є у дитини брати/сестри? ТАК, НІ
  4. вік батьків, МАМА \_\_\_\_\_ років, ТАТО \_\_\_\_\_ років.
  5. професійні шкідливості МАМА \_\_\_\_\_ ТАТО \_\_\_\_\_
  6. чи палять у вашій родині? ТАК, НІ мама/ ТАК, НІ тато/ ТАК, НІ бабуся/дідуся по лінії матері?
  7. чи палять у кімнаті, де дитина проводить більшу частину часу ТАК НІ
  8. чи перевищує дохід на кожного члена родини прожитковий мінімум (1017 грн) ТАК, перевищує НІ
  9. ХВОРОБИ БАТЬКІВ, РОДИЧІВ  
астма \_\_\_\_\_ псоріаз \_\_\_\_\_  
карчова алергія \_\_\_\_\_ на що \_\_\_\_\_  
Медикаментозна алергія \_\_\_\_\_ ~~атопічний~~ дерматит \_\_\_\_\_  
Алергічний риніт, ~~кон'юнктивіт~~ \_\_\_\_\_ ~~кр.~~ бронхіт \_\_\_\_\_  
Алергія на рослини \_\_\_\_\_ алергія на укуси комах \_\_\_\_\_  
кріпив'язка \_\_\_\_\_ ~~енцеф.~~ патологія \_\_\_\_\_  
реакції на щеплення \_\_\_\_\_
  10. вагітність даною дитиною мала нормальний перебіг? ТАК, НІ (яка патологія?) \_\_\_\_\_
  11. пологи нормальні? ТАК, НІ (яка патологія?) \_\_\_\_\_
  12. чи приймала мам вітаміни протягом вагітності? ТАК, НІ
  13. яке було харчування протягом вагітності? Добре Задовільне Недобре
  14. чи дотримувались мама дієти для профілактики алергії під час вагітності? ТАК, ЧАСТКОВО НІ
  15. грудне вигодовування: НЕ БУЛО, БУЛО ДО \_\_\_\_\_ МІСЯЦІВ.
  16. прикорми введено у \_\_\_\_\_ місяців, що (які продукти)? \_\_\_\_\_
  17. чи вживаєте ви в родині овочі, рибу? ТАК ТАК, але дитині не даємо НІ
  18. чи приймала ваша дитина коли-небудь пробіотики (бактерії для ~~зміцнення~~)? ТАК (в якому віці? \_\_\_\_\_) НІ
  19. чи приймала коли-небудь вітаміни? ТАК (в якому віці? \_\_\_\_\_) НІ
  20. чи проводили дитині профілактику ~~рахіта~~ (вітамін Д) ТАК НІ
  21. чи були у дитини реакції на щеплення? ТАК (які? \_\_\_\_\_) ЩЕПЛЕННЯ НЕ ПРОВОДИЛИ ЗОВСІМ НІ
  22. чи були коли-небудь висипки на шкірі у вашої дитини? ТАК НІ
  23. причиною висипу на шкірі було (частіше всього): \_\_\_\_\_
- 
24. в якій із місяців вашу дитину частіше всього турбує висип?
 

Грудень	Березень	Червень	Вересень
Січень	Квітень	Листопад	Жовтень
Лютий	Травень	Серпень	Листопад
  25. чи був вашій дитині коли-небудь встановлений діагноз карчова алергія/~~атопічний~~ дерматит/алергічний дерматит/екзема/ діатез? ТАК (в якому віці? \_\_\_\_\_) НІ
  26. чи бувають у вашої дитини неприємні відчуття (поколосання, свербіж губ, підборіддя, в роті, нудота, блювання, болі в животі, пронос) після вживання продуктів (НЕОБХІДНЕ ПІДКРЕСЛИТИ)? НІ ТАК (яких продуктів? \_\_\_\_\_)

27. скільки вашій дитині потрібно з'їсти причинного продукту, щоб з'явилася висипка на шкірі?  
БАГАТО                      МАЛО                      ЗОВСІМ ТРОШКИ
28. чи бувають у дитини неприємні відчуття або висип на тілі після вживання маринованих, копчених, солоних продуктів (НЕОБХІДНЕ ПІДКРЕСЛИТИ)?  
НІ                      ТАК
29. чи було коли-небудь у вашої дитини утруднене дихання, свистяче дихання, свист в грудній клітці, кашель вночі не пов'язаний із простудою чи інфекцією, обструктивний бронхіт?  
ТАК                      НІ
30. чи було коли-небудь у вашої дитини чихання, нежить, **закладеність** носа, коли не було інших ознак простуди, ГРВІ?  
НІ                      ТАК(менш ніж 1 тиждень за рік)                      ТАК(більш ніж 1 тиждень за рік)                      ПОСТІЙНО
31. на **закладеність** носа, нежить, сльозотечу, свербіж носа, очей, сухий кашель, інші прояви бронхіту впливає:  
фізичне навантаження                      контакт з рослинами (якщо) \_\_\_\_\_  
різкий запах                      контакт з тваринами (якщо) \_\_\_\_\_  
зміна погоди                      контакт з тарганами
32. скільки раз ваша дитина знаходилася в реанімації, у зв'язку із нападом задихи, шкірним висипом чи іншими проявами алергії (підкреслити)? \_\_\_\_\_ раз за все життя
33. наскільки часто ваша дитина хворіє застудами/інфекціями?  
ТАК, більш ніж 3 рази/рік                      ТАК, 1-2 рази/рік                      НІ, практично не хворіє
34. косметикою для шкіри якої фірми ви та ваша дитина користуєтесь? \_\_\_\_\_  
(ВКАЗАТИ НАЗВУ)?
35. яким шампунем? \_\_\_\_\_ (ВКАЗАТИ НАЗВУ)
36. яким милом? \_\_\_\_\_ (ВКАЗАТИ НАЗВУ)
37. чи ходять/ходила ваша дитина до дитячого садочка?                      ТАК з \_\_\_\_\_ років                      НІ
38. (ЗАПОВНЮВАТИ ДЛЯ ДІТЕЙ СТАРШІЕ 3 РОКІВ) харчова алергія в ранньому віці (сверблячий висип по тілу, на шиях, жирні кірочки на голові, бровах на молочні суші, інші продукти, плями на обличчі, тулубі, кінцівках) (НЕОБХІДНЕ ПІДКРЕСЛИТИ)?  
ТАК 1 раз                      ТАК багато раз                      НІ

### ЕКОЛОГІЯ Мешкання

1. мешкаєте в:  
 приватний сектор  
 багатоповерхова будівля (поверх \_\_\_\_\_)
2. район мешкання: Заворський / Жовтневий / Орджонікідзевський/ **Коммунарський** / **Хортицький** / Левинський / Запорізький / інше \_\_\_\_\_
3. повітря вашого району чисте:                      ТАК                      НІ;
4. в вашому домі буває вогко, запах сырості (пліснява на стінах, проблеми із сантехнікою, трубами)?  
 ТАК  
 НІ
5. вік будівлі:                      ДО 5 РОКІВ, 5-10 РОКІВ,                      БІЛЬШЕ 10 РОКІВ
6. ремонт                      1 РАЗ НА 3 РОКИ,                      НА 5 РОКІВ,                      НА 10 РОКІВ.
7. час мешкання:                      ВСЕ ЖИТТЯ ДИТИНИ                      ОСТАННІ \_\_\_\_\_ РОКІВ,
8. при заїзді місця мешкання (на море, і т.д.) став дитини поліпшується                      ТАК,                      НІ.
9. чи є в квартирі килими, м'які меблі:                      ТАК                      НІ;
10. акваріум:                      ТАК                      НІ;
11. кімнатні рослини                      ТАК                      НІ
12. тварини                      ТАК                      НІ, якщо так, то які саме \_\_\_\_\_
13. частота прибирання у квартирі                      \_\_\_\_\_ РАЗ НА ТИЖДЕНЬ
14. якими засобами побутової хімії ви користуєтесь та як часто? (ВКАЖІТЬ НАЗВУ ФІРМИ)  
   порошок для прання \_\_\_\_\_ - \_\_\_\_\_ раз на тиждень  
   мило для посуду \_\_\_\_\_ - \_\_\_\_\_ раз на тиждень
15. постіль дитини: ПЕРО / СИЛКОН / СИНТЕПОН / ВАТА / ВОВНА
16. чи є у помешканні таргани?                      ТАК                      НІ