

Клініко-морфологічні особливості алергічного ентероколіту в дітей раннього віку

О. Г. Шадрін^A, Т. Д. Задорожна^E, Г. А. Гайдучик*^C, Т. М. Арчакова^C, В. П. Місник^B

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

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Ключові слова:

діти, ентероколіт.

Патологія. – 2019. – Т. 16, № 2(46). – С. 238–244

DOI:

10.14739/2310-1237.2019.2.177189

*E-mail:

Gaiduchikgala@ukr.net

Мета роботи – вивчити клініко-морфологічні особливості алергічного ентероколіту в дітей раннього віку.

Матеріали та методи. Пролікували 29 пацієнтів віком від 2 місяців до 2 років із важким перебігом алергічного ентероколіту, яким виконали ендоскопічне дослідження з прицільною біопсією слизової оболонки кишечника. Для порівняння морфологічних, гістохімічних та імуногістохімічних особливостей використовували біоптати слизової оболонки кишечника дітей аналогічного віку з гастроінтестинальними розладами, що зумовлені тривалим чи хронічним перебігом неспецифічного невиразкового процесу в кишечнику.

Імуногістохімічні дослідження виконали на серійних парафінових зрізах відповідно до стандартних протоколів, застосовуючи моноклональні антитіла CD68 (Macrophage Marker) Ab-3 (Clone KP1), антитіла IgA (Heavy Chain) Ab-2, IgE (epsilon-Heavy Chain) Ab-1 та систему візуалізації Ultra Vision Quanto Detectson System HRP DAB (USA).

Результати. Дебют гастроінтестинальних симптомів у дітей раннього віку з алергічним ентероколітом виявляли в перші місяці життя, він характеризувався блювотою або стійкими зригуваннями, інтенсивними кольками, діареєю з домішками великої кількості слизу та/або крові, затримкою фізичного розвитку. Морфологічно встановили наявність запального процесу слизової оболонки кишечника та її еозинофільну інфільтрацію. У результаті імуногістохімічного дослідження виявили підвищену експресію CD68-макрофагів, IgA та IgE у слизовій оболонці дванадцятипалої кишки.

Висновки. Діагностика алергічного ентероколіту в ранньому віці ускладнена відсутністю специфічних клінічних гастроінтестинальних симптомів і неінформативністю алергологічного обстеження (IgE-незалежний механізм розвитку запалення), що може потребувати здійснення морфологічного дослідження для верифікації діагнозу. Морфологічно в обстежених хворих встановили наявність запального процесу слизової оболонки кишечника зі значною інфільтрацією еозинофілами, за даними імуногістохімії виявили підвищену експресію CD68-макрофагів, IgA та IgE у слизовій оболонці дванадцятипалої кишки, що вказує на активацію як клітинного, так і місцевого гуморального імунітету.

Ключевые слова:

дети, энтероколит.

Патология. – 2019. – Т. 16, № 2(46). – С. 238–244

Клинико-морфологические особенности аллергического энтероколита у детей раннего возраста

О. Г. Шадрин, Т. Д. Задорожная, Г. А. Гайдучик, Т. М. Арчакова, В. П. Мисник

Цель работы – изучить клинико-морфологические особенности аллергического энтероколита у детей раннего возраста.

Материалы и методы. Пролечены 29 пациентов в возрасте от 2 месяцев до 2 лет с тяжелым течением аллергического энтероколита, которым выполнено эндоскопическое исследование с прицельной биопсией слизистой оболочки кишечника. Для сравнения морфологических, гистохимических и иммуногистохимических особенностей использовали биоптаты слизистой оболочки кишечника детей аналогичного возраста с гастроинтестинальными расстройствами, обусловленными затяжным или хроническим течением неспецифического неязвенного процесса в кишечнике. Иммуногистохимические исследования проведены на серийных парафиновых срезах в соответствии со стандартными протоколами с применением моноклональных антител CD68 (Macrophage Marker) Ab-3 (Clone KP1), антител IgA (Heavy Chain) Ab-2, IgE (epsilon-Heavy Chain) Ab-1 и системы визуализации Ultra Vision Quanto Detectson System HRP DAB (USA).

Результаты. Дебют гастроинтестинальных симптомов у детей раннего возраста с аллергическим энтероколитом отмечен с первых месяцев жизни, характеризовался рвотой или стойкими срыгиваниями, интенсивными коликами, диареей с примесью большого количества слизи и/или крови, задержкой физического развития. Морфологически установлено наличие воспалительного процесса слизистой оболочки кишечника с эозинофильной инфильтрацией. В результате иммуногистохимического исследования отмечено увеличение экспрессии CD68-макрофагов, IgA и IgE в слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки.

Выводы. Диагностика аллергического энтероколита в раннем возрасте затруднена из-за отсутствия специфических клинических гастроинтестинальных симптомов и неинформативности алергологического обследования (IgE-независимый механизм развития воспаления), что требует проведения морфологического исследования для верификации диагноза. Морфологически у обследованных больных установлено наличие воспаления слизистой оболочки кишечника и значительная инфильтрация эозинофилами, а по данным иммуногистохимии отмечено увеличение экспрессии CD68-макрофагов, IgA и IgE в слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки, что свидетельствует об активации как клеточного, так и местного гуморального иммунитета.

Clinical and morphological features of allergic enterocolitis in young children

O. H. Shadrin, T. D. Zadorozhna, H. A. Haiduchyk, T. M. Archakova, V. P. Misnyk

Key words:
children,
enterocolitis.

The purpose was to study the clinical and morphological features of allergic enterocolitis in young children.

Material and methods. 29 patients aged from 2 months to 2 years with severe allergic enterocolitis, who underwent endoscopic examination with targeted biopsy of the intestinal mucosa, were treated. For comparison of morphological, histochemical and immunohistochemical features, intestinal mucosal biopsies of children of the same age with gastrointestinal disorders, caused by protracted or chronic course of non-specific non-ulcer process in the intestine, were used. Immunohistochemical studies were performed on serial paraffin sections in accordance with standard protocols using Ab68 (Macrophage Marker) Ab-3 (Clone KP1), IgA (Heavy Chain) Ab-2, IgE (Epsilon-Heavy Chain) Ab-1 monoclonal antibodies and Imaging Ultra Vision Quanto Detection System HRP DAB (USA).

Pathologia
2019; 16 (2), 238–244

Results. The debut of gastrointestinal symptoms in young children with allergic enterocolitis was observed in the first months of life and was characterized by vomiting or persistent regurgitations, intense griping, diarrhea with large amounts of mucus and/or blood, and delayed physical development. Presence of inflammatory process of intestinal mucosa with eosinophilic infiltration was morphologically established. According to immunohistochemical study, expression of CD68-macrophages and increased expression of IgA and IgE in the duodenal mucosa were detected.

Conclusions. The diagnosis of allergic enterocolitis at an early age is complicated by the absence of specific clinical gastrointestinal symptoms and non-informative allergic examination (IgE-independent mechanism of inflammation), which may require morphological study to verify the diagnosis. Morphologically, in the examined patients, not only the presence of inflammatory process of the mucous membrane of the intestine with expressed eosinophilic infiltration is established, but also the immunohistochemistry data revealed the increased expression of CD68-macrophages, IgA and IgE in the mucous membrane of the duodenum, indicating the activation of both cellular and local humoral immunity.

В останнє десятиріччя у світі відзначають неухильне зростання захворюваності на алергічні хвороби, дебют яких розпочинається в ранньому дитинстві як реакція на їжу. За даними офіційної статистики, на харчову алергію (ХА) страждають 8–10 % дітей раннього віку та 2–4 % підлітків [1,4,5]. Початок клінічних проявів ХА припадає на ранній дитячий вік, у 47–65 % випадків органом-мішенню для ХА є шлунково-кишковий тракт (ШКТ) через його безпосередній контакт з алергенами їжі [2,3,7,13]. Алергічне запалення слизової оболонки ШКТ може мати в основі різні патогенетичні механізми розвитку. У ранньому дитинстві найчастіше трапляються ізольовані алергічні ураження ШКТ, що зазвичай перебігають без ураження шкіри та респіраторного тракту та мають клітинно-опосередкований (IgE-незалежний) механізм реалізації алергічного запалення [2,4,14,16]. Головним причинним алергеном розвитку алергічного ентероколіту (АЕК) у дітей першого року життя є білки коров'ячого молока [5,7,8].

Слизовий бар'єр кишечника є селективним фільтром, який забезпечує контрольований фізіологічний транспорт молекул через «епітеліальні отвори» з наступною персорбцією. Одним із механізмів потрапляння антигенів із просвіту кишечника є транспорт макромолекул через М-клітини (M-microfolds), розташовані в Пейєрових пляшках із наступною стимуляцією дендритних клітин та презентацією антигена Т-хелперами і макрофагам для розпізнання. За наявності на поверхні клітин відповідних антигена рецепторів Th0-клітини трансформуються у Th1-клітини, які регулюють клітинно-опосередковану імунну відповідь, або Th2-клітини, які регулюють продукцію антитіл. Активація Th1-лімфоцитів супроводжується продукцією прозапальних цитокінів (IL-1, TNF- α , IFN- γ), активацією фагоцитозу, міграцією нейтрофілів, посиленням окислювальних реакцій, синтезом IgA, що спрямовані на елімінацію антигена. Диференціація у Th2-лімфоцити відбувається за участю протизапальних цитокінів (IL-4, IL-5, IL-10) і, як правило,

супроводжує хронічну фазу запалення з продукцією IgG та IgE [9,11,12,15].

Вивчення макрофагальних механізмів імунного статусу, як-от визначення експресії CD68 у слизовій оболонці кишечника, дасть можливість оцінити фагоцитарну активність тканинних макрофагів, а дослідження експресії IgA та IgE – участь гуморального імунітету в алергічному запаленні.

Враховуючи, що визначення специфічних IgE-антитіл у сироватці крові до харчових алергенів та проведення прик-тестів при IgE-незалежному механізмі розвитку алергічної реакції з боку ШКТ не є інформативними [10], а відсутність специфічних гастроінтестинальних проявів ХА потребує здійснення диференціальної діагностики з запальними захворюваннями кишечника, целиацією, хірургічною патологією [16–18], виникає необхідність пошуку специфічних маркерів діагностики IgE-незалежних (клітинно-опосередкованих) імунних реакцій для своєчасної діагностики АЕК.

Мета роботи

Вивчити клініко-морфологічні особливості алергічного ентероколіту в дітей раннього віку.

Матеріали і методи дослідження

У відділенні проблем харчування та соматичних захворювань дітей раннього віку лікування отримали 29 пацієнтів віком від 2 місяців до 2 років з алергічним ентероколітом (АЕК). Діагноз алергічного ентероколіту в усіх пацієнтів підтверджений позитивним результатом відкритої оральної провокаційної проби з харчовим алергеном після 3-тижневої ефективної елімінаційної дієти.

Комплексне обстеження хворих включало загальне клінічне обстеження з визначенням перинатального та алергологічного (сімейного та індивідуального)

анамнезу, характеру вигодовування; визначення рівнів алерген-специфічних IgE до харчових алергенів методом ImmunoCAP; проведення відкритої оральної провокаційної проби з безлактозною сумішшю; ендоскопічне дослідження (фіброезофагогастродуоденоскопія (ФЕГДС) та колоноскопія) з прицільною біопсією слизової оболонки кишечника.

Для диференціальної діагностики були виключені хірургічна патологія, запальні захворювання кишечника, поліпі, целиакія.

Виконуючи дослідження, керувались основними положеннями загальної декларації про біоетику та права людини (UNESCO, 2005).

Для вивчення морфологічних, гістохімічних та імуногістохімічних особливостей гастроінтестинальних проявів у дітей раннього віку з АЕК дослідили 58 біоптатів слизової оболонки (СО) дванадцятипалої та товстої кишки – 1 група (підгрупа А – 29 біоптатів дванадцятипалої кишки, підгрупа Б – 29 біоптатів товстої кишки). Групу порівняння (2 група) становили 16 біоптатів СО дванадцятипалої та товстої кишки дітей аналогічного віку з гастроінтестинальними розладами, що зумовлені тривалим або хронічним перебігом неспецифічного невиразкового процесу в кишечнику (підгрупа А – 8 біоптатів дванадцятипалої кишки, підгрупа Б – 8 біоптатів товстої кишки).

Гістологічні, гістохімічні та імуногістохімічні дослідження біоптатів здійснювали на мікроскопі Axioskop 40 (ФРН) із фотодокументуванням. Біоптати фіксували в 10 % розчині формаліну та опрацьовували за загальноприйнятою гістологічною методикою із забарвленням зрізів гематоксилін-еозином і пікрофуксином за ван Гізоном. Для оцінювання секреторної функції епітелію застосували гістохімічну PAS-реакцію (забарвлення з Шифф-йодною кислотою) для виявлення нейтральних муцинів. Імуногістохімічні дослідження виконали на серійних парафінових зрізах відповідно до стандартних протоколів, застосовуючи моноклональні антитіла CD68 (Macrophage Marker) Ab-3 (Clone KP1), антитіла IgA (Heavy Chain) Ab-2, IgE (epsilon-Heavy Chain) Ab-1 та систему візуалізації Ultra Vision Quanto Detecton System HRP DAB (USA):

1) непрямий стрептавідин-пероксидазний метод виявлення експресії CD 68, IgA, IgE;

2) морфометричне дослідження експресії CD 68, IgA, IgE виконали з підрахунком позитивно забарвлених клітин у 3 полях зору при збільшенні $\times 200$ у перерахунку на 100 клітин. Кількість еозинофілів підраховували у 3 полях зору при збільшенні $\times 400$.

Результати статистично опрацьовували з використанням пакета Statistica 6.1 та IBMSPSS Statistic версія 22 № 128 від 01.08.2016. Загальностатистичний аналіз включав розрахунок арифметичних даних (середнє значення ($M \pm m$ стандартна помилка середнього – SEM). Для номінальних змінних взаємозв'язок розраховували за допомогою критерію Пірсона (χ^2) і критерію Фішера (двобічний), оцінили значущість середніх відмінностей у незалежних вибірках за U-критерієм Манна–Уїтні. Відмінності вважали вірогідними при $p < 0,05$.

Результати

Серед хворих на АЕК 19 хлопців (65,5 %) і 10 дівчат (34,5 %). Поділ пацієнтів за віком: 0–6 місяців – 9

(31,0 %), 6–12 міс. – 14 (48,3 %), 12–24 міс. – 6 (20,7 %).

За даними аналізу, факторами ризику розвитку АЕК у дітей раннього віку є обтяжений акушерський анамнез матері, обтяжений сімейний алергологічний анамнез (особливо за лінією матері) та раннє штучне вигодовування. На природному вигодовуванні перебували 7 (24,1 %) дітей, а 22 (75,9 %) вигодовувались адаптованими молочними сумішами.

Симптоми алергічного ентероколіту виявляли з перших тижнів життя: блювоту або стійке зригування (89,6 %) через 1–4 години після їди, інтенсивні кольки (100,0 %), діарею з домішками великої кількості слизу (100,0 %) у вигляді тяжів та/або прожилок крові (72,4 %), затримку фізичного розвитку (55,1 %), наявність періанальних екскоріацій унаслідок подразнення кислотою реакцією фекалій (31,0 %). У 41,4 % дітей з АЕК діагностували анемію різного ступеня тяжкості, еозинофілію периферичної крові визначили в 44,8 % пацієнтів. У 7 (24,1 %) дітей гастроінтестинальні прояви супроводжувалися поліморфним висипом на шкірі (дермоінтестинальний синдром).

За даними алергологічного обстеження (визначення алерген специфічних IgE-антитіл до харчових алергенів у сироватці крові), не виявили сенсibilізації до харчових алергенів у 23 (79,3 %) обстежених, що свідчить про IgE-незалежний механізм розвитку алергічного запалення. У 6 (20,7 %) дітей виявлена сенсibilізація до харчових алергенів (у 3 – до білків коров'ячого молока (БКМ), у 2 – до яєчного білка та БКМ, у 1 – до БКМ та алергену пшениці).

У всіх пацієнтів з АЕК алергія до білків коров'ячого молока підтверджена позитивним результатом відкритої оральної провокаційної проби (ОПП) із харчовим алергеном, що здійснена після тритижневої елімінації БКМ і перехресно реагуючих продуктів та позитивного ефекту від неї в умовах стаціонара під наглядом лікаря. Матерям-годувальницям призначали сувору елімінаційну дієту з виключенням із раціону не тільки молочних продуктів, але й продуктів зі схожими алергенними детермінантами (яловичина, телятина). Дітям, які вигодовувались або догодовувались адаптованими молочними сумішами, замінили харчування на суміші з екстенсивним гідролізом БКМ. Як провокаційний алерген дітям на штучному вигодовуванні використовували безлактозну молочну суміш для виключення впливу лактози на ШКТ дитини та усунення виникнення гастроінтестинальних симптомів, що пов'язані з вторинною лактазною недостатністю. Для дітей на природному вигодовуванні провокацію здійснювали введенням молочних продуктів у раціон матері з наступним оцінюванням шкірних і гастроінтестинальних симптомів.

За даними ФЕГДС, у 48,3 % обстежених дітей з АЕК встановили порушення моторики різних відділів ШКТ: рефлюкс-езофагіт (25,0 %), дуодено-гастральний рефлюкс (17,8 %), недостатність кардії (14,3 %).

Макроскопічні зміни стану слизової оболонки верхніх відділів ШКТ характеризувались ознаками помірного еритематозного езофагіту в нижній третині стравоходу (42,8 %), еритематозної гастропатії (35,7 %), ерозивного дуоденіту (28,6 %). Характерною ендоскопічною ознакою АЕК була наявність лімфо-фокулярної гіперплазії СО дванадцятипалої кишки (ДПК), що виявили у 35,7 %

Таблиця 1. Морфологічні особливості СО дванадцятипалої (А) та товстої (Б) кишки за частотою виявлення в дітей груп дослідження, абс.ч., (%), $M \pm m$

Групи дослідження		Вогнищева атрофія СО	Ерозії СО	Інтраепітеліальна лімфоцитарна інфільтрація	Лімфангіоектазії	Кількість еозинофілів у запальному інфільтраті
1 група (n = 58)	A (n = 29)	21 (72,4)	8 (27,6)	18 (62,1)	5 (17,2)	(11,1 ± 0,5)
	Б (n = 29)	20 (68,9)	7 (24,3)	19 (65,5)	–	(12,5 ± 0,6)
2 група (n = 16)	A (n = 8)	3 (37,5)	2 (25,0)	4 (50,0)	–	(4,6 ± 0,2)*
	Б (n = 8)	4 (50,0)	2 (25,0)	5 (62,5)	–	(3,9 ± 0,2)*

*: відмінності статистично вірогідні між 1 та 2 групами ($p < 0,05$).

Таблиця 2. Характеристика показників експресії CD68-макрофагів, IgA, IgE в слизовій оболонці дванадцятипалої кишки у групах дослідження за даними імуногістохімії ($M \pm m$) %.

Показники експресії клітин	1 група (n = 29)	2 група (n = 8)
CD68-макрофаги	20,8 ± 0,8	4,8 ± 0,6*
Клітини, що продукують IgA	29,7 ± 1,2	14,6 ± 0,8
Клітини, що продукують IgE	14,5 ± 0,7	Поодинокі клітини*

*: різниця між 1 і 2 групами вірогідна ($p < 0,05$).

обстежених. За даними колоноскопії, виявили набряк і гіперемію СО сигмоподібної та поперечно-ободової кишки. У 28,6 % хворих зафіксували ознаки ерозивно-виразкового проктосигмоїдиту з лімфо-фолікулярною гіперплазією СО товстої кишки, а також вираженим судинним малюнком, контактною кровоточивістю.

Ендоскопічне дослідження супроводжувалося прицільною біопсією СО для здійснення надалі гістологічного, гістохімічного та імуногістохімічного досліджень.

Морфологічний аналіз біоптатів СО ДПК і товстої кишки показав наявність хронічного запального процесу виразного та помірного ступеня в обох групах дослідження. Визначили відсоток дітей, які мали вогнищеву атрофію СО, ерозії, інтраепітеліальну лімфоцитарну інфільтрацію, лімфангіоектазії, а також кількість еозинофілів у запальному інфільтраті. Статистично значущих відмінностей за морфологічними змінами у слизових оболонках ДПК (А) та товстої кишки (Б) у пацієнтів 1 і 2 груп не встановили (табл. 1).

Вогнищеву атрофію СО фіксували в обох групах (табл. 1). Частка ерозивних змін СО була майже однаковою: в 1 групі – 27,6 % (А) та 24,3 % (Б), у 2 групі – по 25,0 % в підгрупі А та Б. У поверхневому епітелії та епітелії залоз виявили інтраепітеліальну лімфоцитарну інфільтрацію, яку спостерігали в обох групах з однаковою частотою. У власній пластинці СО встановили виразну запальну клітинну інфільтрацію. Кількість еозинофілів у запальному інфільтраті власної пластинки СО була вірогідно більшою в 1 групі та становила $11,1 \pm 0,5$ клітини у СО ДПК (підгрупа А) та $12,5 \pm 0,6$ клітини у СО товстої кишки (підгрупа Б); у 2 групі відсоток еозинофілів у підгрупі А становив $4,6 \pm 0,2$ клітини, у підгрупі Б – $3,9 \pm 0,2$ клітини. У половині зразків 1 групи виявили еозинофілію в усіх шарах, у третини – інтраепітеліальну еозинофілію інфільтрацію.

Морфологічні особливості СО ДПК дітей з АЕК: еозинофілія зі збільшенням кількості міжепітеліальних еозинофілів і наявність лімфангіоектазій (17,2 %). Характерними для 1 групи були суттєві розлади кровообігу в СО ДПК (повнокров'я судин мікроциркуляторного річища, набряк стромы, крововиливи, стаз еритроцитів у судинах). Відзначили тенденцію до зниження кількості келихоподібних клітин, які продукують муцин,

що свідчить про пригнічення місцевої неспецифічної резистентності.

Ендоскопічна картина товстої кишки при АЕК представлена набряком і гіперемією СО з поверхневими ерозіями, крововиливами, лімфо-фолікулярною гіперплазією. Пошкоджені поверхні (зокрема низхідної частини товстої кишки і сигмоподібної кишки) чергувалися з незміненими (відновленими) ділянками. Загальні гістологічні ознаки: виразна еозинофілія власної пластинки СО (рис. 1), рідше – інтраепітеліальна еозинофілія (рис. 2), іноді зі скупченням еозинофілів (еозинофільні мікроабсцеси) і наявністю нейтрофілів, що вказує на активність запалення.

Для характеристики слизоутворювальної функції епітелію СО проведена гістохімічна PAS-реакція із Шифф-йодною кислотою для виявлення нейтральних муцинів. У частині біоптатів спостерігали інтенсивне позитивне забарвлення по апікальній зоні поверхневого епітелію у вигляді тонкої смужки, а також у вакуолях келихоподібних клітин та епітелії дуоденальних залоз (рис. 3).

Вогнищеве зниження PAS-реакції в 1 групі виявили в 66,7 % випадків, в 2 групі – в 52,2 %, що свідчить про порушення функції утворення слизу епітелієм, а отже вказує на зниження бар'єрної функції СО кишечника (рис. 4).

Отже, морфологічне дослідження біоптатів СО різних відділів ШКТ при АЕК виявило запальні зміни у слизових оболонках: інфільтрацію лімфоцитами та плазматичними клітинами, поліморфноядерну лейкоцитарну інфільтрацію власної пластинки та залоз, порушення утворення слизу, атрофію поверхневого епітелію та ворсин. У матеріалах біопсії виявили збільшення кількості міжепітеліальних еозинофілів.

Імуногістохімічним методом у матеріалах біопсії визначали локалізацію та рівень експресії CD68 (маркер фагоцитарної активності макрофагів) у СО ДПК. У місці локалізації антигена зафіксували цитоплазматичну реакцію коричневого забарвлення. У власній пластинці СО ДПК CD68-позитивні клітини мали дифузне розташування (рис. 5). Показник експресії CD68-макрофагів у 1 групі був вірогідно вищим і становив $20,8 \pm 0,8$ %, у 2 групі – $4,8 \pm 0,6$ %, $p < 0,05$ (табл. 2).

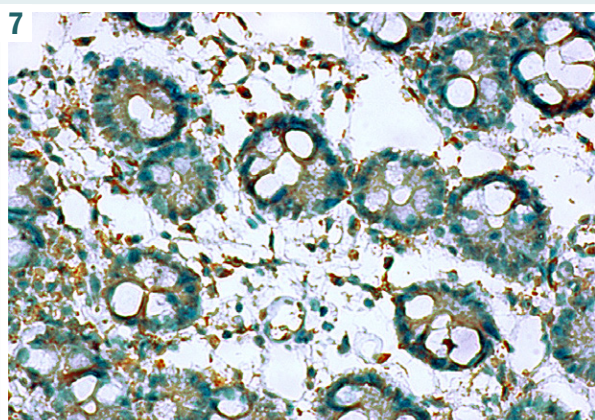
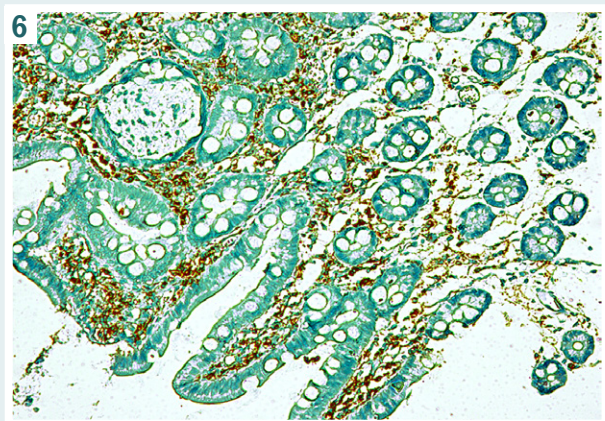
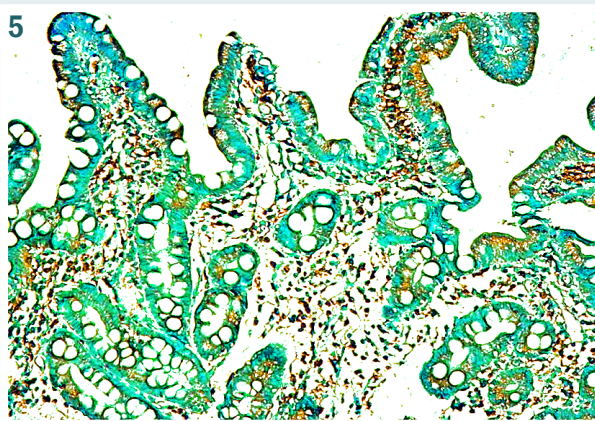
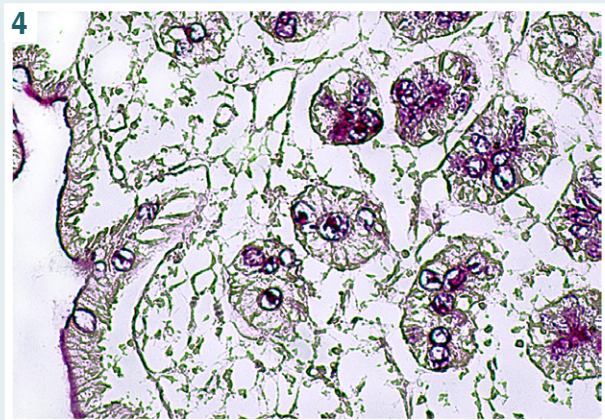
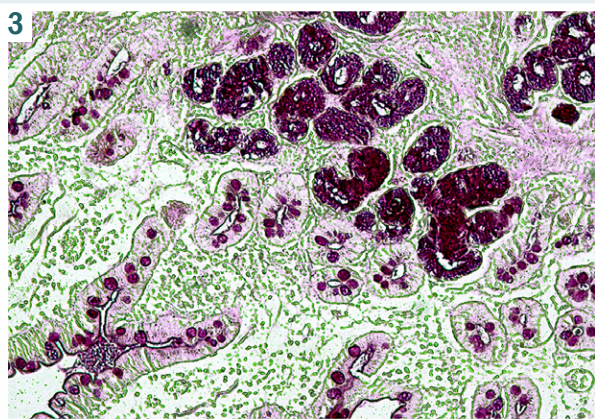
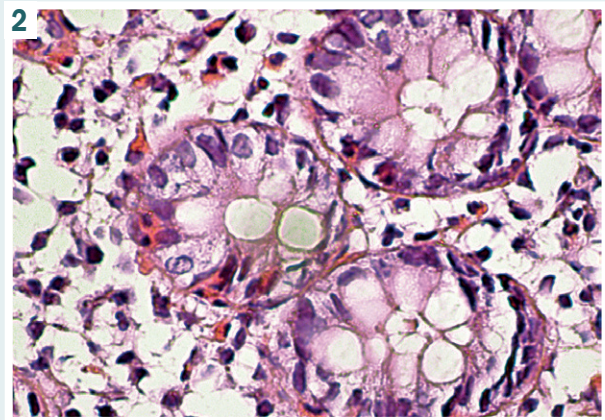
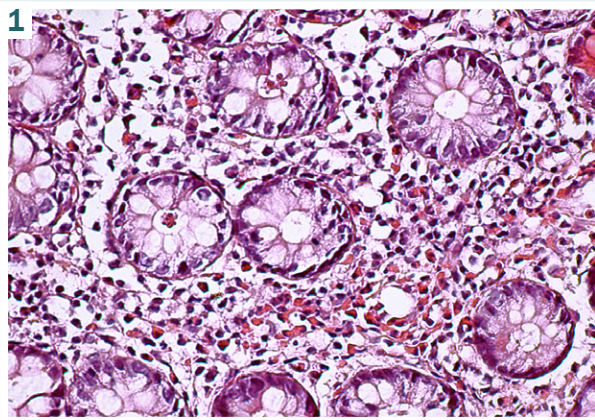


Рис. 1. Мікрофотографія. Біоптат С0 товстої кишки дитини з АЕК. Еозинофілна інфільтрація власної пластинки. Забарвлення гематоксилін-еозиним. 36. 10 × 20.

Рис. 2. Мікрофотографія. Біоптат С0 товстої кишки дитини з АЕК. Інфільтрація епітелію залоз еозинофілами. Забарвлення гематоксилін-еозиним. 36. 10 × 40.

Рис. 3. Мікрофотографія. Біоптат слизової оболонки ДПК дитини з АЕК. Інтенсивне забарвлення цитоплазми келихоподібних клітин поверхневого епітелію, крипт та епітелію дуоденальних залоз. Гістохімічна PAS-реакція з Шифф-йодною кислотою. 36. 10 × 10.

Рис. 4. Мікрофотографія. Біоптат слизової оболонки дванадцятипалої кишки дитини з АЕК. Зниження забарвлення в цитоплазмі келихоподібних клітин. Забарвлено тільки контур вакуолі. Гістохімічна PAS-реакція з Шифф-йодною кислотою. 36. 10 × 20.

Рис. 5. Мікрофотографія. Біоптат С0 ДПК дитини з алергічним ентероколітом. Експресія CD68-макрофагів у цитоплазмі клітин власної пластинки слизової оболонки. Непрямий стрептавідин-пероксидазний метод виявлення експресії з моноклональними антитілами CD68-макрофагів (імунгістохімічне дослідження). 36. 10 × 10.

Рис. 6. Мікрофотографія. Біоптат слизової оболонки дванадцятипалої кишки дитини з АЕК. Експресія IgA в цитоплазмі клітин власної пластинки слизової оболонки. Непрямий стрептавідин-пероксидазний метод виявлення експресії з РКAT IgA (імунгістохімічне дослідження). 36. 10 × 10.

Рис. 7. Мікрофотографія. Біоптат слизової оболонки дванадцятипалої кишки дитини з АЕК. Експресія IgE в цитоплазмі клітин власної пластинки слизової оболонки. Непрямий стрептавідин-пероксидазний метод виявлення експресії з РКAT IgE (імунгістохімічне дослідження). 36. 10 × 20.

За результатами імуногістохімічного дослідження, експресія IgA в СО ДПК (*рис. 6*) у 1 групі становила $29,7 \pm 1,2\%$, а в 2 групі – $14,6 \pm 0,8\%$. Враховуючи здатність IgA сприяти нейтралізації антитіл у СО кишечника, збільшення їхньої кількості може відбуватися у відповідь на порушення цілісності епітеліального бар'єра при алерген-індукованому запаленні.

Здійснивши імуногістохімічне дослідження експресії IgE в СО ДПК дітей з АЕК, встановили, що позитивно забарвлені клітини у власній пластинці мали дифузне розташування (*рис. 7*). Морфометричне дослідження показало: кількість клітин, котрі продукують IgE, у 1 групі становила $14,5 \pm 0,7\%$ на відміну від 2 групи, де фіксували тільки поодинокі позитивно забарвлені клітини. Привертає увагу факт локальної експресії IgE у СО ДПК дітей із клітинно-опосередкованим (IgE-незалежним) механізмом реалізації алергії за відсутності специфічних сироваткових IgE-антитіл до харчових алергенів.

Обговорення

Діагностика АЕК у ранньому віці ускладнена через відсутність специфічних клінічних гастроінтестинальних симптомів, необхідність проведення диференціальної діагностики з широким спектром захворювань і недостатньої інформативності алергологічного обстеження (негативні результати специфічних IgE-антитіл у сироватці крові до харчових алергенів і шкірних прик-тестів), що часто потребує підтвердження діагнозу за допомогою морфологічного дослідження.

Морфологічні дослідження щодо вивчення особливостей алергічного ураження шлунково-кишкового тракту в дітей раннього віку в Україні не здійснювали, однак результати нашого дослідження показали запальні зміни СО кишечника з характерною еозинофільною інфільтрацією та локальною експресією IgE в СО ДПК. Аналогічні дані щодо еозинофільної інфільтрації СО ДПК та експресії IgE отримані в дослідженні Xiao Ping Lin у дорослих пацієнтів з IgE-незалежною харчовою алергією [6]. Виявлене збільшення експресії CD68-макрофагів, IgA та IgE в СО ДПК порівняно з пацієнтами з гастроінтестинальними розладами, що зумовлені тривалим або хронічним перебігом неспецифічного невиразкового процесу в кишечнику, вказує на активацію як клітинного, так і місцевого гуморального імунітету в дітей з АЕК і може бути рекомендоване для використання як маркер алергічного запалення кишечника.

Висновки

1. Алергічний ентероколіт у ранньому віці клінічно проявляється неспецифічними гастроінтестинальними симптомами (блювота або стійкі зригування, кольки, діарея з домішками слизу та/або крові), що потребує диференціальної діагностики з іншими запальними захворюваннями кишечника та зумовлює необхідність здійснення загальноклінічного, алергологічного (з проведенням відкритої оральної провокаційної проби) і морфологічного досліджень.

2. Морфологічними ознаками алергічного ентероколіту в дітей раннього віку є наявність запального

процесу слизової оболонки кишечника зі значущою інфільтрацією еозинофілами, інтраепітеліальною лімфоцитарною інфільтрацією, наявністю лімфангіектазій, а також порушення функції утворення слизу епітелієм (за результатами гістохімічної PAS-реакції з Шифф-йодною кислотою).

3. Для хворих на алергічний ентероколіт у ранньому віці характерне підвищення експресії CD68-макрофагів, IgA та IgE у слизовій оболонці дванадцятипалої кишки, виявлене за даними імуногістохімії, що вказує на активацію як клітинного, так і місцевого гуморального імунітету при алергічному запаленні кишечника.

Перспективи подальших досліджень полягають у здійсненні порівняльного аналізу експресії CD68-макрофагів у кишечнику дітей з алергічним ентероколітом і хворобою Крона, що підвищить якість діагностики хвороби Крона в дітей раннього віку або буде використаний як маркер можливої трансформації алергічного запалення ШКТ у хворобу Крона.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 12.01.2019

Після доопрацювання / Revised: 15.05.2019

Прийнято до друку / Accepted: 20.05.2019

Відомості про авторів:

Шадрін О. Г., д-р мед. наук, професор, зав. відділення проблем харчування та соматичних захворювань дітей раннього віку, ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України», м. Київ.

Задорожна Т. Д., д-р мед. наук, професор, чл.-кор. НАМН України, зав. лабораторії патоморфології, ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України», м. Київ.

Гайдучик Г. А., канд. мед. наук, старший науковий співробітник відділення проблем харчування та соматичних захворювань дітей раннього віку, ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України», м. Київ.

Арчакова Т. М., канд. мед. наук, старший науковий співробітник лабораторії патоморфології, ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України», м. Київ.

Місник В. П., канд. мед. наук, провідний науковий співробітник відділення проблем харчування та соматичних захворювань дітей раннього віку, ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України», м. Київ.

Сведения об авторах:

Шадрин О. Г., д-р мед. наук, профессор, зав. отделения проблем питания и соматических заболеваний детей раннего возраста, ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е. М. Лукьяновой НАМН Украины», г. Киев.

Задорожная Т. Д., д-р мед. наук, профессор, чл.-кор. НАМН Украины, зав. лаборатории патоморфологии, ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е. М. Лукьяновой НАМН Украины», г. Киев.

Гайдучик Г. А., канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения проблем питания и соматических заболеваний детей раннего возраста, ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е. М. Лукьяновой НАМН Украины», г. Киев.

Арчакова Т. Н., канд. мед. наук, старший научный сотрудник лаборатории патоморфологии, ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е. М. Лукьяновой НАМН Украины», г. Киев.

Мисник В. П., канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения проблем питания и соматических заболеваний детей раннего возраста, ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е. М. Лукьяновой НАМН Украины», г. Киев.

Information about authors:

Shadrin O. H., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Nutrition and Somatic Diseases of Young Children, Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after Academician O. M. Lukianova of National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv.

Zadorozhna T. D., MD, PhD, DSc, Professor, Correspondent Member of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Head of the Pathomorphology Laboratory, Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after Academician O. M. Lukianova of National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv.

Haiduchuk H. A., MD, PhD, Senior Researcher of the Department of Nutrition and Somatic Diseases of Young Children, Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology, named after Academician O. M. Lukianova of National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv.

Archakova T. M., MD, PhD, Senior Researcher of Pathomorphology Laboratory, Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after Academician O. M. Lukianova of National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv.

Misnyk V. P., MD, PhD, Leading Researcher of the Department of Nutrition and Somatic Diseases of Young Children, Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after Academician O. M. Lukianova of National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv.

Список літератури

- [1] Беш Л. В., Недельська С. М. Вибрані питання дитячої алергології. Львів: Каменяр, 2016. 116 с.
- [2] Гайдучук Г. А. Клініко-параклінічні особливості перебігу індукованого харчовими білками ентероколітичного синдрому у дітей раннього віку. *Перинатологія і Педиатрія*. 2018. №4(76). С. 99–104. doi: 10.15574/PP.2018.76.99
- [3] Мачарадзе Д. Ш. Клинические особенности пищевой аллергии у детей. *Педиатрия*. 2013. Т. 92. №3. С. 110–116.
- [4] Гастроінтестинальна форма харчової алергії у дітей – актуальна проблема сучасності / О. М. Охотнікова та ін. *Здоров'я ребенка*. 2015. №1(60). С. 29–35.
- [5] Особливості діагностики та підходи до лікувально-профілактичного харчування дітей раннього віку з алергією до білка коров'ячого молока: методичні рекомендації / О. Г. Шадрін та ін. Київ, 2014. 28 с.
- [6] Local allergic reaction in food-hypersensitive adults despite a lack of systemic food-specific IgE / Xiao Ping Lin et al. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2002. Vol. 109. Issue 5. P. 879–87. doi: 10.1067/mai.2002.123238
- [7] Nowak-Węgrzyn A. Food protein-induced enterocolitis syndrome and allergic proctocolitis. *Allergy Asthma Proc*. 2015. Vol. 36. Issue 3. P. 172–184. doi: 10.2500/aap.2015.36.3811
- [8] Maloney J., Nowak-Węgrzyn A. Educational clinical case series for pediatric allergy and immunology: Allergic proctocolitis, food protein-induced enterocolitis syndrome and allergic eosinophilic gastroenteritis with protein-losing gastroenteropathy as manifestations of non-IgE-mediated cow's milk allergy. *Pediatr Allergy Immunol*. 2007. Vol. 18. Issue 4. P. 360–367. doi: 10.1111/j.1399-3038.2007.00561
- [9] Clinical features and resolution of food protein-induced enterocolitis syndrome: 10-year experience / J. C. Caubet et al. *J Allergy Clin Immunol*. 2014. Vol. 134. Issue 2. P. 382–389. doi: 10.1016/j.jaci.2014.04.008
- [10] Clinical and immunological characteristics of a pediatric population with food protein-induced enterocolitis syndrome (FPIES) to fish / P. Gonzalez-Delgado et al. *Pediatr Allergy Immunol*. 2016. Vol. 27. Issue 3. P. 269–275. doi: 10.1111/pai.12529
- [11] Lozinsky A. C., Morais M. B. Eosinophilic colitis in infants. *J Pediatr (Rio J)*. 2014. Vol. 90. Issue 1. P. 16–21. doi: 10.1016/j.jpeds.2013.03.024
- [12] Clinical presentation and referral characteristics of food protein-induced enterocolitis syndrome in the united kingdom / S. Ludman et al. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2014. Vol. 113. Issue 3. P. 290–294. doi: 10.1016/j.anai.2014.06.020
- [13] Manifestations of gastrointestinal food allergies presenting to a single tertiary pediatric gastroenterology unit / R. Meyer et al. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2013. Vol. 6. Issue 1. P. 13. doi: 10.1186/1939-4551-6-13
- [14] International consensus guidelines for the diagnosis and management of food protein-induced enterocolitis syndrome: executive summary-workgroup report of the adverse reactions to foods committee, American Academy of Allergy, Asthma & Immunology / A. Nowak-Węgrzyn et al. *J Allergy Clin Immunol*. 2017. Vol. 139. Issue 4. P. 1111–1126.e4. doi: 10.1016/j.jaci.2016.12.966
- [15] Rothenberg M. E. Eosinophilic gastrointestinal disorders (EGID). *J Allergy Clin Immunol*. 2004. Vol. 113. Issue 1. P. 11–28. doi: 10.1016/j.jaci.2003.10.047
- [16] Food protein-induced enterocolitis syndrome: insights from review of a large referral population / M. A. Ruffner et al. *J Allergy Clin Immunol. Pract.* 2013. Vol. 1. Issue 4. P. 343–349. doi: 10.1016/j.jaip.2013.05.011
- [17] Diagnosis and natural history of food protein-induced enterocolitis syndrome in children from a tertiary hospital in central Spain / M. Ruiz-Garcia et al. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2014. Vol. 24. Issue 5. P. 354–356.
- [18] Sicherer S. H. Clinical Aspects of Gastrointestinal Food Allergy in Childhood. *Pediatrics*. 2013. Vol. 111. Issue 6. P. 1609–1616.

References

- [1] Besh, L. V. & Nedelska, S. M. (2016). *Vybrani pytan'ia dyt'achoi alerholohii [Selected issues of child allergology]*. Lviv: Kameniar. [in Ukrainian].
- [2] Haiduchuk, H. A. (2018). Kliniko-paraklinichni osoblyvosti perebihu indukovanoho kharchovymy bilkami enterokolitychnoho syndromu u ditei rannoho viku [Clinico-paraclinical features of the course of food-induced enterocolytic syndrome in young children]. *Perynatologia i pediatria*, 4(76), 99–104. [in Ukrainian]. doi: 10.15574/PP.2018.76.99
- [3] Macharadze, D. Sh. (2013). Klinicheskie osobennosti pishchevoj allergii u detei [Clinical features of food allergy in children]. *Pediatriya*, 92(3), 110–116. [in Russian].
- [4] Okhotnikova, O. M., Hladush, Yu. I., Bondarenko, L. V., Mellina, K. V., Fedushka, H. M., Pidvyshenna, T. V., et al. (2015). Gastrointestinalna forma kharchovoi alerhii u ditei – aktualna problema suchasnosti [Gastrointestinal food allergy in children – pressing issue at present]. *Zdorov'e rebenka*, 1(60), 29–35. [in Ukrainian].
- [5] Shadrin, O. H., et al. (2014). Osoblyvosti diahnostryky ta pidkhody do likuvalno-profilaktychnoho kharchuvannia ditei rannoho viku z alerhieiu do bilka korov'iachoho moloka [Features of diagnostics and approaches to treatment and prophylactic feeding of young children with allergies to cow's milk protein]. Kyiv. [in Ukrainian].
- [6] Lin, X. P., Magnusson, J., Ahlstedt, S., Dahlman-Högund, A., Hansson, L. L. A., Magnusson, O., et al. (2002). Local allergic reaction in food-hypersensitive adults despite a lack of systemic food-specific IgE. *J. Allergy and Clinical Immunology*, 109(5), 879–87. doi: 10.1067/mai.2002.123238
- [7] Nowak-Węgrzyn, A. (2015). Food protein-induced enterocolitis syndrome and allergic proctocolitis. *J Allergy Asthma Proc.*, 36(3), 172–184. doi: 10.2500/aap.2015.36.3811
- [8] Maloney, J., & Nowak-Węgrzyn, A. (2007). Educational clinical case series for pediatric allergy and immunology: Allergic proctocolitis, food protein-induced enterocolitis syndrome and allergic eosinophilic gastroenteritis with protein-losing gastroenteropathy as manifestations of non-IgE-mediated cow's milk allergy. *J Pediatr Allergy Immunol*, 18(4), 360–367. doi: 10.1111/j.1399-3038.2007.00561
- [9] Caubet, J. C., Ford, L. S., Sickles, L., Järvinen, K. M., Sicherer, S. H., Sampson, H. A., & Nowak-Węgrzyn, A. (2014). Clinical features and resolution of food protein-induced enterocolitis syndrome: 10-year experience. *J Allergy Clin Immunol.*, 134(2), 382–389. doi: 10.1016/j.jaci.2014.04.008
- [10] Gonzalez-Delgado, P., Caparros, E., Moreno, M. V., Clemente, F., Flores, E., Velásquez, L., et al. (2016). Clinical and immunological characteristics of a pediatric population with food protein-induced enterocolitis syndrome (FPIES) to fish. *Pediatr Allergy Immunol.*, 27(3), 269–275. doi: 10.1111/pai.12529
- [11] Lozinsky, A. C., & Morais, M. B. (2014). Eosinophilic colitis in infants. *J Pediatr (Rio J)*, 90(1), 16–21. doi: 10.1016/j.jpeds.2013.03.024
- [12] Ludman, S., Harmon, M., Whiting, D., & du Toit, G. (2014). Clinical presentation and referral characteristics of food protein-induced enterocolitis syndrome in the united kingdom. *Ann Allergy Asthma Immunol.*, 113(3), 290–294. doi: 10.1016/j.anai.2014.06.020
- [13] Meyer, R., Fleming, C., Dominguez-Ortega, G., Lindley, K., Michaelis, L., Thapar, N., et al. (2013). Manifestations of gastrointestinal food allergies presenting to a single tertiary pediatric gastroenterology unit. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.*, 6(1), 13. doi: 10.1186/1939-4551-6-13
- [14] Nowak-Węgrzyn, A., Chehade, M., Groetch, M. E., Spergel, J. M., Wood, R. A., Allen, K., et al. (2017). International consensus guidelines for the diagnosis and management of food protein-induced enterocolitis syndrome: executive summary-workgroup report of the adverse reactions to foods committee, American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *J Allergy Clin Immunol.*, 139(4), 1111–1126.e4. doi: 10.1016/j.jaci.2016.12.966
- [15] Rothenberg, M. E. (2004). Eosinophilic gastrointestinal disorders (EGID). *J Allergy Clin Immunol.*, 113(1), 11–28. doi: 10.1016/j.jaci.2003.10.047
- [16] Ruffner, M. A., Ruymann, K., Barni, S., Cianferoni, A., Brown-Whitehorn, T., & Spergel, J. M. (2013). Food protein-induced enterocolitis syndrome: insights from review of a large referral population. *J Allergy Clin Immunol, Pract.*, 1(4), 343–349. doi: 10.1016/j.jaip.2013.05.011
- [17] Ruiz-Garcia, M., Diez, C. E., Garcia, S. S., del Rio, P. R., & Ibanez, M. D. (2014). Diagnosis and natural history of food protein-induced enterocolitis syndrome in children from a tertiary hospital in central Spain. *J Investig Allergol Clin Immunol*, 24(5), 354–356.
- [18] Sicherer, S. H. (2013). Clinical Aspects of Gastrointestinal Food Allergy in Childhood. *Pediatrics*, 111(6), 1609–1616.