

Тучные клетки и эозинофилы слизистой оболочки кишечника в сопоставлении с данными о пищевой аллергии и пищевой сенсibilизации у детей с воспалительными заболеваниями кишечника

И. Г. Гордеева¹, С. Г. Макарова^{1, 2}, А. П. Фисенко^{1, 2}, Д. С. Ясаков¹, К. А. Куликов¹, А. С. Потапов^{1, 3}

¹ ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, Москва

² ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова»

³ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России» (Сеченовский университет)

РЕЗЮМЕ

Обоснование. Коморбидная пищевая аллергия (ПА) у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) представляет сложности для диагностики, однако должна выявляться для составления адекватных диетологических рекомендаций.

Цель исследования. Изучить частоту и клиническое значение выявления повышенных уровней *slgE* к пищевым белкам в сыворотке крови, эозинофилов (Эо) и тучных клеток (ТК) в биоптатах толстой кишки у детей с ВЗК в ремиссии или с низкой степенью активности.

Материалы и методы. Обследовано 165 детей с ВЗК и 81 ребенок группы сравнения (без проявлений ПА в анамнезе и ВЗК). Определяли *slgE* сыворотки крови к аллергенам коровьего молока и пшеницы. Для выявления аллергии на белки коровьего молока (АБКМ) использовали ранее разработанную нами и валидированную на группе больных с ВЗК анкету-опросник «Пищевая аллергия». Проведена микроскопия гистологических препаратов слизистой оболочки кишечника с подсчетом Эо и ТК.

Результаты. Частота выявления повышенных уровней *slgE* к БКМ у детей с болезнью Крона (БК) была выше, чем у детей с язвенным колитом (ЯК), но значимых различий с частотой сенсibilизации в группе сравнения детей без аллергии и ВЗК не отмечалось. Повышенное количество ТК имели 37,0% больных с ВЗК: 37,9% с БК и 35,3% с ЯК. Эозинофилия кишечника отмечена у 15,2% детей с ВЗК: у 10,3% с БК и у 23,5% с ЯК. Выявлена корреляция средней силы между средним количеством ТК в биоптате и суммой баллов по результатам опросника, при ЯК корреляции средней силы выявлены как между средним числом Эо в биоптате и суммой баллов опросника, так и между средним числом ТК в биоптате и суммой баллов опросника. При БК корреляция высокой силы только между средним количеством ТК в биоптате и суммой баллов опросника. Выявлены различия на уровне тенденции между средними показателями ТК в биоптатах кишечника у детей с ВЗК с ПА и без ПА.

Заключение. Выявленная корреляция между средним числом ТК и Эо в биоптате и суммой баллов по результатам опросника показывает, что повышенные уровни ТК и Эо кишечника могут считаться диагностическим критерием пищевой аллергии у больных с ВЗК при наличии клинических данных.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: тучные клетки, эозинофилы, воспалительные заболевания кишечника, дети, болезнь Крона, язвенный колит, пищевая аллергия, аллергия на белки коровьего молока.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Mast cells and eosinophils of the intestinal mucosa compared with data on food allergy and food sensitization in children with inflammatory bowel disease

I. G. Gordeeva¹, S. G. Makarova^{1, 2}, A. P. Fisenko^{1, 2}, D. S. Yasakov¹, K. A. Kulikov¹, A. S. Potapov^{1, 3}

¹ National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russia

² Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

³ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

SUMMARY

Aim of the study. To investigate the frequency and clinical significance of detecting increased serum levels of IgE to food proteins, eosinophils (EOs) and mast cells (MCs) in colon biopsies in children with inflammatory bowel disease (IBD) in remission or with a low degree of activity.

Methods and materials. 165 children with IBD and 81 children of the control group were examined. The level of serum *slgE* to cow's milk and wheat was determined. To detect cow's milk protein allergy (CMPA), we used the questionnaire «Food Allergy» previously developed by us and validated on a group of patients with IBD. We performed the microscopy of histological preparations of the intestinal mucosa with counting of EOs and MCs.

Results. The frequency increased *slgE* levels to CMP in children with CD was higher than in children with UC, but there were no differences in the frequency of sensitization in the comparison group of children without allergies and IBD. An increased number of MCs was present in 37.0% of IBD patients: 37.9% of children with CD and 35.3% of children with UC. Intestinal eosinophilia was observed in 15.2% of children with IBD: 10.3% with CD and 23.5% with UC. A correlation was found between the average number of MCs in the biopsy specimen and the questionnaire score sums, in UC, as well as between the average number of EOs in the biopsy specimen and the questionnaire score sums and between the average number of MCs in the biopsy and the questionnaire score sums. In patients with CD, there is a correlation between the average number of MCs in the biopsy and the questionnaire score sums. Differences at the trend level were found between the average values of MCs in intestinal biopsy specimens in children with IBD with and without FA.

Conclusion. The found correlation between the average number of MCs and EOs in the biopsy and the questionnaire score sums shows that increased levels of intestinal MCs and EOs can be considered a diagnostic criterion for FA in patients with IBD with the presence of clinical data.

KEY WORDS: mast cells, eosinophils, inflammatory bowel disease, children, Crohn's disease, ulcerative colitis, food allergy, cow's milk protein allergy.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare that there is no conflict of interest.

Аллергические заболевания, как и воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), поражают миллионы людей во всем мире, могут дебютировать уже в грудном возрасте и характеризуются периодами ремиссии и обострения. Кроме того, их распространенность растет как в развитых, так и в развивающихся странах [1–3]. Как и в случае с ВЗК, аллергические заболевания могут проявляться симптомами со стороны ЖКТ. Более того, одни и те же ранние средовые факторы могут увеличивать предрасположенность и к ВЗК, и к аллергии [4–6].

Изучается роль пищевой аллергии (ПА), классифицируемой как IgE-опосредованные и не-IgE-опосредованные реакции на пищу, у пациентов с ВЗК, хотя вклад ее в патогенез БК и ЯК остается очень спорным. Реагиновая гиперчувствительность на белки коровьего молока при язвенном колите (ЯК) впервые была описана в 1972 году [7]. Частота выявления аллергических заболеваний у больных с ЯК (в 15,7%) и болезнью Крона (БК) (в 13,3%) была более высокой по сравнению с контрольной группой (в 1,2%), однако частота повышенных уровней IgE к молочным белкам и положительных кожных проб не различалась. На основании этого авторы заключили, что если аллергия на белки коровьего молока и вносит вклад в патогенез ЯК, то она не опосредуется Ig E. Еще одно раннее исследование проведено Glassman M. S. и соавт., которые ретроспективно исследовали симптомы, типичные для аллергии на белки коровьего молока (АБКМ) в младенческом возрасте, у 78 детей с ВЗК и 36 здоровых детей. Авторы выявила симптомы АБКМ в 20,9% случаев ЯК, в 8,5% случаев БК и в 2,8% в группе сравнения [8].

По данным Wasielewska Z. и соавт., по крайней мере одно аллергическое заболевание встречалось у 43% детей с ВЗК, чаще, чем в контрольной группе ($p=0,04$). Также выявлены статистические различия в частоте положительных кожных проб ($p=0,02$). ПА была наиболее распространенной патологией и отмечалась у 32% детей с ВЗК, АБКМ – у 20%, атопический дерматит – у 22%, аллергический ринит – у 17% [9].

В целом анамнез АБКМ у пациентов с ВЗК встречался чаще, чем в общей популяции (2,8–4%) [10]. Показана более высокая частота АБКМ в анамнезе у пациентов с ЯК, чем у пациентов с БК (31,6 и 14,3% соответственно) [10].

Есть единичные данные о повышенном числе тучных клеток (ТК) в слизистой оболочке подвздошной и толстой кишки у пациентов с ВЗК (как у больных с ЯК, так и у пациентов с БК) по сравнению со здоровыми добровольцами [11–13]. Однако в настоящее время нет общепринятых референсных значений количества ТК в слизистой оболочке кишечника у здоровых людей. Большинство исследований рассматривают пороговое значение – 20 ТК слизистой оболочки ($\times 400$ HPF) в пределах собственной пластинки на основании того, что это значение составляет +2 стандартных отклонения от показателей в общей популяции [14].

Также изучается возможная роль эозинофильного воспаления при ВЗК. Считается, что эозинофилы могут быть задействованы в патогенетических механизмах ВЗК и таких состояниях, как дисбиоз, дисфункция кишечного барьера и нарушение регуляции иммунной системы слизистой

оболочки кишечника [15, 16]. Есть также данные, что количество эозинофилов коррелирует с тяжестью заболевания при ВЗК [17–19]. На сегодняшний день отсутствуют клинические рекомендации относительно диагностических критериев и пороговых значений эозинофилов для каждого сегмента толстой кишки и нет единого мнения об этих нормативах для детей и взрослых [20]. Пороговые значения числа эозинофилов в биоптате толстой кишки значительно разнятся по данным разных авторов и составляют от 6 до 30 и более в поле зрения [21–23]. При эозинофильном колите у детей первого года жизни наличие более 20 эозинофилов в поле зрения предлагается считать признаком эозинофильной инфильтрации слизистой оболочки толстой кишки [24].

В руководстве под редакцией С. В. Бельмера, А. Ю. Разумовского и А. И. Хавкина 2018 года представлены средние цифры в норме и ориентировочные референсные значения для диагностики эозинофилии толстой кишки – более 20–50 в зависимости от локализации, в правых отделах выше, чем в левых [25].

Цель

Изучить частоту и клиническое значение выявления повышенных уровней IgE к пищевым белкам в сыворотке крови, эозинофилов и тучных клеток в биоптатах терминального отдела подвздошной и толстой кишки у детей с воспалительными заболеваниями кишечника в ремиссии или с низкой степенью активности.

Материалы и методы

Описание исследования

Исследование проводили с ноября 2017 по ноябрь 2019 г. в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России (г. Москва) на базе гастроэнтерологического отделения с гепатологической группой и Центра профилактической педиатрии. Морфологическое исследование биоптатов кишечника проводили в патологоанатомическом отделении. Лабораторные исследования выполнены в отделении инструментальной и лабораторной диагностики и централизованной клинко-диагностической лаборатории.

Критерии включения детей с ВЗК (основная группа):

- пациенты в возрасте от 2 до 17 лет 11 мес с ВЗК: БК и ЯК;
- ВЗК у пациентов в стадии ремиссии или с низкой активностью болезни:
БК: PCDAI <10 баллов – стадия ремиссии, 10 > PCDAI ≤ 30 – легкая форма,
ЯК: PUCAI <10 баллов – стадия ремиссии, минимальная активность – 10–34 балла;
- информированное согласие пациентов и/или законных представителей/опекунов пациента и/или самих пациентов старше 15 лет на анкетирование и обработку персональных данных, забор венозной крови и биопсийного материала.

Критерии включения в группу сравнения

- амбулаторные пациенты в возрасте от 2 до 17 лет 11 мес без проявлений пищевой аллергии в анамнезе и ВЗК;

Таблица 1
Характеристика детей исследуемых групп

Характеристика пациентов	Основная группа. Дети с ВЗК (n=165)		Группа сравнения. Дети без ВЗК и пищевой аллергии в анамнезе (n=81)
	дети с БК (n=80)	дети с ЯК (n=85)	
Пол			
девочки, абс (%)	39 (48,7)	42 (49)	43 (53,1)
мальчики, абс (%)	41 (51)	43 (51)	38 (46,9)
Средний возраст, мес (M±m)	161 [100; 188]		165,3 [87; 190]

- согласие законных представителей/опекунов пациента и/или самих пациентов старше 15 лет на анкетирование и обработку персональных данных, забор венозной крови.

Клиническая характеристика и возрастно-половая характеристика включенных в исследование групп детей представлена в таблице 1.

Методы

Для клинической активности БК использовался педиатрический индекс активности болезни Крона (Pediatric Crohn's Disease Activity Index – PCDAI) [26]. Клиническую ремиссию расценивали при сумме баллов не более 10; низкую активность – 11–30 баллов [27]. Клиническую активность ЯК определяли по педиатрическому индексу активности (Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index – PUCAI). В исследование включали пациентов с оценкой по шкале PUCAI: клиническая ремиссия – менее 10 баллов, минимальная активность (легкая атака) – 10–34 балла [28].

Аллергологическое обследование детей включало в себя определение специфических IgE сыворотки крови к аллергенам коровьего молока, пшеницы, а также к фракциям БКМ (казеин, α -лактальбумин, β -лактоглобулин (БЛГ), бычий сывороточный альбумин). Определение концентрации sIgE в сыворотке крови проводилось с помощью метода непрямой иммунофлуоресценции на автоматическом анализаторе ImmunoCAP250 (UniCAP System, Thermo Fisher Scientific, ранее Phadia AB). Порог чувствительности анализатора ImmunoCAP250, согласно инструкции производителя тест-системы, составляет 0,01 кЕ/л, референсное значение для специфических IgE-антител является равным 0,35 кЕ/л.

Для выявления аллергии к белкам коровьего молока использовали ранее разработанную нами и валидированную на группе больных с ВЗК анкету-опросник «Пищевая аллергия». Опросник включал ряд вопросов, направленных на структурированный сбор анамнеза, разделенных на три блока, которые характеризовали: семейный аллергологический

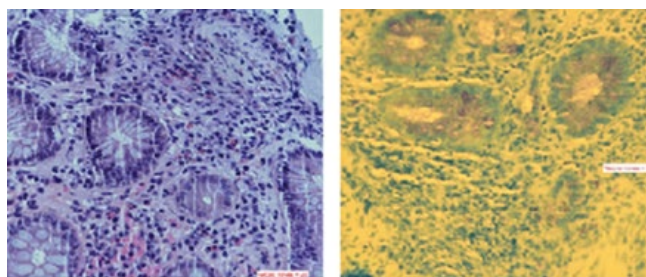


Рисунок 1. Подсчет эозинофилов (А) и тучных клеток (Б) в программе NIS-Elements BR (×400 HPF)

анамнез, особенности раннего анамнеза ребенка, характер питания на момент исследования [29]. Пороговое значение анкеты (точка cut-off) составило 55 баллов и более.

Забор биопсийного материала проводили из слизистой оболочки терминального отдела подвздошной и анатомических отделов толстой кишки (лестничная биопсия) в ходе планового обследования пациентов. Материал фиксировали в 10% нейтральном формалине с изготовлением парафиновых блоков. Гистологические препараты окрашивали гематоксилином и эозином, толудиновым синим и изучали с использованием микроскопа Nikon ECLIPSE Ni, фирмы Nikon. Проводился подсчет эозинофилов и тучных клеток в программе NIS-Elements BR (рис. 1). Фотодокументация была представлена биоптатами из 7 разных отделов толстого кишечника, с 5 полями зрения из каждого биоптата.

Статистический анализ. Статистический анализ осуществляли с помощью пакета программы SPSS (Statistical Package for the Social Sciences Inc., USA) версия 26.0. Размер выборки предварительно не рассчитывался. Для выявления связи между изучаемыми признаками применяли корреляционный анализ с использованием непараметрического коэффициента ранговой корреляции r Спирмена. Сила корреляции считалась слабой при $r=0-0,299$, средней при $r=0,3-0,699$, сильной при $r=0,7-1,0$. Количественные данные отображали в виде медианы, 25 и 75 квартилей. Сравнение групп по количественным признакам проводили методами непараметрической статистики: при сравнении двух независимых групп использовали критерий Манна – Уитни, при сравнении зависимых групп – критерий Уилкоксона (при сравнении двух групп) и критерий Фридмана (при сравнении более чем трех групп). Различия оценивались как достоверные при $p<0,05$.

Этическая экспертиза. Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice). До включения в работу у всех участников было получено письменное информированное согласие. Проведение исследования одобрено локальным независимым этическим комитетом при ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России (протокол № 9 от 18.12.2015).

Результаты

Как видно из представленных данных (табл. 2) в обследованных группах детей выявленные повышенные уровни антител к молочным белкам не превышали 2-й класс сенсibilизации, к пшенице – 3-й класс сенсibilизации. Частота выявления повышенных уровней специфических IgE к белкам коровьего молока у детей с БК была статистически значимо выше, чем у детей группы с ЯК ($p=0,009$). Однако статистических различий с частотой сенсibilизации в группе сравнения детей без аллергии и ВЗК не отмечалось. Частота IgE сенсibilизации к аллергенам пшеницы в обследованной группе детей с ВЗК находилась на низком уровне и не отличалась от частоты сенсibilизации, выявленной у детей группы сравнения без пищевой аллергии и аллергических заболеваний в анамнезе.

При проведении корреляционного анализа с использованием коэффициента ранговой корреляции r_s Спирмена не было выявлено связи суммы баллов анкеты по анкете

Таблица 2
Уровень специфических IgE к пищевым белкам

Класс сенсibilизации	Молоко, абс (%)	Казеин, абс (%)	α -лактальбумин, абс (%)	бета-лактоглобулин, абс (%)	Бычий сывороточный альбумин (БСА), абс (%)	Пшеница, абс (%)
Дети с БК (n=80)						
I	4 (5,0)	3 (3,8)	4 (5,0)	5 (6,3)	0	
II	10 (12,5)	3 (3,8)	4 (5,0)	3 (3,8)	2 (2,5)	2 (2,5)
III	0	0	0	0	0	2 (2,5)
Всего	14 (17,5)*	6 (7,5)	8 (10,0)	8 (10,0)	2 (2,5)	4 (5,0)
Дети с ЯК (n=85)						
I	3 (3,5)	0	0	0	0	1 (1,1)
II	1 (1,1)	0	0	0	1 (1,1)	1 (1,1)
III	0	0	0	0	0	1 (1,1)
Всего	4 (4,7)*	0	0	0	1 (1,1)	3 (3,5)
Дети из группы сравнения (n=81)						
I	(6,1)	-	-	-	-	3 (3,7)
II	5 (6,1)	-	-	-	-	1 (1,2)
III	0	-	-	-	-	0
Всего	10 (12,3)**	-	-	-	-	4 (4,9)

Примечание: * различие между частотой сенсibilизации к БК у пациентов с БК и с ЯК значимо – $p=0,009$; ** различие между частотой сенсibilизации к БК у пациентов с БК и детей группы сравнения незначимо – $p=0,37$.

с уровнями IgE к белкам коровьего молока по результатам Immunosar, что может свидетельствовать о том, что наличие АБКМ у детей с ВЗК в основном может быть опосредовано не-IgE-зависимыми механизмами.

Повышенное количество тучных клеток – более 20 в поле зрения ($\times 400$ HPF) – имели 17 из 46 детей с ВЗК (37,0%): 11 из 29 детей с БК (37,9%) и 6 из 17 (35,3%) детей с ЯК. Эозинофилия кишечника – более 20 в поле зрения ($\times 400$ HPF) – отмечена у 7 (15,2%) детей с ВЗК: у 3 (10,3%) детей с БК и у 4 детей (23,5%) детей с ЯК. Средние количества эозинофилов и тучных клеток в биоптатах различных от-

делов кишечника при БК и ЯК представлены в табл. 3. В группе детей с БК с помощью парного сравнения (критерий Уилкоксона) установлены статистически значимые различия между различными отделами кишечника.

Для детей с ЯК оказалась более характерна эозинофильная инфильтрация нижних отделов толстой кишки, чем для детей с БК. При БК большее число эозинофилов определялось в проксимальных отделах толстой кишки, ТК – в подвздошной и в проксимальных отделах толстой кишки. Число эозинофилов в биоптатах сигмовидной и слепой кишки у детей с ЯК было значимо выше, чем у детей с БК (табл. 3).

Таблица 3
Среднее количество эозинофилов и тучных клеток в биоптатах различных отделов кишечника при БК и ЯК

	Подвздошная	Слепая	Восходящая ободочная	Поперечно-ободочная	Нисходящая ободочная	Сигмовидная	Прямая	Р Фридмана*	Р Уилкоксона*
Эозинофилы									
Болезнь Крона	11,2 [7,4;15,6]	17,4 [12,0; 21,6]	12,6 [6,2; 16,4]	8,4 [7,0; 15,6]	11,4 [9,0; 16,4]	10,0 [5,6; 15,2]	7,0 [2,6; 10,6]	0,001*	p ₁₋₂ =0,03 p ₂₋₃ =0,007 p ₂₋₄ =0,014 p ₂₋₆ =0,001 p ₂₋₇ <0,001 p ₃₋₇ =0,044 p ₅₋₆ =0,023 p ₅₋₇ =0,035
Язвенный колит	11,0 [6,8; 18,1]	16,0 [8,6; 19,2]	13,8 [9,6; 19,6]	13,2 [11,4; 19,4]	17,4 [12,8; 22,6]	20,3 [10,1; 21,75]	10,6 [8,4; 12,0]	0,093	–
р Манна – Уитни	p>0,05					0,026*	0,03*	–	–
Тучные клетки									
Болезнь Крона	23,5 [15; 26,2]	19,3 [15,0; 21,8]	19,7 [14,2; 21,7]	19,4 [16,2; 21,8]	17,7 [16,2; 20,3]	18,1 [14,7; 20,1]	17,2 [15,2; 20,5]	0,257	–
Язвенный колит	19,2 [16,8; 25,7]	18,2 [12,9; 25,9]	19,6 [16,25; 26,2]	19,45 [15,4; 23,95]	21,1 [16,4; 27,9]	18,35 [15,6; 25,0]	22,4 [15,2; 26,4]	0,472	–
р Манна-Уитни	p>0,05								–

Примечание. * в таблицу внесены только значения $p<0,05$;

* p_{1-2} – подвздошная – слепая; p_{2-3} – слепая – восходящая ободочная; p_{2-4} – слепая – поперечно-ободочная; p_{2-6} – слепая – сигмовидная; p_{2-7} – слепая – прямая; p_{3-7} – восходящая ободочная – прямая; p_{5-6} – нисходящая – ободочная – сигмовидная; p_{5-7} – нисходящая – ободочная – прямая.

Таблица 4
Уровень и значимость корреляции между средним количеством разных типов клеток в биоптате с суммой баллов скрининг-опросника для выявления ПА

Корреляция	Болезнь Крона (n=29)		Язвенный колит (n=17)		ВЗК (n=46)	
	r	p	R	p	r	p
Эозинофилы (сумма баллов)	0,21	0,27	0,54	0,024	0,22	0,14
Тучные клетки (сумма баллов)	0,76	<0,001	0,63	0,009	0,66	<0,001

В целом по общей выборке данных биоптатов детей с ВЗК выявлена статистически значимая корреляция средней силы между средним количеством ТК в биоптате и суммой баллов по результатам опросника «Пищевая аллергия» (табл. 4). Анализ по группам в зависимости от нозологии показал, что при ЯК статистически значимые корреляции средней силы выявлены как между средним количеством эозинофилов в биоптате и суммой баллов опросника, так и между средним количеством ТК в биоптате и суммой баллов опросника (табл. 4). При БК выявлена статистически значимая корреляция высокой силы между средним количеством ТК в биоптате и суммой баллов опросника (табл. 4).

Полученные данные сопоставили с клинической картиной, особенностями течения ВЗК и наличием или отсутствием данных за АБКМ. С учетом клинических данных нескольким пациентам была проведена диетодиагностика с целью подтверждения или исключения АБКМ и назначена элиминационная безмолочная диета.

Все пациенты с повышенными уровнями ТК и эозинофилов в биоптатах имели сопутствующие аллергические заболевания, в том числе пищевую аллергию, а также анамнестические данные о пищевой аллергии в грудном и раннем детском возрасте. Подавляющее число пациентов с повышенным числом ТК и эозинофилов в биоптатах (9 из 11 с БК и 4 из 6 с ЯК) имели высокий суммарный балл скрининг-опросника (выше 55). Статистический анализ выявил различия на уровне тенденции между средними показателями ТК в биоптатах кишечника у детей с ВЗК с ПА и без ПА ($p=0,087$). Тенденция сохранялась у пациентов с ЯК и отсутствовала в подгруппе детей с БК.

Заключение

Наличие связи ПА с патогенезом ВЗК отмечают многие исследователи [30, 31]. Обследование когорты из 595 финских детей с ВЗК, родившихся в 1994–2008 годах, показало, что диагноз АБКМ в младенчестве был связан с БК (отношение шансов [OR] 1,92, доверительный интервал [CI] 1,09–3,36, $P<0,05$) и ЯК (OR 1,71, CI 1,04–2,83, $p<0,05$), но астма демонстрировала связь только при БК (ОШ 2,33, ДИ 1,41–3,86, $p=0,001$). Авторы исследования пришли к заключению, что АБКМ у младенцев является фактором риска ВЗК у детей и, соответственно, астмы при БК [32]. Самая сильная связь была продемонстрирована между БК и гастроинтестинальной формой АБКМ в отличие от кожных проявлений атопии.

Механизмы, лежащие в основе наблюдаемой связи между ВЗК и пищевой аллергией, до конца не изучены. Помимо теоретического значения для понимания патогенеза ВЗК вопросы диагностики коморбидной ПА при этой

патологии имеют и чисто прикладное значение. Наличие ПА должно обязательно учитываться при организации нутритивной поддержки детей с ВЗК.

Известно, что не-IgE-опосредованные формы АБКМ характеризуются аллергическим воспалением кишечника и могут спровоцировать кишечное кровотечение, особенно у детей [33, 34], но неясно, может ли это впоследствии вызвать хроническое воспаление в кишечнике, характерное для ВЗК. Боль в животе, тошнота/рвота и диарея являются общими симптомами гастроинтестинальной пищевой аллергии, возникающей в результате иммунного ответа на пищевые антигены и ВЗК [9]. Кроме того, эндоскопическая картина ПА может имитировать признаки, которые наблюдаются у пациентов с ВЗК [9]. Соответственно возможно, что у ряда пациентов с ПА эти проявления ошибочно диагностируются как случаи ВЗК [35]. Действительно, диагностика гастроинтестинальной ПА и до настоящего времени является проблемой для клиницистов [33, 34, 36]. Разработанный нами ранее и валидированный на группе детей с ВЗК опросник для выявления скрытых форм пищевой аллергии [29] позволил оптимизировать сбор анамнеза с целью диагностики коморбидной аллергической патологии у этой категории пациентов.

Согласно полученным нами данным, высокие уровни специфических IgE к пищевым белкам не характерны для коморбидной пищевой аллергии у детей с воспалительными заболеваниями кишечника, что может свидетельствовать о преобладании не-IgE-опосредованных механизмов пищевой аллергии.

Проведенное нами исследование также подтвердило роль ТК и эозинофилов при коморбидной ПА у детей с ВЗК. В то же время превышение референсных значений числа эозинофилов в биоптатах кишечника выявлено в 10,3% случаев при БК и в 23,5% случаев при ЯК, превышение числа тучных клеток встречалось у 37,9% больных с БК и 35,3% детей с ЯК, определялось только у детей с пищевой аллергией и/или коморбидной аллергической патологией. Выявлены различия на уровне тенденции между средними показателями ТК в биоптатах кишечника у детей с ВЗК с ПА и без ПА ($p=0,087$).

Выявленная статистически значимая корреляция между средним количеством ТК и эозинофилов в биоптатах кишечника и суммой баллов по результатам опросника «Пищевая аллергия» говорит о том, что повышенные уровни ТК и эозинофилов могут считаться диагностическим критерием пищевой аллергии у больных с ВЗК при наличии клинических данных. Наличие аллергии выявленной с помощью анкеты опросника у детей с ВЗК подтверждается статистически значимой корреляцией между средним количеством ТК и Эо в биоптатах кишечника и суммой баллов по результатам анкетирования.

Список литературы / References

1. Milligan KL, Matsui E, Sharma H. Asthma in Urban Children: Epidemiology, Environmental Risk Factors, and the Public Health Domain. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2016 Apr;16(4):33. doi: 10.1007/s11882-016-0609-6. PMID: 27026587.
2. Wood RA. Advances in food allergy in 2015. *J Allergy Clin Immunol.* 2016 Dec;138(6):1541–1547. doi: 10.1016/j.jaci.2016.10.002. PMID: 27931535.
3. Genuneit J, Seibold AM, Apfelbacher CJ, Konstantinou GN, Koplin JJ, La Grutta S, Logan K, Perkin MR, Flohr C. Task Force 'Overview of Systematic Reviews in Allergy Epidemiology (OSRAE)' of the EAACI Interest Group on Epidemiology. Overview of systematic reviews in allergy epidemiology. *Allergy.* 2017 Jun;72(6):849–856. doi: 10.1111/all.13123

4. Dixon LJ, Kabi A, Nickerson KP, McDonald C. Combinatorial effects of diet and genetics on inflammatory bowel disease pathogenesis. *Inflamm Bowel Dis*. 2015 Apr;21(4):912–22. doi: 10.1097/MIB.0000000000000289
5. Sardecka I, Krogulska A, Toporowska-Kowalska E. The influence of dietary immunomodulatory factors on development of food allergy in children. *Postepy Dermatol Alergol*. 2017 Apr;34(2):89–96. doi: 10.5114/pdia.2016.63955
6. Walker MM, Powell N, Talley NJ. Atopy and the gastrointestinal tract – a review of a common association in unexplained gastrointestinal disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014 Mar;8(3):289–99. doi: 10.1586/17474124.2014.881716
7. Jewell DP, Truelove SC. Reaginic hypersensitivity in ulcerative colitis. *Gut*. 1972 Nov;13(11):903–6. doi: 10.1136/gut.13.11.903
8. Glassman MS, Newman LJ, Berezin S, Gryboski JD. Cow's milk protein sensitivity during infancy in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 1990 Jul;85(7):838–40. PMID: 2371984.
9. Wasielewska Z, Dolińska A, Wilczyńska D, Szaflarska-Popławska A, Krogulska A. Prevalence of allergic diseases in children with inflammatory bowel disease. *Postepy Dermatol Alergol*. 2019 Jun;36(3):282–290. doi: 10.5114/pdia.2018.81189
10. Imanzadeh F, Nasri P, Sadeghi S, Sayyari A, Dara N, Abdollah K, Nilipoor Y, Mansuri M, Khatami K, Rouhani P, Olang B. Food allergy among Iranian children with inflammatory bowel disease: A preliminary report. *J Res Med Sci*. 2015 Sep;20(9):855–9. doi: 10.4103/1735-1995.170605
11. Yadav V, Varum F, Bravo R, Furrer E, Bojic D, Basit AW. Inflammatory bowel disease: exploring gut pathophysiology for novel therapeutic targets. *Transl Res*. 2016 Oct;176:38–68. doi: 10.1016/j.trsl.2016.04.009
12. Nishida Y, Murase K, Isomoto H, Furus H, Mizuta Y, Riddell RH, Kohno S. Different distribution of mast cells and macrophages in colonic mucosa of patients with collagenous colitis and inflammatory bowel disease. *Hepatogastroenterology*. 2002 May-Jun;49(45):678–82. PMID: 12063968.
13. Ravanbakhsh N, Kesavan A. The role of mast cells in pediatric gastrointestinal disease. *Ann Gastroenterol*. 2019;32(4):338–345. doi: 10.20524/aog.2019.0378
14. Capannolo A, Ciccone F, Latella G. Mastocytic Enterocolitis and the Role of Mast Cells in Functional and Inflammatory Intestinal Disorders: A Systematic Review. *Dig Dis*. 2018;36(6):409–416. doi: 10.1159/000490490. Epub 2018 Jul 6. PMID: 29982262.
15. Ungaro R, Mehandru S, Allen PB, Peyrin-Biroulet L, Colombel JF. Ulcerative colitis. *Lancet*. 2017 Apr 29;389(10080):1756–1770. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32126-2
16. Vancamelbeke M, Vermeire S. The intestinal barrier: a fundamental role in health and disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017 Sep;11(9):821–834. doi: 10.1080/17474124.2017.1343143
17. Filipponi RT, Sahakian L, Apostolopoulos V, Nurgali K. Eosinophils in Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2019 Jun 18;25(7):1140–1151. doi: 10.1093/ibd/izz024
18. Park S, Abdi T, Gentry M, Laine L. Histological Disease Activity as a Predictor of Clinical Relapse Among Patients With Ulcerative Colitis: Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol*. 2016 Dec;111(12):1692–1701. doi: 10.1038/ajg.2016.418
19. Leoncini G, Villanacci V, Marin MG, Crisafulli V, Cadei M, Antonelli E, Leoci C, Bassotti G. Colonic hypereosinophilia in ulcerative colitis may help to predict the failure of steroid therapy. *Tech Coloproctol*. 2018 Dec;22(12):941–946. doi: 10.1007/s10151-018-1896-9
20. Камалова А. А., Гарина Г. А. Эозинофильный колит у детей. *Педиатрия им. Сперанского*. 2020;99(5):149–154. doi: 10.24110/0031-403X-2020-99-5-149-154
21. Kamalova A. A., Garina G. A. Eozinofil'ny kolit u detej. *Pediatrya im. Speranskogo*. 2020;99(5):149–154. doi: 10.24110/0031-403X-2020-99-5-149-154
22. Hwang JB, Park MH, Kang YN, Kim SP, Suh SI, Kam S. Advanced criteria for clinicopathological diagnosis of food protein-induced proctocolitis. *J Korean Med Sci*. 2007;22(2):213–7. doi: 10.3346/jkms.2007.22.2.213
23. Lee CK, Kim HJ. Primary eosinophilic colitis as an unusual cause of chronic diarrhea. *Endoscopy*. 2010;42(2):279–280. doi: 10.1055/s-0029-1244167
24. Bates AW. Diagnosing eosinophilic colitis: histopathological pattern or nosological entity? *Scientifica (Cairo)*. 2012;2012:682576. doi: 10.6064/2012/682576
25. Lozinsky AC, de Morsals MB. Eosinophilic colitis in infants. *J. Pediatr*. 2014;90(1):16–21. doi: 10.1016/j.jpeds.2013.03.024
26. Бельмер С. В., Разумовский А. Ю., Хавкин А. И. Болезни кишечника у детей. 2018;2:274.
27. Bel'mer S. V., Razumovskij A. YU., Havkin A. I. Bolezni kishechnika u detej. 2018;2:274.
28. Loonen HJ, Griffiths AM, Merkus MP, Derkx HH. A critical assessment of items on the Pediatric Crohn's Disease Activity Index. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2003 Jan;36(1):90–5. doi: 10.1097/00005176-200301000-00017
29. Turner D, Levine A, Walters TD, Focht G, Olley A, López VN, Koletzko S, Baldassano R, Mack D, Hyams J, Griffiths AM. Which PCDAI Version Best Reflects Intestinal Inflammation in Pediatric Crohn Disease? *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017 Feb;64(2):254–260. doi: 10.1097/MPG.0000000000001227
30. Клинические рекомендации. Язвенный колит. 2021. Электронный ресурс https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/391_2
31. Klinicheskie rekomendacii. YAzvennyy kolit. 2021. Elektronnyy resurs https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/391_2
32. Гордеева И. Г., Макарова С. Г., Черников В. В., Сурков А. Н. Применение опросника для скрининга скрытых форм аллергии на белки коровьего молока у детей с воспалительными заболеваниями кишечника. *Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского*. 2021;100(1):179–189. doi: 10.24110/0031-403X-2021-100-1-179-189
33. Gordeeva I. G., Makarova S. G., Chernikov V. V., Surkov A. N. Primenenie oprosnika dlya skrininga skrytykh form allergii na belki korov'ego moloka u detej s vospalitel'nymi zabolevaniyami kishechnika. *Pediatrya. Zhurnal im. G. N. Speranskogo*. 2021;100(1):179–189. doi: 10.24110/0031-403X-2021-100-1-179-189
34. Kawaguchi T, Mori M, Saito K, Suga Y, Hashimoto M, Sako M, Yoshimura N, Uo M, Danjo K, Ikenoue Y, Oomura K, Shinazaki J, Mitsui A, Kajiura T, Suzuki M, Takazoe M. Food antigen-induced immune responses in Crohn's disease patients and experimental colitis mice. *J Gastroenterol*. 2015;50:394–405. doi: 10.1007/s00535-014-0981-8
35. Halmos EP, Gibson PR. Dietary management of IBD – insights and advice. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015;12:133–46. doi: 10.1038/nrgastro.2015.11
36. Virta LJ, Ashorn M, Kolho KL. Cow's milk allergy, asthma, and pediatric IBD. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013 Jun;56(6):649–51. doi: 10.1097/MPG.0b013e318285e9d8
37. Meyer R, Fox AT, Chebar Lozinsky A, Michaelis LJ, Shah N. Non-IgE-mediated gastrointestinal allergies-Do they have a place in a new model of the Allergic March. *Pediatr Allergy Immunol*. 2019;30(2):149–158. doi: 10.1111/pai.13000
38. Flocchi A, Dahda L, Dupont C, Campoy C, Fierro V, Nieto A. Cow's milk allergy: towards an update of DRACMA guidelines. *World Allergy Organ J*. 2016 Nov 15;9(1):35. doi: 10.1186/s40413-016-0125-0. PMID: 27895813; PMCID: PMC5109783.
39. Sicherer SH. Clinical aspects of gastrointestinal food allergy in childhood. *Pediatrics*. 2003 Jun;111(6 Pt 3):1609–16. PMID: 12777600.
40. Макарова С. Г., Гордеева И. Г., Сурков А. Н. Воспалительные заболевания кишечника и пищевая аллергия: патогенетические и клинические параллели. *Педиатрия*. 2021;100(1):112–119. DOI: 10.24110/0031-403X-2021-100-1-112-119
41. Makarova S. G., Gordeeva I. G., Surkov A. N. Vospalitel'nye zabolevaniya kishechnika i pishchevaya allergiya: patogeneticheskie i klinicheskie paralleli. *Pediatrya*. 2021;100(1):112–119. DOI: 10.24110/0031-403X-2021-100-1-112-119

Статья поступила / Received 01.07.22

Получена после рецензирования / Revised 05.07.22

Принята в печать / Accepted 11.07.22

Сведения об авторах

Гордеева Ирина Григорьевна, м.н.с. отдела профилактической педиатрии центра профилактической педиатрии¹, врач-педиатр¹. E-mail: irifeen@yandex.ru. SCOPUS: 57210746391. PUBLONS: DUY-6387-2022. ORCID: 0000-0001-6658-0624

Макарова Светлана Геннадьевна, д.м.н., зам. директора по научной работе, нач. центра профилактической педиатрии¹, проф. кафедры многопрофильной клинической подготовки факультета фундаментальной медицины². E-mail: sm27@yandex.ru. SCOPUS: 56712513900. PUBLONS: R-9616-2019. ORCID: 0000-0002-3056-403X

Фисенко Андрей Петрович, д.м.н., директор¹, проф. кафедры многопрофильной клинической подготовки факультета фундаментальной медицины². E-mail: fisenko@nczd.ru. SCOPUS: 7003844656. PUBLONS: AAO-9830-2020. ORCID: 0000-0001-8586-7946

Ясаков Дмитрий Сергеевич, к.м.н., ст.н.с. отдела профилактической педиатрии центра профилактической педиатрии¹, врач-педиатр. E-mail: dmyasakov@mail.ru. SCOPUS: 57193933092. PUBLONS: R-9859-2019. ORCID: 0000-0003-1330-2828

Куликов Кирилл Алексеевич, зав. патологоанатомическим отделением¹. E-mail: kulikov@nczd.ru

Потапов Александр Сергеевич, д.м.н., профессор, зав. гастроэнтерологическим отделением с гепатологической группой¹; проф. кафедры педиатрии и детской ревматологии³. E-mail: apotap@mail.ru. ORCID: 0000-0003-4905-2373

¹ ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, Москва

² ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова»

³ ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России» (Сеченовский университет)

Автор для переписки: Гордеева Ирина Григорьевна. E-mail: irifeen@yandex.ru

Для цитирования: Гордеева И. Г., Макарова С. Г., Фисенко А. П., Ясаков Д. С., Куликов К. А., Потапов А. С. Тучные клетки и эозинофилы слизистой оболочки кишечника в сопоставлении с данными о пищевой аллергии и пищевой сенситизации у детей с воспалительными заболеваниями кишечника. *Медицинский алфавит*. 2022; (16): 70–75. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-16-70-75>

About authors

Gordeeva Irina G., researcher at Dept of Preventive Pediatrics, Center for Preventive Pediatrics¹, pediatrician¹. E-mail: irifeen@yandex.ru. SCOPUS: 57210746391. PUBLONS: DUY-6387-2022. ORCID: 0000-0001-6658-0624

Makarova Svetlana G., DM Sci (habil.), deputy director of Centre for Research, head of the Center for Preventive Pediatrics¹, Professor of the Dept of Multidisciplinary Clinical Training of the Faculty of Fundamental Medicine². E-mail: sm27@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-3056-403X. SCOPUS: 56712513900. PUBLONS: R-9616-2019

Fisenko Andrey P., DM Sci (habil.), director¹, professor of the Dept of Multidisciplinary Clinical Training of the Faculty of Fundamental Medicine². E-mail: fisenko@nczd.ru. SCOPUS: 7003844656. PUBLONS: AAO-9830-2020. ORCID: 0000-0001-8586-7946

Yasakov Dmitry S., PhD Med, researcher of Dept of Preventive Pediatrics¹. E-mail: dmyasakov@mail.ru. SCOPUS: 57193933092. PUBLONS: R-9859-2019. ORCID: 0000-0003-1330-2828

Kulikov Kirill A., head of Pathoanatomical Dept¹. E-mail: kulikov@nczd.ru

Potapov Alexander S., DM Sci (habil.), professor, head of Gastroenterology Dept with a Hepatological Group¹; prof. at Dept of Pediatrics and Pediatric Rheumatology³. E-mail: apotap@mail.ru. ORCID: 0000-0003-4905-2373

¹ National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russia

² Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

³ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Corresponding author: Gordeeva Irina G. E-mail: irifeen@yandex.ru

For citation: Gordeeva I. G., Makarova S. G., Fisenko A. P., Yasakov D. S., Kulikov K. A., Potapov A. S. Mast cells and eosinophils of the intestinal mucosa compared with data on food allergy and food sensitization in children with inflammatory bowel disease. *Medical alphabet*. 2022; (16): 70–75. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-16-70-75>