

**РОЛЬ ЭОЗИНОФИЛЬНЫХ И НЕЙТРОФИЛЬНЫХ БИОМАРКЕРОВ
ВОСПАЛЕНИЯ В ПАТОГЕНЕЗЕ ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИИ У ДЕТЕЙ РАННЕГО
ВОЗРАСТА**

Ахмедова Инобат Мухаммеджановна – заведующая кафедры «Педиатрия и детского питания» ЦРПКМР, д.м.н.; <https://orcid.org/0009-0000-4698-4437>;

Якубова Чарос Гулямжановна – базовый докторант кафедры «Педиатрия и детского питания» ЦРПКМР, charos.yakubova676@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0002-5381-075>;

Султанходжаева Шозода Саидбакиевна – доцент кафедры «Педиатрия и детского питания» ЦРПКМР, к.м.н.; <https://orcid.org/0009-0008-8383-7530>;

Дустмухаммедова Динора Хамидовна – заведующая отделении детской гастроэнтерологии РСНПМЦП, к.м.н. <https://orcid.org/0009-0005-2825-0022>.

Цель. Оценка диагностической и патогенетической роли эозинофильных и нейтрофильных биомаркеров воспаления при диагностике пищевой аллергии у детей раннего возраста.

Материалы и методы. Обследовано 120 детей в возрасте от 3 месяцев до 3 года с клиническими проявлениями пищевой аллергии, которые амбулаторно лечились в консультативно-диагностической поликлинике РСНПМЦП. Исследование биомаркеров проводилось на с помощью набора реактивов «IDK Calprotectin ELISA», «IDK Zonulin ELISA» и «IDK EDN ELISA» производства Immunodiagnostik (Германия). Определялись уровни фекального кальпротектина, эозинофильного нейротоксина в кале (EDN), зонулина в кале, у детей старше года еще определяли в крови общего иммуноглобулина E, C реактивного белка. Полученные данные сопоставлялись с показателями у 30 здоровых детей соответствующего возраста.

Заключение. Полученные результаты показали статистически значимое превышение уровней концентрации биомаркеров, что согласуются с современными представлениями о роли локального кишечного воспаления при пищевой аллергии. Предлагаемый метод может служить диагностическим инструментом для раннего выявления и мониторинга эффективности терапии пищевой аллергии у детей.

Ключевые слова: пищевая аллергия, биомаркеры воспаления, локальное кишечное воспаление.

Objective. To evaluate the diagnostic and pathogenetic role of eosinophilic and neutrophilic inflammatory biomarkers in the diagnosis of food allergy in young children.

Materials and Methods. 120 children aged 3 months to 3 years with clinical manifestations of food allergy were examined, who received outpatient treatment at the consultative-diagnostic

polyclinic of the Republic Scientific and Practical Medical Center of Pediatrics. Biomarker analysis was performed using the IDK Calprotectin ELISA, IDK Zonulin ELISA, and IDK EDN ELISA reagent kits manufactured by Immunodiagnostik (Germany). Levels of fecal calprotectin, eosinophil neurotoxin in feces (EDN), zonulin in feces and in children older than one year, total immunoglobulin E and reactive protein C were also detected in the blood. The obtained data were compared with the values in 30 healthy children of the same age.

Conclusion. The results obtained showed statistically significant increases in biomarker concentrations, consistent with current understanding of the role of local intestinal inflammation in food allergies. The proposed method can serve as a diagnostic tool for the early detection and monitoring of the effectiveness of food allergy treatment in children.

Keywords: food allergy, inflammation biomarkers, local intestinal inflammation.

Maqsad. Yosh bolalarda oziq-ovqat allergiyasini tashxislashda eozinofil va neytrofil yallig'lanish biomarkerlarining diagnostik va patogenetik rolini baholash.

Materiallar va usullar. Tadqiqotda Respublika ixtisoslashtirilgan pediatriya ilmiy-amaliy tibbiyot markazining maslahat-tashhislash poliklinikasida ambulatory davolanayotgan, oziq-ovqat allergiyasining klinik ko'rinishlari namoyon bo'lgan 3 oylikdan 3 yoshgacha bo'lgan 120 nafar bola ishtirok etdi. Biomarker tahlili Immunodiagnostik (Germaniya) tomonidan ishlab chiqarilgan IDK Calprotectin ELISA, IDK Zonulin ELISA va IDK EDN ELISA reagentlari yordamida amalga oshirildi. Fekal kalprotektin, najasda eozinofil neyrotoksin (EDN), najasda zonulin va 1 yoshdan katta bolalarda qonda umumiy immunoglobulin E darajasi va s reaktiv oqsil ham aniqlandi. Olingan ma'lumotlar xuddi shu yoshdagi 30 ta sog'lom bolalardagi qiymatlar bilan taqqoslandi.

Xulosa. Olingan natijalar biomarker kontsentratsiyasining statistik jihatdan sezilarli yuqori darajada ekanligini aniqladi. Bu esa mahalliy ichak yallig'lanishining oziq-ovqat allergiyasidagi roli to'g'risida zamonaviy qarashlarga mos keladi. Taklif etilayotgan usul bolalarda oziq-ovqat allergiyasini davolash samaradorligini erta aniqlash va monitoring qilish uchun diagnostika vositasi bo'lib xizmat qilishi mumkin.

Kalit so'zlar. oziq-ovqat allergiyasi, yallig'lanish biomarkerlari, mahalliy ichak yallig'lanishi.

Актуальность. Пищевая аллергия (ПА) у детей раннего возраста остаётся одной из наиболее распространённых проблем современной педиатрии, встречаясь, по данным различных исследований, у 6–10% младенцев [5,12]. Развитие аллергического воспаления в кишечнике сопровождается активацией эозинофилов, нейтрофилов и нарушением эпителиального барьера, что приводит к повышению проницаемости слизистой и развитию энтерального воспаления [2].

В последние годы внимание исследователей сосредоточено на изучении биомаркеров воспаления как неинвазивных показателей активности патологического процесса. Среди них — фекальный кальпротектин, отражающий нейтрофильное воспаление, эозинофильный нейротоксин (EDN), являющийся продуктом дегрануляции активированных эозинофилов, а также зонулин, регулирующий межклеточные контакты эпителия и проницаемость кишечного барьера [6].

Эозинофилы при активации выделяют нейротоксины и IL-5, которые индуцируют тканевое повреждение и усиливают Th2-опосредованное воспаление [9]. Кальпротектин, синтезируемый нейтрофилами, участвует в формировании локального воспалительного очага и коррелирует с выраженностью симптомов аллергического энтероколита [10].

Нарушение барьерной функции подтверждается повышением уровня зонулина, особенно при сочетании аллергии с дисбиозом кишечника [11].

Таким образом, комплексная оценка эозинофильных и нейтрофильных биомаркеров позволяет более точно охарактеризовать патогенетические механизмы пищевой аллергии и определить направления патогенетической терапии.

Цель исследования. Оценить диагностическую и патогенетическую роль эозинофильных и нейтрофильных биомаркеров воспаления (эозинофильного нейротоксина в кале (EDN), фекального кальпротектина, зонулина в кале, общего IgE и реактивного белка (СРБ) у детей раннего возраста с пищевой аллергией.

Материалы и методы исследования. В исследование включены 120 детей в возрасте от 3 месяцев до 3 года с клиническими проявлениями пищевой аллергии (атопический дерматит, кишечные проявления, поливалентная сенсibilизация). Из них 74 (61,7%) мальчика, 46 (38,3%) девочек. Средний возраст $7,7 \pm 0,6$ мес.

Контрольная группа — 30 здоровых детей аналогичного возраста без признаков аллергии и нарушений пищеварения. Из них 13 (43,3%) мальчика, 17 (56,7%) девочек. Средний возраст $9,2 \pm 1,1$ мес.

Критерии включения:

- наличие клинических признаков аллергии;
- повышение IgE и/или положительная аллергопанель;
- отсутствие острых инфекционных заболеваний.

Критерии исключения:

- воспалительные заболевания кишечника;
- недоношенность;
- системные заболевания.

Методы исследования:

- Фекальный кальпротектин — иммуноферментный анализ (Calprotectin IDK K6927, Германия);
- Эозинофильный нейротоксин в кале (EDN) — иммуноферментный анализ (EDN IDK K 6811, Германия);
- Зонулин в кале — количественный ELISA (Zonulin IDK K 5600, Германия);
- Иммуноглобулин E — иммунохемилюминесцентный анализ;
- С-реактивный белок (СРБ) — турбидиметрический метод.

Аллергопанель включала основные пищевые аллергены (белок коровьего молока, говядина, куриное яйцо).

Статистическая обработка проводилась с использованием критерия Манна–Уитни, достоверными считались различия при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. У большинства обследованных детей (84%) отмечались гастроинтестинальные проявления — колики, срыгивания, метеоризм, нестабильный стул. Атопический дерматит присутствовал у 62% детей.

Таблица №1.

Средние уровни показателей у детей с пищевой аллергией по сравнению с контрольной группой:

Метод диагностики	Основная группа	Контрольная группа
Эозинофильный нейротоксин в кале (EDN) (мкг/мл)	$1005,79 \pm 51,82$ n=120*	$264,85 \pm 3,69$ n=30*

Фекальный кальпротектин ($\mu\text{g/g}$)	578,73 \pm 47,77 n=120*	64,86 \pm 5,07 n=30*
Зонулин в кале (ng/ml)	175,21 \pm 9,26 n= 120*	71,93 \pm 1,24 n=30*
Общий аллергофон IgE (кМЕ/л)	72,80 \pm 9,26 n=24*	9,76 \pm 0,89 n=8*
C реактивный белок (СРБ) (мг/л)	1,90 \pm 0,17 n=24*	0,67 \pm 0,09 n=8*
* – различия между нормой и группами *P<0,001; **P<0,01; ***P<0,05; ****P>0,05		

Результаты показывают, что у детей с пищевой аллергией наблюдалось статистически значимое повышение эозинофильного нейротоксина в кале (EDN), фекального кальпротектина и зонулина, тогда как уровень СРБ не отличался от контроля. Полученные данные согласуются с современными представлениями о роли локального кишечного воспаления при пищевой аллергии.

Повышение EDN отражает активацию эозинофилов, участвующих в повреждении слизистой оболочки кишечника и поддержании Th2-воспаления [3]. Высокие уровни фекального кальпротектина указывают на вовлечение нейтрофильного звена, что может свидетельствовать о смешанном (эозинофильно-нейтрофильном) типе воспаления [10].

Повышение зонулина демонстрирует нарушение плотных межклеточных контактов энтероцитов и «утечку» антигенов через слизистый барьер, что способствует формированию сенсibilизации [6]. Сочетание гиперпродукции IgE и повышения зонулина подтверждает связь между барьерными нарушениями и системной аллергической реакцией.

Отсутствие повышения СРБ при значительных изменениях фекальных маркеров указывает на локализованный характер воспаления без генерализованной системной реакции. Это согласуется с данными [5], подчёркивающими, что у большинства детей с не-IgE-зависимыми формами ПА воспаление ограничено слизистой кишечника.

Таким образом, комплексное исследование EDN, кальпротектина и зонулина позволяет оценить взаимосвязь иммунного ответа и барьерных нарушений и использовать эти показатели как неинвазивные биомаркеры раннего выявления энтеропатических форм ПА.

Выводы

1. У детей раннего возраста с пищевой аллергией выявлены достоверно повышенные уровни фекального кальпротектина, эозинофильного нейротоксина и зонулина, что отражает сочетание нейтрофильного и эозинофильного воспаления с нарушением барьерной функции кишечника.

2. Сочетание этих биомаркеров с повышением IgE при нормальном уровне СРБ указывает на локализованный тип воспаления.

3. Оценка EDN, кальпротектина и зонулина может служить диагностическим инструментом для раннего выявления и мониторинга эффективности терапии пищевой аллергии у детей.

Использованная литература

1. Allen K.J., Prescott S. The role of gut barrier dysfunction in pediatric food allergy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2022;75(3):455–462.
2. Caffarelli C. et al. Gut inflammation in food allergic infants: new insights. *Nutrients.* 2023;15(4):998.
3. De Boer M. et al. Eosinophil activation markers in food-induced allergic inflammation in

- infants. Allergy. 2023;78(7):1854–1865.*
4. Иванова Е.В., Латышев И.А. Значение фекального кальпротектина в педиатрической практике. *Педиатрия. 2023;102(2):17–23.*
 5. Johansson S.G.O. et al. Revised nomenclature for allergy and hypersensitivity reactions. *Allergy. 2021;76(1):47–59.*
 6. Fasano A. Zonulin, regulation of tight junctions, and autoimmune diseases. *Front Immunol. 2022;13:920359.*
 7. Кулагина Е.А., Жукова И.В. Новые биомаркеры в диагностике аллергических заболеваний у детей. *Российский аллергологический журнал. 2024;31(1):25–34.*
 8. Литвинова Е.А. Пищевые аллергии у детей раннего возраста: клинические маски и патогенез. *Медицинский вестник. 2021;24(2):11–18.*
 9. Simon D. Eosinophils and allergic diseases: current insights. *J Allergy Clin Immunol. 2021;148(3):485–496.*
 10. Soriano G., Caffarelli C. Fecal biomarkers in pediatric food allergy and gastrointestinal inflammation. *Pediatr Allergy Immunol. 2023;34(5):e14052.*
 11. Sturgeon C., Fasano A. Zonulin, gut permeability and allergic diseases. *Clin Rev Allergy Immunol. 2021;61(1):1–14.*
 12. Черных Н.А., Колесникова А.И. Клинические и лабораторные особенности пищевой аллергии у детей. *Вопросы современной педиатрии. 2022;21(4):55–61.*