

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
2-я КАФЕДРА ДЕТСКИХ БОЛЕЗНЕЙ

И. И. САВАНОВИЧ, А. В. СИКОРСКИЙ

**ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНЫЕ
ПРОЯВЛЕНИЯ АЛЛЕРГИИ К БЕЛКАМ
КОРОВЬЕГО МОЛОКА У ДЕТЕЙ**

Учебно-методическое пособие



Минск БГМУ 2013

УДК 616.33/.34-056.3-053.2(075.8)

ББК 57.3 я73

С16

Рекомендовано Научно-методическим советом университета в качестве учебно-методического пособия 19.06.2013 г., протокол № 10

Р е ц е н з е н т ы: д-р мед. наук, проф. 1-й каф. детских болезней Белорусского государственного медицинского университета, зам. директора по клинике Республиканского научно-практического центра детской онкологии, гематологии и иммунологии О. Н. Романова; канд. мед. наук, доц., зав. каф. пропедевтики детских болезней Белорусского государственного медицинского университета В. И. Твардовский

Саванович, И. И.

С16 Гастроинтестинальные проявления аллергии к белкам коровьего молока у детей : учеб.-метод. пособие / И. И. Саванович, А. В. Сикорский. – Минск : БГМУ, 2013. – 32 с.

ISBN 978-985-528-860-3.

Изложены вопросы этиопатогенеза, клиники, диагностики и лечения гастроинтестинальных проявлений аллергии к белкам коровьего молока.

Предназначено для студентов 4–6-го курсов педиатрического факультета по специальности «Педиатрия».

УДК 616.33/.34-056.3-053.2(075.8)

ББК 57.3 я73

Учебное издание

Саванович Ирина Ивановна
Сикорский Анатолий Викторович

ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ АЛЛЕРГИИ К БЕЛКАМ КОРОВЬЕГО МОЛОКА У ДЕТЕЙ

Учебно-методическое пособие

Ответственная за выпуск Т. Н. Войтович
Редактор О. В. Лавникович
Компьютерная верстка Н. М. Федорцовой

Подписано в печать 26.06.13. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Снегурочка».

Ризография. Гарнитура «Times».

Усл. печ. л. 1,86. Уч.-изд. л. 1,8. Тираж 50 экз. Заказ 582.

Издатель и полиграфическое исполнение:

учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет».

ЛИ № 02330/0494330 от 16.03.2009.

Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.

ISBN 978-985-528-860-3

© Саванович И. И., Сикорский А. В., 2013

© УО «Белорусский государственный
медицинский университет», 2013

МОТИВАЦИОННАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТЕМЫ

Общее время занятия: 7 ч.

Ведение пациентов с аллергией к белкам коровьего молока (АБКМ), особенно детей раннего возраста с тяжелыми гастроинтестинальными проявлениями, представляет собой сложную проблему. В этой возрастной группе ограничен набор методов, применяемых для диагностики причинных аллергенов, а выбор лечебной смеси часто зависит от парамедицинских обстоятельств, поэтому знание основных положений по этиологии, патогенезу, диагностике АБКМ, правильное ведение больного на ранних этапах, выявление причинно-значимых аллергенов с их последующей элиминацией позволит повысить качество медицинской помощи детям, предупредить хронизацию заболевания и улучшить прогноз.

Цель занятия: систематизировать и углубить знания по клиническим проявлениям, диагностике, дифференциальной диагностике АБКМ и организации лечебного питания у детей с данной патологией.

Задачи занятия. Студент должен узнать:

- определение понятия АБКМ;
- патогенез АБКМ;
- механизмы развития синдрома мальабсорбции при АБКМ;
- клинические проявления, диагностику, дифференциальную диагностику АБКМ;
- основные принципы лечения АБКМ в свете современных данных;
- особенности лечебного питания при АБКМ у детей грудного возраста.

Студент должен овладеть навыками:

- осмотра пациента с клиническими проявлениями АБКМ;
- интерпретации результатов обследования (клинических, лабораторных, морфологических методов исследования);
- формулировки диагноза;
- организации лечебного питания при АБКМ.

Студент должен научиться:

- собирать и оценивать жалобы, анамнез жизни и заболевания ребенка (обратить внимание на наследственность) с соблюдением деонтологических и этических норм;
- проводить объективное обследование больного, оценивать общее состояние, физическое и нервно-психическое развитие, выявлять и описывать характер изменений со стороны органов и систем;
- составлять план обследования больного с АБКМ; определять диагностическую эффективность, достоинства и недостатки методов с учетом принципов доказательной медицины;

– оценивать данные исследований (анализ гемограмм, серологических, иммунологических, биохимических, морфологических, генетических исследований, копрограммы, ЭГДС);

– оценивать лабораторно-инструментальные данные и морфологические изменения слизистой оболочки ЖКТ у больных с АБКМ и дифференцировать с другими нозологическими формами синдрома мальабсорбции у детей;

– оценивать состояние больного и результаты лабораторно-инструментальных исследований в динамике заболевания;

– ставить диагноз согласно классификации и проводить дифференциальную диагностику;

– определять тактику ведения и лечения больного после постановки клинического диагноза;

– назначать лечение, в том числе диетотерапию;

– составлять план диспансерного наблюдения и реабилитации.

Требования к исходному уровню знаний. Для успешного освоения темы студенту необходимо повторить:

– из *пропедевтики детских болезней*: возрастные анатомо-физиологические особенности органов и систем детского организма (пищеварительной, иммунной, эндокринной и других систем), семиотику и основные проявления синдрома мальабсорбции, методику обследования ребенка;

– *нормальной физиологии*: физиологию и регуляцию пищеварения;

– *патологической физиологии*: патофизиологию синдрома мальабсорбции;

– *иммунологии*: основные типы иммунопатологических реакций, методы диагностики в иммунологии;

– *патологической анатомии*: морфологические изменения различных отделов ЖКТ при пищевой аллергии;

– *фармакологии*: классификацию, фармакодинамику и фармакокинетику ферментных препаратов, критерии выбора;

– *лучевой диагностики, лучевой терапии*: ультразвуковое, рентгенологическое исследование, КТ и МРТ органов ЖКТ.

Контрольные вопросы из смежных дисциплин:

1. Анатомо-физиологические особенности органов пищеварения у детей.

2. Полостное и пристеночное пищеварение, панкреатические и клеточные ферменты, их роль в пищеварении.

3. Методы исследования органов ЖКТ у детей.

4. Эндоскопическая диагностика в детской гастроэнтерологии (показания, абсолютные и относительные противопоказания к проведению исследования, диагностические возможности метода; эндоскопические признаки основных заболеваний органов ЖКТ; показания к взятию биопсии и

морфологическому исследованию; клинико-эндоскопическая оценка полученных данных исследования).

5. Патогенез синдрома мальабсорбции и пищевой аллергии у детей.
6. Клиническая классификация синдрома мальабсорбции и критерии диагностики (лабораторные, инструментальные, морфологические).
7. Патоморфология пищевой аллергии.
8. Современные основы лечебного питания у детей.
9. Физиологические диетические рационы; особенности лечебного питания при основных заболеваниях органов пищеварения; критерии выбора диеты при сочетанной патологии органов пищеварения.

Контрольные вопросы по теме занятия:

1. Определение понятия аллергии.
2. Аллергены коровьего молока.
3. Предрасполагающие факторы к АБКМ.
4. Патогенетические механизмы АБКМ.
5. Гастроинтестинальные проявления АБКМ.
6. Диагностика и дифференциальный диагноз важнейших клинических форм АБКМ.
7. Основные принципы лечения АБКМ.
8. Организация лечебного питания при АБКМ у детей грудного возраста.
9. Заменители грудного молока на основе экстенсивного гидролиза белков коровьего молока.
10. Заменители грудного молока на основе аминокислот.
11. Провокационные пробы при АБКМ.
12. Терапевтический прогноз при различных вариантах гастроинтестинальных проявлений АБКМ.

ВВЕДЕНИЕ

В основе аллергии к белкам коровьего молока (АБКМ) лежит измененная реактивность организма, развивающаяся в результате потери толерантности и сенсибилизации к аллергенам коровьего молока. АБКМ может реализоваться по любому типу иммунологических реакций, нередко у одного и того же пациента имеет место их сочетание. Непосредственно к атопическим, т. е. IgE-опосредованным, относятся лишь немедленная гастроинтестинальная гиперчувствительность и оральный аллергический синдром. Это наиболее известный для практикующих врачей тип иммунного ответа. К группе IgE-независимых реакций относятся остальные три классических типа (II — цитотоксические реакции, III — феномен Артюса и IV — гиперчувствительность замедленного типа). Например, они лежат в основе индуцированной белками коровьего молока энтеропатии и колита,

эозинофильных поражений органов ЖКТ. Однако их клинические эквиваленты вызывают определенные трудности как в диагностике, так и выборе оптимальной терапии, особенно у детей грудного и раннего возраста.

ПРОТЕИНЫ КОРОВЬЕГО МОЛОКА

Содержание протеинов в коровьем молоке составляет в среднем 3,3 г на 100 г продукта (прил.). Согласно представлениям о номенклатуре и классификации, они делятся на две большие группы: казеиновые и сывороточные белки в соотношении 4/1 (в женском молоке 0,3/1). Сывороточные белки остаются в сыворотке после осаждения казеина, являются наиболее ценными, так как выполняют важные биологические функции, содержат незаменимых аминокислот больше, чем казеин. В настоящее время эффективным способом обогащения молочных продуктов сывороточными белками является используемый в промышленности метод ультрафильтрации.

Казеин (лат. caseus — сыр) — Bos d 8 — присутствует в молоке не в свободном виде, а в соединении с кальцием. В свежем молоке казеин находится в форме небольших частиц, суспендированных в жидкости; эта форма иногда обозначается как казеиноген. При скисании казеин выпадает в осадок в виде творожного сгустка, на его долю приходится до 80 % от общего содержания белков молока.

Следует помнить, что казеин содержится в большом перечне продуктов, широко используемых в пищу. Даже высокогидролизированные молочные смеси могут содержать остатки казеина. Казеин и казеинаты применяются в качестве добавок и наполнителей для повышения питательности из-за высокого содержания белка в колбасных, хлебобулочных, кондитерских изделиях, белковых коктейлях, майонезах и т. д.

Фракцию сывороточных белков составляют α - и β -лактоглобулины, сывороточные альбумины, компоненты протеозо-пептонной фракции, иммуноглобулины, лактоферин, р2-микроглобулин и другие минорные белки. Женское молоко не содержит β -лактоглобулина. В свою очередь протеины сыворотки специфичны для белков коровьего молока, поэтому при некоторых формах АБКМ наблюдается положительный эффект при переводе ребенка на альтернативное питание (смеси на основе козьего молока, сои).

К группе сильных аллергенов принадлежит α -лактальбумин (Bos d 4). Он является видоспецифичным, несмотря на свою гомологию (до 74 %) с аналогичной молекулой женского молока. Молекула содержит до 7 аллергенных эпитопов, которые имеют частично линейную, а частично конформационную структуру. Денатурация белка может способствовать освобождению аллергенных эпитопов. Открытием последних лет является расшифровка биологической роли α -лактальбумина. Выяснено, что он яв-

ляется специфическим белком, необходимым для синтеза лактозы из УДФ-галактозы и глюкозы. Распространенность сенсibilизации к α -лактоальбумину достигает 75 %.

На долю β -лактоглобулина (Bos d 5) приходится около половины всех сывороточных белков (или от 7 до 12 % общего количества белков молока). При нагревании молока до температуры выше 30 °С β -лактоглобулин распадается на мономеры, которые при дальнейшем нагревании агрегируют за счет образования дисульфидных связей. Он содержит до 11 аллергенных эпитопов, потенциал которых может повышаться при протеолитическом воздействии на белок. β -лактоглобулин относительно устойчив к воздействию кислотного гидролиза и кишечных протеаз, в связи с чем часть белка остается интактной и может проникать через кишечную стенку. В связи с тем, что β -лактоглобулин не содержится в грудном молоке, долгое время считалось, что он является основной причиной развития аллергии к коровьему молоку. По данным различных исследований, распространенность сенсibilизации к β -лактоглобулину составляет 13–76 %. Существуют сведения о присутствии β -лактоглобулина в небольшом количестве в домашней пыли.

Наиболее термостабильная часть сывороточных белков — протеозо-пептонная фракция, составляющая от 2 до 6 % всех белков молока. Она является неоднородной по составу и увеличивается в процессе длительного хранения молока при температуре от 3 до 5 °С.

В обычном молоке иммуноглобулинов содержится очень мало (от 1,9 до 3,3 % общего количества белков). В молозиве они составляют основную массу (до 90 %) сывороточных белков. Железосвязывающий гликопротеин лактоферрин, являющийся одним из факторов неспецифической защиты организма, также содержится в молоке в незначительном количестве.

При кипячении в молоке из сахаров и аминокислот образуются меланоидины, которые также обладают свойствами неоантигенов.

Коровий сывороточный альбумин — Bos d 6 (67 кДа) — белок семейства сывороточных альбуминов, главный протеин крови млекопитающих, присутствующий в молоке и мясе. Он чаще является причиной аллергии к говядине, реже к молоку. Сывороточный альбумин — термолабильный белок, но вопрос о потере им аллергенных свойств после термической обработки остается открытым, так как в одних исследованиях утверждается, что нагревание и химическое воздействие лишь в некоторой степени снижают аллергенность сывороточного альбумина, а в других указывается, что термически обработанное мясо теряет аллергенные свойства.

Больные пищевой аллергией к говядине находятся в группе риска по развитию непереносимости коровьего молока, и наоборот. Структура коровьего сывороточного альбумина гомологична структуре овечьего сывороточного альбумина и некоторых других видов животных. В этой связи

пациентам с аллергией к говядине следует предпочесть индивидуальный подход в выборе альтернативных мясных продуктов.

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ АЛЛЕРГИИ К БЕЛКАМ КОРОВЬЕГО МОЛОКА

Согласно данным мета-анализов, на первом году жизни АБКМ встречается у 2–7 % младенцев, находящихся на искусственном вскармливании, и у 0,5–2 % детей на естественном. Среди больных атопическим дерматитом у 85–90 % детей диагностируется АБКМ.

Патофизиологическая основа клинических проявлений АБКМ — это не только классическая реакция гиперчувствительности немедленного типа, вызываемая антителами класса IgE, но и не IgE-механизмы, реализуемые клонами специфических Т-лимфоцитов, дендритными, тучными клетками, эозинофилами, их медиаторами и т. д.

Факторами, обуславливающими повышенную чувствительность к белкам коровьего молока, являются: антенатальная сенсибилизация, наследственная предрасположенность, кормление новорожденного в роддоме смесями на основе коровьего молока, ранний перевод ребенка на смешанное или искусственное вскармливание, употребление матерью во время кормления коровьего молока и других продуктов с высоким сенсибилизирующим потенциалом, сниженная ферментативная активность ЖКТ, низкий уровень секреторного IgA, повышенная проницаемость слизистой кишечника для макромолекул, в том числе пищевых, перенесенные острые респираторно-вирусные и кишечные инфекции, нарушение состава кишечной микрофлоры и целый ряд других факторов.

Иммунная система ЖКТ рассматривается сегодня в качестве одного из ключевых звеньев развития заболеваний органов пищеварения у детей и их хронизации. Одна из важнейших ее функций — развитие оральной толерантности, под которой понимают состояние активной иммунологической ареактивности к антигену, с которым организм ранее контактировал при его энтеральном пути введения. Факторами формирования оральной толерантности являются антигенная структура пищевых ингредиентов, анатомическая и функциональная состоятельность эпителиального барьера, качество питания в постнатальном периоде и генетические особенности организма. Риск потери толерантности возникает при повышенной интестинальной резорбции антигена из-за нарушения целостности слизистых при воспалительных заболеваниях, инфекциях, дефиците протективных факторов (селективный дефицит IgA), мальабсорбции, нарушении пропульсивной моторной активности, экспозиции больших доз иммуногенов, приеме алкоголя и антисекреторных препаратов. Следствием нарушения оральной толерантности становится пищевая аллергия, целиа-

кия, эозинофильные заболевания ЖКТ и другие формы пищевой непереносимости. Резорбция белковых антигенов может происходить путем эндоцитоза, диффузии, активного транспорта и с помощью переносчиков, но в норме пищевые белки не должны вызывать патологических иммунных реакций, что обеспечивают механизмы оральной толерантности.

Генез АБКМ — это ряд сложных общеизвестных на сегодняшний день иммунных механизмов. Значительная роль в реализации принадлежит популяции естественных регуляторных Т-клеток (Treg, их маркеры — мембранные молекулы CD4, CD25, CTLA-4 и внутриклеточный транскрипционный фактор FOXP3). Одна из функций этих клеток — продукция ингибирующих цитокинов в ответ на поступление белка пищи и участие в индукции пищевой толерантности. Нарушение в системе взаимодействия генетических факторов и окружающей среды, иммунной системы, микрофлоры кишечника вызывает и поддерживает воспаление ЖКТ и изменение его барьерной функции. Поражаться может любой отдел, а глубина воспаления — затрагивать слизистый, мышечный и серозный слой, обуславливая спектр клинических симптомов.

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ АЛЛЕРГИИ К БЕЛКАМ КОРОВЬЕГО МОЛОКА

Гастроэнтерологические проявления АБКМ достаточно разнообразны. Они зависят от возраста пациента, генетических особенностей иммунного ответа, вида и дозы аллергена, объема и характера поражения ЖКТ, микрoэкологических взаимосвязей в системе макроорганизм и флора системы пищеварения и т. д. Чаще симптомы не специфичны, они могут быть изолированными или встречаться в сочетании. К ним относятся: оральный синдром, колики, абдоминальные боли, снижение аппетита, тошнота, рвота, изжога, поносы, запоры, кровь в стуле, упорные опрелости при тщательном уходе за кожей, появление после кормления перианального дерматита и перианального зуда, как крайнее проявление при поражении мышечного и серозного слоя — кишечная непроходимость, пилоростеноз и асцит. Рвота может возникать как сразу через несколько минут, так и в течение 4–6 ч после приема пищи. Иногда рвота принимает упорный характер, имитируя ацетонемическую. Ее генез связан в основном со спастической реакцией привратника при попадании белков коровьего молока в желудок.

Коликообразные боли в животе могут наблюдаться сразу после приема белков коровьего молока или спустя несколько часов. Они также могут быть обусловлены спазмом гладкой мускулатуры кишечника, связанным со специфической или неспецифической либерацией медиаторов аллергии. Абдоминальные боли могут быть как достаточно интенсивными, имити-

рующими в некоторых случаях острый живот, так и не столь интенсивными, но постоянными, сопровождающимися снижением аппетита, появлением слизи в стуле и другими диспепсическими расстройствами.

Снижение аппетита может быть как избирательным по отношению к молоку и молочным продуктам, так и полным, что становится причиной развития гипотрофии.

Вышеперечисленные симптомы нередко сопровождаются клинико-лабораторными признаками дефицита железа, реже фолиевой кислоты и/или витамина В₁₂.

ЭОЗИНОФИЛЬНЫЕ ПОРАЖЕНИЯ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА ПРИ АЛЛЕРГИИ К БЕЛКАМ КОРОВЬЕГО МОЛОКА

Среди клинических форм АБКМ значительное место занимают эозинофильные поражения ЖКТ, к которым относятся эозинофильный эзофагит, эозинофильный гастроэнтерит, эозинофильный энтерит, эозинофильный колит, эозинофильный проктит и ряд других состояний. В их патогенезе участвуют как IgE-зависимые, так и клеточные механизмы, где ключевое значение имеют эозинофилы. Морфологическими особенностями этой группы заболеваний являются: преобладание в воспалительном инфильтрате эозинофилов, их группировка (эозинофильные микроабсцессы), внедрение в эпителий и дегрануляция. Эозинофилы функционируют как антигенпрезентирующие клетки, а также индуцируют воспалительный процесс при участии специальных белков — EDGP (eosinophil-derived granule proteins). В их состав входят катионные белки эозинофилов (ECP), эозинофильный нейротоксин (EDN), пероксидаза эозинофилов (EPO) и так называемый главный основной протеин (major basic protein — MBP). Эти белки обладают цитотоксическим эффектом на эпителий пищеварительного тракта, а также вызывают дегрануляцию тучных клеток с высвобождением цитокинов (IL-1, IL-3, IL-4, IL-5, IL-13, трансформирующий фактор роста), хемокинов (эотоксин) и нейромедиаторов (субстанция P, вазоактивный интестинальный полипептид).

Необходимо исключать другие причины тканевой эозинофилии, такие как паразитарные заболевания, новообразования, коллагенозы, системные васкулиты, воспалительные заболевания кишечника (язвенный колит, болезнь Крона).

ЭОЗИНОФИЛЬНЫЙ ЭЗОФАГИТ

В русскоязычной литературе термин эозинофильный эзофагит (ЭЭ) появился относительно недавно, тогда как в США и Европе эта патология уже несколько десятилетий занимает одно из ведущих мест в структуре гастроэнтерологических заболеваний.

ЭЭ встречается как у детей, так и у взрослых и характеризуется выраженной изолированной эозинофильной инфильтрацией пищевода с клиническими проявлениями, сходными с таковыми при гастроэзофагеальном рефлюксе (ГЭР) и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ). Главная особенность ЭЭ — отсутствие клинического ответа на традиционную терапию, в том числе и антисекреторную. Однако симптомы устраняются исключением специфического пищевого аллергена. Среди детей болеют преимущественно мальчики. ЭЭ нередко ассоциирован с другими аллергическими заболеваниями: atopическим дерматитом и бронхиальной астмой. Основная жалоба взрослых пациентов — ощущение задержки твердой пищи в пищеводе, в результате чего больные эмпирически отказываются от сухоедения, предпочитают размолотую пищу, медленно жуют и запивают достаточным количеством жидкости. Дети могут жаловаться на загрудинные и абдоминальные боли, у них наблюдаются срыгивания, рвота, отказ от еды, поносы, нарушение темпов физического развития, бронхообструктивный синдром.

Патогенетическая основа заболевания — иммунное воспаление, которое морфологически можно наблюдать не только в пищеводе, но и в других отделах ЖКТ. При этом употребление триггера, например смесей на основе коровьего молока, молока и молочных продуктов, ведет к дегрануляции эозинофилов, мастоцитов. Медиаторы воспаления становятся причиной периодических спазмов гладкой мускулатуры пищевода, которые при длительном течении приводят к нарушению структуры и функции многослойного плоского эпителия пищевода и прогрессированию субэпителиального фиброза, в тяжелых случаях — к формированию стриктур пищевода, которые нередко наблюдаются и у детей.

Основа диагностики — эзофагогастроуденоскопия. Для ЭЭ характерно поражение пищевода на всем протяжении, а не только его дистального отдела. Однако, как правило, достаточно специфических изменений нет: может визуализироваться как неизменная слизистая или легкий эзофагит, так и выраженные изменения в виде папулезных элементов, белых экссудатов, напоминающих кандидоз, эрозий, сочетающиеся с отеком слизистой оболочки пищевода. Взрослым рекомендуют брать биоптаты из проксимального и дистального отделов пищевода в количестве не менее трех кусочков из каждого, которые должны включать эпителий на всю его глубину и собственную пластинку слизистой оболочки. Морфологическое исследование является золотым стандартом в диагностике ЭЭ, так как специфичность эозинофильной инфильтрации позволяет с большой достоверностью поставить диагноз. Инфильтрат при этой патологии является интраэпителиальным, в нем формируются эозинофильные микроабсцессы. Количество эозинофилов более 20 в поле зрения при большом увеличении является диагностическим критерием ЭЭ.

Американской ассоциацией гастроэнтерологов были разработаны дифференциально-диагностические критерии ГЭРБ и ЭЭ, согласно которым при рефлюкс-эзофагите в поле зрения могут наблюдаться 7–10 эозинофилов, при ЭЭ — более 15. Поражение пищевода при ЭЭ происходит на всем его протяжении, в то время как для ГЭРБ характерно преимущественное поражение дистального отдела пищевода. Данные рН-метрии у подавляющего числа больных с ЭЭ свидетельствуют о наличии разнообразных моторных нарушений и об отсутствии кислого гастроэзофагеального рефлюкса. При этом у одного и того же пациента гипо- и гипермоторные нарушения с течением времени могут чередоваться. Рентгенконтрастное исследование пищевода часто позволяет выявить проксимальные, а иногда и дистальные стриктуры различной протяженности как косвенные признаки эзофагита, а также неровность контуров пищевода.

Лабораторная диагностика не является специфичной. У части больных возможна эозинофилия в общем анализе крови, повышение уровня общего и специфических IgE, в частности, к белкам коровьего молока. Некоторые авторы рекомендуют для диагностики простой метод — patch-test, или кожную проба с нативной пищей. По выраженности гиперемии судят о наличии аллергии на конкретный пищевой продукт.

Как было отмечено выше, симптомы заболевания не купируются антисекреторными препаратами. Необходимо комплексное лечение, включающее элиминационную диету и медикаментозную терапию. В нетяжелых случаях элиминационная диета может быть использована как монотерапия. Так как ЭЭ обусловлен IgE-зависимыми и IgE-независимыми механизмами, результаты определения специфических IgE-антител не всегда смогут помочь в составлении элиминационной диеты. Поэтому рекомендуется эмпирически исключать продукты, содержащие молоко, сою, яйца, пшеницу, арахис и морепродукты. Эффективность этого подхода превышает 80 %. Детям грудного возраста можно давать смеси на основе аминокислот. В тяжелых случаях, наряду с элиминационной диетой, используют противовоспалительные препараты. При этом следует помнить, что применение системных стероидов ограничено побочными эффектами и вероятностью рецидива после отмены. Эффективно местное лечение ингаляционными кортикостероидами (флютиказон, будесонид). Аэрозоль, не вдыхая, распыляют в ротовую полость и проглатывают. Побочным эффектом местного лечения стероидами является кандидоз пищевода, который встречается у 10–15 % пациентов. У некоторых больных отмечена редукция симптомов дисфагии при использовании селективных антагонистов лейкотриенов. В настоящее время идут II и III фазы клинических испытаний препаратов на основе моноклональных антител к IgE (омализумаб) и IL-5 (реслизумаб, меполизумаб).

АЛЛЕРГИЧЕСКИЙ ЭОЗИНОФИЛЬНЫЙ ГАСТРИТ, ГАСТРОЭНТЕРИТ

Заболевания встречаются во всех возрастных группах. Патогенетическую основу составляют как IgE-обусловленные, так и клеточные реакции. Кроме белков коровьего молока, триггерами могут быть и другие пищевые аллергены, но чаще других ими являются яйца, пшеница, соя. Заболевание не имеет типичных клинических проявлений, поэтому его можно верифицировать при исключении других причин эозинофильной инфильтрации слизистой (гельминтозы, васкулиты, хронические воспалительные заболевания кишечника, онкозаболевания). При этом только у половины больных может отмечаться эозинофилия в периферической крови и повышенные уровни IgE. Подтверждает диагноз элиминационная диета. В тяжелых случаях назначаются кортикостероиды.

ПРОКТОКОЛИТ У ДЕТЕЙ ГРУДНОГО ВОЗРАСТА, ИНДУЦИРОВАННЫЙ БЕЛКАМИ КОРОВЬЕГО МОЛОКА

Клиническим проявлением заболевания являются прожилки крови в стуле на фоне относительно нормального соматического статуса у детей, находящихся на искусственном или смешанном вскармливании смесями на основе коровьего молока. Заболевание может встречаться у детей на грудном вскармливании при употреблении матерью коровьего молока или продуктов на его основе.

Об аллергическом генезе заболевания следует подумать при исключении у детей грудного возраста других причин гемоколита, к которым относятся:

- анальные фисуры;
- перианальная стрептококковая инфекция;
- инфекционные колиты (вирусные, бактериальные);
- псевдомембранозный колит;
- некротизирующий энтероколит;
- кишечная непроходимость;
- Меккелев дивертикул;
- болезнь Гиршпрунга;
- манифестация хронических воспалительных заболеваний кишечника (болезнь Крона, НЯК);
- коагулопатии;
- непереносимость белков коровьего молока;
- целиакия.

В течение заболевания может наблюдаться спонтанное улучшение. Чаще всего встречается проктоколит, индуцированный белками коровьего молока, у детей 6–12 недель жизни, может быть и более поздняя манифе-

стация. При длительном течении наблюдается анемия, у некоторых детей — изменение консистенции стула.

При лабораторной диагностике в редких случаях отмечается повышение уровня специфических IgE. Методом диагностики и терапии является элиминационная диета (лечебные смеси на основе гидролиза белка, в тяжелых случаях — смеси на основе аминокислот), при грудного вскармливания — исключение из питания матери коровьего молока и продуктов на его основе, иногда, как альтернатива, в течение 48–72 ч используются смеси на основе белковых гидролизатов или аминокислот.

ИНДУЦИРУЕМЫЙ БЕЛКАМИ КОРОВЬЕГО МОЛОКА СИНДРОМ ЭНТЕРОКОЛИТА

Название заболевания соответствует пищевому белку, индуцирующему синдром энтероколита (food protein-induced enterocolitis syndrome — FPIES). Причиной заболевания могут быть и другие пищевые аллергены (например, соя, рис). FPIES у детей является тяжелым проявлением гастроинтестинальной гиперчувствительности к пище и обычно провоцируется коровьим молоком или соей. Заболевание встречается достаточно редко, но характеризуется крайне тяжелым течением. Оно манифестирует в виде частой рвоты через 1–3 ч после кормления, поноса, иногда с примесью крови, что быстро приводит к гидратации, ацидозу, шоку, напоминающая клинику кишечной инфекции, непроходимости, коагулопатии. Данный диагноз, как правило, правомерно выставлять только детям первого года жизни.

В большинстве описанных случаев заболевание наблюдается у детей до трех месяцев, в том числе находящихся на грудном вскармливании. Генез окончательно не разработан, большинство исследователей сходятся во мнении о сочетанных механизмах гиперчувствительности, в том числе и нарушениях регуляции продукции TNF- α (фактор агрессии) и TGF- β 2 (протективный эффект на слизистую кишечника). При лабораторной алергодиагностике уровни общего и специфических IgE, как правило, в норме, хотя не исключено их повышение. В общем анализе крови может отмечаться нейтрофилез на фоне нормальных цифр острофазовых реактантов. Эндоскопия и биопсия позволяют верифицировать морфологическую основу заболевания, при этом в тонком кишечнике отмечается разная степень выраженности атрофии ворсинок, микроабсцессы в области крипт, отек, в толстом — диффузная инфильтрация стромы плазматическими клетками.

Дифференциальную диагностику необходимо проводить с инфекционными энтеритами, кишечной непроходимостью, коагулопатиями, другими клиническими проявлениями пищевой непереносимости, рядом за-

болеваний, объединенных термином «трудноизлечимые младенческие диареи» (табл. 1).

Таблица 1

Дифференциальный диагноз синдрома энтероколита, индуцируемого белками коровьего молока

| Признак | Синдром энтероколита, индуцируемый белками коровьего молока | Гастроэнтерит | IgE-аллергия |
|-----------------------------|---|---------------------|---------------------|
| Возраст манифестации | Грудной | Любой | Ранний |
| Атопия | Анамнез не отягощен | Анамнез не отягощен | Анамнез отягощен |
| Крапивница/отек Квинке | Нет | Нет | Да |
| Аллергообследование | Без особенностей | Без особенностей | Положительные тесты |
| Рвота | До неукротимой | Частая | Частая |
| Диарея | До профузной | До профузной | Может быть |
| Нейтрофилез | Да | Да | Нет |
| Патогенная флора в стуле | Нет | Да | Нет |
| Эозинофилы в стуле | Да | Нет | Нет |
| Маркеры воспаления | Нет | Да | Нет |
| Эффект элиминационной диеты | Да | Нет | Да |

Основным методом терапии на фоне коррекции витальных функций является элиминационная диета с переводом ребенка на смеси на основе экстенсивного гидролизованного молочного белка. При отсутствии эффекта используются лечебные смеси на основе аминокислот. При этом клинический эффект наблюдается в течение 48–72 ч. В тяжелых случаях назначаются кортикостероиды. Смеси на основе изолятов сои рассматриваются только в крайних случаях, так как этот субстрат обладает высокой степенью аллергенности и сам может быть причиной FPIES. Прогноз заболевания при условии соблюдения диеты, как правило, хороший. Большинство детей развивают толерантность к белкам коровьего молока к 2–3-летнему возрасту. Пищевую провокацию для расширения диеты необходимо проводить только в условиях стационара.

ИНДУЦИРУЕМАЯ БЕЛКАМИ КОРОВЬЕГО МОЛОКА ЭНТЕРОПАТИЯ

Заболевание манифестирует в течение нескольких недель после введения в питание коровьего молока или смесей на его основе, наиболее часто у детей первых девяти месяцев жизни. Спектр клинических проявлений может быть разнообразным: от острого начала, напоминающего острый гастроэнтерит, до постепенного нарастания симптоматики в виде хронической диареи, рвоты, задержки темпов физического развития, де-

фицита массы тела, отказа от еды, синдрома мальабсорбции. У некоторых пациентов заболеванию может сопутствовать атопический дерматит и бронхообструктивный синдром. Не только по клинической картине, но и по морфологическим изменениям заболевание напоминает целиакию, так как иммунное воспаление тонкого кишечника в ряде случаев ведет к атрофии ворсинок, гиперплазии крипт с повышением в слизистой и подслизистой слоях эозинофилов, интраэпителиальных лимфоцитов. Эти изменения становятся причиной развития гипопротеинемии, вторичной лактазной недостаточности, дефицита целого ряда нутриентов, например железа, фолатов и т. д. Для диагностики заболевания необходима эзофагогастродуоденоскопия с еюнобиопсией. Исключают целиакию отрицательные результаты серологической диагностики (антитела к глиадину, тканевой трансглутаминазе, эндомизию). Общий IgE и специфические IgE к белкам коровьего молока могут быть как повышенными, так и нормальными, однако некоторыми авторами описываются повышенные уровни специфических IgA, IgG, хотя диагностическая ценность последних разделяется не всеми.

Подтверждает диагноз нормализация клинической картины в течение 1–3 недель на фоне элиминационной диеты, при этом полное восстановление слизистой тонкого кишечника происходит, как правило, за 1–1,5 года.

Заболевание лечится так же, как индуцируемый белками коровьего молока синдром энтероколита.

МОТОРНЫЕ НАРУШЕНИЯ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА ПРИ АЛЛЕРГИИ К БЕЛКАМ КОРОВЬЕГО МОЛОКА

АБКМ может как провоцировать, так и усугублять на фоне физиологического несовершенства моторной функции и секреции срыгивания и рвоту у детей раннего возраста, кишечные колики, метеоризм, нерегулярность стула со склонностью к запорам или послаблению и т. д. При дифференциальной диагностике данных состояний необходимо помнить, что иммунное воспаление с эозинофильной инфильтрацией может доходить и до мышечного слоя ЖКТ. Локализация патологического процесса в антральном отделе желудка будет напоминать симптоматику пилоростеноза, эозинофильная инфильтрация аппендикса — аппендицит.

ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ АЛЛЕРГИИ К БЕЛКАМ КОРОВЬЕГО МОЛОКА У ДЕТЕЙ

Диагностика АБКМ включает сбор анамнеза, оценку клинических симптомов, а также комплекс проводимых *in vivo* и *in vitro* обследований. Алгоритм диагностики IgE-зависимых заболеваний предполагает верифи-

кацию спектра причинных аллергенов и включает кожные пробы, определение уровня общего и специфических IgE, оценку эффекта элиминации и проведение провокационных тестов. В случае IgE-независимых иммунных реакций отсутствуют общепризнанные методы диагностики причинных аллергенов.

Для получения максимально полной и объективной информации при сборе анамнеза необходимо придерживаться общепринятых правил. Особое внимание обращается на сроки развития клинических проявлений, особенности их течения, длительность с учетом употребления коровьего молока, смесей или продуктов на его основе, в том числе содержащих «скрытые» белки коровьего молока, наличие сопутствующей патологии органов пищеварения, а также атопического дерматита, бронхиальной астмы, анемии и т. д.

Физикальное обследование осуществляется согласно стандартной схеме, при этом не следует забывать и об обязательном осмотре перинальной области, особенно у детей раннего возраста.

Проявлениями тяжелого течения АБКМ, по данным Vandenplas et al. (2007), являются:

- со стороны ЖКТ: на фоне хронических поносов с другими проявлениями диспепсии — задержка темпов физического развития, железодефицитная анемия, гипоальбуминемия, положительная проба на скрытую кровь в стуле; изменение микроархитектоники слизистой ЖКТ по данным эзофагогастродуоденоскопии с морфобиопсией;

- со стороны кожи: тяжелое течение атопического дерматита на фоне задержки темпов физического развития, железодефицитной анемии, гипоальбуминемии;

- со стороны органов дыхания: бронхообструктивный синдром, ларингоспазм;

- системные аллергические реакции: анафилаксия;

- сочетание вышеперечисленных проявлений.

Необходимо иметь в виду, что у детей с гастроэнтеропатией, индуцированной белками коровьего молока, маркеры IgE-зависимой патологии встречаются не всегда. В этой связи Европейская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов рекомендует для диагностики причинно-значимого фактора проводить клеточные реакции, например антиген-индуцированную пролиферацию Т-лимфоцитов (antigen-induced proliferation of T-lymphocytes, lymphocyte transformation test), определение поверхностных маркеров активированных базофилов (basophil activation test), освобождение гистамина из базофилов крови (histamine release from basophil granulocytes) и другие.

Таким образом, ни одно из обследований не позволяет ни подтвердить, ни исключить диагноз АБКМ, поэтому основными методами диагностики в практической работе остаются элиминационная диета и пищевые пробы.

ПРОБНАЯ ЭЛИМИНАЦИОННАЯ ДИЕТА

Длительность элиминационной диеты с исключением коровьего молока и продуктов на его основе определяется возрастом ребенка и тяжестью клинической картины с учетом возможных патогенетических механизмов.

Детям первого года жизни, находящимся на грудном вскармливании, необходимо его сохранять, но элиминировать из питания матери коровье молоко и продукты на его основе, заменяя их другими источниками пищевого белка и кальция, не содержащими сенсibiliзирующие и перекрестные аллергены. Перевод ребенка с естественного вскармливания на искусственное, используя смеси с высоко гидролизированным молочным белком, на сегодняшний день считается ошибочным, так как отсутствуют убедительные данные в пользу такой тактики. Среди причин недостаточной эффективности чаще других отмечается частичная элиминация аллергена (сознательная или случайная). Естественное вскармливание является оптимальным при пищевой аллергии у детей, и только в тяжелых случаях необходимо рекомендовать сцеживание грудного молока и пробную его замену формулами на основе аминокислот или высокогидролизированных белков молока. Если ребенок находится на искусственном вскармливании, то его необходимо перевести на аминокислотную смесь или на смесь с высокой степенью гидролиза белка. Перевод ребенка на гипоаллергенную молочную смесь является нецелесообразным из-за ее профилактического, а не лечебного действия. Детям остальных возрастных групп рекомендуется безмолочная гипоаллергенная диета.

Пробная элиминационная диета назначается на 2–4 недели с последующей оценкой клинических симптомов.

ОРАЛЬНАЯ ПРОВОКАЦИОННАЯ ПРОБА

Следующим этапом диагностики АБКМ при достижении полной или частичной клинической ремиссии является проведение оральной провокационной пробы. Золотой стандарт в данной ситуации — слепая плацебо-контролируемая проба, являющаяся точным, но технически сложным методом и выполняющаяся только в специализированных клинических центрах. Условия, которые следует соблюдать при проведении провокационной пробы, согласно ESPGHAN (2012), следующие:

1. Пациент должен находиться под наблюдением врача.
2. Следует обеспечить возможность лечения тяжелых анафилактических реакций в любое время.

3. Пациент должен находиться под наблюдением не менее 2 ч после приема максимальной дозы (в случае развития реакции наблюдение следует продолжить).

4. Детям грудного возраста пробу не проводить сразу утром после пробуждения, лучше в течение дня через 2–3 ч после кормления.

5. В следующих ситуациях пробу проводить предпочтительно в условиях стационара:

- аллергические реакции немедленного типа в анамнезе;
- невозможность прогнозировать реакцию (например, дети с высокими уровнями специфических IgE, которые в течение длительного времени не получали коровьего молока или никогда не получали его);
- тяжелый атопический дерматит (из-за сложности точно оценить реакцию).

6. При проведении оральной провокации помнить:

- если уровень специфических IgE к белкам коровьего молока высок (класс 5 и выше), а прик-тест с молоком более 18 мм, безмолочная диета должна быть продолжена до 6–12 месяцев с последующим решением о целесообразности проведения провокации;
- до проведения провокации при наличии в анамнезе системных реакций, бронхообструктивного синдрома, ларингоспазма необходимо обеспечить венозный доступ (периферический катетер).

Одна из техник проведения провокации опубликована в рекомендациях Общества по детской гастроэнтерологии и питанию и Комиссии по питанию Общества детской и подростковой медицины Германии «Подходы к ведению грудных детей с подозрением на аллергию к белкам коровьего молока» (2009). Она осуществляется следующим образом: ребенку на губы наносится несколько капель молока или формулы на основе коровьего молока, при отсутствии реакции в течение 15 мин далее каждые 30 мин ребенку дается выпить в возрастающем объеме 0,5–1,0–3,0–10–30–50–100 мл продукта. При отсутствии реакции в последующие дни в определенное время дается до 250 мл молока или смеси. Свидетельством непереносимости являются клинические проявления анафилаксии. При развитии гастроэнтерологических нарушений необходимо исследовать кал на скрытую кровь.

Известно, что АБКМ может сопровождаться симптомами ГЭРБ, а также диспепсией и абдоминальными болями. В этой связи пробная элиминационная диета и провокационная проба являются также целесообразными, по рекомендации ESPGHAN, для их дифференциальной диагностики.

При положительной провокационной пробе обычно рекомендуется соблюдать элиминационную диету от 6 до 12 месяцев, наличие тяжелых реакций является показанием к безмолочной диете на срок до 12 месяцев.

При отрицательной пробе коровье молоко допускается в рацион ребенка в полном объеме.

ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С АЛЛЕРГИЕЙ К БЕЛКАМ КОРОВЬЕГО МОЛОКА

К главным принципам ведения детей с АБКМ относятся: диетотерапия путем элиминации причинного аллергена, коррекция коморбидных заболеваний и состояний, информирование родителей и пациентов, а также профилактика АБКМ.

Проблема диетотерапии при АБКМ, особенно у детей раннего возраста, активно обсуждается в педиатрической литературе, что отражено в систематических обзорах, позиционных статьях, национальных и международных рекомендациях и согласительных консенсусах. Наиболее авторитетными, основанными на принципах доказательной медицины и анализах результатов всех доступных рандомизированных контролируемых исследований, являются руководства (гайды, от англ. guide) медицинских профессиональных и общественных организаций, таких как Комитет по питанию Европейского общества детских гастроэнтерологов, нутрициологов, гепатологов (ESPGHAN), Американская академия педиатрии, комиссии по питанию ряда стран Западной Европы, Австралии и т. д. В настоящий момент их стратегические позиции принципиально схожи, так как динамическое наблюдение за пациентами, ретроспективный анализ доказывает проверенную временем целесообразность и эффективность диагностических и терапевтических подходов, а грамотно построенное питание позволяет снизить антигенную нагрузку на организм ребенка, способствует быстрому достижению и поддержанию ремиссии заболевания.

В журнале «World Journal of Pediatrics» (февраль, 2012) были опубликованы рекомендации по алгоритму диагностической и терапевтической тактики при АБКМ у детей грудного возраста, находящихся как на грудном, так и искусственном вскармливании («Diagnosis and management of cow's milk protein allergy in infants»). Авторы статьи являются известными специалистами и экспертами Европейского общества детских гастроэнтерологов, нутрициологов, гепатологов, Американской академии педиатрии, международной рабочей группой экспертов по детской аллергологии.

Согласно рекомендациям, оценивается степень выраженности клинических проявлений аллергии, а последующая диагностическая и терапевтическая тактика определяется характером вскармливания (естественное или искусственное) (рис. 1, 2).

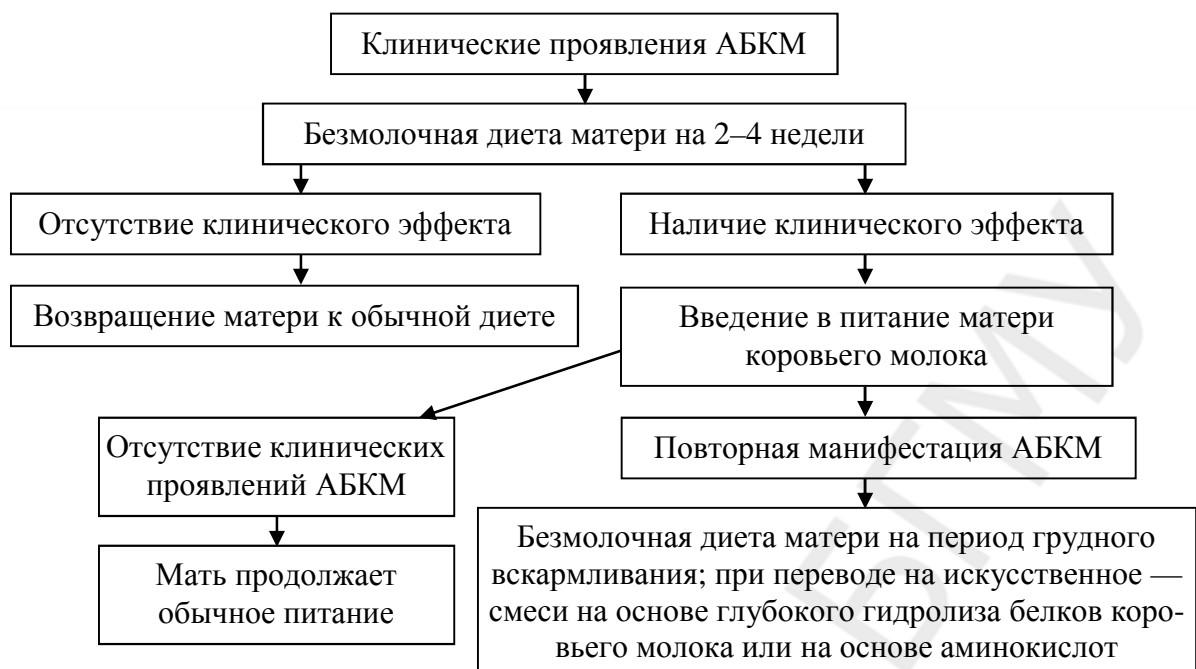


Рис. 1. Лечебно-диагностический алгоритм при АБКМ у детей на грудном вскармливании



Рис. 2. Лечебно-диагностический алгоритм при АБКМ у детей на искусственном вскармливании

Если ребенок находится на естественном вскармливании, то **перевод на искусственное с использованием смесей с высокой степенью гидролиза на сегодняшний день считается ошибочным, так как отсутствуют убедительные данные в пользу такой тактики.**

При легких или умеренно выраженных симптомах непереносимости рекомендуется исключить из рациона матери цельное коровье молоко и продукты на его основе, а также оценить целесообразность элиминации и других облигатных (орехи, яйца, рыба и т. д.) и перекрестных аллергенов (табл. 2). Безмолочная диета должна длиться минимум 2 недели (до 4 недель при атопическом дерматите или аллергическом колите). При неэффективности элиминационной диеты и условии строгости ее соблюдения с использованием продуктов, содержащих «скрытые» белки коровьего молока, маме рекомендуется восстановить обычное питание и продолжить диагностику. Если элиминационная диета привела к клиническому улучшению, в материнское питание можно осторожно вводить коровье молоко и исключенные аллергены (не более одного в неделю). Отсутствие ухудшения со стороны соматического статуса ребенка является показанием к восстановлению качественного состава питания матери. Если проявления непереносимости возникают вновь, то продукты, содержащие провоцирующий аллерген, исключаются из рациона матери на весь период грудного вскармливания. Только отказ от продолжения грудного вскармливания является основанием для перевода ребенка на смесь на основе глубокого гидролиза белка или аминокислот. Эту диету необходимо соблюдать до достижения ребенком 9–12 месяцев в течение минимум 6 месяцев. При введении прикорма следует помнить о возможном содержании в нем причинно-значимых аллергенов. Тяжелые формы АБКМ с гастроинтестинальными нарушениями и потерей белка, задержкой темпов физического развития, тяжелыми проявлениями атопического дерматита при естественном вскармливании встречаются достаточно редко.

Таблица 2

Продукты и непищевые антигены, дающие перекрестные реакции при АБКМ

| Пищевой продукт | Продукты и непищевые антигены, дающие перекрестные аллергические реакции |
|-------------------------|---|
| Коровье молоко | Козье молоко, продукты, содержащие белки коровьего молока, говядина, телятина и мясопродукты из них, шерсть коровы, ферментные препараты на основе поджелудочной железы крупного рогатого скота |
| Кефир (кефирные дрожжи) | Плесневые грибы, плесневые сорта сыров («Рокфор», «Бри», «Дор Блю» и т. п.), дрожжевое тесто, квас, антибиотики пенициллинового ряда, грибы |

Рекомендации экспертов для детей с клиническими проявлениями АБКМ, находящихся на искусственном вскармливании, отражены на рис. 2. После оценки данных анамнеза и параметров клинического статуса лечебная тактика определяется тяжестью состояния ребенка.

Первый диагностический шаг при легкой и среднетяжелой степени тяжести АБКМ — элиминационная диета. В качестве заменителя грудного молока назначают лечебную смесь на основе аминокислот или глубокого гидролиза белков коровьего молока (сывороточных белков или казеина). В течение диагностической элиминационной диеты ввод новых продуктов исключается. Если ребенок уже получал прикорм, должны быть исключены и другие облигатные аллергены. Минимальные сроки оценки клинического эффекта лечебной элиминационной диеты — 2 недели, однако при гастроинтестинальных нарушениях и атопическом дерматите длительность может составлять до 4 недель. В случаях, когда стартовой смесью был заменитель на основе глубокого гидролиза белков и отмечено отсутствие клинического эффекта, рекомендуется назначить смесь на основе аминокислот и/или направить ребенка в специализированное учреждение для дальнейшей диагностики и выбора терапевтической тактики. Вероятность неэффективности смесей на основе глубокого гидролиза белка составляет до 10 %. Смесь на основе аминокислот может быть стартовой при выраженных нарушениях со стороны органов ЖКТ, а также если ребенок отказывается от смеси на основе гидролиза белка из-за ее горького вкуса.

Купирование клинических симптомов в течение указанного выше периода является основанием для проведения провокационной пробы под врачебным контролем и при возможности оказания реанимационных мероприятий. Если клинические проявления АБКМ возобновляются, предварительный диагноз считается подтвержденным, а элиминационная диета длится минимум 6 месяцев или продолжается до достижения ребенком возраста 9–12 месяцев. Также с осторожностью следует вводить прикорм, внимательно контролируя продукты, содержащие белки коровьего молока. Дети, у которых провокационная проба смесями на основе белков коровьего молока не приводит к рецидиву симптоматики непереносимости, далее могут переводиться на обычное питание под медицинским наблюдением. Пациентам с тяжелыми клиническими проявлениями АБКМ назначается также диагностическая элиминационная диета, желательно формулы на основе аминокислот. Этот выбор обусловлен частыми сопутствующими нарушениями нутритивного статуса, так как их применение предотвращает дальнейшее развитие белково-энергетической недостаточности и снижает вероятность неэффективности терапии. При отсутствии улучшения для верификации диагноза необходим дальнейший диагностический поиск. В случаях положительной динамики течения тяжелой АБКМ на фоне элиминационной диеты решение о дальнейшей терапевтической тактике, в том числе и проведении провокационного теста, принимается специалистами.

АМИНОКИСЛОТНЫЕ СМЕСИ

Элементные аминокислотные смеси разработаны на основе заменимых и незаменимых аминокислот и не содержат аллергенных эпитопов за счет 100%-ного замещения белкового компонента аминокислотами. Они показаны детям с рождения при тяжелой пищевой аллергии к белкам коровьего молока, сои, поливалентной пищевой аллергии, тяжелых проявлениях синдрома мальабсорбции. Аминокислотные смеси хорошо переносятся, и дети легко переходят на элементную смесь, так как она лишена горького привкуса, характерного для всех смесей с высокой степенью гидролиза белка.

На сегодняшний день в Республике Беларусь зарегистрирована аминокислотная адаптированная смесь для детей с рождения — Неокейт (Neocate, Nutricia). Смесь не содержит лактозу, а состав полностью адаптирован и рассчитан на длительное вскармливание (табл. 3).

Элементное питание на основе аминокислот не требует постепенного перехода на него с предыдущей формулы. Постепенный переход удлиняет период сенсibilизации организма ребенка, что негативно сказывается на течении заболевания. Использование аминокислотных смесей очень быстро приводит к редукции симптоматики АБКМ. Желудочно-кишечные симптомы проходят за 1–3 дня. Другие симптомы постепенно ослабевают и окончательно исчезают к 14-му дню. Аминокислотная смесь используется для диагностики аллергии на смеси на основе высокого гидролиза белков коровьего молока и является их безопасной альтернативой.

Таблица 3

Состав аминокислотной смеси Неокейт (Нутриция)

| Пищевая ценность | На 100 г порошка | На 100 мл готовой смеси (концентрация 15 %) |
|--------------------------------------|------------------|--|
| Энергетическая ценность, ккал | 475 | 71 |
| Белковый эквивалент, г | 13,0 | 1,95 |
| Аминокислоты, г | 15,5 | 2,33 |
| Углеводы, г | 54 | 8,1 |
| Декстроза, г | 1,1 | |
| Мальтоза, г | 3,8 | |
| Мальтотриоза, г | 5,4 | |
| Мальтодекстрин, г | 43,7 | |
| Жиры, г | 23 | 3,5 |
| Насыщенные, г | 7,0 | 1,0 |
| Мононенасыщенные, г | 10,6 | 1,6 |
| Полиненасыщенные, г | 4,3 | 0,6 |
| Соотношение б/з | 10 | |
| Длинноцепочечные триглицериды, % | 95 | |
| Среднецепочечные триглицериды, % | 3 | |
| Пищевые волокна, г | 0 | 0 |
| Осмолярность готовой смеси, ммоль/кг | – | 360 |

СМЕСИ НА ОСНОВЕ СОЕВОГО БЕЛКА

Наиболее дискуссионным вопросом при АБКМ остается использование в диетотерапии смесей на основе соевого белка. Европейское общество детских гастроэнтерологов, нутрициологов, гепатологов, Американская академия педиатрии рекомендуют обоснованное их назначение — не ранее 6 месяцев жизни. Российская Национальная программа по оптимизации вскармливания детей первого года жизни как альтернативу при АБКМ рекомендует смеси на основе изолята соевого белка также не ранее 5–6 месяцев жизни. В случае хорошей переносимости эти смеси могут быть использованы у детей старше 6 месяцев, которые не переносят горький вкус гидролизатов, а также в случаях, когда высокая стоимость смеси на основе высокого гидролиза белков коровьего молока ограничивает их применение (ESPGHAN, 2012). Однако национальные комиссии по детскому питанию некоторых стран, например Германии, рекомендуют их взвешенное использование, желательно к концу первого года жизни, так как данные смеси содержат нативный белок. Кроме того, большое количество в них фитатов затрудняет всасывание минеральных веществ, высокое содержание изофлавоноидов с эстрогеноподобным эффектом ведет к их избыточному содержанию в биологических жидкостях. Фитаты также обладают лектиноподобным действием. Попытка решения этой проблемы привела к созданию соевых и рисовых гидролизных смесей. Эти смеси обладают всеми преимуществами, характерными для высокогидролизных смесей, и не содержат даже следов молочных белков.

СМЕСИ НА ОСНОВЕ ЧАСТИЧНОГО ГИДРОЛИЗА БЕЛКОВ КОРОВЬЕГО МОЛОКА

Особого внимания заслуживают дети с отягощенным семейным аллергологическим анамнезом. Для снижения риска развития аллергии в будущем таким детям, находящимся на смешанном и искусственном вскармливании, целесообразно назначать гипоаллергенные смеси на основе частично гидролизованного белка коровьего молока. Это так называемые гипоаллергенные заменители грудного молока. Их профилактический эффект доказали данные мета-анализа D. D. Alexander (2010), проведенного на базе 18 статей, включающих 12 независимых исследований, в том числе GINI, а также H. Szajewska (2010).

САМОКОНТРОЛЬ УСВОЕНИЯ ТЕМЫ

1. Основным фактором, обуславливающим развитие АБКМ, является:
 - а) сниженный уровень секреторного IgA;
 - в) искусственное вскармливание;
 - г) генетическая предрасположенность к атопии;
 - д) все перечисленное.
2. Клиническими проявлениями АБКМ у детей раннего возраста являются:
 - а) атопический дерматит;
 - б) бронхообструктивный синдром;
 - в) нефротический синдром;
 - г) кровь в стуле;
 - д) крапивница и отек Квинке.
3. Искусственное вскармливание ребенка первого года жизни с тяжелой формой АБКМ целесообразно проводить:
 - а) адаптированными смесями на основе коровьего молока;
 - б) смесями на основе частично гидролизованного белка сыворотки;
 - в) кисломолочными смесями;
 - г) высоко гидролизованными смесями;
 - д) смесями на основе аминокислот;
 - е) низколактозными смесями.
4. В основе АБКМ могут лежать следующие типы иммунологических реакций:
 - а) реакции немедленного типа;
 - б) цитотоксические реакции;
 - в) иммунокомплексные реакции;
 - г) реакции гиперчувствительности замедленного типа;
 - д) все перечисленное.
5. Поражение системы органов пищеварения при АБКМ может проявляться:
 - а) эзофагитом;
 - б) гемоколитом;
 - в) моторными нарушениями;
 - г) энтероколитом;
 - д) всем перечисленным.
6. Приемами специфической диагностики АБКМ являются все перечисленные, за исключением:
 - а) аллергологического анамнеза;
 - б) элиминационных проб и провокационного теста;
 - в) определения специфических IgE-антител;
 - г) определения рН кала.

7. Профилактика пищевой аллергии заключается в следующем:
а) грудном вскармливании детей;
б) использовании гипоаллергенных смесей у детей, находящихся на искусственном вскармливании;
в) использовании низколактозных смесей у детей, находящихся на искусственном вскармливании.

8. При АБКМ наиболее эффективным методом специфической терапии является:

- а) диетотерапия путем элиминации причинного аллергена;
- б) назначение антигистаминных препаратов;
- в) назначение глюкокортикостероидов.

9. Наиболее значимо в диагностике аллергической реакции I типа:

- а) эозинофилия;
- б) повышение уровня циркулирующих иммунных комплексов;
- в) повышенное содержание гистамина в моче;
- г) высокая концентрация общего и специфических IgE в сыворотке крови.

10. Детям с гастроинтестинальными проявлениями АБКМ, находящимся на грудном вскармливании, специфическим видом терапии является:

- а) перевод на искусственное вскармливание с использованием смесей с высокой степенью гидролиза белков коровьего молока;
- б) назначение заместительной ферментной терапии;
- в) исключение из рациона матери цельного коровьего молока и продуктов на его основе.

11. Причинами гемоколита у детей раннего возраста являются:

- а) инфекционные колиты (вирусные, бактериальные);
- б) псевдомембранозный колит;
- в) кишечная непроходимость;
- г) болезнь Гиршпрунга;
- д) АБКМ;
- е) целиакия;
- ж) все перечисленное.

Ответы: 1 — д; 2 — а, б, г, д; 3 — г, д; 4 — д; 5 — д; 6 — г; 7 — а, б; 8 — а; 9 — г; 10 — в; 11 — ж.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Национальная программа по оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации*. М., 2009. Режим доступа : <http://yko.ucoz.ru>. Дата доступа : 14.04.2013.
2. *Трошина, В. В.* Субпопуляции Т-лимфоцитов в иммунопатогенезе аллергии у детей : новое в привычном / В. В. Трошина, А. Д. Перцева // *Педиатрическая фармакология*. 2011. № 8. С. 36–39.
3. *World allergy organization (WAO) diagnosis and rationale for action against cow's milk allergy (DRACMA) guidelines* / A. Fiocchi [et al.] // *World Allergy Organization Journal*. 2010. N 57. P. 161.
4. *Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States : summary of the NIAID-sponsored expert panel report* / J. A. Boyce [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010. Vol. 126, N 6. P. 1105–1118.
5. *Source : structure and function of proteins involved in milk allergies* / S. Sharma [et al.] // *Journal of Chromatography B : Biomedical Sciences and Applications*. 2001. Vol. 756, N 1. P. 183–187.
6. *Revised nomenclature for allergy for global use : report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization* / S. G. Johansson [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2004. N 113. P. 832–836.
7. *Milk allergens, their characteristics and their detection in food : a review* / L. Monaci [et al.] // *Eur. Food Research Tech.* 2006. Vol. 223, N 2. P. 149–179.
8. *Diagnostic approach and management of cow's-milk protein allergy in infants and children : ESPGHAN GI committee practical guidelines* / S. Koletzko [et al.] // *JPGN*. 2012. N 55. P. 221–229.
9. *Host, A.* Frequency of cow's milk allergy in childhood / A. Host // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2002. N 89. P. 33–37.
10. *Die German Infant Nutritional Intervention Study (GINI) zur präventiven Wirkung von Hydrolysatnahrungen bei Kindern mit Allergierisiko. Design und ausgewählte Ergebnisse* / A. von Berg [et al.] // *A. Allergologie*. 2012. N 1. S. 32–43.
11. *Diagnosis and management of cow's milk protein allergy in infants* / E. De Greef [et al.] // *World J. Pediatr.* 2012. Vol. 8, N 1. P. 19–24.
12. *Eigenmann, P. A.* The spectrum of cow's milk allergy / P. A. Eigenmann // *Pediatr. Allergy Immunol.* 2007. Vol. 18, N 3. P. 265–271.
13. *Guidelines for the use of infant formulas to treat cows milk protein allergy : an Australian consensus panel opinion* / A. S. Kemp [et al.] // *Med. J. Aust.* 2008. N 188. P. 109–112.
14. *Kneepkens, C. M.* Clinical practice. Diagnosis and treatment of cow's milk allergy / C. M. Kneepkens, Y. Meijer // *Eur. J. Pediatr.* 2009. N 168. P. 891–896.
15. *Specific oral tolerance induction in children with very severe cow's milk-induced reactions* / G. Longo [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2008. N 121. P. 343–347.
16. *Saurer, L.* T cell-mediated immunoregulation in the gastrointestinal tract / L. Saurer, C. Mueller // *Allergy*. 2009. N 64. P. 505–519.
17. *Magazzu, G.* Gastrointestinal manifestations of cow's milk allergy / G. Magazzu, R. Scoglio // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2002. N 89. P. 65–68.
18. *Salvatore, S.* Gastroesophageal reflux and cow milk allergy : is there a link? / S. Salvatore, Y. Vandenplas // *Pediatrics*. 2002. N 110. P. 972–984.
19. *Yan, B. M.* Primary eosinophilic disorders of the gastrointestinal tract / B. M. Yan, E. A. Shaffer // *Gut*. 2009. N 58. P. 721–732.

20. *Eosinophilic* esophagitis in children and adults : a systematic review and consensus recommendations for diagnosis and treatment / G. T. Furuta [et al.] // *Gastroenterology*. 2007. Vol. 133, N 4. P. 1342–1363.
21. *Histopathologic* variability in children with eosinophilic esophagitis / A. Shah [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* 2009. N 104. P. 716–721.
22. *Identification* of specific foods responsible for inflammation in children with eosinophilic esophagitis successfully treated with empiric elimination / A. F. Kagalwalla [et al.] // *JPGN*. 2011. N 53. P. 145–149.
23. *Rectal* bleeding in infancy : clinical, allergological and microbiological examination / T. Arvola [et al.] // *Pediatrics*. 2006. N 117. P. 760–768.
24. *Allergic* colitis : a mimic of Hirschsprung disease / D. A. Bloom [et al.] // *Pediatr. Radiol.* 1999. N 29. P. 37–41.
25. *Allergic* proctocolitis in infants : a prospective clinicopathologic biopsy study Lake AM. Dietary protein enterocolitis / R. D. Odze [et al.] // *Curr. Allergy Rep.* 2001. N 1. P. 76–79.
26. *Claussen, M.* Kuhmilchallergie : manifestationen am magen-darm-tract / M. Claussen // *Kinder und Jugendarzt*. 2009. N 1. S. 21–34.
27. *Food* protein-induced enterocolitis syndrome : 16-year experience / S. Mehr [et al.] // *Pediatrics*. 2009. N 123. P. 459–464.
28. *Saps, M.* Cow's-milk allergy is a risk factor for the development of FGIDs in children / M. Saps, P. Lu, S. Bonilla // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2011. N 52. P. 166–169.
29. *The management* of anaphylaxis in childhood : position paper of the European academy of allergology and clinical immunology / A. Muraro [et al.] // *Allergy*. 2007. N 62. P. 857–871.
30. *Murch, S.* Allergy and intestinal dysmotility — evidence of genuine causal linkage? / S. Murch // *Curr. Opin. Gastroenterol.* 2006. Vol. 22, N 6. P. 664–668.
31. *Heine, R. G.* Allergic gastrointestinal motility disorders in infancy and early childhood / R. G. Heine // *Pediatr. Allergy Immunol.* 2008. N 19. P. 383–391.
32. *Chronic* constipation as a symptom of cow milk allergy / G. Iacono [et al.] // *J. Pediatr.* 1995. N 126. P. 34–39.
33. *Cow's* milk-specific immunoglobulin E levels as predictors of clinical reactivity in the follow-up of the cow's milk allergy infants / M. C. García-Ara [et al.] // *Clin. Exp. Allergy*. 2004. N 34. P. 866–870.
34. *Kneepkens, C. M.* Clinical practice. Diagnosis and treatment of cow's milk allergy / C. M. Kneepkens, Y. Meijer // *Eur. J. Pediatr.* 2009. N 168. P. 891–896.
35. *Guidelines* for the diagnosis and management of cow's milk protein allergy in infants / V. Vandenplas [et al.] // *Archives of Diseases in Childhood*. 2007. Vol. 92, N 10. P. 902–908.
36. *Konsensuspapier* der gesellschaft für pädiatrische gastroenterologie und ernährung (GPGE), der gesellschaft für pädiatrische allergologie und umweltmedizin (GPA) und der ernährungskommission der deutschen gesellschaft für kinder- und jugendmedizin (DGKJ) monatschrift kinderheilkunde / S. Koletzko [et al.]. 2009. Vol. 157, N 7. S. 687–691.
37. *Dietary* products used in infants for treatment and prevention of food allergy. Joint statement of the European society for paediatric allergology and clinical immunology (ESPACI) committee on hypoallergenic formulas and the European society for paediatric gastroenterology, hepatology and nutrition (ESPGHAN) committee on nutrition / A. Host [et al.] // *Arch. Dis. Child*. 1999. N 81. P. 80–84.

38. *Management of cow's milk protein allergy in infants and young children : an expert panel perspective* / K. J. Allen [et al.] // *Journal of paediatrics and child health*. 2009. N 45. P. 481–486.

39. *Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States : summary of the NIAID-sponsored expert panel report* / J. A. Boyce [et al.] // *Journal of the American Dietetic Association*. N 111. P. 17–27.

40. *The efficacy of amino acid-based formulas in relieving the symptoms of cow's milk allergy : a systematic review* / D. J. Hill [et al.] // *Clin. Exp. Allergy*. 2007. N 37. P. 808–822.

41. *Alexander, D. D. Partially hydrolyzed 100 % whey protein infant formula and reduced risk of atopic dermatitis : a meta-analysis* / D. D. Alexander, M. D. Cabana // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2010. Vol. 50, N 4. P. 422–430.

42. *Szajewska, H. Meta-analysis of the evidence for a partially hydrolyzed 100 % whey formula for the prevention of allergic diseases* / H. Szajewska, A. Horvath // *Curr. Med. Res. Opin.* 2010. Vol. 26, N 2. P. 423–437.

Состав коровьего молока

| Ингредиенты | Количество | Ингредиенты | Количество |
|------------------------|-------------|------------------------------------|------------|
| Вода | 860–880 г | Жирорастворимые витамины | |
| Жир | 30–45 г | | |
| Фосфатиды | 0,3 г | Витамин А | 0,1–0,5 мг |
| Стерины | 0,1 г | Витамин D | 0,4 мкг |
| Глицериды | 0,15–0,22 г | Витамин E | 1,0 мг |
| Казеины | | Свободные жирные кислоты | 0,8–1,85 |
| α_{s1} -Казеин | 12–15 г | | |
| α_{s2} -Казеин | 3–4 г | Водорастворимые витамины | |
| β -Казеин | 9–11 г | | |
| κ -Казеин | 2–4 г | Витамин B ₁ | 0,4 мг |
| Альбумины | | Витамин B ₂ | 1,5 мг |
| α -Лактальбумин | 0,6–1,7 г | Ниацин | 0,2–1,2 мг |
| Сывороточный альбумин | 0,4 г | Витамин B ₁₂ | 7 мкг |
| β -Лактоглобулин | 2–4 г | Витамин B ₆ | 0,7 мг |
| Углеводы | | Пантотеновая кислота | 3 мг |
| Лактоза | 47–48 г | Фолиевая кислота | 1 мкг |
| Глюкоза | 50 мг | Биотин | 50 мкг |
| Галактоза | 20 мг | Инозит | 180 мкг |
| Катионы | | Витамин C | 20 мг |
| Кальций | 1,25 г | Другие соединения | |
| Магний | 0,1 г | | |
| Натрий | 0,5 г | Остаточные азотистые соединения | 250 мг |
| Калий | 1,5 г | Аммиак | 2–12 мг |
| Анионы | | Мочевина | 100 мг |
| Фосфаты | 2,1 г | Креатин и креатинин | 15 мг |
| Хлориды | 1,0 г | Оротовая кислота | 50–100 мг |
| Гидрокарбонат | 0,2 г | Гиппуровая кислота | 30–60 мг |
| Сульфат | 0,1 г | Мочевая кислота | 7 мг |

ОГЛАВЛЕНИЕ

| | |
|--|----|
| Мотивационная характеристика темы..... | 3 |
| Введение | 5 |
| Протеины коровьего молока..... | 6 |
| Патофизиологические механизмы аллергии к белкам коровьего молока | 8 |
| Гастроэнтерологические проявления аллергии к белкам коровьего молока | 9 |
| Эозинофильные поражения желудочно-кишечного тракта при аллергии к белкам коровьего молока | 10 |
| Эозинофильный эзофагит..... | 10 |
| Аллергический эозинофильный гастрит, гастроэнтерит | 13 |
| Проктоколит у детей грудного возраста, индуцированный белками коровьего молока | 13 |
| Индуцируемый белками коровьего молока синдром энтероколита..... | 14 |
| Индуцируемая белками коровьего молока энтеропатия | 15 |
| Моторные нарушения желудочно-кишечного тракта при аллергии к белкам коровьего молока | 16 |
| Принципы диагностики аллергии к белкам коровьего молока у детей | 16 |
| Пробная элиминационная диета | 18 |
| Оральная провокационная проба..... | 18 |
| Ведение пациентов с аллергией к белкам коровьего молока..... | 20 |
| Аминокислотные смеси | 24 |
| Смеси на основе соевого белка | 25 |
| Смеси на основе частичного гидролиза белков коровьего молока | 25 |
| Самоконтроль усвоения темы | 26 |
| Литература..... | 28 |
| Приложение..... | 31 |