



# Клинические варианты течения пищевой аллергии у детей первого года жизни

*Одной из наиболее острых медицинских проблем детского возраста является пищевая аллергия, которая отмечается у 6–8% детей раннего возраста. Для практического врача диагностика и лечение аллергических заболеваний у детей первого года жизни представляются весьма сложной задачей. Особый интерес у участников VII Российского конгресса по детской аллергологии и клинической иммунологии – программного мероприятия, прошедшего в рамках XI Российского конгресса «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии», – вызвало выступление заведующей кафедрой педиатрии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава РФ, д.м.н., заслуженного врача России, главного внештатного педиатра Центрального федерального округа России, профессора Ирины Николаевны ЗАХАРОВОЙ.*



Современных позиций пищевая аллергия – это реакция гиперчувствительности к пищевым белкам, которая реализуется с помощью иммунологических механизмов. Если иммунный механизм исключен или не доказан, рекомендуется употреблять термин «неаллергическая гиперчувствительность». На рисунке представлена классификация видов гиперчувствительности, предложенная Европейской академией аллергии и клинической иммунологии (European Academy of Allergy and Clinical Immunology, EAACI). Согласно EAACI (2001), пищевая аллергия подразделяется на IgE-опосредованную и не-IgE-опосредованную.

Еще сравнительно недавно считали: для постановки диагноза пищевой аллергии у ребенка необходимо выявить повышенный уровень иммуноглобулина

(Ig) класса E. Однако в последние годы мы говорим о том, что среди детей первого года жизни значительная часть иммунологически опосредованных пищевых реакций не являются IgE-зависимыми, то есть имеют иной механизм развития. Так, в ходе исследования, проведенного Т. Klemola и соавт. (2002) у 170 детей в возрасте 2–11 месяцев с верифицированным диагнозом аллергии к белкам коровьего молока, только у 36% из них (61 ребенок) были выявлены специфические IgE-антитела к белку коровьего молока<sup>1</sup>. Таким образом, диагностика, основанная лишь на определении количественного содержания IgE-антител к антигенам пищевых продуктов, приведет к тому, что двум из трех пациентов диагноз будет поставлен неправильно, то есть пропущен. Это свидетельствует о том, что у детей раннего возраста тест

<sup>1</sup> Klemola T, Vanto T, Juntunen-Backman K. et al. Allergy to soy formula and to extensively hydrolyzed whey formula in infants with cow's milk allergy: a prospective, randomized study with a follow-up to the age of 2 years // J. Pediatr. 2002. Vol. 140. № 2. P. 219–224.



# XI Российский конгресс «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии»

на определение специфических IgE не может исключить или подтверждать диагноз пищевой аллергии, но, тем не менее, может определять прогноз заболевания, поскольку раннее формирование толерантности к аллергену более вероятно у детей с исходно отрицательным результатом теста на специфические IgE-антитела<sup>2</sup>.

С пищевой аллергией ассоциирован широкий спектр болезней кожи, желудочно-кишечного и респираторного трактов, включая генерализованные проявления. Аллергические реакции на пищу 1-го типа (IgE-опосредованные) характеризуются острым началом и клинически проявляются анафилаксией, оральным аллергическим синдромом, крапивницей, острым риноконъюнктивитом, бронхообструктивным синдромом. В основе энтероколита, проктита, контактного дерматита, гемосидероза легких (синдром Гейнера) лежат клеточно-опосредованные иммунные механизмы, приводящие к развитию гиперчувствительности замедленного типа. В развитии таких хронических заболеваний, как эозинофильный эзофагит, эозинофильная гастроэнтеропатия, атопический дерматит, бронхиальная астма, участвуют как IgE-зависимые, так и клеточно-опосредованные аллергические реакции (смешанная гиперчувствительность).

Пищевая аллергия, как правило, развивается у детей раннего возраста. Причиной ее развития может стать практически любой пищевой продукт, однако, как показано S.A. Bock и соавт. (1988) при помощи двойного слепого плацебоконтролируемого исследования с провокацией, в котором участвовало 710 взрослых и детей, чаще всего (в 93% случаев) в развитии пищевой аллергии «виновны» всего лишь 8 пищевых продуктов: яйцо, арахис, молоко, соя, лесной орех, рыба, ракообразные, пшеница<sup>3</sup>.

Пищевые воздействия имеют огромную значимость для ребенка раннего возраста, поскольку именно через пищу он получает первый контакт с возможными аллергенами. По данным некоторых авторов, 0,4–0,5% детей, находящихся на грудном вскармливании, имеют такие клинические проявления пищевой аллергии, как атопический дерматит, крапивница, отек Квинке, рвота, кишечные колики, гемоколит, астма, аллергический ринит, анафилаксия, задержка роста. Белок, содержащийся в молоке, яйцах, сое, рыбе, кунжутном семени, какао, цитрусовых, свинине, яблоках, бананах и других пищевых продуктах – потенциальных аллергенах, поступает через молоко матери и может спровоцировать развитие у ребенка аллергической реакции. При этом одним из наиболее значимых аллергенов, индуцирующих пищевую аллергию у детей раннего возраста, являются белки



Рис. 1. Классификация видов гиперчувствительности (ЕААСI, 2001)

коровьего молока. Проявления пищевой аллергии у младенцев, находящихся на грудном вскармливании, прежде всего, обусловлены особенностями диеты матери. В случае выявления пищевой аллергии у ребенка, находящегося на грудном вскармливании, мы должны назначить матери «жесткую» элиминационную диету. Диетотерапия является основой лечения атопического дерматита у детей раннего возраста, одновременно являясь и диетодиагностикой.

**Клинический пример 1.** Илья Д., 3,5 месяца, находится на грудном вскармливании с рождения. С трех недель – проявления себорейного дерматита на щеках, волосистой части головы, сухость на наружной поверхности предплечий и голени. Врач ошибочно рекомендовал матери исключить сладкое и фрукты из ее рациона питания, и, как следствие, мама пациента увеличила потребление молочных продуктов. В возрасте 2 месяцев пациент получает терапию по поводу дисбактериоза кишечника (пробиотики, сорбенты, фурановые препараты). С 3 месяцев ему назначают увлажняющие кремы (Эмолиум), преднизолон в/м, гормональные мази (Пимафукорт). Состояние ребенка ухудшается, и он поступает в клинику с тяжелым атопическим дерматитом, наличием слизи в фекалиях, высоким уровнем эозинофилии (63%) в крови, вторичной лактазной недостаточностью. При этом иммунограмма демонстрирует нормальный уровень IgE (табл. 1). Первым и важнейшим

<sup>2</sup> Koletzko S., Niggemann B., Arato A. et al. Diagnostic approach and management of cow's-milk protein allergy in infants and children: ESPGHAN GI Committee practical guidelines // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 2012. Vol. 55. № 2. P. 221–229.

<sup>3</sup> Bock S.A., Sampson H.A., Atkins F.M. et al. Double-blind, placebo-controlled food challenge (DBPCFC) as an office procedure: a manual // J. Allergy Clin. Immunol. 1988. Vol. 82. № 6. P. 986–997.



## XI Российский конгресс «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии»

Таблица 1. Клинический пример 1. Результаты клинического анализа крови, иммунограммы и копрограммы ребенка 3,5 месяцев с проявлениями атопического дерматита

Клинический анализ крови											
Нб, г/л	RBC, × 10 <sup>12</sup> /л	ЦП	PLT, × 10 <sup>9</sup> /л	WBC, × 10 <sup>9</sup> /л	п/я, %	с/я, %	EOS, %	LYM, %	MON, %	СОЭ, мм/ч	
160	6,2	0,77	488	28,8	–	7	63	28	2	4	
Иммунограмма											
IgG, мг/дл (норма 180–800)								256			
IgM, мг/дл (норма 20–100)								54			
IgA, мг/дл (норма 10–131)								16			
IgE, МЕ/мл (норма <120)								56			
Копрограмма											
Жирные кислоты								+++			
Мыла								+			
Слизь								+++			
Лейкоциты								4–6			
Углеводы кала								+++			

Нб – гемоглобин, RBC – число эритроцитов, ЦП – цветовой показатель, PLT – число тромбоцитов, WBC – число лейкоцитов, п/я – палочкоядерные нейтрофилы, с/я – сегментоядерные нейтрофилы, EOS – содержание эозинофилов, LYM – содержание лимфоцитов, MON – количество моноцитов, СОЭ – скорость оседания эритроцитов.

шагом, который необходимо предпринять в данном случае, является назначение матери диеты, исключающей белки коровьего молока. Подчеркну: очень важно объяснить, что необходимо исключить любые продукты, содержащие белки коровьего молока, в том числе творог, сливки, кисломолочные продукты, а также сдобные хлебобулочные изделия, содержащие молоко, и т.п.

**Клинический пример 2.** Соня, 7 месяцев, находится на грудном вскармливании с рождения. В конце 1-й недели жизни учащается стул до 12 раз в сутки с зоной обводнения и примесью большого количества слизи. С 2 месяцев отмечается молочница полости рта, ребенок часто срыгивает, наблюдается примесь крови в стуле. Результаты бактериологического посева кала показали содержание бифидобактерий – 10<sup>6</sup>, лактобацилл – 10<sup>5</sup>, клебсиеллы – 10<sup>4</sup>, золотистого стафилококка – 10<sup>4</sup> КОЕ/г фекалий. По данным копрологии лейкоциты и эритроциты отсутствуют. Содержание углеводов в кале – 1,6%. Врач диагностировал дисбактериоз кишечника и вторичную лактазную недостаточность. Были назначены пробиотики (Энтерол), кишечные антисептики (Энтерофурил), бактериофаги, энтеросорбенты (Смекта), ферментные препараты (Лактаза Бэби). Как и в первом клиническом примере, матери была ошибочно рекомендована диета с исключением фруктов, овощей, сладкого. В возрасте 3 месяцев

у ребенка появился частый жидкий стул со слизью и прожилками крови в слизи, ребенок продолжал срыгивать. Наблюдалась сухость кожных покровов в типичных местах, характерных для атопического дерматита. Однако врач этого не увидел, для лечения «дисбактериоза кишечника» назначил пробиотики, содержащие молоко и лактозу, а также Хилак форте. Мама продолжала употреблять молочные продукты. В возрасте 7 месяцев ребенок получал исключительно грудное вскармливание, прикорм введен не был, сохранялся учащенный водянистый стул со слизью и прожилками крови в ней, развилось железодефицитное состояние (табл. 2).

Приведенные клинические примеры иллюстрируют типичную ситуацию, когда врач, «увлекшись» коррекцией дисбактериоза и вторичной лактазной недостаточности, упускает из виду симптомы развивающегося атопического дерматита на фоне аллергии к белкам коровьего молока. Главными клиническими проявлениями атопического дерматита у детей являются кожный зуд и типичная морфология и локализация высыпаний (у детей первых лет жизни – эритема, папулы, микровезикулы с локализацией на лице и разгибательных поверхностях конечностей; у детей старшего возраста – папулы, лихенификация симметричных участков сгибательных поверхностей конечностей). Важно помнить, что для атопического дерматита характерна ранняя манифестация первых клинических симптомов, хроническое и рецидивирующее течение. Вероятность развития атопического дерматита существенно повышается в случае отягченного аллергологического анамнеза.

Младенческая стадия атопического дерматита (от 0 до 3 лет) проявляется гиперемией кожи, отеком, наличием микровезикул, экссудацией (мокнущим), шелушением, трещинами на коже лица, наружной поверхности верхних и нижних конечностей, локтевых и подколенных ямок, запястий, туловища, а также зудом, красным или смешанным дермографизмом. В этом возрасте патологические изменения затрагивают в основном эпидермис.

Высокий риск развития аллергии в младенческом возрасте может возникнуть на фоне раннего искусственного или смешанного вскармливания.

**Клинический пример 3.** Тимур, 6 месяцев, страдает эритематозно-сквамозной, распространенной формой атопического дерматита, период обострения. Первые признаки атопического дерматита на лице и разгибательных поверхностях конечностей проявились в возрасте 2 недель. С рождения ребенок получал искусственное вскармливание, с 3-го дня до 2,5 месяцев – грудное вскармливание, с 2,5 месяцев начал получать докорм высокогидролизованной смесью на основе казеина со среднецепочечными глицеридами. В возрасте 3 месяцев было принято решение перевести ребенка на высокогидролизованную смесь на основе сывороточного белка, однако клинические



# XI Российский конгресс «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии»

Таблица 2. Клинический пример 2. Результаты клинического анализа крови ребенка 7 месяцев с проявлениями атопического дерматита

Нб, г/л	RBC, × 10 <sup>12</sup> /л	ЦП	MCV, фл	MCH, пг	RDW, %
10 <sup>6</sup>	4,5	0,7	69	21,6	16,5

Нб – гемоглобин, RBC – число эритроцитов, ЦП – цветовой показатель, PLT – число тромбоцитов, MCV – средний объем эритроцита, MCH – среднее содержание гемоглобина в эритроците, RDW – ширина распределения эритроцитов.

проявления атопического дерматита сохранялись, прикорм введен не был. Полного купирования кожных проявлений атопического дерматита у этого ребенка удалось достичь спустя две недели после его перевода на аминокислотную смесь Неокейт.

Эффективность и безопасность аминокислотной смеси Неокейт в сравнении со смесями на основе гидролизата у детей раннего возраста с атопическим дерматитом изучалась в ходе нескольких рандомизированных клинических исследований. Так, E. Isolauri и соавт. (1995) показали, что по клиническим и биохимическим показателям смеси на основе аминокислот Неокейт и высокогидролизованного белка сопоставимы, в обеих группах отмечено снижение интенсивности проявлений атопического дерматита и уровней общего и специфического IgE. Однако у детей, получавших аминокислотную смесь Неокейт, средние концентрации незаменимых аминокислот были выше, чем у детей, получавших высокогидролизованную смесь, и приближались к таковым у детей на грудном вскармливании. Кроме того, отмечались статистически достоверные межгрупповые различия в прибавке веса ( $p = 0,09$ ) и роста ( $p = 0,006$ ), более высокая динамика этих показателей наблюдалась в группе приема аминокислотной смеси. На основании данных исследования был сделан вывод о том, что при подозрении на поливалентную пищевую аллергию и в тех ситуациях, когда выявлены гипотрофия, задержка роста и развития, более предпочтительными могут быть аминокислотные смеси<sup>4</sup>. Сравнительная эффективность аминокислотной смеси Неокейт и смеси на основе высокогидролизованного молочных белков в отношении купирования симптомов атопического дерматита у 73 детей (средний возраст 5,7 месяца) с непереносимостью или аллергией к белкам коровьего молока изучали B. Niggemann и соавт. (2001) в проспективном контролируемом многоцентровом исследовании. Данные исследования продемонстрировали, что в группе приема аминокислотной смеси Неокейт симптомы атопического дерматита, оценивавшиеся по шкале SCORAD, уменьшились с исходного уровня 24,6 балла до 10,7 балла через 6 месяцев ( $p < 0,0001$ ). Было также показано, что в группе приема аминокис-

лотной смеси Неокейт отмечено статистически значимое увеличение показателей роста, что позволило авторам рекомендовать эти продукты детям с аллергией к белку коровьего молока для предотвращения развития атопии и задержки роста<sup>5</sup>.

Полезны такие смеси и у детей с тяжелыми формами атопического дерматита. Например, тяжелые формы атопического дерматита могут являться клиническим проявлением синдрома Жоба, или гипериммуноглобулинемии E. При этом иммунодефицитном заболевании детского возраста отмечается очень высокий уровень общего IgE в крови ( $> 2000$  МЕ/мл), характерно наличие рецидивирующих инфекционных осложнений – деструктивных пневмоний, холодных абсцессов кожи, гнойного отита, хронической экземы, кандидоза кожи и слизистых оболочек, выраженного лейкоцитоза в крови. Характерными признаками данного заболевания являются диспластические черты лица, спонтанные переломы трубчатых костей.

**Клинический пример 4.** Мальчик В.Д., 1,5 года, с отягощенной наследственностью по аллергии по линии матери и отца. Первые дни жизни находился на искусственном вскармливании с последующим переходом на грудное вскармливание. С 2 недель жизни отмечены начальные проявления атопического дерматита, с 2 месяцев появилась кровь в стуле. В 6 месяцев были выявлены положительные антитела IgM к цитомегаловирусу, в 9 месяцев – антитела IgM к вирусу герпеса 1-го и 2-го типа. Общий IgE составил 9000 МЕ/мл, отмечались высокие титры антител к белкам коровьего, козьего молока. Ребенку был поставлен диагноз: «Гипер-IgE-синдром (синдром Жоба?), распространенный атопический дерматит, младенческая стадия, эритематозно-сквамозная форма с вторичным инфицированием, недостаточность питания 2–3-й степени, гипохромная анемия». Через 2 недели после того, как ребенка перевели на аминокислотную смесь Неокейт, он прибавил в массе 400 г. В дальнейшем пациент наблюдался у иммунолога.

В зависимости от иммунологического механизма выделяют следующие типы гастроинтестинальной формы гиперчувствительности. К IgE-опосредован-

недуга

<sup>4</sup> Isolauri E., Sütas Y., Mäkinen-Kiljunen S. et al. Efficacy and safety of hydrolyzed cow milk and amino acid-derived formulas in infants with cow milk allergy // J. Pediatr. 1995. Vol. 127. № 4. P. 550–557.

<sup>5</sup> Niggemann B., Binder C., Dupont C. et al. Prospective, controlled, multi-center study on the effect of an amino-acid-based formula in infants with cow's milk allergy/intolerance and atopic dermatitis // Pediatr. Allergy Immunol. 2001. Vol. 12. № 2. P. 78–82.





## XI Российский конгресс «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии»

Одной из наиболее эффективных и безопасных (в том числе при длительном применении) в лечении детей раннего возраста с пищевой аллергией является аминокислотная смесь Неокейт. Применение данного продукта имеет 25-летнюю доказательную базу по лечению аллергии к белкам коровьего молока, множественной пищевой непереносимости, атопического дерматита, ГЭР, эозинофильного эзофагита.

ным желудочно-кишечным проявлениям пищевой аллергии относят немедленную гастроинтестинальную гиперчувствительность и оральный аллергический синдром. В клинической практике все чаще приходится сталкиваться со смешанной гиперчувствительностью, по этому варианту реализуются эозинофильный эзофагит, эозинофильный гастрит, эозинофильный гастроэнтерит и эозинофильный гастроэнтероколит. Среди не-IgE-зависимых аллергических заболеваний пищеварительного тракта следует выделить энтероколитический синдром (FPIES), проктоколит, индуцированный пищевыми белками, пищевую энтеропатию и целиакию<sup>6</sup>.

Нередко начальным проявлением аллергии к белкам коровьего молока является гастроэзофагеальный рефлюкс (ГЭР). Считается, что ГЭР, который появился у ребенка, почти в половине случаев связан с аллергией. Аллергическую природу ГЭР можно заподозрить в случае сохранения ГЭР на фоне антирефлюксного лечения, при наличии отягощенного семейного анамнеза по атопии и при таких сопутствующих клинических симптомах, как экзема, диарея, недостаточность питания, аллергические реакции немедленного типа (крапивница, бронхоспазм, ангионевротический отек). Однако на практике подтвердить, что ГЭР у ребенка аллергического генеза, довольно сложно, особенно при отсутствии кожных проявлений заболевания. Для постановки диагноза не всегда могут помочь иммунологические тесты. В этой связи доступным и высокоэффективным диагностическим методом представляется диетотерапия, которая является и диетодиагностикой, предполагающая исключение из рациона наиболее вероятных аллергенов.

**Клинический пример 5.** Ребенок П., 3 месяца. Вес при рождении – 4 кг 200 г, рост – 54 см, с рождения находится на грудном вскармливании, семейный анамнез не отягощен. За 1-й месяц ребенок прибавил в массе 800 г. После 1-го месяца жизни младенца мама ввела в свой рацион питания молочные продукты, и с 1,5 месяцев у ребенка появились

частые обильные срыгивания, разжиженный стул, отмечена потеря веса. Ребенок поступил в стационар в связи с рвотой фонтаном в течение 3 дней и с подозрением на пилоростеноз. После исключения хирургической патологии была проведена рентгенография желудочно-кишечного тракта с барием (отмечена замедленная эвакуация бариевой взвеси через 24 часа), ультразвуковое исследование (недостаточность эзофагокардиального отдела пищевода, ГЭР, аэрофагия), клинический анализ крови выявил легкую форму гипохромной анемии, в фекалиях обнаружены жирные кислоты, большое количество слизи, лейкоциты – до 15–20 в поле зрения. В течение 1,5 месяцев ребенок получал медикаментозную терапию по поводу ГЭР без эффекта. В возрасте 3 месяцев дефицит массы составил 34%, эпизоды срыгивания и рвоты фонтаном сохранялись, в стуле часто отмечалось большое количество слизи. Была проведена диетодиагностика. Ребенок был снят на месяц с грудного вскармливания, в течение этого времени он получал аминокислотную смесь Неокейт, мама сцеживала грудное молоко и в течение месяца соблюдала безмолочную диету. Через месяц возврат к грудному вскармливанию сопровождался возобновлением рвоты фонтаном. На основании проведенной диетодиагностики ребенку была диагностирована гастроинтестинальная форма пищевой аллергии к белкам коровьего молока. Вскармливание аминокислотной смесью Неокейт привело к быстрому разрешению симптомов и увеличению массы тела.

G. Iacono и соавт. (1996) обследовали 204 ребенка (средний возраст 6,3 месяца) с подтвержденными данными 24-часового мониторинга внутрижелудочного уровня pH и биопсией пищевода диагнозом ГЭР. Только у 9% детей до начала обследования была заподозрена аллергия к белкам коровьего молока. После исключения из рациона продуктов, содержащих белки коровьего молока, и проведения двойной слепой пероральной пищевой провокационной пробы диагноз аллергии к белкам коровьего молока был подтвержден у 42% детей с ГЭР неясной этиологии<sup>7</sup>. Именно диетотерапия помогает «справиться» с ГЭР, который сохраняется на фоне антирефлюксного лечения. В ходе оценки эффективности аминокислотной смеси Неокейт у 19 детей с выраженной раздражительностью и ГЭР, у которых отсутствовал эффект от терапии смесями на основе высокогидролизованного белка и антирефлюксными препаратами, D.J. Hill и соавт. (2000) установили, что на фоне приема смеси Неокейт в течение 2 недель симптомы ГЭР у этих детей полностью разрешились, а через 3 месяца использования Неокейта проведенная двойная слепая плацебоконтролируемая провокационная проба показала толерантность к смесям на основе высокогидролизованного белка у 37% детей. Таким образом, диетотерапия ГЭР, связанного с аллергией к белкам коровьего молока, с использованием Нео-



## XI Российский конгресс «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии»

кейта эффективна и при длительном использовании способствует более раннему формированию толерантности к аллергенам<sup>8</sup>.

Еще одним заболеванием, в клинической картине которого у детей младшего возраста доминируют рефлюксподобные симптомы (рвота – в 65% случаев, боли в животе – 40%, задержка роста – 35%, изжога – 25%, диарея – 23%, дисфагия – 18%)<sup>9</sup>, является эозинофильный эзофагит. Трудности дифференциальной диагностики эозинофильного эзофагита связаны с тем, что только в 50% случаев отмечается повышенный уровень общего IgE и в 25% – незначительное увеличение уровня эозинофилов в крови. При подозрении на это заболевание нередко проводят эндоскопическое исследование, однако следует помнить, что, как показали M. Marlais и соавт. (2011), чувствительность этого метода составляет порядка 18%, а в более чем 60% случаев эндоскопические признаки заболевания вообще отсутствуют<sup>9</sup>. В этой связи «золотым стандартом» диагностики эозинофильного эзофагита является гистологическое исследование. В настоящее время гистологические, в отличие от клинических, критерии эозинофильного эзофагита четко определены. Исследования показали, что положительных результатов в борьбе с эозинофильным эзофагитом можно достичь при помощи диетотерапии с исключением аллергенов. В исследовании, проведенном J.M. Spergel и соавт. (2005) у 146 детей с эозинофильным эзофагитом, 75% пациентов положительно ответили на элиминационную диету. Исследователи сделали вывод, что использование аминокислотной смеси Неокейт в качестве элиминационной диеты приводит к разрешению симптомов заболевания и снижению эозинофильного воспаления, особенно у детей с поливалентной пищевой аллергией<sup>10</sup>. В другом исследовании (J.E. Markowitz и соавт., 2003), в котором участвовал 51 ребенок с подтвержденным с помощью эзофагогастродуоденоскопии с биопсией слизистой оболочки диагнозом эозинофильного эзофагита, в течение 1 месяца пациенты получали аминокислотную смесь Неокейт. Статистически достоверно ( $p < 0,01$ ) уменьшение выраженности кли-

нических проявлений эозинофильного эзофагита у этих пациентов (боль в эпигастрии, рвота, изжога, дисфагия) произошло уже на 10-й день использования Неокейта, а гистологических проявлений по данным повторной эзофагогастродуоденоскопии – через 1 месяц<sup>11</sup>. С.А. Liacouras и соавт. (2005) опубликовали результаты своего 10-летнего опыта лечения детей с эозинофильным эзофагитом ( $n = 381$ ). Ретроспективный анализ показал, что основой этиотропной терапии этого заболевания является элиминация аллергена, при этом использование Неокейта было высокоэффективно и безопасно у 98% пациентов<sup>12</sup>.

Энтеропатия, обусловленная аллергией к белкам пищи, клинически проявляется диареей, рвотой, метеоризмом, увеличением в объеме живота, недостаточным набором веса, отставанием в физическом развитии, отеками. При биопсии кишечника выявляются участки атрофии ворсинчатого эпителия, лимфогистиоцитарная инфильтрация.

Симптомы энтероколита, индуцированного белками пищи, встречаются у детей первых дней – месяцев жизни и проявляются немедленной рвотой в течение 2–4 часов с последующей диареей. Возможно обнаружение крови в стуле. Наиболее частыми продуктами, вызывающими энтероколит у детей первого года жизни, являются коровье молоко и соя. При этом индуцированный пищевыми белками энтероколит может наблюдаться у детей, находящихся не только на искусственном, но и исключительно на грудном вскармливании (50% случаев).

Аллергический колит (проктит), индуцированный пищевыми белками, обнаруживается у детей первых 6 месяцев жизни и характеризуется появлением примеси крови в кале (иногда диареей) при общем удовлетворительном состоянии ребенка. Заболевание является у детей, находящихся как на грудном, так и на искусственном вскармливании. Чаще всего ребенок реагирует на белки коровьего, козьего молока и сои. Диагноз основывается на постановке кожных проб, определении содержания IgE (тест отрицательный). Полная ликвидация симптомов энтеропатии, индуцированной пищевыми белками, аллергическо-

медиа

<sup>6</sup> Sampson H.A., Anderson J.A. Summary and recommendations: Classification of gastrointestinal manifestations due to immunologic reactions to foods in infants and young children // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 2000. Vol. 30. Suppl. P. S87–S94.

<sup>7</sup> Iacono G., Carroccio A., Cavataio F. et al. Gastroesophageal reflux and cow's milk allergy in infants: a prospective study // J. Allergy Clin. Immunol. 1996. Vol. 97. № 3. P. 822–827.

<sup>8</sup> Hill D.J., Heine R.G., Cameron D.J. et al. Role of food protein intolerance in infants with persistent distress attributed to reflux esophagitis // J. Pediatr. 2000. Vol. 136. № 5. P. 641–647.

<sup>9</sup> Marlais M., Francis N.D., Fell J.M. et al. Blood tests and histological correlates in children with eosinophilic oesophagitis // Acta Paediatr. 2011. Vol. 100. № 8. P. e75–e79.

<sup>10</sup> Spergel J.M., Andrews T., Brown-Whitehorn T.F. et al. Treatment of eosinophilic esophagitis with specific food elimination diet directed by a combination of skin prick and patch tests // Ann. Allergy Asthma Immunol. 2005. Vol. 95. № 4. P. 336–343.

<sup>11</sup> Markowitz J.E., Spergel J.M., Ruchelli E. et al. Elemental diet is an effective treatment for eosinophilic esophagitis in children and adolescents // Am. J. Gastroenterol. 2003. Vol. 98. № 4. P. 777–782.

<sup>12</sup> Liacouras C.A., Spergel J.M., Ruchelli E. et al. Eosinophilic esophagitis: a 10-year experience in 381 children // Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2005. Vol. 3. № 12. P. 1198–1206.



## XI Российский конгресс «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии»

го энтероколита и колита наступает после устранения причинного аллергена из питания<sup>13</sup>. При проктите, индуцированном пищевыми белками, в ряде случаев (если, например, заболевание развивается на фоне гидролизованных смесей) эффективно использование аминокислотных смесей.

Поскольку на третьем месте среди причин пищевой аллергии после белков коровьего молока и куриных яиц стоит непереносимость глютена, содержащегося в пшенице, ржи, ячмене и овсе, необходимо проводить дифференциальный диагноз между пищевой аллергией и целиакией.

**Клинический пример 6.** Мальчик, 3 лет. Наследственность отягощена по аллергии по линии отца. Находился на грудном вскармливании с первых суток жизни. Начиная с месячного возраста появились клинические проявления атопического дерматита в виде сухости, гиперемии кожи щек, наружной поверхности предплечий и голени. Матери рекомендовано исключение из рациона питания молочных продуктов. С 6-месячного возраста ребенку в рацион питания введены каши – гречневая и мультизлаковая. С момента введения злаков сухость кожных покровов усилилась, распространились пятнисто-папулезные элементы на кожу груди и спины, появилась лихенификация на кистях рук. Проводилась терапия антигистаминными препаратами, сорбентами, мазями на основе глюкокортикостероидов. Усиление проявлений атопического дерматита сопровождалось появлением учащенного, раздраженного, непереваренного стула. В кале были обнаружены золотистый стафилококк и клебсиелла. Проводилось лечение дисбактериоза кишечника биопрепаратами, ферментами, которое не давало никакого эффекта, отмечалось ухудшение течения атопического дерматита. В 8-месячном возрасте у ребенка выявлен повышенный уровень антиглиадиновых антител IgG (129 Ед/мл). На основании только клинических и серологических данных (морфологическая диагностика не проводилась!) ребенку была диагностирована целиакия, после чего он был переведен на безглютеновую и безмолочную диету. Соблюдение безглютеновой диеты не улучшило течение атопического дерматита. При

обследовании в возрасте 1 года 7 месяцев у ребенка выявлен высокий уровень общего IgE сыворотки крови (390 МЕ/мл), сенсibilизация к аллергенам риса (++) , коровьего молока, яйца (+) при отсутствии сенсibilизации к глютену, а также стойкая эозинофилия (10–14%). Спустя три недели после начала провокации глютену наблюдалось обострение атопического дерматита и появление жидкого стула. Через 3 месяца от начала глютенной нагрузки было проведено стационарное обследование, результаты которого выявили высокий уровень общего IgE (> 3000 МЕ/мл), поливалентную высокую (3+) степень IgE-сенсibilизации к пищевым аллергенам (в том числе к глютену и молоку). При этом антитела к тканевой трансглутаминазе IgA были в норме, по данным эзофагогастроуденоскопии не было выявлено характерных признаков целиакии (толщина слизистой оболочки тонкой кишки в норме – 650 мкм, ворсинки – 350 мкм, крипты – 225 мкм, невысокая степень инфильтрации межэпителиальных лимфоцитов – 26,5%). Ребенку была назначена строгая безмолочная диета, но с употреблением злаков (рожь, рис, кукуруза, овес, ячневая каша), мяса и овощей. На фоне данной диеты сохранялись проявления атопического дерматита, а после употребления овсяной каши однократно отмечался отек Квинке. Ребенку был диагностирован атопический дерматит, гастроинтестинальные проявления пищевой аллергии и назначены антигистаминные препараты, сорбенты, проводилась наружная терапия с использованием мазей с глюкокортикостероидами и увлажняющих средств. Проведенное через год обследование выявило повышенный уровень общего IgE, поливалентную сенсibilизацию (коровье молоко, яйцо, глютен, пшеничная мука). Антитела к тканевой трансглутаминазе IgA оказались в норме, данных за целиакию по результатам эзофагогастроуденоскопии не получено.

Как видно из представленного клинического примера, клиническая картина энтеропатии, связанной с аллергией к глютену, и целиакии очень схожа: отмечаются боли в животе, снижение аппетита, диарея, метеоризм, срыгивания, рвота, задержка физического развития. Однако целиакия чаще дебютирует во втором полугодии жизни ребенка (типично наличие латентного периода) и характеризуется прогрессирующим тяжелым нарушением нутритивного статуса. К атипичным симптомам целиакии относят алопецию, железодефицитную анемию, рецидивирующие стоматиты, дефекты эмали зубов, герпетический дерматит, эпилепсию, раннее формирование остеопенического синдрома, задержку полового и физического развития. При морфологическом исследовании биоптатов слизистой оболочки тонкой кишки выявляется атрофический энтерит. Для подтверждения диагноза целиакии необходимо определение серологических маркеров целиакии: аутоантител

Аминокислотная смесь Неокейт включена в европейские (Рекомендации по диагностике и лечению аллергии к белкам коровьего молока у детей, 2007) и международные (DRACMA 2010) рекомендации, а также в Национальную программу оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации (2010).



## XI Российский конгресс «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии»

к тканевой трансглутаминазе, антител к эндомиозию (EMA). В настоящее время для диагностики целиакии не рекомендуется определение антиглиадиновых антител (IgA, IgG) ввиду низкой чувствительности и специфичности (NASPGHAN, 2006). Кроме того, целиакия – генетически детерминированное заболевание тонкой кишки, связанное с повышенной чувствительностью к глиадину, гетеродимеры DQ8 и DQ2 обнаруживаются приблизительно у 5–10% и 90–95% больных целиакией соответственно, что предопределяет высокую прогностическую ценность молекулярно-генетических диагностических методов исследования.

Младенческие кишечные колики, связанные с едой, могут быть одним из клинических симптомов аллергии к белкам коровьего молока. Некоторые исследователи считают, что младенческая кишечная колика может являться первым (а значит, единственным) проявлением атопического заболевания<sup>14</sup>, в этом случае матери рекомендуется строгая диета с полным исключением продуктов, содержащих белки коровьего молока, в сочетании с приемом препаратов кальция, а детей, находящихся на искусственном вскармливании, необходимо переводить на высокогидролизированные смеси. Если кишечные колики наблюдаются у ребенка с атопическим дерматитом, кровью в стуле, пациента необходимо перевести на диетотерапию аминокислотными смесями.

У детей первого года жизни аллергия к белкам коровьего молока может стать причиной хронических запоров. Морфологической основой патологического процесса являются лимфоцитарная инфильтрация, интерстициальный отек, эозинофильная инфильтрация собственной пластинки слизистой оболочки толстой кишки. Повышение количества эозинофилов в слизистой прямой кишки приводит к замедлению пассажа каловых масс. Запоры, обусловленные аллергией к белкам коровьего молока, резистентны к традиционной терапии, но благополучно разрешаются на фоне элиминационной диеты<sup>15</sup>.

С учетом разнообразия аллергических реакций к пищевым белкам диагностика пищевой аллергии в целом и установление причинно-значимого аллергена в частности представляется весьма сложной задачей. Пищевую аллергию следует подозревать при положительном семейном аллергологическом анамнезе (в 65% случаев пищевой аллергии у детей раннего возраста), а также при наличии следующих наиболее характерных симптомов и расстройств:

- ✓ Атопический дерматит (50–70%).
- ✓ Респираторные проявления – кашель/хрипы (20–30%).
- ✓ Гастроинтестинальные проявления:
  - ГЭР или регургитация (42%);
  - диарея, кровь в стуле (50–60%);
  - задержка развития (25%);
  - частый плач / раздражительность (27%).

Современный алгоритм диагностики включает в себя сбор анамнеза, анализ клинической картины заболевания, оценку дополнительных методов исследования (prick-тесты и уровни специфических IgE), эффекта от элиминации вероятных аллергенов и проведения провокационных тестов под наблюдением аллерголога-иммунолога. В случае не-IgE-зависимых иммунных реакций отсутствуют общепризнанные методы лабораторной диагностики причинных аллергенов. При доказанной причинности выявленного аллергена его следует устранить в диете пациента. Если ребенок находится на грудном вскармливании, матери следует назначить «жесткую» элиминационную диету с исключением всех продуктов, содержащих белки коровьего и козьего молока. В случае искусственного вскармливания необходимо перевести ребенка на аминокислотную смесь или на смесь с высокой степенью гидролиза белка. Подчеркну: при аллергии из рациона ребенка необходимо исключить все смеси на основе белка коровьего молока, козьего, верблюжьего, кобыльего, овечьего, ослиного или другого молока (по причине высокой частоты развития перекрестной аллергической реакции у детей с аллергией к белкам коровьего молока). Недопустим также перевод ребенка на соевую смесь (по причине перекрестной сенсibilизации, и за счет присутствия в них изофлавоноидов) или гипоаллергенную молочную смесь (на основе частичного гидролизата белка). **Клинический пример 7.** Мария Р., 10 месяцев, с отягощенной наследственностью по аллергии – у матери бронхиальная астма. На грудном вскармливании до 5 месяцев, затем переведена на смесь Микамилк, после чего у ребенка были отмечены первые проявления атопического дерматита в виде очагов сухости на наружной поверхности предплечий и голеней, гиперемии кожи лица. Переведена на смесь «МД мил Козочка», что привело к распространению элементов атопического дерматита на все тело, усилению сухости кожи. С 5 месяцев введен прикорм овощами и безмолочными кашами, с 6 месяцев – творог, с 7 месяцев – мясо, с 8 месяцев – кефир. Как след-

неддиагностика

<sup>13</sup> Maloney J., Nowak-Węgrzyn A. Educational clinical case series for pediatric allergy and immunology: allergic proctocolitis, food protein-induced enterocolitis syndrome and allergic eosinophilic gastroenteritis with protein-losing gastroenteropathy as manifestations of non-IgE-mediated cow's milk allergy // *Pediatr. Allergy Immunol.* 2007. Vol. 18. № 4. P. 360–367.

<sup>14</sup> Hill D.J., Roy N., Heine R.G. et al. Effect of a low-allergen maternal diet on colic among breastfed infants: a randomized, controlled trial // *Pediatrics.* 2005. Vol. 116. № 5. P. e709–e715.

<sup>15</sup> Carroccio A., Scalici C., Maresi E. et al. Chronic constipation and food intolerance: a model of proctitis causing constipation // *Scand. J. Gastroenterol.* 2005. Vol. 40. № 1. P. 33–42.





## XI Российский конгресс «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии»

ствие – с 6 месяцев наблюдается учащенный стул с постоянной примесью большого количества слизи. С 10 месяцев отмечен распространенный атопический дерматит, аппетит снижен, дважды в неделю отмечается рвота фонтаном съеденной пищей, прибавка в весе за 9-й месяц – всего 200 граммов, уровень общего IgE в сыворотке крови повышен – 300 кЕ/л (норма < 120 кЕ/л).

Таким образом, детям с аллергией к белкам коровьего и козьего молока необходимо назначать аминокислотные или высокогидролизированные смеси. Так, по данным P.G. Giampietro и соавт. (2001), 97% детей, страдавших аллергией к белкам коровьего молока, переносят смесь Нутрилон Пепти ТСЦ (на основе 100%-ного гидролизата сывороточного белка), 94% – смесь Profylac (полный гидролизат) и лишь 64% – смесь Nan HA (частичный гидролизат)<sup>16</sup>. Однако и на полные гидролизаты возможно развитие аллергических реакций<sup>17</sup>, что может быть связано с перекрестной аллергической реакцией на содержащиеся в некоторых смесях (например, Нутрамиген) кукурузные белки (из кукурузного крахмала). С. Caffarelli и соавт. (2002) изучали переносимость и аллергенность гидролизированных и аминокислотных смесей у 20 детей с IgE-обусловленной аллергией к белкам коровьего молока: у 5 из 17 детей развились симптомы аллергии при введении частичного гидролизата, у 3 из 16 – при введении полного сывороточного гидролизата, у 1 из 10 – при введении аминокислотной смеси и у 1 из 16 – при введении полного казеинового гидролизата. При этом использование гидролизатов белка провоцировало появление ранней и отсроченной аллергической реакции, а использование аминокислотной смеси – отсроченную. Повышение уровня специфических

IgE-антител отмечено у 2 детей, получавших полный сывороточный гидролизат, у 1 ребенка – при использовании частичного гидролизата, у 1 ребенка, получавшего полный казеиновый гидролизат, и ни в одном случае на фоне применения аминокислотной смеси<sup>18</sup>. При тяжелом течении аллергии для формирования пищевой толерантности к аллергенам возможно применение следующей терапевтической тактики: начать диетотерапию с введения аминокислотной смеси, затем перевести пациента на смесь на основе гидролизата казеина, после этого перейти на смесь на основе гидролизата сывороточного белка и затем – на частичный гидролизат.

Одной из наиболее эффективных и безопасных (в том числе при длительном применении) в лечении детей раннего возраста с пищевой аллергией является аминокислотная смесь Неокейт. Применение данного продукта имеет 25-летнюю доказательную базу по лечению аллергии к белкам коровьего молока<sup>19–22</sup>, множественной пищевой непереносимости<sup>23</sup>, атопического дерматита<sup>4,5</sup>, ГЭР<sup>8,24</sup>, эозинофильного эзофагита<sup>10–12</sup>. Аминокислотная смесь Неокейт включена в европейские (Рекомендации по диагностике и лечению аллергии к белкам коровьего молока у детей, 2007)<sup>25</sup> и международные (DRACMA 2010)<sup>26</sup> рекомендации, а также в Национальную программу оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации (2010).

В заключение отмечу: педиатры должны быть внимательны к проявлению гастроинтестинальных симптомов пищевой аллергии, особенно в сочетании с кожными. Своевременно поставленный диагноз и правильное лечение останавливают развитие заболевания и дают шанс на полное избавление от аллергии. \*

<sup>16</sup> Giampietro P.G., Kjellman N.I., Oldaeus G. et al. Hypoallergenicity of an extensively hydrolyzed whey formula // *Pediatr. Allergy Immunol.* 2001. Vol. 12. № 2. P. 83–86.

<sup>17</sup> Nilsson C., Oman H., Halldén G. et al. A case of allergy to cow's milk hydrolysate // *Allergy.* 1999. Vol. 54. № 12. P. 1322–1326.

<sup>18</sup> Caffarelli C., Plebani A., Poiesi C. et al. Determination of allergenicity to three cow's milk hydrolysates and an amino acid-derived formula in children with cow's milk allergy // *Clin. Exp. Allergy.* 2002. Vol. 32. № 1. P. 74–79.

<sup>19</sup> De Boissieu D., Matarazzo P., Dupont C. Allergy to extensively hydrolyzed cow milk proteins in infants: identification and treatment with an amino acid-based formula // *J. Pediatr.* 1997. Vol. 131. № 5. P. 744–747.

<sup>20</sup> Vanderhoof J.A., Murray N.D., Kaufman S.S. et al. Intolerance to protein hydrolysate infant formulas: an underrecognized cause of gastrointestinal symptoms in infants // *J. Pediatr.* 1997. Vol. 131. № 5. P. 741–744.

<sup>21</sup> De Boissieu D., Dupont C. Time course of allergy to extensively hydrolyzed cow's milk proteins in infants // *J. Pediatr.* 2000. Vol. 136. № 1. P. 119–120.

<sup>22</sup> De Boissieu D., Dupont C. Allergy to extensively hydrolyzed cow's milk proteins in infants: safety and duration of amino acid-based formula // *J. Pediatr.* 2002. Vol. 141. № 2. P. 271–273.

<sup>23</sup> Hill D.J., Cameron D.J., Francis D.E. et al. Challenge confirmation of late-onset reactions to extensively hydrolyzed formulas in infants with multiple food protein intolerance // *J. Allergy Clin. Immunol.* 1995. Vol. 96. № 3. P. 386–394.

<sup>24</sup> Thomson M., Wenzl T.G., Fox A.T. et al. Effect of an amino acid-based Milk – Neocate® – on gastro-oesophageal reflux in infants assessed by combined intraluminal impedance/pH // *Pediatr. Asthma Allergy Immunol.* 2006. Vol. 19. № 4. P. 205–213.

<sup>25</sup> Vandeplass Y., Koletzko S., Isolauri E. et al. Guidelines for the diagnosis and management of cow's milk protein allergy in infants // *Arch. Dis. Child.* 2007. Vol. 92. № 10. P. 902–908.

<sup>26</sup> Fiocchi A., Brozek J., Schünemann H. et al. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines // *World Allergy Organ. J.* 2010. Vol. 3. № 4. P. 57–161.