

И. ВАНДЕНПЛАС¹, профессор, И.Н. ЗАХАРОВА², д.м.н., профессор, Ю.А. ДМИТРИЕВА², к.м.н.

¹ Университетская клиника Брюсселя, Бельгия

² Российская медицинская академия последипломного образования Минздрава России, Москва

ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИИ ИЛИ ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ НАРУШЕНИЯ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

ПРИНЦИПЫ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ И ДИЕТОТЕРАПИИ

В течение последних лет в России, как и во всем мире, отмечен отчетливый рост проявлений пищевой аллергии у младенцев. К сожалению, до сих пор не сформировано четкое представление у врачей-педиатров о том, что гастроинтестинальные проявления пищевой аллергии распространены не менее, чем кожные.

Ключевые слова: пищевая аллергия, белок коровьего молока, гастроинтестинальные проявления, дети грудного возраста, протокол ESPGHAN, элиминационная диета, аминокислотные смеси, смеси на основе частично гидролизованного белка, смеси на основе полностью гидролизованного белка.

I. VANDENPLAS¹, Prof., I.N. ZAKHAROVA², MD, Prof., Y.A. DMITRIEVA², PhD in medicine

¹ University Hospital Brussels, Belgium

² Russian Medical Academy of Postgraduate Education MoH RF, Moscow

GASTROINTESTINAL MANIFESTATIONS OF FOOD ALLERGY OR FUNCTIONAL GASTROINTESTINAL DISORDERS: PRINCIPLES OF DIFFERENTIAL DIAGNOSIS AND DIET THERAPY

The incidence of food allergy manifestations in infants has steadily grown over the past years both in Russia and worldwide. Unfortunately, there is still no clear understanding among pediatricians that gastrointestinal manifestations of food allergy are no less common than skin manifestations.

Keywords: food allergy, cow's milk protein, gastrointestinal manifestations, infants, ESPGHAN protocol, elimination diet, amino acid-based formula, partially hydrolyzed formula, extensively hydrolysed formulas.

Многие симптомы со стороны пищеварительного тракта врачи расценивают как функциональные, назначая большое количество совершенно ненужных лекарств, хотя, если они обусловлены пищевой сенсibilizацией, достаточно убрать белок коровьего молока, и все симптомы исчезнут! Да, действительно, белок коровьего молока (БКМ) является одним из основных пищевых аллергенов для детей грудного и раннего возраста. По данным европейских экспертов, частота доказанной АБКМ у младенцев составляет 2–3% [1, 2]. При этом у 90% пациентов развиваются симптомы АБКМ в возрасте до 3 мес. в зависимости от момента контакта с аллергеном или в течение 2 мес. от введения белка коровьего молока в рацион [3]. В 2012 г. группой экспертов Европейского общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (ESPGHAN) опубликован протокол диагностики и лечения аллергии к белкам коровьего молока у детей грудного и раннего возраста [4]. С любезного согласия одного из основных разработчиков Протокола, члена редколлегии нашего журнала Ивана Ванденпласа, мы публикуем материал, представленный автором, с нашими комментариями.

В соответствии с протоколом диетодиагностика является основным методом при подозрении на наличие аллергии к белкам коровьего молока даже в случае исходно нормального уровня специфических IgE.

Длительность диагностической элиминации аллергена должна быть достаточной для оценки динамики клинической картины. Данный период варьирует от 3–5 дней у детей с «немедленными» реакциями до 1–2 нед. у пациентов с «отсроченными» проявлениями АБКМ. У детей с гастроинтестинальными симптомами (диарея, отставание в физическом развитии) диетодиагностика может занять до 2–4 нед.

Если за период диагностической элиминации белка коровьего молока улучшение в состоянии ребенка не достигается, вероятность АБКМ в качестве причины имеющихся симптомов довольно мала [4].

При грудном вскармливании в ходе диетодиагностики матери рекомендуется исключение из рациона питания продуктов на основе БКМ. При отсутствии улучшения в состоянии ребенка необходимо рассмотреть иные, чем АБКМ, состояния, определяющие развитие симптомов.

При достижении улучшения рекомендовано проведение провокационного теста с повторным введением молочных продуктов в рацион матери. В случае положительной провокационной пробы безмолочная диета должна быть продолжена при дополнительном назначении кормящей женщине кальция в дозе 1000 мг/с.

При тяжелом состоянии ребенка (тяжелом течении атопического дерматита или энтероколита, осложненного задержкой физического развития, гипопроотеинемией или анемией) при отсутствии эффекта от диетотерапии может быть рекомендован перевод с грудного вскармливания на кормление лечебной смесью (гидролизованной или аминокислотной) на период от нескольких дней до 2 недель в целях стабилизации состояния младенца в период адаптации кормящей матери к строгой безмолочной диете.

Диетодиагностика у младенцев, находящихся на искусственном вскармливании стандартными смесями, осуществляется переводом на смесь на основе полностью гидролизованного белка или аминокислот в случае тяжелых проявлений пищевой аллергии.

Соевые смеси могут быть использованы у младенцев старше 6 мес., которые отказываются от гидролизированных продуктов в связи с их вкусовыми особенностями, или приобретение данных смесей невозможно в связи с финансовыми трудностями.

При отсутствии улучшения на фоне вскармливания гидролизированными смесями в течение 2 нед. целесообразно перевести ребенка на аминокислотную смесь для исключения реакции на остаточные пептиды в составе гидролизатов.

Обсуждая значение лабораторных исследований, европейские эксперты указывают на то, что определение

уровня специфических IgE в сыворотке крови хотя и не является золотым стандартом, но играет определенную роль в диагностике пищевой аллергии у детей. Повышение уровня специфических IgE свидетельствует о наличии у ребенка сенсибилизации к белкам коровьего молока, при этом высокий титр антител свидетельствует о более высокой вероятности АБКМ и необходимости длительной элиминации аллергена. Эксперты при этом отмечают, что полученные данные должны быть всегда интерпретированы в соответствии с клинической картиной и результатами диетодиагностики, которая должна быть проведена в большинстве случаев для исключения ложноположительных и ложноотрицательных результатов лабораторных исследований. В частности, дети с гастроинтестинальными проявлениями часто имеют нормальный уровень специфических IgE, что не исключает наличие у них АБКМ [5].

По данным европейских экспертов, частота доказанной АБКМ у младенцев составляет 2–3%. При этом у 90% пациентов развиваются симптомы АБКМ в возрасте до 3 мес. в зависимости от момента контакта с аллергеном или в течение 2 мес. от введения белка коровьего молока в рацион

Говоря о роли серологических исследований в выявлении аллергии к белкам коровьего молока у детей, стоит отметить, что в современных публикациях появляются указания на роль антител к свободным легким цепям иммуноглобулинов (Ig-FLC) в комплексе аллергодиагностики. Ряд исследователей продемонстрировали повы-

Таблица. Клинические проявления аллергии к белкам коровьего молока

	Дети грудного и раннего возраста	Дети старшего возраста	«Немедленные» реакции – развиваются в период от нескольких минут до 2 ч
Пищеварительная система	Дисфагия Срыгивания Колики, боли в животе Рвота Анорексия, отказ от еды Диарея ± синдром экссудативной энтеропатии и/или гемоколита Запор ± перианальная сыпь Отставание в физическом развитии Железодефицитная анемия	Дисфагия Ощущение «пищевого комка» Гастроэзофагеальный рефлюкс Диспепсия Тошнота, рвота Анорексия, чувство раннего насыщения Диарея ± синдром экссудативной энтеропатии и/или гемоколита Запор Боли в животе Железодефицитная анемия	Рвота
Респираторный тракт	Ринит Обструктивный синдром Кашель (при отсутствии инфекционного процесса)	Ринит Обструктивный синдром Кашель (при отсутствии инфекционного процесса)	Обструктивный синдром Затруднение дыхания
Кожные покровы	Крапивница Атопический дерматит Ангioneвротический отек	Крапивница Атопический дерматит Ангioneвротический отек	Крапивница Ангioneвротический отек
Системные реакции	Анафилаксия Шоковая реакция с развитием тяжелого метаболического ацидоза, рвоты и диареи	Анафилаксия	Анафилаксия Шоковая реакция с развитием тяжелого метаболического ацидоза, рвоты и диареи

шение данных маркеров как в экспериментах на сенсibilизированных животных, так и у детей с АБКМ и атопическим дерматитом, как в случае IgE-опосредованного, так и не IgE-опосредованного механизма развития [6]. Полученные данные свидетельствуют о возможной перспективе использования данного теста в процессе дифференциальной диагностики гастроинтестинальных проявлений у детей грудного и раннего возраста.

При достижении положительного клинического эффекта на фоне диагностической элиминации аллергена диагноз АБКМ должен быть подтвержден в ходе провокационных тестов. В качестве золотого стандарта диагностики, по мнению экспертов, до настоящего времени остается проведение двойной слепой плацебо-контролируемой провокационной пробы (ДСПКПП). Однако данный тест является дорогим и довольно трудоемким, поэтому в клинической практике предпочтение чаще отдается открытой провокации. При отсутствии повторного возникновения симптомов на фоне провокации аллергия к белкам коровьего молока может быть исключена. В случае если на фоне повторного введения в рацион БКМ остаются сомнения в ассоциации клинической симптоматики с введением аллергена, может быть рекомендовано проведение ДСПКПП в качестве подтверждающего теста [4].

Говоря о роли серологических исследований в выявлении аллергии к белкам коровьего молока у детей, стоит отметить, что в современных публикациях появляются указания на роль антител к свободным легким цепям иммуноглобулинов (Ig-FLC) в комплексе аллергодиагностики

В рамках протокола ESPGHAN особый акцент экспертами сделан на разнообразии клинических проявлений аллергии к белкам коровьего молока. В *таблице* систематизированы возможные проявления АБКМ в зависимости от возраста пациентов, сроков возникновения патологической реакции и топики поражения. Авторы отмечают, что вовлечение в патологический процесс более чем 2 систем повышает вероятность наличия у ребенка АБКМ [4].

Рассматривая комплекс возможных гастроинтестинальных проявлений аллергии к белкам коровьего молока, стоит отметить, что их часто довольно сложно отличить от распространенных функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта у детей раннего возраста. Наиболее часто дифференциальный диагноз приходится проводить в отношении гастроэзофагеального рефлюкса (ГЭР) и запора. Учитывая высокую распространенность обоих состояний на первом году жизни, справедливо предполагать, что у некоторых младенцев с аллергией имеется ГЭР и/или запор, а часть детей с моторными нарушениями страдают АБКМ. Возможности дифференциальной диагностики нарушений моторики желудочно-кишечного тракта остаются предметом обсуждения до

настоящего времени. В основе разногласий при этом лежит невозможность на современном этапе клинической и лабораторной диагностики провести грань между не-IgE-опосредованными гастроинтестинальными проявлениями пищевой аллергии и функциональными нарушениями желудочно-кишечного тракта. В свете подобной дискуссии группой экспертов ESPGHAN под руководством профессора Y. Vandenplas опубликована статья, целью которой стало обсуждение возможной дифференцированной тактики диетотерапии у младенцев с гастроинтестинальными симптомами [7].

Авторы указывают на то, что *гастроэзофагеальный рефлюкс всегда рассматривался как одно из проявлений аллергии к белкам коровьего молока*. Еще в 1978 г. Buisseret указывал, что рвота является типичным симптомом АБКМ [8]. Forget в 1985 г. опубликовал результаты наблюдений за 15 младенцами с рецидивирующей рвотой, не реагирующими на стандартную терапию ГЭР. У всех детей моторные нарушения исчезли при исключении белка коровьего молока из их рациона [9]. Изучению взаимосвязи между АБКМ и ГЭР было посвящено исследование Nielsen et al. [10]. Авторами была проведена 48-часовая pH-метрия у детей раннего возраста с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) и сенситизацией к белкам коровьего молока. Результаты работы продемонстрировали, что данные мониторинга были хуже в группе пациентов с «ГЭРБ и аллергией», однако провокационные пробы на степень рефлюкса не влияли. Ravelli с соавт. с помощью электрогастрографии выявили, что моторика желудка по-разному реагирует на провокацию белком коровьего молока у пациентов с ГЭРБ, младенцев с АБКМ и младенцев группы контроля [11]. Borelli с соавт. показали, что провокационная проба способна увеличивать слабокислый рефлюкс ($\text{pH} > 4$ и < 7) у детей с АБКМ и ГЭР. При этом с помощью импедансометрии удалось выделить подгруппу пациентов с рефлюксом, индуцированным аллергеном [12].

Взаимосвязь аллергического воспаления и моторных нарушений, с точки зрения экспертов, становится очевидной при рассмотрении патофизиологических механизмов данных состояний. Так, развитие аллергического воспаления в слизистой стимулирует секрецию гистамина и серотонина, что может негативно влиять на моторику как верхних, так и нижних отделов желудочно-кишечного тракта. Возникающие частые срыгивания у ребенка раннего возраста могут способствовать чрезмерной потере воды и являться дополнительным фактором риска развития запоров [7]. Таким образом, по мнению авторов, открытым остается вопрос, возможно ли истинное сочетание аллергии и функциональных нарушений, или же последние всегда являются логичным следствием АБКМ?

Эксперты утверждают, что с учетом трудностей дифференциальной диагностики между функциональными нарушениями ЖКТ и не-IgE-опосредованными гастроинтестинальными симптомами аллергии различия между этими двумя состояниями могут стать клинически незначимыми в случае, когда может быть предложена единая терапевтическая тактика, направленная на решение обеих проблем.

В соответствии с протоколом ESPGHAN по диагностике и лечению АБКМ у детей раннего возраста *диетотерапия определена в качестве единственного эффективного метода лечения* [4].

В случае подтверждения диагноза АБКМ ребенку, находящемуся на искусственном вскармливании, должна быть назначена лечебная смесь на срок не менее 6 мес. или до достижения возраста 9–12 мес.

У детей с тяжелыми IgE-опосредованными аллергическими реакциями немедленного типа элиминационная диета может продолжаться на протяжении 12–18 мес. до повторного проведения провокационной пробы и определения уровня специфических IgE с целью оценки степени толерантности.

Выбор лечебной смеси определяется ее составом, наличием доказательной базы эффективности, индивидуальным восприятием ребенком, а также ценой.

Большинство пациентов с АБКМ демонстрируют улучшение на фоне перевода на вскармливание смесью на основе *глубоко гидролизованного белка (казеинового или сывороточного)*. В случае сохранения клиники на фоне вскармливания гидролизованными смесями альтернативой являются *смеси на основе аминокислот*.

Риск развития аллергических реакций при вскармливании аминокислотными смесями оценивается как менее 10%, однако, по мнению ряда авторов, может быть выше у младенцев с тяжелой энтеропатией или поливалентной сенсибилизацией к пищевым антигенам [13]. В соответ-

ствии с протоколом ESPGHAN *аминокислотные смеси* могут быть продуктом *первого выбора в терапии младенцев с тяжелой энтеропатией, осложненной гипопроотеинемией и отставанием в физическом развитии*.

Длительность элиминационной диеты, по мнению экспертов ESPGHAN, определяется возрастом ребенка, тяжестью аллергических проявлений и уровнем специфических IgE к БКМ. Данных, свидетельствующих об оптимальной продолжительности диетотерапии, в настоящее время недостаточно.

Авторы протокола полагают, что длительность элиминации белка коровьего молока может варьировать *от 3 мес. (при исходно умеренно выраженных клинических проявлениях и нормальном уровне IgE) до как минимум 12 мес. (при тяжелых аллергических реакциях и высоком титре специфических IgE)*.

Решение о возобновлении употребления продуктов на основе БКМ должно быть принято после повторного проведения провокационного теста. В случае положительного результата теста элиминационная диета должна быть продолжена еще на период 6–12 мес.

В соответствии с рекомендациям NASPGHAN-ESPGHAN для диетотерапии рефлюкса рекомендовано использование смесей с загустителями или продуктов на основе полностью гидролизованного белка [14]. Если более густая смесь приводит к значимому сокращению эпизодов срыгивания, аллергия в качестве причины рефлюкса маловероятна. Безусловно, остается вопрос, каким обра-



Friso-

всегда найдется подходящий выбор!



Полный спектр смесей-гидролизатов Фрисо

- Дифференцированный подход к профилактике и диетотерапии пищевой аллергии
- Клиническая преемственность на различных этапах диетотерапии

Горячая линия Friso: 8-800-333-25-08
www.friso.com.ru

Важное замечание

Лучшим питанием для ребенка является грудное молоко! Всемирная Организация Здравоохранения* рекомендует кормить малыша исключительно грудным молоком в первые 6 месяцев жизни и поддерживать грудное вскармливание в дальнейшем. Компания ООО «ФРИСЛАНДКАМПИНА РУ» полностью поддерживает эти рекомендации. Необходимо информировать беременных женщин и рожениц о преимуществах грудного вскармливания, способах повышения и поддержания лактации, обратить их внимание на то, что при подготовке к грудному вскармливанию, а также в период кормления грудью, маме нужно употреблять здоровую и сбалансированную пищу. Следует предупредить мам о том, что необоснованный переход на частичное питание смесью из бутылочки может негативно повлиять на грудное вскармливание, так как обратный переход к кормлению малыша грудью будет затруднен. При полном переходе на искусственное вскармливание необходимо информировать маму о финансовых последствиях такого решения: если ребенок полностью находится на искусственном вскармливании, то в неделю для его кормления потребуется более 1 упаковки (400 г) смеси. Если принято решение об искусственном вскармливании, необходимо проконсультировать женщину о методах правильного приготовления смеси (с использованием инструкции, указанной на упаковке продукта).

*См «Международный свод правил по сбыту заменителей грудного молока», Всемирная организация Здравоохранения, Женева, 1981 г.

Познаем мир вместе  Friso

Информация только для медицинских работников.

зом трактовать клиническую ситуацию, когда к значительному уменьшению срыгиваний приводит использование гидролизованной смеси? Известно, что гидролизаты быстрее эвакуируются из желудка, чем смеси на основе интактного белка, а поскольку замедленный желудочный пассаж является одним из патофизиологических механизмов ГЭР, уменьшение срыгиваний на фоне гидролизированных продуктов нельзя однозначно рассматривать как доказательство аллергии. Гидролизаты также могут рассматривать как возможный вариант диетотерапии запора, учитывая тот факт, что данные продукты способствуют появлению более мягкого зеленоватого стула, однако доказательная база их эффективности при задержке стула у младенцев отсутствует.

Смеси на основе частично гидролизованного белка хотя и не включены в протокол ESPGHAN для диетотерапии АБКМ, многими практикующими врачами считаются более легкоусвояемыми, хотя научные обоснования данного утверждения отсутствуют

Смеси на основе частично гидролизованного белка хотя и не включены в протокол ESPGHAN для диетотерапии АБКМ, многими практикующими врачами считаются более легкоусвояемыми, хотя научные обоснования данного утверждения отсутствуют. Некоторые компании – производители детского питания предлагают частичные гидролизаты с загустителями. В этом же контексте смеси на основе полностью гидролизованного белка с добавлением загустителей могут быть также вариантом диетотерапии для младенцев с ГЭР, у которых при отсутствии возможности четкой дифференциальной диагностики наличие аллергии высоковероятно на основании клинической картины.

С учетом вышесказанного можно с уверенностью утверждать, что в настоящее время проведение дифференциальной диагностики между не-IgE-опосредованными гастроинтестинальными аллергическими проявлениями и функциональными нарушениями желудочно-кишечного тракта крайне затруднительно. О большей вероятности аллергического поражения может свидетельствовать вовлечение в патологический процесс более одной системы органов.

Терапевтическая тактика при невозможности однозначного разграничения обсуждаемых состояний, в соответствии с заключением группы экспертов под руководством профессора Y. Vandenplas, может быть представлена следующим образом. Для младенцев с выраженными срыгиваниями и/или рвотами могут рассматриваться два варианта диетотерапии. Если первичной целью является скорейшее устранение симптоматики или диагноз аллергии к белкам коровьего молока более вероятен (вовлечены различные системы органов,отягощенный наследственный анамнез), целесообразно использовать смеси на основе гидролизованного белка. Если симптоматика у ребенка выражена умеренно и более вероятно наличие у младенца функциональных нарушений (срыгивания и рвота являются единственными проявлениями, неотягощенный наследственный анамнез), то предпочтительна смесь с загустителем на основе цельного белка. Спустя 2 нед. целесообразно проанализировать клиническую картину и на основании динамики состояния ребенка определиться с дальнейшей тактикой.

В отношении дифференцированного подхода диетотерапии запора группа авторов воздерживается от рекомендации в связи с отсутствием доказательной базы эффективности как смесей на основе цельного белка, так и гидролизированных продуктов в терапии данного состояния [7].



ЛИТЕРАТУРА

1. Sicherer SH. Epidemiology of food allergy. *J Allergy Clin Immunol*, 2011 Mar, 127(3): 594-602.
2. Rona RJ, Keil T, Summers C et al. The prevalence of food allergy: A meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol*, 2007, 120(3): 638-646.
3. Vandenplas Y, Koletzko S, Isolauri E, Hill D, Oranje AP, Brueton M, Staiano A, Dupont C. Guidelines for the diagnosis and management of cow's milk protein allergy in infants. *Arch Dis Child*, 2007, 92: 902-8.
4. 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 Aug, 55(2): 221-9.
5. Eggesbo M, Botten G, Halvorsen R, Magnus P. The prevalence of CMA/CMPI in young children: the validity of parentally perceived reactions in a population-based study. *Allergy*, 2001 May, 56(5): 393-402.
6. Schouten B, van Esch BC, van Thuijl AO et al. Contribution of IgE and immunoglobulin free light chain in the allergic reaction to cow's milk proteins. *J Allergy Clin Immunol*, 2010, 125: 1308-14.
7. Vandenplas Y, Gottrand F, Veereman-Wauters G et al. Gastro-intestinal manifestations of cow's milk protein allergy and gastro-intestinal motility. *Acta Paediatr*, 2012 Nov, 101(11): 1105-9.
8. Buisseret PD. Common manifestations of CMA in children. *Lancet*, 1978, 8059: 304-5.
9. Forget P, Arends JW. Cow's milk protein allergy and gastro-oesophageal reflux. *Eur J Pediatr*, 1985, 144: 298-300.
10. Nielsen RG, Bindslev-Jensen C, Kruse-Andersen S, Husby S. Severe gastro-esophageal reflux disease and cow milk hypersensitivity in infants and children: disease association and evaluation of a new challenge procedure. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2004, 9: 383-91.
11. Ravelli AM, Tobanelli P, Volpi S, Ugazio AG. Vomiting and gastric motility in infants with cow's milk allergy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2001, 32: 59-64.
12. Borelli O, Mancini V, Thapar N, Giorgio V, Elawad M, Hill S, Shah N, Lindley KJ. Cow's milk challenge increases weakly acidic reflux in children with cow's milk allergy and gastroesophageal reflux. *J Pediatr*, 2012 Sep, 161(3): 476-481.
13. De Boissieu D, Matarazzo P, Dupont C. Allergy to extensively hydrolyzed cow's milk proteins in infants: safety and duration of amino acid-based formula. *J Pediatr*, 2002 Aug, 141(2): 271-3.
14. Vandenplas Y, Rudolph CD, Di Lorenzo et al. North American Society for Pediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition, European Society for Pediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition. Pediatric gastroesophageal reflux clinical practice guidelines: joint recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (NASPGHAN) and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN). *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2009, 49: 498-547.