

ДИСКУССИИ В МЕДИЦИНЕ:

АЛЛЕРГИЯ ИЛИ ПИЩЕВАЯ НЕПЕРЕНОСИМОСТЬ?

Резюме. Практикующие врачи и пациенты часто смешивают понятия гиперчувствительности, аллергии и непереносимости. Разногласия в терминологии часто приводят к ошибочным заключениям. В данной статье предложен вариант классификации терминов, описывающих очень схожие клинические симптомы, но имеющие разную патофизиологическую основу.

Цель: разъяснить отличия обсуждаемых терминов для практикующих врачей с позиции детского гастроэнтеролога. **Результаты:** многие дети попадают на прием к врачу с различными «симптомами, возникающими при употреблении определенной пищи». Мы предлагаем использовать именно эту формулировку – «симптом, возникающий при употреблении пищи» при невозможности установить конкретные патогенетические механизмы, лежащие в основе клинических проявлений. Под термином «непереносимость» мы предлагаем понимать клинические проявления, возникающие у пациентов на фоне мальабсорбции углеводов. Аллергия подразумевает участие в патологическом процессе IgE- и не IgE-опосредованных реакций, следствием которых являются такие клинические проявления, как атопический дерматит или, например, аллергический колит с появлением крови в стуле. К сожалению, у врачей первичного звена отсутствуют возможности для диагностики не IgE-опосредованной аллергии. Положительная провокационная проба доказывает наличие симптома, индуцированного продуктом питания, но не доказывает вовлечение в патологический процесс иммунной системы. Термин «гиперчувствительность» предполагает участие иммунологических механизмов и не должен использоваться в данном случае. Патофизиологический механизм многих симптомов, возникающих при употреблении пищи, остается неясным. Один и тот же симптом может быть вызван аллергией или являться проявлением функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта, как, например, младенческие кишечные колики, гастроэзофагеальный рефлюкс и запор, возникающие на фоне вскармливания младенца продуктами на основе коровьего молока. На практике термин «функциональный» используется в том случае, если патофизиологический механизм, вызывающий симптом, не поддается объяснению. Отдаленный исход аллергии существенно отличается от исхода функциональных расстройств, поэтому корректная дифференциальная диагностика данных состояний имеет существенное значение.

Вывод: Формулировку «симптом, возникающий при употреблении пищи» следует использовать в том случае, если его патофизиологический механизм неясен. Под пищевой непереносимостью следует понимать симптомы, обусловленные мальабсорбцией углеводов. Термин «аллергия» следует использовать в тех случаях, когда в патологический процесс вовлечена иммунная система.

Ключевые слова: пищевая аллергия, младенческие кишечные колики, гидролизаты.

I. VANDENPLAS, Prof., UZ Brussels, Brussels Free University, Belgium
DISCUSSIONS IN MEDICINE: ALLERGY OR FOOD INTOLERANCE

Clinicians and patients often confuse hypersensitivity, allergies and intolerances. Differences in terminology often lead to erroneous conclusions. This article proposes the terminology to split up symptoms that are very close to each other clinically, however are totally different in pathways.

Objective: to describe differences between the discussed terms for practitioners from the position of a pediatric gastroenterologist.

Results: many patients present with symptoms «related to food ingestion». We propose to use exactly that wording if it is impossible to establish specific pathogenic mechanisms underlying the clinical manifestations. We propose to understand the term *intolerance* as the clinical manifestations that occur in patients on the background of malabsorption of carbohydrates. *Allergy* refers to the involvement in the pathological process of IgE - and not IgE-mediated reactions resulting in clinical manifestations such as atopic dermatitis or allergic colitis with the appearance of blood in the stool. Unfortunately, primary care physicians don't have possibilities to diagnose non-IgE-mediated allergies. A positive provocative test proves the presence of symptoms induced by food, but does not prove involvement in the pathological process of the immune system. The term «hypersensitivity» involves immunological mechanisms and should not be used in this case. The pathophysiological mechanism of many symptoms that occur when eating remains unclear. The same symptom can be caused by allergies or it can be a manifestation of functional disorders of the gastrointestinal tract, such as infant intestinal colic, gastroesophageal reflux and constipation that occurs on the background of infant feeding products based on cow's milk. In practice, the term *functional* is used in that case, if the pathophysiological mechanism inducing the symptom can be explained. The distant outcome of allergies is significantly different from the outcome of functional disorders, therefore, correct differential diagnosis of these states is essential.

Conclusion: the phrase «a symptom that occurs when eating food,» should be used if its pathophysiological mechanism is not clear. *Food intolerance* should identify symptoms due to malabsorption of carbohydrates. The term *allergy* should be used in those cases when the pathological process is involved the immune system.

Keywords: food Allergy, infant intestinal colic, hydrolysates.

ВВЕДЕНИЕ

Термин «непереносимость» имеет различные значения и толкования. Понятие непереносимости, как и гиперчувствительности, применимо к любым реакциям на продукты питания. В то же время при аллергии обязательным является вовлечение в патологический процесс иммунной системы, при этом термин «атопия» определяет участие IgE-опосредованных реакций в патогенезе заболевания. Термин «непереносимость» используется также в случаях, когда симптомы возникают вследствие мальабсорбции углеводов на фоне дефицита ферментов (лактазы, мальтазы, сахаразы). Применимо к глютену, термин «непереносимость» часто используется как синоним «целиакии». Под непереносимостью подразумевают также различные клинические реакции на продукты питания, возникающие в отсутствие ферментативной недостаточности или специфических диагностических антител в сыворотке, которые выявляются, в частности, при целиакии и IgE-опосредованной аллергии. В клинической практике, действительно, встречаются больные, у которых развиваются симптомы при употреблении определенных продуктов питания, при этом все результаты лабораторных исследований остаются в пределах нормы (табл.). Ряд пациентов демонстрируют положительные реакции при проведении двойных слепых провокационных тестов, однако патогенетические механизмы, лежащие в основе развития симптомов, по большей части остаются неизвестными.

СИМПТОМЫ, ВОЗНИКАЮЩИЕ ПРИ УПОТРЕБЛЕНИИ КОРОВЬЕГО МОЛОКА

В качестве примера предлагаем рассмотреть реакцию на употребление коровьего молока. Аллергия на белок коровьего молока (АБКМ) представляет собой клиническую реакцию, в основе которой лежит патологический иммунный ответ на один или несколько белков молока [1]. АБКМ является самой распространенной формой пищевой аллергии у грудных детей, встречающейся с частотой около 0,5% у младенцев, находящихся на исключительно грудном вскармливании, и у 2–5% детей, вскармливаемых смесями на основе коровьего молока [2]. Указанная частота обусловлена в основном критериями отбора пациентов и различиями в диагностике состояния. Результаты недавно опубликованного метаанализа свидетельствуют о том, что частота субъективно диагностируемой АБКМ достигает 6% (5,7–6,4), в то время как доля случаев аллергии, подтвержденных результатами провокационных тестов, составляет лишь 0,6% (0,5–0,8) [3]. Более ранние исследования указывали на заболеваемость АБКМ на первом году жизни в пределах 2–3%.

В Нидерландах около 7% детей посещают врача по причине симптомов, которые, предположительно, являются следствием употребления молочных продуктов [4]. Родителям, как и врачам, необходимо внимательнее относиться кстораживающим симптомам, поскольку матери часто ошибочно трактуют неспецифические сим-

птомы гастроинтестинальной формы пищевой аллергии как поведенческие особенности ребенка [5].

По мнению исследователей, гастроинтестинальные проявления, ассоциированные с приемом продуктов на основе коровьего молока, встречаются у 10–15% младенцев на искусственном вскармливании [6]. Частота функциональных нарушений ЖКТ у детей первого года жизни достигает 50%, при распространенности отдельных состояний в пределах 20–25% [6]. Функциональные расстройства ЖКТ у младенцев включают различные комбинации периодически повторяющихся или хронических симптомов, возникающих в отсутствии органических причин или биохимических нарушений.

Золотым стандартом диагностики пищевой аллергии, в том числе АБКМ, является принцип «элиминационная диета – пищевая провокация»: симптомы исчезают, если причинный аллерген исключается из рациона, и возвращаются, если продукт питания повторно вводят ребенку [2]. Провокационную пробу предпочтительно выполнять двойным слепым методом: ни пациент, ни родители, ни врач, оценивающий результат, не должны знать, получает ли ребенок продукт на основе коровьего молока или плацебо. Однако стоит отметить, что положительный результат провокационной пробы не говорит о вовлечении в патогенез иммунного механизма, а лишь указывает на то, что симптом индуцируется употреблением конкретного продукта.

Симптомы, возникающие достаточно быстро после приема молочных продуктов, часто сопровождаются повышением сывороточного уровня специфических IgE и/или положительными результатами кожных тестов. Если эти симптомы исчезают при назначении элиминационной диеты и возвращаются при повторном введении коровьего молока в рацион, диагноз «IgE-опосредованной АБКМ» может быть установлен. Стоит отметить, что возможно ложное повышение уровня специфических IgE, однако это встречается довольно редко. Типичные IgE-опосредованные симптомы включают крапивницу, ангионевротический отек, рвоту, диарею и анафилактический шок. Дерматиты и риниты могут иметь как IgE-опосредованный, так и не IgE-опосредованный механизм развития. Рвота, запоры, гемосидероз, мальабсорбция, атрофия ворсинок слизистой кишечника, эозинофильный проктоколит, энтероколит и эозинофильный эзофагит имеют не IgE-опосредованный механизм развития. Кроме того, АБКМ может иметь респираторные проявления, как,

Таблица. Предлагаемая терминология

- Гиперчувствительность – реакция на принятую пищу, независимо от механизма, вызвавшего симптомы
- Пищевая аллергия – реакция на пищу, в основе которой лежат иммунные IgE-опосредованные или не IgE-опосредованные реакции
- Непереносимость – реакция на пищу, вызванная дефицитом ферментов – дисахаридаз
- «Симптом, возникающий при употреблении пищи» – любой симптом, который вызван продуктом питания, в отношении которого причинный механизм не установлен.

например, хронический ринит или астма. У некоторых пациентов единственными проявлениями АБКМ могут быть раздражительность, головокружение или колики.

Не IgE-опосредованные аллергические реакции являются единственным объяснением эффективности элиминационной диеты у младенцев с атопическим дерматитом, нормальным уровнем специфических IgE и отрицательными результатами кожных проб. Такие проявления, как атопический дерматит, респираторные симптомы, затяжной кашель и обструктивный синдром, гемоколит и т.д., могут расцениваться как следствие не IgE-опосредованных аллергических реакций только в том случае, если они исчезают на фоне элиминационной диеты и появляются при повторном введении продукта в рацион. Иногда у пациента могут присутствовать косвенные признаки аллергического заболевания, такие как эозинофилия, эозинофильная инфильтрация, выявляемая при морфологическом исследовании биоптатов слизистой толстой кишки, или положительные результаты кожных тестов. Для подтверждения вовлечения в патологический процесс иммунной системы существуют и более сложные тесты, которые обычно не применяются в рутинной практике врачей первичного звена.

Объяснить причину возникновения таких гастроинтестинальных проявлений, как срыгивания, рвота, гастроэзофагальный рефлюкс (ГЭР), запоры, диарея и младенческие колики, часто также бывает довольно затруднительно. Каждое из этих состояний может иметь различную этиологию, при этом в каждом случае необходимо помнить о вероятности не IgE-опосредованной АБКМ.

Глубокие гидролизаты могут быть эффективными при срыгиваниях и ГЭР вследствие их быстрой эвакуации из желудка [7]. Было доказано, что на фоне вскармливания продуктами на основе полностью гидролизованного белка у младенцев уменьшается плотность стула и повышается его частота. По данным рандомизированных контролируемых исследований, частичные и полные гидролизаты уменьшают регургитацию, устраняют запор и колики. Соевое и даже рисовое молоко могут быть эффективными в лечении запоров, обусловленных непереносимостью коровьего молока [8]. Смеси на основе глубокого гидролиза белка могут быть рекомендованы в качестве диетотерапии младенческих колик, ассоциируемых с АБКМ. [7]. При этом стоит отметить, что в составе многих гидролизатов лактоза либо отсутствует, либо ее уровень значительно снижен, что также может играть роль в устранении дискомфорта и снижении проявлений беспокойства ребенка.

В отношении коровьего молока термин «непереносимость» следует применять к проявлениям мальабсорбции лактозы. Первичная непереносимость лактозы является очень редкой патологией у детей первого года жизни. Всякий раз, когда речь идет о непереносимости лактозы в раннем возрасте, подразумевается вторичная лактазная недостаточность, сопутствующая таким заболеваниям, как целиакия или инфекционные гастроэнтериты, однако она также может быть следствием аллергии к белкам коровьего молока. Термин «гиперчувствительность к коровье-

му молоку» (или иному продукту питания) часто используется при выявлении повышенных уровней IgG4. Является ли это клинически значимым или нет, остается спорным. Гиперчувствительность отличается от аллергии тем, что значение иммунопатологических механизмов при данном состоянии остается недоказанным.

ОТДАЛЕННЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ

Безусловно, необходимо четко разграничивать гастроинтестинальные симптомы аллергии на белок коровьего молока и функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта, поскольку последствия неадекватной коррекции АБКМ существенно отличаются от исхода функциональных нарушений ЖКТ. Аллергия к белкам коровьего молока, дебютирующая в раннем возрасте, приводит к двукратному повышению риска развития астмы и аллергического ринита у детей в последующем [2, 6]. При подтверждении диагноза АБКМ посредством проведения провокационных тестов строгая элиминационная диета должна назначаться на период от 6 до 9 месяцев или до достижения возраста одного года [2], при этом чем выше уровень IgE, тем дольше требуется исключать молочные продукты из рациона. Несмотря на то, что к трем годам жизни 90% пациентов с АБКМ в анамнезе формируют толерантность к молоку, в возрасте одного года молочные продукты переносят лишь 50% детей. Функциональные нарушения ЖКТ обычно исчезают намного раньше. Детские колики и беспокойство уменьшаются к возрасту трех-четырех месяцев, срыгивания – к 6 месяцам [7]. Функциональный запор, наоборот, далеко не всегда проходит спонтанно с течением времени [8]. Таким образом, динамика симптомов и отдаленные последствия аллергии и функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта значимо отличаются.

Нельзя не придавать значения и тому факту, что любое из обсуждаемых клинических проявлений может быть вызвано органическим заболеванием, отличным от аллергии. Именно в этом случае разграничение АБКМ и «симптомов, возникающих при употреблении коровьего молока», становится особенно актуальным. В зависимости от первичных симптомов толкование и терапевтические подходы могут отличаться. Для повышения осведомленности врачей в данном вопросе недавно была разработана Шкала оценки симптомов, возникающих при употреблении коровьего молока (CoMiSS) [9].

Еще более сложная ситуация складывается в отношении глютена. Критерии диагностики целиакии хорошо разработаны. Есть пациенты, которые страдают от IgE-опосредованной аллергии на глютен. Но есть пациенты, утверждающие связь имеющихся проблем со здоровьем с употреблением глютена и субъективную эффективность безглютеновой диеты при отсутствии у них целиакии или IgE-опосредованной аллергии. Являются ли в подобных случаях симптомы следствием не IgE-опосредованных аллергических реакций или имеют скорее психологическую основу, остается спорным вопросом. Безказеиновая и безглютеновая диеты очень

Будущее ребенка в ваших руках



Здоровые дети
с риском развития
аллергии

Дети с кожными
симптомами
аллергии к БКМ*

Дети с кожными
и гастроинтестинальными
симптомами
аллергии к БКМ*

Дети с тяжелыми
симптомами
аллергии к БКМ*

с рождения



Nutrilon®
ГИПОАЛЛЕРГЕННЫЙ

с рождения



Nutrilon®
ПЕПТИ АЛЛЕРГИЯ

с рождения



Nutrilon®
ПЕПТИ ГАСТРО

с рождения



Nutrilon®
АМИНОКИСЛОТЫ

Эффективное комплексное решение проблем аллергии

популярны среди больных аутизмом детей, однако результаты недавно проведенного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования продемонстрировали, что кратковременная пищевая провокация в течение семи дней не сопровождалась усилением симптомов заболевания у таких пациентов [10]. Уровни антител IgG4 у таких детей часто бывают повышенными. В соответствии с заключениями большинства ведущих специалистов, наличие этих антител означает, что иммунная система вступила в контакт с пищевыми антигенами, но не указывает на патологическую иммунную реакцию. Исчезновение симптомов у таких пациентов на фоне диеты в большинстве случаев может быть расценено как эффект плацебо. Роль IgG4 при АБКМ также хорошо изучена. Результаты исследований продемонстрировали отсутствие связи между выявлением антител класса IgG4 к бета-лактоглобулину и наличием АБКМ [11]. Тем не менее пациенты склонны тратить немалые средства на исследование уровня антител IgG4 к различным пищевым антигенам, доверяя результатам лабораторий, указывающим на возможное наличие реакции на определенные продукты питания.

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ И ВОСПРИЯТИЕ ПИЩИ

Восприятие играет важную роль во многих нежелательных реакциях на пищу. Мысль о том, чтобы съесть насекомое или мясо собаки, у большинства жителей Запада вызывает антипатию или даже отвращение. Таким образом, как только мы выходим за рамки классических нежелательных реакций на пищу, имеющих четко уста-

новленный патогенетический механизм и лабораторные критерии диагностики, как IgE-опосредованная аллергия и целиакия, возникают трудности в процессе дифференциальной диагностики, которые требуют учитывать, в том числе и национальные пищевые привычки. Не IgE-опосредованная аллергия является общепринятым понятием. Если у пациента появляются объективные симптомы, такие как кровь в стуле, то диагноз «не IgE-опосредованный аллергический колит» ни у кого не вызовет сомнений. Однако тот же диагноз не является вполне убедительным, если есть симптомы более субъективные, например тошнота, зуд, утомляемость, плохое самочувствие. Кожные пробы также недостаточно информативны в данном случае [12]. Возможность проведения классических двойных слепых провокационных проб весьма ограничена, главным образом в связи с отказом пациентов. Тем не менее даже положительная провокационная проба не является доказательством вовлечения в патогенетический процесс иммунной системы.

ВЫВОД

У некоторых пациентов при употреблении пищи возникают симптомы, которые легко диагностировать: например, анафилаксия, IgE-опосредованные аллергические реакции, целиакия или непереносимость лактозы. Однако есть пациенты, у которых при наличии симптомов, все стандартные диагностические тесты остаются в пределах нормы. Во избежание путаницы мы предлагаем называть их «симптомами, возникающими при употреблении пищи».



ЛИТЕРАТУРА

1. Fiocchi A, Brozek J, Schünemann H. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines. *World Allergy Organ J*, 2010, 3: 157–61.
2. Koletzko S, Niggemann B, Arato A, Dias JA, Heuschkel R, Husby S, 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, 55: 221–9.
3. Nwaru BI, Hickstein L, Panesar SS, Roberts G, Muraro A, Sheikh A, et al. Prevalence of common food allergies in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Allergy*, 2014, 69: 992–1007.
4. van den Hoogen SC, van de Pol AC, Meijer Y, Toet J, van Klei C, de Wit NJ. Suspected cow's milk allergy in every day general practice: a retrospective cohort study on health care burden and guideline adherence. *BMC Res Notes*, 2014, 7: 507.
5. Merras-Salmio L, Aronen ET, Kuitunen M, Pelkonen AS, Mäkelä MJ, Kolho KL. How mothers perceive infants with unspecific gastrointestinal symptoms suggestive of cow's milk allergy? *Acta Paediatr*, 2014, 103: 524–8.
6. Vandenplas Y, Abkari A, Bellaiche M, Benninga M, Chouraqui JP, Çokura F, et al. Prevalence and Health Outcomes of Functional Gastrointestinal Symptoms in Infants From Birth to 12 Months of Age. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2015, 61: 531–7.
7. Vandenplas Y, Benninga M, Broekaert I, Falconer J, Gottrand F, Guarino A, et al. Functional gastro-intestinal disorder algorithms focus on early recognition, parental reassurance and nutritional strategies. *Acta Paediatr*, 2015 [Epub ahead of print].
8. Tabbers MM, DiLorenzo C, Berger MY, Faure C, Langendam MW, Nurko S, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition, North American Society for Pediatric Gastroenterology. Evaluation and treatment of functional constipation in infants and children: evidence-based recommendations from ESPGHAN and NASPGHAN. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2014, 58: 258–74.
9. Vandenplas Y, Dupont C, Eigenmann P, Host A, Kuitunen M, Ribes-Koninckx C, et al. A workshop report on the development of the Cow's Milk-related Symptom Score awareness tool for young children. *Acta Paediatr*, 2015, 104: 334–9.
10. Pusponogoro HD, Ismael S, Sastroasmoro S, Firmansyah A, Vandenplas Y. An observation cross-sectional study on the association between maladaptive behavior and gastrointestinal disorders in children with autism spectrum disorder. *Acta Paediatr*. (In press).
11. Iacono G, Carroccio A, Cavataio F, Montalto G, Lorello D, Kazmierska I, et al. IgG anti-betalactoglobulin (betalactotest): its usefulness in the diagnosis of cow's milk allergy. *Ital J Gastroenterol*, 1995, 27: 355–60.
12. Caglayan Sozmen S, Povesi Dascola C, Gioia E, Mastroianni C, Rizzuti L, Caffarelli C. Diagnostic accuracy of patch test in children with food allergy. *Pediatr Allergy Immunol*, 2015 [Epub ahead of print].