

Е.А. Вишнева¹, Л.С. Намазова-Баранова^{1, 2, 3}, Т.В. Турти¹, Р.М. Торшхоева^{1, 2}, А.А. Алексеева^{1, 2}, Ю.Г. Левина^{1, 2}

¹ Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

³ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва

Аллергия к белкам коровьего молока. Подходы и алгоритмы лечения

Contacts:

Vishneva Elena Aleksandrovna, MD, senior research scientist of the Department of Hospital-replacing technologies, allergologist and immunologist of the Department of Remedial treatment of Children with hypersensitivity diseases and diseases of the respiratory system of RI of Preventive Pediatrics and Remedial treatment of SCCH of RAMS

Address: 2/62, Lomonosovskii Avenue, Moscow, RF, 119991, Tel.: (499) 134-03-92, e-mail: vishneva.e@yandex.ru

Article received: 09.04.2012, Accepted for publication: 22.05.2012

Распространенность пищевой аллергии у детей первого года жизни повсеместно возрастает. Эта форма патологии затрагивает различные органы и системы, а проявления ее не патогномичны. Среди наиболее значимых аллергенов особо выделяют белки коровьего молока. Для неинвазивной диетодиагностики и лечения рекомендуют применение гипоаллергенных смесей. Условие гипоаллергенности удовлетворяют аминокислотные смеси.

Ключевые слова: аллергия к белкам коровьего молока, пищевая аллергия, дети, аминокислотные детские смеси.

Распространенность пищевой аллергии, как и распространенность бронхиальной астмы, во всех странах мира нарастает по мере урбанизации. Неблагоприятные факторы окружающей среды — причина эпигенетической модификации, приводящей к экспрессии аллергии.

Распространенность аллергии к белкам коровьего молока варьирует в различных регионах, достигая 17% [1]. Однако распространенность этой формы патологии составляет лишь 2–3%. Столь значительная разница возникла из-за различий популяционных исследований и отсутствия четких диагностических критериев аллергии к белкам коровьего молока. К сожалению, существует крайне мало опубликованных исследований о распространенности пищевой аллергии, что осложняется смешением понятий непереносимости лактозы и аллергии к белкам коровьего молока (АБКМ), встречающихся в некоторых регионах. Использование четких диагностических критериев позволило бы своевременно поста-

вить диагноз и уберечь детей от ненужной диеты [2]. Аллергия к белкам коровьего молока может развиваться как у младенца, находящегося на грудном вскармливании, так и у ребенка, получающего адаптированную молочную смесь. Клиническая картина может быть различной, симптомы такой аллергии не патогномичны. Проявления в основном отмечаются со стороны органов желудочно-кишечного тракта (50–60%), кожи (50–60%) и дыхательных путей (20–30%) [3] и варьируют от легкой и умеренной степени до тяжелой.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ АЛЛЕРГИИ К БЕЛКАМ КОРОВЬЕГО МОЛОКА

Тяжелые проявления

Желудочно-кишечный тракт:

- отставание в росте;
- железодефицитная анемия;
- энтеропатия.

Е.А. Vishneva¹, Л.С. Namazova-Baranova^{1, 2, 3}, Т.В. Tourte¹, Р.М. Torshkhoyeva^{1, 2}, А.А. Alekseyeva^{1, 2}, J.G. Levina^{1, 2}

¹ Scientific Centre of Children Health RAMS, Moscow

² I.M. Setchenov First Moscow State Medical University

³ The N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

Treatment with amino-acid-based formula of children with alimentary allergy to cow milk proteins

The prevalence of alimentary allergy in children of the 1st year of life is increasing overall. This kind of disorders involves different organs and tissues, and its clinical manifestations are not pathognomic. Among the most important allergens one of the key roles play cow milk proteins. Hypoallergenic formulas are recommended for the non-invasive dietary diagnostics and treatment. Amino-acid-based formulas meet the criteria of being hypoallergenic.

Key words: cow milk proteins allergy, alimentary allergy, children, amino-acid-based formulas.

Кожа:

- тяжелый атопический дерматит.

Дыхательные пути:

- отек гортани.

Генерализованные проявления:

- анафилаксия.

Проявления легкой и средней степени тяжести**Желудочно-кишечный тракт:**

- срыгивания и рвота;
- понос;
- запор;
- колит;
- колики/боль в животе.

Кожа:

- атопический дерматит;
- ангиоотек;
- крапивница;
- отек Квинке.

Дыхательные пути:

- ринит;
- одышка и свистящее дыхание.

Глазные симптомы:

- конъюнктивит.

Общие симптомы:

- раздражительность.

Аллергия к белкам коровьего молока может реализовываться как с участием иммуноглобулина E (IgE), так и быть не-IgE-обусловленной [4]. IgE-опосредованная реакция является клинически наиболее частой. Она может быть подтверждена обнаружением в сыворотке специфических IgE, а при наличии соответствующих аллергенов — постановкой прик-теста (по рекомендациям зарубежных исследователей, проводятся у детей в возрасте старше 6 мес).

Не-IgE-опосредованные реакции обусловлены клеточным иммунным ответом или смешанной иммунной реакцией, в которой и антитела и иммунные клетки играют одинаково важную роль. Этот тип реагирования является наиболее трудным для диагностики.

Клинически выделяют два типа аллергии к белкам коровьего молока: немедленного и отсроченного типа. Немедленный тип развивается сразу после приема белка коровьего молока (крапивница, ангиоотек, рвота, острое обострение атопического дерматита) и выявляется более чем у половины больных с аллергией к белкам коровьего молока [5]. У таких детей наиболее вероятно выявление аллергии с помощью прик-теста (папула > 3 мм) или положительный титр специфического IgE.

Еще одной немедленной реакцией на пищу является индуцированный пищевыми протеинами синдром энтероколита, обусловленный клеточным ответом иммунитета у пациентов с отрицательным титром специфических IgE. Этот синдром отмечают у пациентов раннего возраста с тяжелыми желудочно-кишечными проявлениями и метаболическим ацидозом. Объем коровьего молока, необходимый для немедленной реакции варьирует от одной капли до 150 мл и более. Это свидетельствует о том, что некоторые пациенты переносят значительное количество молока до появления симптомов [6].

Отсроченные реакции — кожные или желудочно-кишечные проявления (проктоколит, энтеропатия), как правило, развиваются по прошествии нескольких часов или дней.

Проявления аллергии к белкам коровьего молока отражают участие в аллергическом процессе различных органов и систем. Так, гастроинтестинальная пищевая аллергия может сопровождаться повышенным газообразованием, срыгиванием, симптомами мальабсорбции. Воспалительный процесс обусловлен активацией Т лимфоцитов, повышенным высвобождением интерферона γ и фактора некроза опухоли α . Среди клинических проявлений возможны индуцированные пищевыми протеинами энтероколит и проктоколит, что наиболее часто становится причиной ректального кровотечения в раннем возрасте. Возможно также развитие эозинофильного эзофагита. Длительный процесс приводит к развитию недостаточной обеспеченности микронутриентами, хронической диарее и задержке роста. Вторичная атрофия ворсинок кишечного эпителия ведет к дисахаридазной недостаточности. Сложность диагностики такого состояния заключается в крайне ограниченных диагностических возможностях и сходстве симптомов с патологией желудочно-кишечного тракта.

Достаточно часто наблюдается ситуация, когда у пациента атопический дерматит сопровождается пищевой аллергией, либо эти заболевания составляют во времени этапы атопического марша. Особенно это характерно для пациентов с тяжелым персистирующим атопическим дерматитом. Понимание механизмов генетических изменений при кожных проявлениях аллергии пролило свет на механизм их взаимоотношений. Мутации гена филаггрина в хромосоме 1q21 ассоциируют с тяжелым персистирующим атопическим дерматитом (27%), высоким риском возникновения астмы и аллергией к арахису. Необходимо помнить, что тяжелый кожный процесс в раннем возрасте может быть признаком пищевой аллергии. Вовремя скорректированный рацион, необязательно подкрепленный какими-либо тестами или обследованиями, помогает предотвратить развитие в дальнейшем атопического дерматита.

ДИАГНОСТИКА

Полностью подтвердить или исключить наличие аллергии к белкам коровьего молока ни один из диагностических тестов, доступных в обычных клинических ситуациях, не может [6]. Ключевыми элементами диагностического процесса являются: анамнез, включая семейный анамнез атопии, а также результаты клинического обследования. По данным зарубежных исследователей, прик-тесты (даже со свежим коровьим молоком или экстрактом белков коровьего молока), специфические IgE, или патч-тесты, могут указывать на сенсибилизацию к субстрату. По данным A. J. Costa с соавт. [7], чувствительность и специфичность прик-тестов к белкам коровьего молока составляют 31,8 и 90,3, соответственно, а определение титров специфических IgE — 20,5 и 88,9%, соответственно.

С возрастом аллергия к белкам коровьего молока устранивается в 30–79% случаев при IgE-опосредованном процессе [3]. В данном случае последовательное определение титров IgE может подтвердить угасание аллергического процесса. Если титр специфических IgE в сыворотке и/или прик-тестах на момент установления диагноза является отрицательным, толерантность развивается в более раннем возрасте и риск острой реакции невелик. Напротив, стойкие высокие титры специфических IgE увеличивают риск развития других атопических болезней, таких как астма, риноконъюнктивит и атопический дерматит.

В ряде стран стандартом диагностики аллергии к белкам коровьего молока является двойной слепой плацебоконтролируемый провокационный тест [8]. Он является единственным объективным показателем для определения диагноза. Однако это дорогостоящее исследование требует серьезной подготовки и времени, а тяжесть симптомов, которые могут возникнуть, предсказать довольно сложно. В связи с этим оптимальным методом диагностики в клинической практике считают диагностическую элиминационную диету. Разработан алгоритм использования диетодиагностики (рис. 1): пациент с подозрением на аллергию к белкам коровьего молока в течение 2–4 нед находится на безмолочной диете [8]. Дети, находящиеся на искусственном вскармливании, получают высокогидролизованную смесь. Если ребенок находится на грудном вскармливании, из диеты матери исключаются продукты, содержащие белок коровьего молока. При аллергии к белкам коровьего молока клинические проявления со временем купируются. По данным некоторых исследователей, использование метода повышает риск переоценки диагноза, однако тщательно собранный анамнез, анализ рациона ребенка и кормящей матери исключают неоправданное назначение элиминационной диеты [9]. По прошествии времени (до 6 мес) белок коровьего молока постепенно вводится в рацион ребенка.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Список потенциальных дифференциальных диагнозов аллергии к белкам коровьего молока включает рецидивирующие вирусные инфекции и преходящую непереносимость лактозы. В то же время, например, беспокойство и срыгивание наблюдается у 20% детей как с АБКМ, так

и в ее отсутствии. С другой стороны, гастроэзофагеальный рефлюкс может быть проявлением аллергии к белкам коровьего молока. Аллергия также может быть причиной кишечных колик: сенсибилизация к белкам коровьего молока в 10% случаев является причиной колик [3].

У некоторых пациентов определяется корреляция АБКМ и атопического дерматита, хотя во многих случаях они не связаны между собой. Чем младше ребенок и чем тяжелее протекает атопический дерматит, тем сильнее связь. Однако реакции на некоторые продукты питания (яйца, сою, пшеницу, рыбу, арахис) отмечают чаще, особенно в случае сочетания атопического дерматита с аллергией к белкам коровьего молока. Таким образом, следует избегать введения прикорма во время диагностической элиминационной диеты.

ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С АЛЛЕРГИЕЙ К БЕЛКАМ КОРОВЬЕГО МОЛОКА

Принципы ведения пациентов с аллергией к белкам коровьего молока отличаются у детей на грудном и искусственном вскармливании. Грудное вскармливание является золотым стандартом кормления и рекомендуется, по крайней мере, в течение первых 6 мес жизни [10]. Лишь около 0,5% младенцев, находящихся исключительно на грудном вскармливании, имеют легкие или умеренные проявления АБКМ. Тяжелые и угрожающие жизни состояния у таких пациентов крайне редки и требуют дополнительного обследования для исключения сопутствующей патологии.

Матери рекомендуется соблюдать строгую безмолочную диету, что зачастую требует дополнительной консультации диетолога для обеспечения сбалансированности питания и адекватного потребления кальция (1000 мг

Рис. 1. Алгоритм диагностики пищевой аллергии/аллергии к белкам коровьего молока у детей грудного возраста



в день). Клинический опыт показывает, что такие продукты, как яйца, арахис, рыба и пшеница в рационе матери, могут вызывать дополнительную сенсibilизацию ребенка и поддерживать симптомы пищевой аллергии.

Если после элиминационной диеты симптомы купировались, белок коровьего молока вводят в рацион матери через 2–4 нед (начиная с кисломолочных продуктов). В случае, когда проявления аллергии к белкам коровьего молока у ребенка уже не отмечаются, мать может быть переведена на обычную диету. Если проявления пищевой аллергии возникают вновь, белок коровьего молока следует исключить из рациона матери на весь период грудного вскармливания.

Для детей на искусственном вскармливании с проявлениями аллергии к белкам коровьего молока легкой и средней степени тяжести составляющей терапии первой линии является применение лечебной смеси (рис. 2).

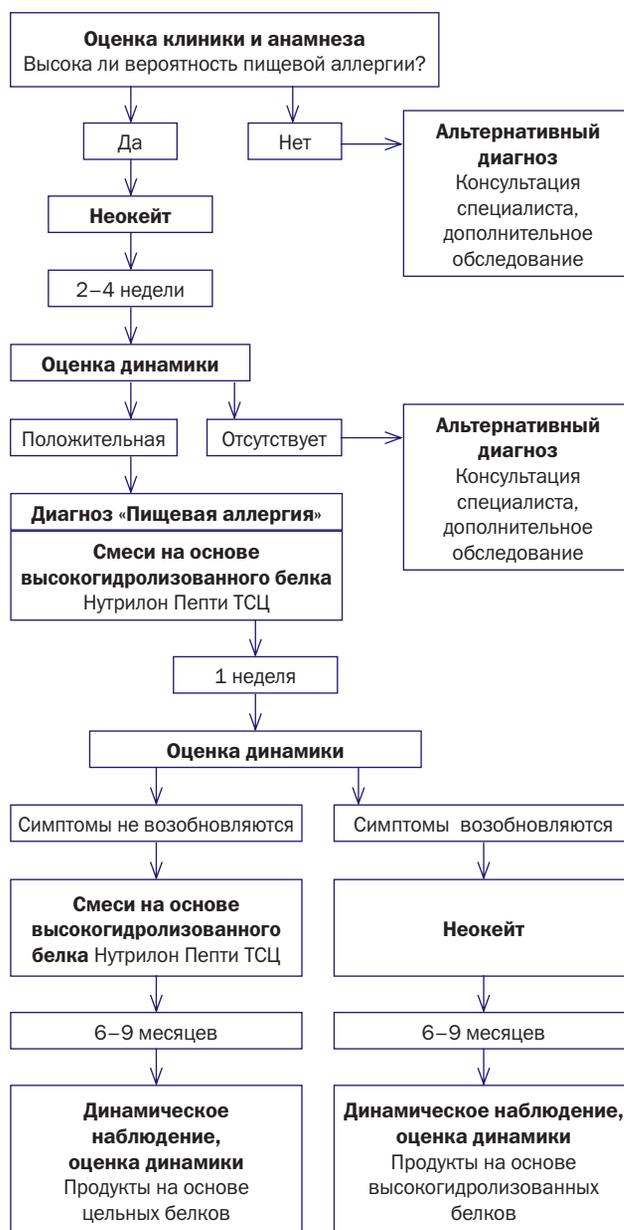
Лечебной считается только смесь, которая не вызывает аллергических реакций у 90% детей с пищевой аллергией (рекомендации ESPGHAN & ESPACI). Этому условию удовлетворяют смеси только на основе полностью гидролизованного белка и аминокислотные смеси. Однако смеси на основе высокогидролизованного белка в 10–20% случаев не облегчают состояния детей с АБКМ, что требует назначения полностью безбелковой аминокислотной смеси. Лечебное питание назначается на 14–28 сут. При устранении симптомов аллергии можно перейти на смесь-гидролизат. Если симптомы возобновляются, необходимо вернуться к аминокислотной смеси.

Во время лечебной элиминационной диеты прием другой пищи необходимо исключить во избежание неправильного толкования проявлений, связанных с действием других аллергенов. Остаточные симптомы АБКМ могут отмечаться еще некоторое время. Дальнейшая безмолочная диета рекомендуется на протяжении как минимум 6 мес.

Детям с тяжелыми проявлениями аллергии к белкам коровьего молока, находящимся на искусственном вскармливании, должна быть назначена аминокислотная смесь (см. рис. 2) [8]. Для таких пациентов аминокислотная формула является наиболее эффективной элиминационной диетой. Лечебное питание сводит к минимуму риск потери веса и отставания в развитии. Пациенты с опасными для жизни симптомами, особенно дыхательными симптомами анафилаксии, должны быть направлены в стационар с круглосуточным наблюдением.

Смеси на основе немодифицированного белка (козье, кобылье молоко, соевые смеси) или частично гидролизованного белка не следует использовать для лечения пищевой аллергии у детей грудного возраста (особенно у детей в возрасте до 6 мес). Из-за высокой перекрестной реактивности (до 80%) и риска неадекватности восполнения питательных веществ использование молока большинства животных исключается. Перекрестная сенсibilизация к сое отмечается у 17,3% детей с АБКМ, независимо от того, выявлялся ли у данных пациентов титр специфических IgE к белкам коровьего молока [5]. Распространенность аллергии к сое сравнима с аллергией к белкам коровьего молока [11]. В частности, дети с поливалентной пищевой аллергией и эозинофильным энтероколитом также реагируют на соевый белок. Таким образом, не рекомендуется назначать соевые смеси детям с аллергией к белкам коровьего молока, особенно детям в возрасте младше 6 мес.

Рис. 2. Схема ведения пациентов с аллергией к белкам коровьего молока



Потенциал гипоаллергенных смесей для лечения и профилактики пищевой аллергии определяется в клинических исследованиях с использованием специальных протоколов. Аминокислотная детская смесь Неокейт имеет 25-летнюю доказательную базу в лечении различных проявлений аллергии к белкам коровьего молока, пищевой аллергии, атопического дерматита и включена в международные и российские рекомендации и руководства. Эффективность, безопасность и хорошая переносимость смеси доказаны не только зарубежными исследователями, но и подтверждены отечественными наблюдениями. Исследование с участием 60 детей с различными проявлениями аллергии к белкам коровьего молока (рис. 3), находившихся на искусственном вскармливании, было проведено в 2010 г. в Научном центре здоровья детей РАМН.

До обращения к педиатру/неонатологу дети получали различные смеси (рис. 4).

Рис. 3. Симптоматика аллергии к белкам коровьего молока у детей

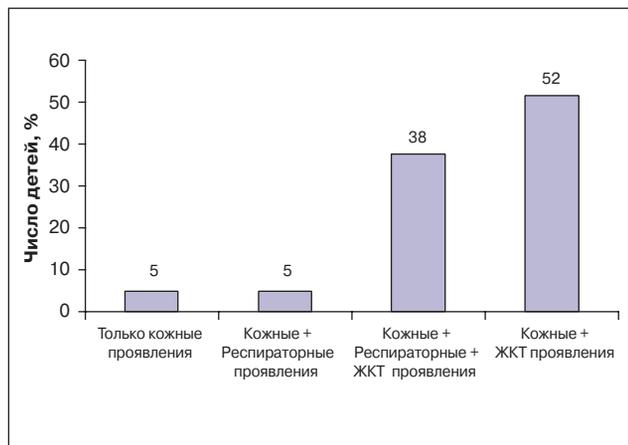
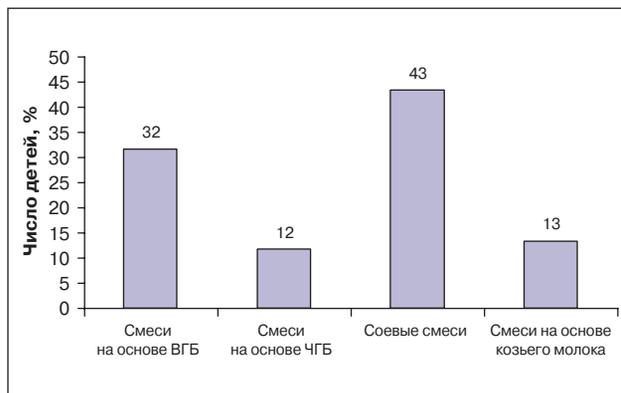
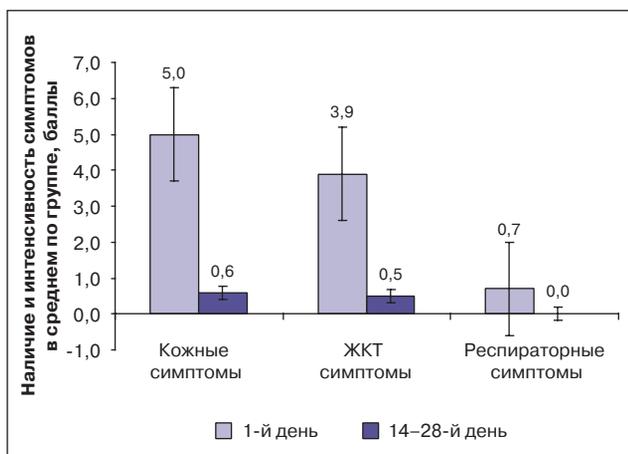


Рис. 4. Рацион пациентов при включении в исследование



Примечание. ВГБ — высокогидролизированный белок; ЧГБ — частично гидролизированный белок.

Рис. 5. Динамика симптомов на фоне применения аминокислотной смеси



Всем детям на 14–28 дней была назначена аминокислотная смесь Неокейт. Динамика симптомов на фоне лечения представлена на рис. 5.

58 детей из 60 (97%) завершили курс диетотерапии с положительным результатом. Нежелательные явления отмечены у 5 детей (8%) (табл.), отменить лечение пришлось в 2 случаях: у одного ребенка из-за отсутствия эффекта, у другого из-за высокой стоимости смеси.

Таблица. Нежелательные явления, наблюдаемые в ходе исследования

Пациенты	Нежелательное явление	Причина
Пациент А., 3 мес	Беспокойство, нарушение дневного сна	Неизвестна
Пациент Б., 11 мес	Отказ от приема пищи	Вкус смеси
Пациент В., 2 мес	Черный стул	Смесь
Пациент Г., 2 мес	Вздутие живота, черный стул	Смесь
Пациент Д., 3 мес	Вздутие живота	Смесь

Через 14–28 дней 54 ребенка (90%) показали хорошую переносимость смесей на основе высокогидролизованного белка (85% детей получали Нутрилон Пепти ТСЦ). Продолжили принимать аминокислотную смесь 6 детей (10%).

Эта смесь включает 100% свободных аминокислот, что исключает развитие аллергии. Таким образом, использование аминокислотной смеси открыло перспективу быстрого и эффективного лечения тяжелых форм пищевой аллергии у грудных детей, а также неинвазивной и доступной диетодиагностики аллергии к белкам коровьего молока.

REFERENCES

1. Focchi A., Brozek J., Schunemann H. et al. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2010; 21 (Suppl. 21): 1–125.
2. Vieira M. C., Morais M. B., Spolidoro J. V. et al. A survey on clinical presentation and nutritional status of infants with suspected cow's milk allergy. *BMC Pediatr.* 2010; 10: 25.
3. De Greef E., Hauser B., Devreker T. et al. Diagnosis and management of cow's milk protein allergy in infants. *World J. Pediatr.* 2012; 8 (1).
4. Sicherer S. H., Noone S. A., Koerner C. B. et al. Hypoallergenicity and efficacy of an amino acid-based formula in children with cow's milk and multiple food hypersensitivities. *J. Pediatr.* 2001; 138: 688–693.
5. 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; 140: 219–224.

6. Vanto T., Juntunen-Backman K., Kalimo K. et al. The patch test, skin prick test, and serum milk-specific IgE as diagnostic tools in cow's milk allergy in infants. *Allergy.* 1999; 54: 837–842.
7. Costa A. J., Sarinho E. S., Motta M. E. et al. Allergy to cow's milk proteins: what contribution does hypersensitivity in skin tests have to this diagnosis? *Pediatr Allergy Immunol.* 2011; 22: e133–e138.
8. Vandenplas 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; 92: 902–908.
9. Venter C., Pereira B., Voigt K. et al. Comparison of open and double-blind placebo-controlled food challenges in diagnosis of food hypersensitivity amongst children. *J. Hum. Nutr. Diet.* 2007; 20: 565–579.
10. Host A., Halken S., Muraro A. et al. Dietary prevention of allergic diseases in infants and small children. *Pediatr Allergy Immunol.* 2008; 19: 1–4.
11. Agostoni C., Axelsson I., Goulet O. et al. Soy protein infant formulae and follow-on formulae: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2006; 42: 352–361.