

# Гастроинтестинальные формы аллергии к белкам пищи у детей

**А.В. Зубаренко**, д.мед.н., профессор,  
заслуженный деятель науки и техники Украины, заведующий кафедрой,  
**Т.Ю. Кравченко**, к.мед.н., доцент,  
**М.В. Адыров**, ассистент,  
кафедра педиатрии № 3  
Одесского национального медицинского университета  
с последипломной подготовкой

**Д**анные многочисленных исследований свидетельствуют, что на протяжении последних 10 лет в структуре гастроэнтерологических заболеваний детского возраста растет частота хронических воспалительных заболеваний кишечника и аллергически-опосредованных поражений желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [1-3]. Отражением этого являются руководства и рекомендации по вопросам гастроинтестинальных форм пищевой аллергии, опубликованные многими профильными ассоциациями, в том числе: Европейским сообществом детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition, ESPGHAN), Американской академией алергологии и клинической иммунологии (American Academy of Allergy and Clinical Immunology, AACI), Американской академией педиатрии (American Academy of Pediatrics, AAP), а также первые Международные консенсусные рекомендации по диагностике и лечению индуцированной белками пищи энтеропатии, опубликованные в 2017 году [4-6].

Особое внимание в данных рекомендациях уделяется так называемым не-IgE-опосредованным формам аллергии к белкам пищи, т. е. формам аллергии, конечным патогенетическим звеном которых является иммуно-опосредованное поражение эпителия ЖКТ при отсутствии каких-либо кожных и/или респираторных проявлений. Не-IgE-опосредованные и смешанные гастроинтестинальные реакции гиперчувствительности к белкам коровьего молока составляют до 40% всех случаев гиперчувствительности к белкам коровьего молока у детей раннего возраста. Именно этим гастроинтестинальным формам аллергии к белкам пищи посвящена данная публикация.

Гастроинтестинальные нарушения младенческого возраста являются одной из самых частых и в то же время сложных клинических проблем для врача-педиатра. Исходя из этиологии и патогенеза, их можно объединить в пять групп:

- Функциональные нарушения.
- Инфекционные поражения ЖКТ (в т. ч. синдром избыточного бактериального роста кишечника).
- Нарушения пристеночного переваривания пищевых ингредиентов (т. н. ферментопатии щеточной каймы энтероцитов).
- Гастроинтестинальные формы аллергии к белкам пищи.
- Органическая патология (в т. ч. врожденные аномалии развития).

При этом отдельные нозологии каждой из перечисленных выше групп нарушений могут провоцировать или усугублять течение других, патогенетически отличных состояний. Так, например, достоверно установлено, что инфекционные поражения ЖКТ вызывают транзитное нарушение пристеночного переваривания дисахаридов, а также могут быть иницирующим фактором в развитии гастроинтестинальных форм аллергии к белкам пищи [7]. Нарушения микробиоты кишечника приводят к срыву формирования толерантности к антигенам пищи, повышению проницаемости слизистых барьеров и, как следствие, к повышению частоты развития пищевой аллергии.

Поражения ЖКТ самого разнообразного этиологического спектра у ребенка первого года жизни выражаются, как правило, в неспецифической клинической симптоматике, а именно: в появлении частых и обильных срыгиваний, рвоте, повышенном беспокойстве, абдоминальном болевом синдроме, изменении характера и частоты испражнений, вздутии живота. Поэтому нельзя

считать необоснованными трудности, возникающие при установлении диагноза у ребенка с подобными симптомами. Следует также коснуться наблюдаемой тенденции к необоснованно частому установлению диагноза ферментопатий щеточной каймы энтероцитов (например, первичной лактазной недостаточности), которые являются исключительно редкими заболеваниями [8, 9]. К тому же диагноз у ребенка первого года жизни нередко основывается на результатах генетического исследования, призванного диагностировать непереносимость лактозы во взрослом возрасте, т. е. не предназначенного для диагностики первичной лактазной недостаточности. В подавляющем большинстве случаев лактазная недостаточность у доношенного ребенка первого года жизни является состоянием вторичным, и усилия врача должны быть сосредоточены на выявлении и устранении ее причин, а не сводиться к банальной заместительной терапии препаратами лактазы или исключению лактозы из рациона питания [10]. Также отмечается тенденция к злоупотреблению диагнозами функциональных нарушений ЖКТ (например, синдром раздраженного кишечника у детей первого года жизни) до исключения других возможных причин имеющихся у ребенка клинических симптомов. Необходимо помнить о том, что все функциональные нарушения являются диагнозами исключения.

### Вопросы патогенеза

Для понимания патогенеза гастроинтестинальных форм аллергии к белкам пищи у детей необходимо помнить об универсальности классификации аллергических реакций по Джеллу и Кумбсу (табл. 1), основанной на их разделении по иммунному механизму развития. Согласно данной классификации, все аллергические реакции можно подразделить на IgE-опосредованные, т. е. реакции немедленного типа с характерными кожными

и респираторными проявлениями, и не-IgE-опосредованные, т. е. реакции с вовлечением механизмов цитотоксичности. Главным с клинической точки зрения звеном патогенеза реакций I типа (IgE-опосредованных реакций анафилактического типа) является дегрануляция тучных клеток с высвобождением в кровеносное русло и/или ткани гистамина, простагландинов, медиаторов воспаления с развитием характерных изменений в виде отека, гиперемии, зуда, образования волдырей, высыпаний. При этом развитие аллергических реакций I типа не сопровождается цитотоксичностью, т. е. непосредственным повреждением клеток вовлеченных тканей. С клинической точки зрения это выражается в полной обратимости реакций I типа при адекватном и своевременно начатом лечении.

В противоположность этому патогенез реакций II, III и IV типа обязательно включает механизм антитело-опосредованной или клеточно-опосредованной цитотоксичности, т. е. непосредственного повреждения собственных клеток и тканей циркулирующими антителами, активированной системой комплемента, активированными макрофагами или T-цитотоксическими клетками.

Гастроинтестинальные формы аллергии к белкам пищи как раз и протекают по пути не-IgE клеточно-опосредованной цитотоксичности, сопровождаясь непосредственным поражением эпителия кишечника T-цитотоксическими клетками. В некоторых случаях гастроинтестинальные формы аллергии к белкам пищи могут протекать по смешанному IgE/клеточно-опосредованному механизму, при этом также могут полностью отсутствовать какие-либо IgE-опосредованные клинические проявления (кожные, респираторные). Для состояний, протекающих по смешанному механизму, характерной является инфильтрация тканей ЖКТ эозинофилами с формированием так называемой тканевой эозинофилии без повышения уров-

**Таблица 1. Патогенетическая классификация аллергических реакций по Джеллу и Кумбсу**

Тип реакции	Фактор патогенеза	Механизм патогенеза	Клинический пример
I, анафилактический	IgE IgG4	Взаимодействие аллергена с рецептором → Дегрануляция тучных клеток и базофилов → Высвобождение медиаторов воспаления и других биологически активных веществ	Крапивница, отек Квинке, анафилактический шок
II, цитотоксический	IgM IgG	Выработка цитотоксических антител → Активация антителозависимого цитолиза	Аутоиммунная гемолитическая болезнь, аутоиммунная тромбоцитопения
III, иммунокомплексный	IgM IgG	Образование избытка иммунных комплексов → Отложение иммунных комплексов на базальных мембранах, эндотелии и в соединительнотканной строме → Активация антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности → Запуск иммунного воспаления	Сывороточная болезнь, системные заболевания соединительной ткани
IV, клеточно-опосредованный	T-лимфоциты	Сенсибилизация T-лимфоцитов → Активация макрофагов → Запуск иммунного воспаления	Контактный дерматит, реакция отторжения трансплантата

ня эозинофилов в крови. Ввиду этого последние состояния объединены в так называемый спектр эозинофильных гастроинтестинальных расстройств. Такие особенности патогенеза во многом определяют клинические проявления, способы диагностики и тактику ведения пациентов с гастроинтестинальными формами аллергии к белку коровьего молока. Топическая и патогенетическая классификация гастроинтестинальных форм АБКМ представлена на **рисунке 1**.

**Не-IgE-опосредованные ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНЫЕ ФОРМЫ АЛЛЕРГИИ К БЕЛКАМ ПИЩИ**

Гастроинтестинальные формы аллергии к белкам пищи – это целый спектр разнообразных по топике поражения и клиническому выражению клинических состояний, объединенных общими патогенетическими механизмами.

**Индукцированный белками пищи энтероколит (food protein-induced enterocolitis syndrome, FPIES)**

Данное состояние – острая не-IgE-опосредованная реакция гиперчувствительности к аллергенам пищи, сопровождающаяся следующими гастроинтестинальными проявлениями: через несколько часов после приема причинного аллергена у ребенка возникает обильная частая рвота, диарея, боли в животе. В результате эксикоза и электролитных нарушений также возникают выраженная вялость, в некоторых случаях артериальная гипотензия. Характерной особенностью является полное отсутствие лихорадки, что отличает данное состояние от энтероколитов инфекционной этиологии. Чаще всего причинно-значимыми аллергенами являются белок коровьего молока или белок сои, реже – другие пищевые продукты (картофель, рис, мясо птицы).

Диагностически важным является закономерное повторение описанных выше эпизодов в промежутке от 40 минут до 3 часов после употребления одного и того же пищевого продукта. Нередко данные эпизоды изначально маскируются за такими диагнозами, как пищевая токсикоинфекция, острый гастроэнтероколит, синдром циклической ацетонемической рвоты. В последующем родители могут отметить связь между определенным пищевым продуктом и появлением эпизодов, что и должно натолкнуть врача на диагноз FPIES.

**Индукцированная белками пищи энтеропатия (food protein-induced enteropathy, FPIE)**

Не-IgE-опосредованная хроническая гастроинтестинальная форма аллергии к белкам пищи, главным клиническим проявлением которой является развитие полного синдрома мальабсорбции и, как следствие, гипотрофии. Классическим примером является появление хронической диареи, периодической рвоты, отставания в прибавке массы тела, анемии, гипопроteinемии у ребенка, который около 1-1,5 месяцев назад был переведен на смешанное или искусственное вскармливание. Также развитие данного состояния может наблюдаться у ребенка на естественном вскармливании через 1-2 месяца после введения прикорма, содержащего белок коровьего молока или другой чужеродный белок (рис, курица, рыба, яичный белок). FPIE чаще всего развивается в первые 9 месяцев жизни ребенка [11]. С патогенетической и клинической точки зрения данное состояние является полным аналогом целиакии, но с иным причинным аллергеном. Гистологическим выражением данного состояния является очаговая или субтотальная атрофия ворсин тонкого кишечника. Возникающий в результате этого синдром мальабсорбции является полным и сопро-



Примечание. FPIES – индуцированный белками пищи энтероколит (food protein-induced enterocolitis syndrome).

**Рисунок 1. Классификация пищевых аллергических реакций**

вождается мальдигестией дисахаридов (вторичной дисахаридазной/лактазной недостаточностью), мальабсорбцией жиров (стеаторея), энтеропатией с потерей белка (экссудативной). В копрограмме у таких больных имеют место неспецифические воспалительные изменения в виде повышенного содержания лейкоцитов, наличия эритроцитов; признаки синдрома мальабсорбции в виде наличия нейтрального жира, крахмала; снижение рН кала в результате вторичной дисахаридазной недостаточности [12]. Температура тела у больных остается нормальной, в тяжелых случаях может быть пониженной.

Так как два представленных выше состояния объединены общей этиологией и патогенезом, в некоторых источниках их рассматривают как острую и хроническую фазу одной и той же патологии [13].

Как правило, первой является хроническая фаза, которая наблюдается при постоянном поступлении аллергена в организм и манифестирует через 1-4 недели после перевода ребенка на искусственное вскармливание или введения в рацион коровьего молока (либо другого причинного аллергена). Если на некоторое время аллерген был исключен из рациона и затем поступает в пищеварительный тракт повторно, возможно развитие острой фазы, при которой симптомы развиваются приблизительно спустя 1-2 часа с момента употребления причинно-значимого аллергена.

Представленный **клинический случай** демонстрирует хроническую и острую фазы FPIES.

Здоровый доношенный ребенок, который пребывал на исключительно грудном вскармливании, в возрасте 4 недель был переведен на вскармливание смесью на основе коровьего молока. После этого в течение 2 недель у ребенка было отмечено появление эпизодов рвоты, замедление прибавки массы тела, вздутие живота, разжиженный водянистый стул с примесью слизи и крови. В копрограмме было отмечено появление слизи, повышенного количества лейкоцитов (до 20-25 в поле зрения), наличие эритроцитов, нейтрального жира, снижение рН кала (хроническая фаза FPIES). При этом у ребенка полностью отсутствовали признаки инфекционного процесса. Несмотря на это, ребенок получил несколько курсов системной антибактериальной терапии, курсы терапии энтеросептиками, пробиотиками. На основании выполненного генетического анализа полиморфизма 13910 С/Т гена лактазы (LPH), являющегося маркером непереносимости лактозы исключительно во взрослом возрасте, ребенок был переведен на вскармливание безлактозной смесью. На фоне этого у ребенка регрессировали эпизоды вздутия живота, однако диарея, изменения в копрограмме, отсутствие прибавки в массе тела не регрессировали в течение 1 месяца (за 2,5 месяца жизни ребенок прибавил всего 600 г).

На основании имеющихся клинико-лабораторных данных, анамнестической временной связи между

введением в рацион ребенка чужеродного белка и развитием симптомов был заподозрен диагноз хронической фазы FPIES. В связи с этим в возрасте 10 недель ребенок был переведен на смесь на основе глубокого гидролизата белка. На фоне этого ребенок начал набирать массу тела, постепенно нормализовалась копрограмма, регрессировали эпизоды рвоты. В возрасте 20 недель из экономических соображений родителями предпринята самостоятельная попытка перевода ребенка на смесь на основе негидролизованного белка коровьего молока. Приблизительно через 90 минут после первого приема смеси у ребенка развилась многократная рвота и выраженная вялость, через 6 часов возникла диарея с примесью крови на фоне нормальной температуры тела (острая фаза FPIES). В отделении неотложной помощи было выполнено полное лабораторное обследование на предмет инфекционного гастроэнтероколита, сепсиса, метаболических расстройств, острой хирургической патологии. Ребенку была проведена инфузионная и эмпирическая антибактериальная терапия. Возобновлено вскармливание ребенка смесью с высокой степенью гидролиза белка. Через 3 дня, когда пришли отрицательные результаты посевов, ребенок был выписан домой в удовлетворительном состоянии.

В последующем ребенку была назначена диета с полным исключением коровьего молока. Ребенок продолжил нормальное физическое и психомоторное развитие. В возрасте 1 года и 2 месяцев, когда ребенок впервые попробовал продукт, содержащий белок коровьего молока, через приблизительно 2 часа развился аналогичный эпизод с многократной рвотой, выраженной вялостью, потребовавший внутривенной регидратационной терапии (2-й острый эпизод FPIES).

Лабораторно хроническая форма FPIES характеризуется гипоальбуминемией, умеренной гипохромной анемией, умеренным тромбоцитозом.

Краткая клинико-лабораторная характеристика двух фаз FPIES отражена в **таблице 2**.

Исходя из выше представленного описания клинической картины следует отметить, что индуцированная протеинами пищи энтеропатия (хроническая фаза FPIES) обязательно должна включаться в спектр возможных причин развития синдрома мальабсорбции у ребенка раннего возраста.

### **СПЕКТР ЭОЗИНОФИЛЬНЫХ ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНЫХ РАССТРОЙСТВ (ЭГИР)**

Согласно определению, эозинофильные гастроинтестинальные расстройства – селективное поражение слизистой оболочки ЖКТ, выражающееся эозинофильной инфильтрацией и воспалением при отсутствии первичной эозинофилии (например, медикаментозная аллергия, паразитарная инвазия, опухолевый процесс). Спектр ЭГИР включает: эозинофильный эзофагит, эозинофильный гастрит/гастроэнтерит, эозинофильный колит.

**Таблица 2. Краткая клиничко-лабораторная характеристика двух фаз FPIES**

Хроническая фаза	Острая фаза
<b>Симптомы и признаки</b>	
Периодическая или хроническая рвота	Неукротимая рвота, возникающая через 1-3 часа от момента употребления аллергена
Хроническая водянистая диарея с кровью и слизью	Диарея, возникающая приблизительно через 4-6 часов
Гиподинамия, резкая вялость, сонливость	Сонливость, вялость
Хроническое нарушение водно-электролитного баланса	Острое обезвоживание
Увеличение живота в объеме	Гипотермия
Снижение массы тела	Увеличение живота в объеме
<b>Лабораторные проявления</b>	
Анемия	Лейкоцитоз со сдвигом влево
Гипоальбуминемия	Тромбоцитоз
Лейкоцитоз со сдвигом влево, эозинофилия	Метаболический ацидоз
Метаболический ацидоз	Лейкоциты, эритроциты в кале
Метгемоглобинемия	Наличие прожилок крови в кале
Наличие углеводов в испражнениях	Наличие углеводов в испражнениях
Повышенное содержание лейкоцитов в кале, наличие эритроцитов	Повышенное содержание лейкоцитов в кале, наличие эритроцитов
Отрицательные аллергопробы в большинстве случаев	Отрицательные аллергопробы в большинстве случаев
Специфические IgE в сыворотке не обнаруживаются	Специфические IgE в сыворотке не обнаруживаются

Их патогенез обусловлен тем, что в ответ на постоянное поступление аллергена Т-хелперы 2-го типа (Th2) усиленно продуцируют фактор некроза опухоли (ФНО), который повышает проницаемость эпителия кишечника для чужеродных антигенов, а также обладает прямым цитопатическим действием. Кроме того, Th2 синтезируют интерлейкины (ИЛ)-5 и ИЛ-13. ИЛ-5 является непосредственным фактором аккумуляции эозинофилов в тканях. Высвобождаемые из гранул эозинофилов главный основной протеин (major basic protein, MBP), эозинофильный катионный протеин (eosinophil cationic protein, ECP) оказывают прямое цитопатическое действие на эпителий кишечника. ИЛ-13 индуцирует повреждение эпителия кишечника путем активации ФНО-подобного индуктора апоптоза. Таким образом, ЭГИР находятся где-то между IgE-опосредованными и Th2-клеточно-опосредованными реакциями, а поэтому относятся к классу смешанных аллергических поражений ЖКТ.

К клиническим проявлениями всего спектра ЭГИР можно отнести: дисфагию, частые обильные срыгивания, плохую прибавку массы тела, периодическую рвоту, хроническую диарею. Кроме того, 75% пациентов с ЭГИР имеют проявления атопического дерматита. Таким образом, наличие у ребенка с атопическим дерматитом выраженных гастроинтестинальных нарушений требует более целостного подхода к проблеме, т. е. модификации белкового компонента питания.

### **Эозинофильный эзофагит (ЭЭ)**

Эозинофильный эзофагит – хроническое иммунологически-опосредованное заболевание пищево-

да, характеризующееся симптомами дисфункции пищевода и инфильтрацией слизистой оболочки эозинофилами. В многочисленных источниках сообщается о росте распространенности данной патологии как среди взрослых, так и среди детей. При этом большая часть случаев данной патологии маскируется диагнозом гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) [15]. Клиническая симптоматика при ЭЭ выражается наличием у ребенка: частых обильных срыгиваний, болевого синдрома при кормлении, дисфагии, поперхиваний, беспокойства в начале приема пищи. При этом, по данным С.А. Liacouras [16], у каждого 10-го ребенка, которому выставлен диагноз ГЭРБ, имеет место ЭЭ. Это нашло отражение в опубликованных в 2018 году рекомендациях NASPGHAN [17] по ведению детей с ГЭРБ. В них вторым пунктом (после модификации режима вскармливания и применения загустителей) значится полное исключение из рациона матери белка коровьего молока при естественном вскармливании или перевод ребенка на смесь с глубокой степенью гидролиза белка при искусственном до назначения какой-либо медикаментозной терапии.

Следует напомнить об отсутствии эозинофилии в крови у таких пациентов. «Золотым стандартом» диагностики данного состояния непременно является эндоскопическое исследование пищевода с биопсией.

### **Индукцированный белками пищи эозинофильный проктоколит**

Это наиболее часто встречающаяся гастроинтестинальная форма аллергии к белку коровьего

молока. В преобладающем большинстве случаев он встречается у детей, пребывающих на естественном вскармливании, и связан с поступлением причинно-значимого аллергена с молоком матери. Протекает легче, чем индуцированный белками пищи энтероколит. Единственным клиническим проявлением, как правило, является появление прожилок свежей крови в нормальных в остальных отношениях каловых массах у ребенка первых месяцев жизни. Критериями диагностики данного состояния являются обязательное отсутствие у ребенка лихорадки, вздутия живота, нормальная прибавка в массе тела. По результатам одного проспективного исследования, в большинстве случаев (88%) данное состояние было связано с употреблением матерью пищевого аллергена, а именно: коровьего молока (65%), яиц (19%), кукурузы (9%), сои (5%). Последовательное исключение потенциальных аллергенов из рациона питания матери в данном исследовании привело к улучшению состояния всех детей. В остальных 12% случаев потребовался перевод детей на вскармливание смесью на основе глубокого гидролизата белка или смесью на основе аминокислот.

Сегодня ответом на вопрос «Почему поступающий перорально аллерген поражает только дистальные отделы кишечника?» является гипотеза о том, что причинный аллерген (например, белок коровьего молока) поступает в организм ребенка в связанном с белками грудного молока состоянии и не обладает аллергенными свойствами. Однако при гидролизе ферментами кишечной микрофлоры толстого кишечника происходит высвобождение аллергена с возникающим в результате этого комплексом патогенетических реакций.

На вопрос «Как у ребенка на исключительно грудном вскармливании возможно развитие гастроинтестинальных форм аллергии к белкам пищи?» ответом является подтвержденный факт проникновения белка коровьего молока –  $\beta$ -лактоглобулина, употребляемого кормящей матерью с пищей, в ее грудное молоко [18, 19].

Данное состояние также встречается у детей более старшего возраста и гистопатологически представляет собой эозинофильную инфильтрацию и лимфоидную гиперплазию слизистой оболочки и подслизистого слоя толстого кишечника. Появляются свидетельства о вовлеченности аутоиммунных механизмов в развитие данной патологии [20]. Следует отметить общее удовлетворительное состояние детей с данной патологией, отсутствие проявлений инфекционного процесса, признаков острой хирургической патологии и нормальную прибавку массы тела.

Эозинофильный проктоколит является диагнозом исключения – для его постановки следует исключить наличие инвагинации, острой кишечной непроходимости, некротического энтероколита, инфекций, дивертикула Меккеля, болезни Гиршпрунга, сосудистых мальформаций.

Лечение заключается в сохранении грудного вскармливания при полном исключении из рациона матери продуктов, которые могут содержать белок коровьего молока, в том числе сливочного масла. Клиническое улучшение обычно наступает в течение 3-7 суток. Следует отметить, что данная форма аллергии к белкам пищи является транзиторной и при соблюдении элиминационной диеты и сохранении грудного вскармливания через 6 месяцев у 50% детей, а через 9 месяцев у 95% детей формируется нормальная иммунологическая толерантность к белку коровьего молока [21].

## Эпидемиология

По данным мета-анализа результатов релевантных эпидемиологических популяционных и когортных исследований, общая частота аллергии к белкам пищи у детей первых 3 лет жизни достигает 15-25% [22]. При этом до 40% от всех аллергических реакций к белкам пищи протекают по IgE-независимому механизму, а соответственно, кроме гастроинтестинальных, могут не иметь никаких других проявлений. Это, по нашему мнению, является причиной гиподиагностики гастроинтестинальных форм аллергии к белкам пищи. По результатам исследования, проведенного в Австралии с 2012 по 2014 год, частота диагностики FPIES составила 15,4 случаев на 100 000 детей первых 2 лет жизни в год [23]. Многие исследователи указывают на гиподиагностику гастроинтестинальных форм аллергии к белкам пищи и заявляют, что низкая осведомленность врачей первичного звена о данной патологии, клинических формах и критериях диагностики приводит к существенному занижению показателей распространенности.

## ПРИЧИННЫЕ АЛЛЕРГЕНЫ

Наиболее распространенными пищевыми триггерами FPIES являются белок коровьего молока и белок сои. В нескольких исследованиях продемонстрировано, что до 50% детей с гастроинтестинальными формами аллергии к белку коровьего молока гиперчувствительны к белкам сои. Это делает нецелесообразным применение с лечебной целью смесей на основе сои. FPIES при исключительно грудном вскармливании встречается редко, что обусловлено протективной ролью грудного вскармливания, которая выражается в частичном протеолитическом расщеплении аллергенов пищи, наличии в грудном молоке трансформирующего фактора роста  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) и иммуноглобулина A [24].

Причиной развития острых эпизодов FPIES может быть твердая пища, в том числе злаки (рис, овес, кукуруза, ячмень), мясо птицы, белок яйца, фрукты и овощи (картофель, бананы, томат), орехи, рыба и пробиотик *Saccharomyces boulardii*. Среди детей с FPIES, индуцированным твердой пищей, у 80% наблюдалась гиперчувствительность к нескольким видам пищи, у 65% в анамнезе диагностировал-

ся FPIES, вызванный белками коровьего молока на первом году жизни. Белки яйца являются редким триггером FPIES (не более 10% случаев).

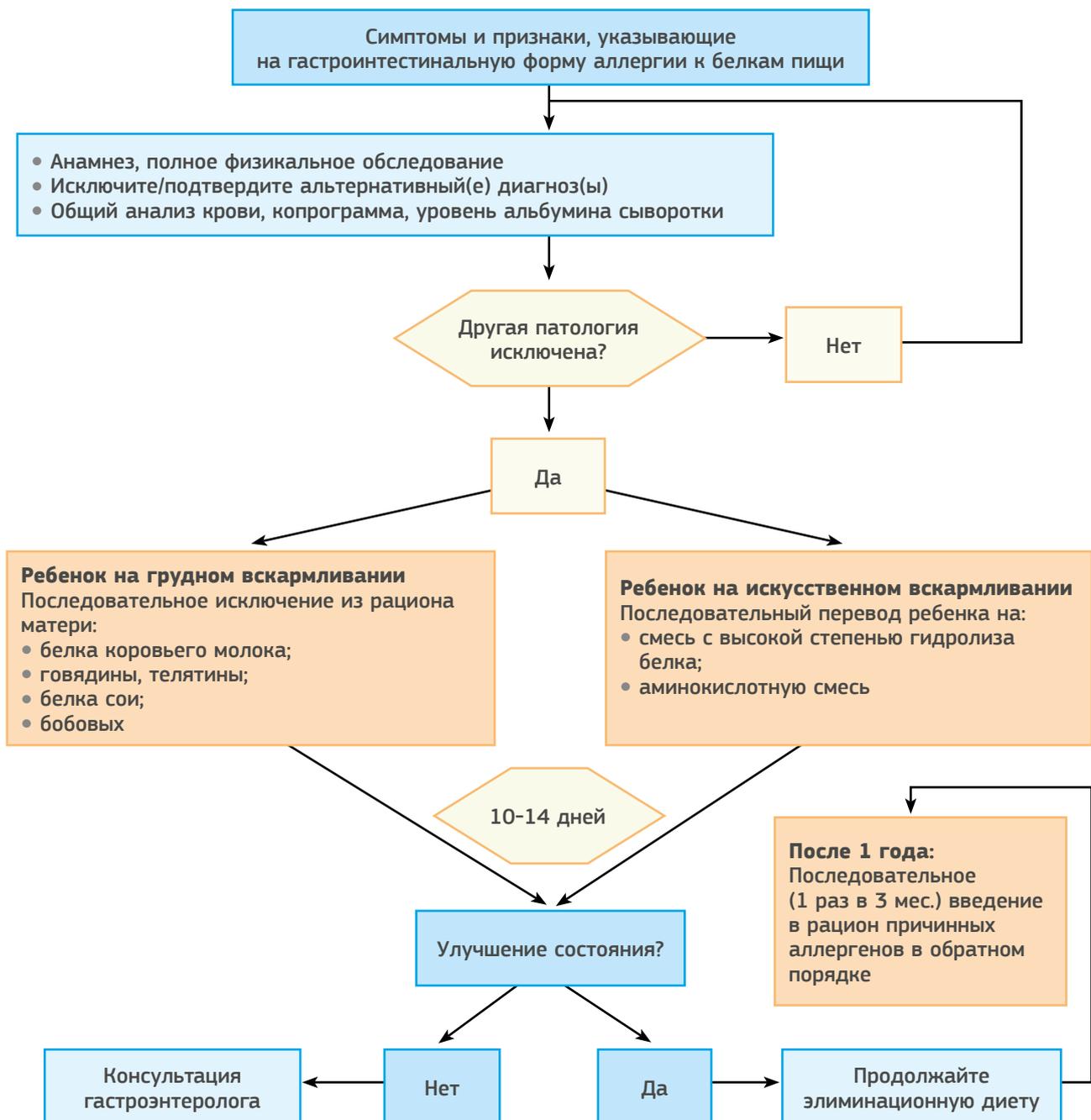
Рис – преобладающий по частоте среди видов твердой пищи индуктор FPIES. По результатам серии наблюдений, 46% острых эпизодов FPIES, потребовавших госпитализации, были индуцированы рисом. У ребенка с FPIES, вызванным одним злаком, имеется 50%-й риск развития FPIES, обусловленного другим злаком.

**КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ**

На данный момент нет ни одного лабораторного показателя, который мог бы использоваться в качестве диагностического маркера не-IgE-опосредованных форм аллергии к белкам пищи

[25]. В соответствии с опубликованными в 2017 г. консенсусными рекомендациями ААСІ по диагностике и лечению FPIES, диагноз может основываться на следующих клинико-анамнестических критериях [6, 26]:

- развитие характерных гастроинтестинальных симптомов (рецидивирующая рвота, диарея, потеря массы тела) через несколько недель после перевода ребенка на искусственное/смешанное вскармливание или введения в рацион новой пищи (для хронической формы FPIES);
- улучшение состояния через несколько дней/недель после полного исключения причинного аллергена из рациона питания ребенка или кормящей матери (для хронической формы FPIES);
- появление острой симптоматики (многократ-



**Рисунок 2.** Алгоритм диагностики и лечения гастроинтестинальных форм аллергии к белкам пищи

ная рвота, вялость) через несколько часов после повторного употребления причинного аллергена (для острой формы FPIES);

- исключение других причин имеющихся симптомов (инфекционные, метаболические, органические, иммунодефицитные состояния).

Особенно подчеркивается нецелесообразность проведения кожных аллергопроб и/или определения специфических IgE в сыворотке с целью установления или исключения диагноза гастроинтестинальной формы аллергии к белкам пищи, так как они являются не-IgE-зависимыми состояниями.

Эндоскопическое обследование с биопсией не является рутинным методом диагностики, однако может быть показано с целью исключения другой патологии, а также в случаях очень тяжелого течения заболевания или отсутствия улучшения после исключения причинного аллергена или перехода на смесь с высокой степенью гидролиза белка.

## ЛЕЧЕНИЕ

Первым и единственным верным лечебным вмешательством при гастроинтестинальных формах аллергии к белкам пищи является полное исключение из рациона питания ребенка причинного(ых) аллергена(ов). При этом максимальные усилия необходимо сосредоточить на сохранении грудного вскармливания, полностью исключив из рациона матери даже те пищевые продукты, которые могут потенциально содержать белок-аллерген. В случае предполагаемой аллергии на белок коровьего молока исключаются все молочные продукты, включая сливочное масло [27]. В случае искусственного вскармливания ребенка следует перевести на смесь с глубокой степенью гидролиза белка. Следует отметить, что смеси, содержащие в названии слово «гипоаллергенный», имеют лишь слабую степень гидролиза белка и неприменимы в перечисленных выше клинических ситуациях. Лишь в 10-20% случаев требуется перевод ребенка на элементную (аминокислотную) смесь. После полного исключения поступления причинного аллергена улучшение, как правило, наблюдается через 10-14 дней. Ребенок начинает прибавлять в массе тела, отмечается статистически достоверное повышение уровня гемоглобина и общего белка сыворотки. Данное клиничко-лабораторное улучшение состояния является в том числе и диагностическим критерием, позволяющим подтвердить заподозренный диагноз (рис. 2).

Высокая частота перекрестных реакций к белкам коровьего и козьего молока делает нецелесообразным применение с лечебной целью смесей на основе козьего молока из-за наличия гомологичных аминокислотных последовательностей.

В нескольких исследованиях продемонстрировано, что около 50% детей с гастроинтестинальными формами аллергии к белку коровьего молока гиперчувствительны как к белкам коровьего молока, так и к белкам сои. Это делает нецелесообразным

применение смесей на основе сои при лечении рассматриваемых состояний [28].

Примечателен тот факт, что у 95% детей с проявлениями FPIES, вызванным белком коровьего молока на первом году жизни, к 3 годам формируется нормальная толерантность к белку коровьего молока. К 2 годам 70% детей способны усваивать ферментированные молочные продукты (например, твердый сыр) [29].

С учетом того, что в хроническую фазу FPIES формируется полный синдром мальабсорбции, обязательным представляется включение в терапию ферментов, однако при правильно назначенной и соблюдаемой элиминационной диете нет необходимости применения каких-либо пищеварительных ферментов уже через 2-3 недели лечения.

## Список литературы

1. Sicherer S.H., Sampson H.A. Food allergy: A review and update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis, prevention, and management. *J Allergy Clin Immunol.* 2018 Jan; 141 (1): 41–58. doi: 10.1016/j.jaci.2017.11.003. Epub 2017 Nov 21.
2. Tang M.L., Mullins R.J. Food allergy: is prevalence increasing? *Intern Med J.* 2017 Mar; 47 (3): 256–261. doi: 10.1111/imj.13362.
3. Savage J., and Johns C.B. Food Allergy: Epidemiology and natural history; *immunol allergy clin north am.* 2015 Feb; 35 (1): 45–59. Published online 2014 Nov 21. doi: [10.1016/j.iaac.2014.09.004].
4. Leonard S.A., Pecora V., Fiocchi A.G., and Nowak-Węgrzyn A. Food protein-induced enterocolitis syndrome: a review of the new guidelines; *World Allergy Organ J.* 2018; 11(1): 4. Published online 2018 Feb 7. doi: [10.1186/s40413-017-0182-z].
5. Soletzko 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. *European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition; J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012 Aug; 55 (2): 221–9; doi: 10.1097/MPG.0b013e31825c9482.
6. Nowak-Węgrzyn A., Chehade M., Groetch M.E. et al. International consensus guidelines for the diagnosis and management of food protein-induced enterocolitis syndrome: executive summary-workgroup report of the adverse reactions to Foods Committee, American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *J Allergy Clin Immunol.* 2017 Apr; 139 (4): 1111–1126.e4; doi: 10.1016/j.jaci.2016.12.966. Epub 2017 Feb 4.
7. Kleinman R.E. Milk protein enteropathy after acute infectious gastroenteritis: experimental and clinical observations. *J Pediatr.* 1991 Apr; 118 (4 Pt 2): S111–5.
8. <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/lactose-intolerance#statistics>
9. Torniaainen S., Savilahti E., Järvelä I. Congenital lactase deficiency – a more common disease than previously thought? *Duodecim [Article in Finnish].* 2009; 125 (7): 766–70.
10. Misselwitz B., Pohl D., Frühauf H. et al. Lactose malabsorption and intolerance: pathogenesis, diagnosis and treatment. *United European Gastroenterol J.* 2013 Jun; 1 (3): 151–159. doi: 10.1177/2050640613484463.
11. Sicherer S.H., Eigenmann P.A., Sampson H.A. Clinical features of food protein-induced enterocolitis syndrome. *J Pediatr.* 1998 Aug; 133 (2): 214–9.
12. Yimyaem P., Chongsrisawat V., Vivatvakin B., Wisedopas N. Gastrointestinal manifestations of cow's milk protein allergy during the first year of life. *J Med Assoc Thai.* 2003 Feb; 86 (2): 116–23.
13. Mehr S., Kakakios A., Frith K., Kemp A.S. Food protein-induced enterocolitis syndrome: 16-year experience. *Pediatrics.* 2009 Mar; 123 (3): e459–64. doi: 10.1542/peds.2008-2029. Epub 2009 Feb 2.
14. Bischoff S.C. Food allergy and eosinophilic gastroenteritis and colitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2010 Jun; 10 (3): 238–45. doi: 10.1097/ACI.0b013e32833982c3.
15. Salvatore S., Vandenplas Y. Gastroesophageal reflux and cow milk allergy: is there a link? *Pediatrics.* 2002 Nov; 110 (5): 972–84.
16. Liacouras C.A. Clinical presentation and treatment of pediatric patients with eosinophilic esophagitis. *Gastroenterol Hepatol (NY).* 2011 Apr; 7 (4): 264–267.
17. [https://www.naspgan.org/files/Pediatric\\_Gastroesophageal\\_Reflux\\_Clinical.33.pdf](https://www.naspgan.org/files/Pediatric_Gastroesophageal_Reflux_Clinical.33.pdf)
18. Machtinger S., Moss R. Cow's milk allergy in breast-fed infants: the role of allergen and maternal secretory IgA antibody. *J Allergy Clin Immunol.* 1986 Feb; 77 (2): 341–7.

19. Host A., Husby S., Osterballe O. A prospective study of cow's milk allergy in exclusively breast-fed infants. Incidence, pathogenetic role of early inadvertent exposure to cow's milk formula, and characterization of bovine milk protein in human milk. *Acta Paediatr Scand.* 1988 Sep; 77 (5): 663–70.

20. Sekerkova A., Fuchs M., Cecrdlova E. et al. High prevalence of neutrophil cytoplasmic autoantibodies in infants with food protein-induced proctitis/proctocolitis: autoimmunity involvement? *J Immunol Res.* 2015; 2015: 902863. doi: 10.1155/2015/902863. Epub 2015 Sep 21.

21. Delahaye C., Chauveau A., Kiefer S., Dumond P. Food protein-induced enterocolitis syndrome (FPIES) in 14 children [Article in French]. *Arch Pediatr.* 2017 Apr; 24 (4): 310–316. doi: 10.1016/j.arcped.2017.01.011. Epub 2017 Feb 21.

22. Rona R.J., Keil T., Summers C. et al. The prevalence of food allergy: a meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol.* 2007 Sep; 120 (3): 638–46. Epub 2007 Jul 12.

23. Mehr S., Frith K., Campbella D.E. Epidemiology of food protein-induced enterocolitis syndrome. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2014 Jun; 14 (3): 208–216. Published online 2014 Apr 30. doi: [10.1097/ACI.0000000000000056]

24. Saarinen K.M., Juntunen-Backman K., Järvenpää A.L. et al. Breast-feeding and the development of cows' milk protein allergy. *Adv Exp Med Biol.* 2000; 478: 121–30.

25. 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 Oct; 92 (10): 902–8.

26. Fiocchi A., Claps A., Dahdah L. et al. Differential diagnosis of food protein-induced enterocolitis syndrome. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2014 Jun; 14 (3): 246–254. Published online 2014 Apr 30. doi: [10.1097/ACI.0000000000000057]

27. Khanna N. and Patel K. FPIES: reviewing the management of food protein-induced enterocolitis syndrome. *Case Rep Pediatr.* 2016; 2016: 1621827. doi: 10.1155/2016/1621827.

28. 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 Oct; 127 (4): 550–7.

29. Brill H. Approach to milk protein allergy in infants, *Can Fam Physician.* 2008 Sep; 54 (9): 1258–1264.

## АНОНС

# Львівський медичний форум 25-а ювілейна виставка «ГалМЕД» 9-11 квітня 2019 року

### Тематичні розділи виставки:

- Лікувальне, діагностичне та реабілітаційне обладнання;
- Медичні прилади та інструменти;
- Лабораторна медицина;
- Засоби реабілітації та товари для людей з обмеженими можливостями;
- Засоби надання невідкладної допомоги;
- Офтальмологічні послуги та обладнання;
- Оптика та окуляри;
- Фармацевтичні препарати;
- Сучасна клініка та послуги;
- Медичний одяг, засоби санітарії та дезінфекції;
- Страхова медицина;
- Біологічно активні добавки, фітопродукти та лікувальна косметика.

### В рамках виставки:

- V спеціалізована експозиція «Медичний туризм»
- V спеціалізована експозиція «Реабілітація».

### Місце проведення:

м. Львів, вул. Коперника, 17 (Львівський Палац Мистецтв)

З більш докладною інформацією можна ознайомитися  
на сайті <http://www.galexpo.com.ua/galmed/>