

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования "Красноярский государственный медицинский
университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого" МЗ РФ
Кафедра педиатрии ИПО

Зав. кафедрой: д.м.н., проф. Таранушенко Т.Е.

Проверил: к.м.н., ассистент Педанова Е.А.

Реферат

На тему: «Гастроинтестинальная пищевая аллергия у детей»

Выполнила:
врач-ординатор Волкова В.В.

Красноярск, 2020 г.

Содержание

1. Введение.....	3
2. Классификация,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,	4
3. Клинические проявления.....	6
4. Общие диагностические подходы к выявлению причинно-значимого аллергена	14
5. Эндоскопическое и гистологическое исследование.....	16
6. Диагностическая элиминационная диета.....	16
7. Диагностическое введение продукта.....	18
8. Дополнительные методы исследования.....	18
9. Заключение.....	20
10. Список литературы.....	21

Введение

В последние годы наблюдается значительный рост распространенности пищевой аллергии. Патологические состояния, связанные с нарушением толерантности к пище, становятся все более актуальной проблемой педиатрии. По данным разных исследователей, аллергическое поражение желудочно-кишечного тракта встречается у 25–50% больных с такой распространенной патологией, как аллергия на белки коровьего молока. Тяжесть заболеваний, связанных с пищевой аллергией, а также их прогноз во многом зависят от ранней диагностики и адекватной лечебной тактики. Трудности и ошибки диагностики гастроинтестинальной пищевой аллергии связаны как с субъективными, так и с объективными причинами, в первую очередь с тем, что гастроинтестинальные реакции на пищу часто носят отсроченный характер и протекают по не-IgE-опосредованному типу.

Пищевая аллергия — это патологическая реакция на компоненты пищи, в основе которой лежат иммунные механизмы, включая выработку специфических иммуноглобулинов IgE (IgE-опосредованные аллергические реакции), клеточный иммунный ответ (не-IgE-опосредованные аллергические реакции) и сочетание этих двух механизмов (реакции смешанного типа — IgE-опосредованные и не-IgE-опосредованные). При этом не-IgE-опосредованные аллергические реакции на пищу, особенно изолированные гастроинтестинальные проявления аллергии при отсутствии кожных высыпаний, вызывают наибольшие трудности в диагностике. Сама же аллергия к белкам коровьего молока (АБКМ) является разновидностью пищевой аллергии, вызванной приемом продуктов, содержащих белки коровьего молока (БКМ), в основе которой лежат те же патологические механизмы.

Способность пищевого белка выступать в роли аллергенов у генетически предрасположенных индивидуумов зависит от наличия в его составе структур - эпитопов, способных вызывать активацию Th2 и выработку IgE-антител.

У детей раннего возраста чаще всего аллергия проявляется к белкам коровьего молока (БКМ). В спектре белков коровьего молока наибольшее клиническое значение имеют: бета-лактоглобулин, альфа-лактальбумин, бычий сывороточный альбумин и гамма-глобулин, а также альфа- и бета-казеины.

Казеин – не видоспецифичный белок, он содержится в молоке других животных, термостабилен, а также устойчив в кислой среде желудка. Бета-лактоглобулин коровьего молока является видоспецифичным (встречается только в коровьем молоке), также термостабилен. Аллергия к этим белкам обуславливают формы АБКМ, сопровождающиеся реакциями как на свежее, так и на термически обработанное коровье молоко.

Альфа-лактоальбумин и бычий сывороточный альбумин являются термолабильными фракциями БКМ, разрушаются при термической обработке, сопровождают реакции только на свежее молоко.

Большое значение в патогенезе аллергии к белкам коровьего молока у детей раннего возраста имеет вскармливание молочными смесями, приводящее к раннему чрезмерному поступлению чужеродного белка, что на фоне незрелости кишечного барьера и иммунного ответа приводит к сенсibilизации к БКМ. Однако, и у детей на грудном вскармливании также может развиваться клинически значимая АБКМ за счет проникновения пищевых белков в грудное молоко матери.

Аллергенными свойствами обладает молоко других млекопитающих, в том числе козье. При этом козье молоко может выступать как перекрестный аллерген, вызывая перекрестно-аллергические реакции у больных с аллергией к белкам коровьего молока, так и являться самостоятельным аллергеном, вызывая тяжелые реакции у пациентов, толерантных к коровьему молоку. Установлено, что более чем у 90% детей с аллергией к БКМ развиваются перекрестные аллергические реакции к козьему и овечьему молоку. Известно, что альфа-лактальбумин имеет перекрестно-связывающие детерминанты с овальбумином куриного яйца, а бычий сывороточный альбумин является причиной реакций на говядину и телятину у больных с АБКМ.

Классификация

Современная классификация проявлений гастроинтестинальной аллергии основана на клинкоиммунологическом принципе. Ниже представлены наиболее распространенные клинические проявления АБКМ у детей, опубликованные в клинических рекомендациях European Academy of Allergy and Clinical Immunology (Табл. 1).

Таблица 1. Классификация гастроинтестинальных проявлений пищевой аллергии (ЕААСI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines, 2014)

Патология	Особенности клинических проявлений	Типичная возрастная группа	Прогноз
IgE-опосредованные реакции			
Оральный аллергический синдром (пищевая аллергия, обусловленная	Зуд, легкий отек, ограниченные полостью рта	Начало проявлений на фоне поллиноза (у детей встречается реже, чем у взрослых)	Возможны как персистирование, так и сезонность проявлений

сенсibilизацией к пыльце)			
Гастроинтестинальные симптомы	Тошнота, рвота, боли в животе и диарея, вызванные приемом пищи	Любой возраст	Зависит от причиннозначимого аллергена
Смешанные IgE-опосредованные и клеточные реакции			
Эозинофильная гастроинтестинальная патология	Симптоматика зависит от уровня поражения желудочно-кишечного тракта, вовлеченного в процесс, и степени эозинофильного воспаления	Любой возраст	Чаще персистирует
Проявления, опосредованные клеточными реакциями			
Индуцированный пищей проктит, проктоколит	Слизь и кровь в стуле	Дети первого года жизни	Обычно разрешается к более старшему возрасту
Индуцированный пищевыми белками синдром энтероколита	При хроническом воздействии: рвота, диарея, отставание в росте, вялость. При повторных воздействиях после ограничения: рвота, диарея,	Дети первого года жизни	Обычно разрешается к более старшему возрасту

	гипотензия, возникающие в течение 2 ч после приема продукта		
--	--	--	--

Клинические проявления

IgE-опосредованная гастроинтестинальная пищевая аллергия

Согласно представленной выше классификации, к гастроинтестинальным проявлениями IgE-опосредованной пищевой аллергии относятся пищевая аллергия, обусловленная сенсibilизацией к пыльце, гастроинтестинальная пищевая аллергия и гастроинтестинальные симптомы, вызванные приемом пищи. Гастроинтестинальная симптоматика также может сопровождать анафилактические реакции на пищу. Гастроинтестинальные симптомы, вызванные приемом пищи и относящиеся к реакциям немедленного типа (тошнота, рвота, боли в животе, диарея), возникают непосредственно после употребления причинно-значимого продукта или в течение первых 2 ч (для диареи возможно несколько позже). Помимо вышеперечисленных симптомов, у детей раннего возраста встречаются такие изолированные признаки, как беспокойство после еды, обильное срыгивание, отказ от приема пищи.

Оральный аллергический синдром (ОАС) представляет собой реакцию гиперчувствительности на продукты растительного происхождения у детей, ранее сенсibilизированных к пыльце [другие названия: синдром пищевой аллергии, ассоциированный с пыльцой (Pollen food allergy syndrome), контактная крапивница орофарингеальной области (Contact urticaria of the oropharyngeal sites)]. В основе ОАС лежит феномен перекрестной реакции между ингаляционными и пищевыми растительными аллергенами, возникающий из-за схожести аминокислотной последовательности и пространственной конфигурации белковых молекул. Ведущими проявлениями ОАС являются зуд и жжение слизистой оболочки рта, обусловленные ангиоотечком губ, языка, мягкого неба, глотки, нередко сопровождаемые чувством зуда и покалывания в ушах.

В большинстве случаев симптомы ОАС возникают в течение нескольких минут после употребления причинно-значимого продукта и обычно недлительны, спонтанное улучшение, как правило, наступает спустя 10–30 мин. Причинные аллергены являются термо- и хемолабильными и редко вызывают генерализованные проявления, однако до 5% пациентов могут впоследствии развить системные реакции вплоть до анафилаксии. В последние годы все больше возрастает значение растительных продуктов как триггера развития аллергических реакций. Около 60% больных поллинозом страдают от проявлений

ОАС, связанных с приемом в пищу различных фруктов, овощей, орехов и специй. Однако ввиду климатогеографических и экологических особенностей отдельных регионов имеются различия в этиологическом спектре поллинозов, а также в качественном характере пищевых продуктов, вызывающих проявления ОАС. Наиболее значимой причиной пыльцевой аллергии в средней полосе России, как и в Центральной и Северной Европе, является пыльца березы, и клинические проявления ОАС у пациентов данной местности развиваются после употребления в пищу грецкого ореха, фундука, а также фруктов семейства Rosaceae, так называемых косточковых — яблок, груш, абрикосов, персиков, вишни, черешни и т. д. В южных районах лидирующую позицию по сенсibilизации занимает пыльца злаков и сорных трав, но самой частой причиной ОАС по-прежнему остаются растительные продукты семейства Rosaceae.

Внедрение в практику врачей-аллергологов молекулярной алергодиагностики, используемой для картирования алергенной сенсibilизации на молекулярном уровне, значительно расширило знания о возникновении перекрестных реакций. Так, наиболее частое сочетание ОАС с сенсibilизацией к пыльце березы объясняется присутствием в ее экстракте группы пыльцевых алергенов — мажорного алергенного белка Bet v1, минорных алергенных молекул Bet v2 (профилин), Bet v6 (изофлавоноредуктаза). Специфические IgE к Bet v1 выявляются более чем у 95% пациентов, чувствительных к пыльце березы. Данный алерген принадлежит к белковому семейству PR-10, представители которого могут быть найдены во многих растительных продуктах, и которые являются доминирующими в пищевых алергических реакциях, ассоциированных с пылью.

Ввиду многообразия форм перекрестных алергических реакций определение профилей сенсibilизации у пациентов с поллинозом является значимым вспомогательным инструментом для точной постановки диагноза, правильного подбора терапии и прогноза ее эффективности. Согласно позиции ЕААСI, в ближайшие годы ожидается повышение распространенности алергий, вызванных сенсibilизацией к аэроалергенам, что обусловлено изменением не только в сенсibilизирующих структурах, но и в пищевых предпочтениях (ежегодное пополнение пищевого рациона экзотическими фруктами и овощами, длительная транспортировка и хранение продуктов), влекущих за собой возникновение новых, пока неописанных, перекрестных реакций.

Смешанные IgE-опосредованные и клеточные реакции на пищу

Эозинофильная гастроинтестинальная патология относится к реакциям на пищу смешанного типа. В зависимости от локализации процесса выделяют такие клинические

формы, как эозинофильный эзофагит, эозинофильный гастроэнтерит и эозинофильный колит. Однако в ряде случаев эозинофильное воспаление может затрагивать все отделы гастроинтестинального тракта. В тех случаях, когда при эозинофильной гастроинтестинальной патологии преобладают не-IgE-опосредованные механизмы реакций замедленного типа, связь симптомов с пищей неочевидна, и выявление причинно-значимых пищевых продуктов затруднено. В связи с этим дети длительно наблюдаются как больные гастроэнтерологического профиля. Однако отличительными признаками этих больных являются наличие аллергологического анамнеза (у 70%) и отсутствие эффекта от обычной терапии.

Для диагностики могут применяться такие методы, как определение катионных белков эозинофилов, эозинофильного нейротоксина, пероксидазы эозинофилов и основного щелочного белка. Однако для окончательного подтверждения диагноза необходимо морфологическое исследование биоптата с обнаружением не менее 15 эозинофилов в поле зрения.

Увеличение заболеваемости эозинофильным эзофагитом (ЭоЭ) отмечают многие авторы. Наиболее часто в качестве причинно-значимых продуктов выступают молоко, соя, яйца, зерновые, различные виды мяса. Генетическая предрасположенность к ЭоЭ играет существенную роль и определяется мутациями в генах, ответственных за синтез компонентов соединительной ткани, филагтрина, хемокина эозинофилов (eotaxin-3), а также цитокина TLSP, участвующего в Th2-ответе дендритных клеток. Согласно современным представлениям, патогенез ЭоЭ при пищевой аллергии заключается в следующем: на фоне генетической предрасположенности и/или рефлюксной болезни пищевая сенсibilизация приводит к нарушению эпителиального барьера и влияет на микробиоту. Антигенпрезентирующие клетки могут мигрировать в региональные лимфатические узлы, где они стимулируют специфический Т-клеточный ответ на пищевые белки. При этом пищевые белки могут индуцировать Т-клеточный ответ как посредством презентации антигена дендритными клетками, так и непосредственно за счет активации эозинофилов. Дегрануляция эозинофилов с высвобождением токсичных белков и цитокинов, направленная на защиту от проникновения патогенов, при ЭоЭ вызывает повреждение тканей, способствует фиброзу и хронизации воспалительного процесса.

Проявления ЭоЭ (рвота, отказ от еды, абдоминальные боли, вследствие скрытого кровотечения возможны развитие анемии, а также потеря веса, ахалазия, дисфагия) могут быть аналогичны манифестации гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, однако дифференциально-диагностическим признаком является отсутствие ответа на антирефлюксную терапию. Кроме того, при эозинофильном воспалении в

субэпителиальных и мышечных слоях пищевода возможно развитие стриктур. Основным гистологическим изменением при ЭоЭ является выраженная эозинофилия слизистой оболочки пищевода на всем ее протяжении. Гистологическим диагностическим критерием ЭоЭ является наличие как минимум 15 эозинофилов в поле зрения микроскопа (при разрешении 400) как минимум в одном биоптате слизистой оболочки пищевода.

Согласно разработанному ESPHAN алгоритму, всем пациентам с эозинофилией слизистой оболочки пищевода необходимо провести пробный курс лечения препаратами из группы ингибиторов протонной помпы в течение 2 мес. Повторная эзофагогастродуоденоскопия с биопсией слизистой оболочки пищевода рекомендована всем детям даже при исчезновении симптомов. Пациенты с клиническим и гистологическим улучшением классифицируются как имеющие либо гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь, либо эозинофилию пищевода, чувствительную к ингибиторам протонной помпы. Однако, согласно тем же рекомендациям, лечение препаратами этой группы может быть прекращено досрочно у младенцев и детей раннего возраста с клинически значимыми симптомами (например, частая рвота и/или отказ от приема пищи ребенка с нарушениями развития) в случае отсутствия улучшения в ответ на терапию во избежание неоправданного откладывания постановки правильного диагноза и начала адекватного лечения.

Несмотря на то, что эозинофильный эзофагит в настоящее время относят к заболеваниям со смешанным патогенезом, и он чаще встречается у лиц с IgE-опосредованной аллергией, консенсус аллергологов на основании всех имеющихся данных исследований сделал вывод, что механизмы развития эозинофильного эзофагита отличаются от механизмов IgE-опосредованных реакций на пищу, и предлагает рассматривать его как в основном не-IgE-опосредованную патологию.

Для эозинофильного гастроэнтерита, который может развиваться в любом возрасте, характерны такие неспецифические симптомы, как абдоминальные боли, рвота, диарея, потеря массы тела, мелена и т. д. В биоптате слизистых оболочек желудка и кишечника выявляется эозинофильная инфильтрация, в периферической крови возможна эозинофилия. Эозинофильный гастроэнтерит следует дифференцировать с паразитарными инфекциями, воспалительными заболеваниями кишечника, рядом других патологических состояний, при которых эозинофилы обнаруживаются в слизистой оболочке желудочнокишечного тракта.

Эозинофильный колит встречается и как изолированная патология, так и в сочетании с болезнью Крона, язвенным колитом, лимфоидным колитом. Считается, что эозинофильный колит чаще встречается у взрослых, чем у детей, тем не менее в настоящее

время растет количество публикаций о случаях этой патологии у детей. Наиболее частым клиническим проявлением изолированного эозинофильного колита были абдоминальные боли и диарея (у 39,1% — с кровью). Снижение индекса массы тела более характерно для сочетания эозинофильного воспаления толстой кишки с болезнью Крона (у 45,5%) и лимфоидным колитом (у 50%) и реже встречается при изолированном эозинофильном колите (13%). Есть данные, что в 50–75% случаев эозинофильного колита присутствует коморбидность с аллергическими заболеваниями, особенно с пищевой аллергией на белки коровьего молока, сои, арахиса. По мнению авторов статьи, значительная эозинофилия в толстой кишке, ассоциированная с высоким уровнем общего IgE, указывает на то, что эозинофильный колит является проявлением аллергии, однако, независимо от наличия повышенного уровня IgE в крови, все больные с эозинофильным колитом требуют аллергологического обследования.

Гастроинтестинальные проявления пищевой аллергии, опосредованные клеточными реакциями на пищу.

Согласно классификации EAACI, к гастроинтестинальным проявлениям пищевой аллергии, опосредованным клеточными реакциями, относят индуцированный пищей проктит, проктоколит и индуцированный пищей энтероколит. При этом их подразделяют на острые и хронические проявления энтероколита. Энтероколит, индуцированный пищевыми белками (Food protein-induced enterocolitis syndrome, FPIES), классифицируется как не-IgE-опосредованная пищевая аллергия, которая проявляется остро или хронически в зависимости от дозы и частоты приема пищевого аллергена и индивидуальных особенностей пациентов. Указанное состояние встречается преимущественно у детей первого года жизни. При этом большинство больных энтероколитом, индуцированным пищевыми белками, — это дети первых дней или месяцев жизни (от 1 до 3 мес). В этой возрастной категории подавляющее большинство случаев заболевания обусловлено введением в питание продуктов, содержащих белки коровьего молока (БКМ). Клинические признаки индуцированного пищевыми белками энтероколита, приведенные в Руководстве по ведению детей с аллергией к БКМ Всемирной аллергологической организации (World Allergy Organization, WAO) как одна из форм аллергии на БКМ, представлены в табл. 2.

Таблица 2. Индуцированный пищевыми белками энтероколит (Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome, FPIES): клиническая характеристика

Клинические проявления	Прогрессирующая диарея с присутствием крови Рвота, метеоризм Энтеропатия с потерей белка
------------------------	--

	Задержка прибавки массы тела
Лабораторные данные	Кровь и лейкоциты в кале Повышение 1-антитрипсина в кале Анемия Гипоальбуминемия Нормальный уровень IgE Метгемоглобинемия Лейкоцитоз при провокационной пробе
Возраст	От 1 дня до 1 года
Аллергены	Часто несколько аллергенов Белки коровьего молока, сои; овальбумин, казеин Курица, рис, рыба — у более старших детей
Патология	Колит Гиперплазия лимфоузлов Локальное повреждение ворсинок Эозинофильная инфильтрация Lamina propria
Лечение	До 80% положительных результатов при применении высокогидролизированных смесей. В 15–20% случаев требуется назначение аминокислотных смесей, особенно при задержке роста. В 2–5% случаев на короткий срок требуются парентеральное питание или стероиды. Характерна высокая частота тяжелых реакций на пищевую провокационную пробу

Согласно рекомендациям консенсуса экспертов по диагностике и ведению индуцированного пищевыми белками энтероколита, следует выделять следующие варианты заболевания:

- по времени начала проявлений — раннее (до 9 мес) и позднее (старше 9 мес);
- по тяжести течения — легкое, среднетяжелое и тяжелое;
- по времени возникновения симптомов:

— острый энтероколит (начало симптомов в пределах 1–4 ч; диарея в пределах 24 ч от введения продукта, обычно в пределах 5–10 ч; купирование симптомов через 24 ч после элиминации; отсутствие задержки массо-ростовых показателей);

— хронический энтероколит (симптомы вызваны ежедневно употребляемыми продуктами; характерны интермиттирующая рвота, хроническая диарея, задержка прибавки массы тела; симптомы купируются через 3–10 дней элиминационной диеты);

- по наличию IgE — классический (sIgE отсутствуют), атипичный (определяются sIgE).

Помимо белков коровьего молока, наиболее значимыми аллергенами являются белки куриного яйца, сои и риса. Более позднее начало заболевания может наблюдаться у детей, находящихся на исключительно грудном вскармливании, при отсроченном введении молочного прикорма. Обычно синдром энтероколита, обусловленный продуктами прикорма (яйцо, зерновые, рыба, курица, овощи), манифестирует в возрасте 4–7 месяцев. Развитие симптомов на фоне исключительно грудного вскармливания происходит крайне редко и ограничивается отдельными клиническими случаями, которые объясняются попаданием минимальных количеств БКМ из питания матери через грудное молоко.

Согласно современным представлениям, диагностическими критериями FPIES являются:

- возраст ребенка младше 2 лет при первом проявлении (часто, но не обязательно);
- повторяющаяся рвота, бледность, вялость в течение 2–4 ч, возникающие в результате воздействия провоцирующей пищи. Симптомы длятся несколько часов и проходят, как правило, в течение 6 ч. Диарея возникает гораздо реже и позже (через 5–10 ч);

- отсутствие симптомов, характерных для IgE-опосредованных реакций;
- устранение симптомов при элиминации причиннозначимых белков из питания ребенка;

- возникновение типичных симптомов в течение 2–4 ч при повторном приеме продукта или проведении провокационной пробы. Наличие двух аналогичных эпизодов достаточно для окончательной постановки диагноза без провокационной пробы.

Дифференциальный диагноз проводят со следующими заболеваниями:

- инфекционные болезни:
 - вирусный гастроэнтерит;
 - гастроэнтерит бактериальной этиологии (*Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter*, *Yersinia*);
 - зоонозы;
- другие проявления гастроинтестинальной пищевой аллергии:
 - другие формы не-IgE-опосредованной пищевой аллергии (энтеропатия, индуцированная пищевыми белками);

- эозинофильная гастроинтестинальная патология;
- IgE-опосредованная гастроинтестинальная пищевая аллергия (анафилаксия);
- болезни пищеварительной системы:
 - гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь;
 - болезнь Гиршпрунга; — инвагинация;
 - кишечная непроходимость;
 - пилоростеноз;
 - целиакия;
 - дивертикул Меккеля;
 - некротизирующий энтероколит;
- другие болезни, включая неврологические (эпилепсия, энцефалопатия), сердечно-сосудистые (врожденные пороки сердца, кардиомиопатия, нарушения ритма сердца), интоксикации, врожденные метаболические нарушения.

Энтеропатия, индуцированная пищевыми белками, не включена в классификацию пищевой аллергии, приведенную в документе EAACI, в то время как данная форма присутствует в классификации клинических проявлений аллергии на БКМ WAO. Отличительными признаками энтеропатии являются поражение ворсинок и связанный с этим синдром мальабсорбции. Следует отметить, что по основным клиническим признакам индуцированная пищевыми белками энтеропатия соответствует проявлениям хронической формы индуцированного пищевой энтероколита. По всей видимости, дальнейшее изучение патогенеза не-IgE-опосредованных проявлений гастроинтестинальной пищевой аллергии даст возможность объединить или более четко разграничить эти две клинические формы и создать единую классификацию. У детей раннего возраста аллергическая энтеропатия чаще всего обусловлена гиперчувствительностью к БКМ (возможно ее сочетание с аллергией на сою, яйцо, пшеницу и другие продукты) и характеризуется длительной диареей, рвотой, недостаточным набором массы тела, анемией, гипопроотеинемией. Согласно современным представлениям, диагностическими критериями энтеропатии, индуцированной пищевыми белками, являются:

- возраст ребенка младше 9 мес при первых проявлениях;
- схожие желудочно-кишечные симптомы (в основном рвота и отсутствие прибавки массы тела) при повторном приеме провоцирующей пищи при отсутствии других причин;
- подтверждение диагноза у ребенка с помощью биопсии слизистой оболочки кишечника (обнаруживаются повреждение ворсинок, гиперплазия крипт и воспаление);

- купирование симптомов в течение нескольких недель при назначении элиминационной диеты с исключением причинно-значимых продуктов, однако полное восстановление ворсинок может занять несколько месяцев.

Дифференциально-диагностический поиск при энтеропатии, индуцированной пищевыми белками, включает те же состояния, что и при FPIES, однако, учитывая характерные для энтеропатии проявления мальабсорбции, ее следует дифференцировать также с аутоиммунной энтеропатией, протеинтеряющей энтеропатией, панкреатической недостаточностью, первичным иммунодефицитом, лимфангиэктазией кишечника, врожденной патологией эпителия (как, например, болезнь цитоплазматических включений микроворсинок).

Проктоколит, индуцированный пищевыми белками, — это не-IgE-опосредованное заболевание, вызванное иммунным ответом против пищевых белков, для которого характерны признаки аллергического проктоколита (наличие слизи и/или крови в стуле у внешне здорового младенца). Задержка прибавки массы тела нехарактерна для этого заболевания. Возможно развитие железодефицитной анемии. Частым причинным фактором проктоколита, индуцированного пищевыми белками, является введение в питание ребенка смесей на основе коровьего молока и сои. Синдром может развиваться и у детей, находящихся на исключительно грудном вскармливании. При элиминации из питания ребенка и/или кормящей матери продуктов, содержащих БКМ (и сои), купирование признаков явного кровотечения происходит в течение 72 ч. Диагностическими критериями проктоколита, индуцированного пищевыми белками, являются:

- наличие небольшого количества крови в стуле у ребенка при отсутствии других клинических симптомов;
- исчезновение симптомов после исключения всех причинно-значимых белков;
- исключение других возможных причин ректального кровотечения.

Аллергический проктит может иметь клиническую картину, характерную для болезни Гиршпрунга. При этом отличительным признаком аллергического проктита является более поздняя манифестация болезни: средний возраст начала симптоматики составляет $3,1 \pm 1,5$ против $1,4 \pm 0,9$ месяцев у детей с болезнью Гиршпрунга.

Предложены дифференциально-диагностические критерии между тремя формами не-IgE-опосредованной гастроинтестинальной пищевой аллергии (индуцированный пищевыми белками энтероколит; индуцированная пищей энтеропатия; проктоколит, индуцированный пищевыми белками) при проведении провокационной пробы причинно-значимым продуктом: для синдрома энтероколита (FPIES) характерны рвота через 4–6 ч, диарея через 5–8 ч; для индуцированного пищевыми белками аллергического проктоколита

— ректальное кровотечение через 6–72 ч; для индуцированной пищей энтеропатии — рвота и/или диарея через 40–72 ч.

Общие диагностические подходы к выявлению причинно-значимого аллергена

Поскольку лечение любых форм пищевой аллергии основано на элиминации из рациона причинно-значимых пищевых продуктов, определение всех триггерных белков приобретает ключевое значение для диагностики и формирования эффективной тактики лечения. Несмотря на совершенствование методов лабораторной диагностики, основой правильного диагноза при пищевой аллергии остаются тщательно собранные анамнестические данные, а результаты аллергологического обследования интерпретируются в контексте данных анамнеза. Гастроинтестинальных форм пищевой аллергии это касается в наибольшей степени, поскольку значительная их часть является не-IgE-опосредованной.

Объективными и субъективными причинами ошибочной диагностики гастроинтестинальной пищевой аллергии являются:

- недооценка аллергологического анамнеза, в том числе семейного;
- недооценка связи симптомов с приемом пищи и отменой продукта;
- неочевидность связи с приемом определенных продуктов (гастроинтестинальные реакции на пищу часто носят отсроченный характер);
- отрицательные результаты определения специфических IgE и кожных проб (гастроинтестинальные реакции на пищевые белки часто протекают по не-IgEопосредованному типу);
- наличие вторичной лактазной недостаточности, которая встречается у 89,5% детей с гастроинтестинальными проявлениями аллергии к БКМ, «маскирует» пищевую аллергию, и после определения углеводов кала ребенку назначается совершенно неадекватная для него диета — безлактозная (с использованием безлактозных смесей или с назначением лактазы), а не безмолочная (с полным исключением белков коровьего молока);
- появление в стуле слизи и крови трактуется как дисбактериоз, в результате чего многие больные длительно получают так называемое лечение от дисбактериоза без назначения адекватной диеты, что утяжеляет течение болезни и откладывает назначение эффективного лечения.

В сложных случаях, особенно при стертой клинической картине, существенную помощь в выявлении причинно-значимых аллергенов оказывает ведение пищевого дневника, в котором фиксируются употребляемые продукты, их количество, время, возникающие симптомы. Кроме того, пищевой дневник помогает выявить источники

поступления «скрытых» пищевых аллергенов или возможной контаминации продуктов. Для выявления специфических IgE-антител к пищевым аллергенам в настоящее время наиболее информативен метод иммуноферментного анализа. Мировым стандартом в аллергодиагностике считают метод ImmunoCAP, обладающий высокой чувствительностью, специфичностью и воспроизводимостью, с которым сравниваются результаты других тестов. Диагностическая значимость уровня специфических IgE зависит от возраста больных. Для детей раннего возраста клинически значимыми являются более низкие уровни специфических IgE (у детей в возрасте младше 2 лет жизни уровень специфических IgE к молоку 5 kU/l обладает 95% диагностической значимостью). У детей с гастроинтестинальными формами пищевой аллергии по сравнению с детьми с кожными проявлениями наиболее вероятен отрицательный результат теста на IgE-специфические антитела. Прик-тесты и аппликационные кожные пробы при гастроинтестинальной аллергии недостаточно информативны, поэтому их результаты должны оцениваться в контексте анамнеза и провокационных проб.

Эндоскопическое и гистологическое исследование

Пациентам с выраженными и стойкими жалобами со стороны желудочно-кишечного тракта, задержкой физического развития или железодефицитной анемией, которые не удается объяснить другими причинами, показано эндоскопическое исследование верхних и нижних отделов желудочно-кишечного тракта с морфологическим исследованием биоптатов. При эозинофильных поражениях желудочно-кишечного тракта гистологическое исследование позволяет установить диагноз. Так, наличие как минимум 15 эозинофилов в поле зрения микроскопа высокого разрешения (400) как минимум в одном биоптате слизистой оболочки пищевода является гистологическим диагностическим критерием эозинофильной патологии желудочно-кишечного тракта. Основная диагностическая значимость при не-IgE-опосредованных формах пищевой аллергии принадлежит дифференциальному диагнозу с другими заболеваниями, в первую очередь с целиакией, поскольку такие макроскопические и гистологические изменения, как субатрофия ворсинок или лимфоидная инфильтрация, не являются специфичными или чувствительными признаками.

Согласно клиническим рекомендациям, элиминационные и провокационные пробы (открытые и слепые провокационные пробы с пищевыми продуктами, в т. ч. «золотой стандарт» диагностики пищевой аллергии — двойная слепая плацебоконтролируемая проба) во всем мире проводятся достаточно редко, поскольку связаны с высоким риском для пациента. Решающая роль отводится диагностической элиминационной диете и диагностическому введению продукта.

Диагностическая элиминационная диета

При наличии клинически значимых симптомов и вероятности аллергии к БКМ, даже при отрицательном результате на специфические IgE к БКМ, на определенный период времени назначается диагностическая элиминационная диета, а из рациона ребенка или из питания матери (при грудном вскармливании) исключаются продукты, содержащие БКМ. Также могут быть элиминированы из питания другие подозреваемые источники — яйца, глютенсодержащие продукты, соя. При эозинофильных поражениях желудочно-кишечного тракта применяются таргетные, элементные и эмпирические элиминационные диеты. Наибольшее распространение при ЭоЭ получила эмпирическая диета с исключением 6 основных аллергенов (Six-food elimination diet) — молока, сои, яиц, пшеницы, орехов, рыбы/морепродуктов). Однако следует отметить, что до настоящего времени рандомизированные контролируемые исследования по эффективности каждой из перечисленных выше диет не проводились. При применении элементной диеты ребенка полностью переводят на питание смесью на основе аминокислот, в результате чего достигается полное удаление из питания пищевых аллергенов. Наиболее широко данный вид диетологического вмешательства используют у детей раннего возраста. По данным исследований, купирование клинических симптомов, таких как рвота, боль в животе и дисфагия, у детей наблюдается не ранее 8-х суток от начала элементной диеты, в то время как гистологическое улучшение отмечается через 4 недели.

Аминокислотная формула показана младенцам со множественной пищевой аллергией, задержкой физического развития, а также пациентам с тяжелым течением заболевания, детям более старшего возраста, которым не удастся организовать элиминационную диету (или она неэффективна). Длительное применение элементной диеты ограничено высокой стоимостью аминокислотных смесей. Таргетная (прицельная) элиминационная диета подразумевает исключение из питания ребенка причинно-значимых аллергенов. Очевидно, что недостаточная эффективность данного режима питания, о котором сообщает ряд авторов, связана с трудностью выявления причинно-значимых триггеров и ошибочной диагностикой, что объясняется отсутствием в настоящее время доступных в клинической практике лабораторных методов диагностики не-IgE-опосредованной пищевой аллергии.

Длительность диагностической диеты, согласно клиническим рекомендациям, зависит от формы пищевой аллергии. Она должна быть максимально короткой, но достаточной для того, чтобы оценить исчезновение/стабилизацию клинических симптомов. Продолжительность ее колеблется от 3–5 дней при клинических реакциях немедленного типа до 1–2 недель и более у детей с отсроченными и хроническими реакциями. Пациентам

с мальабсорбцией, а также с задержкой показателей физического развития для оценки ответа на элиминационную диету может потребоваться не менее 2–4 недель. Если за эти сроки симптоматика не купируется, наличие аллергии к предполагаемому продукту маловероятно; однако следует помнить, что в таких случаях необходимо исключить множественный характер пищевой аллергии.

Диагностическое введение продукта

Исходя из данных анамнеза (количество продукта, на которое отмечалась реакция, выраженность реакции на это количество), для первого пробного введения определяется объем продукта, содержащего подозреваемый причинно-значимый аллерген. Начинают с дозы, значительно меньшей той, которая вызвала реакцию. Срок наблюдения после диагностического введения продукта зависит от характера предыдущих реакций на продукт и составляет от 2 ч при реакциях немедленного типа до 2 суток при замедленном типе реакций в анамнезе. При не-IgE-опосредованных формах гастроинтестинальной пищевой аллергии длительность наблюдения составляет до 72 ч. Если на первое диагностическое введение продукта никаких отрицательных реакций не отмечается, продукт вводится в питание в постепенно возрастающих количествах с обязательной регистрацией всех симптомов — гастроинтестинальных, кожных, респираторных.

Дополнительные методы исследования

Согласно положению рекомендаций, «определение уровня антител классов IgG и IgA к глиадину и тканевой трансглутаминазе, а также методы HLA-типирования (DQ2/DQ8) используются с целью дифференциальной диагностики аллергии к глютену и целиакии. Клеточные тесты — тесты активации базофилов различных модификаций (FLOW-CAST, EK-CAST, CASTCOMBI) — позволяют установить неспецифическое высвобождение медиаторов из базофилов в присутствии аллергена и без связи с молекулой IgE, но имеют ограниченное применение вследствие высокой стоимости. Анализ полиморфизмов в гене лактазы (LCT) используется с целью дифференциальной диагностики с первичной гипо- и алактазией. Помимо перечисленных выше заболеваний и патологических состояний, следует проводить дифференциальный диагноз с реакциями на пищу неиммунного характера, токсическими реакциями на пищу и реакциями на пищевые добавки и контаминанты.

Реакции на пищу неиммунногенного характера клинически могут не отличаться от проявлений пищевой аллергии и могут сочетаться у одного и того же больного с аллергическими реакциями. Так, непереносимость лактозы может встречаться как самостоятельное нарушение, но в ряде случаев вторичная лактазная недостаточность сопровождается аллергией к БКМ и является следствием аллергического поражения ворсинок

кишечника». Иммунные механизмы не принимают участия в развитии неиммунных реакций на пищевые продукты (в отличие от истинной пищевой аллергии), в основе их развития, по утверждению авторов, «лежит неспецифическое высвобождение медиаторов из клеток-мишеней аллергии или воздействие биогенных аминов, содержащихся непосредственно в пище. Наиболее часто неиммунные реакции развиваются после употребления продуктов, богатых гистамином, тирамином и гистаминолибераторами (квашеная капуста, вяленая ветчина, печень, консервированный тунец, сельдь, шпинат, томаты, зрелые сыры, шоколад, бобы какао и др.). Классическим примером неиммунных реакций на пищу является употребление рыбы семейства Scombridae (тунец, макрель, пелагида), мясо которых содержит большое количество гистидина. При нарушении технологии переработки и хранения рыбы гистидин под влиянием бактериальной гистидиндекарбоксилазы превращается в гистамин, который и обуславливает клиническую реакцию вплоть до «гистаминового шока». В шоколаде, в продуктах, подвергаемых ферментированию, например в сырах, ферментированных бобах какао, содержится vasoактивный амин — альфа-фенилэтиламин, который также способен вызывать у больных симптомы, подобные аллергическим. Все эти реакции носят дозозависимый характер. Пищевые добавки, вносимые для улучшения вкуса, запаха, цвета, обеспечивающие длительность хранения пищевого продукта, также нередко являются причиной развития неиммунных реакций. К наиболее распространенным из них, нередко приводящим к развитию аллергических и псевдоаллергических реакций, относятся красители (E102, E104, E120, E122, E124, E132, E133, E155 и др.), соединения серы (E220–227), нитриты (E249, 250, 252), глутаматы (E621–625). Возможны также реакции, связанные с присутствием в пище пестицидов, фторсодержащих, хлорорганических, сернистых соединений, антибиотиков, продуктов микробного метаболизма, грибов и т. д.

Своевременно назначенная адекватная диета обеспечивает ребенку нормальные темпы роста и развития. Безусловно, соблюдение элиминационных рационов сопряжено с некоторыми трудностями, однако именно элиминационная диета является единственно эффективной тактикой ведения детей с пищевой аллергией. В настоящее время для создания полноценного по всем макро- и микронутриентам рациона детям с пищевой аллергией и аллергией к БКМ широко используются специализированные продукты — смеси на основе высокогидролизованного молочного белка или аминокислот. Благодаря использованию специализированных продуктов достигаются нормальные показатели роста и развития детей даже с тяжелой множественной пищевой аллергией.

Заключение

Несмотря на то, что гастроинтестинальная пищевая аллергия становится все более актуальной проблемой педиатрии, и, по данным разных исследователей, аллергическое поражение желудочно-кишечного тракта встречается у 25–50% больных с такой распространенной патологией, как аллергия на белки коровьего молока, эти состояния остаются «белым пятном» для многих педиатров. Трудности и ошибки диагностики гастроинтестинальной пищевой аллергии связаны как с субъективными, так и с объективными причинами и объясняются в первую очередь тем, что гастроинтестинальные реакции на пищу часто носят отсроченный характер и протекают по не-IgE-опосредованному типу. В то же время знание современной классификации гастроинтестинальных проявлений пищевой аллергии, алгоритмов диагностики и ведения различных клинических форм этой патологии способно улучшить качество оказания медицинской помощи этой категории больных, избежать хронизации процесса и развития тяжелых, инвалидизирующих форм заболеваний.

Список литературы

1. Caubet JC, Szajewska H, Shamir R, Nowak-Wegrzyn A. Non-IgE-mediated gastrointestinal food allergies in children. *Pediatr Allergy Immunol.* 2017;28(1):6–17
2. Leonard SA, Pecora V, Fiocchi G, Nowak-Wegrzyn A. Food protein-induced enterocolitis syndrome: a review of the new guidelines. *World Allergy Organization Journal.* 2018; 11(4):1-9
3. Nowak-Wegrzyn A, Chehade M, Groetch ME 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;139(4):1111-1126
4. Sorser SA, Barawi M, Hagglund K, et al. Eosinophilic esophagitis in children and adolescents: epidemiology, clinical presentation and seasonal variation. *J Gastroenterol.* 2013;48(1):81–85.
5. Макарова С.Г., Намазова-Баранова Л.С., Вишнева Е.А., и др. Актуальные вопросы диагностики пищевой аллергии в педиатрической практике. *Вестник Российской академии медицинских наук.* — 2015. — Т. 70. — № 1 — С. 41–46
6. Макарова С.Г., Намазова-Баранова Л.С., Вишнева Е.А., и др. Гастроинтестинальная пищевая аллергия у детей. *Вопросы современной педиатрии.* — 2017. — Т. 16. — № 3 — С. 202–212
7. Союз педиатров России. Аллергия к белкам коровьего молока у детей. *Клинические рекомендации.* – 2018.