

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Красноярский государственный медицинский
университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства
здравоохранения Российской Федерации.

Кафедра педиатрии ИПО

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

Проверил: доц, к.м.н., Педанова Е.А.

Реферат

На тему: «Диагностика аллергии к белкам коровьего молока у детей в
практике врача педиатра»

Выполнил: врач-ординатор Попова Д.В.

г. Красноярск, 2019 год

Ст.л
04.06.2019
Зав. кафедрой
04.06.19
С.П.Педанова

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	3
Этиология и патогенез	5
Классификация	6
Клиническая картина.....	8
Диагностика	11
Дифференциальный диагноз	13
Лечение	15
Профилактика	16
Заключение	18
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	20

ВВЕДЕНИЕ

Аллергия к белкам коровьего молока (АБКМ), являясь самым распространенным аллергическим заболеванием среди детей первого года жизни, может носить системный характер с поражением кожи, органов желудочно-кишечного и респираторного трактов. Несвоевременная диагностика АБКМ способствует возникновению полидефицитных состояний и нарушений физического и нервно-психического развития детей. У младенцев ранняя постановка диагноза часто затруднительна ввиду неспецифичности проявлений АБКМ, а также схожести ее клинической симптоматики с проявлениями ряда других заболеваний. До настоящего времени вопросы лабораторной диагностики данного вида аллергии остаются предметом дискуссий, поскольку здесь не существует каких-либо специфичных и надежных диагностических тестов. Широкое внедрение в практику здравоохранения новых методов диагностики у детей грудного возраста вызывает определенные трудности, связанные с инвазивностью манипуляций. Указанные проблемы актуальны и для мировой педиатрической практики. С целью улучшения информированности педиатров о первичных симптомах АБКМ группой ведущих специалистов-экспертов для распознавания и оценки симптомов, возникающих при употреблении коровьего молока у детей, была разработана клиническая шкала CoMiSS. По мнению авторов, использование данной шкалы должно способствовать совершенствованию отбора пациентов для проведения дифференциальной диагностики с заболеваниями со схожими клиническими проявлениями и для подтверждения аллергической природы нарушений, то есть улучшать постановку предварительного диагноза. Однако для подтверждения и постановки клинического диагноза во многих случаях необходимо применение инвазивных методов лабораторной диагностики. Следовательно, разработка и внедрение в клиническую практику неинвазивной верификации АБКМ у детей первого года жизни является

актуальной задачей. Особенное значение имеет диагностика данной патологии на ранней стадии развития, при наличии изолированной гастроинтестинальной симптоматики без признаков поражения кожи. Совершенствование ранней диагностики АБКМ позволит своевременно назначить адекватную терапию, предупредить развитие дефицитных состояний и белково-энергетической недостаточности.

Определение

Аллергия к белкам коровьего молока (АБКМ) — это патологическая реакция, вызванная приемом продуктов, содержащих белки коровьего молока (БКМ), в основе которой лежат иммунные механизмы (специфические IgE-опосредованные реакции, клеточный иммунный ответ (не-IgE-опосредованные) или их сочетание - реакции смешанного типа).

Этиология и патогенез

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. В спектре белков коровьего молока наибольшее клиническое значение имеют: β -лактоглобулин, α -лактальбумин, бычий сывороточный альбумин и γ -глобулин, а также α - и β -казеины.

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

Перекрестные аллергические реакции. 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 α -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 АБКМ основана на клинкоиммунологическом принципе.

Состояния, связанные с IgE-опосредованными реакциями на белок коровьего молока.

I. Системные IgE-опосредованные реакции (анафилаксия)

A. Реакции немедленного типа

B. Отсроченные реакции

II. IgE-опосредованные гастроинтестинальные реакции

A. Оральный аллергический синдром

B. Гастроинтестинальные реакции немедленного типа

III. IgE-опосредованные респираторные реакции

A. Астма или ринит после употребления в пищу молока

В. Астма или ринит после попадания БКМ в дыхательные пути

IV. IgE-опосредованные кожные реакции

А. Реакции немедленного типа

1. Острая крапивница или ангиоотек

2. Контактная крапивница

В. Отсроченные реакции

Атопический дерматит

Состояния, связанные с не-IgE-опосредованными и смешанными реакциями на белок коровьего молока.

I. Атопический дерматит

А. Реакции немедленного типа

В. Отсроченные реакции II. Не-IgE-опосредованные гастроинтестинальные реакции

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь

Дисфагия (крикофарингеальный спазм)

Пилороспазм

Аллергический эозинофильный эзофагит

Индукцированная БКМ энтеропатия

Запоры

Колики

Индукцированные БКМ гастроэнтероколит и проктоколит

III. Не-IgE-опосредованные респираторные реакции

Синдром Гейнера

Клиническая картина

Клинические проявления АБКМ значительно отличаются в зависимости от формы и характера реакции, а также у больных разного возраста. Начальные симптомы, возникающие в первые дни и недели жизни ребенка, часто недостаточно специфичны и не имеют характера определенной патологии. К ним относятся такие кожные проявления, как гиперемия кожи, упорные опрелости, мелкопапулезная сыпь.

Клиническая картина АБКМ со стороны желудочно-кишечного тракта обусловлена воспалением, нарушением моторики или сочетанием этих механизмов. У грудных детей симптомы АБКМ со стороны желудочно-кишечного тракта также неспецифичны. *Гастроинтестинальная* симптоматика может выражаться обильными срыгиваниями и/или рвотой после приема продукта, коликами, функциональными запорами, появлением слизи в стуле. Считается, что как минимум 10–15% случаев колик у грудных детей связаны с наличием пищевой аллергии. АБКМ является одной из наиболее частых причин появления примеси крови в кале у детей раннего возраста. Хроническая железодефицитная анемия может быть единственным симптомом АБКМ.

Тяжелые проявления

Желудочно-кишечный тракт: отставание в росте; железодефицитная анемия; энтеропатия.

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. 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. 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.

Отсроченные реакции — кожные или желудочнокишечные 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 и фактора некроза опухоли. 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 филагтрина 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. 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 сенсibilизацию к субстрату. По данным А. J. Costa с соавт., 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 устраняется в 30–79% случаев при IgE-опосредованном процессе. 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 atopических болезней, таких как астма, риноконъюнктивит и atopический дерматит.

Оптимальным методом диагностики в клинической практике считают диагностическую элиминационную диету. Разработан алгоритм использования диетодиагностики: пациент с подозрением на аллергию к белкам коровьего молока в течение 2–4 нед находится на безмолочной диете. 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. По прошествии времени (до 6 мес) белок коровьего молока постепенно вводится в рацион ребенка.

Рекомендовано диагностическое введение продукта

Разработано такое диагностическое мероприятие, как «диагностическое введение продукта». Количество продукта, содержащего БКМ, для первого пробного введения определяется исходя из данных анамнеза (количество продукта, на которое отмечалась реакция и выраженность реакции). Начинают с дозы, значительно меньшей той, которая вызвала симптомы.

Срок наблюдения за реакцией после диагностического введения продукта зависит также от характера предыдущих реакций на этот продукт и составляет от 2 часов при реакциях немедленного типа до 2 суток при реакциях замедленного типа в анамнезе. Если на первое диагностическое введение продукта никаких отрицательных реакций не отмечается, продукт вводится в питание в постепенно возрастающих количествах с обязательной регистрацией всех симптомов – должны быть оценены проявления аллергии как со стороны кожи и желудочно-кишечного тракта, так и респираторные.

Рекомендована консультация диетолога для подбора и коррекции рациона, гастроэнтеролога при гастроинтестинальной симптоматике для подбора и коррекции терапии, дерматолога при кожных проявлениях АБКМ для подбора и коррекции терапии.

В некоторых случаях необходимо проведение медико-генетического консультирования и пренатальной диагностики с целью дифференциальной диагностики с наследственными заболеваниями и синдромами.

Дифференциальная диагностика

Проводится в первую очередь с неиммунными формами пищевой непереносимости и реакциями на пищу, а также другими заболеваниями:

- о Заболевания другой этиологии, сопровождающиеся кожными проявлениями;
- о Непереносимость пищи ферментная и/или метаболическая: непереносимость лактозы; мальабсорбция углеводов; целиакия.
- о Токсические реакции на пищу: бактериальной, вирусной или иной этиологии; фармакологические.
- о Реакции на пищевые добавки и контаминанты;

о Состояния, не всегда связанные с приемом пищи; - ГЭРБ; - функциональные кишечные нарушения; - синдром раздраженной толстой кишки; - воспалительные заболевания кишечника.

Реакции на пищу неиммунного характера могут клинически не отличаться от проявлений аллергии к БКМ 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 проявлением аллергического поражения кишечника. Причиной развития неиммунных реакций может быть связано с присутствием в молочных продуктах таких контаминант, как пестициды, фторсодержащие, хлорорганические соединения, сернистые соединения, антибиотики, продукты микробного метаболизма, грибки и т.д.

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



Лечение

1. Рекомендовано проведение этиологического лечения - исключение из питания всех продуктов, содержащих белки коровьего молока, а также говядины. В случаях легких проявлений АБКМ безмолочная диета рекомендована в качестве монотерапии.

Из питания ребенка необходимо исключить смеси на основе коровьего молока и прикорм, содержащий БКМ или другие, не модифицированные, молочные животные белки (например, козье, овечье молоко). Соблюдение элиминационной диеты должно сопровождаться мониторингом показателей физического развития ребенка. Диетотерапия АБКМ носит поэтапный характер:

о этап - диагностический.

о этап – лечебная элиминационная диета

о этап - расширение рациона.

Минимальные сроки исключения из питания рекомендованы международными документами, и составляют не менее 6 мес, при наличии тяжелых реакций – не менее 12-18 мес.

Детям с АБКМ, находящимся на искусственном вскармливании, рекомендовано использовать в питании специализированные смеси на основе высокогидролизованного молочного белка или аминокислот. согласно современным требованиям, критерием эффективности лечебной смеси являются результаты клинических исследований, в которых продемонстрировано отсутствие аллергических реакций на нее у 90% детей с подтвержденным диагнозом аллергии на БКМ. Если при приеме смеси на основе высокогидролизованного белка состояние не улучшается в течение 2 недель, рекомендуется перевод на питание на основе аминокислот.

Смеси на основе частично (умеренно) гидролизованного белка предназначены для искусственного и смешанного вскармливания детей из группы риска по развитию аллергической патологии, по своему назначению являются профилактическими и не могут применяться у детей с подтвержденной АБКМ. Смеси и продукты на основе немодифицированных (негидролизированных) белков молока - козьего, овечьего, верблюжьего и других видов млекопитающих не рекомендуются детям с АБКМ.

Напитки из сои, риса, миндаля, кокоса или каштана, неправомочно называют «молоком». Они не соответствуют потребностям грудных детей и не рекомендованы к использованию в их питании в качестве смеси для искусственного вскармливания.

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

Профилактика и диспансерное наблюдение

Первичная профилактика АБКМ - профилактика раннего дебюта атопии. Диетопрофилактика должна проводиться у детей из группы высокого риска,

т.е. имеющих наследственную отягощенность по atopическим заболеваниям. Определенным превентивным эффектом обладает исключительно грудное вскармливание до возраста 4-6 мес. Убедительные доказательства профилактического эффекта строгой гипоаллергенной диеты матери в течение беременности для предупреждения развития аллергического заболевания у ребенка отсутствуют: рекомендуется, по возможности, разнообразный полноценный рацион. Индивидуальный гипоаллергенный рацион с исключением причинно-значимых аллергенов рекомендован матери в тех случаях, когда женщина сама страдает аллергическим заболеванием. В периоде кормления грудью матерям из «группы риска» целесообразно сформировать полноценный разнообразный рацион с ограниченным использованием в питании наиболее распространенных аллергенов, в том числе продуктов, содержащих БКМ.

У детей из группы риска по развитию atopии, находящихся на искусственном или смешанном вскармливании, использование частично- или высокогидролизированных смесей должно быть обязательным профилактическим мероприятием в возрасте до 6 мес.; в более позднем возрасте их эффективность не доказана. Детям с высоким риском развития atopических заболеваний, лишенным материнского молока, рекомендуется применение смесей с доказано сниженными аллергенными свойствами. В РФ для профилактики пищевой аллергии (в том числе АБКМ) используются смеси на основе умеренно гидролизованного молочного белка, в названии их используется слово «гипоаллергенная» или аббревиатура «ГА» (например, «Беллакт ГА», «НАН ГА», «Нутрилак ГА», «Нутрилон Гипоаллергенный», «Фрисолак ГА», «Хумана ГА»).

Введение продуктов прикорма в рамках «окна толерантности» - в возрасте 4-6 мес. способствует снижению риска развития atopии в последующие годы. Ключевым правилом введения прикорма детям с высоким риском развития

атопии является назначение монокомпонентных продуктов, а также соблюдение принципа постепенного расширения рациона (не более 1 продукта в неделю). Сроки введения прикорма соответствуют рекомендованным для здоровых детей.

Тактика динамического наблюдения определяется нозологической формой и тяжестью течения заболевания. Диагностическая программа с комплексом терапии и подбором индивидуальной элиминационной диеты в стационаре / дневном стационаре может составлять в среднем около 14 дней. Больные с легкими проявлениями АБКМ могут наблюдаться амбулаторно, консультации специалистов (в зависимости от характера проявления и по показаниям – аллерголога, диетолога, гастроэнтеролога, дерматолога) с частотой 1 раз в 2-6 месяцев. При тяжелых и среднетяжелых реакциях на БКМ ребенок может нуждаться в госпитализации для обследования, подбора терапии и коррекции рациона, реабилитационных мероприятий (1 раз в 3-12 мес., в зависимости от характера патологических проявлений).

Заключение

Формирование толерантности и прогноз во многом зависят от вида аллергена и формы АБКМ, а также от адекватной тактики ведения ребенка на ранних этапах развития патологии. Продолжительность элиминационной диеты и формирование толерантности индивидуальны. Минимальные сроки исключения из питания БКМ определены международными документами - не менее 6 мес, при наличии тяжелых реакций – не менее 12- 18 мес. Дальнейшая тактика ведения ребенка определяется характером клинических проявлений и результатами обследования и наблюдения. Частота формирования толерантности к молочным белкам у детей, имевших аллергию к БКМ на первом году жизни при не-IgE – опосредованной форме аллергии к БКМ может достигать 100% к 5 годам, тогда как при IgE-

опосредованной форме эти цифры значительно ниже: и составляет по разным данным 41% к 2 годам, 19-57% к 4 годам, 74% к 5 годам и у 85% - к 8-9 годам, 64% к 12-летнему и 79% – к 16-летнему возрасту. Предикторами толерантности могут служить результаты диагностического введения продуктов и кожных проб. Показано, что реакция на минимальные количества молока (10 мл и менее) при диагностическом введении, а также большой размер папулы при прик-тесте, являются предикторами персистирования аллергии к БКМ. При своевременной адекватной диетотерапии прогноз преимущественно благоприятный.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Вишнева Е.А., Намазова-Баранова Л.С., Турти Т.В. [и др.]. Аллергия к белкам коровьего молока. Подходы и алгоритмы лечения // Вопросы современной педиатрии. 2014. Т. 11, № 3. С. 65–69
2. Деев И.А., Петровская М.И., Намазова-Баранова Л.С., Макарова С.Г., Зубкова И.В., Маянский Н.А.. sIgG4 и другие предикторы формирования толерантности при пищевой аллергии у детей раннего возраста. Педиатрическая фармакология. 2015, т 12, №3. С. 283-295.
3. Макарова С.Г., Намазова-Баранова Л.С., Новик Г.А., Вишнева Е.А. , Петровская М.И., Грибакин С.Г. К вопросу о продолжительности диеты при аллергии на белки коровьего молока. Как и когда снова вводить в питание ребенка молочные продукты? Педиатрическая фармакология. 2015,
4. Совершенствование диагностики аллергии к белкам коровьего молока у детей грудного возраста /Т.А. Шуматова, С.Н. Шишацкая, Е.С. Зернова и др. //Тихоокеанский медицинский журнал. – 2016. - №4 С.19-21
5. Федеральные клинические рекомендации. Аллергия к белкам коровьего молока у детей. Союз педиатров России, 2018 год.
6. Soares-Weiser K, Takwoingi Y, Panesar SS, Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K et al. The diagnosis of food allergy: a systematic review and meta-analysis. Allergy 2014;69:76–86.