

Оценка эффективности диетотерапии у детей первого года жизни с гастроинтестинальной формой пищевой аллергии

Т.А. Шуматова, Н.Г. Приходченко

Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток

Evaluation of the efficiency of dietary therapy for gastrointestinal food allergy in infants during the first year of life

T.A. Shumatova, N.G. Prikhodchenko

Pacific State Medical University, Vladivostok

С целью оценки морфофункционального состояния слизистой оболочки кишечника у детей первого года жизни с пищевой аллергией и анализа эффективности диетотерапии было проведено комплексное обследование 39 детей в возрасте от 1,5 до 12 мес с аллергической энтеропатией, вызванной непереносимостью белков коровьего молока. Наряду с многократным копрологическим исследованием у детей определяли содержание кальпротектина в кале в динамике заболевания. Установлено, что сохранение высоких цифр с нечеткой тенденцией к снижению данного показателя ($p=0,06$) зарегистрировано на 5–7-й день нахождения в стационаре; на 14–17-е сутки при стабилизации состояния и купировании клинической симптоматики отмечалось уменьшение продукции кальпротектина. Неэффективность диетической коррекции сопровождалась сохранением клинической симптоматики и повышением уровня фекального кальпротектина. Анализ эффективности лечения показал, что диетотерапия с использованием смеси на основе полного гидролиза белка с противовоспалительными липидами приводит к купированию кожных и гастроинтестинальных проявлений. Сделан вывод, что определение содержания кальпротектина в образцах стула является неинвазивным критерием диагностики морфофункционального состояния кишечника у детей при гастроинтестинальных проявлениях пищевой аллергии и позволяет оценивать эффективность диетотерапии.

Ключевые слова: дети, пищевая аллергия, аллергическая энтеропатия, фекальный кальпротектин, диетотерапия.

Thirty-nine infants aged 1,5 to 12 months with allergic enteropathy caused by cow's milk protein intolerance were comprehensively examined to evaluate the morphofunctional state of the intestinal mucosa in infants with food allergy in the first year of life and to analyze the efficiency of performed dietary therapy. Along with multiple coprological tests, fecal calprotectin levels were determined in the babies in the course of the disease. The maintained high levels with an unclear tendency towards a reduction in this indicator ($p=0,06$) were registered on days 5–7 of hospital stay; calprotectin production was reduced on days 14–17 day during stabilization and relief of clinical symptoms. Ineffective dietary correction was accompanied by preserved clinical symptoms and elevated fecal calprotectin levels. The analysis of the efficiency of treatment has shown that dietary therapy using the infant formula based on the complete hydrolysis of protein with anti-inflammatory lipids causes a reduction in dermal and gastrointestinal manifestations. It has been concluded that fecal calprotectin determination is a non-invasive criterion for the diagnosis of the morphofunctional state of the intestine in infants with gastrointestinal food allergy and allows the evaluation of the efficiency of dietary therapy.

Key words: infants, food allergy, allergic enteropathy, fecal calprotectin, dietary therapy.

Распространенность аллергических заболеваний во всем мире неуклонно растет [1]. Особое внимание отводится пищевой аллергии как одному из наиболее ранних и частых клинических проявлений аллергии [2, 3]. Это обусловлено отсутствием ранних достоверных методов диагностики и недостаточной эффективностью имеющихся способов терапии.

На течение и развитие пищевой аллергии воздействует множество факторов, среди которых — генетически детерминированная предрасположенность

организма, влияние факторов окружающей среды, чрезмерное воздействие антигенов на кишечник, иммуномодулирующее действие вирусных инфекций и различных заболеваний, которые повышают проницаемость кишечной стенки для нерасщепленных белков и других компонентов пищевых субстратов [3]. Несвоевременная диагностика и отсутствие адекватного лечения пищевой гиперчувствительности способствуют развитию хронической неинфекционной патологии желудочно-кишечного тракта с нарушением процессов пристеночного и полостного пищеварения, формированию полидефицитных состояний, белково-энергетической недостаточности, иммунологической несостоятельности естественных барьеров организма [4]. В связи с этим очевидна актуальность проблемы, как и необходимость дальнейшей разработки лечебных и профилактических программ,

© Т.А. Шуматова, Н.Г. Приходченко, 2014

Ros Vestn Perinatol Pediat 2014; 5:82–86

Адрес для корреспонденции: Шуматова Татьяна Александровна — д.м.н., проф., зав. каф. педиатрии, иммунологии и аллергологии Тихоокеанского государственного медицинского университета

Приходченко Нелли Григорьевна — к.м.н., доц. той же каф.

690002 Владивосток, пр. Острякова, д. 2

направленных на предупреждение или значительное снижение распространенности аллергических заболеваний, обусловленных пищевой сенсибилизацией.

Общезвестно, что оптимальным питанием детей первых месяцев жизни является грудное молоко [5–7]. Грудное вскармливание с рождения является важнейшим фактором, способствующим развитию пищевой толерантности и профилактике ранней сенсибилизации. Это связано не только с отсроченным поступлением чужеродных белков в организм ребенка. Белок женского молока в основном представлен сывороточными белками и в высокой степени совместим с иммунной системой младенца. Кроме того, в состав грудного молока входит множество иммунологически активных компонентов, представленных цитокинами и их рецепторами, простагландинами, секреторными иммуноглобулинами, факторами роста и др. [1, 4]. Грудное молоко содержит цитокины интерлейкин-10 (ИЛ-10) и трансформирующий фактор роста- β (TGF- β), которые участвуют в индукции пищевой переносимости, поскольку именно эти цитокины оказывают иммуносупрессивное действие [8, 9]. Известно, что TGF- β усиливает также барьерные функции эпителия кишечника. Имеются данные о том, что уровень этого цитокина выше в молозиве матерей, у детей которых не развивались симптомы атопической экземы в период исключительно грудного вскармливания, по сравнению с молоком матерей, дети которых имели ранние проявления пищевой аллергии [10]. Грудное вскармливание обеспечивает преобладание в составе кишечной микрофлоры ребенка бифидобактерий, которые также участвуют в процессах развития пищевой толерантности [1, 6].

Несмотря на очевидные и значительные успехи, связанные с распространенностью грудного вскармливания, определенное количество детей не может получать грудное молоко, и их вынужденно переводят на смешанное или искусственное вскармливание. Однако применение молочных смесей, особенно у ребенка из группы риска по развитию атопии, в большинстве случаев приводит к нарушению формирования пищевой толерантности [6, 11]. Это связано с такими физиологическими особенностями детей данного возраста, как высокая проницаемость кишечного барьера при рождении ребенка, практически полное отсутствие микрофлоры в кишечнике при рождении, а также склонность «антиген-наивной» иммунной системы новорожденного к реагированию по Th-2 пути, облегчающему развитие аллергии [12].

До настоящего времени имеется дефицит сведений о морфофункциональном состоянии кишечного барьера у детей грудного возраста с пищевой гиперчувствительностью, не разработаны достоверные маркеры диагностики и мониторинга, не всегда рациональна и патогенетически обоснована тактика лечебных мероприятий. Для педиатрической практики, особенно

в раннем возрасте, наиболее важна разработка показателей неинвазивного мониторинга состояния систем организма и их функциональной активности.

Цель исследования: оценка морфофункционального состояния слизистой оболочки кишечника у детей первого года жизни с пищевой аллергией и анализ эффективности проводимой диетотерапии.

ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕТЕЙ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Под наблюдением находились 39 детей (основная, или 1-я группа) в возрасте от 1,5 до 12 мес с аллергической энтеропатией, вызванной непереносимостью белков коровьего молока. Всем пациентам для подтверждения диагноза проведено комплексное клиничко-иммунологическое, биохимическое и функциональное обследование. Наряду с многократным копрологическим исследованием у детей в кале определяли содержание кальпротектина: в 1-е сутки (при поступлении), на 5–7-й день пребывания в стационаре (на фоне лечения) и на 14–17-й день (клиничко-лабораторная ремиссия). Определение содержания кальпротектина в кале проводили с помощью реактивов BÜHLMANN Calprotectin ELISA, фирмы «BSM» (США) методом сэндвич-варианта твердофазного иммуноферментного анализа ELISA. Расчеты осуществляли путем построения калибровочной кривой с помощью компьютерной программы.

Группу сравнения (2-я группа) составили 20 детей, сопоставимых по полу и возрасту, не имевших симптомов пищевой непереносимости в анамнезе. На фоне выраженных клинических проявлений с целью дифференциальной диагностики с другими, в том числе наследственными заболеваниями желудочно-кишечного тракта пациентам была проведена эзофагогастродуоденоскопия с энтеробиопсией.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При оценке анамнеза четкие указания на аллергические реакции, связанные с белком коровьего молока, были отмечены у 37 (94,7%¹) детей. Так, у большинства из них (89,7%) начало заболевания совпало с введением в питание детских молочных смесей и проявлялось в виде кожных высыпаний или гастроинтестинальных симптомов (колики, срыгивания, неустойчивый стул). У детей, находившихся на грудном вскармливании, во всех случаях выявлен докорм молочными смесями, а также употребление матерью значительного количества молокасодержащих продуктов во время лактационного периода. У 26 (66,6%) детей дебют заболевания ассоциировался с развитием гастроинтестинального синдрома,

¹ Здесь и далее процент вычислен условно, так как количество детей > 100.

в 33,4% случаев впервые возникшие проявления аллергии носили характер сочетанной кожно-гастроинтестинальной симптоматики. У всех детей регистрировали учащенный стул водянистого характера, пенистый, с кислым запахом; у 24 (85,7%) отмечались срыгивания, у 4 (14,28%) — рвота. Для пациентов были характерны метеоризм (92,16%), флатуленция (87,04%), кишечные колики (92,16%). Копрологические нарушения были умеренно выражены: смешанная стеаторея — у 15 (53,57%) детей, стеаторея II типа — у 14 (46,08%), амилорея — у 27 (94,72%), креаторея — у 14 (46,08%), перевариваемая клетчатка в стуле — у 19 (58,9%), йодофильная флора — у 24 (87,04%) детей; pH кала $5,47 \pm 0,32$.

Выраженность проявлений атопического дерматита на момент обследования оценивалась по индексу SCORAD. Легкие проявления (SCORAD <20) отмечались у 12 (30,7%) больных, среднетяжелые (SCORAD 20–60) — у 18 (46,1%), тяжелые (SCORAD >60) — у 9 (23,2%). К началу исследования 9 (23,2%) детей находились на естественном вскармливании, 13 (33,3%) — на смешанном и 17 (43,5%) — на искусственном. Ультразвуковое исследование брюшной полости выявило у 31 (79,4%) ребенка реактивные изменения поджелудочной железы, у 24 (61,4%) — признаки дисфункции билиарного тракта.

При эндоскопическом обследовании слизистой оболочки тонкой кишки определялись зоны гиперемии и отека. Обращало на себя внимание наличие у 21 из 39 обследованных детей такого эндоскопического признака, как симптом «булыжной мостовой». Это явления лимфонулярной гиперплазии, которые считаются характерным эндоскопическим (визуальным) признаком аллергического поражения слизистой оболочки тонкой кишки. У 17 больных также было выявлено снижение высоты и сглаженности складок, нарушения макрорельефа слизистой луковицы двенадцатиперстной кишки. У данных пациентов определялись рыхлость, белёсость слизистой оболочки тонкой кишки с явлениями атрофии (ворсинчатый аппарат при этом не визуализировался) и симптом «манной крупы».

Анализ срезов, полученных из биоптатов слизистой оболочки тонкой кишки у наблюдавшихся пациентов, показал ее сглаженность, при этом определялись лишь единичные деформированные (короткие и широкие) ворсины, длина крипт была заметно увеличена. Эпителий ворсинок и крипт был обильно инфильтрирован интраэпителиальными лимфоцитами, плазматическими клетками, регистрировали единичные эозинофилы, что подтверждало наличие иммунной реакции. В 3 случаях была выявлена толстокишечная метаплазия слизистой оболочки тонкой кишки. Отмечалась дистрофия эпителия, уплощение ядер эпителиоцитов, клетки из высоких призматических становились низкими.

В последнее время большие надежды возлагаются на внедрение в практику исследований, основанных на неинвазивном определении биологических маркеров воспаления, одним из которых является фекальный кальпротектин [13]. Средняя концентрация кальпротектина в образцах стула у наблюдавшихся нами детей с аллергической энтеропатией и у детей из группы сравнения составила $336,41 \pm 33,05$ и $58,38 \pm 8,05$ мкг/г соответственно ($p < 0,001$).

В стационаре детям проводили лечение, включавшее элиминационную диетотерапию, по показаниям — антигистаминные препараты, средства, корригирующие пищеварение, моторику кишечника, назначали терапию кожного синдрома. У детей, находившихся на грудном вскармливании, элиминационную диету назначали матери. Степень ограничений и набор продуктов носили индивидуальный характер и зависели в первую очередь от тяжести клинических проявлений у ребенка и наличия аллергической патологии у матери. Уменьшение аллергенности диеты было достигнуто за счет полной элиминации из рациона продуктов, содержащих белок коровьего молока.

Дети, находившиеся на искусственном вскармливании, были переведены на смесь с высокой степенью гидролиза белка. Известно, что данные формулы абсолютно безопасны и могут длительно использоваться в качестве заменителя коровьего молока у больных с аллергией на белок коровьего молока [4]. По мнению ряда авторитетных педиатрических национальных и международных ассоциаций, таких как Испанская ассоциация педиатрии (AEP), Американская академия педиатрии (AAP), Европейское общество детской гастроэнтерологии и питания (ESPGAN) и Европейское общество детской аллергологии и клинической иммунологии (ESPACI), одним из требований безопасности этих гидролизных смесей является то, что они должны быть эффективны по крайней мере у 90% детей с аллергией на белок коровьего молока [1, 9, 10, 13]. Для диетической коррекции гастроинтестинальных проявлений пищевой аллергии рекомендованы гидролизные смеси, содержащие в своем составе противовоспалительные липиды, с отсутствием лактозы и наличием физиологического аминокислотного состава. Смесь должна иметь низкую осмолярность и хорошо переносится при высокой чувствительности слизистой оболочки кишечника к осмотической нагрузке.

Сывороточный гидролизат вводили в течение 5–7 дней, постепенно замещая предшествующую смесь. Объем употребляемой в питание смеси к концу первой недели составил от 400 до 800 мл в сутки. Окончательный контроль терапии проводили с учетом динамики увеличения массы тела, данных биохимического лабораторного контроля, ультразвукового и (по показаниям) эндоскопического исследований.

В течение периода исследования на фоне вскар-

мливания лечебной смесью фиксировалось адекватное физическое развитие детей — темпы прибавки массы и длины тела соответствовали возрастным нормам. Физическое развитие детей к концу исследования по массе, длине тела, окружности груди и головы соответствовало возрастному диапазону.

На фоне диетической коррекции улучшался эмоциональный тонус у всех наблюдавшихся больных. Обследуемые дети становились значительно спокойнее, восстанавливался аппетит, сон. Установлено достоверное снижение уровня сахаров в кале у больных обеих групп ($p < 0,01$). Выявленные нарушения в копрограмме у всех пациентов восстанавливались к 16—18-му дню лечения. У всех больных повышался показатель рН кала $> 5,5$, при этом у 15 (60%) детей из 1-й группы уже на 2—3-и сутки отмечалась положительная динамика (уменьшение кратности стула, восстановление нормальной консистенции каловых масс, купировались боли в животе и явления метеоризма, особенно во время кормления). У 7 (28%) пациентов уменьшение выраженности клинической симптоматики произошло на 5-е сутки ($p < 0,01$).

При изучении уровня кальпротектина в динамике заболевания было установлено, что сохранение высоких цифр зарегистрировано на 5—7-й день нахождения в стационаре. На 14—17-е сутки при стабилизации состояния отмечалось уменьшение продукции кальпротектина ($p < 0,001$; см. рисунок).

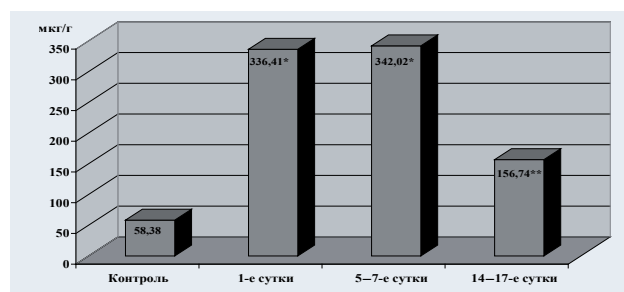


Рисунок. Динамика уровня фекального кальпротектина у детей с пищевой непереносимостью.

* — Достоверность различий с показателями контрольной группы; ** — достоверность различий с контрольной группой и с предыдущим этапом обследования.

У 17 (68%) детей 1-й группы уменьшение клинической симптоматики наблюдалось на 2—3-и сутки от начала терапии, у 8 (32%) — на 7-е сутки. Индекс SCORAD уменьшился на 85,7% к концу исследования и составил 4,5 балла.

У 3 детей диетическая коррекция полуэлементарной смесью оказалась неэффективной. Сохранение клинической симптоматики сопровождалось повышением уровня фекального кальпротектина ($412,36 \pm 29,18$ и $451,38 \pm 38,05$ мкг/г на 5—7-е и 14—17-е сутки соответственно). Этим пациентам в диету была введена аминокислотная (элементарная) формула. Наблюдение показало, что в течение 5—7 дней купирова-

лись гастроинтестинальные проявления пищевой аллергии. Уровень фекального кальпротектина снизился до $369,98 \pm 24,56$ мкг/г.

ОБСУЖДЕНИЕ

Участие в осуществлении основных метаболических и барьерных функций, поддержании межорганных и межсистемных связей определяет важную роль кишечника в адаптационных реакциях организма. Одним из важнейших условий развития пищевой гиперчувствительности является нарушение пищеварительного барьера, селективно защищающего организм от антигенных субстанций. В этой защите играют большую роль структурно-функциональная состоятельность эпителиального барьера и напряженность местного иммунного ответа. Полученные данные убедительно свидетельствуют о наличии структурных изменений тонкой кишки при пищевой гиперчувствительности у детей. Нарушение структурно-функционального состояния кишечника у детей сопровождается существенным увеличением содержания кальпротектина в кале, что свидетельствует о непосредственном участии этого белка в механизмах повреждения желудочно-кишечного тракта. Высокое содержание кальпротектина в кале сохраняется в динамике заболевания и имеет отчетливую тенденцию к снижению при нормализации клинической и морфофункциональной картины заболевания.

На наш взгляд, определение содержания фекального кальпротектина может быть использовано с диагностической и прогностической целью у детей с гастроинтестинальными проявлениями пищевой аллергии. Поступающий непосредственно из кишечника, фекальный кальпротектин объективно указывает на наличие или отсутствие воспаления [14], по его уровню можно судить о степени выраженности воспалительного процесса [15, 16]. Как потенциальный маркер локального воспаления в кишечнике, фекальный кальпротектин имеет ряд преимуществ: он не подвержен воздействию протеолитических ферментов и его концентрация не изменяется даже при хранении кала в течение 7 дней при комнатной температуре.

Таким образом, анализ эффективности диетотерапии пищевой гиперчувствительности у детей первого года жизни показал, что диетотерапия с использованием смеси на основе полного гидролиза белка с противовоспалительными липидами позволила достичь у всех детей ремиссии заболевания, в том числе кожных и гастроинтестинальных проявлений. Определение содержания кальпротектина в образцах стула является неинвазивным критерием диагностики структурно-функционального повреждения кишечника у детей при гастроинтестинальных проявлениях пищевой аллергии и позволяет оценивать эффективность прово-

димой диетотерапии. Повышение уровня фекального кальпротектина в динамике заболевания свидетельствует о неэффективности применяемых схем лечения и необходимости коррекции диетотерапии. Отсутствие противопоказаний позволяет использовать анализ

содержания кальпротектина как в острый период, так и в период ремиссии, а также может быть рекомендован в качестве метода контроля над эффективностью терапии гастроинтестинальных проявлений пищевой гиперчувствительности у детей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Lodge C.J., Allen K.J., Lowe A.J. Overview of evidence in prevention and aetiology of food allergy: a review of systematic reviews. *Int J Environ Res Public Health* 2013; 10: 11: 5781—5806.
2. Ebisawa M., Nishima S., Ohnishi H. et al. Pediatric allergy and immunology in Japan. *Pediatr Allergy Immunol* 2013; 24: 7: 704—714.
3. Ramírez-Del-Pozo M.E., Gómez-Vera J., López-Tiro J. Risk factors associated with the development of atopic march. Case-control study. *Rev Alerg Mex* 2012; 59: 4: 199—203.
4. Thyagarajan A., Burks A.W. American Academy of Pediatric recommendations on the effect of early nutritional interventions on the development of atopic disease. *Curr Opin Pediatr* 2008; 6: 698—702.
5. Nentwich I., Pazdthrov A., Lorai J. et al. Early feeding in infancy and atopic dermatitis — a prospective observations study. *Klin Padiat* 2009; 221: 78—82.
6. Урсова Н.И. Детские молочные смеси и состояние иммунитета. *Рос педиат журн* 2007; 2:50—52. (Ursova N.I. Infant formulas and state immunity. *Ros pediat zhurn* 2007; 2:50—52.)
7. Barbi E., Berti I., Longo G. Food allergy: from the of loss of tolerance induced by exclusion diets to specific oral tolerance induction. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov* 2008; 2: 3: 212—214.
8. Cho H.N., Hong S., Lee S.H. et al. Nutritional Status According to Sensitized Food Allergens in Children With Atopic Dermatitis. *Allergy Asthma Immunol Res* 2011; 3: 1: 53—57.
9. Scurlock A.M., Vickery B.P., Hourihane J.O. Pediatric food allergy and mucosal tolerance. *Mucosal Immunol* 2010; 3: 4: 345—354.
10. Suh K.Y. Food allergy and atopic dermatitis: separating fact from fiction. *Semin Cutan Med Surg* 2010; 29: 2: 72—78.
11. Steele L., Mayer L., Berin M.C. Mucosal immunology of tolerance and allergy in the gastrointestinal tract. *Immunol Res* 2012; 54: 1: 75—82.
12. Berin M.C., Sampson H.A. Mucosal immunology of food allergy. *Curr Biol* 2013; 6: 23: 389—400.
13. Корниенко Е.А., Ломакина Е.А., Калинина Н.М., Чиненова Л.В. Иммунологические особенности воспалительных заболеваний кишечника у детей и их клиническое значение. *Вопр практ педиат* 2008; 3: 1: 42—47. (Kornienko E.A., Lomakina E.A., Kalinina N.M., Chinenova L.V. Immunologic features of inflammatory bowel disease in children and its clinical significance. *Vopr prakt pediat* 2008; 3: 1: 42—47.)
14. Вохмянина Н.В. Целиакия и метаболические нарушения. Клинико-лабораторный консилиум 2011; 1: 15—19. (Vohmjanina N.V. Celiac disease and metabolic disorders. Clinical and laboratory consultation. *Kliniko-laboratoryj konsilium* 2011; 1: 15—19.)
15. Татьяна О.Ф., Потапов А.С., Намазова Л.С. и др. Фекальный кальпротектин — маркер кишечного воспаления при заболеваниях кишечника у детей. *Педиатрическая фармакология* 2008; 5: 3: 13—19. (Tat'janina O.F., Potapov A.S., Namazova L.S. et al. Fecal calprotectin — a marker of intestinal inflammation in intestinal diseases in children. *Pediatricheskaja farmakologija* 2008; 5: 3: 13—19.)
16. Шуматова Т.А., Приходченко Н.Г., Ефремова И.В. и др. Клинико-лабораторный анализ энтеральной нутритивной поддержки детей с тяжелыми формами нарушения кишечного всасывания. *ТМЖ* 2013; 1: 38—41. (Shumatova T.A., Prihodchenko N.G., Efremova I.V. et al. Clinical and laboratory analysis of enteral nutritional support for children with severely compromised intestinal absorption. *TMZh* 2013; 1: 38—41.)

Поступила 13.03.14