

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ С ПОЛИВАЛЕНТНОЙ ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИЕЙ В ОБОСНОВАНИИ НАЗНАЧЕНИЯ АМИНОКИСЛОТНЫХ СМЕСЕЙ

Е.Е. Варламов, Т.С. Окунева, А.Н. Пампура

ФГБУ «Московский научно-исследовательский институт педиатрии и детской хирургии»
Минздравсоцразвития России

Ключевые слова: поливалентная пищевая аллергия, множественная непереносимости пищевых белков, аминокислотная смесь

Цель. Установление возможных критериев диагноза множественной непереносимостью пищевых белков у детей раннего возраста.

Материалы и методы. Обследовано 117 детей с атопическим дерматитом и пищевой аллергией. Проведен анализ клинико-иммунологических характеристик пациентов, страдающих множественной непереносимостью пищевых белков.

Результаты. Установлено, что для пациентов с множественной непереносимостью пищевых белков характерно тяжелое течение атопического дерматита, наличие бронхиальной астмы, высокие уровни аллергенспецифических IgE к аллергенам коровьего молока, куриного яйца, говядины, свинины, наличие сенсibilизации к аллергенам злаков, фруктов и овощей.

Заключение. Дети с множественной непереносимостью пищевых белков обладают определенными клинико-иммунологическими характеристиками, которые могут служить основанием для назначения аминокислотной смеси.

Введение

У детей раннего возраста ведущую роль в развитии атопического дерматита (АтД) играет пищевая аллергия, и прежде всего, аллергия к белкам коровьего молока [1]. Основным и наиболее эффективным методом лечения АтД, обусловленного пищевой аллергией, является элиминация причинно значимого продукта из рациона ребенка [2]. Общепринято, что в случае аллергии к белкам коровьего молока в качестве первого этапа лечения показан перевод ребенка на вскармливание лечебными высокогидролизными смесями, которые по определению эффективны у 90% пациентов [3,4]. В настоящее время основным показанием для назначения аминокислотной смеси является развитие аллергических реакций к высокогидролизным смесям [5, 6]. Более редким, однако

исключительно важным показанием к назначению аминокислотных смесей, является наличие у пациента анафилаксии к белкам коровьего молока [7]. Известно, что развитие анафилаксии у детей может индуцировать не только цельное коровье молоко, но и гидролизные смеси, в том числе и высокогидролизные [8, 9].

В ряде работ отмечено, что у пациентов, которым назначались аминокислотные смеси, выявлялась множественная непереносимость пищевых белков [10]. У данной группы пациентов элиминация значимых пищевых аллергенов часто приводит к ограничению рациона до 2–3 продуктов, что может способствовать развитию нутритивных нарушений [11]. В такой ситуации, вероятно, аминокислотные смеси могут являться средством выбора. Однако при назначении аминокислотных смесей необходимо учитывать ряд позиций.

Диетотерапия аминокислотными смесями связана с существенными экономическими затратами — аминокислотные смеси стоят дороже, чем высокогидролизные смеси [12].

Адрес для корреспонденции

Пампура А.Н.
E-mail: apampura@pedklin.ru

Наш опыт свидетельствует о том, что случайное употребление продукта, к которому у ребенка отмечается высокий уровень сенсибилизации, на фоне длительной диетотерапии аминокислотной смесью с высокой частотой вызывает развитие тяжелых аллергических реакций, в том числе и анафилаксии. В этой связи требуется повышенный контроль со стороны родителей, а введение нового продукта в рацион ребенка в большинстве случаев необходимо проводить в условиях стационара.

Таким образом, аминокислотные смеси, должны назначаться по определенным показаниям. В этой связи представляется актуальным выявление клинико-иммунологических характеристик больных, страдающих множественной непереносимостью пищевых белков, наличие которых обосновывает назначение аминокислотных смесей. В подавляющем большинстве исследований такой анализ не проводился и четких критериев данной формы пищевой аллергии не выработано. Так, например, у пациентов с аллергией к белкам коровьего молока была выявлена аллергия к пшенице, картофелю, сое, яблоку, груше, курице [10], а в случае множественной пищевой intolerантности, описанном Aptunes и соавторами, критерием диагноза являлась аллергия к молоку, яйцу, сое, овсу [13].

Выше перечисленное определило цель нашего исследования – установление критериев диагноза множественной непереносимости пищевых белков у детей раннего возраста.

Материалы и методы

Обследовано 117 детей с АтД и пищевой аллергией, 79 (67,5%) мальчиков и 38 (32,5%) девочек, в возрасте от 5 мес до 4 лет ($2,18 \pm 0,1$ года). Из общего числа пациентов, включенных в исследование, были отобрано 69 детей: 44 (63,8%) мальчика и 25 (36,2%) девочек с возможными показаниями для назначения аминокислотных смесей (тяжелый/среднетяжелый АтД, поливалентная пищевая аллергия при клинически значимой сенсибилизации более чем к 2 продуктам, персистирующее течение заболевания, недостаточный эффект диетотерапии, в том числе высокогидролизными смесями).

Всем пациентам проводилось аллергологическое обследование, включающее определение аллергенспецифических IgE (ac IgE) иммунофлуоресцентным методом (ImmunoCAP 100 Phadia AB, Швеция) к выделенным нами основным группам аллергенов: аллергенам животного происхождения (молоко, яйцо, рыба, говядина, свинина, курица), аллергенам злаков и аллергенам фруктов и овощей. Спектр определяемых аллергенов у каждого пациента определялся индивидуально, на основании возраста, особенностей клинических манифестаций, данных анамнеза, нутритивного статуса, диеты на момент обследования.

Для оценки тяжести атопического дерматита использовался индекс SCORAD.

Пациентам на основании проведенного аллергологического обследования назначили элиминационную диету. Детям, находящимся на вскармливании молочными смесями, назначались высокогидролизные смеси. В связи с недостаточным эффектом проводимой диетотерапии 10 детям назначалась аминокислотная смесь «Неокейт». Средняя длительность терапии до введения других продуктов составила 6 мес (диапазон – 3–10 мес).

Статистическая обработка данных, полученных в ходе исследований, проводилась с вычислением средней величины, среднеквадратичного отклонения. Распределение на группы проводилось путем выделения отдельных кластеров методом *K*-средних. Достоверность различий при сравнении двух кластеров вычисляли по формулам непараметрической статистики (*U*-тест, критерий Фишера) с использованием пакета прикладных программ STATISTICA 8.0. Критической величиной уровня значимости считали $p=0,05$.

Результаты и обсуждение

Клинически пищевая аллергия у всех пациентов манифестировала в виде АтД (среднее значение индекса SCORAD – $60,6 \pm 3,8$ балла). Сенсибилизация к аллергенам животного происхождения была выявлена у 67 пациентов, к аллергенам злаков у 49 пациентов, к аллергенам фруктов и овощей у 54 пациентов.

При анализе спектра сенсибилизации группы пациентов с поливалентной пищевой аллергией установлено, что количество пищевых аллергенов, к которым выявлена сенсибилизация у пациента, значительно варьирует, как по общему числу аллергенов, так и по количеству аллергенов каждой группы.

В связи с выявленной неоднородностью спектра поливалентной пищевой сенсибилизации был проведен кластерный анализ группы пациентов с поливалентной пищевой аллергией. В качестве критерия кластеризации было принято количество пищевых аллергенов, к которым выявлена сенсибилизация.

В результате проведенного анализа выделено 2 кластера, включавших в себя 29 и 40 пациентов соответственно. В первый кластер вошли преимущественно пациенты с широким спектром пищевой сенсибилизации – среднее количество пищевых аллергенов составило $14,4 \pm 3,0$, по сравнению с $5,13 \pm 2,3$ аллергенам во втором кластере ($p < 0,01$)

Выделенные кластеры по возрасту пациентов, дебюту заболевания, массо-ростовым показателям пациентов при рождении, продолжительности грудного вскармливания, возрасту родителей пациентов, частоте аллергических заболеваний у

родителей и sibсов, частоте встречаемости сенсibilизации к ингаляционным аллергенам не различались ($p > 0,05$).

При сравнении клинических манифестаций установлено, что у пациентов первого кластера отмечалось более тяжелое течение АтД ($p < 0,01$) и достоверно чаще встречалась бронхиальная астма ($p < 0,01$) по сравнению с пациентами второго кластера.

При анализе иммунологических показателей было показано, что для пациентов первого кластера уровень общего IgE достоверно выше, чем у детей входящих во второй кластер ($p < 0,01$) (табл. 1).

злаков ($p < 0,001$), сочетанной сенсibilизацией к аллергенам животного происхождения и растительным аллергенам ($p < 0,001$) (табл. 2).

10 детей, которым назначалась аминокислотная смесь «Неокейт», вошли в первый кластер и у них отмечались все вышеперечисленные признаки, характерные для данного кластера. Смесь «Неокейт» представляет собой аминокислотную смесь для лечения и диагностики пищевой аллергии и АтД у детей раннего возраста. В смеси «Неокейт» белок на 100% замещен аминокислотами, в связи с чем отсутствует белковая специфичность и исключен

Таблица 1. Клинико-иммунологические показатели пациентов выделенных кластеров

Показатель	Кластер 1 (n=29)		Кластер 2 (n=40)		p
	Me	Квартили Q1;Q3	Me	Квартили Q1;Q3	
Индекс SCORAD	74,45	60–86	54,5	28,9–66,05	0,008
IgE, ME/мл	978	806–1123	500	232–1000	0,005
ас IgE к яйцу, kU/L	82,8	27,2–100	25,75	5,89–85,15	0,01
ас IgE к молоку, kU/L	51,7	5,86–100	3,89	1,06–40,9	0,004
ас IgE к говядине, kU/L	5,8	0,83–31,5	0,18	0–6,47	0,02
ас IgE к свинине, kU/L	7,75	0,86–58,1	0,0	50–5,59	0,002
Число аллергенов животного происхождения	6	5–7	3	2–4	0,000001
Число аллергенов злаков	4	3–5	1	0–2	0,000001
Число аллергенов фруктов и овощей	4	4–7	1	0–1,5	0,000001

Таблица 2. Частота встречаемости сенсibilизации к основным группам аллергенов в выделенных кластерах

Показатель	Кластер 1 (n=29)	Кластер 2 (n=40)	Критерий Фишера, p
Аллергены животного происхождения	29	40	–
Аллергены злаков	28	21	0,0002
Аллергены овощей/фруктов	29	25	0,0001
Аллергены животного происхождения + аллергены злаков	28	21	0,00001
Аллергены животного происхождения + аллергены овощей/фруктов	29	23	0,00001

У пациентов первого кластера уровень специфических IgE к белкам коровьего молока, аллергенам куриного яйца, говядины и свинины были достоверно выше ($p < 0,01$), чем у пациентов второго кластера (табл. 1).

Кроме того, у детей первого кластера, по сравнению с больными, входящими во второй кластер, количество аллергенов животного происхождения, аллергенов злаков и фруктов/овощей, к которым выявлена сенсibilизация, было выше (табл. 1).

При сравнении частоты встречаемости сенсibilизации к аллергенам выделенных групп показано, что у детей первого кластера достоверно чаще встречается сенсibilизация к аллергенам злаков и овощей/фруктов ($p < 0,001$). По частоте встречаемости сенсibilизации к аллергенам животного происхождения пациенты обоих кластеров не различались. Кроме того, в первом кластере преобладали пациенты с сочетанной сенсibilизацией к аллергенам животного происхождения и аллергенам

риск контакта ребенка с аллергенами белков коровьего молока. В состав смеси «Неокейт» входят все заменимые и незаменимые аминокислоты, эссенциальные ненасыщенные жирные кислоты, необходимые витамины и минералы. Положительный эффект отмечается уже в течение первых 7–10 дней терапии [14].

В настоящем исследовании проведена кластеризация пациентов с поливалентной пищевой аллергией по количеству пищевых аллергенов, к которым выявлена сенсibilизация. В результате пациенты с тяжелым течением АтД, ранним развитием бронхиальной астмы, высокими уровнями общего IgE, ас IgE к аллергенам коровьего молока, куриного яйца, говядины, свинины, широким спектром пищевой сенсibilизации вошли в один кластер. Из них 10 (34,4%) пациентам назначалась диетотерапия аминокислотной смесью, при этом минимальная длительность терапии составила 3 мес. Во всех случаях попытки ввести те или иные продукты в течение 3 мес были безуспешны.

Особо следует отметить характерную для этой группы пациентов высокую частоту сенсибилизации к аллергенам фруктов и овощей (у 100% пациентов, по сравнению с 62,5% пациентов второго кластера). Необходимо подчеркнуть, что данные продукты могут вводиться в качестве прикорма в виде соков и пюре уже в возрасте 4–6 месяцев [15]. Следовательно, у пациентов первого кластера при введении фруктов и овощей в общепринятые сроки с высокой вероятностью разовьется сенсибилизация, что вызовет обострение аллергического заболевания.

Из клинических характеристик детей первого кластера особое внимание обращает на себя наличие бронхиальной астмы. В случае развития пищевой анафилаксии, наличие бронхиальной астмы повышает вероятность тяжелых форм анафилаксии, в том числе и фатальной [16]. Можно предположить, что подтвержденная множественная непереносимость пищевых белков в сочетании с ранним развитием бронхиальной астмы увеличивает риск развития у ребенка тяжелых аллергических реакций.

Таким образом, дети с множественной непереносимостью пищевых белков представляют отдельную группу больных пищевой аллергией. Для данной группы пациентов характерны следующие клинические признаки: тяжелое течение АТД, развитие бронхиальной астмы с раннего возраста. Из иммунологических показателей характерны высокие уровни ас IgE к аллергенам коровьего молока, куриного яйца, говядины, свинины, наличие сенсибилизации к аллергенам злаков, фруктов и овощей. Наличие данных признаков может служить основанием для рассмотрения вопроса о длительном (не менее 3 мес) назначении аминокислотной смеси и отсроченном введении первого прикорма.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ikematsu K., Tashimoto H., Sugisaki C. et al. Feature of food allergy developed during infancy (1)--relationship between infantile atopic dermatitis and food allergy. *Arerugi*. 2006, v. 55, p. 140-150.

2. Garcia C., El-Qutob D., Martorell A. et al. Sensitization in early age to food allergens in children with atopic dermatitis. *Allergol Immunopathol*. 2007, v. 35, p. 15-20.
3. American Academy of Pediatrics. Committee on Nutrition. Hypoallergenic infant formulas. *Pediatrics*. 2000, v.106(Pt 1), p. 346-349.
4. Kemp A.S., Hill D.J., Allen K.J. et al. Guidelines for the use of infant formulas to treat cows milk protein allergy: an Australian consensus panel opinion. *Med J Aust*. 2008, v. 188 (2), p. 109-112.
5. Antunes J., Borrego L.M., Queiroz A. et al. Allergy to extensively hydrolysed formulas. *Allergol Immunopathol(Madr)*. 2009, v. 37 (5), p. 272-278.
6. Hill D.J., Murch S.H., Rafferty K. et al. The efficacy of amino acid-based formulas in relieving the symptoms of cow's milk allergy: a systematic review. *Clin Exp Allergy*. 2007, v. 37 (6), p. 808-822.
7. Kemp A.S., Hill D.J., Allen K.J. et al. Guidelines for the use of infant formulas to treat cows milk protein allergy: an Australian consensus panel opinion. *MJA*. 2008, v. 188, p. 109-112.
8. Ammar F., de Boissieu D., Dupont C. Allergy to protein hydrolysates. Report of 30 cases. *Arch Pediatr*. 1999, v. 6 (8), p. 837-843.
9. Cantani A., Micera M. Allergenicity of a whey hypoallergenic formula in genetically at risk babies: four case reports. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2005, v. 9 (3), p. 179-182.
10. Hill D.J., Cameron D.J.S., Francis D.E.M. et al. Challenge confirmation of late-onset reactions to extensively hydrolyzed formulas in infants with multiple food protein intolerance. *J. Allergy Clin Immunol*. 1995, v. 96, p. 386-394.
11. Niggemann B., Heine R.G. Who should manage infants and young children with food induced symptoms? *Arch Dis Child*. 2006, v. 91, p. 379-382.
12. Kemp A.S. Prescribing of amino acid infant formula. *MJA*. 2004, v. 181, p. 574-575.
13. Antunes J., Borrego M., Rosa S. et al. Allergy to extensively hydrolysed formulas.
14. Пампура А.Н., Варламов Е.Е. Особенности диетотерапии детей раннего возраста с поливалентной пищевой аллергией. *Российский аллергологический журнал*. 2010, № 6, с. 60-63.
15. Боровик Т.Э., Скворцова В.А., Семенова Т.Т. и соавт. Эффективность фруктовых соков и пюре в питании детей раннего возраста с пищевой аллергией. *Рос. вестн. перинатол. и педиатрии*. 2010, № 3, с. 94-99.
16. Muraro A., Roberts G., Clark A. et al. The management of anaphylaxis in childhood: position paper of the European academy of allergology and clinical immunology. *Allergy*. 2007, v. 62, p. 857-871.

Статья поступила 15.06.2011 г., принята к печати 16.06.2011 г.
Рекомендована к публикации Курбачевой О.М.

CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH POLYVALENT FOOD ALLERGY IN CLINICAL REASONING PRESCRIBING OF AMINO ACID FORMULA

Varlamov E.E., Okuneva T.S., Pampura A.N.,
Moscow Research Institute of Pediatric and Child Surgery, Russia

Key words: multiple food allergy, multiple food protein intolerance, amino acid formula

Background: establishment of possible criteria of multiple food intolerance at infants.

Methods: 117 infants with atopic dermatitis and food allergy were enrolled. The analysis clinical and immunological characteristics of the infants with multiple food intolerance were performed.

Results: asthma, high levels specific IgE to cow milk, egg, beef, pork, sensitisation to allergens of cereals, fruit and vegetables were characterized for infants with multiple food intolerance.

Conclusion: infants with multiple food intolerance possess defined clinical and immunological characteristics which can form the basis for prescribing of amino acid formula.