

УДК: 616-053.3-056.25/.43-079.4

DOI: 10.34215/1609-1175-2019-4-52-55

Эпигенетические факторы и оптимизация алгоритма дифференциальной диагностики гастроинтестинальной формы пищевой аллергии и интолерантности к лактозе у младенцев

Е.С. Зернова, Л.А. Григорян, С.Н. Шишацкая, Э.Ю. Катенкова

Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия

Цель: анализ эпигенетических и клинических особенностей течения аллергии к белкам коровьего молока (АБКМ) и лактазной недостаточности (ЛН) у детей грудного возраста. **Материал и методы.** Оценивались факторы, способствующие формированию АБКМ и ЛН у детей с подсчетом коэффициента атрибутивного риска. Степень выраженности клинических симптомов измеряли инструментом CoMiSS. **Результаты.** Анализ по CoMiSS продемонстрировал наличие общих гастроинтестинальных симптомов у пациентов с АБКМ и ЛН. Оценка факторов атрибутивного риска позволила создать шкалу риска развития АБКМ. **Заключение.** Разработанная шкала поможет осуществлять отбор детей из групп риска и своевременно проводить комплекс профилактических мероприятий.

Ключевые слова: аллергия к белкам коровьего молока, лактазная недостаточность, атрибутивный риск

Поступила в редакцию 25.07.2019 г. Принята к печати 14.11.2019 г.

Для цитирования: Зернова Е.С., Григорян Л.А., Шишацкая С.Н., Катенкова Э.Ю. Эпигенетические факторы и оптимизация алгоритма дифференциальной диагностики гастроинтестинальной формы пищевой аллергии и интолерантности к лактозе у младенцев. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2019;4:52–5. doi: 10.34215/1609-1175-2019-4-52-55

Для корреспонденции: Зернова Екатерина Сергеевна – канд. мед. наук, ассистент Института педиатрии ТГМУ (690002, Владивосток, пр-т Острякова, 2), ORCID: 0000-0002-0748-5819; e-mail: kate-zernova@mail.ru

Epigenetic factors and optimization of the algorithm of differential diagnostics of gastrointestinal form of food allergy and intolerance to lactose in infants

E.S. Zernova, L.A. Grigoryan, S.N. Shishatskaya, E.Yu. Katenkova

Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia

Objective: The objective is to analyze epigenetic and clinical features of course of the cow's milk protein allergy (CMPA) and lactase deficiency (LD) in infants. **Methods:** We have assessed the factors contributing to the formation of CMPA and LD in children with calculation of attributable risk rate. Intensity of clinical symptoms was measured with CoMiSS. **Results:** The analysis according to CoMiSS showed the presence of general gastrointestinal symptoms in patients with CMPA and LD. The assessment of attributable risk factors gave the opportunity to create a scale of CMPA development. **Conclusions:** The invented scale will help to extract infants from the risk group and take complex of preventive measures.

Keywords: cow's milk protein allergy, lactase deficiency, attributable risk

Received: 25 July 2019; Accepted: 14 November 2019

For citation: Zernova ES, Grigoryan LA, Shishatskaya SN, Katenkova EYu. Epigenetic factors and optimization of the algorithm of differential diagnostics of gastrointestinal form of food allergy and intolerance to lactose in infants. *Pacific Medical Journal*. 2014;4:52–5. doi: 10.34215/1609-1175-2019-4-52-55

Corresponding author: Ekaterina S. Zernova, MD, PhD, assistant, Institute of Pediatrics, PSMU (2 Ostryakova Ave., Vladivostok, 690002, Russian Federation); ORCID: 0000-0002-0748-5819; e-mail: kate-zernova@mail.ru

По данным ведущих исследовательских центров, в настоящее время аллергические заболевания встречаются почти у 20 % представителей детского населения планеты, и этот показатель с каждым годом лишь увеличивается [1–3]. Наиболее подвержены пищевой аллергии дети первого года жизни ввиду особенностей функционирования их иммунологического барьера. Существенное влияние на возникновение пищевой аллергии могут оказать незрелость пищеварительной системы грудных детей, нейро-иммунологические эффекты материнских гормонов, повышенная проницаемость слизистой оболочки желудочно-кишечного

тракта, незрелость местной системы иммунитета, а также раннее и нерациональное введение прикормов [4–5].

Гастроинтестинальные симптомы, возникающие у детей грудного возраста, часто расцениваются специалистами первичного звена здравоохранения как «функциональные нарушения ЖКТ» вследствие незрелости иммунной системы. А между тем в соответствии с Римскими критериями–IV, функциональные нарушения ЖКТ считаются диагнозом исключения и могут быть верифицированы только после тщательного обследования ребенка [6]. Несмотря на общее

представление, закрепленное документально в Римском консенсусе о функциональных нарушениях ЖКТ, как о заболеваниях с благоприятным прогнозом [6, 7], их длительное течение может приводить к серьезным структурным изменениям и формированию хронической патологии, что в дальнейшем будет отрицательно влиять на рост и развитие ребенка.

Аллергия к белку коровьего молока (АБКМ) и лактазная недостаточность (ЛН) – самые распространенные заболевания пищеварительной системы у детей первого года жизни [2, 8, 9]. Несвоевременная их диагностика способствует возникновению полидефицитных состояний, отклонениям в физическом и нервно-психическом развитии.

Цель исследования: анализ эпигенетических и клинических особенностей течения АБКМ и ЛН у детей грудного возраста.

Материал и методы

Обследованы дети грудного возраста (от 1 до 12 мес.): 39 детей с АБКМ (1-я группа) и 35 детей со вторичной ЛН (2-я группа). Контролем послужили результаты обследования 20 здоровых детей аналогичной возрастной категории.

Проведен анализ эпигенетических факторов, способствующих формированию АБКМ и ЛН. Определены коэффициенты относительного и атрибутивного риска (АР) этих состояний. Конечным показателем для выделения факторов риска стала величина АР, выраженная в процентах. В зависимости от нее были выделены три степени риска: I степень (низкий риск) – АР до 30%; II степень (повышенный риск) – АР от 30,1 до 50%, III степень (высокий риск) – АР 50,1% и более. Оценку выраженности клинических симптомов осуществляли при помощи инструмента CoMiSS (Cow's Milk-related Symptom Score) [10]. Каждый из клинических симптомов, включенных в CoMiSS оценивали по 6-балльной шкале, кроме респираторных симптомов, где предусмотрена максимальная оценка 3 балла. Суммарная оценка по CoMiSS – от 0 до 33 баллов, при наличии 12 баллов и более, правомочен диагноз АБКМ.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программного обеспечения Statistica 10 и Excel (Microsoft Office 2010). Проверку гипотезы нормальности распределения количественных признаков в группах вели с помощью критериев Колмогорова–Смирнова и Шапиро–Уилка. Статистически значимое различие в независимых группах между количественными параметрами с распределением, соответствующим нормальному, при соблюдении условия равенства дисперсий оценивали с помощью t-критерия Стьюдента. Если количественные признаки не подчинялись нормальному распределению, то оценка различий в этих группах давалась посредством непараметрических критериев Манна–Уитни

и Колмогорова–Смирнова. Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$. Deskриптивные статистики в работе представлены средней арифметической (M) и ее стандартной ошибкой (s).

Результаты исследования

Первые симптомы АБКМ у 30 пациентов 1-й группы (76,9%) были зарегистрированы до 3-месячного возраста (до введения в рацион прикормов). У большинства детей этой группы (89,7%) дебют заболевания совпал с введением в питание молочных смесей и проявлялся в виде кожных высыпаний или гастроинтестинальных симптомов (колики, срыгивания, неустойчивый стул). На момент обследования 14 детей (35,9%) находились на грудном, 6 (15,4%) – на смешанном и 19 (48,7%) – на искусственном вскармливании адаптированными молочными смесями. Несмотря на то, что у всех представителей данной группы был отягощенный аллергологический анамнез, только 8 из 19 детей, находившихся на искусственном вскармливании, получали профилактические (гипоаллергенные) формулы с частичным гидролизом белка.

Первые симптомы ЛН у 28 детей из 2-й группы (80%) также появились до 3-месячного возраста. У всех пациентов с ЛН персистирующей диарее предшествовал эпизод острой кишечной инфекции. В 18 наблюдениях (51,4%) кишечная инфекция протекала с явлениями гастроэнтерита. Матери 16 детей 2-й группы (45,7%) указывали на кишечный синдром и терапию антибактериальными препаратами. На момент обследования 16 детей (45,7%) находились на грудном и 7 (20%) – на смешанном вскармливании, а 12 человек (34,2%) получали адаптированные молочные смеси.

Гастроинтестинальная симптоматика в виде жидкого стула длительностью более трех недель, не связанного с инфекционным процессом, регистрировалась у всех пациентов 1-й группы. Неустойчивый стул (чередование диареи и полуоформленного кала) при АБКМ отмечен в 22 случаях (56,4%). Нарушение дефекации, характеризовавшееся запорами до 36–48 часов с последующей обильной диареей, наблюдали у 10 (25,6%) пациентов. Кишечные колики и вздутие живота выявлены у 32 (82%), срыгивания – у 20 детей (51,2%).

У пациентов с ЛН обнаружены такие симптомы, как беспокойство после кормления (26 случаев – 74,2%), кишечные колики и вздутие живота (25 случаев – 71,4%), срыгивания (16 случаев – 45,7%). Водянистый пенный стул во 2-й группе отмечен у 26 детей (74,2%), нарушения дефекации с запорами до 36–48 часов, разрешавшимися обильной диареей, диагностированы у 9 человек (25,8%).

У детей с АБКМ, находившихся на грудном вскармливании, разжижение и учащение стула встречалось чаще, чем при использовании адаптированных смесей (62 и 28%, соответственно, $p < 0,05$). Чередование

запоров с диареей в этой группе достоверно реже регистрировалось среди детей на естественном вскармливании, чем при вскармливании молочными формулами (6,9% и 60,7%, соответственно, $p < 0,05$). Во 2-й группе достоверных различий по частоте последнего симптома в зависимости от вида вскармливания не установлено.

В соответствии с Бристольской шкалой (Bristol Stool Scale) [6], у 10 пациентов из 1-й группы (25,6%) периодически наблюдали чередование запоров (1-й и 2-й типы формы кала) и диареи (6-й и 7-й типы формы кала). Стул только 6-го и 7-го типов отмечен у 29 детей (74,3%). У 24 детей из 2-й группы регистрировались длительная диарея (6-й и 7-й типы кала), у 11 – запоры (1-й и 2-й типы формы кала), разрешавшиеся диареей через 36–48 часов. Представители контрольной группы на момент обследования имели 4-й и 5-й типы формы кала. При сравнительном анализе консистенции стула при АБКМ и ЛА на нашем материале достоверных различий ни по одному из параметров получено не было ($p > 0,05$).

Суммарная оценка по CoMiSS, продемонстрировала статистически значимые различия между группами наблюдения только по кожным и респираторным симптомам. Различия частоты таких клинических симптомов, как продолжительность плача, беспокойство после кормления, интенсивность срыгиваний, нарушения характера и частоты стула между 1-й и 2-й группами оказались недостоверными. Причем различия частоты встречаемости такого симптома как срыгивания оказались недостоверными, как между группами наблюдения, так и с контролем (табл. 1).

Высокий риск развития АБКМ у детей был связан с такими факторами, как отягощенный по атопическим заболеваниям семейный анамнез (АР=78,1%), угроза прерывания беременности (АР=52,2%), хроническая фетоплацентарная недостаточность (АР=85,4%), обострение атопического дерматита во время беременности (АР=78,1%), гипоксически-ишемическое поражение центральной нервной системы у ребенка (АР=79,1%), нерациональное вскармливание (АР=82,9%), кожные симптомы в первые месяцы жизни (АР=90,2%). Высокий риск развития ЛН имели пациенты с отягощенным аллергологическим анамнезом (АР=80,8%), хронической фетоплацентарной недостаточностью во время беременности (АР=58,3%), с частой сменой адаптированных смесей при искусственном вскармливании (АР=70,5%), с наличием в анамнезе ребенка острых кишечных инфекций (АР=76,2%).

Учитывая уровень АР при АБКМ, мы считаем целесообразным выделить отдельную шкалу оценки риска возникновения данного заболевания у младенцев (табл. 2).

Максимальная оценка в соответствии с предложенной шкалой – 7 баллов. В нашем исследовании среднее количество баллов у детей с подтвержденным диагнозом АБКМ составило $5,8 \pm 0,5$ балла.

Таблица 1

Оценка клинических симптомов у детей с АБКМ и ЛН с помощью инструмента CoMiSS

Проявления	Кол-во баллов, М±s		
	контроль (n=20)	1-я группа (n=39)	2-я группа (n=35)
Плач/беспокойство	0,7±0,8	3,8±0,7 ^a	3,5±1,0 ^a
Срыгивания	0,9±0,8	1,5±1,1	1,3±1,1
Изменения стула	0,6±0,9	4,4±1,1 ^a	4,9±1,0 ^a
Кожные симптомы	0	3,0±1,2 ^{a, б}	0,4±0,2 ^a
Респираторные симптомы	0	0,2±0,05 ^{a, б}	0
<i>Всего:</i>	<i>2,7±1,4</i>	<i>12,9±2,3^a</i>	<i>10,1±1,8^a</i>

^a Разница с контролем статистически значима.

^б Разница со 2-й группой статистически значима.

Таблица 2

Шкала определения группы риска по развитию АБКМ у младенцев

№	Критерий	Оценка*
1	Отягощенность семейного аллергологического анамнеза	
2	Угроза прерывания беременности у матери	
3	Хроническая фетоплацентарная недостаточность во время беременности	
4	Наличие пищевой аллергии у матери	
5	Ишемически-гипоксическое поражение центральной нервной системы у ребенка	
6	Применение при вскармливании детей смесей на цельном коровьем белке	
7	Поражения кожи у ребенка в первые месяцы жизни	
<i>Общее количество баллов:</i>		

* ДА – 1 балл, НЕТ – 0 баллов.

При использовании этой шкалы на практике сумма 5 баллов и более свидетельствует о необходимости выделения ребенка в группу риска по пищевой аллергии. Таким детям своевременно необходимо проводить комплекс профилактических мероприятий, включающий гипоаллергенную диету для матери (при сохранении грудного вскармливания), назначение ребенку специализированных профилактических смесей на основе частичного гидролиза белка (при искусственном вскармливании), введение безмолочных гипоаллергенных монокомпонентных продуктов прикорма в соответствии с возрастом ребенка не ранее 4-го и не позднее 6-го месяцев жизни.

Обсуждение полученных данных

Как правило, в клинических условиях анализ изолированных гастроинтестинальных симптомов АБКМ довольно сложно использовать в качестве основного

дифференциально-диагностического критерия, здесь необходим комплексный подход. Оценка выраженности клинических симптомов у пациентов с АБКМ и ЛН с помощью инструмента CoMiSS показала на собственном материале наличие общих гастроинтестинальных симптомов, и лишь кожный и респираторный синдромы достоверно чаще встречались при АБКМ. По данным оценки АР многие факторы риска у детей с АБКМ и ЛН совпадают и, на наш взгляд, не могут служить основой для дифференциальной диагностики.

Разработанная шкала вероятности развития АБКМ позволит отбирать детей из групп риска и своевременно проводить им комплекс профилактических мероприятий. А ведущие симптомы АБКМ: вздутие живота, наличие кишечных колик, персистирующая диарея, не связанная с инфекционным процессом, кожные проявления, респираторные симптомы вне связи с респираторной инфекцией в комплексе с выделенными факторами высокого АР позволяют на ранних этапах АБКМ проводить адекватную патогенетическую терапию.

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования: авторы заявляют о финансировании проведенного исследования из собственных средств.

Литература / Reference

1. Балаболкин И.И., Терлецкая Р.Н., Модестов И.И. Аллергическая заболеваемость детей в современных экологических условиях. *Сибирское медицинское обозрение*. 2015;1:63–7. [Balabolkin II, Terletskaya RN, Modestov II. Allergic morbidity of children in modern environmental conditions. *Sibirskoe medicinskoe obozrenie*. 2015;1:63–7 (In Russ.).]
2. Okada Y, Kumagai H, Moricawa Y, Akasawa A. Epidemiology of pediatric allergic diseases in the Ogasawara Islands. *Allergology International*. 2016;65(1):37–43.
3. Федорцов А.Е., Зейда Я.И., Шпаков А.И., Грищук Л.А. Результаты международного эпидемиологического исследования распространенности аллергических заболеваний у детей Восточной Европы. *Туберкулез, легочные болезни, ВИЧ-инфекция*. 2015;3:115. [Fedorciv AE, Zejda YaI, Shpakov AI, Grischuk LA. Therresults of an international epidemiological study of the prevalence of allergic diseases in children in Eastern Europe. *Tuberkulez, legochnye bolezni, VICH-infekciya*. 2015;3:115 (In Russ.).]
4. Шуматова Т.А., Шишацкая С.Н., Зернова Е.С., Катенкова Э.Ю., Оденбах Л.А., Приходченко Н.Г. Современные маркеры в диагностике пищевой непереносимости у детей грудного возраста. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2015;3:55–8. [Shumatova TA, Shishackaya SN, Zernova ES, Katenkova EYu, Odenbah LA, Prihodchenko NG. Modern markers in the diagnosis of food intolerance in infants. *Pacific Medical Journal*. 2015;3:55–8 (In Russ.).]
5. Bergmann MM, Caubet JC, Boguniewicz M, Eigenmann PA. Evaluation of food allergy in patients with atopic dermatitis. *Journal Allergy Clinical Immunology Practice*. 2013;1(1):22–8.
6. Бельмер С.В., Хавкин А.И., Печкуров Д.В. *Функциональные нарушения органов пищеварения у детей. Принципы диагностики и лечения (в свете Римских критериев IV)*. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2018. 160 с. [Belmer SV, Havkin AI, Pechkurov DV. *Functional disorders of the digestive organs in children. Principles of diagnosis and treatment (in light of the Rome IV criteria)*. Moscow: GEOTAR-Media; 2018. 160 p. (In Russ.).]
7. Drossman DA, Corazziari E, Delvaux M. Rome III: The functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterology*. 2006;130:1377–556.
8. Vandenplas Y. Lactose intolerance. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2015; 24(1):S19–3.
9. Филатова Т.А., Ипатова М.Г., Мухина Ю.Г., Шумилов П.В. Дифференцированный подход к лечению лактазной недостаточности и аллергии на белок коровьего молока у детей раннего возраста. *Детские инфекции*. 2016;15(2):24–30. [Filatova TA, Ipatova MG, Muhina YuG, Shumilov PV. Differentiated approach to the treatment of lactase deficiency and cow's milk protein allergy in young children. *Pediatric infections*. 2016;15(2):24–30. (In Russ.).]
10. Vandenplas Y, Dupont C., Eigenmann P, Host A, Kuitunen M, Ribes-Koninckx C, et al. A workshop report on the development of the Cow's Milk-related Symptom Score awareness tool for young children. *Acta Paediatrica*. 2015;104(4):334–9.