

Д.Б. Мунблит^{1,2}, И.А. Корсунский¹, А.И. Колотилина¹, А.Н. Пампура³

СИНДРОМ ЭНТЕРОКОЛИТА, ИНДУЦИРОВАННОГО ПИЩЕВЫМИ БЕЛКАМИ

¹Кафедра педиатрии и детских инфекционных болезней педиатрического факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский университет), Москва, РФ; ²Imperial College London, г. Лондон, Великобритания; ³Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, Москва, РФ



Синдром энтероколита, индуцированного пищевыми белками (СЭИБ), становится все более актуальной проблемой практической педиатрии. Выраженность клинических проявлений привлекает повышенное внимание к данному заболеванию. Несмотря на тяжесть и остроту проявлений СЭИБ, состояние пациента быстро улучшается при своевременной диагностике и устранении причинно-значимого аллергена. В обзоре описаны клинические особенности, патофизиологические изменения, а также современные подходы к диагностике и лечению СЭИБ, представленные в работах ведущих международных экспертов.

Ключевые слова: синдром энтероколита, индуцированного пищевыми белками, пищевая аллергия, аллергия, дети.

Цит.: Д.Б. Мунблит, И.А. Корсунский, А.И. Колотилина, А.Н. Пампура. Синдром энтероколита, индуцированного пищевыми белками. *Педиатрия*. 2017; 96 (6): 150–156.

D.B. Munblit^{1,2}, I.A. Korsunskiy¹, A.I. Kolotilina¹, A.N. Pampura³

FOOD PROTEIN-INDUCED ENTEROCOLITIS SYNDROME

¹Pediatrics and Pediatric Infectious Diseases Department, Pediatric Faculty, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia; ²Imperial College London, London, United Kingdom; ³Clinical Research Institute of Pediatrics named after acad. Y.E. Veltishev, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Food protein-induced enterocolitis syndrome (FPIES) becomes an increasingly urgent problem of practical pediatrics. The severity of clinical manifestations attracts increased attention to this disease. Despite the severity of FPIES manifestations, the patient's condition quickly improves with timely diagnosis and elimination of the causative allergen. The review describes clinical features, pathophysiological changes and modern approaches to FPIES diagnostics and treatment, presented in works of leading international experts.

Keywords: food protein-induced enterocolitis syndrome, food allergy, allergy, children.

Quote: D.B. Munblit, I.A. Korsunskiy, A.I. Kolotilina, A.N. Pampura. Food protein-induced enterocolitis syndrome. *Pediatrics*. 2017; 96 (6): 150–156.

Пищевая аллергия (ПА) является причиной различных заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) у детей раннего возраста. При

этом наибольшие сложности в диагностике и терапии вызывают аллергические поражения, связанные с неIgE-опосредованными механизмами

Контактная информация:

Мунблит Даниил Борисович – асс. каф. педиатрии и детских инфекционных болезней педиатрического факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский университет)
Адрес: Россия, 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2
Тел.: (499) 622-96-47,
E-mail: daniel.munblit08@imperial.ac.uk
 Статья поступила 6.04.17, принята к печати 6.09.17.

Контактная информация:

Munblit Daniil Borisovich – associate prof. of Pediatrics and Pediatric Infectious Diseases Department, Pediatric Faculty, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University
Address: Russia, 119991, Moscow, Trubetskaya str., 8/2
Tel.: (499) 622-96-47,
E-mail: daniel.munblit08@imperial.ac.uk
 Received on Apr. 6, 2017, submitted for publication on Sep. 6, 2017.

ми, к которым, в частности, относится синдром энтероколита, индуцированного пищевыми белками (СЭИПБ) [1–3].

Последний представляет собой неIgE-опосредованное заболевание, вызываемое аллергической реакцией на употребление в пищу различных белков, входящих в состав продуктов питания. Данная патология характерна преимущественно для детей первого года жизни и клинически проявляется симптомами различной интенсивности, как непосредственно со стороны ЖКТ (профузная, многократно повторяющаяся рвота, зачастую сопровождающаяся профузной диареей и системным воспалительным ответом), так и их последствиями (дегидратация, вплоть до гиповолемического шока) [4].

Отсутствие знаний данной патологии, а также неправильная постановка диагноза при первой госпитализации чаще всего приводят к повторным обращениям. На момент написания статьи международная группа экспертов закончила разработку консенсуса по СЭИПБ и он уже находится в печати [5]. Будем надеяться, что выход этого подробного документа поможет клиницистам и ученым расширить свои познания в области данной патологии.

Самыми распространенными пищевыми продуктами, вызывающими развитие СЭИПБ, считаются коровье молоко, соя и рис [6–11]. Большинство больных с СЭИПБ – это дети первых дней–месяцев жизни (1–3-й месяц) [11]. Симптоматика заболевания проявляется обычно через 1–4 недели после введения продукта в диету. Подавляющее большинство детей, у которых симптомы развились в первый триместр жизни, имеют гиперчувствительность к аллергенам коровьего молока [11], у части детей обнаруживается повышенная чувствительность к сое [12].

Возможно более позднее начало (до 1 года) заболевания, что связано с отсроченным введением молока и продуктов прикорма в рацион детей, находящихся на естественном вскармливании [13]. Обычно СЭИПБ, обусловленный продуктами прикорма (яйцо, зерновые, рыба, овощи), манифестирует в возрасте 4–7 месяцев. Возникновение заболевания в более поздние сроки может быть обусловлено различной пищей, в т.ч. рыбой и морепродуктами [14, 15].

Развитие симптомов на фоне исключительно грудного вскармливания происходит исключительно редко и ограничивается отдельными клиническими случаями. Так, описан ребенок, у которого СЭИПБ развился на белок коровьего молока (БКМ), поступавшего в его организм с материнским молоком [16].

Эпидемиология. Кумулятивная заболеваемость СЭИПБ была оценена в проспективном исследовании, проведенном в Израиле [11], и для молока она составляет 0,34% на первом году жизни. Интересно, что распространенность IgE-опосредованной аллергии к БКМ в этой же

популяции 0,5%. Данное большое (13 019 детей) проспективное исследование показало, что у 44 детей, наблюдаемых с рождения, появились симптомы, соответствующие диагностическим критериям СЭИПБ. Симптомы при первом употреблении продукта отмечались у 64% детей, 16% развили симптоматику через 4 дня после употребления пищи и 5 детей – через 2–4 недели. Несмотря на масштабность проведенного исследования, нельзя говорить о том, что распространенность СЭИПБ в Израиле может быть экстраполирована на другие популяции [17].

СЭИПБ чаще встречается у мальчиков, хотя наблюдаемая разница незначительна и, по данным различных авторов, составляет от 52 до 60% [7, 9, 11]. В семейном анамнезе пациентов часто выявляются атопия (до 50–80%) и IgE-опосредованная ПА (до 20%) [6, 7]. Эпизоды СЭИПБ у членов одной семьи практически никогда не отмечаются, однако недавно был описан случай СЭИПБ у близнецов [18]. У 30–60% детей, страдающих СЭИПБ, в дальнейшем развиваются такие аллергические заболевания, как атопический дерматит, аллергический ринит, астма, IgE-опосредованная ПА, эозинофильный эзофагит и лекарственная аллергия [6, 7, 9].

Патогенез заболевания связан с развитием локального воспаления при контакте пищевых аллергенов со слизистой оболочкой (СО) ЖКТ, что приводит к повышенной проницаемости кишечной стенки. В биоптатах тощей кишки отмечаются уплощение ворсинок, отек и лимфоцитоз, плазматические клетки, содержащие IgM и IgA, эозинофилы и тучные клетки. Степень атрофии ворсинок может варьировать от легкой до тяжелой [19, 20]. У некоторых пациентов отмечаются гнойные очаги в криптах кишечника [19]. Также у пациентов с СЭИПБ наблюдаются изъязвления СО прямой кишки и рыхлость СО. В отдельных случаях отмечаются фокальный эрозивный гастрит и эзофагит с выраженной эозинофилией и атрофией ворсинок [21].

При эндоскопическом исследовании отмечаются признаки диффузного колита с различной степенью вовлеченности подвздошной кишки. Со стороны СО картина варьирует от контактной кровотоочивости СО до тяжелого спонтанного кровотечения и изъязвления СО кишечника, схожего с язвенным колитом [22, 23].

Несмотря на то, что СЭИПБ многими специалистами рассматривается как Т-клеточно-опосредованное заболевание, роль Т-клеток в патогенезе СЭИПБ остается не до конца ясной [21]. Неуман и соавт. выдвинули предположение, что одним из центральных факторов, вовлеченных в патогенез, является TNF α , выброс которого повышает проницаемость кишечной стенки [24]. Экспрессия TNF α повышена в эпителиальных клетках и мононуклеарных клетках lamina propria. Особенно часто это наблюдается у пациентов с атрофией ворсинок [25]. Важность TNF α подтверждается обнаружением в кале

этого цитокина после проведения провокационных проб с молоком у больных с СЭИПБ [26, 27]. Также было показано, что $IFN\gamma$ может усиливать повреждающее действие $TNF\alpha$ на эпителиальные клетки кишечника [24, 28].

Регуляторный цитокин $TGF\beta 1$ отвечает за индуцирование Т-клеточной супрессии и защищает эпителий кишечника от прохождения чужеродных антигенов [29, 30]. Известно, что $TGF\beta$ стимулирует синтез белков экстрацеллюлярного матрикса, коллагена и фибронектина [31], а также усиливает связывающую способность между клетками и белками матрикса, изменяя экспрессию интегринов [32], что отражается на барьерной функции эпителия кишечника [25]. У детей в возрасте младше 3 месяцев отмечается сниженная экспрессия $TGF\beta 1$ в СО кишечника [25]. Причиной этого могут являться особенности возрастного развития иммунной системы, так как экспрессия $TGF\beta 1$ усиливается по мере взросления и уже после первого месяца вскармливания отмечается значительное усиление экспрессии [33]. Кроме того, установлено снижение экспрессии рецепторов первого типа к $TGF\beta$ в дуоденальных биоптатах пациентов с СЭИПБ в сравнении с контрольной группой [25].

Значение гуморального иммунного ответа в развитии СЭИПБ на сегодняшний день неизвестно. Повышенные уровни специфического IgE обычно не выявляются у пациентов с СЭИПБ [6, 7]. При наличии сенсибилизации к ответственному за реакцию пищевому продукту вероятность развития толерантности к нему в будущем снижается [21].

Клинические проявления. Выделяют острую и хроническую формы СЭИПБ, которые отличаются друг от друга по своим клиническим прояв-

лениям (табл. 1) [17]. Острое начало характерно для $3/4$ случаев.

Среднее время от момента употребления продукта до развития симптомов СЭИПБ составляет 1,8 [9]–2,4 ч [34]. Наиболее частыми симптомами являются рвота (98–100%), сонливость (77–85%), бледность (67–80%) и диарея (24–54%) [9, 34].

У большинства детей показатели температуры тела находятся в пределах нормальных значений. Однако у $1/4$ пациентов отмечается снижение температуры тела ниже $36\text{ }^{\circ}\text{C}$, что, вероятно, связано с уменьшением объема циркулирующей крови. Сниженная температура тела в сочетании с диареей зачастую ассоциируется с более тяжелыми клиническими проявлениями и необходимостью проведения парентеральной терапии (в 83% случаях против 26% в случае нормальной температуры тела) [9].

Существует дозозависимый эффект развития симптомов СЭИПБ при употреблении молока. 54% детей с СЭИПБ способны переносить прием в пищу достаточно больших доз молока (120 мл) [11].

В крови детей с СЭИПБ наблюдаются лейкоцитоз, сдвиг формулы влево вследствие выброса цитокинов и хемокинов во время воспалительной реакции [35], эозинофилия, тромбоцитоз (более $500 \cdot 10^9/\text{л}$), в 65% случаев – анемия, гипоальбуминемия. На фоне обезвоживания выявляются метаболический ацидоз, изменения баланса электролитов. Госпитализации подвергаются 64% детей и срок их пребывания в стационаре составляет от 1 до 9 дней [9].

Хроническая форма СЭИПБ развивается в случае постоянного поступления аллергена в организм ребенка, что часто наблюдается у

Таблица 1

Клинические и лабораторные проявления острого и хронического СЭИПБ [17]

Показатели	Острый СЭИПБ	Хронический СЭИПБ
Клинические проявления	Множественная рвота (начало через 1–3 ч)	Периодическая рвота
	Сонливость	Диарея
	Бледность	Сонливость
	Дегидратация	Потеря веса
	Диарея (начало через 5–8 ч)	Задержка физического развития
	<i>При особенно тяжелом течении</i>	<i>При особенно тяжелом течении</i>
	Диарея с кровью	Диарея с кровью
	Вздутие живота	Вздутие живота
	Гипотензия	Дегидратация
Лабораторные данные	Температура тела $<36\text{ }^{\circ}\text{C}$	
	Нейтрофилия >3500 клеток/мл достигает пика через 6 ч	Анемия
	Тромбоцитоз $>500 \cdot 10^9/\text{л}$	Гипоальбуминемия
	Повышенный уровень лейкоцитов в желудочном соке >10 в поле зрения через 3 ч	Лимфоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево
	Метаболический ацидоз	Эозинофилия
	Метгемоглобинемия	Метаболический ацидоз
	Лейкоциты и эозинофилы в кале	Метгемоглобулинемия
	Редуцирующие вещества в кале	

детей, питающихся молочными или соевыми смесями. Симптомы возникают, как уже отмечалось выше, в первые месяцы жизни, и проявляются в виде длительной диареи, периодической рвоты, гипоальбуминемии, мальабсорбции, задержки роста и потери веса [36]. Также характерны вялость или, наоборот, напряжение и вздутие живота, плохо выслушиваемая перистальтика. Развитие хронической формы возможно и в более старшем возрасте (до 9 месяцев) при задержке введения молочных смесей и продуктов прикорма в рацион ребенка.

Вызывает озабоченность, что в подавляющем большинстве случаев СЭИПБ не является основным диагнозом при выписке и правильный диагноз ставится только в одном случае из 10 [9], что лишь подтверждает недостаточную осведомленность медицинского сообщества о данной проблеме.

Диагностика. Дифференциальная диагностика. Детальное обсуждение полного перечня заболеваний, которые могут характеризоваться рвотой, диареей, обезвоживанием с прогрессированием в гиповолемический шок, отставанием в физическом развитии, не является задачей данного обзора. Инфекционные заболевания занимают лидирующую позицию в списке наиболее вероятных диагнозов, с которыми необходимо дифференцировать СЭИПБ. При появлении симптоматики у недоношенных новорожденных необходимо исключить метаболические заболевания и некротизирующий энтероколит. Ряд патологий ЖКТ проявляются диареей с кровью, поэтому следует проводить дифференциальную диагностику с инфекционными заболеваниями, болезнью Гиршпрунга и инвагинацией. Однако вышеупомянутые патологии чаще всего рассматриваются, в первую очередь, еще до консультации аллерголога. Заболевания ЖКТ у детей раннего возраста, в основе которых лежит гиперчувствительность к пищевым продуктам, с которыми необходимо проводить дифференциальную диагностику, представлены в табл. 2.

Диагностические критерии. Диагноз СЭИПБ по-прежнему зачастую базируется на клинических критериях, предложенных Powell в 1978 г., и/или результатах провокационной пробы с причинно-значимым аллергеном [38]. Однако у пациентов с СЭИПБ проведение провокационной пробы считается исследованием, относящимся к категории высокого риска. В половине случаев провокационные пробы приводят к необходимости проведения инфузионной терапии для восстановления водно-солевого баланса по причине развития выраженной симптоматики. Именно поэтому многие авторы рекомендуют прибегать к провокационным пробам в рутинной клинической практике лишь при необходимости, когда диагноз неясен, и ориентироваться в первую очередь на клинические проявления. Это является причиной того, что чаще всего провокационная проба проводится через 12–18 мес с момента последнего эпизода СЭИПБ, уже с целью выявления развития толерантности к причинно-значимому продукту [21]. Недавно предложенные Soro и соавт. критерии диагностики СЭИПБ представлены в табл. 3.

Клинические тесты. Кожные пробы и определение специфических IgE к причинно-значимому аллергену отрицательны у большинства пациентов с СЭИПБ. Однако у некоторых пациентов выявляется IgE-опосредованная сенсибилизация [11, 39] к соответствующим пищевым аллергенам. У данной группы больных симптомы поражения ЖКТ, как правило, персистируют [40] и в будущем у многих из них развивается IgE-опосредованная ПА [34]. Вместе с тем роль специфических IgE-антител к пищевым аллергенам в патогенезе СЭИПБ остается неясной.

Тест антигенспецифической стимуляции лимфоцитов, вероятно, может быть полезен для диагностики СЭИПБ, однако данные по клинической эффективности этого диагностического метода противоречивы.

Определенную ценность в диагностике аллергической природы СЭИПБ имеет аппли-

Таблица 2

Дифференциальная диагностика СЭИПБ с другими аллергическими проявлениями со стороны ЖКТ у детей раннего возраста [37]

Заболевание	Ключевые особенности	Отличия от СЭИПБ
Проктит на белок пищевого продукта	Стул с прожилками крови	Рвота отсутствует, ребенок обычно находится на грудном вскармливании, нет системных изменений
Энтеропатия на белок пищевого продукта	Диарея, рвота, отеки, отставание в физическом развитии	Нет острой реакции на повторный контакт с аллергеном, менее выражена рвота, диарея без примесей крови
Рефлюкс, вызванный употреблением в пищу молока	Рвота	Отсутствие симптоматики со стороны нижних отделов кишечника
Эозинофильные гастроэнтеропатии	Зависит от локализации воспаления, может включать рвоту, обструкцию, желудочное или кишечное кровотечение	Чаще причиной являются множественные аллергены, на которые отмечается повышенный уровень специфических IgE; отсутствует острое развитие (2 ч) гастроинтестинальных и системных симптомов

Диагностические критерии СЭИПБ [35]

Возраст ребенка <2 лет на момент первого эпизода СЭИПБ (частое явление, но отмечается не во всех случаях)
Употребление в пищу причинно-значимого аллергена вызывает многократно повторяющуюся рвоту, бледность кожных покровов, вялость и сонливость в течение 2–4 ч от момента контакта. Диарея отмечается реже и иногда может появляться позже, чем другие симптомы. Симптоматика держится в течение нескольких часов, чаще всего <6 ч
Отсутствие симптоматики, позволяющей предположить наличие IgE-опосредованной реакции
Элиминация причинно-значимого белка из диеты приводит к разрешению симптомов
Повторный контакт с пищевым продуктом или пищевая провокационная проба с причинно-значимым аллергеном вызывает возвращение симптоматики, типичной для СЭИПБ в течение 2–4 ч Необходимо наличие двух типичных эпизодов для постановки диагноза

кационный тест. Так, показано, что он обладает 100% чувствительностью, 71% специфичностью, 75% позитивной и 100% негативной прогностической ценностью [8]. В то же время аппликационный тест неэффективен с точки зрения оценки возможного развития толерантности и исчезновения симптомов СЭИПБ у данного пациента (11,8% чувствительность, 85,7% специфичность, 40% и 54,5% положительная и отрицательная прогностическая ценность) [41].

Провокационная проба. Провокационная проба по-прежнему остается золотым стандартом диагностики СЭИПБ, но должна проводиться исключительно в стационаре и только при отсутствии уверенности в диагнозе на основании клинических симптомов. Венозный доступ должен быть обеспечен еще до проведения тестирования. В течение провокации больные принимают в пищу причинно-значимый продукт. Период наблюдения пациентов обычно составляет 4 ч после употребления пищи [42]. Обычно ребенок постепенно получает до 0,6 г белка/кг массы тела, но расчет дозы зависит от тяжести изначальной реакции. Если в анамнезе отмечались тяжелые реакции, то могут использоваться более низкие уровни белковой нагрузки (0,15–0,3 г белка/кг массы тела) [12].

Sicherer [37] предлагает следующие рекомендации по проведению провокационной пробы: «Общая нагрузка не должна превышать 3 г белка или 10 г общего веса продукта на провокационную пробу (обычно <100 мл). Для расчета дозы необходимо определить концентрацию белка в используемом пищевом продукте. Так, например, для ребенка весом 15 кг, который получает 0,15 г/кг массы тела (около 2,3 г), понадобится 66 мл молока (0,034 г белка/мл). Обычно аллерген дается ребенку постепенно, в течение 3 кормлений за 45 мин. Если симптомы не отмечаются на протяжении 4 ч, ребенку дается новая доза белка, соответствующая объему продукта, который обычно дают ребенку данной возрастной группы, после чего пациента наблюдают в течение еще нескольких часов. Персонал внимательно следит за возникновением симптомов, согласно критериям Powell [43]:

- 1) рвота, диарея;
- 2) кровь в кале (образцы кала берут до и после проведения провокационной пробы);

3) лейкоциты в кале;

4) эозинофилы в кале;

5) подъем полиморфнонуклеаров до показателя >3500 клеток/мм³ (анализ крови проводят до проведения провокационной пробы и через 6 ч после введения белка).

Провокационная проба считается положительной при наличии 3 и более критериев, сомнительной при наличии 2 критериев и отрицательной при наличии одного критерия или их полном отсутствии. При сомнительном результате провокационной пробы имеет смысл повторить пробу, используя более высокую дозу аллергена [37].

Необходимо подчеркнуть, что вышеописанные критерии не валидизированы, но являются наглядным примером алгоритма проведения провокационных проб при СЭИПБ в условиях специализированного стационара.

Как уже было сказано выше, диагноз СЭИПБ обычно ставится на основе клинических признаков и поэтому эндоскопическое исследование не проводится в рутинной практике, как не проводится и забор биоптатов. Если диагноз СЭИПБ клинически не вызывает сомнений, провокационная проба обычно не выполняется.

Прогноз и лечение. СЭИПБ может развиваться как у детей на грудном вскармливании, так и на фоне искусственного вскармливания. При этом у детей на грудном вскармливании он встречается чаще (60%). На фоне ограничения диеты ребенка или матери (если ребенок находится на грудном вскармливании) улучшение отмечается как у первой, так и у второй группы пациентов [42]. Характерно резкое улучшение состояния в стационаре после перехода на парентеральное питание или назначения высокогидролизированных или аминокислотных смесей. Возвращение к прежнему рациону с употреблением в пищу причинно-значимого продукта вызывает значительное ухудшение состояния, вплоть до шока у 15–20% детей. При этом некоторые изменения периферической крови выявляются уже спустя 6 ч после употребления релевантного продукта.

С течением времени у части детей развивается толерантность и они «перерастают» ПА. В целом рекомендуется оценка возможности толерантности в среднем через 18 мес, однако возможны вариации в зависимости от выражен-

ности реакции. Прогноз СЭИПБ в целом благоприятен, около половины пациентов с СЭИПБ «перерастут» аллергию к молоку к 1 году, 75% – к 18 месяцам и 88,9% – к двум годам жизни [11]. К 3-м годам аллергию «перерастут»: к сое – 38%, ячменю и мясу птицы – 100%, рису – 40%, овсу – 66% [37]. Никакой из продуктов, которые ребенок уже хорошо переносит, не должен исключаться из диеты [44].

Поскольку на сегодняшний день данные по СЭИПБ ограничены и в основном базируются на исследованиях ситуационного анализа, рекомендовать конкретную последовательность действий, которая была бы применима ко всем случаям СЭИПБ, не представляется возможным.

Врачу необходимо определить алгоритм действий исходя из конкретного клинического сценария. Большинство детей хорошо реагирует на высокогидролизованную молочную смесь, но, если этого не происходит, то пациента необходимо перевести на аминокислотную смесь [45, 46].

При разговоре с родителями ребенка необходимо детально проговорить все аспекты диеты ребенка, остановившись на таких моментах, как внимательное чтение этикеток на продуктах и возможная кросс-контаминация аллергена при приготовлении пищи. Поскольку реакция на случайный контакт с аллергеном может быть тяжелой, необходимо предоставить родителям детальный план действий на случай чрезвычайных обстоятельств. При случайном контакте с аллергеном пациент должен быть проинструктирован немедленно обратиться в медицинское учреждение для наблюдения, так как высока

вероятность необходимости внутривенного введения растворов.

Заключение

СЭИПБ – неIgE-опосредованное заболевание, характеризующееся гиперчувствительностью к пищевому продукту, которое может проявляться выраженной дегидратацией и гиповолемическим шоком. Для столкнувшегося с СЭИПБ врача-педиатра самым важным представляется тщательный сбор анамнеза, выяснение подробностей эпизода, предшествовавшего развитию клинических симптомов. Научных данных о патофизиологии СЭИПБ на сегодняшний день недостаточно, и требуется дальнейшее проведение исследований для более детального изучения этого вопроса. Роль Т-клеточного ответа в патогенезе СЭИПБ также требует подтверждения. Особый интерес представляет роль аллереген-специфических CD8+ Т-клеток и регуляторных Т-клеток в формировании толерантности. Также необходимо более тщательное исследование баланса иммунологически активных маркеров у пациентов с СЭИПБ, так как на сегодняшний день некоторая ясность наблюдается только в отношении роли TNF α и TGF β . Кроме этого, представляется крайне важным обучение медицинского персонала с целью повышения частоты выявляемости СЭИПБ у детей.

Конфликт интересов: авторы статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки исследования и конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

Литература

1. Шумилов П.В., Дубровская М.И., Юдина О.В., Мухина Ю.Г., Ипатова М.Г. Поражение желудочно-кишечного тракта у детей с пищевой аллергией. Трудный пациент. 2007; 5: 19–25.
2. Коростовцев Д.С., Корниенко Е.А., Галенко Л.А., Трусова О.В., Камаев А.В., Макарова И.В. Желудочно-кишечные проявления пищевой аллергии: Патогенез, клинические формы, принципы терапии. Российский аллергологический журнал. 2014; 3: 11–21.
3. Nowak-Węgrzyn A, Jaroocka-Cyrta E, Moschione Castro A. Food protein-induced enterocolitis syndrome. J. Investig. Allergol. Clin. Immunol. 2017; 27: 1–18.
4. Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, Jones SM, Sampson HA, Wood RA, Plaut M, Cooper SF, Fenton MJ, Arshad SH. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the united states: Summary of the niaid-sponsored expert panel report. The Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2010; 126: 1105–1118.
5. Nowak-Węgrzyn A, Chehade M, Groetch M, Spergel JM, Wood RA, Allen K, Atkins D, Bahna S, Barad A, Berin C. International consensus guidelines for the diagnosis and management of food protein-induced enterocolitis syndrome: Workgroup report of the adverse reactions to foods committee, american academy of allergy, asthma, and immunology. The Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2017; 139 (4): 1111–1126.
6. Sicherer SH, Eigenmann PA, Sampson HA. Clinical features of food protein-induced enterocolitis syndrome. The Journal of Pediatrics. 1998; 133: 214–219.
7. Nowak-Węgrzyn A, Sampson HA, Wood RA, Sicherer SH. Food protein-induced enterocolitis syndrome caused by solid food proteins. Pediatrics. 2003; 111: 829–835.
8. Fogg MI, Brown-Whitehorn TA, Pawlowski NA, Spergel JM. Atopy patch test for the diagnosis of food protein-induced enterocolitis syndrome. Pediatric allergy and immunology: official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology. 2006; 17: 351–355.
9. Mehr S, Kakakios A, Frith K, Kemp AS. Food protein-induced enterocolitis syndrome: 16-year experience. Pediatrics. 2009; 123: 459–464.
10. Mehr SS, Kakakios AM, Kemp AS. Rice: A common and severe cause of food protein-induced enterocolitis syndrome. Archives of Disease in Childhood. 2009; 94: 220–223.
11. Katz Y, Goldberg MR, Rajuan N, Cohen A, Leshno M. The prevalence and natural course of food protein-induced enterocolitis syndrome to cow's milk: A large-scale, prospective population-based study. The Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2011; 127: 641–653.
12. Burks AW, Casteel HB, Fiedorek SC, Williams LW, Pumphrey CL. Prospective oral food challenge study of two soybean protein isolates in patients with possible milk or soy protein enterocolitis. Pediatric allergy and immunology: official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology. 1994; 5: 40–45.
13. Kessel A, Dalal I. The pendulum between food protein-induced enterocolitis syndrome and ige-mediated milk allergy. Acta Paediatr. 2011; 100: 183–185.
14. Sampson HA, Anderson JA. Summary and recommendations: Classification of gastrointestinal manifestations due to immunologic reactions to foods in infants and young children. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. 2000; 30 (Suppl.): S87–94.
15. Vila L, Garcia V, Rial MJ, Novoa E, Cacharron T. Fish is a major trigger of solid food protein-induced enterocolitis syndrome in spanish children. J. Allergy Clin. Immunol. Pract. 2015; 3: 621–623.

16. *Monti G, Castagno E, Liguori SA, Lupica MM, Tarasco V, Viola S, Tovo PA.* Food protein-induced enterocolitis syndrome by cow's milk proteins passed through breast milk. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2011; 127: 679–680.
17. *Leonard SA, Nowak-Wegrzyn A.* Clinical diagnosis and management of food protein-induced enterocolitis syndrome. *Current Opinion in Pediatrics.* 2012; 24: 739–745.
18. *Shoda T, Isozaki A, Kawano Y.* Food protein-induced gastrointestinal syndromes in identical and fraternal twins. *Allergology international: official journal of the Japanese Society of Allergology.* 2011; 60: 103–108.
19. *Fontaine JL, Navarro J.* Small intestinal biopsy in cows milk protein allergy in infancy. *Archives of Disease in Childhood.* 1975; 50: 357–362.
20. *Chung HL, Hwang JB, Kwon YD, Park MH, Shin WJ, Park JB.* Deposition of eosinophil-granule major basic protein and expression of intercellular adhesion molecule-1 and vascular cell adhesion molecule-1 in the mucosa of the small intestine in infants with cow's milk-sensitive enteropathy. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 1999; 103: 1195–1201.
21. *Caubet JC, Nowak-Wegrzyn A.* Current understanding of the immune mechanisms of food protein-induced enterocolitis syndrome. *Expert Review of Clinical Immunology.* 2011; 7: 317–327.
22. *Richards DG, Somers S, Issenman RM, Stevenson GW.* Cow's milk protein/soy protein allergy: Gastrointestinal imaging. *Radiology.* 1988; 167: 721–723.
23. *Halpin TC, Byrne WJ, Ament ME.* Colitis, persistent diarrhea, and soy protein intolerance. *The Journal of Pediatrics.* 1977; 91: 404–407.
24. *Heyman M, Darmon N, Dupont C, Dugas B, Hirribaren A, Blaton MA, Desjeux JF.* Mononuclear cells from infants allergic to cow's milk secrete tumor necrosis factor alpha, altering intestinal function. *Gastroenterology.* 1994; 106: 1514–1523.
25. *Chung HL, Hwang JB, Park JJ, Kim SG.* Expression of transforming growth factor beta1, transforming growth factor type i and ii receptors, and tnf-alpha in the mucosa of the small intestine in infants with food protein-induced enterocolitis syndrome. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2002; 109: 150–154.
26. *Kapel N, Matarazzo P, Haouchine D, Abiola N, Guerin S, Magne D, Gobert JG, Dupont C.* Fecal tumor necrosis factor alpha, eosinophil cationic protein and ige levels in infants with cow's milk allergy and gastrointestinal manifestations. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine: CCLM/FESCC.* 1999; 37: 29–32.
27. *Majamaa H, Aittoniemi J, Miettinen A.* Increased concentration of fecal alpha1-antitrypsin is associated with cow's milk allergy in infants with atopic eczema. *Clinical and experimental allergy: journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology.* 2001; 31: 590–592.
28. *Madara JL.* Loosening tight junctions. Lessons from the intestine. *The Journal of Clinical Investigation.* 1989; 83: 1089–1094.
29. *Planchon SM, Martins CA, Guerrant RL, Roche JK.* Regulation of intestinal epithelial barrier function by tgf-beta 1. Evidence for its role in abrogating the effect of a t cell cytokine. *J. Immunol.* 1994; 153: 5730–5739.
30. *Planchon S, Fiocchi C, Takafuji V, Roche JK.* Transforming growth factor-beta1 preserves epithelial barrier function: Identification of receptors, biochemical intermediates, and cytokine antagonists. *Journal of Cellular Physiology.* 1999; 181: 55–66.
31. *Ignotz RA, Massague J.* Transforming growth factor-beta stimulates the expression of fibronectin and collagen and their incorporation into the extracellular matrix. *The Journal of Biological Chemistry.* 1986; 261: 4337–4345.
32. *Heino J, Ignatz RA, Hemler ME, Crouse C, Massague J.* Regulation of cell adhesion receptors by transforming growth factor-beta. Concomitant regulation of integrins that share a common beta 1 subunit. *The Journal of Biological Chemistry.* 1989; 264: 380–388.
33. *Penttila IA, van Spruel AB, Zhang MF, Xian CJ, Steeb CB, Cummins AG, Zola H, Read LC.* Transforming growth factor-beta levels in maternal milk and expression in postnatal rat duodenum and ileum. *Pediatric Research.* 1998; 44: 524–531.
34. *Sopo SM, Giorgio V, Dello Iacono I, Novembre E, Mori F, Onesimo R.* A multicentre retrospective study of 66 italian children with food protein-induced enterocolitis syndrome: Different management for different phenotypes. *Clinical and experimental allergy: journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology.* 2012; 42: 1257–1265.
35. *Miceli Sopo S, Greco M, Monaco S, Tripodi S, Calvani M.* Food protein-induced enterocolitis syndrome, from practice to theory. *Expert Review of Clinical Immunology.* 2013; 9: 707–715.
36. *Miceli Sopo S, Dello Iacono I, Greco M, Monti G.* Clinical management of food protein-induced enterocolitis syndrome. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology.* 2014; 14: 240–245.
37. *Sicherer SH.* Food protein-induced enterocolitis syndrome: Case presentations and management lessons. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2005; 115: 149–156.
38. *Powell GK.* Milk- and soy-induced enterocolitis of infancy. Clinical features and standardization of challenge. *The Journal of Pediatrics.* 1978; 93: 553–560.
39. *Sicherer SH, Sampson HA.* Food allergy. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2010; 125: 116–125.
40. *Nowak-Wegrzyn A, Muraro A.* Food protein-induced enterocolitis syndrome. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology.* 2009; 9: 371–377.
41. *Jarvinen KM, Caubet JC, Sickles L, Ford LS, Sampson HA, Nowak-Wegrzyn A.* Poor utility of atopy patch test in predicting tolerance development in food protein-induced enterocolitis syndrome. *Annals of allergy, asthma & immunology: official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology.* 2012; 109: 221–222.
42. *Maloney J, Nowak-Wegrzyn A.* Educational clinical case series for pediatric allergy and immunology: Allergic proctocolitis, food protein-induced enterocolitis syndrome and allergic eosinophilic gastroenteritis with protein-losing gastroenteropathy as manifestations of non-ige-mediated cow's milk allergy. *Pediatric allergy and immunology: official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology.* 2007; 18: 360–367.
43. *Powell GK.* Food protein-induced enterocolitis of infancy: Differential diagnosis and management. *Comprehensive Therapy.* 1986; 12: 28–37.
44. *Venter C, Groetch M.* Nutritional management of food protein-induced enterocolitis syndrome. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology.* 2014; 14: 255–262.
45. *Sicherer SH.* Food protein-induced enterocolitis syndrome: Clinical perspectives. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition.* 2000; 30 (Suppl.): S45–49.
46. *Kelso JM, Sampson HA.* Food protein-induced enterocolitis to casein hydrolysate formulas. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 1993; 92: 909–910.