

# Ранняя манифестация аллергии к белку коровьего молока у недоношенных детей: клинические случаи



Петрова Н.А.,  
Трескина Н.А.,  
Королева А.К.,  
Федосеева Т.А.,  
Вагина Е.С.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург

В статье представлены 2 клинических случая аллергии к белкам коровьего молока у недоношенных детей, манифестировавшей в периоде новорожденности. Данное состояние редко встречается у недоношенных детей, оно характеризуется симптомами энтероколита: вздутием живота, срыгиваниями, примесью крови в стуле, беспокойством, эозинофилией в общем анализе крови, в тяжелых клинических случаях на рентгенограмме органов брюшной полости можно обнаружить пневматоз кишки. Своевременная дифференциальная диагностика данного заболевания с проявлениями некротического энтероколита определяет дальнейшую тактику лечения пациента и течение болезни.

## Ключевые слова:

недоношенные новорожденные, аллергия к белку коровьего молока, аллергический энтероколит

**Неонатология: новости, мнения, обучение. 2017. № 3. С. 103–107.**  
Статья поступила в редакцию: 25.07.2017. Принята в печать: 24.08.2017.

## Early manifestation of cow's-milk protein allergy in preterm infants: clinical cases

*Petrova N.A., Treskina N.A., Koroleva A.K., Fedoseeva T.A., Vagina E.S.*

Federal Almazov North-West Medical Research Centre, Saint-Petersburg

We report 2 cases of cow's-milk protein allergy in preterm infants. This syndrome is less common among preterm neonates and is characterized by abdominal distension, vomiting, bloody stools, anxiety, eosinophilia, pneumatosis on abdominal X-rays in severe cases. Differential diagnosis with necrotizing enterocolitis is essential in order to start appropriate treatment.

## Keywords:

preterm neonates, cow's-milk protein allergy, allergic enterocolitis

**Neonatology: News, Opinions, Training. 2017; (3): 103–107.**  
Received: 25.07.2017. Accepted: 24.08.2017.

Несмотря на то что белок коровьего молока (БКМ) – самая частая причина пищевой аллергии у детей первого года жизни, данных о распространенности непереносимости БКМ в неонатальном периоде недостаточно [1, 2]. Так, в Японии аллергия к БКМ встречалась

у 0,21–1,1% недоношенных новорожденных [3, 4]. В периоде новорожденности аллергия к БКМ чаще всего проявляется в виде аллергического энтероколита, который у недоношенных детей обычно расценивают как рецидивирующий некротический энтероколит (НЭК), что связа-

но со схожестью клинических проявлений этих состояний [2, 5, 8]. Чрезвычайно важна своевременная дифференциальная диагностика с целью определения тактики ведения больного.

Гастроинтестинальные проявления аллергии к БКМ можно объединить в следующие синдромы: проктоколит, энтероколит, энтеропатия, индуцированные БКМ [7, 10]. Основными клиническими проявлениями аллергического энтероколита являются вздутие живота, срыгивания, кровь в стуле, беспокойство. При лабораторном обследовании характерна эозинофилия в анализе крови. При тяжелом течении на рентгенограмме органов брюшной полости можно обнаружить пневматоз кишки [4, 5]. Подобные проявления не являются специфическими и сходны с симптомами НЭК. Таким образом, наибольшие затруднения вызывает формулировка диагностических критериев, которые позволили бы дифференцировать эти заболевания.

Во-первых, аллергия к БКМ, проявляющаяся энтероколитом, может развиваться только при воздействии на кишечник продуктов, содержащих БКМ (смеси на основе коровьего молока, обогаители грудного молока) [8, 10]. Во-вторых, важно время возникновения симптомов от момента начала энтерального питания. В наблюдениях Y. Morita это в среднем 23-е сутки от начала энтерального питания, что связано, вероятно, с незрелостью иммунной системы [4]. Описаны единичные случаи раннего развития аллергии к БКМ в 1-ю неделю жизни, что является результатом внутриутробной сенсибилизации [9]. В-третьих, необходимо учитывать время разрешения симптомов, которые при аллергии к БКМ начинают угасать сразу же после исключения из питания аллергена, чего не происходит при отмене энтерального питания у детей с НЭК [1, 4, 10].

Лабораторное подтверждение аллергии к БКМ у глубоко недоношенного ребенка затруднено и может основываться на увеличении содержания эозинофилов в крови, в то же время наличие эозинофилии не является специфичным критерием. У глубоко недоношенных детей обычно не обнаруживается повышения специфического IgE [1].

Согласно Федеральным клиническим рекомендациям по оказанию медицинской помощи детям с аллергией к БКМ, при наличии четких анамнестических данных о развитии острых симптомов, или жизнеугрожающей реакции, связанных приемом определенных продуктов, диагноз пищевой аллергии (в том числе аллергии к БКМ) может быть выставлен до получения результатов обследования [10].

В течение последнего года мы диагностировали аллергию к БКМ у 3 из 106 новорожденных с массой тела при рождении <1500 г. Приводим 2 наблюдения новорожденных с симптомами, расцененными как проявление аллергии к БКМ.

### Клинический случай 1

*Девочка Р.*, родившаяся у матери 25 лет без хронической соматической патологии, без вредных привычек. Аллергологический анамнез не отягощен. Беременность 3-я, протекала на фоне хронической уреоплазменной инфекции (женщина получала лечение), хронической рецидивирующей лабиальной герпетической инфекции вне обострения. Роды 2-е в 30 (4/7) нед, путем экстренного кесарева сечения в связи с преэклампсией тяжелой степени. Девочка родилась с массой тела 1230 г, длиной тела 36 см. Оценка по шкале Апгар 6/7 баллов. Гистология плаценты: субкомпенсированная хроническая недостаточность плаценты с острыми нарушениями кровообращения. Инфекционные изменения: очаговый гнойный хориодецидуит, продуктивный хориодецидуит, продуктивный интервиллезит, продуктивный виллузит, продуктивный базальный децидуит. Диагностирован синдром дыхательных расстройств, начата неинвазивная респираторная поддержка, введена 1 доза сурфактанта. С 3-го дня жизни (ДЖ) на самостоятельном дыхании.

Трофическое питание молозивом с 1-го ДЖ, со 2-го ДЖ появились признаки нарушения толерантности к энтеральному питанию, отмечалось застойное содержимое в желудке, срыгивания. Меконий отходил. В клиническом анализе крови на 2-й ДЖ – вариант возрастной нормы (см. таблицу), С-реактивный белок (СРБ) 8 мг/л, по кислотно-основному состоянию (КОС) компенсирована, нормогликемия. По данным бактериологического исследования пуповинной крови роста микроорганизмов нет. На рентгенограмме органов брюшной полости выявлена повышенная пневматизация петель кишечника, стенки их уплотнены, определяется линейный пневматоз (рис. 1). При ультразвуковом исследовании (УЗИ) органов брюшной полости – метеоризм, убедительных признаков пневматоза стенки кишки не регистрировалось. Данное состояние расценено как проявление инфекции, специфичной для перинатального периода [Р39.9. Инфекция, специфичная для перинатального периода, неуточненная, с поражением желудочно-кишечного тракта (ЖКТ)]. Энтеральное питание прекращено. Учитывая

Данные общего анализа крови и значения С-реактивного белка ребенка Р. в динамике

День жизни	Гемоглобин, г/л	Эритроциты, $\times 10^9/\text{л}$	Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	Палочко-ядерные, %	Сегментоядерные, %	Эозинофилы, %	Эозинофилы, $\times 10^9/\text{л}$	СРБ, мг/л
2-й	180	4,3	490	16,3	10	60	2	0,33	8
7-й	142	3,74	534	15,2	5	42	2	3,04	0,45
21-й	119	3,3	356	20,7	0	19	<b>32</b>	6,62	10
24-й	130	3,5	366	26,8	0	15	<b>43</b>	11,5	3
27-й	100	2,6	276	18,3	2	6	<b>15</b>	2,74	–
37-й	91	2,6	363	19,9	2	6	<b>20</b>	3,98	6
47-й	94	2,9	531	11,8	0	17	4	0,47	–

приведенные выше результаты гистологического исследования плаценты и проявления со стороны ЖКТ, стартовая антибактериальная терапия ампициллином и гентамицином усилена метронидазолом.

С 4-го по 6-й ДЖ при попытке энтеральной нагрузки очищенной стерильной водой патологической застой в желудке сохранялся. С 6-го по 11-й ДЖ «голодная пауза», девочка находилась на полном парентеральном питании, на 7-й ДЖ проведена смена антибактериальной терапии на цефотаксим, который вводился до 14-го ДЖ. На 11-й ДЖ начато кормление смесью на основе глубокого гидролизата БКМ.

По достижении энтеральной нагрузки в объеме  $\frac{2}{3}$  физиологической потребности с 19-го ДЖ девочка переведена на смесь для недоношенных детей на основе цельного БКМ в связи с отсутствием грудного молока. На 2-й ДЖ отмечены признаки гемоколита (стул частый, до 6 раз в сутки, желто-зеленый, кашицеобразный, с примесью алой крови), по зонду отходило желудочное содержимое с примесью желчи, появилось вздутие живота, перистальтика сохранялась. В общем анализе крови отмечено нарастание эозинофилии до 43%, С-реактивный белок (СРБ) в норме (см. таблицу). По данным бактериологического исследования крови, кала роста микроорганизмов не получено. По результатам УЗИ данных о пневматозе кишки нет, на рентгенограмме органов брюшной полости, выполненной в вертикальной позиции, отмечается умеренная дилатация петель кишечника, без уровней жидкости, свободного газа в брюшной полости нет (рис. 2). Энтеральное питание приостановлено, начато полное парентеральное питание, антибактериальная терапия эртапенемом до 28-го ДЖ.

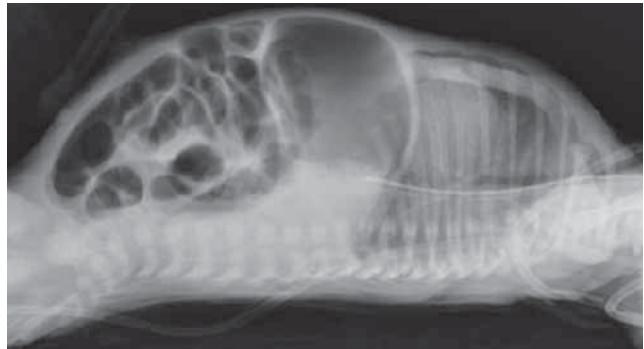
Уже через 2 дня после начала «голодной паузы» кишечные симптомы исчезли, общее состояние ребенка было не нарушено. Возобновлено кормление смесью на основе глубокогидролизованного белка молочной сыворотки. Количество эозинофилов в крови снизилось до 15% в течение 2 дней. Прибавка массы тела за первый месяц составила 473 г.

Для достижения адекватной энергетической нагрузки при стабильной клинической картине на 33-й ДЖ предпринята попытка перехода на смесь для недоношенных детей на основе цельного БКМ. Уже через 4 дня в клиническом анализе крови вновь лейкоцитоз, эозинофилия, СРБ в норме (37 ДЖ) (см. таблицу).

Сформулирован сопутствующий диагноз: K52.2. Аллергический и алиментарный гастроэнтерит и колит. Пищевая аллергия (аллергия на белок коровьего молока).

Назначено питание смесью на основе глубокогидролизированных белков молочной сыворотки. Полный объем из расчета 125–130 ккал/кг в сутки усваивала. Повторных эпизодов энтероколита не было, количество эозинофилов в крови уменьшилось до нормы. Прибавки массы тела удовлетворительные. Выписана из стационара в возрасте 49 дней (пост-концептуальный возраст 37  $\frac{4}{7}$  нед).

В описанном клиническом примере у новорожденной имели место проявления рецидивирующего энтероколита. Факторы высокого риска реализации инфекционного процесса (недоношенность, данные гистологического исследования плаценты) не позволили исключить развитие НЭК.



**Рис. 1.** Рентгенограмма пациентки Р. в латеропозиции в возрасте 2 дней. Повышена пневматизация петель кишечника, стенки их уплотнены, определяется линейный пневматоз



**Рис. 2.** Рентгенограмма пациентки Р. в возрасте 22 дней жизни, выполненная в вертикальной позиции. Умеренная дилатация петель кишечника, без уровней жидкости, свободный газ в брюшной полости не выявляется

В дальнейшем на основании четкой зависимости появления и регресса симптомов и эозинофилии в крови от введения или исключения БКМ, отсутствия воспалительных маркеров в крови и признаков НЭК по данным инструментальных методов обследования диагностирована аллергия к БКМ. При повторном введении БКМ раннее появление эозинофилии позволило избежать назначения антибактериальной терапии и ограничиться коррекцией энтерального питания.

## Клинический случай 2

*Девочка Т.,* родившаяся у матери 29 лет, от 2-й беременности, протекавшей на фоне гестационного сахарного диабета, бессимптомной бактериурии, хориоамнионита, синдрома задержки развития плода I степени, 2-х преждевременных родов в сроке 26 0/7 нед, с длительностью безводного промежутка 17 ч. Масса тела при рождении 750 г,

длина тела 31 см. Оценка по шкале Апгар 6/7 баллов. Гистологическое исследование плаценты: субкомпенсированная хроническая недостаточность с острыми нарушениями кровообращения. Инфекционные изменения: гнойный хориоамнионит, гнойный хориодецидуит, плацентарный амнионит, интервиллезит. Диагностирован синдром дыхательных расстройств, введена 1 доза сурфактанта, этапная респираторная поддержка до 14-го ДЖ.

Трофическое питание молозивом начато в 1-й ДЖ, однако в связи с симптомами I стадии НЭК (вздутие живота, срыгивания, патологическое отделяемое по желудочному зонду) проводилась «голодная пауза» с 2-го по 7-й ДЖ, абдоминальная декомпрессия, антибактериальная терапия защищенными пенициллинами. В клиническом анализе крови к 8-му ДЖ нарастание лейкоцитоза до  $38 \times 10^9$  /л, нейтрофилез 86%, эозинофилов 2%, СРБ 3 мг/л, КОС – субкомпенсированный метаболический ацидоз (SBE -11,4). По данным бактериологического исследования крови роста микроорганизмов не получено. По данным рентгенологического исследования и УЗИ пневматоза кишечной стенки не выявлено. Проведена смена антибактериальной терапии на эртапенем. С 8-го ДЖ возобновлено кормление грудным молоком и смесью для недоношенных детей с увеличением объема на 10 → 15 → 20 мл/кг в сутки.

На протяжении первого месяца жизни отмечались явления периодического вздутия живота, в клиническом анализе крови сохранялся лейкоцитоз без сдвига лейкоцитарной формулы, уровень СРБ оставался в пределах 5 мг/л, по данным бактериологического исследования кала – высев *Pseudomonas putida*, *Enterococcus faecium*. С целью эрадикации *Ps. putida* проводилась терапия карбапенемами до 35-го ДЖ. Полный объем питания достигнут к 28-му ДЖ.

Отмечалось нарастание эозинофилии с 2% на 17-й ДЖ до 40% на 52-й ДЖ. Заподозрена аллергия к БКМ. С 54-го ДЖ

получала смесь на основе глубокогидролизированных белков молочной сыворотки, и через 7 дней уровень эозинофилов составил 9%, еще через 7 дней – 1%. Весовая прибавка составила 150 г за 1-й месяц, 710 г за 2-й месяц. Длительность госпитализации – 72 дня.

Таким образом, у ребенка с инфекционным поражением ЖКТ в раннем неонатальном периоде сформировалась непереносимость БКМ, что подтверждается динамикой эозинофилии. Мы предполагаем, что своевременное исключение цельного БКМ из субстрата кормления позволило предупредить развитие кишечных симптомов. Проведение провокационных проб у данной категории пациентов невозможно.

Интересно, что оба представленных случая объединяют отсутствие аллергического анамнеза в семье, а также высокий риск инфекционного процесса или его реализация в раннем неонатальном периоде с проявлением симптоматики поражения ЖКТ, повлекшие массивную антибактериальную терапию. Известно, что кишечный микробиоциноз является важнейшим фактором в становлении иммунитета и формировании пищевой толерантности, и это во многом определяет вероятность развития пищевой аллергии [11–13]. В то же время показано, что использование антибиотиков широкого спектра действия в постнатальном периоде приводит к значительному снижению, вплоть до полного исчезновения, бифидобактерий и лактобацилл, замещению здоровой кишечной микрофлоры антибиотикорезистентными штаммами, повышению активности тучных клеток, продукции IL-4, IgE и развитию аллергического воспаления [14].

Приведенные клинические примеры указывают на необходимость включения непереносимости БКМ в дифференциально-диагностический ряд при проявлениях энтероколита у недоношенного ребенка с целью выбора оптимальной тактики ведения, минимизации медикаментозной агрессии, профилактики обострений заболевания.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург:

**Петрова Наталья Александровна** – кандидат медицинских наук, заведующая НИЛ физиологии и патологии новорожденных Института перинатологии и педиатрии

E-mail: natalja5@yandex.ru

**Трескина Наталья Альбертовна** – научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории физиологии и патологии новорожденных Института перинатологии и педиатрии

E-mail: natali163015@rambler.ru

**Королева Анна Кирилловна** – клинический ординатор кафедры детских болезней Института медицинского образования

E-mail: konopastik@yandex.ru

**Федосеева Татьяна Александровна** – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории физиологии и патологии новорожденных

E-mail: tاسب2009@mail.ru

**Вагина Елена Сергеевна** – заведующая отделением патологии новорожденных и недоношенных детей

E-mail: alfsemya@rambler.ru

## ЛИТЕРАТУРА

1. Koletzko S., Niggerman B., Arato A. et al. Diagnostic approach and management of cow's-milk protein allergy in infants and children:

ESPGHAN GI Committee Practical Guidelines // JPGN. 2012. Vol. 55. P. 221–229.

2. Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines. EAACI, 2014. 278 p.
3. Miyazawa T, Itahashi K, Imai T. Management of neonatal cow's milk allergy in high-risk neonates // *Pediatr. Int.* 2009. Vol. 51. P. 544–547.
4. Morita Y, Iwakura H., Ohtsuka H. et al. Milk allergy in the neonatal intensive care unit: comparison between premature and full-term neonates // *Asia Pac. Allergy.* 2013. Vol. 3. P. 35–41.
5. 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 // *Pediatr. Allergy Immunol.* 2007. Vol. 18. P. 360–367.
6. Srinivasan P., Brandler M., D'Souza A. et al. Allergic enterocolitis presenting as recurrent necrotizing enterocolitis in preterm neonates // *J. Perinatol.* 2010. Vol. 30. P. 431–433.
7. Шабалов Н.П. Неонатология : учебное пособие для студентов, обучающихся по специальности «Педиатрия» : в 2 т. М. : МЕДпресс-информ, 2009. Т. 2. 768 с.
8. Bone J., Claver A., Guallar I., Plaza A.M. Allergic proctocolitis, food-induced enterocolitis: immune mechanisms, diagnosis and treatment // *Allergol. Immunopathol. (Madr.)*. 2009. Vol. 37. P. 36–42.
9. Faber M., Rieu P., Semmekrot B. et al. Allergic colitis presenting within the first hours of premature life // *Acta Paediatr.* 2005. Vol. 94. P. 1514–1515.
10. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с аллергией к белкам коровьего молока. 2015. 28 с. URL: [http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr\\_abkm.pdf](http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr_abkm.pdf).
11. Нетребенко О.К. Аллергия или пищевая толерантность: два пути развития иммунной системы // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.* 2010. Т. 89. № 1. С. 122–128.
12. Корниенко Е.А., Нетребенко О.К., Украинцев С.Е. Роль кишечной микрофлоры и пробиотиков в развитии иммунитета у грудных детей // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.* 2009. Т. 87. № 1. С. 77–83.
13. Penders J., Thijs C., van der Brandt P.A. et al. Gut microbiota composition and development of atopic manifestations in infancy: the KOALA Birth Cohort Study // *Gut.* 2007. Vol. 56, N. 5. P. 661–667.
14. Nutten S., Schumann A., Donnicola D. et al. Antibiotic administration early in life impairs specific humoral responses to an oral antigen and increases intestinal mast cell numbers and mediators concentrations // *Clin. Vaccine Immunol.* 2007. Vol. 2. P. 190–197.

## REFERENCES

1. Koletzko S., Niggerman B., Arato A., et al. Diagnostic approach and management of cow's-milk protein allergy in infants and children: ESPGHAN GI Committee Practical Guidelines. *JPGN.* 2012; 55: 221–9.
2. Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines. EAACI. 2014: 278 p.
3. Miyazawa T, Itahashi K, Imai T. Management of neonatal cow's milk allergy in high-risk neonates. *Pediatr Int.* 2009; 51: 544–7.
4. Morita Y, Iwakura H., Ohtsuka H., et al. Milk allergy in the neonatal intensive care unit: comparison between premature and full-term neonates. *Asia Pac Allergy.* 2013; 3: 35–41.
5. 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. *Pediatr Allergy Immunol.* 2007; 18: 360–7.
6. Srinivasan P., Brandler M., D'Souza A., et al. Allergic enterocolitis presenting as recurrent necrotizing enterocolitis in preterm neonates. *J Perinatol.* 2010; 30: 431–3.
7. Shabalov N.P. Neonatology: textbook for pediatric students. Moscow: MEDpress-inform, 2009; Vol. 2: 768 p. (in Russian)
8. Bone J., Claver A., Guallar I., Plaza A.M. Allergic proctocolitis, food-induced enterocolitis: immune mechanisms, diagnosis and treatment. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2009; 37: 36–42.
9. Faber M., Rieu P., Semmekrot B., et al. Allergic colitis presenting within the first hours of premature life. *Acta Paediatr.* 2005; 94: 1514–5.
10. Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S. Federal clinical recommendations on treating children with cow's milk allergy. 2015: 28 p. [http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr\\_abkm.pdf](http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr_abkm.pdf) (in Russian)
11. Netrebenco O.K. Allergy and food tolerance: two ways of immune system development. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo [Pediatrics. The journal named after G.N. Speransky]*. 2010; 89 (1): 122–8 (in Russian)
12. Kornienko E.A., Netrebenco O.K., Ukraintcev S.E. Role of gut microbiota and probiotics in infants' immunity development. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo [Pediatrics. The journal named after G.N. Speransky]*. 2009; 87 (1): 77–83 (in Russian)
13. Penders J., Thijs C., van der Brandt P.A., et al. Gut microbiota composition and development of atopic manifestations in infancy: the KOALA Birth Cohort Study. *Gut.* 2007; 56 (5): 661–7.
14. Nutten S., Schumann A., Donnicola D., et al. Antibiotic administration early in life impairs specific humoral responses to an oral antigen and increases intestinal mast cell numbers and mediators concentrations. *Clin Vaccine Immunol.* 2007; 2: 190–7.