

С.Г. Макарова¹, Л.С. Намазова-Баранова^{1, 2}, Е.А. Вишнёва¹, О.А. Ерешко^{1, 3}, И.Г. Гордеева¹¹ Национальный научно-практический центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация² Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация³ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Российская Федерация

Гастроинтестинальная пищевая аллергия у детей

Контактная информация:

Макарова Светлана Геннадиевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделом профилактической педиатрии ННПЦЗД

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (495) 967-14-20 (доб. 16-03), e-mail: sm27@yandex.ru

Статья поступила: 19.05.2017 г., принята к печати: 26.06.2017 г.

В последние годы наблюдается значительный рост распространенности пищевой аллергии. Патологические состояния, связанные с нарушением толерантности к пище, становятся все более актуальной проблемой педиатрии. По данным разных исследователей, аллергическое поражение желудочно-кишечного тракта встречается у 25–50% больных с такой распространенной патологией, как аллергия на белки коровьего молока. Тяжесть заболеваний, связанных с пищевой аллергией, а также их прогноз во многом зависят от ранней диагностики и адекватной лечебной тактики. Трудности и ошибки диагностики гастроинтестинальной пищевой аллергии связаны как с субъективными, так и с объективными причинами, в первую очередь с тем, что гастроинтестинальные реакции на пищу часто носят отсроченный характер и протекают по не-IgE-опосредованному типу. В статье описаны клинические формы гастроинтестинальной пищевой аллергии согласно существующей классификации, даны диагностические алгоритмы и современные, основанные на доказательной медицине и соответствующие международным согласительным документам подходы к дифференциальной диагностике заболевания.

Ключевые слова: пищевая аллергия, белки коровьего молока, дети, аллергическое поражение желудочно-кишечного тракта.

(Для цитирования): Макарова С. Г., Намазова-Баранова Л. С., Вишнёва Е. А., Ерешко О. А., Гордеева И. Г. Гастроинтестинальная пищевая аллергия у детей. *Вопросы современной педиатрии*. 2017; 16 (3): 202–212. doi: 10.15690/vsp.v16i3.1730

ВВЕДЕНИЕ

Рост распространенности пищевой аллергии, в том числе у детей, делает эту форму патологии все более актуальной проблемой педиатрии [1, 2].

Согласно определению, пищевая аллергия — это патологическая реакция на компоненты пищи, в основе которой лежат иммунные механизмы, включая выработку специфических иммуноглобулинов (Immunoglobulin, Ig) E (IgE-опосредованные аллергические реакции), клеточный иммунный ответ (не-IgE-опосредованные аллергические реакции)

и сочетание этих двух механизмов (реакции смешанного типа — IgE-опосредованные и не-IgE-опосредованные) [1]. При этом не-IgE-опосредованные аллергические реакции на пищу, особенно изолированные гастроинтестинальные проявления аллергии при отсутствии кожных высыпаний, вызывают наибольшие трудности в диагностике.

Целью настоящего обзора является ознакомление педиатров с современными представлениями о патогенезе гастроинтестинальной пищевой аллергии и с актуальными принципами ее диагностики.

Svetlana G. Makarova¹, Leyla S. Namazova-Baranova^{1, 2}, Elena A. Vishneva¹, Oksana A. Ereshko^{1, 3}, Irina G. Gordeeva¹¹ National Scientific and Practical Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation³ Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

Gastrointestinal Food Allergy in Children

In recent years, there has been a significant increase in the prevalence of food allergies. Pathological conditions associated with a food intolerance are becoming an increasingly urgent problem of pediatrics. According to different researchers, allergic lesions of the gastrointestinal tract occurs in 25–50% of patients with such common pathology as an allergy to cow's milk proteins. The severity of diseases associated with food allergies and their prognosis depend largely on early diagnosis and adequate treatment. Difficulties and errors in the diagnosis of gastrointestinal food allergies are associated with both subjective and objective reasons, primarily due to the fact that gastrointestinal reactions to food are often delayed and non-IgE-mediated. The article describes clinical forms of gastrointestinal food allergy according to the existing classification. Diagnostic algorithms and modern approaches to differential diagnosis of disease based on evidence-based medicine and corresponding to international consensus papers are given.

Key words: food allergy, cow's milk proteins, children, allergic lesion of the gastrointestinal tract.

(For citation): Makarova Svetlana G., Namazova-Baranova Leyla S., Vishneva Elena A., Ereshko Oksana A., Gordeeva Irina G. Gastrointestinal Food Allergy in Children. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2017; 16 (3): 202–212. doi: 10.15690/vsp.v16i3.1730

ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНАЯ ПИЩЕВАЯ АЛЛЕРГИЯ

Классификация пищевой аллергии

Аллергические реакции на пищу могут лежать в основе патогенеза ряда клинических синдромов и заболеваний. Наиболее часто их классифицируют по топическому (задействованные органы и системы) и патогенетическому (IgE-опосредованный и не-IgE-опосредованный тип реакции) принципу [3, 4].

К настоящему времени наиболее полной, структурированной и клинически адаптированной является классификация проявлений пищевой аллергии по патогенетическому принципу, представленная в Руководстве по ведению больных с пищевой аллергией и анафилаксией Европейской академией алергологии и клинической иммунологии (European Academy of Allergy and Clinical Immunology, EAACI) [1] (табл. 1).

IgE-опосредованная гастроинтестинальная пищевая аллергия

Согласно представленной выше классификации, к гастроинтестинальным проявлениям IgE-опосредованной пищевой аллергии относятся пищевая аллергия, обусловленная сенсibilизацией к пыльце; гастроинтестинальная пищевая аллергия и гастроинтестинальные симптомы, вызванные приемом пищи. Гастроинтестинальная симптоматика также может сопровождать анафилактические реакции на пищу.

Оральный аллергический синдром (ОАС) представляет собой реакцию гиперчувствительности на продукты растительного происхождения у детей, ранее сенсibilизированных к пыльце [другие названия: синдром пищевой аллергии, ассоциированный с пыльцой (Pollen food allergy syndrome), контактная крапивница орофа-

Таблица 1. Классификация проявлений пищевой аллергии (адаптировано по EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines, 2014 [1])
Table 1. Classification of food allergy manifestations (adapted by EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines, 2014 [1])

Патология	Особенности клинических проявлений	Типичная возрастная группа	Прогноз
IgE-опосредованные реакции			
Оральный аллергический синдром (пищевая аллергия, обусловленная сенсibilизацией к пыльце)	Зуд, легкий отек, ограниченные полости рта	Начало проявлений на фоне поллиноза (у детей встречается реже, чем у взрослых)	Возможны как персистирование, так и сезонность проявлений
Крапивница/ангиоотек	Возникает при приеме внутрь или при контакте	Дети страдают чаще	Зависит от причинно-значимого аллергена
Риноконъюнктивит/астма	Может сопровождать другие проявления ПА, но редко встречается как изолированное проявление ПА. Может провоцироваться вдыханием аэрозоля аллергена	У младенцев и детей встречается чаще, чем у взрослых (за исключением случаев профессиональных заболеваний)	Зависит от причинно-значимого аллергена
Гастроинтестинальные симптомы	Тошнота, рвота, боли в животе и диарея, вызванные приемом пищи	Любой возраст	Зависит от причинно-значимого аллергена
Анафилаксия	Быстро прогрессирующая мультисистемная реакция	Любой возраст	Зависит от причинно-значимого аллергена
Связанная с пищей анафилаксия, индуцированная физической нагрузкой	Пища провоцирует анафилаксию только при последующей физической нагрузке	Дети, подростки	Персистирует
Смешанные IgE-опосредованные и клеточные реакции			
Атопический дерматит	Ассоциирован с пищевой аллергией у 30–40% детей со среднетяжелой и тяжелой формой заболевания	Наиболее часто связь с ПА у детей первого года жизни, несколько реже у детей старше 1 года, еще реже у взрослых	Обычно разрешается к более старшему возрасту
Эозинофильная гастроинтестинальная патология	Симптоматика зависит от уровня поражения желудочно-кишечного тракта, вовлеченного в процесс, и степени эозинофильного воспаления	Любой возраст	Чаще персистирует
Проявления, опосредованные клеточными реакциями			
Индуцированный пищей проктит, проктоколит	Слизь и кровь в стуле	Дети первого года жизни	Обычно разрешается к более старшему возрасту
Индуцированный пищевыми белками синдром энтероколита	При хроническом воздействии: рвота, диарея, отставание в росте, вялость. При повторных воздействиях после ограничения: рвота, диарея, гипотензия, возникающие в течение 2 ч после приема продукта	Дети первого года жизни	Обычно разрешается к более старшему возрасту

Примечание. ПА — пищевая аллергия.

Note. PA — food allergy.

рингеальной области (Contact urticaria of the oropharyngeal sites)] [1, 5, 6]. В основе ОАС лежит феномен перекрестной реакции между ингаляционными и пищевыми растительными аллергенами, возникающий из-за схожести аминокислотной последовательности и пространственной конфигурации белковых молекул [7]. Ведущими проявлениями ОАС являются зуд и жжение слизистой оболочки рта, обусловленные ангиоотеком губ, языка, мягкого неба, глотки, нередко сопровождаемые чувством зуда и покалывания в ушах. В большинстве случаев симптомы возникают в течение нескольких минут после употребления причинно-значимого продукта и обычно недлительны; спонтанное улучшение, как правило, наступает спустя 10–30 мин. Причинные аллергены являются термо- и хемолабильными и редко вызывают генерализованные проявления, однако до 5% пациентов могут впоследствии развить системные реакции вплоть до анафилаксии (тошнота, рвота, абдоминальные боли, обструкция верхних дыхательных путей) [5, 6].

Взаимосвязь между сезонной аллергией и пищевой гиперчувствительностью на растительные продукты впервые была отмечена L. Tuft и G. Blumstein в 1942 г. [8]. Однако термин ОАС был предложен намного позже — в 1987 г. — P. Amlot с соавт. для описания локальных проявлений пищевой аллергии у пациентов с положительными кожными пробами к ингаляционным и пищевым аллергенам [9]. В 1988 г. С. Ortolani и соавт. описали проявления ОАС у 262 пациентов, имеющих сенсibilизацию к пыльце березы, после употребления в пищу фруктов и овощей [10].

В последние годы все больше возрастает значение растительных продуктов как триггера развития аллергических реакций. Около 60% больных поллинозом страдают от проявлений ОАС, связанных с приемом в пищу различных фруктов, овощей, орехов и специй [11]. Однако ввиду климатогеографических и экологических особенностей отдельных регионов имеются различия в этиологическом спектре поллинозов, а также в качественном характере пищевых продуктов, вызывающих проявления ОАС. Наиболее значимой причиной пыльцевой аллергии в средней полосе России, как и в Центральной и Северной Европе, является пыльца березы, и клинические проявления ОАС у пациентов данной местности развиваются после употребления в пищу грецкого ореха, фундука, а также фруктов семейства *Rosaceae*, так называемых косточковых — яблок, груш, абрикосов, персиков, вишни, черешни и т.д. [5, 6, 12]. В южных районах лидирующую позицию по сенсibilизации занимает пыльца злаков и сорных трав, но самой частой причиной ОАС по-прежнему остаются растительные продукты семейства *Rosaceae* [13].

Внедрение в практику врачей-аллергологов молекулярной алергодиагностики, используемой для картирования аллергенной сенсibilизации на молекулярном уровне, значительно расширило знания о возникновении перекрестных реакций [14]. Так, наиболее частое сочетание ОАС с сенсibilизацией к пыльце березы объясняется присутствием в ее экстракте группы пыльцевых аллергенов — мажорного аллергенного белка Bet v1, минорных аллергенных молекул Bet v2 (профилин), Bet v6 (изофлавоноредуктаза) и др. [15].

Специфические IgE к Bet v1 выявляются более чем у 95% пациентов, чувствительных к пыльце березы. Данный аллерген принадлежит к белковому семейству PR-10, представители которого могут быть найдены во многих растительных продуктах, и которые являются доминирующими в пищевых аллергических реакциях, ассоциированных с пыльцой [16]. Перекрестная реактивность на Bet v1 обусловлена высокой гомологией

аминокислотной последовательности у растений различных таксономических групп. Bet v1-гомологичные аллергены широко представлены в пыльце деревьев порядка *Букоцветные* (семейства *Березовые*, *Ореховые* и *Буковые*: например, Car b1 — аллерген пыльцы граба, Cor a1 — аллерген орешника и др.). Высокое содержание гомологов Bet v1 отмечено в плодах растений семейств *Розоцветные* (например, в яблоке, Mal d1; груше, Pyr c1; персике, Pru p1; черешне, Prua v1); *Бобовые* (например, в сое, Gly m4; арахисе, Ara h 8); *Зонтичные* (в сельдерее, Api g1.01) и др. [16–18].

Антитела к минорным аллергенам — Bet v2 (профилин), Bet v6 (изофлавоноредуктаза), Bet v7 (циклофилин), Bet v8 (пектин метилэстераза) — определяются у 10–32% пациентов, реагирующих на пыльцу березы. Структурный белок Bet v2 (профилин) обладает высокой степенью гомологии с аллергенами пыльцы многих растений, например полыни (Art v4), тимофеевки (Phi p12), оливы (Ole e2), подсолнечника (Hel a2), а также продуктами растительного происхождения, например с лесным орехом (Cor a2), морковью (Dau c4), яблоком (Mal d1), персиком (Pru p1) и др. Перекрестные реакции между компонентными аллергенами березы (Bet v1, Bet v2 или Bet v6) и структурно связанными с ними аллергенами экзотических фруктов (киви, личи) могут вызывать тяжелые аллергические реакции уже после первого употребления продукта [17, 18].

Ввиду многообразия форм перекрестных аллергических реакций определение профилей сенсibilизации у пациентов с поллинозом является значимым вспомогательным инструментом для точной постановки диагноза, правильного подбора терапии и прогноза ее эффективности [19, 20].

Согласно позиции ЕААСИ, в ближайшие годы ожидается повышение распространенности аллергий, вызванных сенсibilизацией к аэроаллергенам, что обусловлено изменением не только в сенсibilизирующих структурах, но и в пищевых предпочтениях (ежегодное пополнение пищевого рациона экзотическими фруктами и овощами, длительная транспортировка и хранение продуктов), влекущих за собой возникновение новых, пока не описанных, перекрестных реакций [5].

Гастроинтестинальные симптомы, вызванные приемом пищи и относящиеся к реакциям немедленного типа (тошнота, рвота, боли в животе, диарея), возникают непосредственно после употребления причинно-значимого продукта или в течение первых 2 ч (для диареи возможно несколько позже). Помимо вышеперечисленных симптомов, у детей раннего возраста встречаются такие изолированные признаки, как беспокойство после еды, обильное срыгивание, отказ от приема пищи [4].

Определению причинно-значимых пищевых аллергенов способствует выявление специфических IgE к пищевым белкам.

Смешанные IgE-опосредованные и клеточные реакции на пищу

Эозинофильная гастроинтестинальная патология относится к реакциям на пищу смешанного типа. В зависимости от локализации процесса выделяют такие клинические формы, как эозинофильный эзофагит, эозинофильный гастроэнтерит, эозинофильный колит. Однако в ряде случаев эозинофильное воспаление может затрагивать все отделы гастроинтестинального тракта. В тех случаях, когда при эозинофильной гастроинтестинальной патологии преобладают не-IgE-опосредованные механизмы реакций замедленного типа, связь симптомов с пищей неочевидна, и выявление причинно-значимых пищевых продуктов

затруднено. В связи с этим дети длительно наблюдаются как больные гастроэнтерологического профиля. Однако отличительными признаками этих больных являются наличие аллергологического анамнеза (у 70%) и отсутствие эффекта от обычной терапии.

Для диагностики могут применяться такие методы, как определение катионных белков эозинофилов, эозинофильного нейротоксина (Eosinophil-derived neurotoxin, EDN), пероксидазы эозинофилов (Eosinophil peroxidase, EPO) и основного щелочного белка (Major basic protein, MBP). Однако для окончательного подтверждения диагноза необходимо морфологическое исследование биоптата с обнаружением не менее 15 эозинофилов в поле зрения [21, 22].

Эозинофильный эзофагит. Увеличение заболеваемости эозинофильным эзофагитом (ЭоЭ) отмечают многие авторы. По данным G. Prasad и соавт., заболеваемость среди взрослых увеличилась за 30 лет в 10 раз — с 0,86 на 100 000 в 1976–1985 гг. до 8,78 в 1996–2006 [23]. Исследование C. Liacouras с соавт., включившее 381 ребенка с ЭоЭ, показало 70-кратное увеличение числа диагностированных случаев ЭоЭ в период с 1994 до 2003 г. [24]. R. Noel и соавт. продемонстрировали четырехкратное увеличение заболеваемости у детей за период с 2000 по 2003 г. [25].

Частота ЭоЭ у пациентов с IgE-опосредованными реакциями на пищу значимо выше, чем в популяции (4,7 против 0,04% соответственно). Наиболее часто в качестве причинно-значимых продуктов выступают молоко, соя, яйца, зерновые, различные виды мяса [26].

Генетическая предрасположенность к ЭоЭ играет существенную роль и определяется мутациями в генах, ответственных за синтез компонентов соединительной ткани, филаггрина [27], хемокина эозинофилов (eotaxin-3) [28, 29], а также цитокина TLSP, участвующего в Th2-ответе дендритных клеток [27, 29, 30].

Согласно современным представлениям, патогенез ЭоЭ при пищевой аллергии заключается в следующем: на фоне генетической предрасположенности и/или рефлюксной болезни пищевая сенсibilизация приводит к нарушению эпителиального барьера и влияет на микробиоту. Антигенпрезентирующие клетки могут мигрировать в региональные лимфатические узлы, где они стимулируют специфический Т-клеточный ответ на пищевые белки. При этом пищевые белки могут индуцировать Т-клеточный ответ как посредством презентации антигена дендритными клетками, так и непосредственно за счет активации эозинофилов. Дегрануляция эозинофилов с высвобождением токсичных белков и цитокинов, направленная на защиту от проникновения патогенов, при ЭоЭ вызывает повреждение тканей, способствует фиброзу и хронизации воспалительного процесса [31].

В то время как о высокой значимости ингаляционных аллергенов у больных ЭоЭ хорошо известно, патогенетические механизмы их воздействия недостаточно ясны. Показано, что для ЭоЭ характерна та же сезонность, что и для поллиноза [30, 32, 33]. Предполагается, что имеет значение заглатывание пыльцы в сезон цветения [30, 32, 33]. Существуют данные, что мононуклеары больных ЭоЭ имеют значимо более высокий уровень интерлейкинов (Interleukin, IL) 5 и 13 под воздействием ингаляционных аллергенов в сравнении со здоровыми даже при отсутствии IgE-сенсibilизации к этим аллергенам [34].

Проявления ЭоЭ (рвота, отказ от еды, абдоминальные боли; вследствие скрытого кровотечения возможны развитие анемии, а также потеря веса, ахалазия, дисфагия,

аллергические симптомы) могут быть аналогичны манифестации гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, однако дифференциально-диагностическим признаком является отсутствие ответа на антирефлюксную терапию; кроме того, при эозинофильном воспалении в субэпителиальных и мышечных слоях пищевода возможно развитие стриктур.

Основным гистологическим изменением при ЭоЭ является выраженная эозинофилия слизистой оболочки пищевода на всем ее протяжении. Гистологическим диагностическим критерием ЭоЭ является наличие как минимум 15 эозинофилов в поле зрения микроскопа (при разрешении $\times 400$) как минимум в одном биоптате слизистой оболочки пищевода [21, 22, 35].

Согласно разработанному ESPHAN алгоритму [35], всем пациентам с эозинофилией слизистой оболочки пищевода необходимо провести пробный курс лечения препаратами из группы ингибиторов протонной помпы в течение 2 мес. Повторная эзофагогастродуоденоскопия с биопсией слизистой оболочки пищевода рекомендована всем детям даже при исчезновении симптомов [21]. Пациенты с клиническим и гистологическим улучшением классифицируются как имеющие либо гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь, либо эозинофилию пищевода, чувствительную к ингибиторам протонной помпы. Однако, согласно тем же рекомендациям, лечение препаратами этой группы может быть прекращено досрочно у младенцев и детей раннего возраста с клинически значимыми симптомами (например, частая рвота и/или отказ от приема пищи ребенка с нарушениями развития) в случае отсутствия улучшения в ответ на терапию во избежание неоправданного откладывания постановки правильного диагноза и начала адекватного лечения.

Несмотря на то, что эозинофильный эзофагит в настоящее время относят к заболеваниям со смешанным патогенезом (смешанные IgE-опосредованные и клеточные реакции; см. табл. 1), и он чаще встречается у лиц с IgE-опосредованной аллергией, консенсус аллергологов на основании всех имеющихся данных исследований сделал вывод, что механизмы развития эозинофильного эзофагита отличаются от механизмов IgE-опосредованных реакций на пищу, и предлагает рассматривать его как в основном не-IgE-опосредованную патологию [31].

Для **эозинофильного гастроэнтерита**, который может развиваться в любом возрасте, характерны такие неспецифические симптомы, как абдоминальные боли, рвота, диарея, потеря массы тела, мелена и т.д. В биоптате слизистых оболочек желудка и кишечника выявляется эозинофильная инфильтрация, в периферической крови возможна эозинофилия. Эозинофильный гастроэнтерит следует дифференцировать с паразитарными инфекциями, воспалительными заболеваниями кишечника, рядом других патологических состояний, при которых эозинофилы обнаруживаются в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта [36].

Эозинофильный колит встречается и как изолированная патология, так и в сочетании с болезнью Крона, неспецифическим язвенным колитом, лимфоидным колитом [37, 38].

Считается, что эозинофильный колит чаще встречается у взрослых, чем у детей, тем не менее в настоящее время растет количество публикаций о случаях этой патологии у детей. В работе U. Grzybowska-Chlebowczyk и соавт. проанализированы 43 случая эозинофильного колита в детском возрасте [38]. Наиболее частым клиническим проявлением изолированного эозинофильного колита были абдоминальные боли (у 54,5% пациентов) и диа-

рея (у 39,1% — с кровью). Снижение индекса массы тела было более характерно для сочетания эозинофильного воспаления толстой кишки с болезнью Крона (у 45,5%) и лимфоидным колитом (у 50%) и реже встречалось при изолированном эозинофильном колите (13%). В обследованной группе повышенный уровень общего IgE был выявлен у 39,5% детей, специфические IgE к пищевым аллергенам (в основном к белкам коровьего молока и яйца) — в 11,6% случаев. Есть данные, что в 50–75% случаев эозинофильного колита присутствует коморбидность с аллергическими заболеваниями, особенно с пищевой аллергией на белки коровьего молока, сои, арахиса [38]. По мнению авторов статьи, значительная эозинофилия в толстой кишке, ассоциированная с высоким уровнем общего IgE, указывает на то, что эозинофильный колит является проявлением аллергии, однако, независимо от наличия повышенного уровня IgE в крови, все больные с эозинофильным колитом требуют аллергологического обследования [38].

Гастроинтестинальные проявления пищевой аллергии, опосредованные клеточными реакциями на пищу

Согласно классификации EAACI, к гастроинтестинальным проявлениям пищевой аллергии, опосредованным клеточными реакциями, относят индуцированный пищей проктит, проктоколит и индуцированный пищей энтероколит. При этом их подразделяют на острые и хронические проявления энтероколита.

Энтероколит, индуцированный пищевыми белками (Food protein-induced enterocolitis syndrome, FPIES), классифицируется как не-IgE-опосредованная пищевая аллергия, которая проявляется остро или хронически в зависимости от дозы и частоты приема пищевого аллергена и индивидуальных особенностей пациентов [38]. Острые проявления аллергического энтероколита хорошо изучены и описаны [3, 39], в настоящее время дана характеристика и хроническому варианту течения заболевания [39].

Указанное состояние встречается преимущественно у детей первого года жизни. При этом большинство больных энтероколитом, индуцированным пищевыми белками, — это дети первых дней или месяцев жизни (от 1 до 3 мес) [40]. В этой возрастной категории подавляющее большинство случаев заболевания обусловлено введением в питание продуктов, содержащих белки коровьего молока (БКМ). Клинические признаки индуцированного пищевыми белками энтероколита, приведенные в Руководстве по ведению детей с аллергией к БКМ Всемирной аллергологической организации (World Allergy Organization, WAO) [3] как одна из форм аллергии на БКМ, представлены в табл. 2.

Частота индуцированного пищевыми белками энтероколита оценена в проспективном (с участием 13 019 детей) исследовании Y. Katz и соавт. [40]. Согласно этим данным, частота энтероколита, индуцированного БКМ, составляет 0,34% на первом году жизни. Интересно, что распространенность IgE-опосредованной аллергии к БКМ в этой же популяции оказалась 0,5%. К сожалению, имеется только одно масштабное эпидемиологическое исследование, выполненное в Израиле, результаты которого не могут быть экстраполированы на другие популяции [41]. Симптомы при первом употреблении продукта, содержащего БКМ, отмечались в 64% случаях, 16% детей развили проявления через 4 дня, 5 детей — через 2–4 нед от начала введения БКМ [40].

Клиническая картина FPIES включает симптомы непосредственно со стороны желудочно-кишечного тракта (профузная, многократно повторяющаяся рвота, зачастую с профузной диареей и системным воспалительным ответом), а также их последствия (дегидратация вплоть до гиповолемического шока) [39, 40, 42].

Согласно рекомендациям консенсуса экспертов по диагностике и ведению индуцированного пищевыми белками энтероколита [41], следует выделять следующие варианты заболевания:

- по времени начала проявлений — раннее (до 9 мес) и позднее (старше 9 мес);

Таблица 2. Индуцированный пищевыми белками энтероколит (Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome, FPIES): клиническая характеристика [3]

Table 2. Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome (FPIES): clinical characteristics [3]

Клинические проявления	Прогрессирующая диарея с присутствием крови Рвота, метеоризм Энтеропатия с потерей белка Задержка прибавки массы тела
Лабораторные данные	Кровь и лейкоциты в кале Повышение α 1-антитрипсина в кале Анемия Гипоальбуминемия Нормальный уровень IgE Метгемоглобинемия Лейкоцитоз при провокационной пробе
Возраст	От 1 дня до 1 года
Аллергены	Часто несколько аллергенов Белки коровьего молока, сои; овальбумин, казеин Курица, рис, рыба — у более старших детей
Патология	Колит Гиперплазия лимфоузлов Локальное повреждение ворсинок Эозинофильная инфильтрация <i>Lamina propria</i>
Лечение	До 80% положительных результатов при применении высокогидролизированных смесей. В 15–20% случаев требуется назначение аминокислотных смесей, особенно при задержке роста. В 2–5% случаев на короткий срок требуются парентеральное питание или стероиды. Характерна высокая частота тяжелых реакций на пищевую провокационную пробу

- по тяжести течения — легкое, среднетяжелое и тяжелое;
- по времени возникновения симптомов:
 - острый энтероколит (начало симптомов в пределах 1–4 ч; диарея в пределах 5–10 ч от введения продукта, обычно в пределах 5–10 ч; купирование симптомов через 24 ч после элиминации; отсутствие задержки массо-ростовых показателей;
 - хронический энтероколит (симптомы вызваны ежедневно употребляемыми продуктами; характерны интермиттирующая рвота, хроническая диарея, задержка прибавки массы тела; симптомы купируются через 3–10 дней элиминационной диеты);
- по наличию IgE — классический (sIgE отсутствуют), атипичный (определяются sIgE).

Помимо белков коровьего молока, наиболее значимыми аллергенами являются белки куриного яйца, сои и риса [43, 44].

Более позднее начало заболевания может наблюдаться у детей, находящихся на исключительно грудном вскармливании, при отсроченном введении молочного прикорма. Обычно синдром энтероколита, обусловленный продуктами прикорма (яйцо, зерновые, рыба, курица, овощи), манифестирует в возрасте 4–7 мес [40]. Развитие симптомов на фоне исключительно грудного вскармливания происходит крайне редко и ограничивается отдельными клиническими случаями, которые объясняются попаданием минимальных количеств БКМ из питания матери через грудное молоко [45].

Согласно современным представлениям, диагностическими критериями FPIES являются [46]:

- возраст ребенка младше 2 лет при первом проявлении (часто, но не обязательно);
- повторяющаяся рвота, бледность, вялость в течение 2–4 ч, возникающие в результате воздействия провоцирующей пищи. Симптомы длятся несколько часов и проходят, как правило, в течение 6 ч. Диарея возникает гораздо реже и позже (через 5–10 ч);
- отсутствие симптомов, характерных для IgE-опосредованных реакций;
- устранение симптомов при элиминации причинно-значимых белков из питания ребенка;
- возникновение типичных симптомов в течение 2–4 ч при повторном приеме продукта или проведении провокационной пробы.

Наличие двух аналогичных эпизодов достаточно для окончательной постановки диагноза без провокационной пробы.

Дифференциальный диагноз проводят со следующими заболеваниями [46]:

- инфекционные болезни:
 - вирусный гастроэнтерит;
 - гастроэнтерит бактериальной этиологии (*Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter*, *Yersinia*);
 - зоонозы;
- другие проявления гастроинтестинальной пищевой аллергии:
 - другие формы не-IgE-опосредованной пищевой аллергии (энтеропатия, индуцированная пищевыми белками);
 - эозинофильная гастроинтестинальная патология;
 - IgE-опосредованная гастроинтестинальная пищевая аллергия (анафилаксия);
- болезни пищеварительной системы:
 - гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь;
 - болезнь Гиршпрунга;
 - инвагинация;

- кишечная непроходимость;
- пилоростеноз;
- целиакия;
- дивертикул Меккеля;
- некротизирующий энтероколит;

- другие болезни, включая неврологические (эпилепсия, энцефалопатия), сердечно-сосудистые (врожденные пороки сердца, кардиомиопатия, нарушения ритма сердца), интоксикации, врожденные метаболические нарушения.

Энтеропатия, индуцированная пищевыми белками, не включена в классификацию пищевой аллергии, приведенную в документе EAACI [1], в то время как данная форма присутствует в классификации клинических проявлений аллергии на БКМ WAO [3]. Отличительными признаками энтеропатии являются поражение ворсинок и связанный с этим синдром мальабсорбции. Следует отметить, что по основным клиническим признакам индуцированная пищевыми белками энтеропатия соответствует проявлениям хронической формы индуцированного пищевой энтероколита. По всей видимости, дальнейшее изучение патогенеза не-IgE-опосредованных проявлений гастроинтестинальной пищевой аллергии даст возможность объединить или более четко разграничить эти две клинические формы и создать единую классификацию.

У детей раннего возраста аллергическая энтеропатия чаще всего обусловлена гиперчувствительностью к БКМ (возможно ее сочетание с аллергией на сою, яйцо, пшеницу и другие продукты) и характеризуется длительной диареей, рвотой, недостаточным набором массы тела, анемией, гипопроотеинемией.

Согласно современным представлениям, диагностическими критериями энтеропатии, индуцированной пищевыми белками, являются [46]:

- возраст ребенка младше 9 мес при первых проявлениях;
- схожие желудочно-кишечные симптомы (в основном рвота и отсутствие прибавки массы тела) при повторном приеме провоцирующей пищи при отсутствии других причин;
- подтверждение диагноза у ребенка с помощью биопсии слизистой оболочки кишечника (обнаруживаются повреждение ворсинок, гиперплазия крипт и воспаление);
- купирование симптомов в течение нескольких недель при назначении элиминационной диеты с исключением причинно-значимых продуктов, однако полное восстановление ворсинок может занять несколько месяцев.

Дифференциально-диагностический поиск при энтеропатии, индуцированной пищевыми белками, включает те же состояния, что и при FPIES, однако, учитывая характерные для энтеропатии проявления мальабсорбции, ее следует дифференцировать также с аутоиммунной энтеропатией, протеинуряющей энтеропатией, панкреатической недостаточностью, первичным иммунодефицитом, лимфангиэктазией кишечника, врожденной патологией эпителия (как, например, болезнь цитоплазматических включений микроворсинок) [46].

Проктоколит, индуцированный пищевыми белками, — это не-IgE-опосредованное заболевание, вызванное иммунным ответом против пищевых белков, для которого характерны признаки аллергического проктоколита (наличие слизи и/или крови в стуле у внешне здорового младенца). Задержка прибавки массы тела нехарактерна для этого заболевания. Возможно развитие железодефицитной анемии. Частым причинным фактором проктоколита, индуцированного пищевыми белками, является введение в питание ребенка смесей на основе коровьего молока и сои. Синдром может развиваться и у детей, нахо-

дящихся на исключительно грудном вскармливании. При элиминации из питания ребенка и/или кормящей матери продуктов, содержащих БКМ (и сои), купирование признаков явного кровотечения происходит в течение 72 ч [47].

Диагностическими критериями проктоколита, индуцированного пищевыми белками, являются [46]:

- наличие небольшого количества крови в стуле у ребенка при отсутствии других клинических симптомов;
- исчезновение симптомов после исключения всех причинно-значимых белков;
- исключение других возможных причин ректального кровотечения.

Аллергический проктит может иметь клиническую картину, характерную для болезни Гиршпрунга [48]. При этом отличительным признаком аллергического проктита является более поздняя манифестация болезни: средний возраст начала симптоматики составляет $3,1 \pm 1,5$ против $1,4 \pm 0,9$ мес у детей с болезнью Гиршпрунга.

Предложены дифференциально-диагностические критерии между тремя формами не-IgE-опосредованной гастроинтестинальной пищевой аллергии (индуцированный пищевыми белками энтероколит; индуцированная пищей энтеропатия; проктоколит, индуцированный пищевыми белками) при проведении провокационной пробы причинно-значимым продуктом: для синдрома энтероколита (FPIES) характерны рвота через 4–6 ч, диарея через 5–8 ч; для индуцированного пищевыми белками аллергического проктоколита — ректальное кровотечение через

6–72 ч; для индуцированной пищей энтеропатии — рвота и/или диарея через 40–72 ч [46].

Общие диагностические подходы к выявлению причинно-значимого аллергена

Поскольку лечение любых форм пищевой аллергии основано на элиминации из рациона причинно-значимых пищевых продуктов, *определение всех триггерных белков* приобретает ключевое значение для диагностики и формирования эффективной тактики лечения. Несмотря на совершенствование методов лабораторной диагностики, основой правильного диагноза при пищевой аллергии остаются тщательно собранные анамнестические данные, а результаты аллергологического обследования интерпретируются в контексте данных анамнеза (рис.) [49]. Гастроинтестинальных форм пищевой аллергии это касается в наибольшей степени, поскольку значительная их часть является не-IgE-опосредованной.

Объективными и субъективными причинами ошибочной диагностики гастроинтестинальной пищевой аллергии являются:

- недооценка аллергологического анамнеза, в том числе семейного;
- недооценка связи симптомов с приемом пищи и отменной продуктом;
- неочевидность связи с приемом определенных продуктов (гастроинтестинальные реакции на пищу часто носят отсроченный характер);

Рис. Диагностика пищевой аллергии: поэтапное выявление причинно-значимого аллергена (составлено С.Г. Макаровой; в соответствии с [49])

Fig. Food allergy diagnosis: a staged detection of a cause-significant allergen (compiled by Svetlana G. Makarova; according to [49])



Примечание. * — диагностическое введение продукта на диагностическом этапе проводится у детей с недостаточно четкими данными анамнеза (в отношении причинно-значимых аллергенов) и сомнительными результатами диагностической элиминационной диеты. В остальных случаях диагностическое введение продукта проводится только на этапе расширения рациона для оценки формирования толерантности. ПА — пищевая аллергия.

Note. * — Diagnostic introduction of the product at the diagnostic stage is performed in children with insufficiently clear history data (as for cause-significant allergens) and equivocal results of the diagnostic elimination diet. In other cases, the diagnostic introduction of the product is carried out only at the stage of expanding the diet to assess tolerance formation. ПА — food allergy.

- отрицательные результаты определения специфических IgE и кожных проб (гастроинтестинальные реакции на пищевые белки часто протекают по не-IgE-опосредованному типу);
- наличие вторичной лактазной недостаточности, которая встречается у 89,5% детей с гастроинтестинальными проявлениями аллергии к БКМ [50], «маскирует» пищевую аллергию, и после определения углеводов кала ребенку назначается совершенно неадекватная для него диета — безлактозная (с использованием безлактозных смесей или с назначением лактазы), а не безмолочная (с полным исключением белков коровьего молока);
- появление в стуле слизи и крови трактуется как дисбактериоз, в результате чего многие больные длительно получают так называемое лечение от дисбактериоза без назначения адекватной диеты, что утяжеляет течение болезни и откладывает назначение эффективного лечения [50].

В сложных случаях, особенно при стертой клинической картине, существенную помощь в выявлении причинно-значимых аллергенов оказывает ведение *пищевого дневника*, в котором фиксируются употребляемые продукты, их количество, время, возникающие симптомы. Кроме того, пищевой дневник помогает выявить источники поступления «скрытых» пищевых аллергенов или возможной контаминации продуктов [51].

Для выявления специфических IgE-антител к пищевым аллергенам в настоящее время наиболее информативен метод *иммуноферментного анализа*. Мировым стандартом в аллергодиагностике считают метод *ImmunoCAP*, обладающий высокой чувствительностью, специфичностью и воспроизводимостью [51], с которым сравниваются результаты других тестов.

Диагностическая значимость уровня специфических IgE зависит от возраста больных. Для детей раннего возраста клинически значимыми являются более низкие уровни специфических IgE (у детей в возрасте младше 2 лет жизни уровень специфических IgE к молоку 5 kU/l обладает 95% диагностической значимостью). У детей с гастроинтестинальными формами пищевой аллергии по сравнению с детьми с кожными проявлениями наиболее вероятен отрицательный результат теста на IgE-специфические антитела [49].

Прик-тесты и аппликационные кожные пробы при гастроинтестинальной аллергии недостаточно информативны, поэтому их результаты должны оцениваться в контексте анамнеза и провокационных проб [49].

Эндоскопическое и гистологическое исследование. Пациентам с выраженными и стойкими жалобами со стороны желудочно-кишечного тракта, задержкой физического развития или железодефицитной анемией, которые не удается объяснить другими причинами, показано эндоскопическое исследование верхних и нижних отделов желудочно-кишечного тракта с морфологическим исследованием биоптатов [49].

При эозинофильных поражениях желудочно-кишечного тракта гистологическое исследование позволяет установить диагноз. Так, наличие как минимум 15 эозинофилов в поле зрения микроскопа высокого разрешения ($\times 400$) как минимум в одном биоптате слизистой оболочки пищевода является гистологическим диагностическим критерием эозинофильной патологии желудочно-кишечного тракта [34–36].

Основная диагностическая значимость при не-IgE-опосредованных формах пищевой аллергии принадлежит дифференциальному диагнозу с другими заболеваниями,

в первую очередь с целиакией, поскольку такие макроскопические и гистологические изменения, как субатрофия ворсинок или лимфоидная инфильтрация, не являются специфичными или чувствительными признаками [49].

Согласно клиническим рекомендациям [49], *элиминационные и провокационные пробы* (открытые и слепые провокационные пробы с пищевыми продуктами, в т.ч. «золотой стандарт» диагностики пищевой аллергии — двойная слепая плацебоконтролируемая проба) во всем мире проводятся достаточно редко, поскольку связаны с высоким риском для пациента. «Решающая роль отводится диагностической элиминационной диете и диагностическому введению продукта» [49].

Диагностическая элиминационная диета

При наличии клинически значимых симптомов и вероятности аллергии к БКМ, даже при отрицательном результате на специфические IgE к БКМ, на определенный период времени назначается диагностическая элиминационная диета, а из рациона ребенка или из питания матери (при грудном вскармливании) исключаются продукты, содержащие БКМ [47]. Также могут быть элиминированы из питания другие подозреваемые источники — яйца, глютеносодержащие продукты, соя.

При эозинофильных поражениях желудочно-кишечного тракта применяются таргетные, элементные и эмпирические элиминационные диеты [52]. Наибольшее распространение при ЭоЭ получила эмпирическая диета с исключением 6 основных аллергенов (Six-food elimination diet) — молока, сои, яиц, пшеницы, орехов, рыбы/морепродуктов [53, 54]. Однако следует отметить, что до настоящего времени рандомизированные контролируемые исследования по эффективности каждой из перечисленных выше диет не проводились. При применении элементной диеты ребенка полностью переводят на питание смесью на основе аминокислот, в результате чего достигается полное удаление из питания пищевых аллергенов. Наиболее широко данный вид диетологического вмешательства используют у детей раннего возраста. По данным исследований, купирование клинических симптомов, таких как рвота, боль в животе и дисфагия, у детей наблюдается не ранее 8-х сут [55] (или через 2 нед [56]) от начала элементной диеты, в то время как гистологическое улучшение отмечается через 4 нед [55, 56]. После 18 нед элементной диеты полная нормализация гистологической картины, по данным С. J. Henderson и соавт., была отмечена у 96% детей, получавших аминокислотную смесь [56]. Аминокислотная формула показана младенцам со множественной пищевой аллергией, задержкой физического развития, а также пациентам с тяжелым течением заболевания, детям более старшего возраста, которым не удается организовать элиминационную диету (или она неэффективна). Длительное применение элементной диеты ограничено высокой стоимостью аминокислотных смесей [34, 52, 53].

Таргетная (прицельная) элиминационная диета подразумевает исключение из питания ребенка причинно-значимых аллергенов. Эффективность такой диеты, по данным разных авторов, варьирует от очень низкой [57] до средней и высокой [56, 58]. Очевидно, что недостаточная эффективность данного режима питания, о котором сообщает ряд авторов, связана с трудностью выявления причинно-значимых триггеров и ошибочной диагностикой, что объясняется отсутствием в настоящее время доступных в клинической практике лабораторных методов диагностики не-IgE-опосредованной пищевой аллергии [1, 49].

Длительность диагностической диеты, согласно клиническим рекомендациям, зависит от формы пищевой аллергии. Она должна быть максимально короткой, но достаточной для того, чтобы оценить исчезновение/стабилизацию клинических симптомов. Продолжительность ее колеблется от 3–5 дней при клинических реакциях немедленного типа до 1–2 нед и более у детей с отсроченными и хроническими реакциями. Пациентам с мальабсорбцией, а также с задержкой показателей физического развития для оценки ответа на элиминационную диету может потребоваться не менее 2–4 нед [49]. Если за эти сроки симптоматика не купируется, наличие аллергии к предполагаемому продукту маловероятно; однако следует помнить, что в таких случаях необходимо исключить множественный характер пищевой аллергии [49].

Диагностическое введение продукта [59]

Исходя из данных анамнеза (количество продукта, на которое отмечалась реакция, выраженность реакции на это количество), для первого пробного введения определяется объем продукта, содержащего подозреваемый причинно-значимый аллерген. Начинают с дозы, значительно меньшей той, которая вызвала реакцию. Срок наблюдения после диагностического введения продукта зависит от характера предыдущих реакций на продукт и составляет от 2 ч при реакциях немедленного типа до 2 сут при замедленном типе реакций в анамнезе [59]. При не-IgE-опосредованных формах гастроинтестинальной пищевой аллергии длительность наблюдения составляет до 72 ч. Если на первое диагностическое введение продукта никаких отрицательных реакций не отмечается, продукт вводится в питание в постепенно возрастающих количествах с обязательной регистрацией всех симптомов — гастроинтестинальных, кожных, респираторных [49].

Дополнительные методы исследования

Согласно положению рекомендаций [49], «определение уровня антител классов IgG и IgA к глиадину и тканевой трансглутаминазе, а также методы HLA-типирования (DQ2/DQ8) используются с целью дифференциальной диагностики аллергии к глютену и целиакии.

Клеточные тесты — тесты активации базофилов различных модификаций (FLOW-CAST, EK-CAST, CAST-COMBI) — позволяют установить неспецифическое высвобождение медиаторов из базофилов в присутствии аллергена и без связи с молекулой IgE, но имеют ограниченное применение вследствие высокой стоимости.

Анализ полиморфизмов в гене лактазы (LCT) используется с целью дифференциальной диагностики с первичной гипо- и алактазией.

Помимо перечисленных выше заболеваний и патологических состояний, следует проводить **дифференциальный диагноз с реакциями на пищу неиммунного характера, токсическими реакциями на пищу и реакциями на пищевые добавки и контаминанты.**

Реакции на пищу неиммунного характера клинически могут не отличаться от проявлений пищевой аллергии и могут сочетаться у одного и того же больного с аллергическими реакциями. Так, непереносимость лактозы может встречаться как самостоятельное нарушение, но в ряде случаев вторичная лактазная недостаточность сопровождается аллергией к БКМ и является следствием аллергического поражения ворсинок кишечника» [49].

Иммунные механизмы не принимают участия в развитии неиммунных реакций на пищевые продукты (в отличие от истинной пищевой аллергии), в основе их развития, по утверждению авторов [51], «лежит неспецифическое

высвобождение медиаторов из клеток-мишеней аллергии или воздействие биогенных аминов, содержащихся непосредственно в пище. Наиболее часто неиммунные реакции развиваются после употребления продуктов, богатых гистамином, тирамином и гистаминолибераторами (квашеная капуста, вяленая ветчина, печень, консервированный тунец, сельдь, шпинат, томаты, зрелые сыры, шоколад, бобы какао и др.).

Классическим примером неиммунных реакций на пищу является употребление рыбы семейства *Scombridae* (тунец, макрель, пелагида), мясо которых содержит большое количество гистидина. При нарушении технологии переработки и хранения рыбы гистидин под влиянием бактериальной гистидиндекарбоксилазы превращается в гистамин, который и обуславливает клиническую реакцию вплоть до «гистаминового шока». В шоколаде, в продуктах, подвергаемых ферментированию, например в сырах, ферментированных бобах какао, содержится вазоактивный амин — β-фенилэтиламин, который также способен вызывать у больных симптомы, подобные аллергическим. Все эти реакции носят дозозависимый характер.

Пищевые добавки, вносимые для улучшения вкуса, запаха, цвета, обеспечивающие длительность хранения пищевого продукта, также нередко являются причиной развития неиммунных реакций. К наиболее распространенным из них, нередко приводящим к развитию аллергических и псевдоаллергических реакций, относятся красители (E102, E104, E120, E122, E124, E132, E133, E155 и др.), соединения серы (E220–227), нитриты (E249, 250, 252), глутаматы (E621–625)» [51].

Возможны также реакции, связанные с присутствием в пище пестицидов, фторсодержащих, хлорорганических, сернистых соединений, антибиотиков, продуктов микробного метаболизма, грибов и т. д. [51].

Своевременно назначенная адекватная диета обеспечивает ребенку нормальные темпы роста и развития. Безусловно, соблюдение элиминационных рационов сопряжено с некоторыми трудностями [60, 61], однако именно элиминационная диета является единственно эффективной тактикой ведения детей с пищевой аллергией. В настоящее время для создания полноценного по всем макро- и микронутриентам рациона детям с пищевой аллергией и аллергией к БКМ широко используются специализированные продукты — смеси на основе высокогидролизованного молочного белка или аминокислот. Благодаря использованию специализированных продуктов достигаются нормальные показатели роста и развития детей даже с тяжелой множественной пищевой аллергией [62, 63].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на то, что гастроинтестинальная пищевая аллергия становится все более актуальной проблемой педиатрии, и, по данным разных исследователей, аллергическое поражение желудочно-кишечного тракта встречается у 25–50% больных с такой распространенной патологией, как аллергия на белки коровьего молока, эти состояния остаются «белым пятном» для многих педиатров. Трудности и ошибки диагностики гастроинтестинальной пищевой аллергии связаны как с субъективными, так и с объективными причинами и объясняются в первую очередь тем, что гастроинтестинальные реакции на пищу часто носят отсроченный характер и протекают по не-IgE-опосредованному типу. В то же время знание современной классификации гастроинтестинальных проявлений пищевой аллергии, алгоритмов диагностики и ведения различных клинических форм этой патологии способно

существенно улучшить качество оказания медицинской помощи этой категории больных, избежать хронизации процесса и развития тяжелых, инвалидизирующих форм заболеваний.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Статья опубликована при поддержке компании Nutricia.

FINANCING SOURCE

The article was published with the support of Nutricia Company.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

С. Г. Макарова является научным консультантом компании «Нутриция».

Л. С. Намазова-Баранова — <http://pf.spr-journal.ru/jour/manager/files/%D0%9D%D0%B0%D0%BC%D0%B0%D0%B7%D0%BE%D0%B2%D0%B0%D0%9A%D0%BE%D0%BD%D1%84%D0%B8%D0%BD%D1%82.pdf>.

Остальные авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS

Svetlana G. Makarova is a scientific consultant of Nutricia Company.

Leyla S. Namazova-Baranova — <http://pf.spr-journal.ru/jour/manager/files/%D0%9D%D0%B0%D0%BC%D0%B0%D0%B7%D0%BE%D0%B2%D0%B0%D0%9A%D0%BE%D0%BD%D1%84%D0%B8%D0%BD%D1%82.pdf>.

The other contributors confirmed the absence of a reportable conflict of interests.

ORCID

С. Г. Макарова <http://orcid.org/0000-0002-3056-403X>

Л. С. Намазова-Баранова <http://orcid.org/0000-0002-2209-7531>

Е. А. Вишнёва <http://orcid.org/0000-0001-7398-0562>

О. А. Ерешко <http://orcid.org/0000-0002-3056-403X>

И. Г. Гордеева <http://orcid.org/0000-0001-6658-0624>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. eaaci.org [Internet]. Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines. EAACI. 2014. 278 p. [updated 2016 Oct 1; cited 2017 May 26]. Available from: <http://www.eaaci.org/resources/guidelines/faa-guidelines.html>.
2. Prescott S, Allen KJ. Food allergy: riding the second wave of the allergy epidemic. *Pediatr Allergy Immunol*. 2011;22(2):155–160. doi: 10.1111/j.1399-3038.2011.01145.x.
3. Fiocchi A, Brozek J, Schunemann H, et al. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines. *Pediatr Allergy Immunol*. 2010; 21 Suppl:1–125. doi: 10.1111/j.1399-3038.2010.01068.x.
4. Koletzko S, Niggemann B, Arato A, et al. Diagnostic approach and management of cow's-milk protein allergy in infants and children: ESPGHAN GI Committee practical guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;55(2):221–229. doi: 10.1097/MPG.0b013e31825c9482.
5. Werfel T, Asero R, Ballmer-Weber BK, et al. Position paper of the EAACI: food allergy due to immunological cross-reactions with common inhalant allergens. *Allergy*. 2015;70(9):1079–1090. doi: 10.1111/all.12666.
6. Price A, Ramachandran S, Smith GP, et al. Oral allergy syndrome (pollen-food allergy syndrome). *Dermatitis*. 2015;26(2):78–88. doi: 10.1097/DER.0000000000000087.
7. Breiteneder H, Ebner C. Molecular and biochemical classification of plant-derived food allergens. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;106(1 Pt 1):27–36. doi: 10.1067/mai.2000.106929.
8. Tuft L, Blumstein GI. Studies in food allergy. Sensitization to fresh fruits: clinical and experimental observations. *J Allergy*. 1942;13(6):574–582. doi: 10.1016/s0021-8707(42)90070-4.
9. Amlot PL, Kemeny DM, Zachary C, et al. Oral allergy syndrome (OAS): symptoms of IgE-mediated hypersensitivity to foods. *Clin Allergy*. 1987;17(1):33–42. doi: 10.1111/j.1365-2222.1987.tb02317.x.
10. Ortolani C, Ispano M, Pastorello E, et al. The oral allergy syndrome. *Ann Allergy*. 1988;61(6 Pt 2):47–52.
11. Worm M, Jappe U, Kleine-Tebbe J, et al. Food allergies resulting from immunological cross-reactivity with inhalant allergens. *Allergologie*. 2014;37(5):170–189. doi: 10.5414/Alx01655.
12. Vieths S, Scheurer S, Ballmer-Weber B. Current understanding of cross-reactivity of food allergens and pollen. *Ann N Y Acad Sci*. 2002;964:47–68. doi: 10.1111/j.1749-6632.2002.tb04132.x.
13. Астафьева Н.Г., Удовиченко Е.Н., Гамова И.В., и др. Пыльцевая аллергия в Саратовской области // *Российский аллергологический журнал*. — 2010. — № 1 — С. 17–25. [Astafieva NG, Udovichenko EK, Gamova IV, et al. Pollen allergy in Saratov region. *Rossiiskii allergologicheskii zhurnal*. 2010;(1):17–25. (In Russ).]
14. Canonica GW, Ansotegui IJ, Pawankar R, et al. A WAO/ARIA/GALEN consensus document on molecular-based allergy diagnostics. *World Allergy Organ J*. 2013;6(1):17. doi: 10.1186/1939-4551-6-17.
15. Fall BI, Niessner R. Detection of known allergen-specific IgE antibodies by immunological methods. *Methods Mol Biol*. 2009; 509:107–122. doi: 10.1007/978-1-59745-372-1_7.
16. Breiteneder H, Mills C. Structural bioinformatic approaches to understand cross-reactivity. *Mol Nutr Food Res*. 2006;50(7): 628–632. doi: 10.1002/mnfr.200500274.
17. Breiteneder H. Protein families: implications for allergen nomenclature, standardisation and specific immunotherapy. *Arb Paul Ehrlich Inst Bundesinstitut Impfstoffe Biomed Arzneim Langen Hess*. 2009;96:249–254.
18. Scheurer S, Wangorsch A, Nerkamp J, et al. Cross-reactivity within the profilin panallergen family investigated by comparison of recombinant profilins from pear (Pyr c 4), cherry (Pru av 4) and celery (Api g 4) with birch pollen profilin Bet v 2. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl*. 2001;756(1–2):315–325. doi: 10.1016/S0378-4347(01)00090-1.
19. Сновская М.А., Намазова-Баранова Л.С., Семикина Е.Л., Кожевникова О.В. Особенности диагностической обследования пациентов с поливалентной сенсibilизацией перед проведением аллергенспецифической иммунотерапии и оценка ее результатов лабораторными методами // *Вестник Российской академии медицинских наук*. — 2014. — Т. 69. — № 7–8 — С. 85–92. [Snovskaya MA, Namazova-Baranova LS, Semikina EL, Kozhevnikova OV. Features of patients with the multiple sensitization diagnostics before allergen specific immunotherapy will be set and the assessment of the therapy results with the laboratory methods. *Annals of the Russian academy of medical sciences*. 2014; 69(7–8):85–92. (In Russ).] doi: 10.15690/vramn.v69i7-8.1113.
20. Ерешко О.А., Макарова С.Г., Намазова-Баранова Л.С., и др. Лабораторные предикторы эффективности аллергенспецифической иммунотерапии пыльцевыми аллергенами у детей с поллинозом и перекрестной пищевой аллергией // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. — 2017. — Т. 96. — № 2 — С. 41–46. [Ereshko OA, Makarova SG, Namazova-Baranova LS, et al. Laboratory efficiency predictors of allergen specific immunotherapy of pollen allergens in children with pollinosis and cross food allergy. *Pediatrics*. 2017;96(2):41–46. (In Russ).]
21. Papadopoulou A, Koletzko S, Heuschkel R, et al. Management guidelines of eosinophilic esophagitis in childhood. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014;58(1):107–118. doi: 10.1097/MPG.0b013e3182a80be1.
22. Ridolo E, Melli V, De' Angelis G, Martignago I. Eosinophilic disorders of the gastro-intestinal tract: an update. *Clin Mol Allergy*. 2016;14:17. doi: 10.1186/s12948-016-0055-y.
23. Prasad GA, Alexander JA, Schleck CD, et al. Epidemiology of eosinophilic esophagitis over three decades in Olmsted County, Minnesota. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009;7(10):1055–1061. doi: 10.1016/j.cgh.2009.06.023.
24. Liacouras CA, Spergel JM, Ruchelli E, et al. Eosinophilic esophagitis: a 10-year experience in 381 children. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2005;3(12):1198–1206. doi: 10.1016/S1542-3565(05)00885-2.
25. Noel RJ, Putnam PE, Rothenberg ME. Eosinophilic esophagitis. *N Engl J Med*. 2004;351(9):940–941. doi: 10.1056/NEJM200408263510924.
26. Hill DA, Dudley JW, Spergel JM. The Prevalence of Eosinophilic Esophagitis in Pediatric Patients with IgE-Mediated Food Allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5(2):369–375. doi: 10.1016/j.jaip.2016.11.020.

27. Blanchard C, Stucke EM, Burwinkel K, et al. Coordinate interaction between IL-13 and epithelial differentiation cluster genes in eosinophilic esophagitis. *J Immunol*. 2010;184(7):4033–4041. doi: 10.4049/jimmunol.0903069.
28. Guarino MP, Cicala M, Behar J. Eosinophilic esophagitis: New insights in pathogenesis and therapy. *World J Gastroenterol Pharmacol Ther*. 2016;7(1):66–77. doi: 10.4292/wjgpt.v7.i1.66.
29. Blanchard C, Wang N, Stringer KF, et al. Eotaxin-3 and a uniquely conserved gene-expression profile in eosinophilic esophagitis. *J Clin Invest*. 2006;116(2):536–547. doi: 10.1172/JCI26679.
30. Sherill JD, Gao P, Stucke EM, et al. Variation of thymic stromal lymphopoietin and its receptor associate with eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(1):160–165.e3. doi: 10.1016/j.jaci.2010.04.037.
31. Simon D, Cianferoni A, Spergel JM, et al. Eosinophilic esophagitis is characterized by a non-IgE-mediated food hypersensitivity. *Allergy*. 2016;71(5):611–620. doi: 10.1111/all.12846.
32. Blanchard C. Molecular pathogenesis of eosinophilic esophagitis. *Curr Opin Gastroenterol*. 2015;31(4):321–327. doi: 10.1097/MOG.000000000000186.
33. Ridolo E, Montagni M, Olivieri E, et al. Eosinophilic esophagitis: which role for food and inhalant allergens? *Asia Pac Allergy*. 2012;2(4):237–241. doi: 10.5415/apallergy.2012.2.4.237.
34. Yamazaki K, Murray JA, Arora AS, et al. Allergen-specific in vitro cytokine production in adult patients with eosinophilic esophagitis. *Dig Dis Sci*. 2006;51(11):1934–1941. doi: 10.1007/s10620-005-9048-2.
35. Liacouras C, Furuta GT, Hirano I, et al. Eosinophilic esophagitis: updated consensus recommendations for children and adults. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128(1):3–20.e6. doi: 10.1016/j.jaci.2011.02.040.
36. Sorser SA, Barawi M, Hagglund K, et al. Eosinophilic esophagitis in children and adolescents: epidemiology, clinical presentation and seasonal variation. *J Gastroenterol*. 2013;48(1):81–85. doi: 10.1007/s00535-012-0608-x.
37. Inamura H, Kashiwase Y, Morioka J, et al. Accumulation of mast cells in the interstitium of eosinophilic colitis. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2006;34(5):228–230. doi: 10.1157/13094031.
38. Grzybowska-Chlebowczyk U, Horowska-Ziaja S, Kajor M, et al. Eosinophilic colitis in children. *Postepy Dermatol Alergol*. 2017;34(1):52–59. doi: 10.5114/ada.2017.65622.
39. Nowak-Węgrzyn A, Chehade M, Groetch ME, et al. International consensus guidelines for the diagnosis and management of food protein-induced enterocolitis syndrome: Executive summary-Workgroup Report of the Adverse Reactions to Foods Committee, American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139(4):1111–1126.e4. doi: 10.1016/j.jaci.2016.12.966.
40. Katz Y, Goldberg MR, Rajuan N, et al. The prevalence and natural course of food protein-induced enterocolitis syndrome to cow's milk: a large-scale, prospective population-based study. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(3):647–653.e1–3. doi: 10.1016/j.jaci.2010.12.1105.
41. Leonard SA, Nowak-Węgrzyn A. Clinical diagnosis and management of food protein-induced enterocolitis syndrome. *Curr Opin Pediatr*. 2012;24(6):739–745. doi: 10.1097/MOP.0b013e3283599ca1.
42. Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, et al. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: summary of the NIAID-sponsored expert panel report. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(6):1105–1118. doi: 10.1016/j.jaci.2010.10.008.
43. Nowak-Węgrzyn A, Sampson HA, Wood RA, Sicherer SH. Food protein-induced enterocolitis syndrome caused by solid food proteins. *Pediatrics*. 2003;111(4 Pt 1):829–835. doi: 10.1542/peds.111.4.829.
44. Fogg MI, Brown-Whitehorn TA, Pawlowski NA, Spergel JM. Atopy patch test for the diagnosis of food protein-induced enterocolitis syndrome. *Pediatr Allergy Immunol*. 2006;17(5):351–355. doi: 10.1111/j.1399-3038.2006.00418.x.
45. Monti G, Castagno E, Liguori SA, et al. Food protein-induced enterocolitis syndrome by cow's milk proteins passed through breast milk. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(3):679–680. doi: 10.1016/j.jaci.2010.10.017.
46. Caubet JC, Szajewska H, Shamir R, Nowak-Węgrzyn A. Non-IgE-mediated gastrointestinal food allergies in children. *Pediatr Allergy Immunol*. 2017;28(1):6–17. doi: 10.1111/pai.12659.
47. Макарова С.Г., Намазова-Баранова Л.С., Боровик Т.Э., Алексеева А.А., Рославцева Е.А. Гастроинтестинальные проявления аллергии на белок коровьего молока у детей. 01.04.2015. [Makarova SG, Namazova-Baranova LS, Borovik TjE, Alekseeva AA, Roslavceva EA. *Gastrointestinal'nye projavlenija allergii na belok korov'ego moloka u detej*. (In Russ.) Доступно: <http://www.remedium.ru/doctor/detail.php?ID=65097>. [дата последнего обращения 06.07.2017]
48. Lee JH, Choe YH, Lee SK, et al. Allergic proctitis and abdominal distention mimicking Hirschsprung's disease in infants. *Acta Paediatr*. 2007;96(12):1784–1789. doi: 10.1111/j.1651-2227.2007.00536.x.
49. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с аллергией к белкам коровьего молока / Под ред. Баранова А.А., Намазовой-Барановой Л.С., Хаитова Р.М., и др. [Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po okazaniyu meditsinskoj pomoshchi detyam s allergiej k belkam korov'ego moloka. Ed by Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Khaitov R.M., et al. (In Russ.)] Доступно по: http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr_abkm.pdf. Ссылка активна на 10.03.2017.
50. Макарова С.Г. Обоснование и оценка эффективности диетотерапии при пищевой аллергии у детей в различные возрастные периоды: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — М.; 2008. — 58 с. [Makarova SG. *Obosnovanie i otsenka effektivnosti dietoterapii pri pishchevoi allergii u detej v razlichnye vozrastnye periody*. [dissertation abstract] Moscow; 2008. 58 p. (In Russ.)]
51. Пищевая аллергия. Серия: Болезни детского возраста от А до Я / Под ред. Баранова А.А., Намазовой-Барановой Л.С., Боровик Т.Э., Макаровой С.Г. — М: ПедиатрЪ; 2013. — 159 с. [Pishchevaya allergiya. Seriya: Bolezni detskogo vozrasta ot A do Ya. Ed by Baranov AA, Namazova-Baranova LS, Borovik TE, Makarova SG. Moscow: Pediatr"; 2013. 159 p. (In Russ.)]
52. Будкина Т.Н., Садиков И.С., Макарова С.Г., и др. Эозинофильный эзофагит у детей // Вопросы современной педиатрии. — 2016. — Т. 15. — № 3 — С. 239–249. [Budkina TN, Sadikov IS, Makarova SG, et al. Eosinophilic esophagitis in children. *Current pediatrics*. 2016;15(3):239–249. (In Russ.)] doi: 10.15690/vsp.v15i3.1560.
53. Papadopoulou A, Dias JA. Eosinophilic esophagitis: an emerging disease in childhood — review of diagnostic and management strategies. *Front Pediatr*. 2014;2:129. doi: 10.3389/fped.2014.00129.
54. Furuta GT, Katzka DA. Eosinophilic Esophagitis. *N Engl J Med*. 2015;373(17):1640–1648. doi: 10.1056/NEJMr1502863.
55. Markowitz JE, Spergel JM, Ruchelli E, Liacouras CA. Elemental diet is an effective treatment for eosinophilic esophagitis in children and adolescents. *Am J Gastroenterol*. 2003;98(4):777–782. doi: 10.1111/j.1572-0241.2003.07390.x.
56. Henderson CJ, Abonia JP, King EC, et al. Comparative dietary therapy effectiveness in remission of pediatric eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(6):1570–1578. doi: 10.1016/j.jaci.2012.03.023.
57. Teitelbaum JE, Fox VL, Twarog FJ, et al. Eosinophilic esophagitis in children: immunopathological analysis and response to fluticasone propionate. *Gastroenterology*. 2002;122(5):1216–1225. doi: 10.1053/gast.2002.32998.
58. Spergel JM, Andrews T, Brown-Whitehorn TF, et al. Treatment of eosinophilic esophagitis with specific food elimination diet directed by a combination of skin prick and patch tests. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2005;95(4):336–343. doi: 10.1016/S1081-1206(10)61151-9.
59. Макарова С.Г., Намазова-Баранова Л.С., Вишнева Е.А., и др. Актуальные вопросы диагностики пищевой аллергии в педиатрической практике // Вестник Российской академии медицинских наук. — 2015. — Т. 70. — № 1 — С. 41–46. [Makarova SG, Namazova-Baranova LS, Vishneva EA, et al. Topical issues of food allergy diagnosis in pediatric practice. *Annals of the Russian academy of medical sciences*. 2015;70(1):41–46. (In Russ.)] doi: 10.15690/vramn.v70i1.1230.
60. Mikkelsen A, Borres MP, Bjorkelund C, et al. The food hypersensitivity family impact (FLIP) questionnaire — development and first results. *Pediatr Allergy Immunol*. 2013;24(6):574–581. doi: 10.1111/pai.12105.
61. Mikkelsen A, Mehlig K, Borres MP, et al. Monitoring the impact of cow's milk allergy on children and their families with the FLIP questionnaire a six month follow up study. *Pediatr Allergy Immunol*. 2015;26(5):409–415. doi: 10.1111/pai.12406.
62. Agostoni C, Terracciano L, Varin E, Flocchi A. The Nutritional Value of Protein-hydrolyzed Formulae. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2016;56(1):65–9. doi: 10.1080/10408398.2012.713047.
63. Harvey BM, Langford JE, Harthoorn LF, Gillman SA, Green TD, Schwartz RH, Burks AW. Effects on growth and tolerance and hypoallergenicity of an amino acid-based formula with synbiotics. *Pediatr Res*. 2014 Feb;75(2):343–51. doi: 10.1038/pr.2013.211.