LECTURES

ЛЕКЦИИ

УДК616-022.8

ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИИ У НОВОРОЖДЕННЫХ

© *Тамара Васильевна Косенкова*[1], *Наталья Михайловна Богданова*[2], *Елена Александровна Бойцова*[1]

[1] ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России. 197341, Санкт-Петербург, Аккуратова ул., 2
[2] Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., 2

Контактная информация: Тамара Васильевна Косенкова — доктор медицинских наук, профессор кафедры детских болезней Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова. E-mail: ilya236@yandex.ru

Резюме. В лекции дано определение пищевой аллергии, представлены эпидемиологические данные по ее распространенности, описаны генетические и эпигенетические факторы риска развития пищевой аллергии. Особое внимание уделено роли микробиоты в становлении атопического фенотипа. Представлена классификация иммунных, неиммунных патологических реакций со стороны ЖКТ и их сочетание. Описаны клинические проявления пищевой аллергии у новорожденных детей, диагностика и дифференциальная диагностика гастроинтестинальных проявлений пищевой аллергии у них. Даны подходы к профилактике и лечению. Особое внимание уделено диетотерапии.

Ключевые слова: пищевая аллергия, новорожденные, гастроинтестинальные проявления аллергии, атопический фенотип.

GASTROINSTESTINAL DISPLAYS OF FOOD ALLERGY IN NEWBORNS

© *Tamara V. Kosenkova*[1], *Natalia M. Bogdanova N.*[2], *Elena A. Boytsova*[1]

[1] National Medical Research Center Almazov the Ministry of health. 197341, St. Petersburg, Akkuratova str., 2
[2] Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 194100, Russia, Saint-Petersburg, Litovskaya str., 2

Contact Information: Tamara V. Kosenkova-doctor of medical Sciences, Professor of the Department of children's diseases of the National medical research center. V.A. Almazov. E-mail: ilya236@yandex.ru

Summary. The lecture defines food Allergy, presents epidemiological data on its prevalence, describes genetic and epigenetic risk factors for food Allergy. Special attention is paid to the role of microbiota in the formation of atopic phenotype. The classification of immune, nonimmune pathological reactions from the gastrointestinal tract and their combination are presented. Described clinical manifestations of food Allergy in newborns, diagnosis and differential diagnosis of gastrointestinal manifestations of food Allergy in them. Approaches to prevention and treatment are given. Special attention is paid to diet therapy.

Key words: food Allergy, newborns, gastrointestinal Allergy manifestations, atopic phenotype.

В последние десятилетия отмечается значительный рост числа аллергических заболеваний в детском возрасте. Учитывая глобальные техногенные изменения в окружающей среде, нарастание факторов, индуцирующих дебют аллергической патологии уже в раннем возрасте и изменя-

ющих клиническую картину заболевания, аллергия рассматривается как эпидемия XXI века. Сегодня хорошо известно, что отправной точкой «аллергического марша» является пищевая аллергия (ПА), а белки коровьего молока (БКМ) — главные аллергены у детей первых месяцев и лет жизни. В развитии аллергии большую роль играет наследственная предрасположенность. Однако только генетические факторы не могут объяснить повышение в последние годы частоты аллергических реакций на компоненты пищи. Доказано, что глобальные техногенные преобразования в окружающей среде, изменение образа жизни, характера питания, активное внедрение в пищевую промышленность генно-модифицированных продуктов, красителей, ароматизаторов и консервантов, а в сельскохозяйственную — антимикробных препаратов, появление новых видов микроорганизмов, вызывающих развитие неизвестных и малоизученных заболеваний, в лечении которых необходимо длительно использовать современные антибиотики резерва, а также бесконтрольное применение антисептиков, и т.д., — оказывают огромное влияние на иммунный ответ и микробиом беременной женщины [1–5]. Следовательно, в современном мире эпигенетические факторы все больше и больше приобретают значимость не только в индуцировании дебюта аллергии в первые дни и недели жизни ребенка, но также и в персистенции симптомов на протяжении жизни.

На фоне некоторого снижения темпов роста респираторной аллергии в последние годы отмечается резкое увеличение частоты патологических реакций на пищевые продукты, связанное с нарушением процессов формирования толерантности к пище [6]. Хорошо известно, что мать и ее будущий ребенок — единое целое, а соответственно, любые изменения, протекающие в организме матери накладывают отпечаток и на состояние здоровья малыша. Так, например, даже пассивное курение матери во время беременности или после нее является фактором риска развития аллергической сенсибилизации и обструктивно-респираторных заболеваний у ее ребенка [7–10].

Среди факторов, которые могут объяснить рост распространенности пищевой аллергии в последние десятилетия, в первую очередь следует отметить изменение колонизации кишечника новорожденных детей за счет отсроченного первого прикладывания к груди матери, докорма молочными формулами в первые часы и дни жизни, ранний перевод на искусственное вскармливание. Это нарушает колонизацию всех биологических сред младенца и способствует, наряду с вышеизложенным, формированию атопического фенотипа с пролонгацией персистенции Th2 иммунного ответа в постнатальном периоде и инверсии механизмов становления оральной толерантности, что является не только фактором риска развития пищевой аллергии, но также и предпосылкой длительного поддержания клинических симптомов, а также приводит к тяжелым формам атопических заболеваний в более старшем возрасте [11, 12]. Кроме того, частое применение оперативного родоразрешения, широкое использование антибиотиков в первые дни и недели жизни ребенка приводит к снижению микробной стимуляции, задержке созревания иммунной системы и может поддерживать аллергическую иммунологическую Th2 реакцию [1, 3, 4, 13].

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Пищевая аллергия — вызванная приемом пищевого продукта патологическая реакция, в основе которой лежат иммунные механизмы (специфические IgE-опосредованные реакции, клеточный иммунный ответ (не IgE-опосредованные) или их сочетание — реакции смешанного типа) [10, 14–16].

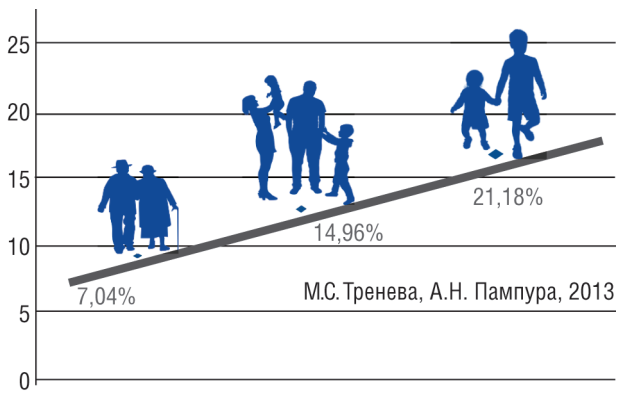
Пищевая непереносимость — не иммунологическая реакция на пищу, которая может быть обусловлена наличием врожденных и приобретенных ферментопатий или нарушением (недостаточностью или дефицитом) ферментных систем, наличием в пищевых продуктах биологически активных веществ (кофеин, серотонин, тирамин). Псевдоаллергические реакции — реакции на пищу неиммунологического характера, инициированные продуктами, содержащими гистамин или другие биогенные амины, а также вещества с неспецифическим раздражающим действием на желудочно-кишечный тракт (пуриновые основания), различными искусственными пищевыми добавками, вызывающими гистаминолиберацию. Клинически ПАР могут быть практически неотличимы от истинной ПА. В связи с многообразием причин развития реакций повышенной чувствительности к пище важно установить точный диагноз и отличить пищевую аллергию от пищевой непереносимости, поскольку тактика их лечения, профилактики и прогноз различны. Несмотря на кажущуюся простоту, разграничить реакции пищевой непереносимости и аллергии бывает очень сложно, поскольку в том и другом случаях отмечается связь с приемом пищи, причиной реакции может быть любой продукт, а клинические симптомы одинаковы [14, 17].

От 30 до 90% населения земного шара не переносят один или более пищевых продуктов. Но вызываемая ими аллергия носит истинный характер только лишь у 4–5% детей и 2–3% взрослых [18–22]. У 80% людей отмечается скрытая пищевая непереносимость тех или иных продуктов питания, химических веществ, загрязнителей окружающей среды и др. Наиболее часто ПА и ПН встречается у больных с атопическими заболеваниями, а также с патологией пищеварительного тракта и гепатобилиарной системы [10, 23].

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ

Эпидемиологические исследования показывают, что распространенность аллергических состояний и заболеваний продолжает возрастать, особенно в развитых странах и варьирует от 0,5 до 30% в различные возрастные периоды. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), проявления ПА встречаются в среднем у 2,5% населения, при этом симптомы ПА в анамнезе отмечаются у 17,3% детей. Среди детей, страдающих атопическим дерматитом (АД), частота ПА превышает 30% [8, 24–26]. Пищевая аллергия, возникая в первые дни и месяцы жизни ребенка, может оказывать большое влияние на дальнейшее течение аллергических заболеваний, способствуя формированию тяжелых форм аллергопатологии в старшем возрасте [27].

Так, более чем у половины детей (54%), страдающих ПА к БКМ в первые месяцы жизни, в последующем сформировалась бронхиальная астма (БА) [28]. Наибольшая частота ПА отмечается у детей первых лет жизни и составляет 6–8% [29–32]. Несмотря на то, что проявления ПА, как правило, не носят жизнеугрожающий характер, ПА оказывает существенный социально-экономический ущерб, а также влияет на качество жизни как самих пациентов, так и всей семьи [9].



Из многочисленных исследований известно, что в мегаполисе частота аллергических заболеваний выше. Так, по данным М.С. Треневой и А.Н. Пампуры (2013 год) прослеживается тенденция роста аллергических заболеваний: частота аллергических проявлений у современных детей раннего возраста в три раза выше, чем у их бабушек/дедушек.

ФОРМИРОВАНИЕ ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИИ

Формирование сенсибилизации к пищевым продуктам у детей зависит от множества факторов. Их можно условно объединить в 2 большие группы — наследственные факторы, а также факторы и состояния, влияющие на характер иммунного ответа ребенка. К последним можно отнести изменения в составе кишечной микробиоты. Как известно, среда оказывает эпигенетическое влияние на экспрессию генов иммунного ответа у матери, что в свою очередь может влиять на иммунный ответ ребенка, повышая риск реализации наследственной предрасположенности к аллергическим заболеваниям у ребенка в само заболевание [26, 33, 34].

Адекватный иммунологический ответ на пищевые аллергены обеспечивается за счет пищевой (оральной) толерантности — специфической иммунологической ареактивности к аллергену, с которым организм ранее контактировал при энтеральном пути введения. Оральная толерантность вырабатывается в результате комплексной иммунорегуляторной стратегии, используемой кишечником и ассоциированными с ним лимфоидными тканями для того, чтобы сделать периферическую иммунную систему нереактивной к непатогенным белкам, в первую очередь к непищевым протеинам [35]. Таким образом, это необходимый механизм, который поддерживает состояние активной ареактивности на аутоантигены и антигены пищи, тогда как продолжают реализовываться иммунные реакции против патогенов. Аллергическая сенсибилизация с этой точки зрения может рассматриваться как недостаточность иммунологической толерантности [36].

Наследственные генетические факторы. Риск развития аллергии, в первую очередь определяется генетическими факторами. Известно, что при наличии атопического заболевания у одного из родителей вероятность развития аллергии у ребенка составляет около 30%, у обоих родителей — она повышается до

70%. Установлено, что при наличии в семье больных с атопическими болезнями удваивается риск развития ПА в первые 6 лет жизни, причем величина этого риска возрастает с увеличением числа больных в семье [24, 37, 38].

Большое значение в развитии пищевой аллергии у детей раннего возраста имеет незрелость кишечника и нарушение пищеварительного барьера, селективно защищающего организм от антигенов. Функция кишечного барьера обеспечивается иммунными (секреторными IgA и иммуноглобулинами других классов, местной клеточной иммунной реакцией) и неиммунными факторами. К неиммунным, или механическим, барьерам относятся лизоцим, пропердин, муцин, пепсин, панкреатические ферменты, желчь; нормальная перистальтика кишечника; печеночный барьер; мембрана эпителиоцитов; защитная кишечная микрофлора и др.). Особую роль играет желудочная секреция соляной кислоты и протеолитические ферменты. Последние расщепляют белки до менее антигенных молекул путем уменьшения их размера или изменения структуры. Среди физических барьеров весьма важны продукция и секреция слизи, а также перистальтика, снижающая вероятность контакта потенциальных аллергенов со слизистой оболочкой желудочно-кишечного тракта. При ПА выражена дисфункция гастриновой регуляции, состоящая в несовершенстве пристеночного пищеварения, недостаточной активности ферментов в обработке химуса, накоплении в просвете тонкой кишки огромного количества белковых аллергенных комплексов, свободном их всасывании и создании предпосылок для сенсибилизации. При рождении пищеварительный тракт ребенка является незрелым и процесс его формирования часто сочетается с симптомами функциональных нарушений (ФН), обусловленных анатомо-физиологическими особенностями развития ЖКТ в раннем возрасте, изменениями моторной функции, процесса переваривания и всасывания пищевых веществ, состава кишечной микробиоты и активности иммунной системы, а также нарушениями режима и техники вскармливания младенцев и т.д. При этом аллергия к белкам коровьего молока у детей первых месяцев жизни с отягощенной наследственностью по атопии часто манифестирует проявлением расстройств именно со стороны ЖКТ, которые в последние годы дебютируют уже в первые недели и месяцы жизни [39, 40]. Это вызывает определенные трудности при дифференциальной диагностике ФН ЖКТ у детей первых месяцев жизни и желудочно-кишечных симптомов пищевой аллергии.

В норме пищевые продукты расщепляются до соединений, не обладающих сенсибилизирующими свойствами (аминокислоты и другие не антигенные структуры), а кишечная стенка является непроницаемой для нерасщепленных продуктов, которые обладают или могут обладать при определенных условиях сенсибилизирующей активностью или способностью вызывать псевдоаллергические реакции. Повышение проницаемости слизистой кишечника, которое отмечается при воспалительных заболеваниях ЖКТ, способствует избыточному всасыванию нерасщепленных продуктов. Нарушение (снижение или ускорение) всасывания высокомолекулярных соединений может быть обусловлено изменением этапов превращения пищевого субстрата в пищеварительном тракте при недостаточной функции поджелудочной железы, энзимопатии, дискинезии желчевыводящих путей и кишечника, нарушении микробиоценоза кишечника.

К иммунным механизмам, обеспечивающим защитную функцию кишечного барьера, относится GALT-система — ассоциированная с кишечником лимфоидная ткань, состоящая из дискретных скоплений лимфоидных фолликулов, встречающихся на всем протяжении слизистой и подслизистой оболочек кишечника; пейеровых бляшек и аппендикса; внутриэпителиальных лимфоцитов, плазматических клеток, Т-клеток собственного слоя слизистой оболочки; брыжеечных лимфатических узлов. При несостоятельности барьерной функции желудочно-кишечного тракта (перенесенная анте- и(или) интранатальная гипоксия, докорм молочной формулой, воспаление и дисбиоз кишечника, несостоятельность панкреатических или энтеральных ферментов и т.д.) происходит повышение проницаемости слизистой оболочки кишечника, избыточное всасывание, длительный контакт иммунокомпетентных клеток с белковыми антигенами и развитие сенсибилизации [11, 15, 29, 39, 41].

Дальнейшее развитие иммунной системы и формирование приобретенного иммунного ответа тесно связано с массивной контаминацией организма новорожденного ребенка. Колонизация слизистой оболочки пищеварительного, дыхательного, мочеполового трактов, а также кожи ребенка осуществляется микробиотой матери и начинается задолго до родов. Энтеротип и разнообразие видового состава микробиома матери определяются не только генетическими факторами, но и во многом зависят от ее образа жизни (питание, двигательная активность, вредные привычки, масса тела и т.д.),

заболеваний, частоты и длительности применения антибактериальных средств, а у ее ребенка еще и от срока гестации, способа родоразрешения и т.д. [25, 31, 42–45].

КОЛОНИЗАЦИЯ КИШЕЧНИКА РЕБЕНКА

Становление иммунной системы ребенка, его приобретенного иммунитета начинается с рождения и тесно связано с колонизацией кишечника. Здоровая кишечная микробиота поддерживает адекватное состояние врожденного иммунитета и способствует развитию приобретенного через повышение продукции IgA, сохранение целостности кишечного барьера, за счет экспрессии генов, ответственных за продукцию белков плотных сочленений (золин-1 и окклюдин), а также пролиферацию клеток кишечного эпителия. Контакты кишечной микробиоты с антиген-представляющими клетками реализуют толерогенную направленность иммунного ответа и снижают продукцию провоспалительных цитокинов. Формирование адекватного иммунного ответа на собственную микрофлору является одним из решающих факторов развития толерантности и опосредуется через бифидобактерии, которые способны переключать Th-2-иммунный ответ, характерный для внутриутробного периода развития ребенка, на Th-1.

Колонизация слизистой оболочки пищеварительного, дыхательного, мочеполового трактов, а также кожи ребенка начинается задолго до родов, благодаря микроорганизмам плаценты и мекония плода, видовой состав которых зависит от микробиоценоза и массы тела будущей матери, характера ее питания, образа жизни и заболеваний, способа родоразрешения, использования антибиотиков и т.д. Отсрочка адекватной колонизации кишечника ребенка нарушает формирование пищевой толерантности и является не только фактором риска развития пищевой аллергии, но и фактором длительного поддержания клинических симптомов атопических заболеваний.

Адекватная колонизация кишечника комменсальными бактериями становится первым стимулом в формировании иммунной системы кишечника ребенка, а пищевая сенсибилизация может быть результатом отсутствия нормальной микрофлоры в кишечнике. Нарушение заселения интестинальной флорой в неонатальном периоде играет ведущую роль в генерации Th2-клеток и, таким образом, препятствует формированию оральной толерантности. Кишечная микробиота новорожденного ребенка зависит от кишечной микробиоты матери, характера родоразрешения, использования антибактериальных препаратов и вида вскармливания. Как известно, грудное вскармливание новорожденного ребенка является определяющим не только в формировании колонизации кишечника, целостности его эпителиального барьера, степени зрелости ферментативной системы, уровня pH, но и развитии пищевой толерантности. Установлено, что *Bifidobacterium lactis* и *Lactobacillus johnsonii* способны индуцировать оральную толерантность, связанную с гуморальным иммунитетом, тогда как *Lactobacillus paracasei* индуцирует и поддерживает клеточный иммунный ответ. *Lactobacillus paracasei* NCC2461 *in vitro* стимулирует в регуляторных Т-клетках продукцию TFG-β и ИЛ-10, а также цитокинов, вовлеченных в индукцию оральной толерантности. Пребиотики — олигосахариды, являясь неперевариваемыми пищевыми ингредиентами, способствуют селективной стимуляции роста и активности бифидо- и лактобактерий. Бифидогенные бактерии, населяющие толстый кишечник, участвуют в реализации иммунологических защитных механизмов [30, 42, 44, 45]. В формировании оральной толерантности играют роль и поступление длинноцепочечных полиненасыщенных жирных кислот, уровень гормонов, наличие контаминантов. Отмечено, что снижение общей колонизации пищеварительного и респираторного тракта, низкий уровень или дисбаланс в составе комменсальной микробиоты (*Bifidobacterii*, *Lactobacillus*, *Bacteroidetes* и др.), а также пролиферативный рост определенных видов патогенной и условно-патогенной микробиоты (*Klebsiella*, *Clostridium*, *Staphyl. aureus* и др.) нарушают формирование сбалансированного системного и(или) местного иммунного ответа, повышают восприимчивость к пищевой и аэро- аллергической сенсибилизации, а также вирусной инфекции нижних дыхательных путей, на ранних этапах онтогенеза. Терапевтический потенциал бактерий-комменсалов уменьшается с увеличением возраста ребенка, в связи с завершением колонизации кишечника и сформировавшимся энтеротипом [46–51].

В работах последних лет доказано, что активация CD4+Т-клеток обязательна для развития оральной толерантности, особая роль в индукции которой отводится регуляторной субпопуляции Т-лимфоцитов (Treg). У новорожденного практически отсутствуют Т reg клетки ($CD4^+CD25^+$) при одновременном наличии Т-клеток с экспрессией гена *FOXP3*, кодирую-

щего фактор транскрипции, который контролирует развитие T reg субпопуляции [52, 53]. Эти клетки располагаются внутри пейеровых бляшек и обладают способностью под влиянием бактерий-комменсалов синтезировать TGF-β и в меньшей степени — IL10, т.е. цитокинов и ростовых факторов противовоспалительной направленности действия. Доказано, что TGF-β синтезируется гемопоэтическими и эпителиальными клетками, принимает участие в регуляции эпителиального гомеостаза и синтезе В-клетками IgM и Ig A. Однако повышение его продукции не всегда является обязательным условием для развития толерантности. Оральная толерантность вырабатывается в результате комплексной иммунорегуляторной стратегии, используемой кишечником и ассоциированными с ним лимфоидными тканями для того, чтобы сделать периферическую иммунную систему нереактивной к непатогенным белкам, в первую очередь к пищевым протеинам [54]. Таким образом, это необходимый механизм, который поддерживает состояние ареактивности на аутоантигены и антигены пищи, тогда как продолжают реализовываться иммунные реакции против патогенов. Аллергическая сенсибилизация с этой точки зрения может рассматриваться как недостаточность иммунологической толерантности [55].

Дифференцировка наивных Т-лимфоцитов в направлении Th1, Th2, Th17 и T-reg. иммунного ответа находится под четким эпигенетическим контролем и направляется изменением метилирования ДНК и гистонов. При этом процесс деметилирования напрямую связан с кишечной микробиотой и факторами окружающей среды. Так, выбросы дизельного топлива влияют на метилирование ДНК и увеличивают риск атопии, пестициды и индустриальные химические выбросы обнаруживаются в плаценте, грудном молоке, сыворотке крови и даже в минимальных дозах имеют эпигенетическое действие, а курение обнаруживает провоспалительное действие через ацетилирование гистона.

Реализация пищевой сенсибилизации также зависит от **природы антигена**: глобулярные белки наиболее аллергенны, а растворимые, напротив, вызывают толерантность. При введении антигена в нерастворимой форме происходит индукция иммунного ответа, который связывают с продукцией провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли, интерлейкинов — ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-1, ИЛ-6 и др.), с увеличением экспрессии костимулирующих молекул (B7–1, B7–2, CD40) на АПК-клетках. Показано, что при высоких дозах аллергена происходит снижение продукции ИЛ-2 и экспрессии рецепторов к нему. В индукции первичного иммунного ответа на вторжение чужеродных в генетическом отношении антигенов, наиболее важную роль играют антигенпрезентирующие клетки (АПК) — клетки Лангерганса и дендритные клетки. Особенность всех АПК состоит в том, что они и при физиологических, и при патологических процессах несут на своей поверхности высокоаффинные рецепторы для Ig E. Принято различать два класса Fc домена рецептора IgE на клетках иммунной системы: высокоаффинный рецептор I типа — FceRI, способный связывать мономерный IgE, и низкоаффинный рецептор II типа — FCERII, или CD23, который взаимодействует, главным образом, со связанным Ig E. Дендритные клетки участвуют в активации Т-клеток. В зависимости от воспринимаемого сигнала происходит активация Thl или Th2 иммунного ответа. В связи с этим различают два подтипа дендритных клеток: дендритные — 1 клетки, продуцирующие ИЛ-12, переключающие Т-клетки в сторону Thl дифференцировки, и дендритные — 2 клетки, синтезирующие ИЛ-13 для активации Th2 хелперов. Известны две важные функции АПК: одна из них — продукция цитокинов, особенно Th2-го типа (ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13 и др.), другая — экспрессия молекул адгезии, так называемый хоуминг рецепторов — ключевой процесс на пути миграции Т- клеток в орган-мишень. Дендритные клетки, моноциты и макрофаги представляют собой первый барьер на пути захвата антигенов путем фагоцитоза, макропиноцитоза или рецептор-опосредованных механизмов. Активированные дендритные клетки мигрируют в региональные лимфатические узлы и стимулируют наивные Т-клетки, которые синтезируют CD40, CD80, CD83 и CD86 с последующим связыванием IgE посредством CD23-рецептора [11, 15, 29, 33, 34, 56–59].

Активация Т-хелперов по пути образования Th2-лимфоцитов и повышенный синтез ими соответствующих цитокинов играют главенствующую роль в иммунопатогенезе аллергии [52]. Однако первый источник цитокинов при развитии аллергического воспаления в тканях — тучные клетки, которые содержат преформированные цитокины (интерлейкины IL-4, IL-13, фактор некроза опухоли) в гранулах [67]. После контакта, связанного тучными клетками IgE с аллергеном, эти цитокины попадают в межклеточное пространство в результате дегрануляции лаброцитов. Указанные молекулы дают провоспалительные эффекты, та-

кие как регуляция экспрессии молекул адгезии, модуляция клеточного транспорта за счет усиления продукции хемокинов, ведущей к активному привлечению в ткани эозинофилов, базофилов и Т-лимфоцитов, повышение сосудистой проницаемости, секреция слизи и спазм гладкой мускулатуры. В дальнейшем основным источником синтеза IL-4, IL-5, IL-13 (около 70%) являются активированные Th2-лимфоциты [29]. Основными индукторами аллергии считаются IL-4 и IL-13, обладающие сходной биологической активностью. Цитокины IL-4 и IL-13 стимулируют синтез IgE, играющий решающую роль в развитии аллергических реакций. Считается, что IL-4 важен для инициации иммунного ответа; играя роль медиатора дифференцировки предшественников Т-хелперов в Th2, предотвращая апоптоз Th2-лимфоцитов, он способствует поддержанию аллергического иммунного ответа [9]. К тому же синтез IL-4 осуществляется Th2-клетками, невосприимчивыми к противовоспалительному действию кортикостероидов. IL-13 имеет большее значение для развития эффекторной фазы аллергического воспаления и в большей степени, чем IL-4, определяет развитие тяжелых симптомов аллергии у человека. Большое значение в патогенезе пищевых аллергических реакций имеет ИЛ-5, индуцирующий рекрутирование и активацию эозинофилов [49, 60].

БЕЛКИ КОРОВЬЕГО МОЛОКА КАК СТАРТОВЫЙ АНТИГЕН В РЕАЛИЗАЦИИ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ У НОВОРОЖДЕННЫХ

Наиболее частой причиной развития пищевой аллергии у детей раннего возраста являются белки коровьего молока (БКМ), которые запускают каскад аллергических реакций, как при непосредственном попадании в желудочно-кишечный тракт малыша, так и через грудное молоко. Чаще всего это связано с избыточным употреблением матерью в период беременности молочных продуктов, способствующих внутриутробной сенсибилизации или докормом младенца в первые часы — дни жизни профилактической молочной смесью, а также чрезмерным употреблением кормящей матерью продуктов, содержащих БКМ (молоко, кисломолочные продукты, сыр, говядина, телятина, субпродукты этих животных). Пик заболеваемости истинной аллергией к БКМ приходится на первый год жизни, составляя 2–3% среди грудных детей, к 5 годам у 80–85% больных развивается толерантность, следовательно, к возрасту 6 лет заболеваемость снижается до показателя менее 1%. Из-за методологических и географических различий в терминологии точная распространенность аллергии на БКМ среди новорожденных неизвестна. На фоне пищевой аллергии в силу сходства антигенной структуры и развития перекрестных реакций нередко формируется гиперчувствительность к другим видам аллергенов (пыльцевым, бытовым, эпидермальным). Так, у пациентов, страдающих бронхиальной астмой, частота сенсибилизации к БКМ составляет до 15–18% [15, 25, 41, 61–64].

Показано, что при грудном вскармливании, каждый вновь вводимый пищевой протеин (злаки, мясо, яйца, рыба и т.п.) в рацион матери является потенциальным аллергеном для ее ребенка, который может способствовать развитию аллергических реакций, особенно в первые месяцы жизни малыша, когда иммунная и ферментная системы ЖКТ находятся в процессе развития. Пищевую аллергию может вызвать практически любой пищевой продукт. В настоящее время установлено более 160 пищевых аллергенов, вызывающих JgE-опосредованные аллергические реакции у детей. В «большую восьмерку» продуктов, обладающих наибольшей аллергенностью, входят: коровье молоко, яйцо, рыба, пшеница, арахис, соя, ракообразные (креветки, крабы, лобстеры и др.), орехи (лесные, миндаль, грецкие). Развитие пищевой аллергии у детей связано со снижением толерантности к пищевым антигенам [59]. У детей, имеющих наследственное предрасположение к аллергическим реакциям и заболеваниям, уже в антенатальном периоде имеются предпосылки для формирования атопического фенотипа из-за доминирования Th2-иммунного ответа [65, 66].

Среди детей первого года жизни аллергия к БКМ чаще встречается у детей, находящихся на искусственном вскармливании (2–7%). Развитию аллергии у них способствует необоснованно ранее введение различных молочных смесей, преждевременное (в 2–3 месяца и ранее) назначение молочных каш, особенно детям, генетически предрасположенным к атопии. В редких случаях (0,5–1,5%) аллергия к БКМ развивается у детей, находящихся на естественном вскармливании. Это может быть связано с избыточным употреблением матерью в период беременности молочных продуктов, что способствует формированию внутриутробной сенсибилизации, а также использованием молочных смесей для докорма в первые дни жизни после рождения ребенка, чрезмерным употреблением матерью молока и молочных продуктов в период кормления грудью. В дальнейшем

каждый вновь вводимый пищевой белок (круп, овощей, мяса, яиц, рыбы и т.п.) является новым потенциальным аллергеном, который может способствовать развитию аллергических реакций, особенно в первые месяцы жизни ребенка, когда иммунная и ферментная системы желудочно-кишечного тракта еще недостаточно зрелые [37, 39, 61, 69].

Белки коровьего молока включают около 36 антигенов в сывороточной фракции и 6 антигенов во фракции казеина. Практически любой белковый компонент молока способен вызвать сенсибилизацию, но наиболее часто это значимые в количественном отношении фракции: β-лактоглобулин, α-лактальбумин, бычий сывороточный альбумин и γ-глобулин, а также казеины (альфа1-, альфа2-, бета- и каппа-казеин), которые составляют до 80% БКМ. Специфические IgE-антитела вырабатываются к α- (100%) и к-казеинам (91,7%), реже — к белкам сыворотки (лактоглобулину, лактоальбумину). Казеины термостабильны, устойчивы в кислой среде желудочного сока, не меняют свою структуру при створаживании молока, поэтому при сенсибилизации к нему больные не переносят кипяченое молоко и кисломолочные продукты. При закислении казеин выпадает в осадок, особенно много казеина в твороге и сырах. Казеин не является видоспецифичным белком, поэтому при аллергии к нему возможна также повышенная чувствительность к молоку других видов животных. Альфа-лактальбумин и бета-лактальбумин относятся к видоспецифичным сывороточным белкам, поэтому молоко других животных при сенсибилизации к ним не вызывает аллергии. Бетта-лактоглобулин составляет до 10% белков коровьего молока, обладает наибольшей аллергенной активностью, видоспецифичен, термостабилен. В женском молоке белок, аналогичный β-лактоглобулину, отсутствует. На долю α-лактальбумина приходится 4% от всех белков коровьего молока. Он термолабилен, при кипячении переходит в пенки, частично или полностью утрачивает свою аллергенность, поэтому чувствительные к этой фракции больные могут безболезненно пить молоко после 15–20-минутного кипячения. Альфа-лактальбумин видоспецифичен, имеет перекрестно-связывающие детерминанты с белком яйца (овальбумином). Бычий сывороточный альбумин содержится в молоке в следовых количествах, термостабилен и является причиной перекрестных реакций на говядину и телятину. В отличие от β-лактоглобулина, γ-глобулин — термолабилен, его антигенная структура разрушается при кипячении. Аллергию может вызывать и молоко других млекопитающих. Выраженными аллергенными свойствами обладает козье молоко. При этом козье молоко может выступать как перекрестный аллерген, вызывая перекрестно-аллергические реакции у больных с аллергией к БКМ (более чем у 90% пациентов), но может являться самостоятельным аллергеном, вызывая тяжелые реакции у пациентов, толерантных к коровьему молоку. Ингредиенты коровьего молока (казеин, лактоза, сыворотка) содержатся во многих промышленных пищевых продуктах [11, 12, 29, 32, 52, 62, 70–73].

Отечественные и зарубежные исследователи указывают на возможность внутриутробной сенсибилизации плода к пищевым и другим аллергенам. Способность к синтезу специфических IgE к пищевым аллергенам и формированию Т-клеточного ответа на белки пищи возникает вследствие внутриутробного прайминга плацентарными цитокинами и гормонами, а также, вероятно, путем трансплацентарной экспозиции антигенов. Также показано наличие передачи аллергенов через амниотические воды (заглатывание содержащих антигены амниотических вод, проникновение аллергенов из амниотической жидкости во внутренние среды плода через высоко проницаемую кожу, глотательные движения плода) [9, 29, 52, 60].

К настоящему времени получены данные о существовании у всех новорожденных универсальной склонности к первоначальному ответу Т-лимфоцитов в сторону Th2 цитокинового профиля и синтеза интерлейкина (ИЛ)-4 и относительной недостаточности продукции интерферона-γ (ИНФ-γ). Сенсибилизация к пищевым аллергенам чаще развивается в младенческом возрасте как у атопиков, так и у неатопиков. У неатопиков пик концентрации аллерген-специфических IgE к пищевым аллергенам обычно наблюдается в течение первого года жизни, а затем снижается, и в дальнейшем IgE к пищевым аллергенам не определяется. В противоположность Th1-клеткам клетки Th2 синтезируют цитокины -ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-9, ИЛ-10 и ИЛ-13, которые усиливают образование антител, особенно класса IgE, а также активируют хемотаксис эозинофилов в очаг воспаления. В норме внутриутробно дифференцировка лимфоцитов хелперов смещена в сторону Th2-профиля. Доминирование функции CD4+Th2-го типа обусловлено активацией синтеза интерлейкинов: IL4, IL5, IL13 и ингибированием выработки интерферона-γ (INF-γ) и цитотоксичных Т-лимфоцитов CD8+ и NK, как в организ-

ме матери, так и будущего ребенка, что обеспечивает благоприятное течение беременности. В постнатальном периоде под активным воздействием микробного фактора происходит переключение Th2 профиля иммунной системы на Th1 профиль, что в свою очередь предупреждает развитие атопии у детей. Отмечено, что антенатально клетки Th2 синтезируют цитокины: IL4, IL5, IL6, IL9, IL10 и IL13, которые усиливают образование антител, особенно класса IgE, и хемотаксис эозинофилов в очаге воспаления. В постнатальном периоде под воздействием микробного фактора происходит переключение Th2 профиля иммунной системы на Th1 профиль, что в свою очередь предупреждает развитие атопии у детей. По мнению ряда авторов, снижение микробной стимуляции иммунной системы, бесконтрольное применение антибиотиков, изменения диетических традиций, уменьшение количества членов семьи и др. факторы могут приводить к персистенции Th2-иммунного ответа после рождения ребенка и развитию клинической картины пищевой аллергии. При этом считается, что воспалительная реакция врожденной иммунной системы, особенно секреция ИЛ-12 дендритными клетками, является важным регулятором защитных Th1-реакции приобретенной иммунной системы в отношении развития аллергии [41, 47].

В последние годы появились работы, указывающие на то, что профилактика аллергического заболевания должна предусматривать применение в течение последнего триместра беременности и лактации пробиотиков (препаратов, содержащих лактобактерии), а при отсутствии естественного вскармливания их дают ребенку. Считается, что назначение пробиотиков усиливает продукцию трансформирующего фактора роста β2 в молоке матери, тем самым стимулирует продукцию секреторного IgA в кишечнике ребенка и препятствует развитию пищевой сенсибилизации [74, 75].

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИИ У НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ

Клинические проявления пищевой аллергии многообразны. Для современной пищевой аллергии характерно: ранняя манифестация клинических симптомов, наличие полиорганного поражения, тяжесть проявлений [9, 10, 62, 76].

Наиболее распространенные клинические проявления аллергии к БКМ у детей, представ-

Таблица 1

Состояния, связанные с IgE — опосредованными реакциями на БКМ

I. Системные IgE — опосредованные реакции (анафилаксия)	1. Реакции немедленного типа 2. Отсроченные реакции
II. IgE — опосредованные гастроинтестинальные реакции	1. Оральный аллергический синдром 2. Гастроинтестинальные реакции немедленного типа
III. IgE — опосредованные респираторные реакции	1. Астма или ринит после употребления в пищу молока 2. Астма или ринит после попадания БКМ в дыхательные пути
IV. IgE -опосредованные кожные реакции	1. Реакции немедленного типа: 1.1. Острая крапивница или отек 1.2. Контактная крапивница 2. Отсроченные реакции 2.1. Атопический дерматит

Таблица 2

Состояния, связанные с не IgE — опосредованными и смешанными реакциями на БКМ

I. Атопический дерматит	1. Реакции немедленного типа 2. Отсроченные реакции
II. Не IgE — опосредованные гастроинтестинальные реакции	1. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь 2. Дисфагия (крикофарингеальный спазм) 3. Пилороспазм 4. Аллергический эозинофильный эзофагит 5. Индуцированная БКМ энтеропатия 6. Запоры 7. Колики 8. Индуцированные БКМ гастроэнтероколит и проктоколит
III. Не IgE — опосредованные респираторные реакции	1. Синдром Гейнера

лены в согласительном документе по диагностике и лечению аллергии к БКМ World Allergy Organization (табл. 1, 2) [77].

Клиническая картина пищевой аллергии включает большой спектр симптомов, затрагивающих кожу (крапивница, ангионевротический отек, атопический дерматит), гастроинтестинальный тракт (рвота, колики, боль в животе, диарея, запор) и респираторную систему (ринорея, чихание, кашель, диспноэ, бронхиальная астма, аллергический ринит). Поражение респираторного тракта, как проявление ПА у новорожденных практически не встречается [9, 62, 76].

Для детей первых недель и месяцев жизни наиболее характерными являются кожные проявления пищевой аллергии, среди которых наиболее часто встречается атопический дерматит (АД), крапивница, ОАС. Однако симптомы поражения органов пищеварения встречаются чаще, однако реже диагностируются [76, 78].

У детей первых месяцев жизни аллергический процесс в пищеводе (аллергический эзофагит) может напоминать клинику пилороспазма и сопровождаться выраженным болевым синдромом во время приема пищи.

Клиническая картина поражения желудочно-кишечного тракта зависит от уровня локализации аллергического воспаления. При этом симптомы у новорожденных чаще неспецифичны и могут включать:

- **Рвоту** — возникает в период от нескольких минут до 4–6 ч после приема пищи. Иногда рвота принимает упорный характер, имитируя ацетонемическую. Возникновение рвоты связано в основном со спастической реакцией привратника при попадании пищевого аллергена в желудок.
- **Колики** — у младенца — эквивалент абдоминальной боли, могут появляться сразу или через несколько часов после приема пищи. Аллергические коликообразные боли в животе могут быть обусловлены спазмом гладкой мускулатуры кишечника, связанным со специфической или неспецифической либерацией медиаторов аллергии. Колика у младенца может быть единственным симптомом аллергии на БКМ.
- **Боли в животе** носят, как правило, интенсивный характер и в некоторых случаях заставляют прибегать к консультации хирурга. Боли в животе при пищевой аллергии могут быть и не столь интенсивными, но постоянными и сопровождающимися метеоризмом, флотуленцией, снижением аппетита, анорексией (к пищевому аллергену или к пище вообще), появлением в стуле слизи (от незначительного до обильного) и даже крови, а также другими диспепсическими расстройствами (регургитация, дисфагия, диспепсия, тошнота).
- **Диарею** — наиболее частый симптом гастроинтестинальной пищевой аллергии — жидкий стул, появляющийся после приема причинно-значимого пищевого аллергена. Особенно часто диарея наблюдается при пищевой аллергии к молоку. Диарея при ПА характеризуется всегда выделением слизи, которая чаще смешана с фекальными массами. Диарея может присоединиться через 2–6 часов после употребления аллергена (БКМ). Первые изменения, касающиеся качественных характеристик стула, отмечаются при появлении переходного стула (3–4 сутки жизни).
- **Запоры** при ПА преимущественно отмечаются у детей старше двух лет, крайне редко встречаются в периоде новорожденности. Морфологической основой патологического процесса являются лимфоцитарная инфильтрация, интерстициальный отек, эозинофильная инфильтрация собственной пластинки слизистой оболочки толстого кишечника с интраэпителиальными «эозинофильными абсцессами», что приводит к замедлению пассажа каловых масс. Запоры при ПА обусловлены спазмом гладких мышц разных участков кишечника. При рентгено-контрастных исследованиях, как правило, удается хорошо определить участки спазмированного кишечника. Запоры резистентны к традиционной терапии, однако исключение из рациона коровьего молока вызывает отчетливый положительный эффект и приводит к устранению симптомов.
- **Дисхезию** — запорный понос — затрудненный акт дефекации у детей с рождения и до 6-ти месяцев, связанный с отсутствием координации напряжения мышц брюшной стенки и тазового дна (в частности, анального сфинктера), с частыми позывами, со скудным выделением кала любой консистенции, чаще зеленого, жидкого, с обилием слизи, после стимуляции. Проявляется криком и плачем ребенка до 30 мин по несколько раз в день, сопровождается выраженным покраснением лица (синдром пурпурного лица). Сразу после дефекации, обычно размягченным стулом, ребенок успокаивается [69, 76, 79–85].

Часто симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта сочетаются с IgE-зависимыми реакциями со стороны кожи, глаз, дыхательных путей, а также анафилактической реакцией.

Гастроинтестинальные проявления пищевой аллергии могут сочетаться с поражением кожи и манифестируют в виде рвоты, тошноты, болей в животе, диареи. При этом симптомы пищевой аллергии могут возникнуть уже в роддоме в случае назначения смесей на основе коровьего молока. В зависимости от иммунологического механизма выделяют следующие типы гастроинтестинальной формы гиперчувствительности. К IgE-опосредованным желудочно-кишечным проявлениям пищевой аллергии относят немедленную гастроинтестинальную гиперчувствительность и оральный аллергический синдром (ОАС). В клинической практике все чаще приходится сталкиваться со смешанной гиперчувствительностью, по этому варианту реализуются эозинофильный эзофагит, эозинофильный гастрит, эозинофильный гастроэнтерит и эозинофильный гастроэнтероколит. Среди не-IgE-зависимых аллергических заболеваний пищеварительного тракта следует выделить энтероколитический синдром (FPIES), проктоколит, индуцированный пищевыми белками, пищевую энтеропатию и целиакию.

Гастроинтестинальную форму пищевой аллергии, опосредованную участием IgE и представленную в виде немедленной гастроинтестинальной гиперчувствительности и орального аллергического синдрома, клинически диагностировать менее сложно, чем другие реакции замедленной гиперчувствительности, индуцированные пищевыми протеинами, из-за отсроченного начала их проявлений и отсутствием простых диагностических тестов, необходимых для подтверждения. В целях лучшего распознавания симптомов, вызванных употреблением БКМ, предлагается использовать Шкалу оценки симптомов, возникающих при употреблении коровьего молока — CoMiSS [81–84, 86, 87].

Немедленная гастроинтестинальная гиперчувствительность — это IgE-опосредованное заболевание, характеризующееся появлением тошноты, рвоты и болей в животе в период от несколько минут до 1–2 часов после употребления причинных продуктов. Диарея может присоединиться спустя 2–6 часов. Наиболее часто подобные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта сочетаются с реакциями гиперчувствительности I типа со стороны кожи, глаз, дыхательной системы, а также анафилактической реакцией. Однако гастроинтестинальные симптомы могут быть единственным проявлением пищевой аллергии. Симптомы аллергии при немедленной гастроинтестинальной гиперчувствительности могут развиться в течение нескольких секунд/минут после попадания пищевого аллергена в ротовую полость в виде зуда, отека языка, губ, слизистой оболочки полости рта. На слизистой оболочке полости рта могут возникать небольшие поверхностные язвочки — афтозный стоматит. Иногда развивается воспаление слизистой оболочки десен — гингивит, при котором отмечают их отек, зуд, гиперемию и кровоточивость. Изменения со стороны слизистой оболочки рта являются эквивалентом крапивницы. К проявлениям ПА относится также поражение слюнных желез — аллергический паротит, который может возникать не только при употреблении молока, но и других продуктов (яиц, злаков и др.). При этом определяются отек и болезненность в области слюнных желез [18, 88, 89].

Оральный аллергический синдром — это IgE-опосредованное заболевание, характеризующееся появлением покраснения, зуда, жжения в ротовой полости, а также отеком губ, языка, неба, дебютирует, как правило, после года и ассоциируется с сезонным аллергическим ринитом и/или конъюнктивитом. Симптомы развиваются сразу после употребления некоторых свежих фруктов и овощей.

Анафилактический шок при пищевой аллергии к БКМ может возникнуть через интервал от нескольких секунд до 4 ч после приема пищи, характеризуется тяжелым течением, серьезным прогнозом (летальность при анафилактическом шоке колеблется от 20 до 70%). На коже может появляться эритема, крапивница и отек Квинке, наблюдаются также развитие бронхоспазма и гемодинамические нарушения. Со стороны центральной нервной системы возможны такие реакции: общая слабость, головные боли, судороги и потеря сознания [41, 65, 90, 91].

Клеточно-опосредованные проявления гастроинтестинальной пищевой аллергии:

Эозинофильный эзофагит (ЭЭ) развивается вследствие изолированной выраженной эозинофильной инфильтрации пищевода. Заболевание дебютирует появлением рефлюкс-подобных симптомов (отрыжка, жжение, боль за грудиной или в эпигастрии, рвота, дисфагия), которые не купируются антисекреторной терапией. У детей раннего возраста в клинической картине доминируют рефлюкс-подобные жалобы и трудности при кормлении (отказ от еды, особенно определенной консистенции), у подростков и взрослых — симптомы дисфагии и/или эпизоды «застревания» пищи в пище-

воде. Эти явления обусловлены как транзиторным спазмом гладких мышц пищевода, так и его ремоделированием (структурной перестройкой). ЭЭ может осложняться развитием стриктур пищевода, образованием колец Шацки и ахалазией. Эти осложнения обусловлены хроническим эозинофильным воспалением, которое может приводить к формированию фиброза и ремоделированию пищевода. Приблизительно у 50% детей отмечаются проявления аллергии со стороны других органов и систем: бронхоспазм, аллергический ринит, атопический дерматит. У 35% больных с эозинофильным эзофагитом отмечают отягощенную по аллергии наследственность, а у 50–80% пациентов — атопические заболевания. Ключевую роль в диагностике эозинофильного эзофагита играет эндоскопическое и гистологическое исследования. Кроме того, целесообразно провести рентгенологическое исследование с барием, что позволяет исключить аномалии развития пищевода, выявить стриктуры и кольца Шацки, которые не всегда обнаруживаются при эндоскопии. При проведении эндоскопии эозинофильный эзофагит можно заподозрить при наличии следующих признаков и воспалительных изменений, одинаково выраженных как в дистальной, так и в средней части пищевода (в отличие от рефлюкс-эзофагита, при котором наиболее значительные изменения выявляют в дистальном отделе); линейных вертикальных борозд; циркулярных складок (кольца Шацки); налета на слизистой оболочке в виде белых «крупинок» (≈1 мм в диаметре); контактной кровоточивости. Диагноз эозинофильного эзофагита не может быть установлен без проведения гистологического исследования. Биоптаты следует брать как из дистальной, так и средней трети пищевода, где выявляют наибольшее число эозинофилов. Поскольку патологические изменения могут иметь «пятнистый» характер, необходимо брать не менее 5 биоптатов. В норме слизистая оболочка пищевода детей не содержит эозинофилов. При гастроэзофагеальном рефлюксе выявляют в среднем 1–5 интраэпителиальных эозинофилов в поле зрения (при увеличении ×400). При тяжелом рефлюкс-эзофагите число интраэпителиальных эозинофилов может достигать 10–15 в поле зрения (×400), а при эозинофильном эзофагите — более 15 эозинофилов, достигая в тяжелых случаях 45–100 клеток в поле зрения (×400; рис. 2). Характерны поверхностная их локализация, образование их скоплений (микроабсцессов — белых «крупинок», выявляемых при эндоскопии) и дегрануляция [8, 10, 11, 14, 62, 92].

Нередко начальным проявлением аллергии к белкам коровьего молока является **гастроэзофагеальный рефлюкс** (ГЭР). Считается, что ГЭР, который появился у ребенка, почти в половине случаев связан с аллергией. Аллергическую природу ГЭР можно заподозрить в случае сохранения ГЭР на фоне антирефлюксного лечения, при наличии отягощенного семейного анамнеза по атопии и при таких сопутствующих клинических симптомах, как атопический дерматит, диарея, недостаточность питания, аллергические реакции немедленного типа (крапивница, бронхоспазм, ангионевротический отек). Однако на практике подтвердить, что ГЭР у ребенка аллергического генеза, довольно сложно, особенно при отсутствии кожных проявлений заболевания. Для постановки диагноза не всегда могут помочь иммунологические тесты. В этой связи доступным и высокоэффективным диагностическим методом представляется диетотерапия, которая является и диетодиагностикой, предполагающая исключение из рациона наиболее вероятных аллергенов [9, 26, 27, 65].

Эозинофильный гастрит, гастроэнтерит, гастроэнтероколит также относятся к эозинофильным заболеваниям. В отличие от эозинофильного эзофагита, эозинофильная инфильтрация при этой патологии редко ограничивается одним органом — только желудком или только тонкой кишкой. Обычно эозинофильное воспаление охватывает сразу несколько отделов пищеварительной системы. Чаще одновременно поражаются желудок и тонкая кишка (эозинофильный гастроэнтерит). Клиническая картина зависит от того, какой слой ПТ инфильтрирован эозинофилами. Если в патологический процесс вовлечена только слизистая оболочка, то доминируют боль в абдоминальной области, тошнота, рвота и диарея. Если эозинофилы сосредоточены в мышечном слое, то превалируют симптомы непроходимости кишечника (тошнота, рвота, вздутие живота). В случае скопления эозинофилов в субсерозном слое появляется асцит, а в асцитической жидкости определяется большое количество эозинофилов. При поступлении пищевого аллергена в желудок возникает повышение двигательной активности последнего, усиливается секреция желудочных желез и возникает спастическое сокращение антрума. Часто развивается гастроэзофагеальный рефлюкс. Все это приводит к появлению болей в эпигастрии, тошноты, рвоты, обильного выделения слюны, а также различных вегетативных расстройств — побледнения, ощущения слабости, сердцебиения, головокружения. Эти прояв-

ления отражают картину острого аллергического гастрита. Эндоскопическое исследование с биопсией информативно лишь при поражении слизистой оболочки. Макроскопически выявляют эритему, эрозии, нодулярность или полипоидные разрастания в антруме и/или тонкой кишке. При гистологическом исследовании в воспалительном инфильтрате доминируют эозинофилы (более 20 клеток в поле зрения (×400)). В связи с фокальным характером поражения следует брать не менее 5 биоптатов из каждого отдела ПТ, как из измененных, так и из внешне нормальных участков. Если эозинофилы инфильтрируют мышечный или субсерозный слой, то диагноз может быть установлен при исследовании биоптатов, полученных во время операции или при цитологическом анализе асцитической жидкости [10, 14, 75, 93].

Энтероколит. Аллергический энтероколит при пищевой аллергии характеризуется резкими болями в животе, наличием метеоризма, жидким стулом с отхождением стекловидной слизи, в которой содержится большое количество эозинофилов. При гистологическом исследовании у больных с аллергическим энтероколитом выявляются геморрагические изменения, выраженная тканевая эозинофилия, местный отек и гиперсекреция слизи [15, 21, 22, 26, 27, 41, 62, 73, 90, 91].

Энтеропатия, индуцированная пищевыми белками, — заболевание, возникающее вследствие аллергического поражения кишечника и проявляющееся болями, вздутием, урчанием и нарушением стула (обычно диареей с большим количеством слизи и непереваренной пищи). Характерны хроническая диарея, рвота, синдром мальабсорбции и низкая прибавка массы тела. Дополнительные признаки: ощущение быстрого насыщения и перианальный дерматит, в тяжелых случаях — белоктеряющая энтеропатия с гипопротеинемией и отеками. Чаще всего данная энтеропатия возникает у детей первых месяцев жизни, находящихся на искусственном вскармливании, в результате аллергии к БКМ, иммунной реакции на белки сои, реже — злаков (овса, риса), яиц, рыбы. Клиническая картина дебютирует в зависимости от сроков введения причинных продуктов. Нередко она развивается на фоне грудного вскармливания и вызывается многими продуктами, входящими в рацион кормящей матери. Первые ее симптомы могут появиться даже в течение первых 2 недель жизни. Низкая прибавка массы тела отмечается приблизительно у 25% детей, часто — с рождения. При исследовании копрограммы определяются эозинофилы, кристаллы Шарко–Лейдена (содержимое гранул разрушенных эозинофилов). Микроскопическое исследование слизистой оболочки кишечника также обнаруживает инфильтрацию тканей эозинофилами — картину эозинофильного аллергического энтероколита. Эти нарушения являются следствием повышения активности Th2-лимфоцитов, которые выделяют интерлейкины IL-4 и IL-5, а также трансформирующий фактор роста [8, 10, 14, 20, 62, 92].

Проктоколит, индуцированный пищевыми белками, — не-IgE-зависимая патология, характеризующаяся наличием слизи и/или крови в стуле у внешне здорового ребенка. Дебютирует в первые 6 месяцев, хотя манифестировать может с первых дней жизни. В 60% случаев встречается у детей, находящихся на естественном вскармливании, и развивается на пищевые продукты из рациона кормящей матери (чаще — белки коровьего молока и сои, реже — яйца, орехи, арахис и морепродукты). У детей на искусственном вскармливании реакция, как правило, возникает на белки коровьего молока и сои, входящие в состав смесей. Появление крови в стуле связано с повышенной ранимостью воспаленной слизистой оболочки толстой кишки, а в ряде случаев — с наличием эрозий. Кровь может быть смешана со слизью или быть в виде вкраплений и прожилок, что часто расценивают как проявление перианальных трещин. Кровопотеря чаще всего минимальна и не приводит к развитию анемии. Слизь в кале (прожилки или тяжи) иногда бывает единственным проявлением болезни, так как кровь макроскопически может не выявляться. Микроскопически в слизи отмечают много лейкоцитов, преимущественно эозинофилов [8, 10, 11, 21].

Поражение респираторного тракта как проявление пищевой аллергии встречается у детей раннего возраста реже и обычно протекает не изолированно, а в сочетании с поражением кожи и желудочно-кишечного тракта и характеризует более тяжелое течение заболевания. Клинически патология органов дыхания при пищевой аллергии проявляется бронхиальной астмой, обструктивным бронхитом, аллергическим ринитом, гиперплазией лимфоидной ткани глоточного кольца.

ДИАГНОСТИКА ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИИ У НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ

Диагностика ПА. В настоящее время единого общепризнанного диагностического теста,

на основании которого может быть выставлен диагноз ПА, не существует. Диагноз устанавливается на основании данных анамнеза (IV, D), клинической картины заболевания (IV, C), результатов специфического аллергологического обследования с пищевыми аллергенами (III, C), а также на основании полного исчезновения симптомов после назначения элиминационной диеты (V, D). При этом решающее значение придается анамнезу и провокационным тестам. При наличии четких анамнестических данных о развитии острых симптомов, жизнеугрожающей реакции, связанных с приемом определенных продуктов, диагноз ПА может быть выставлен до получения результатов обследования. Для педиатрической практики оптимальным является определение сенсибилизации по уровню общего и специфических (sIgE) IgE к определенным пищевым аллергенам. Положительные результаты тестирования свидетельствуют только о наличии сенсибилизации. И, напротив, отсутствие специфических IgE не исключает диагноза ПА. Все полученные результаты должны интерпретироваться только в контексте анамнестических данных. Диагностическая значимость уровня специфических IgE зависит от возраста больных. Как правило, для детей раннего возраста клинически значимыми являются более низкие уровни специфических Ig E. Так, у детей младше 2-летнего возраста уровень специфических IgE к молоку 5 kU/l обладает 95%-ной диагностической значимостью. Однако у детей с желудочно-кишечными симптомами аллергии к БКМ более вероятен отрицательный результат теста на IgE-специфические антитела по сравнению с детьми с кожными проявлениями, при этом отрицательный результат не исключает аллергии к БКМ. Положительный тест на специфические IgE-антитела на момент постановки диагноза позволяет предположить более длительный период сохранения непереносимости БКМ по сравнению с детьми, у которых тест отрицателен. Прик-тесты и аппликационные кожные пробы недостаточно информативны при гастроинтестинальной аллергии, и результаты их должны оцениваться в контексте анамнеза и провокационных пищевых проб. Чем выше титр антител и больше диаметр кожного прик-теста, тем выше вероятность наличия реакции при употреблении БКМ [9, 15, 21, 63, 64, 87, 94, 95].

Кожное тестирование (кожные скарификационные пробы, прик-тесты) позволяет подтвердить наличие сенсибилизации в диагностике IgE-опосредованной ПА (IV, C). Противопоказаниями к кожному тестированию являются наличие в анамнезе анафилактических реакций, прием β-блокаторов, выраженное обострение аллергического заболевания, дерматографическая крапивница, возраст до 2 месяцев. Также нужно помнить, что применение некоторых лекарственных средств может привести к получению ложных результатов (антигистаминные препараты, антидепрессанты, системные и местные глюкортикостероиды и др.). Как и результаты определения специфических IgE, данные кожного тестирования интерпретируются в соответствии с анамнезом и эффектами элиминационной диеты.

Диагностическая элиминационная диета является универсальным методом, позволяющим подтвердить диагноз как при IgE-опосредованных, так и при не IgE-опосредованных формах ПА. При наличии клинически значимых симптомов и высокой вероятности аллергии к определенному белку, назначается диагностическая элиминационная диета с исключением продуктов, содержащих данный белок (при грудном вскармливании такие продукты исключаются из рациона матери). Срок диагностической диеты зависит от клинической картины и должен быть достаточно длительным, чтобы оценить уменьшение/исчезновение клинических симптомов.

Провокационные пробы (IV, D). Открытые и «слепые» провокационные пробы с пищевыми продуктами, в том числе — двойная-слепая плацебо контролируемая проба, являющаяся «золотым стандартом» диагностики ПА, во всем мире проводятся достаточно редко, поскольку связаны с высоким риском для пациента. Провокационные пробы на территории Российской Федерации не сертифицированы, решающая роль в диагностике отводится методам диетодиагностики [9, 15, 21, 63, 64, 87, 96].

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИИ У НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ

Проводится в первую очередь с другими (неиммунными) формами пищевой непереносимости и реакциями на пищу. Гастроинтестинальные проявления ПА очень схожи с клинической картиной пищевой непереносимости, в генезе которой лежит неиммунологическая реакция на пищу, обусловленная врожденными и приобретенными ферментопатиями или нарушением (недостаточностью или дефицитом) ферментных систем, а также присутствием в пищевых продуктах биологически активных

веществ (кофеин, серотонин, гистамин, тирамин), инициирующих развитие псевдоаллергических реакций. В связи с многообразием причин развития реакций повышенной чувствительности к пище важно установить точный диагноз и отличить пищевую аллергию от пищевой непереносимости, поскольку тактика их лечения, профилактики и прогноз различны. Несмотря на кажущуюся простоту, разграничить оба этих состояния бывает очень сложно, поскольку в том и другом случаях отмечается связь с приемом пищи, причиной реакции может быть любой продукт, а клинические симптомы одинаковы [9, 15, 21, 63, 64, 87, 96]. Непереносимость коровьего молока. Гастроинтестинальные симптомы, перечисленные выше, могут быть обусловлены негативной реакций на лактозу. Одной из причин такой патологической реакции следует считать недостаточность лактазы (ЛН).

Лактаза — фермент щеточной каймы эпителия кишечника, который «разрывает» двойные связи в дисахариде лактоза — основного углевода молока, с образованием двух моносахаров глюкозы и галактозы. Недостаточность лактазы почти всегда является осложнением другого заболевания — вторичная ЛН. Для детей периода новорожденности это в первую очередь не-IgE-опосредованная энтеропатия, индуцированная БКМ. Купирование симптомов вторичной ЛН происходит в течение 1–2 мес. на фоне правильного лечения основного заболевания [13, 23, 26].

Недостаточность лактазы, может быть вызвана мутацией в промоторной зоне гена, ответственного за синтез данного фермента — врожденный дефицит лактазы (alactasia). Редкое и тяжелое аутосомно-рецессивное заболевание, манифестирующее у новорожденных, практически с первых дней жизни осмотической диареей с клиникой тяжелой дегидратации и полиорганной недостаточности. Диагностика — эдоскопическое и гистологическое исследование кишечника (слизистая оболочка тонкой кишки нормальная) с определением активности фермента лактазы в биоптатах слизистой тонкой кишки (низкая или полное отсутствие активности фермента) [13, 23, 26, 97]. Лечение — полное исключение лактозы, особенно, в грудном возрасте.

Кроме алактазии, тяжелая осмодиарея в первые дни жизни ребенка может быть вызвана врожденной мальабсорбцией глюкозы-галактозы, в генезе которой лежит дефект синтеза транспортного белка SGLT-1. Лечение — в периоде новорожденности полное исключение не только лактозы, но и моносахаров (глюкозы и галактозы).

Определенные трудности в периоде новорожденности вызывает дифференциальная диагностика гастроинтестинальной формы ПА и функциональных нарушений ЖКТ, имеющие общие механизмы развития. Развитие дисбиоза с уменьшением толерогенных и повышением провоспалительных видов бактерий, слабое хроническое воспаление, повышение проницаемости кишечного барьера, формирование порочного круга.

Основной принцип верификации гастроинтестинальных симптомов включает: тщательный сбор анамнеза (отягощенная наследственность по аллергии/атопии), исключение симптомов тревоги (задержка физического и психомоторного развития, наличие патологических примесей в фекалиях и рвотных массах), учет Римских критериев IV (2016), а также в соответствии с «Протоколом ведения детей с пищевой аллергией» (2016): диагноз пищевой аллергии устанавливают по исчезновению симптомов после элиминации причинно-значимого пищевого аллергена.

ЛЕЧЕНИЕ ПРОЯВЛЕНИЙ ПИЩЕВОЙ АЛАЛЕРГИИ К БКМ У НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ

Диетотерапия — основа патогенетического лечения пищевой аллергии к белкам коровьего молока, поскольку другие этиопатогенетические методы терапии у новорожденных детей недопустимы. Этиологическим лечением является исключение из питания причинно-значимых продуктов (IV, D). В случаях легких проявлений ПА и ограниченного количества причинно-значимых белков элиминационная диета может применяться в качестве мототерапии. Соблюдение элиминационной диеты должно сопровождаться мониторингом показателей физического развития ребенка. Диетотерапия в период новорожденности носит лечебно-диагностический характер и зависит от вида вскармливания младенца [7, 21, 30, 33, 34, 65, 80, 98, 100].

Диетотерапия носит поэтапный характер: 1-й этап — диагностический; 2-й этап — лечебная элиминационная диета; 3-й этап — расширение рациона. Срок элиминации аллергена не менее 6 месяцев, в тяжелых случаях — не менее 12 месяцев.

При ПА у детей, находящихся на естественном вскармливании, тактикой педиатра является сохранение грудного молока в питании ребенка в максимальном объеме. Из питания матери полностью исключаются все продукты, содержащие БКМ, говядина (а также теляти-

на). При этом степень ограничений и набор продуктов в ней индивидуальны и зависят, в первую очередь, от тяжести клинических проявлений аллергии у ребенка и наличия аллергической патологии у матери. Так как ПА часто носит множественный характер, а также возможное влияние триггерных факторов питания на состояние ребенка, кормящей женщине на первом этапе назначают гипоаллергенную диету. Все продукты, содержащие БКМ и молока других млекопитающих, говядина, телятина; яйца, арахис, орехи, рыба, морепродукты, соя; икра, грибы, мед, шоколад, кофе, какао, цитрусовые, киви, ананасы, авокадо; бульоны, маринады, соленые и острые блюда, консервы, мясные и рыбные копчености, пряности; продукты, содержащие искусственные красители, ароматизаторы, консерванты; газированные напитки, квас; продукты, содержащие гистаминолибераторы и гистамин — квашеная капуста, редька, редис, ферментированные сыры, ветчина, сосиски, копчености, соленья, маринады; продукты, раздражающие ЖКТ и меняющие вкус молока — лук, чеснок, редька, редис.

Новорожденным детям на грудном вскармливании с тяжелыми проявлениями ПА (тяжелый АД или аллергический энтероколит, осложненные задержкой роста и/или гипопротеинемией и/или выраженной анемией) с лечебно-диагностической целью возможно временное исключение из питания грудного молока и назначение лечебной — аминокислотной — смеси на период от нескольких дней до 2 недель [38, 100].

При невозможности по каким-либо причинам грудного вскармливания необходимо помнить:

- нельзя менять одну смесь ЗГМ на другую, если в смесях содержатся те же самые белки коровьего молока;
- кисломолочное брожение не снижает аллергенности белков коровьего молока, поэтому использование кисломолочных смесей при лечении ПА не обоснованно;
- использование нативного козьего молока и смесей на его основе с целью лечения ПА к БКМ у детей не обоснованно, т.к. 60–80% детей с ПА могут давать аллергические реакции к белкам козьего молока;
- безлактозные смеси не должны применяться для лечения ПА к БКМ, т.к. их аллергенность не снижена;
- смеси на основе изолята белка сои не являются продуктами первого выбора в остром периоде ПА. Применение допускается лишь у детей в возрасте старше 6 месяцев при нетяжелых проявлениях ПА к БКМ и отсутствии гастроинтестинальных нарушений и сенсибилизации к белку сои, с целью коррекции белковой части гипоаллергенного рациона в периоде ремиссии при необходимости длительного соблюдения безмолочной диеты у больных с аллергией к БКМ. По данным обзора литературы Американской педиатрической академии, от 10 до 14% детей с аллергией на БКМ приобретут сенсибилизацию к сое с более высоким уровнем заболеваемости не-IgE-опосредованной аллергией на БКМ, чем IgE-опосредованной [41]. В соответствии с последним мета анализом распространенность аллергии к сое в общей популяции составила 0,5%, тогда как распространение сенсибилизации после использования соевой смеси достигло 8,7% [16, 76];
- смеси на основе гидролизата рисового белка на территории Российской Федерации в настоящее время не зарегистрированы. Формула на основе частично или глубоко гидролизованного протеина риса считается безопасной и достаточно эффективной для лечения детей с аллергией к БКМ и рассматривается в качестве метода лечения у некоторых грудных детей, которые не переносят смеси на основе глубокого гидролиза БКМ («Пико», Селия Лакталис, Франция);
- частично гидролизованные смеси на основе коровьего молока не пригодны для лечения любой формы ПА. Целью разработки частично гидролизованных смесей было уменьшение количества эпитопов, возможно вызывающих сенсибилизацию, но тем не менее содержащих пептиды с иммуногенностью, достаточной для индуцирования пероральной толерантности [30, 68];

У новорожденных детей на искусственном вскармливании для патогенетической терапии аллергии к БКМ назначаются смеси на основе глубокого гидролиза казеина и/или сывороточных белков или смесь на основе аминокислот с подтвержденной эффективностью более чем у 90% младенцев [30, 33, 34, 68, 72].

Элиминационная диета с использованием лечебной смеси назначается на 6 месяцев и/или до достижения ребенком возраста 9–12 мес. Дети, у которых в анамнезе были тяжелые IgE опосредованные реакции немедленного типа, могут оставаться на элиминацион-

ной диете до 12–18 мес., затем, после повторного определения титра специфических IgE, пробуют ввести продукт, содержащий белок коровьего молока (обычно кисломолочный — нежирный йогурт или кефир). При хорошем эффекте лечения детям с IgE-опосредованной формой ПА введение ранее исключенного продукта целесообразно проводить после контроля уровня специфических IgE антител в крови, но не ранее, чем через 6 мес. от начала гипоаллергенной диеты.

Детям с сохраняющейся IgE-сенсибилизацией сроки соблюдения элиминации продлеваются. При отсутствии специфических IgE и тяжелых аллергических реакций в анамнезе проводится пробное введение продукта, на основании чего делается вывод о возможности введения в питание того или иного исключенного продукта.

Для детей с гастроинтестинальными проявлениями ПА и синдромом мальабсорбции, обусловленными аллергией к БКМ, предпочтение следует отдавать специализированным смесям («Алфаре», «Нутрилак пептиди СЦТ», «Нутрилон Пепти Гастро», «Пептамен Юниор», «Прегестимил LIPIL»). В состав данных продуктов введены среднецепочечные триглицериды, которые легко проникают в систему воротной вены, минуя лимфатические сосуды, не требуя эмульгирования и участия панкреатической липазы. Указанные лечебные смеси также являются безлактозными, поэтому применяются при пищевой аллергии в сочетании с лактазной недостаточностью.

Тяжелые, а также жизнеугрожающие проявления ПА (особенно при развитии кардиоваскулярных и респираторных симптомов) купируются введением эпинефрина, код АТХ C01CA24 (бригадой скорой медицинской помощи) адреналина.

Пациенты с сопутствующими респираторными проявлениями пищевой аллергии должны быть проинформированы о возможном риске развития различных проявлений после приема причинно-значимого аллергена и необходимости обязательного использования коротко действующих β2-агонистов (сальбутамол — код АТХ R03AC02) для купирования развившей бронхиальной обструкции.

Наружная терапия проводится дифференцированно с учетом патологических изменений кожи. Целью наружной терапии является купирование воспаления и зуда и восстановление водно-липидного слоя и барьерной функции кожи, а также обеспечение правильного и ежедневного ухода за кожей (см. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с атопическим дерматитом).

Больные с легкими проявлениями ПА могут наблюдаться амбулаторно, консультации специалистов (в зависимости от характера проявления и по показаниям — аллерголога, диетолога, гастроэнтеролога, дерматолога) с частотой 1 раз в 2–6 месяцев. При тяжелых и среднетяжелых реакциях на пищу ребенок может нуждаться в госпитализации для обследования, подбора терапии и коррекции рациона, реабилитационных мероприятий (1 раз в 3–12 мес., в зависимости от характера патологических проявлений). Родителям следует контролировать адекватность рациона, поэтому обучение принципам его формирования — неотъемлемая часть [15, 30].

ЛИТЕРАТУРА

1. Косенкова Т.В., Панасенкова Е.В., Богданова Н.М., Бойцова Е.А. Влияние экологии окружающей среды на состояние системы иммунитета у детей, больных БА. Гастроэнтерология и аллергология в терапевтической и педиатрической практике: на стыке дисциплин. Сборник материалов научно-практической конференции «Актуальные вопросы совершенствования медицинской помощи», Нижний Новгород; 2016: 122–132.
2. Ashley S., Dang T., Koplin J., Martino D., Prescott S: Food for thought: progress in understanding the causes and mechanisms of food allergy. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2015; 15: 237–242.
3. Ashley S., Dang T., Koplin J., Martino D., Prescott S. Food for thought: progress in understanding the causes and mechanisms of food allergy. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2015; 15: 237–242.
4. Iliev I. D., Spadoni I., Mileti E., Matteoli G., Sonzogni A., Sampietro G.M., Foschi D., Caprioli F., Viale G., Rescigno M. Human intestinal epithelial cells promote the differentiation of tolerogenic dendritic cells. Gut. 2009; 58: 1481–1489.
5. Mowat A.M. Anatomical basis of tolerance and immunity to intestinal antigens. Nat Rev Immunol. 2003; 3: 331–341.
6. Vandenplas Y., Dupont C., Eigenmann P., et al. A workshop report on the development of the Cow's Milk-related Symptom Score awareness tool for young children. Acta Paediatr. 2015; 104: 334–9.
7. Ильина Н.И. Эпидемия аллергии — в чем причины? Российский иммунологический журнал. 2004; N.1: 37–41.
8. Пампура А.Н., Хавкин А.И. Классификация и клинические проявления пищевой аллергии. РМЖ. 2003; Т. 11(20): 1126–1130.

9. Петровская М.И., Макарова С.Г. Часто совершаемые ошибки в диагностике и лечении пищевой аллергии у детей раннего возраста. Практика педиатра. Февраль; 2015: 4–11.
10. Beyond hydrolysates: Use of L-amino acid formula in resistant dietary protein-induced intestinal disease in infants. J Pediatr. 1997; 131: 658–660.
11. Охотникова Е.Н. Гастроинтестинальная пищевая аллергия у детей. Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. 2013; № 3 (62): 5–13.
12. Heyman MB, Committee on N Lactose intolerance in infants, children, and adolescents. Pediatrics. 2006; 118: 1279–1286.
13. Урсова Н.И. Дисбактериозы кишечника у детей. М., 2006.
14. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с пищевой аллергией. М.; 2015.
15. American Academy of Pediatrics. Committee on Nutrition. Hypoallergenic infant formulas. Pediatrics. 2000; 106: 346–9.
16. . Warner J.A., Jones A.C., Miles E.A. et al. Maternofetal interaction and allergy. Allergy. 1996; 51(7): 447–451.
17. Будкина Т.Н., Садиков И.С., Макарова С.Г., Лохматов М.М., Суржик А.В., Ерешко О.А. Эозинофильный эзофагит у детей. Вопросы современной педиатрии. 2016; Т. 16(3): 239–249.
18. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология. М.: Медицинское информационное агентство; 2003.
19. Renz H. Доклад на Конгрессе Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии. Лондон; 2010: июнь.
20. Пищевая аллергия. Руководство для врачей. Под ред. Баранова А.А. М.: Педиатръ; 2013.
21. Diagnostic approach and management of cow's-milk protein allergy in infants and children: ESPGHAN GI committee practical guidelines. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. 2012.
22. Heine RG. Pathophysiology, diagnosis and treatment of food protein-induced gastrointestinal diseases. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2004; 4: 221–229.
23. Аллергия у детей: от теории — к практике. Под ред. Л.С. Намазовой-Барановой. М.: Союз педиатров России; 2010–2011: 166–167.
24. Jylh S., Mkinen–Kiljunen S., Haahtela T., Sderlund H., Takkinen K., Laukkanen M.L. Selection of recombinant IgE antibodies binding the beta–lactoglobulin allergen in a conformation–dependent manner. J Immunol Methods. 2009 Oct 31; 350(1–2): 63–70. Epub 2009 Jul 30.
25. Heine R.G. Allergic gastrointestinal motility disorders in infancy and early childhood. Pediatr Allergy Immunol. 2008: 19: 383–391.
26. Salvatore S., Vandenplas Y. Gastroesophageal reflux and cow milk allergy: is there a link? Pediatrics. 2002: 110: 972–984.
27. Cantani A. Benefits and concerns associated with biotechnology derived foods: can additional research reduce children health risks? Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci., 2006; 10(4): 197–206.
28. Балаболкин И.И. Пищевая аллергия у детей. Аллергология и иммунология в педиатрии. 2008; № 4(15): 7–15.
29. Косенкова Т.В., Бойцова Е.А. Роль эпигенетических факторов перинатального периода в формировании бронхиальной астмы у детей. Тезисы II Общероссийской конференции с международным участием «Перинатальная медицина от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству», М.; 2016: 50–51.
30. Косенкова Т.В., Бойцова Е.А. Эпидемиологические аспекты пищевой непереносимости у детей Санкт-Петербурга. Тезисы II Общероссийской конференции с международным участием «Перинатальная медицина от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству». М.; 2016.
31. Tavares B., Pereira C., Rodrigues F. et al. Goat's milk allergy. Allergol Immunopathol. 2007; 35: 113–116.
32. Warner J. O., Jones C.A., Kilburn S.A. et al. Pre-natal sensitisationin humans. Pediatr. Allergy Immunol. 2000; 13(Suppl.): 6–8.
33. Yehnke H. Norbergh L.A. Vach W. Host A. Andersen KE. Patterns of sensitization in infants and its relation to atopic dermatitis. Pediatr. llergy Immunol. 2006; 17(8): 591–600.
34. Torniainen S., Freddara R., Routi T., Gijsbers C., Catassi C., Höglund P., Savilahti E., Järvelä I. Four novel mutations in the lactase gene (LCT) underlying congenital lactase deficiency (CLD) BMC Gastroenterol. 2009; 9: 8.
35. Torniainen S., Freddara R., Routi T., Gijsbers C., Catassi C., Höglund P., Savilahti E., Järvelä I. Four novel mutations in the lactase gene (LCT) underlying congenital lactase deficiency (CLD) BMC Gastroenterol. 2009; 9: 8.
36. Денисова С. Н., Белицкая М.Ю., Сенцова Т.Б. Результаты антенатальной профилактики пищевой аллергии у детей. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2009; 54(5): 109–113.
37. Asp N.G., Dahlqvist A., Kuitunen P., Launiala K., Visakorpi J.K. Complete deficiency of brush-border lactase in congenital lactose malabsorption. Lancet. 1973; 2: 329–330.
38. Богданова Н.М. Косенкова Т.В., Лаврова О.В., Бойцова Е.А. Особенности функционирования пищеварительной системы у детей раннего возраста, рожденных от матерей с бронхиальной астмой. Сборник трудов III Всероссийской с международным участием конференции «Пищевая непереносимость. Современные аспекты диагностики, лечения, профилактики и диетотерапии». 2018.
39. Canani R.B., Di Costanzo M. Gut microbiota as potential therapeutic target for the treatment of cow's milk allergy. Nutrients. 2013; 5: 651–62.

40. Лусс Л.В. Пищевая аллергия и непереносимость пищевых продуктов. Практика педиатра. 2004 (декабрь): 26–28.
41. Новикова В.П., Листопадова А.П., Косенкова Т.В., Павлова С.Е., Демченкова О.А Кишечная микробиота у детей с бронхиальной астмой. Профилактическая и клиническая медицина. 2017; № 4(65): 30–35.
42. Bogdanova N., Kosenkova T.V., Novikova V.P., Boytsova E.A., Gaile L.O., Gavrina I.A. Epigenetic factors of atopic phenotype formation in infants, born from mothers with bronchial asthma. The 8th Europaediatrics Congress Team, Archives of Disease in Childhood Jun 2017, 102 (Suppl 2) A42; DOI: 10.1136/archdischild-2017–313273.107.
43. Li J, Maggadottir S.M., Hakonarson H: Are genetic tests informative in predicting food allergy? Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2016; 16: 257–264.
44. Stefka A.T., Feehley T., Tripathi P., Qiu J., Mc-Coy K., Mazmanian S.K., et al: Commensal bacteria protect against food allergen sensitization.Proc Natl Acad Sci USA 2014; 111: 13145–13150.
45. Lynch S.V., Boushey H.A. The microbiome and development of allergic disease. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2016 Apr; 16(2): 165–71.
46. Гурова М.М., Новикова В.П. Эволюционные аспекты неонатальной гастроэнтерологии (часть 2): формирование кишечного микробиома и значение фактора питания в первые месяцы жизни. Вопросы детской диетологии. 2018; Т. 16(1): 34–41.
47. Pautava S., Kalliomaki M., Isolauri E. Probiotics during pregnancy and breast-feeding might confer immunomodulatory protection against atopic disease in the infants. J. Allergy Clin. Immunol. 2002; 109: 119–121.
48. Osterballe M., Hansen T.K., Mortz C.G. et al. The prevalence of food hypersensitivity in an unselected population of children and adults. Pediatr. Allergy Immunol. 2005; 16(7): 567–573.
49. Pearl D. Houghteling, W. Allan Walker. Why is initial bacterial colonization of the intestine important to the infant's and child's health? J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2015; 60(3): 294–307.
50. Penders J., Thijs C., van der Brandt P.A. et al. Gut micribiota composition and development of atopic manifestations in infancy: t he KOALA Birth Cohort Study. Gut. 2007; 56(5): 661–7.
51. Kull I., Wickmann, N., Lilja, G. et al. Breast feeding and allergic diseases in infants-a prospective birth cohort study. Arch. Dis. Child. 2002; 87(6): 478–481.
52. Schmidt-Weber C.B., Blaser K. T-cell tolerance in allergic response. Allergy. 2002; 57: 762–768.
53. Хромова С. С., Шкопоров А.Н. Микрофлора кишечника и механизмы иммунорегуляции. Вопросы детской диетологии. 2005; 1(3): 92–96.
54. Бойцова Е.А., Косенкова Т.В., Новикова В.П., Богданова Н.М., Хавкин А.И. Кесарево сечение как эпигенетический фактор формирования пищевой аллергии у детей. Вопросы практической педиатрии. 2018; Т. 13(4): 65–71.
55. Кафарская Л.И., Володин Н.Н., Ефимов Б.А. и др. Особенности микробной колонизации кишечника новорожденных и недоношенных детей в отделении реанимации и интенсивной терапии. Вестник РАМН. 2006; 1: 10–15.
56. Богданова Н.М. Кишечная микробиота: современные представления. Педиатрия. М.: 2009; Т. 87(3): 104–110.
57. Moro G., Arslanoglu S., Stahl B., Jelinek J., Wahn U., Boehm G. A mixture of prebiotics oligosaccharides reduces the incidence of atopic dermatitis during the first six months of age. Arch of Child. 2006; 91: 814–819.
58. Hanson L.A., Silferdal S.A., Stromback L. et al. The immunological role ofbreast-feeding. Pediatric Allergology and Immunology. 2001; 12 (Suppl. 14): 15–19.
59. Hoppu U., Kalliomaki M., Laiho K., Isolari E. Breast milk — immunomodulatory signals against allergic diseases. Allergy. 2001; 56: 23–29.
60. Национальная программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской федерации. М.; 2008: 29–33.
61. Национальная программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской федерации. М.; 2008: 29–33.
62. Смирнова Г.И. Гастроинтестинальная пищевая аллергия у детей. Вопросы детской диетологии. 2003; Т. 1(2): 52–59.
63. Jarvinen K., Nowak-Wegrzyn A. Food protein-induced enterocolitis syndrome (FPIES): current management stratedies and review of the literature. J Allergy Clin Immunol Pract. 2013; 1: 317–22.
64. Host A. Frequency of cow's milk allergy in childhood. Ann Allergy Asthma Immunol. 2002; 89(6 Suppl 1): 33–7.
65. Koletzko S., Niggemann B., Arato A., et al. European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. 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: 221–9.
66. Диагностика и лечение аллергии к белкам коровьего молока у детей грудного и раннего возраста: практические рекомендации. Под ред. А.А. Баранова, Л.С. Намазовой-Барановой, Т.Э. Боровик, С.Г. Макаровой. М.: Педиатр; 2014.
67. Bidat E. Food allergy in children. Arch. Pediatr. 2006; 13(10): 1349–1353.
68. Wang H.T., Anvari S., Anagnostou K. The Role of Probiotics in Preventing Allergic Disease. Children (Basel). 2019 Feb 5; 6(2). pii: E24. doi: 10.3390/children6020024. Review.
69. Host A., Koletzko B., Dreborg S., Muraro A., Wahn U., Aggett P., Bresson J.L., Hernell O., Lafeber H., Michaelsen K.F., Micheil J.L., Rigo J., Weaver L., Heymans H., Strobel S., Vandenplas Y. Dietary products

used in infants for treatment and prevention of food allergy. Joint Statement of ESPACI and, ESPGHAN. Arch Dis Child. 1999; 81: 80–84.
70. Novembre E., Verucci A. Milk allergy/intolerance and atopic dermatitis in infancy and childhood. Allergy. 2001; 57: 105–108.
71. Hasby S., Koletzko S., Korponay-Szabo I. et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Guidelines for the Diagnosis of Coeliac Disease. J Pediatr Gastroenterol. 2012; 54: 136–60.
72. Liacouras C.A., Bonis P.E. et al. Summary of the International Eosinophil Reseach Symposium. Journal of Ped gastroenterol and Nutr. 2007. 45: 370–391.
73. Sicherer S.H. Clinical aspects of gastrointestinal allergy in childhood. Pediatrics. 2003; 111: 1609–1616.
74. American Gastroenterological Association medical position statement: guidelines for the evaluation of food allergies. Gastroenterology, 2001; 120(4): 1023–1025.
75. Vandenplas Y., Dupont C., Eigenmann P., et al. A workshop report on the development of the Cow's Milk-related Symptom Score awareness tool for young children. Acta Paediatr. 2015; 104: 334–9.
76. Захарова И.Н. Срыгивание и рвота у детей: что делать? Consilium medicum. Педиатрия. 2009; № 3: 16–20.
77. Жерносек В. Ф., Дюбкова Т.П. Современные подходы к диагностике и лечению гастроинтестинальных проявлений пищевой аллергии у детей. Журнал Медицинские новости. 2008; № 6: 18–24.
78. Новик Г.А., Ткаченко М.А. Гастроинтестинальные проявления пищевой аллергии у детей. Лечащий врач. 2012. N.1.
79. Ревякина В.А. Пищевая аллергия, гастроинтестинальные проявления. Лечащий врач. 2013; N.4.
80. Старостина Л.С., Яблокова Е.А. Особенности функционирования пищеварительной системы у детей раннего возраста: коррекция наиболее частых расстройств. РМЖ. 2017; № 19: 1335–1340.
81. Титов Л.П, Кирильчик Е.Ю., Канашкова Т.А. Особенности строения, развития и функционирования иммунной системы детского организма. Журнал Медицинские новости. 2009; № 5: 45–53.
82. Vandenplas Y., Alarcon P., Alliet P., et al. Algorithms for managing infant constipation, colic, regurgitation and cow's milk allergy in formula-fed infants. Acta Paediatr. 2015; 104: 449–57.
83. Макарова С.Г., Болдырева М.Н., Лаврова Т.Е., Петровская М.И. Кишечный микробиоценоз, пищевая толерантность и пищевая аллергия. Современное состояние проблемы. Вопросы современной педиатрии. 2014; Т. 13(3): 24–32.
84. Макарова С.Г., Намазова-Баранова Л.С., Боровик Т.Э. и др. Гастроинтестинальные проявления аллергии на белок коровьего молока у детей. Медицинский совет. 2014; N.1.1.
85. Braun C., Eigenmann P. Management of childhood food allergies. Rev Med Suisse. 2019 Feb 13; 15.(638): 398–401. French.
86. Bogdanova N.M., Kosenkova T.V., Novikova V.P., Boytsova E.A., Gaile L.O., Gavrina I.A. Epigenetic factors of atopic phenotype formation in infants, born from mothers with bronchial asthma. Archives of Disease in Childhood. 2017; T. 102(S2): A42.
87. Лусс Л.В. Пищевая аллергия и пищевая непереносимость. Цитокины и воспаление. 2005; 3: URRL: http://www.cytokines.ru/russian/2005/3/Art26.php
88. Hyman P.E., Milla P.J., Benninga M.A. et al. Childhood functional gastrointestinal disorders: neo-nate/toddler. Gastroenterology. 2006; 130: 1519–1526.
89. Bottcher M. F., Jenmalm M.C., Bjorksten B. Cytokine, chemokine and secretory IgA levels in human milk in relation to atopic disease and IgA production in infants. Pediatr. Allergy Immunol. 2003; 14(1): 35–41.
90. Iwanczak B., Janczyk W., Ryzko J., Banaszkiewicz A.et al. Eosinophilic esophagitis in children: frequency, clinical manifestations, endoscopic findings, and seasonal distribution. Adv Med Sci. 2011; 56(2): 151–7.
91. Burks A.W. Food Allergies: diagnosis. ACP Medicine Online. 2008. Accessed July 7. RL.
92. Murano A., Werfel T., Hoffman-Sommergruber K., Roberts G., Beyer K, Bindslev-Yensen C. et. al. EAAC food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy. Allergy. 2014; 69(8): 1008–1025. doi: 10.1111/all. 12429.
93. Балаболкин И.И. Пищевая аллергия у детей первого года жизни. Вопросы современной педиатрии. 2006; 5(6): 77–80.
94. Заславский Д.В., Новикова В.П., Чупров И.Н., Сыдиков А.А., Хведелидзе М.Г., Татарская О.Б. Пробиотики в профилактике и терапии атопического дерматита у детей. Вопросы практической педиатрии. 2016; Т. 11(2): 51–57.
95. Клиническая диетология детского возраста, под ред. Боровик Т.Э., Ладодо К.С. Руководство для врачей. М.: МИА; 2008.
96. Клинические рекомендации Союза педиатров России. Протокол ведения детей с аллергией к белкам коровьего молока. Под редакцией А.А. Баранова, Л.С. Намазовой-Барановой, С.Г. Макаровой. М.; 2016.
97. Falth-Magnusson K., Kjellman N-I.M. Allergy prevention by maternal elimination diet during late pregnancy: A 5-year follow-up of a randomized stady. J. Allergy Clin. Immunol. 1992; 89: 709–713.
98. Yvan Vandenplas, Pedro Alarcon, David Fleischer, Olle Hernell, Sanja Kolacek, Hugo Laignelet, Bo Lo¨nnerdal, Rita Raman, Jacques Rigo, Silvia Salvatore, Raanan Shamir, jAnnamaria Staiano, Hania Szajewska, Hans J. Van Goudoever, Andrea von Berg, Way S. LeShould. Partial Hydrolysates Be Used as Starter Infant Formula?

A Working Group Consensus. JPGN, Volume 62, Number 1, January; 2016: 22–34.
99. Vandenplas Y., Alarcon P., Alliet P., et al. Algorithms for managing infant constipation, colic, regurgitation and cow's milk allergy in formula-fed infants. Acta Paediatr. 2015; 104: 449–57.

REFERENCES

1. Kosenkova T.V., Panasenkova E.V., Bogdanova N.M., Bojcova E.A. Vliyanie ehkologii okruzhayushchej sredy na sostoyanie sistemy immuniteta u detej, bol'nyh BA. [The impact of environmental ecology on the state of the immune system in children with asthma. Gastroenterology and allergology in therapeutic and pediatric practice: at the intersection of disciplines]. Gastroehnterologiya i allergologiya v terapevticheskoj i pediatricheskoj praktike: na styke disciplin. Sbornik materialov nauchno-prakticheskoj konferencii «Aktual'nye voprosy sovershenstvovaniya medicinskoj pomoshchi», Nizhnij Novgorod; 2016: 122–132. (in Russian).
2. Ashley S., Dang T., Koplin J., Martino D., Prescott S: Food for thought: progress in understanding the causes and mechanisms of food allergy. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2015; 15: 237–242.
3. Ashley S., Dang T., Koplin J., Martino D., Prescott S. Food for thought: progress in understanding the causes and mechanisms of food allergy. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2015; 15: 237–242.
4. Iliev I. D., Spadoni I., Mileti E., Matteoli G., Sonzogni A., Sampietro G.M., Foschi D., Caprioli F., Viale G., Rescigno M. Human intestinal epithelial cells promote the differentiation of tolerogenic dendritic cells. Gut. 2009; 58: 1481–1489.
5. Mowat A.M. Anatomical basis of tolerance and immunity to intestinal antigens. Nat Rev Immunol. 2003; 3: 331–341.
6. Vandenplas Y., Dupont C., Eigenmann P., et al. A workshop report on the development of the Cow's Milk-related Symptom Score awareness tool for young children. Acta Paediatr. 2015; 104: 334–9.
7. Il'ina N.I. EHpidemiya allergii — v chem prichiny? [Allergy epidemic — what are the reasons?] Rossijskij immunologicheskij zhurnal. 2004; N.1: 37–41. (in Russian).
8. Pampura A.N., Khavkin A.I. Klassifikatsiya i klinicheskiye proyavleniya pishchevoy allergii. [Classification and clinical manifestations of food allergies]. RMZH. 2003; T. 11(20): 1126–1130. (in Russian).
9. Petrovskaya M.I., Makarova S.G. Chasto sovershayemyye oshibki v diagnostike i lechenii pishchevoy allergii u detey rannego vozrasta. [Often committed errors in the diagnosis and treatment of food allergies in young children]. Praktika pediatra». Fevral'; 2015: 4–11. (in Russian).
10. Beyond hydrolysates: Use of L-amino acid formula in resistant dietary protein-induced intestinal disease in infants. J Pediatr. 1997; 131: 658–660.
11. Ohotnikova E.N. Gastrointestinal'naya pishchevaya allergiya u detej. [Gastrointestinal food allergy in children]. Klinichna imunologiya. Alergologiya. Infektologiya. 2013; № 3(62): 5–13. (in Russian).
12. Heyman MB, Committee on N Lactose intolerance in infants, children, and adolescents. Pediatrics. 2006; 118: 1279–1286.
13. Ursova N.I. Disbakteriozy kishechnika u detey. [Intestinal dysbiosis in children]. M., 2006. (in Russian).
14. Federal'nyye klinicheskiye rekomendatsii po okazaniyu meditsinskoy pomoshchi detyam s pishchevoy allergiyey. [Federal clinical guidelines for the provision of medical care for children with food allergies]. M.; 2015. (in Russian).
15. American Academy of Pediatrics. Committee on Nutrition. Hypoallergenic infant formulas. Pediatrics. 2000; 106: 346–9.
16. Warner J. A., Jones A.C., Miles E.A. et al. Maternofetal interaction and allergy. Allergy. 1996; 51(7): 447–451.
17. Budkina T.N., Sadikov I.S., Makarova S.G., Lokhmatov M.M., Surzhik A.V., Yereshko O.A. Eozinofil'nyy ezofagit u detey. [Eosinophilic esophagitis in children. Questions of modern pediatrics]. Voprosy sovremennoy pediatrii. 2016; T. 16(3): 239–249. (in Russian).
18. Drannik G.N. Klinicheskaya immunologiya i allergologiya. [Clinical immunology and allergology]. M.: Meditsinskoye informatsionnoye agentstvo; 2003. (in Russian).
19. Renz N. Doklad na Kongresse Yevropeyskoy akademii allergoogii i klinicheskoy immunologii. [Report at the Congress of the European Academy of Allergyology and Clinical Immunology]. London; 2010: iyun'. (in Russian).
20. Pishchevaya allergiya. [Food allergies]. Rukovodstvo dlya vrachey. Pod red. Baranova A.A. M.: Pediatr"; 2013. (in Russian).
21. Diagnostic approach and management of cow's-milk protein allergy in infants and children: ESPGHAN GI committee practical guidelines. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. 2012.
22. Heine RG. Pathophysiology, diagnosis and treatment of food protein-induced gastrointestinal diseases. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2004; 4: 221–229.
23. Allergiya u detey: ot teorii — k praktike. [Allergies in children: from theory to practice]. Pod red. L.S. Namazovoy-Baranovoy. M.: Soyuz pediatrov Rossii; 2010–2011: 166–167. (in Russian).
24. Jylh S., Mkinen–Kiljunen S., Haahtela T., Sderlund H., Takkinen K., Laukkanen M.L. Selection of recombinant IgE antibodies binding the beta–lactoglobulin allergen in a conformation–dependent manner. J Immunol Methods. 2009 Oct 31; 350(1–2): 63–70. Epub 2009 Jul 30.

25. Heine R.G. Allergic gastrointestinal motility disorders in infancy and early childhood. Pediatr Allergy Immunol. 2008: 19: 383–391.
26. Salvatore S., Vandenplas Y. Gastroesophageal reflux and cow milk allergy: is there a link? Pediatrics. 2002: 110: 972–984.
27. Cantani A. Benefits and concerns associated with biotechnology derived foods: can additional research reduce children health risks? Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci., 2006; 10(4): 197–206.
28. Balabolkin I.I. Pishchevaya allergiya u detey. [Food allergies in children]. Allergologiya i immunologiya v pediatrii. 2008; № 4(15): 7–15. (in Russian).
29. Kosenkova T.V., Boytsova Ye.A. Rol' epigeneticheskikh faktorov perinatal'nogo perioda v formirovanii bronkhial'noy astmy u detey. [The role of epigenetic factors of the perinatal period in the formation of bronchial asthma in children]. Tezisy II Obshcherossiyskoy konferentsii s mezhdunarodnym uchastiyem «Perinatal'naya meditsina ot pregravidarnoy podgotovki k zdorovomu materinstvu i detstvu», M.; 2016: 50–51. (in Russian).
30. Kosenkova T.V., Boytsova Ye.A. Epidemiologicheskiye aspekty pishchevoy neperenosimosti u detey Sankt-Peterburga. [Epidemiological aspects of food intolerance in children of St. Petersburg]. Tezisy II Obshcherossiyskoy konferentsii s mezhdunarodnym uchastiyem «Perinatal'naya meditsina ot pregravidarnoy podgotovki k zdorovomu materinstvu i detstvu». M.; 2016. (in Russian).
31. Tavares B., Pereira C., Rodrigues F. et al. Goat's milk allergy. Allergol Immunopathol. 2007; 35: 113–116.
32. Warner J. O., Jones C.A., Kilburn S.A. et al. Pre-natal sensitisationin humans. Pediatr. Allergy Immunol. 2000; 13(Suppl.): 6–8.
33. Yehnke H. Norbergh L.A. Vach W. Host A. Andersen KE. Patterns of sensitization in infants and its relation to atopic dermatitis. Pediatr. llergy Immunol. 2006; 17(8): 591–600.
34. Torniainen S., Freddara R., Routi T., Gijsbers C., Catassi C., Höglund P., Savilahti E., Järvelä I. Four novel mutations in the lactase gene (LCT) underlying congenital lactase deficiency (CLD) BMC Gastroenterol. 2009; 9: 8.
35. Torniainen S., Freddara R., Routi T., Gijsbers C., Catassi C., Höglund P., Savilahti E., Järvelä I. Four novel mutations in the lactase gene (LCT) underlying congenital lactase deficiency (CLD) BMC Gastroenterol. 2009; 9: 8.
36. Denisova S. N., Belitskaya M. YU., Sentsova T.B. Rezul'taty antenatal'noy profilaktiki pishchevoy allergii u detey. [The results of antenatal prevention of food allergies in children]. Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii. 2009; 54(5): 109–113. (in Russian).
37. Asp N.G., Dahlqvist A., Kuitunen P., Launiala K., Visakorpi J.K. Complete deficiency of brush-border lactase in congenital lactose malabsorption. Lancet. 1973; 2: 329–330.
38. Bogdanova N.M., Kosenkova T.V., Lavrova O.V., Boytsova Ye.A. Osobennosti funktsionirovaniya pishchevaritel'noy sistemy u detey rannego vozrasta, rozhdennykh ot materey s bronkhial'noy astmoy. [Features of the functioning of the digestive system in young children born to mothers with bronchial asthma]. Sbornik trudov III Vserossiyskoy s mezhdunarodnym uchastiyem konferentsii «Pishchevaya neperenosimost'. Sovremennyye aspekty diagnostiki, lecheniya, profilaktiki i diyetoterapii». 2018. (in Russian).
39. Canani R.B., Di Costanzo M. Gut microbiota as potential therapeutic target for the treatment of cow's milk allergy. Nutrients. 2013; 5: 651–62.
40. Luss L.V. Pishchevaya allergiya i neperenosimost' pishchevykh produktov. [Food allergies and food intolerance]. Praktika pediatra. 2004 (dekabr'): 26–28. (in Russian).
41. Novikova V.P., Listopadova A.P., Kosenkova T.V., Pavlova S. Ye., Demchenkova O.A Kishechnaya mikrobiota u detey s bronkhial'noy astmoy. [Demchenkova O.A Intestinal microbiota in children with bronchial asthma]. Profilakticheskaya i klinicheskaya meditsina. 2017; № 4(65): 30–35. (in Russian).
42. Bogdanova N., Kosenkova T.V., Novikova V.P., Boytsova E.A., Gaile L.O., Gavrina I.A. Epigenetic factors of atopic phenotype formation in infants, born from mothers with bronchial asthma. The 8th Europaediatrics Congress Team, Archives of Disease in Childhood Jun 2017, 102 (Suppl 2) A42; DOI: 10.1136/archdischild-2017–313273.107.
43. Li J, Maggadottir S.M., Hakonarson H: Are genetic tests informative in predicting food allergy? Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2016; 16: 257–264.
44. Stefka A.T., Feehley T., Tripathi P., Qiu J., Mc-Coy K., Mazmanian S.K., et al: Commensal bacteria protect against food allergen sensitization.Proc Natl Acad Sci USA 2014; 111: 13145–13150.
45. Lynch S.V., Boushey H.A. The microbiome and development of allergic disease. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2016 Apr; 16(2): 165–71.
46. Gurova M.M., Novikova V.P. Evolyutsionnyye aspekty neonatal'noy gastroenterologii (chast' 2): formirovaniye kishechnogo mikrobioma i znacheniye faktora pitaniya v pervyye mesyatsy zhizni. [Evolutionary aspects of neonatal gastroenterology (part 2): the formation of the intestinal microbiome and the importance of the nutritional factor in the first months of life]. Voprosy detskoy diyetologii. 2018; T. 16(1): 34–41. . (in Russian).
47. Pautava S., Kalliomaki M., Isolauri E. Probiotics during pregnancy and breast-feeding might confer immunomodulatory protection against atopic disease in the infants. J. Allergy Clin. Immunol. 2002; 109: 119–121.
48. Osterballe M., Hansen T.K., Mortz C.G. et al. The prevalence of food hypersensitivity in an unselected population of children and adults. Pediatr. Allergy Immunol. 2005; 16(7): 567–573.

49. Pearl D. Houghteling, W. Allan Walker. Why is initial bacterial colonization of the intestine important to the infant's and child's health? J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2015; 60(3): 294–307.
50. Penders J., Thijs C., van der Brandt P.A. et al. Gut micribiota composition and development of atopic manifestations in infancy: t he KOALA Birth Cohort Study. Gut. 2007; 56(5): 661–7.
51. Kull I., Wickmann, N., Lilja, G. et al. Breast feeding and allergic diseases in infants-a prospective birth cohort study. Arch. Dis. Child. 2002; 87(6): 478–481.
52. Schmidt-Weber C.B., Blaser K. T-cell tolerance in allergic response. Allergy. 2002; 57: 762–768.
53. Khromova S. S., Shkoporov A.N. Mikroflora kishechnika i mekhanizmy immunoregulyatsii. [Intestinal microflora and mechanisms of immunoregulation]. Voprosy detskoy diyetologii. 2005; 1(3): 92–96. (in Russian).
54. Boytsova Ye.A., Kosenkova T.V., Novikova V.P., Bogdanova N.M., Khavkin A.I. Kesarevo secheniye kak epigeneticheskiy faktor formirovaniya pishchevoy allergii u detey. [Caesarean section as an epigenetic factor in the formation of food allergies in children]. Voprosy prakticheskoy pediatrii. 2018; T. 13(4): 65–71. (in Russian).
55. Kafarskaya L.I., Volodin N.N., Yefimov B.A. i dr. Osobennosti mikrobnoy kolonizatsii kishechnika novorozhdennykh i nedonoshennykh detey v otdelenii reanimatsii i intensivnoy terapii. [Features of microbial colonization of the intestines of newborns and premature babies in the intensive care unit and intensive care]. Vestnik RAMN. 2006; 1: 10–15. (in Russian).
56. Bogdanova N.M. Kishechnaya mikrobiota: sovremennyye predstavleniya [Intestinal microbiota: modern views]. Pediatriya. M.: 2009; T. 87(3): 104–110. (in Russian).
57. Moro G., Arslanoglu S., Stahl B., Jelinek J., Wahn U., Boehm G. A mixture of prebiotics oligosaccharides reduces the incidence of atopic dermatitis during the first six months of age. Arch of Child. 2006; 91: 814–819.
58. Hanson L.A., Silferdal S.A., Stromback L. et al. The immunological role ofbreast-feeding. Pediatric Allergology and Immunology. 2001; 12 (Suppl. 14): 15–19.
59. Hoppu U., Kalliomaki M., Laiho K., Isolari E. Breast milk — immunomodulatory signals against allergic diseases. Allergy. 2001; 56: 23–29.
60. Natsional'naya programma optimizatsii vskarmlivaniya detey pervogo goda zhizni v Rossiyskoy federatsii. [The national program to optimize the feeding of children of the first year of life in the Russian Federation]. M.; 2008: 29–33. (in Russian).
61. Natsional'naya programma optimizatsii vskarmlivaniya detey pervogo goda zhizni v Rossiyskoy federatsii. [The national program to optimize the feeding of children of the first year of life in the Russian Federation]. M.; 2008: 29–33. (in Russian).
62. Smirnova G.I. Gastrointestinal'naya pishchevaya allergiya u detey. [Gastrointestinal food allergy in children]. Voprosy detskoy diyetologii. 2003; T. 1(2): 52–59. (in Russian).
63. Jarvinen K., Nowak-Wegrzyn A. Food protein-induced enterocolitis syndrome (FPIES): current management stratedies and review of the literature. J Allergy Clin Immunol Pract. 2013; 1: 317–22.
64. Host A. Frequency of cow's milk allergy in childhood. Ann Allergy Asthma Immunol. 2002; 89(6 Suppl 1): 33–7.
65. Koletzko S., Niggemann B., Arato A., et al. European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. 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: 221–9.
66. Diagnostika i lecheniye allergii k belkam korov'yego moloka u detey grudnogo i rannego vozrasta: prakticheskiye rekomendatsii. [Diagnosis and treatment of cow's milk protein allergy in infants and young children: practical recommendations]. Pod red. A.A. Baranova, L.S. Namazovoy-Baranovoy, T.E. Borovik, S.G. Makarovoy. M.: Pediatr; 2014. (in Russian).
67. Bidat E. Food allergy in children. Arch. Pediatr. 2006; 13(10): 1349–1353.
68. Wang H.T., Anvari S., Anagnostou K. The Role of Probiotics in Preventing Allergic Disease. Children (Basel). 2019 Feb 5; 6(2). pii: E24. doi: 10.3390/children6020024. Review.
69. Host A., Koletzko B., Dreborg S., Muraro A., Wahn U., Aggett P., Bresson J.L., Hernell O., Lafeber H., Michaelsen K.F., Micheil J.L., Rigo J., Weaver L., Heymans H., Strobel S., Vandenplas Y. Dietary products used in infants for treatment and prevention of food allergy. Joint Statement of ESPACI and, ESPGHAN. Arch Dis Child. 1999; 81: 80–84.
70. Novembre E., Verucci A. Milk allergy/intolerance and atopic dermatitis in infancy and childhood. Allergy. 2001; 57: 105–108.
71. Hasby S., Koletzko S., Korponay-Szabo I. et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Guidelines for the Diagnosis of Coeliac Disease. J Pediatr Gastroenterol. 2012; 54: 136–60.
72. Liacouras C.A., Bonis P.E. et al. Summary of the International Eosinophil Reseach Symposium. Journal of Ped gastroenterol and Nutr. 2007. 45: 370–391.
73. Sicherer S.H. Clinical aspects of gastrointestinal allergy in childhood. Pediatrics. 2003; 111: 1609–1616.
74. American Gastroenterological Association medical position statement: guidelines for the evaluation of food allergies. Gastroenterology, 2001; 120(4): 1023–1025.
75. Vandenplas Y., Dupont C., Eigenmann P., et al. A workshop report on the development of the Cow's Milk-related Symptom Score awareness tool for young children. Acta Paediatr. 2015; 104: 334–9.
76. Zakharova I.N. Srygivaniye i rvota u detey: chto delat'? [Burping and vomiting in children: what to do?] Consil-

ium medicum. Pediatriya. 2009; № 3: 16–20. (in Russian).
77. Zhernosek V. F., Dyubkova T.P. Sovremennyye podkhody k diagnostike i lecheniyu gastrointestinal'nykh proyavleniy pishchevoy allergii u detey. [Modern approaches to the diagnosis and treatment of gastrointestinal manifestations of food allergy in children]. Zhurnal Meditsinskiye novosti. 2008; № 6: 18–24. (in Russian).
78. Novik G.A., Tkachenko M.A. Gastrointestinal'nyye proyavleniya pishchevoy allergii u detey. [Gastrointestinal manifestations of food allergy in children]. Lechashchiy vrach. 2012. N.1. (in Russian).
79. Revyakina V.A. Pishchevaya allergiya, gastrointestinal'nyye proyavleniya. [Food allergies, gastrointestinal manifestations]. Lechashchiy vrach. 2013; N.4. (in Russian).
80. Starostina L.S., Yablokova Ye.A. Osobennosti funktsionirovaniya pishchevaritel'noy sistemy u detey rannego vozrasta: korrektsiya naiboleye chastykh rasstroystv. [Features of the functioning of the digestive system in young children: the correction of the most frequent disorders]. RMZH. 2017; № 19: 1335–1340. (in Russian).
81. Titov L.P, Kiril'chik Ye.YU., Kanashkova T.A. Osobennosti stroyeniya, razvitiya i funktsionirovaniya immunnoy sistemy detskogo organizma. [Features of the structure, development and functioning of the children's body's immune system]. Zhurnal Meditsinskiye novosti. 2009; № 5: 45–53. (in Russian).
82. Vandenplas Y., Alarcon P., Alliet P., et al. Algorithms for managing infant constipation, colic, regurgitation and cow's milk allergy in formula-fed infants. Acta Paediatr. 2015; 104: 449–57.
83. Makarova S.G., Boldyreva M.N., Lavrova T. Ye., Petrovskaya M.I. Kishechnyy mikrobiotsenoz, pishchevaya tolerantnost' i pishchevaya allergiya. Sovremennoye sostoyaniye problemy. [Intestinal microbiocenosis, food tolerance and food allergies. The current state of the problem]. Voprosy sovremennoy pediatrii. 2014; T. 13(3): 24–32. (in Russian).
84. Makarova S.G., Namazova-Baranova L.S., Borovik T.E. i dr. Gastrointestinal'nyye proyavleniya allergii na belok korov'yego moloka u detey. [Gastrointestinal manifestations of allergy to cow's milk protein in children]. Meditsinskiy sovet. 2014; N.1.1. (in Russian).
85. Braun C., Eigenmann P. Management of childhood food allergies. Rev Med Suisse. 2019 Feb 13; 15.(638): 398–401. French.
86. Bogdanova N.M., Kosenkova T.V., Novikova V.P., Boytsova E.A., Gaile L.O., Gavrina I.A. Epigenetic factors of atopic phenotype formation in infants, born from mothers with bronchial asthma. Archives of Disease in Childhood. 2017; T. 102(S2): A42.
87. Luss L.V. Pishchevaya allergiya i pishchevaya neperenosimost'. [Food allergies and food intolerance]. Tsitokiny i vospaleniye. 2005; 3: URRL: http://www.cytokines.ru/russian/2005/3/Art26.php (in Russian).
88. Hyman P.E., Milla P.J., Benninga M.A. et al. Childhood functional gastrointestinal disorders: neo-nate/toddler. Gastroenterology. 2006; 130: 1519–1526.
89. Bottcher M. F., Jenmalm M.C., Bjorksten B. Cytokine, chemokine and secretory IgA levels in human milk in relation to atopic disease and IgA production in infants. Pediatr. Allergy Immunol. 2003; 14(1): 35–41.
90. Iwanczak B., Janczyk W., Ryzko J., Banaszkiewicz A.et al. Eosinophilic esophagitis in children: frequency, clinical manifestations, endoscopic findings, and seasonal distribution. Adv Med Sci. 2011; 56(2): 151–7.
91. Burks A.W. Food Allergies: diagnosis. ACP Medicine Online. 2008. Accessed July 7. RL.
92. Murano A., Werfel T., Hoffman-Sommergruber K., Roberts G., Beyer K, Bindslev-Yensen C. et. al. EAAC food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy. Allergy. 2014; 69(8): 1008–1025. doi: 10.1111/all. 12429.
93. Balabolkin I.I. Pishchevaya allergiya u detey pervogo goda zhizni. [Food allergy in children of the first year of life]. Voprosy sovremennoy pediatrii. 2006; 5(6): 77–80. (in Russian).
94. Zaslavskiy D.V., Novikova V.P., Chuprov I.N., Sydikov A.A., Khvedelidze M.G., Tatarskaya O.B. Probiotiki v profilaktike i terapii atopicheskogo dermatita u detey. [Probiotics in the prevention and treatment of atopic dermatitis in children]. Voprosy prakticheskoy pediatrii. 2016; T. 11(2): 51–57. (in Russian).
95. Klinicheskaya diyetologiya detskogo vozrasta, pod red. Borovik T.E., Ladodo K.S. Rukovodstvo dlya vrachey. [A guide for doctors]. M.: MIA; 2008. (in Russian).
96. Klinicheskiye rekomendatsii Soyuza pediatrov Rossii. Protokol vedeniya detey s allergiyey k belkam korov'yego moloka. [Protocol for the management of children with allergies to cow milk proteins]. Pod redaktsiyey A.A. Baranova, L.S. Namazovoy-Baranovoy, S.G. Makarovoy. M.; 2016. (in Russian).
97. Falth-Magnusson K., Kjellman N-I.M. Allergy prevention by maternal elimination diet during late pregnancy: A 5-year follow-up of a randomized stady. J. Allergy Clin. Immunol. 1992; 89: 709–713.
98. Yvan Vandenplas, Pedro Alarcon, David Fleischer, Olle Hernell, Sanja Kolacek, Hugo Laignelet, Bo Lo¨nnerdal, Rita Raman, Jacques Rigo, Silvia Salvatore, Raanan Shamir, jAnnamaria Staiano, Hania Szajewska, Hans J. Van Goudoever, Andrea von Berg, Way S. LeShould. Partial Hydrolysates Be Used as Starter Infant Formula? A Working Group Consensus. JPGN, Volume 62, Number 1, January; 2016: 22–34.
99. Vandenplas Y., Alarcon P., Alliet P., et al. Algorithms for managing infant constipation, colic, regurgitation and cow's milk allergy in formula-fed infants. Acta Paediatr. 2015; 104: 449–57.