



## Гастроинтестинальные Проявления Пищевой Аллергии У Детей Раннего Возраста В Бухарской Области

1. Худойбердиева Шахноза  
Искандаровна

Received 6<sup>th</sup> Oct 2022,  
Accepted 5<sup>th</sup> Nov 2022,  
Online 14<sup>th</sup> Dec 2022

<sup>1</sup> Бухарский медицинский институт  
кафедра пропедевтики детских болезней

**Abstract:** Цель. Изучить структуру сенсибилизации к пищевым аллергенам у детей в Бухаре и Бухарской области.

Материалы и методы. Методом ИФА определили аллерген-специфических IgE в сыворотках крови детей с IgE-опосредованными аллергическими заболеваниями. Исследовали сыворотки детей с высоким титром аллерген-специфических IgE к белкам – аллергенам молока.

Результаты. Определена структура сенсибилизации к пищевым аллергенам. Выявлено, что аллергены коровьего молока являются ведущими триггерами пищевой аллергии, особенно в раннем детском возрасте, в Бухаре и Бухарской области. Проанализированы особенности сенсибилизации к белкам коровьего молока у детей.

Заключение. По данным исследования, около половины детей с IgE-опосредованной пищевой аллергией в Бухаре и Бухарской области имеют сенсибилизацию к белкам коровьего молока. Ведущая роль по частоте встречаемости сенсибилизации принадлежит сывороточным белкам молока. Обсуждены вопросы подбора гипоаллергенных молочных смесей при аллергии к белкам коровьего молока у детей.

**Key words:** пищевая аллергия, ранний возраст, гастроинтестинальные проявления аллергии, атопический фенотип, гипоаллергенные молочные смеси

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 изменяющих 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 микробиоты беременной женщины [1–5]. Следовательно, в современном мире эпигенетические факторы все больше и больше приобретают значимость не только в индицировании дебюта аллергии в первые дни и недели жизни ребенка, но также и в персистенции симптомов на протяжении жизни.

**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].

**ФОРМИРОВАНИЕ ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИИ.** Формирование сенсibilизации 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 сенсibilизация 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 сенсibilизации. 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 ре- жима 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. заболеваний, частоты и длительности приме- нения 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 сенсibilизация может быть результатом отсутствия нормальной микрофлоры в кишечнике. Нарушение заселения интестинальной флорой в нео натальном 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 непрерывиваемыми 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 сенсibilизации, 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<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>) при одновременном наличии Т-клеток с экспрессией гена *FOXP3*, кодирующего фактор транскрипции, который контролирует развитие Т 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 неактивной к непатогенным белкам, в первую очередь к пищевым протеинам [54]. Таким образом, это необходимый механизм, который поддерживает состояние неактивности на аутоантигены и антигены пищи, тогда как продолжают реализовываться иммунные реакции против патогенов. Аллергическая сенсibilизация 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 промышленные 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 сенсibilизации 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 IgE. Принято различать два класса Fc домена рецептора IgE на клетках иммунной системы: высокоаффинный рецептор I типа — FcεRI, способный связывать мономерный IgE, и низкоаффинный рецептор II типа — FCERII, или CD23, который взаимодействует, главным образом, со связанным IgE. Дендритные клетки участвуют в активации Т-клеток. В зависимости от воспринимаемого сигнала происходит активация Th1 или Th2 иммунного ответа. В связи с этим различают два подтипа дендритных клеток: дендритные — 1 клетки, продуцирующие ИЛ-12, переключающие Т-клетки в сторону Th1 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].

**КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИИ У НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ.** 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 пищевом тракте (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:

**Рвота** — 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.

**Колиты** — 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 оральную 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 ороального 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].

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 сенсibilизации по уровню общего и специфических (sIgE) IgE к определенным пищевым аллергенам. Положительные результаты тестирования свидетельствуют только о наличии сенсibilизации. 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 IgE. 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 сенсibilизации в диагностике IgE-опосредованной ПА (IV, C). Противопоказаниями к кожному тестированию являются наличие в анамнезе анафилактических реакций, прием  $\beta$ -блокаторов, выраженное обострение аллергического заболевания, дермографическая 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 глюкокортикостероиды и др.). Как и результаты определения специфических IgE, данные кожного тестирования интерпретируются в соответствии с анамнезом и эффектами элиминационной диеты.

Лечение ПА. 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 монотерапии. Соблюдение элиминационной диеты должно сопровождаться мониторингом показателей физического развития ребенка. Диетотерапия в перинатальном периоде 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 телятина). 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 гипопроteinемией 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; кислomолочное брожение не снижает аллергенности белков коровьего молока, поэтому использование кислomолочных смесей при лечении ПА не обосновано; использование нативного козьего молока и смесей на его основе с целью лечения ПА к БКМ у детей не обосновано, 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 сенсibilизации 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 сенсibilизацию 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 сенсibilизации 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 элиминационной 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», «Нутрилак Амино»). 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. 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  $\beta_2$ -агонистов (сальбутамол — код АТХ R03AC02) для купирования развившейся 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. 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. S. Food for thought: progress in understanding the causes and mechanisms of food allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2015; 15: 237–242.
4. Vandenplas Y., Dupont C., Eigenmann P., et al. A work- shop report on the development of the Cow’s Milk- related Symptom Score awareness tool for young children. *Acta Paediatr*. 2015; 104: 334–9.
5. 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.
6. Охотникова Е.Н. Гастроинтестинальная пищевая аллергия у детей. *Клінічна імунологія. Алергологія. Ін- фектологія*. 2013; № 3 (62): 5–13.
7. Heyman MB, Committee on N Lactose intolerance in infants, children, and adolescents. *Pediatrics*. 2006; 118: 1279–1286.
8. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с пищевой аллергией. М.; 2015.
9. American Academy of Pediatrics. Committee on Nutrition. Hypoallergenic infant formulas. *Pediatrics*. 2000; 106: 346–9.
10. 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.
11. Renz H. Доклад на Конгрессе Европейской академии алергологии и клинической иммунологии. Лондон; 2010: июнь.
12. Пищевая аллергия. Руководство для врачей. Под ред. Баранова А.А. М.: Педиатръ; 2013.
13. 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.
14. Аллергия у детей: от теории — к практике. Под ред. Л.С. Намазовой-Барановой. М.: Союз педиатров России; 2010–2011: 166–167.
15. 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.
16. Heine R.G. Allergic gastrointestinal motility disorders in infancy and early childhood. *Pediatr Allergy Immunol*. 2008; 19: 383–391.
17. Денисова С. Н., Белицкая М.Ю., Сенцова Т.Б. Резуль таты антенатальной профилактики пищевой аллергии у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2009; 54(5): 109–113.
18. Canani R.V., Di Costanzo M. Gut microbiota as potential therapeutic target for the treatment of cow’s milk allergy. *Nutrients*. 2013; 5: 651–62.
19. 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.
20. Bogdanova N., Kosenkova T.V., Novikova V.P., Boytso- va E.A., Gaile L.O., Gavrina I.A.

- Epigenetic factors of atopic phenotype formation in infants, born from mothers with bronchial asthma. The 8<sup>th</sup> Europaediatrics Congress Team, Archives of Disease in Childhood Jun 2017, 102 (Suppl 2) A42; DOI: 10.1136/archdis-child-2017-313273.107.
21. Li J, Maggadottir S.M., Hakonarson H: Are genetic tests informative in predicting food allergy? *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2016; 16: 257–264.
  22. 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.
  23. Lynch S.V., Boushey H.A. The microbiome and development of allergic disease. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2016 Apr; 16(2): 165–71.
  24. 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.
  25. 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.
  26. 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.
  27. 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.
  28. Jarvinen K., Nowak-Wegrzyn A. Food protein-induced enterocolitis syndrome (FPIES): current management strategies and review of the literature. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2013; 1: 317–22.
  29. 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.
  30. 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.
  31. Bidat E. Food allergy in children. *Arch. Pediatr.* 2006; 13(10): 1349–1353.
  32. 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.
  33. 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.
  34. Liacouras C.A., Bonis P.E. et al. Summary of the International Eosinophil Research Symposium. *Journal of Ped gastroenterol and Nutr.* 2007. 45: 370–391.
  35. Новик Г.А., Ткаченко М.А. Гастроинтестинальные проявления пищевой аллергии у детей. *Лечащий врач.* 2012. N.1.
  36. Ревякина В.А. Пищевая аллергия, гастроинтестинальные проявления. *Лечащий врач.* 2013; N.4.



37. Старостина Л.С., Яблокова Е.А. Особенности функционирования пищеварительной системы у детей раннего возраста: коррекция наиболее частых расстройств. РМЖ. 2017; № 19: 1335–1340.
38. 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.
39. 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.
40. 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.
41. Braun C., Eigenmann P. Management of childhood food allergies. *Rev Med Suisse.* 2019 Feb 13; 15.(638): 398–401. French.
42. 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; Т. 102(S2): A42.
43. Лусс Л.В. Пищевая аллергия и пищевая непереносимость. Цитокины и воспаление. 2005; 3: URRL: <http://www.cytokines.ru/russian/2005/3/Art26.php>
44. Hyman P.E., Milla P.J., Benninga M.A. et al. Childhood functional gastrointestinal disorders: neonate/toddler. *Gastroenterology.* 2006; 130: 1519–1526.
45. Iwanczak B., Janczyk W., Ryzko J., Banaszkiwicz A. et al. Eosinophilic esophagitis in children: frequency, clinical manifestations, endoscopic findings, and seasonal distribution. *Adv Med Sci.* 2011; 56(2): 151–7.
46. Burks A.W. Food Allergies: diagnosis. *ACP Medicine Online.* 2008. Accessed July 7. RL.
47. 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.
48. Балаболкин И.И. Пищевая аллергия у детей первого года жизни. Вопросы современной педиатрии. 2006; 5(6): 77–80.
49. Заславский Д.В., Новикова В.П., Чупров И.Н., Сыдииков 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.
50. Клиническая диетология детского возраста, под ред. Боровик Т.Э., Ладодо К.С. Руководство для врачей. М.: МИА; 2008.
51. 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.
52. Yvan Vandenplas, Pedro Alarcon, David Fleischer, Olle Hernell, Sanja Kolacek, Hugo Laignelet, Bo Lönnerdal, 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.*
53. 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.