

DOI: 10.33454/1728-1261-2022-2-30-39

УДК: 616.33/.34-092-02:612.39.017.3]-053.3

Многоликая аллергия: гастроинтестинальные проявления пищевой аллергии у детей. Вопросы диагностики и ведения

В. Ю. Тарасевич

Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения, Хабаровск, Россия; zdravdv@ipkszh.khv.ru

Multifaced allergies: gastrointestinal manifestations of food allergy in children. Issues of diagnosis and management

V. Yu. Tarasevich

Postgraduate Institute for Public Health Workers under Health Ministry of Khabarovsk Krai, Khabarovsk, Russia; zdravdv@ipkszh.khv.ru

Проявления пищевой аллергии многообразны. Они затрагивают не только кожу, к чему педиатры традиционно привыкли, но и желудочно-кишечный и респираторный тракт. Типичный сценарий развития гастроинтестинальных проявлений пищевой аллергии у младенцев полностью воспроизводит таковой, что наблюдается при функциональных и органических поражениях ЖКТ. Младенческая колика может являться первым проявлением атопического заболевания. Поэтому дифференциальная диагностика гастроинтестинальной аллергии для педиатров является важной. Существует как гипер-, так и гиподиагностика гастроинтестинальной формы аллергии. Это связано, прежде всего, с тем, что иммунопатологический механизм гастроинтестинальной аллергии многообразен и включает в себя как IgE-опосредованные варианты, так и не-IgE-опосредованные. При этом клинические симптомы практически напоминают проявления функциональной патологии желудочно-кишечного тракта и отсутствуют повышенные значения IgE. Основным методом дифференциальной диагностики является только элиминация пищевого продукта и, наоборот, появление симптомов после его возврата (провокация). Поэтому необходимо, чтобы у педиатров было четкое понимание, что основой диагностики являются не только клинические симптомы, но ответ на диетотерапию.

Ключевые слова: пищевая аллергия, гастроинтестинальная аллергия, дети, младенцы.

The manifestations of food allergies are varied. They affect not only the skin, which pediatricians are traditionally accustomed to, but also the gastrointestinal and respiratory tracts. A typical scenario for the development of gastrointestinal manifestations of food allergy in infants fully reproduces that observed in functional and organic lesions of the gastrointestinal tract. Infantile colic may be the first manifestation of an atopic disease. Therefore, the differential diagnosis of gastrointestinal allergy for pediatricians is important. There is both hyper- and underdiagnosis of the gastrointestinal form of allergy. This is primarily due to the fact that the immunopathological mechanism of gastrointestinal allergy is diverse and includes both IgE-mediated and non-IgE-mediated variants. At the same time, the clinical symptoms almost resemble manifestations of the functional pathology of the gastrointestinal tract and there are no elevated IgE levels. The main method of differential diagnosis is only the elimination of the food product and, conversely, the appearance of symptoms after its return (provocation). Therefore, it is necessary that pediatricians have a clear understanding that the basis of diagnosis is not only clinical symptoms, but the response to diet therapy.

Keywords: food allergy, gastrointestinal allergy, infants

Аллергия многолика: это не одна болезнь, потому что вовлекаются в патологический процесс различные органы и системы (кожа, пищеварительный тракт, респираторный тракт и др.) как изолировано, так и в сочетании.

Проблемы пищеварения – это основные проблемы у детей первого года жизни. Каждый второй ребенок (54,9 %) в возрасте от 0 до 6 месяцев имеет хотя бы один симптом функциональных расстройств пищеварения, но этим не ограничивается актуальность вопроса. Проблемы пищеварения – наиболее частая

причина обращения к педиатру: 80 % визитов к педиатру связаны с проблемами именно пищеварения [1, 4].

Нарушения пищеварения – больше, чем временные проблемы ребенка в младшем возрасте, т. к. гастроинтестинальные расстройства сохраняются в старшем возрасте, наличие нарушений пищеварения у ребенка вызывает стресс у родителей, увеличивает экономические расходы семьи, расходы на педиатрическое обслуживание и госпитализацию.

Отдаленные последствия младенческих колик для здоровья представлены на рис. 1.

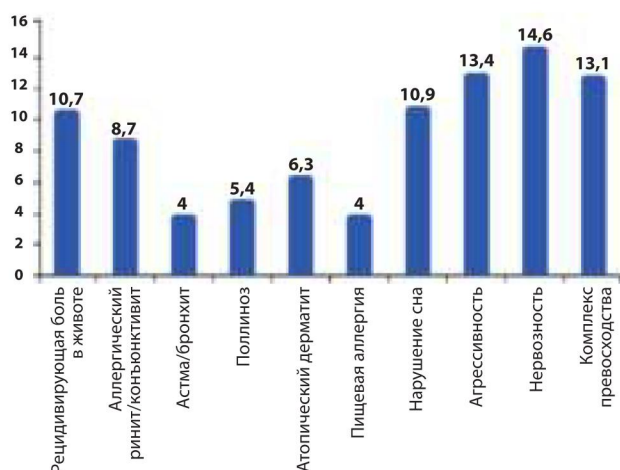


Рис. 1. Относительный риск появления различных проблем со здоровьем у детей с младенческими коликами в сравнении со здоровыми детьми раннего возраста (28)

Цель исследования состояла в изучении риска желудочно-кишечных, аллергических и психологических расстройств у детей, страдавших от колик в раннем возрасте, в сравнении с детьми, у которых колик не было. Как видно из результатов, значительно увеличен риск отдельных состояний через десять лет.

Данная позиция экспертов обусловлена, в частности, появлением все большего количества данных об отсроченных последствиях младенческих колик. У детей с выраженными коликами в младенческом возрасте впоследствии обнаруживалась четкая взаимосвязь с рецидивирующими болями в животе, атопическими состояниями и нарушениями сна.

Поэтому утверждение, что младенческие колики, срыгивания и рвота являются транзиторным физиологическим состоянием – миф! Доказаны отсроченные последствия для здоровья, ухудшение качества жизни семьи, нарушение качества жизни ребенка. Согласно современным экспертным рекомендациям терапия этих состояний необходима [5].

Типичный сценарий развития нарушений пищеварения у младенцев выглядит следующим образом: колики, связанные с едой, срыгивания и рвота, которые наблюдаются в течение первых 2–3 недель жизни. Позднее на 2–4-м месяцах появляется гастроэзофагеальный рефлюкс, кровь в стуле, диарея, вторичная лактазная недостаточность, запор. А уже далее появляются симптомы атопического дерматита, отставание в массе тела.

Типичный сценарий развития гастроинтестинальных проявлений пищевой аллергии у младенцев полностью воспроизводит таковой, что приведен выше.

Младенческая колика может являться первым проявлением атопического заболевания.

Поэтому дифференциальная диагностика гастроинтестинальной аллергии для педиатров является важной [7, 9].

К сожалению, на сегодняшний день отсутствуют точные данные о распространенности пищевой аллергической реакции. Это связано, с одной стороны, с многочисленными проявлениями заболевания, затрагивающими многие органы и системы, а с другой стороны – с трудностями точной верификации диагноза в клинической практике. Поэтому существует как гипер-, так и гиподиагностика пищевой аллергии.

Подавляющее число аллергических реакций, по мнению большинства исследователей, вызывают 8 аллергенов, так называемая «большая восьмерка». Сюда относят коровье молоко, куриное яйцо, пшеница, орехи, рыба, моллюски, соя, арахис. По последним данным аллергия на коровье молоко (АБКМ) стабильно занимает второе место (после куриного яйца) как в России, так и в Европе, США и Японии. Жалобы родителей на аллергию к коровьему молоку колеблются в диапазоне от 1 % до 17,5 % у детей до 5 лет, от 1 % до 13,5 % у детей 5–16 лет и от 1 % до 4 % у взрослых [14, 19].

Основные аллергены коровьего молока сосредоточены в сывороточной и казеиновой фракциях. К сывороточным аллергенам коровьего молока относятся: альфа-лактоальбумин (Bos d4), бета-лактоглобулин (Bos d5), бычий сывороточный альбумин (Bos d6), бычьи иммуноглобулины (Bos d7). Казеиновые аллергены (группа, известная как Bos d8) состоят из четырех разных белков (альфа-1-, альфа-2-, бета- и каппа-казеин). Чаще всего пациенты чувствительны к альфа- (100 %) и каппа-казеинам (91,7 %). Для практической работы важно помнить, что козье молоко очень близко по антигенному составу к коровьему молоку, поэтому перевод ребенка на козье молоко при наличии у него АБКМ не оправдан. Кроме того, аллергенами молока млекопитающих являются белки, поэтому назначение безлактозного молока детям, страдающим аллергией на коровье молоко, выглядит абсолютно абсурдным. Аллергены молока остаются биологически активны даже после кипячения, пастеризации, ультравысокотемпературной обработки и выпаривания.

Аллергическое поражение желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) имеют по данным разных исследователей от 32 % до 60 % больных с молочной аллергией (24). К сожалению, клинические проявления гастроинтестинального поражения у больных с АБКМ не всегда манифестны, что существенно затрудняет диагностику и, как следствие этого, адекватное лечение (8, 11).

Таблица 1

Аллергические заболевания пищеварительного тракта по иммунопатологическому механизму [8]

IgE-зависимые	Эозинофильные заболевания (смешанные IgE- и не-IgE-зависимые)	Клеточно-опосредованные
Немедленная гастроинтестинальная гиперчувствительность	Эозинофильный эзофагит	Проктоколит, индуцированный пищевыми белками
Оральный аллергический синдром	Эозинофильный гастрит. Эозинофильный гастроэнтерит. Эозинофильный гастроэнтероколит	Энтеропатия, индуцированная пищевыми белками. Энтероколитический синдром (FPIES)

Существует целый спектр аллергических заболеваний пищеварительного тракта (табл. 1).

Непосредственно к атопическим, т. е. IgE-опосредованным, относятся лишь немедленная гастроинтестинальная гиперчувствительность и оральный аллергический синдром. В основе белок-индуцированных энтеропатии и колита лежат клеточные реакции. Группировка этих заболеваний, исходя из ведущего иммунологического механизма, имеет практическое значение. Например, prick-тесты (кожный тест-укол) и RAST (определение антител класса E) обладают высокой информативностью у пациентов с IgE-опосредованными заболеваниями и практически бесполезны при обследовании детей с заболеваниями, при которых ведущую роль играют клеточные механизмы. В отдельную группу выделяют эозинофильные заболевания пищеварительного тракта. В их патогенезе участвуют как IgE-зависимые, так и клеточные механизмы, где ключевое значение имеют эозинофилы [6]. Морфологическими особенностями, характерными для этой группы заболеваний, являются преобладание в воспалительном инфильтрате эозинофилов, их группировка (эозинофильные микроабсцессы), внедрение в эпителий и дегрануляция. Эозинофилы функционируют как антиген-презентирующие клетки, а также индуцируют воспалительный процесс при участии специальных белков – EDGP (Eosinophil-Derived Granule Proteins). В их состав входят катионные белки эозинофилов (ECP), эозинофильный нейротоксин (EDN), пероксидаза эозинофилов (EPO) и так называемый major basic protein (MBP). Эти белки обладают цитотоксическим эффектом на эпителий пищеварительного тракта, а также вызывают дегрануляцию тучных клеток с высвобождением цитокинов (IL-1, IL-3, IL-4, IL-5, IL-13, трансформирующий фактор роста), хемокинов (эотоксин) и нейромедиаторов (субстанция P, вазоактивный интестинальный полипептид).

Характеристика различных форм гастроинтестинальной аллергии**Оральный аллергический синдром.**

Оральный аллергический синдром (ОАС) – это IgE-опосредованное заболевание, характеризующееся появлением покраснения, зуда, жжения в ротовой полости, а также отеком губ, языка и неба. Симптомы развиваются сразу после употребления некоторых свежих фруктов и овощей, у детей раннего возраста при употреблении белка коровьего молока, куриного яйца. Нередко дети отказываются есть «причинные» продукты». В 1–2 % случаев могут развиваться тяжелые аллергические реакции. Хотя ОАС дебютирует, как правило, после года (в дошкольном возрасте) и ассоциируется с сезонным аллергическим ринитом и/или конъюнктивитом, можно наблюдать это и у маленьких детей. Часто дебюту этого синдрома предшествует сенсibilизация пылью, содержащей белки, гомологичные тем, что находятся в определенных фруктах и овощах. При этом пациент, сенсibilизированный к пыльце, может реагировать на пищевой аллерген без предшествовавшего с ним контакта. Например, сенсibilизация к пыльце амброзии полыннолистной может сочетаться с ОАС после употребления дыни, а сенсibilизация к пыльце березы может приводить к появлению этого синдрома после употребления яблок, персиков и вишни. Кроме того, могут быть перекрестные реакции между латексом и бананом, авокадо, персиком, киви, абрикосом, грейпфрутом, маракуйей, ананасом, каштаном. Белки, индуцирующие ОАС, термолабильны, поэтому употребление фруктов и овощей, прошедших кулинарную обработку, не приводит к появлению симптомов. Диагностика ОАС базируется на типичном анамнезе и на основании результатов prick-тестов и IgE в сыворотке крови.

Эозинофильный эзофагит. Эозинофильный эзофагит (ЭЭ) – заболевание, характеризующееся изолированной выраженной эозинофильной инфильтрацией пищевода

и манифестирующее рефлюкс-подобными симптомами (отрыжка, боль в эпигастрии или за грудиной, рвота, изжога, трудности кормления и дисфагия), не отвечающими на антисекреторную терапию. ЭЭ встречается в любом возрасте и может осложняться стриктурами пищевода, образованием колец Schatzki и ахалазией. Эти осложнения связаны с тем, что эозинофильное воспаление может приводить к развитию фиброза и ремоделированию пищевода [26]. Распространенность ЭЭ точно не определена и колеблется в пределах от 1 до 9 на 100 000 населения. Мальчики болеют чаще девочек. Заболевание чаще встречается среди школьников и молодых взрослых [16]. Примерно у 50 % детей отмечаются проявления аллергии со стороны других органов и систем: бронхоспазм, аллергический ринит, экзема. У 35 % больных с этим заболеванием отягощен аллергологический анамнез, а у 50–80 % имеются атопические заболевания [21]. У детей младшего возраста в клинической картине ЭЭ доминируют рефлюкс-подобные симптомы и трудности при кормлении (отказ от еды, избегание пищи определенной консистенции). У подростков и взрослых ЭЭ чаще всего проявляется симптомами дисфагии и/или эпизодами застревания пищи в пищеводе. Эти явления могут быть вызваны как преходящим спазмом гладкой мускулатуры пищевода, так и ремоделированием пищевода (стриктуры, кольца), обусловленным хроническим эозинофильным воспалением [23]. Ключевую роль в диагностике играют эндоскопия и гистология. Однако в план обследования необходимо включить и рентгенологическое исследование с барием, позволяющее исключить аномалии развития пищевода, стриктуры и кольца Schatzki (которые могут быть пропущены при эндоскопическом исследовании).

ЭЭ может быть заподозрен при обнаружении следующих специфических эндоскопических признаков. Воспалительные измене-

ния одинаково выражены как в дистальной, так и в средней части пищевода (в отличие от рефлюкс-эзофагита, при котором наибольшие изменения находят в дистальном отделе). Линейные вертикальные борозды. Циркулярные складки («кольца»). Налет на слизистой в виде белых «крупинок» (около 1 мм в диаметре). Контактная кровоточивость [19]. Биоптаты следует брать как из дистальной, так и из средней трети пищевода (где при ЭЭ обнаруживают наибольшее число эозинофилов). В связи с тем, что патологические изменения могут иметь «пятнистый» характер, необходимо брать не менее 5 биоптатов [17]. Диагноз «эозинофильный эзофагит» не может быть поставлен без проведения гистологического исследования. В норме слизистая оболочка пищевода у детей не содержит эозинофилов. При гастроэзофагеальном рефлюксе обнаруживают в среднем 1–5 интраэпителиальных эозинофилов в поле зрения [17].

При ЭЭ обнаруживают более 15 интраэпителиальных эозинофилов, а в тяжелых случаях их число может достигать 45 и даже 100 клеток в поле зрения. Для ЭЭ характерно поверхностное расположение эозинофилов, образование их скоплений (микроабсцессы – белые «крупинки», определяемые при эндоскопии) и дегрануляция [17]. Следует иметь в виду, что эозинофильная инфильтрация слизистой оболочки пищевода может встречаться не только при рефлюксной болезни и эозинофильном эзофагите, а также при болезни Крона, целиакии и васкулитах. Подумать об ЭЭ необходимо в тех случаях, когда у пациента с симптомами рефлюкса и/или дисфагией эмпирическая антисекреторная терапия неэффективна. Особенно если это наблюдается у пациента с аллергическим заболеванием. Окончательно ЭЭ подтверждается повторной эндоскопией с биопсией после лечения.

Лечение ЭЭ включает элиминационную диету и фармакотерапию, направленную на подавление эозинофильного воспаления (табл. 2).

Таблица 2

Лечение эозинофильного эзофагита

Элиминационная диета	По результатам аллергообследования: эмпирическая элиминация (6 продуктов); смеси на основе гидролизованного белка или аминокислот
Системные стероиды	Преднизолон или метилпреднизолон 1–1,5 мг/кг/сут., per os
Местные стероиды	Флутиказон 50–250 мкг, по 2 дозы 2 р./сут., per os; Будесонид (вязкая суспензия) – 2,8–4 мг/сут., per os
Монтелукаст	10–100 (!) (в среднем – 20–40 мг/сут.), per os
Моноклональные а/т к IL-5	Реслизумаб/меполизумаб – 1–3 мг в/в 1 раз в 28 дней×4
Моноклональные а/т к IgE	Омализумаб – 150–375 мг 1 раз в 2–4 недели

В нетяжелых случаях элиминационная диета может быть использована как монотерапия. Те или иные продукты могут быть исключены из рациона как на основании аллергообследования, так и эмпирически. Поскольку ЭЭ не является «чистым» IgE-зависимым заболеванием, то, к сожалению, полагаться на результаты аллергопроб на 100 % нельзя. В последние годы используют эмпирическую элиминационную диету с исключением 6 продуктов: молока, сои, яиц, пшеницы, арахиса и морепродуктов. Эффективность этого подхода превышает 80 % [25].

Альтернативой для младенцев является использование смесей на основе аминокислот. Клинически улучшение наступает в среднем через 8 дней, а нормализация гистологической картины через 4 недели. В тяжелых случаях наряду с элиминационной диетой используют противовоспалительные препараты. Системные стероиды (преднизолон, метилпреднизолон) эффективно подавляют воспаление и купируют симптомы. Однако их применение ограничено в связи с побочными эффектами и 90 % вероятностью рецидива после отмены. Местное лечение стероидами (флютиказон и будесонид) эффективно в 80 % случаев и не сопряжено с системными побочными эффектами. Флютиказон вводят через рот с помощью дозированного ингалятора (без спейсера). Аэрозоль, не вдыхая, распыляют в ротовую полость. Лекарство попадает в пищевод со слюной, оказывая местный противовоспалительный эффект. Вязкую суспензию будесонида готовят, используя содержимое небул. Монтелукаст обладает неплохим симптоматическим эффектом, однако не уменьшает эозинофильную инфильтрацию в пищеводе, что теоретически сохраняет вероятность ремоделирования пищевода. В настоящее время идут II и III фазы клинических испытаний препаратов на основе моноклональных антител к IgE (омализумаб) и IL-5 (реслизумаб, меполизумаб). Несмотря на обнадеживающие предварительные результаты, омализумаб при хорошем симптоматическом эффекте не снижает эозинофильную инфильтрацию, а реслизумаб и меполизумаб хоть и снижают тканевую эозинофилию, не устраняют симптомы [15].

Эозинофильный гастрит, гастроэнтерит, гастроэнтероколит. Эозинофильный гастрит (ЭГ), гастроэнтерит (ГЭ), гастроэнтероколит (ГЭК) входят в семейство эозинофильных заболеваний желудочно-кишечного тракта. В отличие от ЭЭ эозинофильная инфильтрация редко ограничивается одним органом (только желудком или только тонкой кишкой). Обычно эозинофильное воспаление захватывает сразу

несколько отделов пищеварительной трубки. Чаще одновременно поражается желудок и тонкая кишка (эозинофильный гастроэнтерит).

Клиническая картина зависит от того, какой слой пищеварительной трубки инфильтрирован эозинофилами. Если в патологический процесс вовлечена только слизистая оболочка, то доминируют боль в животе, тошнота, рвота и диарея. Если эозинофилы сосредоточены в мышечном слое, то на первый план выходят симптомы непроходимости (тошнота, рвота, вздутие живота). В том случае, если эозинофилы сконцентрированы в субсерозном слое, заболевание проявляется асцитом, а в асцитической жидкости обнаруживают большое число эозинофилов [16].

Эндоскопическое исследование с биопсией информативно только при поражении слизистой оболочки. Макроскопически обнаруживают эритему, эрозии, нодулярность или полипоидные разрастания в антруме и/или тонкой кишке.

При гистологическом исследовании в воспалительном инфильтрате доминируют эозинофилы, количество которых превышает 20 клеток в поле зрения. В связи с тем, что патологические изменения носят фокальный характер, необходимо брать не менее 5 биоптатов из каждого отдела пищеварительной трубки, причем биопсию следует делать как из измененных, так и из внешне нормальных участков [27]. Если эозинофилы инфильтрируют мышечный или субсерозный слой, то диагноз может быть установлен при гистологическом исследовании биоптатов, полученных интраоперационно, а также при цитологическом анализе асцитической жидкости.

При ЭГ наиболее эффективно лечение системными стероидами (20–40 мг в сутки), которые дают четкий положительный эффект уже через 1–2 недели. В одних случаях удается быстро снизить дозу (в течение 2 недель) и прекратить прием препарата. В других случаях пациенты вынуждены получать длительно поддерживающие дозы (5–10 мг/сут.). Как и при ЭЭ, неплохую эффективность показала эмпирическая элиминационная диета. Сообщалось об удовлетворительных результатах применения кетотифена и кромолина [18, 20].

Энтеропатия, индуцированная пищевыми белками. Энтеропатия, индуцированная пищевыми белками (ЭИПБ), характеризуется хронической диареей, рвотой, мальабсорбцией и плохой прибавкой в весе. Дополнительными признаками могут быть: вздутие живота, чувство быстрого насыщения и перианальный дерматит. В тяжелых случаях может развиваться белоктеряющая энтеропатия, которая со-

проводится гипопроотеинемией и отеками. Чаще всего заболевание развивается у детей первых месяцев жизни, находящихся на смешанном или искусственном вскармливании, в результате иммунной реакции на белки коровьего молока или сои. Реже ЭИПБ может быть вызвана злаками, овсом, яйцами, рисом, рыбой и морепродуктами. В этих случаях заболевание дебютирует в зависимости от сроков введения «причинных» продуктов. ЭИПБ может дебютировать после острого вирусного гастроэнтерита. Это может быть связано как с реализацией «замаскированной» гиперчувствительности, так и с патологической иммунной реакцией слизистой кишечника в ответ на поступление антигенов в период повышенной проницаемости кишечного барьера.

Нередко ЭИПБ развивается у детей, находящихся на естественном вскармливании. При этом симптомы могут появиться даже в течение первых 2 недель жизни. У таких пациентов может быть реакция одновременно на многие продукты, входящие в рацион кормящей матери. В этой группе низкие прибавки в массе отмечаются примерно в 25 % случаев, причем нередко с рождения. Несмотря на то, что ЭИПБ относится к не-IgE-опосредованным заболеваниям, у этих пациентов могут быть сопутствующие состояния, обусловленные немедленными аллергическими реакциями. В частности, отягощенная наследственность, высокий уровень общего IgE, положительные prick-тесты, а также экзема, крапивница, ангионевротический отек и анафилактические реакции в анамнезе. Сочетание симптомов поражения пищеварительного тракта с симптомами гиперчувствительности немедленного типа позволяют врачу подумать об этом заболевании.

Гораздо сложнее заподозрить ЭИПБ в тех случаях, когда симптомы со стороны пищеварительного тракта не ассоциируют с отягощенной наследственностью и очевидными аллергическими реакциями на пищу. Общий IgE может быть нормальным, а специфические IgE и кожные тесты отрицательными. Редко думают об ЭИПБ при отсутствии одного из основных симптомов этого заболевания – низкой прибавке в массе тела. В этом случае на первый план выходят симптомы нарушения моторики: гастроэзофагеальный рефлюкс, кишечная колика, раздражительность.

Для диагностики необходимо сделать эндоскопию и гистологическое исследование. Наиболее характерным эндоскопическим признаком ЭИПБ является лимфонодулярная гиперплазия (симптом «булыжной мостовой»). При гистологическом исследовании обнару-

живают атрофию, мононуклеарную инфильтрацию собственной пластинки слизистой тонкой кишки в сочетании с увеличением числа интраэпителиальных лимфоцитов [6]. Эти изменения очень напоминают целиакию. Но при ЭИПБ не повышается титр антител к тканевой трансглутаминазе и эндомиозию и реже обнаруживают HLA-маркеры глютеновой энтеропатии (DQ2 и DQ8). В отличие от целиакии, ЭИПБ, как правило, проходит через 1–2 года и повышает риск малигнизации.

Окончательный диагноз устанавливают с помощью элиминационной диеты и провокационного теста.

АБКМ – одна из наиболее распространенных причин энтероколитического синдрома (FPIES), формы не-IgE-опосредованной аллергии, которая развивается в течение 1–3 часов после введения молочного белка. FPIES проявляется следующими симптомами: повторяющейся рвотой, гипотонией, бледностью, иногда – гипотензией и диареей. FPIES часто проявляется с первым введением коровьего молока в рацион, но не зафиксирован у детей на грудном вскармливании. Ремиссия обычно развивается в течение первых нескольких лет жизни. Вызванный коровьим молоком энтеропатический синдром – редкая болезнь, обычно проявляется диареей, потерей в весе, различными степенями рвоты, периодической гипопроотеинемией и стулом с кровью. Хотя многие дети с этой болезнью положительно отвечают на высокогидролизные смеси, некоторым для достижения ремиссии заболевания необходим перевод на аминокислотные смеси.

Проктоколит, индуцированный пищевыми белками (ПИПБ), – не-IgE-опосредованное заболевание, вызванное иммунным ответом против пищевых белков, характеризующееся наличием слизи и/или крови в стуле у внешне здорового младенца.

Обычно заболевание дебютирует в течение первых 6 месяцев (в среднем в 2 месяца), хотя манифестировать болезнь может с первых дней жизни. В 60 % случаев ПИПБ встречается у детей, находящихся на естественном вскармливании. В этом случае иммунный ответ направлен на продукты, входящие в рацион матери.

Чаще всего аллергическая реакция развивается на белки коровьего молока и сои. Несколько реже на яйца, орехи, арахис и морепродукты.

У детей, находящихся на искусственном вскармливании, реакция, как правило, развивается на белки коровьего молока и сои, входящие в состав смесей.

ПИПБ является наиболее частой причиной ректального кровотечения у грудных детей. Появление крови в стуле связано с повышенной ранимостью воспаленной слизистой толстой кишки, а в ряде случаев с наличием эрозий. Кровь может быть смешана со слизью или быть в виде вкраплений и прожилок (что часто ошибочно расценивают как проявление перианальных трещин). Кровопотеря, как правило, минимальна и не ведет к развитию гематологических изменений.

Слизь в кале (в виде прожилок или тяжей) может быть единственным проявлением ПИПБ (кровь макроскопически может не определяться). При микроскопии в слизи обнаруживают повышенное количество лейкоцитов, значительная часть которых представлена эозинофилами. Иногда основные симптомы ПИПБ ассоциируются с кишечной коликой и увеличением частоты опорожнения кишечника. Важно помнить, что, несмотря на наличие таких серьезных симптомов, как слизь и кровь в стуле, дети практически всегда выглядят здоровыми и хорошо прибавляют в весе. Это следует учитывать в дифференциальной диагностике ПИПБ с другими заболеваниями (например, кишечными инфекциями, воспалительными заболеваниями кишечника), при которых, как правило, наряду с симптомами гемоколита имеют место тяжелое состояние ребенка, обезвоживание, плохие весовые прибавки или похудание, а также выраженные гематологические изменения.

Необходимо иметь в виду, что у детей с ПИПБ маркеры атопии (атопический дерматит, отягощенный аллергический семейный анамнез, повышение уровня эозинофилов в крови) встречаются не намного чаще, чем в обычной популяции. Редко можно обнаружить повышение титра общего и специфических IgE, а также положительные кожные prick-тесты. Это объясняется не-IgE-зависимым механизмом развития данного заболевания.

Для диагностических целей эндоскопическое исследование обычно не требуется, но в тех случаях, когда его проводят, обнаруживают эритему, контактную ранимость, ослабление сосудистого рисунка и лимфонулярную гиперплазию. В тяжелых случаях обнаруживают эрозии. Изменения, как правило, локализуются в прямой кишке, но иногда захватывают всю толстую кишку. При гистологическом исследовании обнаруживают увеличенное число эозинофилов в собственной пластинке слизистой оболочки (> 6 эозинофилов). В тяжелых случаях наблюдают внедрение эозинофилов в эпителий крипт (эозинофильный криптит), скопления

эозинофилов (эозинофильные микроабсцессы) и наличие нейтрофилов (активное воспаление).

Несмотря на сообщения о периферической эозинофилии и выявлении IgE-специфических антител, они обнаруживаются редко.

Лечение ПИПБ заключается в элиминации аллергена из рациона кормящей матери (если ребенок находится на естественном вскармливании) или переводе на смеси с глубоким гидролизом белков (если ребенок получает смесь на основе коровьего молока или сои). Однако в 10 % случаев развитие ПИПБ возможно у детей, получающих смеси на основе глубоко гидролизованных белков коровьего молока. В этой ситуации ребенка переводят на аминокислотные смеси, что ведет к полному исчезновению симптомов.

Аллергический запор. Причиной хронического запора у детей может быть АБКМ. Это проявляется как нарушением в отхождении стула: до 3 и более дней, фрагментацией кала, трудностями при акте дефекации. На современном этапе количество таких пациентов увеличилось. Развитие запора происходит за счет аллергических реакций, не опосредованных IgE. Воспаление кишечника – частая причина нарушения его моторики. При биопсии кишечника – воспалительные изменения, в частности, определяются эозинофилами в области ануса, в собственной пластинке слизистой прямой кишки. Увеличение числа эозинофилов в слизистой прямой кишки ассоциировано с более длительным транзитом каловых масс и повышением тонуса внутреннего анального сфинктера, увеличение содержания мастоцитов оказывает воздействие на нервные волокна. Состояние улучшается после исключения молока (2).

Необходимым методом лечения детей с гастроинтестинальной аллергией следует считать полную элиминацию причинного аллергена. Именно частичная элиминация аллергена (сознательная или случайная) является самой частой причиной безуспешного лечения детей с пищевой аллергией. Конечно, установление причинно-значимого аллергена – это очень трудная задача, но абсолютно необходимая (3).

Алгоритм диагностики спектра причинных аллергенов включает в себя анализ клинической картины заболевания, оценку дополнительных методов исследования (prick-тесты и уровня специфических IgE), эффекта элиминации и проведения провокационных тестов. В случае не-IgE-зависимых иммунных реакций отсутствуют общепризнанные методы лабораторной диагностики причинных аллергенов. При доказанной роли выявленного аллергена следует устранить его в диете пациента

на срок, зависящий от очень многих факторов, как минимум на 6–8 месяцев.

Одной из часто встречающихся ошибок при появлении признаков пищевой аллергии является перевод ребенка с естественного вскармливания на искусственное с использованием смесей с высокой степенью гидролиза. Такую практику следует рассматривать как недопустимую. В настоящее время отсутствуют убедительные данные в пользу этого метода лечения пищевой аллергии. Следует назначить строгую элиминационную диету матери с исключением всех причинных продуктов. Именно естественное вскармливание является оптимальным при пищевой аллергии у детей. Врач должен также предупредить о возможности перекрестных реакций (например, с молоком козы, буйвола, овцы), обеспечить полноценную диету матери и настроить ее на обязательное соблюдение диеты путем полного информирования и разъяснения необходимости данных лечебных мероприятий [10].

Если ребенок находится на искусственном вскармливании, то необходимо перевести ребенка на смесь с высокой степенью гидролиза белка или аминокислотную смесь. Любая попытка перевода ребенка на соевую смесь или гипоаллергенную (частично гидролизованную) молочную смесь следует трактовать как ошибку.

Смеси на основе гидролиза сывороточных молочных белков, которые используются при гастроинтестинальной форме АБКМ: Nutrilon® Пепти Гастро, Фрисопеп, Альфаре, Nan® EXPERT pro Антиаллергия.

Смеси на основе гидролиза казеина: Нутрамиген, Прегестимил, Фрисопеп АС, Симилак Алиментум.

Перечисленные смеси для диеты детей с гастроинтестинальной аллергией отличает не только высокогидролизированный белок, но низкое или полное отсутствие лактозы. Это качество смеси имеет особое значение у детей с гастроинтестинальными проявлениями пищевой аллергии, так как поражение слизистой оболочки ЖКТ, в частности тонкой кишки, приводит к снижению активности лактазы. Более того, в данных смесях присутствуют средне-цепочечные триглицериды. Это важно для облегчения всасывания жирового компонента и простоты получения энергетического эффекта организму ребенка. Представленные лечебные смеси обогащены и нуклеотидами, играющими важную роль в регенерации поврежденных клеток кишечника. Высокогидролизные смеси абсолютно безопасны и могут длительно использоваться в качестве заменителя коровьего молока у больных с АБКМ [12, 13].

Довольно часто встречающейся ошибкой среди практикующих врачей является перевод ребенка на соевую смесь в случае выявления АБКМ. В настоящее время убедительно доказано, что в детской популяции отмечается высокая частота сенсibilизации к соевым продуктам. Кроме того, соевые смеси не предотвращают формирование сенсibilизации к аллергенам коровьего молока. Соевые смеси не рекомендованы в лечении детей с АБКМ до 6 месяцев [22]. Соевые смеси должны быть ограничены к использованию не только за счет перекрестной сенсibilизации, но и за счет присутствия в них изофлавонов, которые могут оказать нежелательное воздействие.

На современном этапе попытка решения этой проблемы привела к созданию соевых гидролизных смесей и рисовых гидролизных смесей. Эти смеси обладают всеми преимуществами, характеризующими высокогидролизированные смеси, и не содержат даже следов молочных белков. Рост, развитие, биохимические параметры сыворотки крови и толерантность к смесям у здоровых детей при кормлении экспериментальной частично гидролизной смесью на основе риса и на основе белков коровьего молока были нормальные [19]. В нашей стране эти смеси еще не зарегистрированы и не представлены на рынке лечебного питания, хотя во многих странах Европы и США активно используются.

Переход на молочную смесь с высокой степенью гидролиза может не привести к исчезновению симптомов АБКМ, т. к. и на них возможно развитие аллергической реакции за счет остаточной аллергенности. Поэтому «золотым стандартом» лечения и диагностики детей с АБКМ является перевод их на элементную смесь на основе аминокислот Неокейт LCP, Альфаре Амино, Симилак EleCare. При тяжелых формах гастроинтестинальной аллергии или поливалентной непереносимости нужно сразу использовать аминокислотные смеси.

Аминокислотные смеси произведены на основе аминокислот, без применения белка, не запускают и не поддерживают аллергическую реакцию. Аминокислотные смеси хорошо переносятся, и дети достаточно легко переходят на элементную смесь. Аминокислоты – адаптированная смесь и может быть использована как на короткий период диагностики АБКМ, так и в качестве основной смеси для длительного вскармливания. Аминокислотные смеси созданы для полноценного вскармливания детей первого года жизни, находящихся на безмолочной элиминационной диете. Аминокислоты – элементное питание, и при наличии IgE-опосредованных реакций не требуется по-

степенного перехода с предыдущей формулы. Постепенный переход удлиняет период сенсibilизации организма ребенка.

Показания к назначению аминокислотных смесей:

- тяжелое течение аллергии (при наличии одного и более критериев);
- гастроинтестинальные симптомы;
- тяжелые дерматологические симптомы;
- респираторные симптомы;
- системные реакции – анафилаксия;
- при неэффективности диетотерапии смесями на основе высоко гидролизованного белка (2–4 недели применения);
- при легком и среднетяжелом течении аллергии в случае плохой переносимости смесей на основе высокогидролизованного белка;
- мнение специалиста (соотношение цена/эффективность, наличие в льготе);
- диагностика пищевой аллергии (АБКМ) в ситуациях, когда недоступно обычное аллерготестирование или результаты обследования могут быть противоречивы.

Абсолютным показанием для перевода ребенка на аминокислотную смесь являются анафилактические реакции на белок коровьего молока, поражения желудочно-кишечного тракта (гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь) и синдром Хейнера.

При назначении аминокислотной смеси желудочно-кишечные симптомы проходят в течение 1–3 дней. Другие симптомы постепенно ослабевают и окончательно исчезают к 14-му дню. При назначении аминокислотных

смесей симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта исчезают значительно быстрее, чем при использовании высоко гидролизных смесей. При использовании аминокислотной смеси рост и прибавки веса детей значимо выше, чем при использовании смесей на основе гидролизных белков.

Лечение детей, страдающих гастроинтестинальными проявлениями пищевой аллергии, представляет собой сложную проблему. Отсутствие клинических проявлений заболевания, непосредственно связанных с приемом продукта, наличие не-IgE-зависимых механизмов формирования заболевания, затрудняющих лабораторное подтверждение сенсibilизации, желание лечащего врача трактовать появления симптомов поражения желудочно-кишечного тракта как сопутствующее заболевание – все это создает проблемы адекватной и своевременной диагностики и лечения аллергических поражений пищеварительного тракта.

Выводы:

1. Аллергия многолика, и представлена у детей различными симптомами, среди которых гастроинтестинальные поражения на современном этапе совсем не редкость, а наоборот нарастают.
2. Клинические проявления пищевой аллергии зависят от локализации поражения ЖКТ и тяжести течения.
3. У педиатров должно быть четкое представление том, что основой диагностики и терапии при гастроинтестинальной аллергии является диетотерапия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Намазова-Баранова Л.С. Аллергия у детей: от теории к практике. М.: Союз педиатров России, 2010–2011, 668.
2. Намазова-Баранова Л.С., Боровик Т.Э., Макарова С.Г. Аллергия на белок коровьего молока. Тактика ведения больных на разных этапах диетотерапии. Педиатрия, 2013, 92, 6, 68–77.
3. Боткина А. С. Питание ребенка первого года жизни и риск развития пищевой аллергии / А. С. Боткина // *Вопр. практич. педиатрии*. – 2011. – Т. 6, № 2. – С. 52–57.
4. Василевский И. В. Клинические проявления аллергических заболеваний пищеварительного тракта / И. В. Василевский // *Мед. знания*. – 2015. – № 2. – С. 3–8.
5. Жерносок В.Ф., Дюбкова Т.П. Диагностика и лечение аллергических болезней у детей: справочник. — Минск: РИВШ, 2013. — 120 с.
6. Захарова И.Н., Османов И.М., Пыков М.И. и др. Инструментальная диагностика функциональных нарушений ЖКТ в практике педиатра и детского гастроэнтеролога // *Consilium Medicum. Педиатрия. (Прил.)*. – 2018. – 01. – С. 79–89.
7. Макарова С. Г. и соавт. Гастроинтестинальные проявления аллергии на белок коровьего молока у детей // *Мед. совет*. – 2014. – № 1. – С. 28 – 34.
8. Новик Г.А., Ткаченко М.А. Гастроинтестинальные проявления пищевой аллергии у детей // *Лечащий врач*. – 2012. – № 1. – С.16–25.

REFERENCES

1. Namazova-Baranova L.S. Allergy in children: from theory to practice. M.: Union of Pediatricians of Russia. 2010–2011, 668.
2. Namazova-Baranova L.S., Borovik T.E., Makarova S.G. Allergy to cow's milk protein. Tactics of managing patients at different stages of diet therapy. Pediatrics, 2013, 92, 6, 68–77.
3. Botkina A. S. Nutrition of a child in the first year of life and the risk of developing food allergies / A. S. Botkina // *Issues of Practical Pediatrics*. – 2011. – V. 6, No. 2. – P. 52–57.
4. Vasilevsky I.V. Clinical manifestations of allergic diseases of the digestive tract / I.V. Vasilevsky // *Medical knowledge*. – 2015. – No. 2. – P. 3–8.
5. Zhernosek V.F., Dyubkova T.P. Diagnosis and treatment of allergic diseases in children: a reference book. - Minsk: RIVSH, 2013. – 120 p.
6. Zakharova I.N., Osmanov I.M., Pykov M.I. et al. Instrumental diagnostics of functional disorders of the gastrointestinal tract in the practice of a pediatrician and pediatric gastroenterologist // *Consilium Medicum. Pediatrics. (app.)*. – 2018. – 01. P. 79–89.
7. Makarova S. G. et al. Gastrointestinal manifestations of allergy to cow's milk protein in children // *Med. Council*. – 2014. – No. 1. – P. 28–34.
8. Novik G.A., Tkachenko M.A. Gastrointestinal manifestations of food allergy in children // *The attending physician*. – 2012. – No. 1. – P.16–25.

9. Пищевая аллергия у детей / Клинические рекомендации (утв. МЗ РФ). – 2016. – С. 22–34.
10. Ревякина В. А. и соавт. Принципы персонализированной диетотерапии при аллергии к белкам коровьего молока у детей // Рос. аллергол. журн. – 2015. – № 2. – С. 47–51.
11. Саванович И. И. Гастроинтестинальные проявления аллергии к белкам коровьего молока у детей: учеб.-метод. пособие / И. И. Саванович, А. В. Сикорский; Белорус. гос. мед. ун-т. – Минск: БГМУ, 2013. – 32 с.
12. Специализированные продукты питания для детей с аллергией к белкам коровьего молока: пособие для врачей / Науч.-исслед. ин-т питания, Первый Моск. гос. мед. ун-т им. И. М. Сеченова, Рос. нац. исслед. мед. ун-т им. Н. И. Пирогова, Рос. союз нутрициологов, диетологов и специалистов пищевой индустрии, Моск. об-во детских врачей; под ред. В. А. Тутельяна. – М., 2015. – 67 с. (Шифр 601053).
13. Боткина А. С. И соавт. Тактика ведения детей раннего возраста с непереносимостью белков коровьего молока // Вопр. практич. педиатрии. – 2016. – Т. 11, № 2. – С. 58–64.
14. 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.
15. Bolukbas F. F., Bolukbas C., Uzunkoy A. et al. A dramatic response to ketotifen in a case of eosinophilic gastroenteritis mimicking abdominal emergency // Dig Dis Sci. 2004; 49: 1782.
16. Bonis P. A. L., Furuta G. T. Clinical Manifestation and Diagnosis of Eosinophilic Esophagitis. UpToDate, January 2011.
17. Dahms B. B. Reflux Esophagitis: Sequelae and Differential Diagnosis in Infants and Children Including Eosinophilic Esophagitis. In: Perspectives in Pediatric Pathology. Alimentary Tract Pathology in Infants and Children. Vol. 25: 57–72.
18. Bonis P. A. L., Furuta G. T. Treatment of Eosinophilic Esophagitis. UpToDate, Feb., 2011.
19. Lee M., Hodges W. G., Huggins T. L., Lee E. L. Eosinophilic gastroenteritis // South Med J. 1996; 89: 189.
20. Commission DIRECTIVE 1999/21/EC of 25 March 1999 on dietary foods for special medical purposes. Moro G.,
21. Gruber C., van Stuijvenberg M., Mosca F., Moro G., Chirico G., Braegger C. P., Riedler J., Boehm G., Wahn U. MIPS 1 Working Group. Reduced occurrence of early atopic dermatitis because of immunoactive prebiotics among low-atopy-risk infants // J Allergy Clin Immunol. 2010; 126: 791–797.
22. Host A., Koletzko B., Dreborg S., Muraro A., Wahn U., Aggett P., Bresson J. L., Hernell O., Lafebber 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.
23. American Academy of Pediatrics. Committee on Nutrition. Hypoallergenic infant formulas // Pediatrics. 2000; 106: 346–349.
24. Kagalwalla A. F., Sentongo T. A., Ritz S. et al. Effect of six-food elimination diet on clinical and histologic outcomes in eosinophilic esophagitis // Clin Gastroenterol Hepatol. 2006; 4: 1097.
25. Niggemann B. et al. Prospective, controlled, multi-center study on the effect of an amino acid based formula in infants with cow's milk allergy/intolerance and atopic dermatitis // Pediatr Allergy Immunol. 2001, Apr; 12 (2): 78–82.
26. Markowitz J. E., Spergel J. M., Ruchelli E., Liacouras C. A. Elemental diet is an effective treatment for eosinophilic esophagitis in children and adolescents // Am J Gastroenterol. 2003; 98: 777.
27. Osborn D. A., Sinn J. Soy formula for prevention of allergy and food intolerance in infants // Cochrane Database Syst Rev. 2006; 4: CD003741
28. Rothenberg M. E. Eosinophilic gastrointestinal disorders (EGID) // J Allergy Clin Immunol. 2004; 113: 11.
29. Spergel J. M., Beausoleil J. L., Mascarenhas M. et al. The use of skin prick tests and patch tests to identify causative foods in eosinophilic esophagitis // J Allergy Clin Immunol. 109: 363, 2002.
30. Vanderhoof J. A. et al. Intolerance to protein hydrolysate infant formulas: an under recognized cause of gastrointestinal symptoms in infants // J Pediatr. 1997; 131: 741–744.
31. Savino F et al. A prospective 10-year study on children who had severe infantile colic // Acta Paediatr Suppl. 2005;94:129–32.
32. Food allergy in children / Clinical recommendations (approved by the Ministry of Health of the Russian Federation). – 2016. – P. 22–34
33. Reuyakina V. A. et al. Principles of personalized diet therapy for cow's milk protein allergy in children // Ros. allergol. journal. – 2015. – No. 2. – P. 47–51
34. Savanovich I. I. Gastrointestinal manifestations of allergy to cow's milk proteins in children: / I. I. Savanovich, A. V. Sikorsky; Belarusian State Medical University. – Minsk: BSMU, 2013. – 32 p.
35. Specialized food products for children with cow's milk protein allergy: a guide for doctors / Scientific-Research Institute of Nutrition, First Moscow. State Medical University named after I. M. Sechenov, Russian National Research Medical University named after N. I. Pirogov, Russian Union of Nutritionists, nutritionists and food industry specialists, Moscow Society of Children's doctors; edited by V. A. Tutelyan. – M., 2015. – 67 p. (Code 601053).
36. Botkina A.S. et al. Management of young children with intolerance to cow's milk proteins // Issues of Practical Pediatrics. – 2016. – T. 11, No. 2. – P. 58–6.
37. 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.
38. Bolukbas F. F., Bolukbas C., Uzunkoy A. et al. A dramatic response to ketotifen in a case of eosinophilic gastroenteritis mimicking abdominal emergency // Dig Dis Sci. 2004; 49: 1782.
39. Bonis P. A. L., Furuta G. T. Clinical Manifestation and Diagnosis of Eosinophilic Esophagitis. UpToDate, January 2011.
40. Dahms B. B. Reflux Esophagitis: Sequelae and Differential Diagnosis in Infants and Children Including Eosinophilic Esophagitis. In: Perspectives in Pediatric Pathology. Alimentary Tract Pathology in Infants and Children. Vol. 25: 57–72.
41. Bonis P. A. L., Furuta G. T. Treatment of Eosinophilic Esophagitis. UpToDate, Feb., 2011.
42. Lee M., Hodges W. G., Huggins T. L., Lee E. L. Eosinophilic gastroenteritis // South Med J. 1996; 89: 189.
43. Commission DIRECTIVE 1999/21/EC of 25 March 1999 on dietary foods for special medical purposes. Moro G.,
44. Gruber C., van Stuijvenberg M., Mosca F., Moro G., Chirico G., Braegger C. P., Riedler J., Boehm G., Wahn U. MIPS 1 Working Group. Reduced occurrence of early atopic dermatitis because of immunoactive prebiotics among low-atopy-risk infants // J Allergy Clin Immunol. 2010; 126: 791–797.
45. Host A., Koletzko B., Dreborg S., Muraro A., Wahn U., Aggett P., Bresson J. L., Hernell O., Lafebber 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.
46. American Academy of Pediatrics. Committee on Nutrition. Hypoallergenic infant formulas // Pediatrics. 2000; 106: 346–349.
47. Kagalwalla A. F., Sentongo T. A., Ritz S. et al. Effect of six-food elimination diet on clinical and histologic outcomes in eosinophilic esophagitis // Clin Gastroenterol Hepatol. 2006; 4: 1097.
48. Niggemann B. et al. Prospective, controlled, multi-center study on the effect of an amino acid based formula in infants with cow's milk allergy/intolerance and atopic dermatitis // Pediatr Allergy Immunol. 2001, Apr; 12 (2): 78–82.
49. Markowitz J. E., Spergel J. M., Ruchelli E., Liacouras C. A. Elemental diet is an effective treatment for eosinophilic esophagitis in children and adolescents // Am J Gastroenterol. 2003; 98: 777.
50. Osborn D. A., Sinn J. Soy formula for prevention of allergy and food intolerance in infants // Cochrane Database Syst Rev. 2006; 4: CD003741
51. Rothenberg M. E. Eosinophilic gastrointestinal disorders (EGID) // J Allergy Clin Immunol. 2004; 113: 11.
52. Spergel J. M., Beausoleil J. L., Mascarenhas M. et al. The use of skin prick tests and patch tests to identify causative foods in eosinophilic esophagitis // J Allergy Clin Immunol. 109: 363, 2002.
53. Vanderhoof J. A. et al. Intolerance to protein hydrolysate infant formulas: an under recognized cause of gastrointestinal symptoms in infants // J Pediatr. 1997; 131: 741–744.
54. Savino F et al. A prospective 10-year study on children who had severe infantile colic // Acta Paediatr Suppl. 2005;94:129–32.