

Не-IgE-опосредованная гастроинтестинальная пищевая аллергия у детей. Диагностика, дифференциальная диагностика, тактика диетотерапии

С. Г. Макарова¹, ORCID: 0000-0002-3056-403X, sm27@yandex.ru

Т. Е. Лаврова², ORCID: 0000-0002-1884-4143, Tatyana.Lavrova@danone.com

Г. А. Новик³, ORCID: 0000-0002-7571-5460, ga_novik@mail.ru

¹ Федеральное государственное автономное учреждение Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей Министерства здравоохранения Российской Федерации; 119296, Россия, Москва, Ломоносовский проспект, 2, стр. 1

² Общество с ограниченной ответственностью «Нутриция»; 143421, Россия, Московская область, Красногорский район, Новорижское шоссе, 26 км автодороги «Балтия», Бизнес-центр «Рига Ленд», строение В

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

Резюме. В рутинной педиатрической практике не-IgE-опосредованные формы гастроинтестинальной пищевой аллергии по-прежнему остаются плохо распознаваемыми. Это обусловлено многообразием клинических проявлений, отсутствием достоверных лабораторных диагностических методов, неочевидной ассоциацией со временем и причинно-следственной связью с аллергеном. Незрелость барьерных механизмов, ранний перевод ребенка на искусственное вскармливание увеличивают проникновение в организм значительного количества чужеродных белков и способствуют развитию пищевой сенсибилизации. Принято выделять следующие клинические формы гастроинтестинальной не-IgE-опосредованной пищевой аллергии у детей — синдром энтероколита, индуцированного пищевыми белками, индуцированная пищей энтеропатия и индуцированный пищей проктоколит. В случае не-IgE-опосредованных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта диета остается универсальным диагностическим и лечебным мероприятием. Элиминация значимого аллергена позволяет обеспечить иммунологический покой и формирование пищевой толерантности. В этой связи принципиально важными становятся строгость и продолжительность соблюдения элиминационной диеты (комплаентность). В статье описываются клинические фенотипы гастроинтестинальной пищевой аллергии, приводится дифференциальный диагноз в зависимости от уровня аллергического воспаления, описываются принципы и протоколы диагностической и элиминационной диеты. **Ключевые слова:** пищевая аллергия, белки коровьего молока, диагностика, диетотерапия, энтероколит, проктоколит, энтеропатия, не-IgE-опосредованная.

Для цитирования: Макарова С. Г., Лаврова Т. Е., Новик Г. А. Не-IgE-опосредованная гастроинтестинальная пищевая аллергия у детей. Диагностика, дифференциальная диагностика, тактика диетотерапии // Лечащий Врач. 2023; 6 (26): 20-28. DOI: 10.51793/OS.2023.26.6.003

Non-IgE-mediated gastrointestinal food allergy in children. Diagnostics, differential diagnostics, tactics of diet therapy

Svetlana G. Makarova¹, ORCID: 0000-0002-3056-403X, sm27@yandex.ru

Tatyana E. Lavrova², ORCID: 0000-0002-1884-4143, Tatyana.Lavrova@danone.com

Gennady A. Novik³, ORCID: 0000-0002-7571-5460, ga_novik@mail.ru

¹ Federal State Autonomous Institution National Medical Research Center for Children's Health of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2 b. 1 Lomonosovsky Prospekt, Moscow, 119296, Russia

² Nutricia Limited Liability Company; B building of the Riga Land Business Center, 26 km of the Baltiya highway, Novorizhskoe highway, Krasnogorsky district, Moscow region, 143421, Russia

³ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education St. Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2 Litovskaya str., St. Petersburg, 194100, Russia

Abstract. In routine pediatric practice, non-IgE-mediated forms of gastrointestinal food allergy are still poorly recognized. This is due to the variety of clinical manifestations, the lack of reliable laboratory diagnostic methods, the unclear association with time, and the causal relationship with the allergen. Immature barrier mechanisms and early transition to formula feeding increase the penetration of allergen proteins, leading to sensitization. The article discusses three clinical forms of non-IgE-mediated gastrointestinal food allergy in children: food protein-induced enterocolitis syndrome, food protein enteropathy, and food protein-induced proctocolitis. In these cases, diet is a universal diagnostic and therapeutic measure. Eliminating the allergen allows for immunological reset and the induce the food tolerance. Therefore, strict adherence to elimination diets is crucial. The article also provides a differential diagnosis based on the level of allergic inflammation of the intestine and outlines principles and protocols for diagnostic and elimination diets.

Keywords: food allergy, cow's milk proteins, diagnosis, diet therapy, enterocolitis, proctocolitis, enteropathy, non-IgE-mediated.

For citation: Makarova S. G., Lavrova T. E., Novik G. A. Non-IgE-mediated gastrointestinal food allergy in children. Diagnostics, differential diagnostics, tactics of diet therapy // *Lechaschi Vrach*. 2023; 6 (26): 20-28. DOI: 10.51793/OS.2023.26.6.003

Многообразие клинических фенотипов пищевой аллергии (ПА) от атопического дерматита, анафилаксии, проктоколита и т. д. обусловлено преимущественным поражением органа-мишени или системными иммунными реакциями. Несмотря на то, что клинически значимые симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) встречаются у 30-60% детей с ПА, диагностика по-прежнему вызывает у практикующих педиатров затруднения [1, 2].

Гастроинтестинальные проявления могут быть изолированными или сопровождаться вовлечением в патологический процесс других органов и систем. У детей первого года жизни аллергическое поражение ЖКТ протекает преимущественно при участии не-IgE-опосредованных механизмов, в связи с чем достоверные лабораторные методы по-прежнему не определены, а диагностика опирается на совокупность типичных симптомов и ответ на диагностическую диету с исключением причинно-значимого пищевого аллергена.

Цель настоящей статьи — предоставить современные данные о диагностике и тактике ведения детей с не-IgE-опосредованной гастроинтестинальной ПА.

Клинические фенотипы гастроинтестинальной ПА

Проникновение пищевых аллергенов в организм чаще всего осуществляется через ЖКТ. Возникновение ПА у детей, особенно раннего возраста, в большинстве случаев связано с недостаточностью барьерной функции ЖКТ по отношению к экзогенным аллергенам, обусловленной его морфофункциональной незрелостью. Повышенному поступлению пищевых антигенов во внутреннюю среду организма способствуют слабое развитие желудка как резервуара для гомогенизации пищи, преобладающее развитие мембранного и слабого — полостного пищеварения, морфофункциональная незрелость эпителиальных клеток слизистой оболочки тонкой кишки, транзиторная недостаточность секреторного IgA. Ранний перевод ребенка на искусственное вскармливание увеличивает проникновение в организм значительного количества чужеродных белков и способствует развитию пищевой сенсибилизации.

Для гастроинтестинальной ПА детей первого года жизни более характерны не-IgE-опосредованные патогенетические механизмы. В настоящее время выделяют три основные клинические формы гастроинтестинальной не-IgE-опосредованной ПА у детей — синдром энтероколита, индуцированного пищевыми белками (Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome — FPIES), индуцированная пищей

энтеропатия (Food Protein Enteropathy — FPE) и индуцированный пищей проктоколит (Food Protein-Induced Allergic Proctocolitis — FPIAP) [3]. Сравнительные характеристики этих клинических форм представлены в табл. 1.

Энтероколит, индуцированный пищевыми белками (FPIES)

FPIES классифицируется как не-IgE-опосредованная ПА, которая проявляется остро или хронически в зависимости от дозы и частоты приема пищевого аллергена и индивидуальных особенностей пациентов [4]. Острые проявления аллергического энтероколита хорошо изучены и описаны [5, 6], в настоящее время дана характеристика и хроническому варианту течения заболевания [7].

Частота FPIES оценена в проспективном (с участием 13 019 детей) исследовании Y. Katz и соавт. [8]. Согласно этим данным, частота энтероколита, индуцированного белками коровьего молока (БКМ), составляет 0,34% на первом году жизни. Интересно, что распространенность IgE-опосредованной аллергии к БКМ в этой же популяции оказалась равной 0,5%. К сожалению, имеется только одно такое масштабное эпидемиологическое исследование в Израиле и результаты его не могут быть экстраполированы на другие популяции [3]. Симптомы при первом употреблении продукта, содержащего БКМ, отмечались в 64% случаев, 16% детей развили проявления через 4 дня и 5 детей — через 2-4 недели от начала введения БКМ [8].

Характерные клинические проявления FPIES

FPIES встречается преимущественно у детей первого года жизни. При этом большинство больных с энтероколитом, индуцированным пищевыми белками, — это дети первых дней или месяцев жизни (1-3 месяца) [7]. В этой возрастной категории подавляющее большинство случаев заболевания обусловлено введением в питание продуктов, содержащих БКМ. Клинические признаки индуцированного пищевыми белками энтероколита, приведенные как одна из форм аллергии на белки коровьего молока (АБКМ) в руководстве по ведению детей с АБКМ Всемирной аллергологической организации (World Allergy Organization, 2010) [5], представлены в табл. 1.

Помимо БКМ наиболее значимыми аллергенами являются белки куриного яйца, сои и риса [7, 9, 10].

Классификация клинических вариантов течения FPIES

Согласно рекомендациям консенсуса экспертов по диагностике и ведению индуцированного пищевыми белками энтероколита [7], выделяют следующие варианты заболевания:

Таблица 1

Сравнительные особенности течения, диагностики и ведения различных форм не-IgE-опосредованной пищевой аллергии (адаптировано по [17]) / Comparative features of the course, diagnosis and management of various forms of non-IgE-mediated food allergy (adapted from [17])

	FPIES Индукцированный пищей энтероколит	FPE Индукцированная пищей энтеропатия	FPIAP Индукцированный пищей проктоколит
Возраст дебюта	БКМ (или соя) — первые недели или месяцы жизни. При реакции на продукты прикорма — 4-7 мес. Может встречаться и у взрослых	2-24 мес, но может встречаться и в более старшем возрасте	Первые недели или месяцы жизни, но может встречаться и в более старшем возрасте
Наиболее частые аллергены	БКМ, соя, рис, птица, рыба, фрукты, овощи	БКМ, соя, пшеница, яйца	БКМ, соя, яйца, кукуруза, пшеница
Множественная аллергия	Более чем на 3 продукта в 5-10% случаев	Очень редко	Редко
Тип вскармливания	Искусственное/смешанное	Искусственное/смешанное	Исключительно грудное > 50% случаев
Клиническая картина	(О): повторяющаяся рвота, диарея, обезвоживание (шок — 15%), вялость, бледность, гипотермия (Х): интермиттирующая рвота, диарея, задержка прибавки веса	Диарея, интермиттирующая рвота, задержка прибавки веса, мальабсорбция (стеаторея), кровянистый стул (редко)	Стул с прожилками крови и (или) слизи, легкая диарея. В остальном здоровый ребенок
Коморбидная atopическая патология	40-60% Семейный анамнез: 40-80%	20-40%	25-50% Семейный анамнез: 30-60%
Лабораторные показатели (кровь)	Анемия (Х) Эозинофилия (Х) Нейтрофилия (О, Х) Тромбоцитоз (О) Метгемоглобинемия (О, Х) Метаболический ацидоз (О, Х)	Анемия Гипоальбуминемия Дефицит железа	Небольшая анемия Гипоальбуминемия (редко) Эозинофилия
Лабораторные показатели (кал)	Скрытая кровь (О, Х) Эозинофилы (О, Х)	Нейтральный жир Ксилоза	Кровь, эозинофилы
Эндоскопия/морфология	Изъязвление слизистой оболочки Атрофия ворсинок Абсцессы крипт Воспалительные клеточные инфильтраты	Атрофия ворсинок Гиперплазия крипты Лимфоцитарный инфильтрат	Легкий очаговый колит Эозинофильная инфильтрация Лимфонодулярная гиперплазия
Результат аллерго-обследования	Отрицательный; sIgE + в 25%	Отрицательный (не рекомендуется)	Отрицательный (не рекомендуется)
Диагноз	На основании клинической картины, при необходимости — проведение провокационной пробы (при тяжелых реакциях не проводится)	На основании клинической картины и результатов гистологического исследования	На основании клинической картины, при необходимости — проведение провокационной пробы
Лечение	Исключение причинно-значимого аллергена*	Исключение причинно-значимого аллергена*	Исключение причинно-значимого аллергена*
Сроки улучшения состояния	(О) 4-12 ч (< 24 ч) (Х) 3-10 дней	1-2 недели	72 часа (до 2 недель)
Формирование толерантности	К 3-5 годам, позже при IgE-опосредованной форме и аллергии на продукты прикорма	К 1-2 годам	К 1-2 годам

Примечание. * При наличии грудного молока в рационе ребенка — элиминационная диета матери. О — острая форма FPIES. Х — хроническая форма FPIES. БКМ — белок коровьего молока.

- по времени начала проявлений — раннее (до 9 мес) и позднее (старше 9 мес) начало;
- по тяжести — легкое, среднетяжелое и тяжелое течение;
- по времени возникновения симптомов:
 - острый энтероколит (начало симптомов — в пределах 1-4 часов), диарея — в пределах 24 часов от введения продукта (обычно 5-10 часов), купирование симптомов через 24 часа после элиминации, отсутствие отставания ребенка в весовых показателях;
 - хронический энтероколит — симптомы вызваны ежедневно употребляемыми продуктами, характерна интермиттирующая рвота, хроническая диарея, задержка прибавки

массы тела, симптомы купируются через 3-10 дней элиминационной диеты;

- по наличию IgE: классический (sIgE отсутствуют), атипичный (определяются sIgE).

Более позднее начало заболевания может наблюдаться у детей, находящихся на исключительно грудном вскармливании, при отсроченном введении молочного прикорма. Обычно синдром энтероколита, обусловленный продуктами прикорма (яйцо, зерновые, рыба, курица, овощи), манифестирует в возрасте 4-7 месяцев [7].

Ранее считалось, что развитие симптомов на фоне исключительно грудного вскармливания происходит крайне редко

и ограничивается отдельными клиническими случаями, которые объясняются попаданием минимальных количеств БКМ из питания матери через грудное молоко [11]. Однако в настоящее время накоплены данные, которые показывают, что среди детей с FPIES доля находящихся исключительно на грудном вскармливании может составлять 5% и более [12-14].

Диагностические критерии FPIES [27]:

1. Возраст ребенка младше 2 лет при первом проявлении (часто, но необязательно).
2. В результате воздействия провоцирующей пищи возникают повторяющаяся рвота, бледность, вялость в течение 2-4 ч. Симптомы длятся несколько часов и проходят, как правило, в течение 6 часов. Диарея возникает гораздо реже и позже (через 5-10 часов).
3. Отсутствие симптомов, характерных для IgE-опосредованных реакций.
4. Элиминация причинно-значимых белков из питания ребенка приводит к устранению симптомов.
5. Повторный прием продукта или провокационная проба вызывают типичные симптомы в течение 2-4 часов. Наличие двух аналогичных эпизодов достаточно для окончательной постановки диагноза без провокационной пробы.

Энтеропатия, индуцированная пищевыми белками (FPE)

FPE не включена в классификацию ПА, приведенную в рекомендациях Европейской академии алергологии и клинической иммунологии (European Academy of Allergy & Clinical Immunology — EAACI) [4], в то время как данная форма присутствует в классификации клинических проявлений аллергии на БКМ Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) [5].

Частота FPE

Широкомасштабных исследований по изучению распространенности FPE не проводилось, однако FPE принято считать редким заболеванием. В отчете одного из медицинских центров Финляндии указано, что на долю FPE приходилось 20% пациентов от общего числа больных целиакией [15]. В другом финском исследовании распространенность FPE среди детей более старшего возраста составила 2,2% [16]. Ряд авторов считают, что распространенность FPE с возрастом уменьшается. Возможно, это связано с защитной ролью грудного вскармливания и применением адаптированных смесей, содержащих меньшее количество белка [17].

Характерные клинические проявления FPE

Отличительный признак энтеропатии — поражение ворсинок и связанный с этим синдром мальабсорбции. Следует отметить, что по основным клиническим признакам FPE соответствует проявлениям хронической формы индуцированного пищевой энтероколита (FPIES). По всей видимости, дальнейшее изучение патогенеза не-IgE-опосредованных проявлений гастроинтестинальной ПА даст возможность объединить или более четко разграничить эти две клинические формы, создав единую классификацию.

У детей раннего возраста аллергическая энтеропатия проявляется длительной диареей, рвотой, недостаточным набором веса, анемией, гипопроотеинемией. Наиболее часто встречается гиперчувствительность к БКМ, но возможно сочетание с сенсибилизацией к сое, яйцу, пшенице и другим продуктам [3].

Диагностические критерии FPE [27]:

1. Возраст ребенка младше 9 месяцев при первых проявлениях.

2. Повторный прием провоцирующей пищи вызывает те же желудочно-кишечные симптомы при отсутствии других причин, в основном рвоты и отсутствие прибавки массы тела.

3. Подтверждение диагноза у ребенка с помощью биопсии слизистой оболочки кишечника (повреждение ворсинок, гиперплазия крипт и воспаление).

4. Элиминационная диета с исключением причинно-значимых продуктов приводит к купированию симптомов в течение нескольких недель, однако полное восстановление ворсинок может занять несколько месяцев.

Проктолит, индуцированный пищевыми белками (FPIAP)

Среди всех форм не-IgE-опосредованной ПА FPIAP встречается наиболее часто. Хотя его распространенность остается неизвестной, предполагается, что среди всех ректальных кровотечений у младенцев на долю проктоколита, индуцированного пищевыми белками, приходится от 0,16% до 64% [18-20].

Характерные клинические проявления FPIAP

Это не-IgE-опосредованное заболевание вызвано иммунным ответом против пищевых белков. Характерным признаком аллергического проктоколита является наличие слизи и/или крови в стуле у внешне здорового младенца. Задержка прибавки массы тела нехарактерна для этого заболевания. Возможно развитие железодефицитной анемии. Наиболее частыми причинными факторами являются смеси на основе коровьего молока и сои, при этом синдром может развиваться и у детей, находящихся исключительно на грудном вскармливании [12]. Элиминация из питания ребенка и/или кормящей матери продуктов, содержащих БКМ (и сою), приводит к исчезновению явного кровотечения в течение 72 часов.

Диагностические критерии FPIAP [27]:

1. Наличие небольшого количества крови в стуле у ребенка при отсутствии других клинических симптомов.
2. Исчезновение симптомов после исключения всех причинно-значимых белков.
3. Исключение других возможных причин ректального кровотечения.

Сравнительные особенности течения, диагностики и ведения различных форм не-IgE-опосредованной пищевой аллергии представлены в табл. 1.

Дифференциальный диагноз аллергического поражения ЖКТ

Дифференциальный диагноз аллергического не-IgE-поражения ЖКТ зависит от уровня патологии пищеварительного тракта, остроты возникновения симптомов и наличия мальабсорбции (рис. 1).

Дифференциально-диагностический поиск при энтеропатии, индуцированной пищевыми белками, включает те же состояния, что и при FPIES, однако, учитывая характерные для энтеропатии проявления мальабсорбции, ее следует дифференцировать с аутоиммунным поражением кишечника и врожденными аномалиями, сопровождающимися диареей [21].

Аллергический проктит может иметь клинические проявления, характерные для болезни Гиршпрунга [22]. При этом для аллергического проктита характерна более ранняя манифестация болезни: средний возраст начала симптоматики — $3,1 \pm 1,5$ мес по сравнению с $1,4 \pm 0,9$ мес у детей с болезнью Гиршпрунга.

Важное клиническое значение имеет взаимосвязь и дифференциальный диагноз гастроинтестинальной ПА с воспа-

Аллергический энтероколит	Инфекционные болезни	Другие проявления гастроинтестинальной ПА	Другие проявления гастроинтестинальной ПА	Другие болезни
	- Вирусный гастроэнтерит - Гастроэнтерит бактериальной (<i>Salmonella</i>, <i>Shigella</i>, <i>Campylobacter</i>, <i>Yersinia</i>) этиологии - Зоонозы	- Индукционная пищевыми белками - Гастроинтестинальная патология - IgE-опосредованная гастроинтестинальная ПА (анафилаксия)	- ГЭРБ - Болезнь Гиршпрунга - Инвагинация - Кишечная непроходимость - Пилоростеноз - Целиакия - Дивертикул Меккеля - Некротизирующий энтероколит	- Неврологические (эпилепсия, энцефалопатия) - Сердечно-сосудистые (врожденные пороки сердца, кардиомиопатия, нарушения ритма), интоксикации - Врожденные метаболические нарушения
	Мальабсорбция при иммунных нарушениях	Мальабсорбция при заболеваниях ЖКТ	Мальабсорбция при врожденных аномалиях	
Аллергическая энтеропатия	- Аутоиммунная энтеропатия - Первичный иммунодефицит	- Протеин-теряющая энтеропатия - Панкреатическая недостаточность	- Лимфангиоэктазия кишечника - Патология эпителия (напр., болезнь цитоплазматических включений микроворсинок)	
Аллергический проктоколит	Воспалительные заболевания кишечника			
	- Болезнь Гиршпрунга - Болезнь Крона - Язвенный колит			

Примечание. ПА — пищевая аллергия, ГЭРБ — гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь.

Рис. 1. Дифференциальный диагноз не-IgE-поражения желудочно-кишечного тракта [21] / Differential diagnosis of non-IgE lesions of the gastrointestinal tract [21]

лительными заболеваниями кишечника (ВЗК) — болезнью Крона (БК) и язвенным колитом (ЯК).

Боль в животе, тошнота/рвота и диарея являются общими симптомами ПА и ВЗК [9, 23]. Кроме того, эндоскопическая картина может имитировать признаки, которые наблюдаются у пациентов с ВЗК. Соответственно, у ряда пациентов с ПА эти проявления ошибочно диагностируются как случаи ВЗК [6]. Помимо неправильной диагностики возможна и коморбидность между ПА и ВЗК [6], что может быть связано с общими факторами предрасположенности к обеим группам заболеваний. Среди генетических факторов могут определяться варианты аллелей, связанных с повышенным риском, среди факторов окружающей среды — теория дефицита витамина D, гигиеническая гипотеза и теория разнообразия микробиоты кишечника. К общим патогенетическим механизмам, определяющим возможную общность ВЗК и аллергического поражения ЖКТ, можно отнести иммунные нарушения эозинофильного ответа, особенности функционирования Т-хелперных клеток — Th-2 и Th-17 и трансформирующего фактора роста β (TGF-β) [24].

Показано, что диагноз АБКМ в младенчестве может быть связан с болезнью Крона [11]. Самая сильная связь была продемонстрирована между БК и гастроинтестинальной формой АБКМ, а не с кожными аллергическими реакциями. Известно, что для не-IgE-опосредованных форм АБКМ характерны вовлечение в патологический процесс кишечника, а также кишечное кровотечение, особенно у детей [30–33], но неясно, может ли это впоследствии привести к хроническому воспалению в кишечнике. В ряде случаев кишечные симптомы, связанные с АБКМ, действительно могут предшествовать симптомам ВЗК. Это сочетание патогенетических механизмов и сходство симптоматики может привести к поздней диагностике ВЗК [6].

По данным проведенного в НИИЦ здоровья детей исследования, тщательный сбор анамнеза детей с ВЗК с применением структурированной анкеты-опросника позволил установить, что частота ПА в семейном анамнезе детей с ВЗК статистически значимо не отличалась от частоты ПА в группе детей с АБКМ [24].

Диагностическая диета — основной метод подтверждения гастроинтестинальной пищевой аллергии

Диагностическая элиминационная диета является универсальным методом, позволяющим подтвердить диагноз как при IgE-опосредованных, так и не-IgE-опосредованных формах ПА.

При наличии клинически значимых симптомов и высокой вероятности аллергии к определенному белку назначается диагностическая элиминационная диета с исключением продуктов, содержащих данный белок (при грудном вскармливании такие продукты исключаются из рациона матери) [25].

Продолжительность диагностической диеты зависит от клинической картины и должна быть достаточной, чтобы оценить уменьшение или исчезновение клинических симптомов. Обычно она составляет от 3–5 дней у детей с реакциями немедленного типа (ангионевротический отек, рвота, возникновение кожных проявлений в течение 2 часов) и до 1–2 недель и более у детей с отсроченными и хроническими реакциями (например, атопический дерматит). В ряде случаев для оценки ответа на элиминационную диету может потребоваться до 4 недель.

Диагностическая безмолочная диета назначается при подозрении на аллергию на БКМ. В этом случае оценка эффективности диагностической элиминационной диеты проводится в течение 2–4 недель в зависимости от характера реакций

Таблица 2

Выбор лечебной смеси для диетотерапии не-IgE-зависимой АБКМ на основании международных рекомендаций [28-31] / The choice of a special formula for dietary management of non-IgE-dependent CMPA based on international recommendations [28-31]

Клинические формы не-IgE-пищевой аллергии	IMAP	BSACI	DRACMA	ESPGHAN
FPE	BCГ	BCГ/AA	BCГ	AA
FPIES		AA	BCГ	AA
FPIAP	BCГ	BCГ	BCГ	BCГ

Примечание. BCГ — высокогидролизированные смеси, AA — аминокислотные смеси. IMAP — рекомендации первичного звена по уходу за детьми с аллергией на белок коровьего молока. BSACI — Британское общество аллергии и клинической иммунологии. DRACMA — диагностика и обоснование действий против аллергии на белок коровьего молока. ESPGHAN — Европейское общество детской гастроэнтерологии, гепатологии и питания.

(немедленного или замедленного типа) и характера течения аллергии (острый или хронический процесс). Ведение пищевого дневника имеет вспомогательное значение, особенно при подозрении на множественную ПА.

Диетотерапия

Диетотерапия при ПА основана на исключении из питания ребенка причинно-значимых продуктов. При легких проявлениях ПА и ограниченном количестве причинно-значимых белков элиминационная диета может применяться в качестве монотерапии. Соблюдение элиминационной диеты должно сопровождаться коррекцией рациона по всем нутриентам и мониторингом показателей физического развития ребенка [7, 26, 27].

При ПА у детей, находящихся на естественном вскармливании, тактикой педиатра являются сохранение и поддержка грудного вскармливания [13]. При АБКМ из питания матери полностью исключаются все продукты, содержащие БКМ, говядина (а также телятина).

Учитывая тот факт, что ПА часто носит множественный характер, а также возможное влияние триггерных факторов питания на состояние ребенка, кормящей женщине на диагностическом этапе и до купирования острых проявлений у ребенка назначают гипоаллергенную диету — исключаются продукты-гистаминолибераторы, а также те, которые наиболее часто являются триггерами аллергических реакций, продукты с высоким содержанием экстрактивных веществ, биогенных аминов и пуриновых оснований, а также содержащие искусственные пищевые добавки и вещества, раздражающие ЖКТ. При этом степень ограничений и набор продуктов в диете индивидуальны и зависят в первую очередь от тяжести клинических проявлений аллергии у ребенка и наличия аллергической патологии у матери. Для сохранения лактации матери должен быть составлен полноценный рацион и назначены препараты кальция (1000 мг/сут в несколько приемов), витамин D. С целью коррекции белковой части рациона и витаминно-минеральной обеспеченности матери могут быть использованы лечебные смеси.

После купирования клинических проявлений у ребенка продукты — неспецифические триггеры постепенно могут быть снова введены в рацион под контролем переносимости. Однако это не касается причинно-значимых аллергенов, прежде всего БКМ, длительность элиминации которых должна составлять не менее 6 мес и (или) до достижения возраста 12 мес. У детей с тяжелыми реакциями на молочные продукты в анамнезе продолжительность элиминационной диеты может составлять 12-18 мес и более [26].

Из питания ребенка на искусственном или смешанном вскармливании необходимо исключить все молочные про-

Таблица 3

Особенности состава высокогидролизных и аминокислотных смесей (на примере смесей ООО «Нутриция») [составлено авторами] / Features of the composition of extra hydrolyzed protein and amino acid formulas (on the Nutricia LLC formulas as an example) [compiled by the authors]

	Nutrilon Пепти Аллергия	Nutrilon Пепти Гастро	Nutrilon Аминокислоты SYNEO	Neocate LCP	Neocate Junior
Возраст	С рождения				с 1 до 10 лет
Показания	Изолированные кожные симптомы АБКМ (IgE- и не-IgE-опосредованная АБКМ)*	Кожные и гастроинтестинальные симптомы АБКМ (IgE- и не-IgE-опосредованная АБКМ)*	Тяжелые кожные и гастроинтестинальные симптомы АБКМ Множественная ПА Задержка физического развития Недостаточная эффективность ВГС Тяжелая не-IgE-зависимая АБКМ: эозинофильный эзофагит, индуцированные БКМ энтеропатия и энтероколит АБКМ на грудном вскармливании		
Белковый компонент	Сывороточный белок с высокой степенью гидролиза		100% свободные аминокислоты		
Лактоза, г	2,9	—	—		
СЦТ, %	—	50	31	19	35
ARA/DHA*, мг/100 мл	12/11	6,6/6,6	17,1/17,1	16,6/16	—
Нуклеотиды, г	3,2		2,39	2,33	—
Пребиотики, г	scGOS/lcFOS 0,8	—	scFOS/lcFOS 0,64	—	
Пробиотики	—	—	BB breve M-16V	—	

Примечание. * См. табл. 2 «Выбор лечебной смеси для диетотерапии не-IgE-зависимой АБКМ на основании международных рекомендаций». СЦТ — среднецепочечные триглицериды, ARA — арахидоновая кислота, DHA — докозагексаеновая кислота, GOS — галактоолигосахариды, FOS — фруктоолигосахариды, АБКМ — аллергия на белки коровьего молока, ПА — пищевая аллергия, СЦТ — среднецепочечные триглицериды, ВГС — высокогидролизированные смеси.

дукты, включая смеси на основе коровьего или козьего молока и прикорм, содержащий БКМ.

В зависимости от клинической симптоматики и по данным исследований клинической эффективности используются смеси на основе высокогидролизованного молочного белка или аминокислотные смеси (табл. 3). В профессиональных сообществах нет единого мнения относительно стартовых формул при определенных состояниях за исключением применения ВГС при FPIAP [28–31]. В отличие от других рекомендаций, Европейское общество детской гастроэнтерологии, гепатологии и питания (European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition – ESPGHAN) более широко выступает за стартовое применение аминокислотных смесей при энтероколите и энтеропатии, обусловленных белками пищи, возможно, в связи с высокой частотой множественной пищевой аллергии при не-IgE-опосредованных симптомах.

Выбор лечебной смеси для диетотерапии не-IgE-зависимой АБКМ на основании международных рекомендаций представлен в табл. 2.

Для детей с гастроинтестинальными проявлениями ПА разработаны специальные смеси на основе высокогидролизованного сывороточного белка, не содержащие лактозу, в состав которых входят среднецепочечные триглицериды (ТГ), поскольку эти ТГ не требуют эмульгирования и участия панкреатической липазы для усвоения, а также являются источником дополнительной энергии.

При купировании гастроинтестинальной симптоматики ребенок может быть переведен на высокогидролизованную смесь с пониженным содержанием лактозы. Поскольку лактоза обладает пребиотическим эффектом, эти смеси имеют преимущество в отношении формирования здоровой микрофлоры кишечника [32]. Лактоза высокой степени очистки

хорошо переносится детьми с аллергией к коровьему молоку [33, 34]. В настоящее время считается, что ограничение лактозы в рационе питания грудных детей с АБКМ требуется только при наличии энтеропатии со вторичной лактазной недостаточностью [35]. Однако этой категории пациентов также рекомендуется осторожное введение лактозы в рацион питания в составе лактозосодержащей высокогидролизованной смеси через 1–2 месяца, после разрешения симптомов и восстановления лактазной активности в тонком кишечнике [35].

Алгоритм выбора лечебных смесей при АБКМ с учетом характера клинических проявлений ПА и особенностей состава смесей представлен на рис. 2.

Особенности состава высокогидролизных и аминокислотных смесей (на примере смесей ООО «Нутриция») представлены в табл. 3.

Лечебные смеси на основе аминокислот — это группа смесей, белковая составляющая которых полностью представлена смесью аминокислот. Абсолютными показаниями к назначению аминокислотных смесей являются наличие анафилактических реакций на БКМ, эозинофильный эзофагит и синдром Гейнера. Также они назначаются детям с тяжелыми гастроинтестинальными проявлениями АБКМ, мальабсорбцией, задержкой физического развития и в тех случаях, когда не удается достичь ремиссии на фоне использования смесей на основе высокогидролизованного молочного белка. Аминокислотные смеси могут быть использованы как на короткий период для диагностики аллергии к молочным белкам, так и в качестве основы рациона для длительного применения у больных с ПА.

На этапе расширения рациона при АБКМ, не ранее чем через 6 месяцев от начала элиминационного этапа, предложены различные алгоритмы ведения пациентов [26, 36].



Рис. 2. Алгоритм выбора лечебных смесей при АБКМ с учетом характера клинических проявлений ПА и особенностей состава смесей [составлено авторами] / An algorithm for selection of special formula based on clinical manifestations of CMPA and the formula composition [compiled by the authors]



Общепринятых рекомендаций нет, но на основании анализа литературы и существующих алгоритмов можно рекомендовать следующую этапность действий (рис. 3).

Заключение

Несмотря на развитие знаний о тонких механизмах аллергического воспаления ЖКТ, возможных ассоциациях и predisposing факторах, диагностическая и лечебная диета при не-IgE-опосредованных и смешанных формах гастроинтестинальной пищевой аллергии по-прежнему остается ведущим диагностическим и лечебным методом контроля аллергического воспаления. Своевременное распознавание клинических симптомов позволяет предотвратить болезненные и необоснованные диагностические манипуляции, снизить затраты семьи и системы здравоохранения на ведение пациентов, уменьшить эмоциональный груз и улучшить качество жизни всей семьи. Выбор адекватной диетотерапии должен основываться на функциональных свойствах продукта, клиническом опыте врача и независимых доказательствах клинических исследований. Успех терапии не-IgE-опосредованной пищевой аллергии также напрямую зависит от соблюдения сроков элиминации и комплаентности пациентов. ■

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

Литература/References

1. Гурова М. М. Применение смесей на основе аминокислот в клинической практике у детей с аллергией к белку коровьего молока, комбинированными гастроинтестинальными и кожными симптомами. Взгляд гастроэнтеролога // Медицинский совет. 2020; (10): 81-85. DOI: 10.21518/2079-701X-2020-10-81-85. [Gurova M. M. The use of mixtures based on amino acids in clinical practice

in children with cow's milk protein allergy, combined gastrointestinal and skin symptoms. View of a gastroenterologist // Meditsinskiy sovet. 2020; (10): 81-85. DOI: 10.21518/2079-701X-2020-10-81-85.]

2. Макарова С. Г., Лаврова Т. Е., Суржик А. В. Международные и российские рекомендации по ведению детей с пищевой аллергией и реальная практика: результаты анкетирования аллергологов 36 городов российской федерации // Педиатрия. 2016; 5 (95):123-128. [Makarova S. G., Lavrova T. Ye., Surzhik A. V. International and Russian recommendations for the management of children with food allergies and real practice: results of a survey of allergists in 36 cities of the Russian Federation // Peditriya. 2016; 5 (95):123-128.]
3. Макарова С. Г., Намазова-Баранова Л. С., Вишнёва Е. А., Ерешко О. А., Гордеева И. Г. Гастроинтестинальная пищевая аллергия у детей // Вопросы современной педиатрии. 2017; 16 (3): 202-212. DOI: 10.15690/vsp.v16i3.173. [Makarova S. G., Namazova-Baranova L. S., Vishnova Ye. A., Yereshko O. A., Gordeyeva I. G. Gastrointestinal food allergy in children // Voprosy sovremennoy pediatrii. 2017; 16 (3): 202-212. DOI: 10.15690/vsp.v16i3.173]
4. Баранов А. А., Балаболкин И. И., Субботина О. А. Гастроинтестинальная пищевая аллергия у детей. М.: ИД «Династия», 2002. 180 с. [Baranov A. A., Balabolkin I. I., Subbotina O. A. Gastrointestinal food allergy in children. M.: ID «Dinastiya», 2002. 180 p.]
5. Straumann A., Aceves S., Blanchard C., et al. Pediatric and adult eosinophilic esophagitis: similarities and differences // Allergy. 2012; 67: 477-490.
6. Wasielewska Z., Dolińska A., Wilczyńska D., Szaflarska-Popławska A., Krogulska A. Prevalence of allergic diseases in children with inflammatory bowel disease // Postepy dermatologii i alergologii. 2019; 36 (3): 282-290. DOI: 10.5114/ada.2018.81189.
7. Muraro A., Werfel T., Hoffmann-Sommergruber K., et al. EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy // Allergy. 2014; 69 (8): 1008-1025.
8. Nowak-Węgrzyn A., Chehade M., Groetch M., et al. International consensus guidelines for the diagnosis and management of food protein-induced enterocolitis syndrome: Workgroup report of the adverse reactions to foods committee, american academy of allergy, asthma, and immunology // The Journal of allergy and clinical immunology 2017. Available from: <http://fpies.org/images/FPIESGuidelines.pdf>.
9. Walker M. M., Powell N., Talley N. J. Atopy and the gastrointestinal tract — A review of a common association in unexplained gastrointestinal disease // Expert Rev Gastroenterol Hepatol. 2014; 8: 289-99.
10. Kacprzak A., Szturmowicz M., Kuś J. Respiratory system involvement in inflammatory bowel diseases // Adv Respir Med. 2017; 85: 161-168.
11. Virta L. J., Ashorn M., Kolho K. L. Cow's milk allergy, asthma, and pediatric IBD // Journal of pediatric gastroenterology and nutrition. 2013; 56 (6): 649-651. <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e318285e9d8> — дата последнего обращения 18.05.2023.
12. Kotlyar D., Shum M., Hsieh J., et al. Non-pulmonary allergic diseases and inflammatory bowel disease: a qualitative review // World J Gastroenterol. 2014; 20: 11023-11032.
13. Hemdan N., Birkenmeier G., Wichmann G., et al. Interleukin-17-producing T helper cells in autoimmunity // Autoimmun Rev. 2010; 9: 785-792.
14. Gensollen T., Iyer S., Kasper D., et al. How colonization by microbiota in early life shapes the immune system // Science. 2016; 352: 539-544.
15. Savilahti E. Food-Induced Malabsorption Syndromes // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 2000; 30: S61-S66.
16. Kokkonen J., Haapalahti M., Tikkanen S., Karttunen R., Savilahti E. Gastrointestinal complaints and diagnosis in children: A population-based study // Acta Paediatr. 2004; 93, 880-886.
17. Labrosse R. et al. Non-IgE-Mediated Gastrointestinal Food Allergies in Children: An Update // Nutrients. 2020; 12: 2086.

18. Nowak-Węgrzyn A., Katz Y., Mehr S. S., Koletzko S. Non-IgE-mediated gastrointestinal food allergy // J Allergy Clin Immunol. 2015; 135 (5): 1114-1124. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.03.025.
19. Leonard S. Non-IgE-mediated Adverse Food Reactions // Curr Allergy Asthma Rep. 2017; 17: 84. DOI: 10.1007/s11882-017-0744-8.
20. Bierme P., Nowak-Węgrzyn A., Caubet J.-K. Non-IgE-mediated gastrointestinal food allergies // Current Opinion in Pediatrics. 2017; 29 (6): 697-703. DOI: 10.1097/MOP.0000000000000554.
21. Garn H., Bahn S., Baune B., et al. Current concepts in chronic inflammatory diseases: interaction between microbes, cellular metabolism, and inflammation // J Allergy Clin. Immunol. 2016; 138: 47-56.
22. Li M., Wang M., Donovan S. Early development of the gut microbiome and immune-mediated childhood disorders // Semin Reprod Med. 2014; 32: 74-86.
23. Sardecka I., Krogulska A., Toporowska-Kowalska E. The influence of dietary immunomodulatory factors on development of food allergy in children // Adv Dermatol Allergol. 2017; 34: 89-96.
24. Макарова С. Г., Гордеева И. Г., Сурков А. Н. Воспалительные заболевания кишечника и пищевая аллергия: патогенетические и клинические параллели // Педиатрия. 2021; 100 (1): 112-119.
[Makarova S. G., Gordeyeva I. G., Surkov A. N. Inflammatory bowel disease and food allergy: pathogenetic and clinical parallels // Peditriya. 2021; 100 (1): 112-119.]
25. Meyer R., Chebar Lozinsky A., Fleischer D. M., et al. Diagnosis and management of Non-IgE gastrointestinal allergies in breastfed infants – An EAACI Position Paper // Allergy. 2020; 75: 14-32.
26. Клинические рекомендации по пищевой аллергии. Союз педиатров России. 2018. Доступ по ссылке: <https://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/deystvuyushchie-klinicheskie-rekomendatsii> Пищевая%20аллергия%20дети%20СПР%20_2019%20испр.pdf – дата последнего обращения 22.05.2023.
[Clinical guidelines for food allergies. Soyuz pediatrov Rossii. 2018. Dostup po ssylke: <https://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/deystvuyushchie-klinicheskie-rekomendatsii> Пищевая%20аллергия%20дети%20СПР%20_2019%20испр.pdf data poslednego obrashcheniya 22.05.2023.]
27. Vandenplas I. et al. An ESPGHAN position paper on the diagnosis, management and prevention of cow's milk allergy.
28. Fiocchi A., Brozek J., Schünemann H., et al. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines // World Allergy Organ J. 2010; 3 (4): 57-161.
29. Koletzko S. et al. Diagnostic Approach and Management of Cow's-Milk Protein Allergy in Infants and Children: ESPGHAN GI Committee Practical Guidelines // JPGN 2012; 55: 221-229.
30. Fox A. et al. An update to the Milk Allergy in Primary Care guideline // Clin Transl Allergy. 2019; 9: 40.
31. Luyt D., Ball H., Makwana N., Green M. R., Bravin K., Nasser S. M., Clark A. T. Clinical & Experimental Allergy. 2014; (44): 642-672.
32. Макарова С. Г., Фисенко А. П., Лебедева А. М. Лактазная недостаточность при аллергии к белкам коровьего молока – дифференцированный подход к выбору лечебной смеси // Вопросы детской диетологии. 2022; 20 (1): 21-31.
[Makarova S. G., Fisenko A. P., Lebedeva A. M. Lactase deficiency in case of allergy to cow's milk proteins – a differentiated approach to the choice of a therapeutic mixture // Voprosy detskoy diyetologii. 2022; 20 (1): 21-31.]
33. Niggemann B., von Berg A., Bollrath C., Berdel D., Schauer U., Rieger C., et al. Safety and efficacy of a new extensively hydrolyzed formula for infants with cow's milk protein allergy // Pediatr Allergy Immunol. 2008; 19: 348-354.
34. Vandenplas Y., Steenhout P., Planoudis Y., Grathwohl D., Althera SG. Treating cow's milk protein allergy: a double-blind randomized trial comparing two extensively hydrolysed formulas with probiotics // Acta Paediatr. 2013; 102: 990-998.
35. Heine R. G., Al Refaee F., Bachina P., De Leon J. C., Geng L., Gong S., et al. Lactose intolerance and gastrointestinal cow's milk allergy in infants and children – common misconceptions revisited // World Allergy Organ J. 2017; 10 (1): 41. DOI: 10.1186/s40413-017-0173-0. PMID: 29270244; PMCID: PMC5726035.
36. Yvan Vandenplas et al. Prevention of Allergic Sensitization and Treatment of Cow's Milk Protein Allergy in Early Life: The Middle-East Step-Down Consensus, 2019.

Сведения об авторах:

Макарова Светлана Геннадиевна, д.м.н., профессор, заведующая отделом профилактической педиатрии Федерального государственного автономного учреждения Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей Министерства здравоохранения Российской Федерации; 119296, Россия, Москва, Ломоносовский проспект, 2 стр. 1; sm27@yandex.ru

Лаврова Татьяна Евгеньевна, кандидат медицинских наук, руководитель научно-медицинского педиатрического отдела Общества с ограниченной ответственностью «Нутриция»; 143421, Россия, Московская область, Красногорский район, Новорижское шоссе, 26 км автодороги «Балтия», Бизнес-центр «Рига Ленд», строение В; Tatyana.Lavrova@danone.com

Новик Геннадий Айзикович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой детских болезней имени профессора И. М. Воронцова факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2; ga_novik@mail.ru

Information about the authors:

Svetlana G. Makarova, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Preventive Pediatrics at the Federal State Autonomous Institution National Medical Research Center for Children's Health of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2 b. 1 Lomonosovsky Prospekt, Moscow, 119296, Russia; sm27@yandex.ru

Tatyana E. Lavrova, MD, Head of the Scientific and Medical Pediatric Department of Nutricia Limited Liability Company; B building of the Riga Land Business Center, 26 km of the Baltiya highway, Novorizhskoe highway, Krasnogorsky district, Moscow region, 143421, Russia; Tatyana.Lavrova@danone.com

Gennady A. Novik, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Children's Diseases named after Professor I. M. Vorontsov, Faculty of Postgraduate and Additional Professional Education at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education St. Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2 Litovskaya str., St. Petersburg, 194100, Russia; ga_novik@mail.ru

Поступила/Received 24.05.2023

Принята в печать/Accepted 26.05.2023

Специализированная линейка продуктов Nutricia

Первая помощь при диетотерапии АБКМ*

Кожные симптомы АБКМ



с рождения

- глубокий гидролиз белка
- 50% лактоза
- scGOS/lcFOS

Nutrilon® Пепти Аллергия

- ✓ Облегчает кожные симптомы АБКМ¹
- ✓ Достоверно снижает потребность в наружной терапии¹
- ✓ Наиболее приятный вкус среди высокогидролизированных смесей²

Кожные и гастроинтестинальные симптомы АБКМ



с рождения

- глубокий гидролиз белка
- СЦТ
- без добавления лактозы

Nutrilon® Пепти Гастро

- ✓ Облегчает кожные и гастроинтестинальные симптомы АБКМ^{3,4}
- ✓ Снижает потребность в ферментных препаратах¹⁶
- ✓ Наиболее приятный вкус среди безлактозных высокогидролизированных смесей²

Тяжелые симптомы АБКМ



с рождения

- Аминокислоты 100%
- scGOS/lcFOS
- BbM-16V Пробиотики

Nutrilon® Аминокислоты SYNEO

- ✓ Эффективно купирует тяжелые симптомы АБКМ⁵⁻⁸
- ✓ Наиболее приближена к составу синбиотиков грудного молока для формирования здоровой микробиоты⁹
- ✓ Снижает частоту инфекций и потребность в антибиотиках^{5,7-10}



с рождения
до 12 месяцев

от 1 года

- Аминокислоты 100%
- СЦТ
- LCP без лактозы, фруктозы, сахарозы, глютена

Neocate® LCP, Neocate® Junior

- ✓ Эффективно купирует кожные и гастроинтестинальные симптомы в течение 3-14 дней¹¹⁻¹³
- ✓ Снижает потребность в медикаментозной терапии¹¹⁻¹³
- ✓ Обеспечивает рост и развитие ребенка с тяжелой АБКМ¹⁴⁻¹⁵

1. А.Н. Памелура, Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2014;59(4):91-99. 2. С.С. Гривбакин, Вопросы детской диетологии, 2020, том 18, №5, с. 42-48. 3. Verwilt J. European Journal of Clinical Nutrition. 1995;49, Suppl. 1:S. 39-48. 4. И.В. Макарова, Педиатрия №3, 2006: с. 45-51. 5. Gandy DCA, Pediatric research. 2018; 83(3):677-686. 6. Fox AT, Clinical and Translational Allergy. 2019;9:15. 7. Burks AW, Pediatric Allergy and Immunology. 2015; 26(4): 316-322. 8. Harvey BM, et al. Pediatr Res. 2014; 75:343-51. 9. По данным сравнительного анализа этикеточных надписей аминокислотных смесей на рынке РФ, май 2023. 10. Presto study, submitted for publication. 11. de Boissieu D, J Pediatr. 1997 Nov; 131 (5):744-7. 12. Vanderhoof JA, J Pediatr. 1997 131:741-744. 13. Новик Г.А., Вестник РАМН, 2016; 71(6): 446-457. 14. Isolauri E. J Pediatr. 1995; Oct.; 127(4): 550-7. 15. Sorensen K, Abstracts from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology Congress, 17-21 June 2017, Helsinki, Finland; Vol. 72, Issue S103. 16. Харьков А.В., Вопросы детской диетологии, 2005, т.3, №2, с.5-8.