УДК 616-056.3+57.083.322+615.874.2+615.218.1/.3+615.076

ПИЩЕВАЯ АЛЛЕРГИЯ И ПИЩЕВАЯ НЕПЕРЕНОСИМОСТЬ

© Маргарита Михайловна Гурова

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., 2

Контактная информация:
Маргарита Михайловна Гурова — д.м.н., доцент, профессор кафедры пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми, ведущий научный сотрудник лаборатории «Медико-социальных проблем в педиатрии». E-mail: itely@mail.ru
ORCID 0000-0002-2666-4759

Поступила: 28.12.2021 **Одобрена: 21.02.2022** **Принята к печати: 18.03.2022**

Резюме. В лекции даны определения пищевой аллергии, пищевой гиперчувствительности и пищевой непереносимости, представлены данные об их распространенности, описан механизм их развития, общие проявления и классификация неблагоприятных реакций на пищу. Подробно описаны пищевая непереносимость, вызванная дефектами транспортных систем и/или дефицитом ферментов, в том числе FODMAPs, пищевая непереносимость, вызванная фармакологическими соединениями, содержащимися в пище, пищевая аллергия и механизмы их формирования (иммунные и неиммунные), обусловливающие различные особенности течения заболевания и подходы к терапии. Даны сведения о дифференциальном диагнозе этих состояний.

Ключевые слова: *пищевая аллергия; пищевая гиперчувствительность; пищевая непереносимость.*

FOOD ALLERGIES AND FOOD INTOLERANCES

© Margarita M. Gurova

Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 194100, Saint-Petersburg, Litovskaya str., 2

Contact information:
Margarita M. Gurova — Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Professor of the Department of Propaedeutics of Children's Diseases with a Course in General Child Care, Leading Researcher of the Laboratory of Medical and Social Problems in Pediatrics.
E-mail: itely@mail.ru ORCID 0000-0002-2666-4759

Received: 28.12.2021 **Revised: 21.02.2022** **Accepted: 18.03.2022**

Summary. The lecture gives definitions of food allergies, food hypersensitivity and food intolerance, presents data on their prevalence, describes the mechanism of their development, common manifestations and classification of adverse reactions to food. Food intolerance caused by defects in transport systems and/or deficiency of enzymes, including FODMAPs, food intolerance caused by pharmacological compounds contained in food, food allergy and the mechanisms of their formation (immune and non-immune), causing various features of the course and approaches to therapy. Information about the differential diagnosis of these conditions is given.

Key words: *food allergy; food hypersensitivity; food intolerance.*

Конфликт интересов: Конфликт интересов отсутствует.

Conflict of Interest: The author states that there is no conflict of interest.

В практической деятельности врача-педиатра часто возникают трудности в разграничении таких состояний, как пищевая аллергия (ПА) и пищевая непереносимость (ПН), которые объединяет возможность развития патологических реакций в ответ на употребление тех или иных пищевых продуктов. В то же время, несмотря на сходные клинические проявления, механизмы, лежащие в основе этих состояний, различны, что определяет различные подходы к терапии и прогноз.

ТЕРМИНОЛОГИЯ

Для описания неблагоприятных эффектов, возникающих вследствие употребления пищи, используются следующие термины: «пищевая гиперчувствительность», «пищевая непереносимость» и «пищевая аллергия».

Пищевая непереносимость (ПН) — патологическое состояние, при котором появление клинических симптомов вызвано неиммунологическими реакциями на пищу вследствие: 1) фармакологических

Таблица 1. Особенности, объединяющие пищевую непереносимость и пищевую аллергию

Пищевая аллергия	Пищевая непереносимость
Общие проявления	
• Взаимосвязь появления клинических симптомов с приемом продукта/продуктов питания. • Общей мишенью является желудочно-кишечный тракт. • При устранении продукта, вызвавшего неблагоприятную реакцию, отмечается улучшение самочувствия и уменьшение клинической симптоматики («+» эффект на элиминацию), симптомы появляются вновь после повторного введения триггерного продукта («+» провокационная проба) [3, 4]	

эффектов самих пищевых продуктов; 2) дефектов ферментов и/или транспортеров.

Пищевая аллергия (ПА) — патологическое состояние, при котором появление клинических симптомов при употреблении продуктов питания обусловлено иммунными механизмами (иммуноглобулин Е (IgE)-опосредованными или не IgE-опосредованными).

Пищевая гиперчувствительность — общий термин, использующийся для описания любой патологической реакции на пищевые продукты и компоненты пищи, независимо от механизмов, лежащих в их основе [1, 2].

Общие проявления, характерные для ПН и ПА, представлены в таблице 1.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Классификация неблагоприятных реакций на пищевые продукты представлена на рисунке 1.

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ПИЩЕВОЙ НЕПЕРЕНОСИМОСТИ И ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИИ

Распространенность непереносимости отдельных компонентов пищи достигает до 20% в общей популяции [4, 5], что значительно превышает частоту выявляемости иммуно-опосредованных реакций на пищу, составляющих от 6 до 8% в общей популяции. В среднем эти показатели распространенности ПН можно считать относительно постоянными, так как сходные данные были представлены 20 лет назад [6].

Наиболее часто жалобы на непереносимость тех или иных продуктов предъявляют пациенты с функциональными нарушениями желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), прежде всего, с синдромом раздраженной толстой кишки (СРК). По данным ряда авторов, взаимосвязь гастроинтестинальных

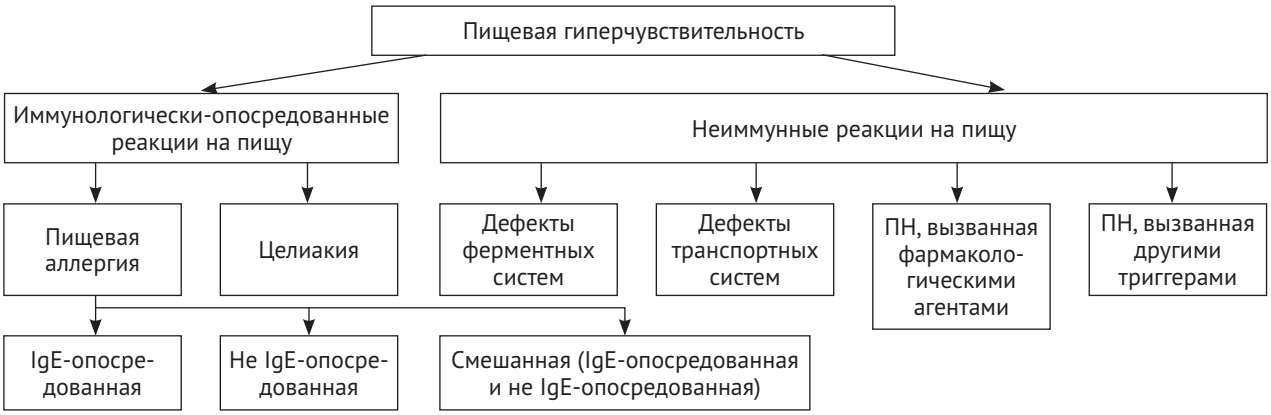


Рис. 1. Классификация неблагоприятных реакций на пищу. ПН — пищевая непереносимость ([5], с изм.)

Таблица 2. Распространенность пищевой непереносимости различных продуктов при функциональных нарушениях желудочно-кишечного тракта

Группа пищевых продуктов	Примеры пищевых продуктов	Количество пациентов, сообщающих о пищевой непереносимости (%)
Зерновые продукты	Пшеничный хлеб	4,8–34,8
Овощи, фрукты	Капуста Лук Горох/фасоль	9,6–57 8,9–56 21,4–46
Молочные продукты	Молоко	4,4–41,7
Напитки	Кофе	26,2–39
Другие продукты	Острые специи Жирная пища или еда, жаренная во фритюре	25,9–45 13,3–44

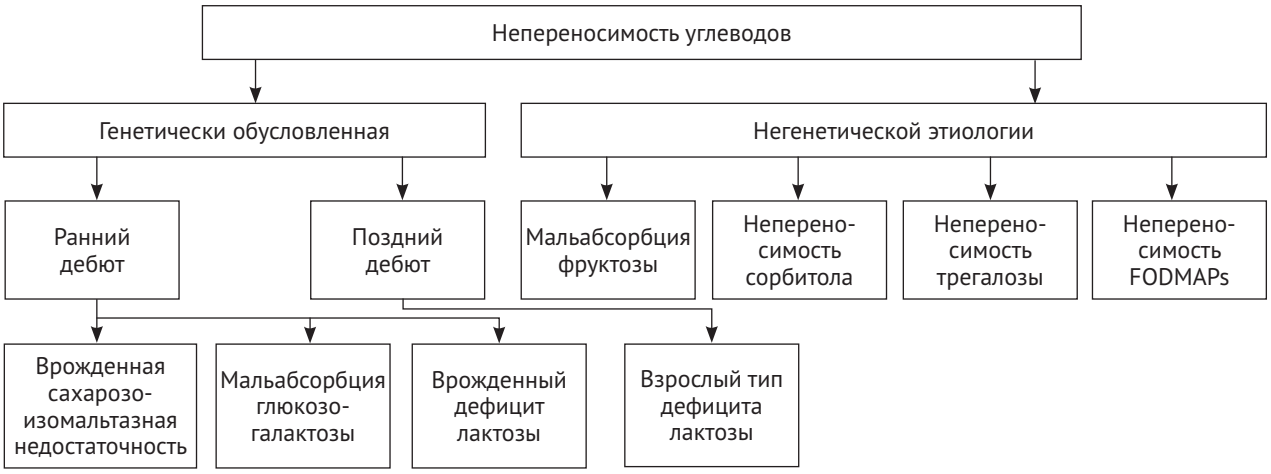


Рис. 2. Классификация непереносимости углеводов. FODMAPs — акроним, объединяющий короткоцепочечные углеводы, — ферментируемые олигосахариды (фруктаны и галактаны), дисахариды (лактоза), моносахариды (фруктоза) и полиолы (сахарные спирты — изомальтит, мальтит, маннит, ксилит, сорбит)



Рис. 3. Общие механизмы патогенеза непереносимости углеводов генетической и негенетической этиологии. КЦЖК — короткоцепочечные жирные кислоты; ОГС — олигосахариды

проявлений с употреблением тех или иных пищевых продуктов испытывают от 50 до 84% пациентов [7, 8]. Группы пищевых продуктов, с которыми связывают проявления пищевой непереносимости, сопровождающиеся желудочно-кишечными симптомами, представлены в таблице 2 [4, 5, 7].

1. ПИЩЕВАЯ НЕПЕРЕНОСИМОСТЬ

Пищевая непереносимость, вызванная дефектами транспортных систем и/или дефицитом ферментов

Среди групп пищевых продуктов в качестве причин ПН в настоящее время лидирующую позицию занимают углеводы —причина развития ПН в трех из четырех случаев. Это связано со значительным увеличением потребления углеводов в питании. Так, по данным национального опроса в Соединенных Штатах Америки, было показано, что за последние несколько десятилетий потребление отдельных углеводов, в основном в виде добавленных сахаров, увеличилось на 900% [9].

Классификация непереносимости углеводов представлена на рисунке 2 [5].

Для непереносимости углеводов характерны общие механизмы патогенеза, инициирующиеся нарушением абсорбции вследствие дефекта транспортеров и/или ферментных систем (рис. 3). В ре-

зультате происходит повышение осмотического давления в тонкой кишке с последующим притоком жидкости и развитием осмотической диареи. За счет ферментации неабсорбируемых углеводов микрофлорой толстой кишки отмечается повышенное газообразование и синдром избыточного бактериального роста, приводящие к появлению гастроинтестинальных симптомов.

Лактазная недостаточность

Лактоза представляет собой дисахарид, обнаруженный в молоке млекопитающих, который в щеточной кайме тощей кишки под действием β-галактозидазы (фермента лактазы) расщепляется на составляющие его моносахариды — глюкозу и галактозу. Лактаза необходима для нормального роста и развития детей раннего возраста с момента рождения до введения прикормов, после чего наблюдается постепенное снижение ее активности, степень которого варьирует в зависимости от генетических особенностей и этнической принадлежности [10]. Синтез лактазы кодируется одним геном: хорошая активность лактазы является наследственным аутосомно-доминантным признаком. Наиболее часто выявляется у жителей Европы, Южной Азии, среди жителей отдельных регионов Африки. Считается, что генетические изменения и закрепление активности лактазы возникли в период одомашнивания млекопитающих для получения молока [11].

Снижение или недостаточная активность лактазы (лактазная недостаточность взрослого типа) наблюдается примерно у 65% взрослого населения, варьируя в зависимости от этнической группы (в Азии от 80 до 100%, в Африке от 70 до 95%, в США от 15 до 80%, в Европе в целом от 15 до 70%) и связано со снижением активности лактазы у детей в возрасте от двух до пяти лет [12, 13]. В основе лежит точечный полиморфизм C/T 13910, характеризующийся заменой последовательности ДНК, которая регулирует ген лактазы (LPH): генотип CC коррелирует с гиполактазией, в то время как генотип TT — с сохраняющейся активностью лактазы [5].

Помимо генетически обусловленной формы, снижение активности лактазы может быть вторичным, обратимым, вызванным изменением щеточной каймы энтероцитов тощей кишки на фоне основного патологического процесса — инфекционных заболеваний ЖКТ, воспалительных, в том числе аллергических, заболеваний кишечника, целиакии. В данном случае при стихании воспаления в слизистой оболочке (СО) активность лактазы восстанавливается.

Симптомы непереносимости лактозы обычно не возникают, пока активность лактазы не снижается менее 50% от исходного уровня [14]. Показано, что даже при первичной лактазной недостаточности большинство людей могут переносить небольшое количество лактозы в рационе (суммарно до 12–15 г/сут) при равномерном распределении ее приема в течение дня [15]. Порог толерантности к лактозе зависит от следующих факторов: 1) количества лактозы в рационе; 2) от особенностей состава пищи, ее консистенции и температуры; 3) времени транзита по кишечнику; 4) степени остаточной экспрессии лактазы; 5) особенностей состава и ферментационной способности кишечной микробиоты за счет синтеза бактериальной β-галактозидазы, частично компенсирующей гиполактазию; 6) чувствительности кишечника к химическому и механическому раздражению [14].

Мальабсорбция фруктозы

Фруктоза — моносахарид, который естественным образом присутствует во фруктах и меде и все чаще используется в пищевой промышленности, обычно в виде кукурузного сиропа с высоким содержанием фруктозы [16]. В пище содержится в виде моносахарида — фруктозы, в составе дисахарида — сахарозы (β-фруктоза и α-глюкоза) и в виде фруктанов — полимеров фруктозы (каждая молекула фруктана состоит из множества молекул β-D-фруктозы и одной молекулы α-D-глюкозы).

Нарушение всасывания фруктозы в тонкой кишке развивается вследствие ее избыточного поступления с пищевыми продуктами и/или снижения активности транспортеров фруктозы вследствие их недостаточной зрелости.

Существует предел абсорбционной способности фруктозы в кишечнике человека, определяемый возможностями транспортеров, осуществляющих перенос фруктозы путем облегченного транспорта. Транспортеры GLUT-2 и GLUT-5 являются наиболее изученными [17]. В соотношении 1:1 глюкоза и фруктоза совместно транспортируются через апикальную поверхность слизистой оболочки кишечника с помощью GLUT-2, тогда как GLUT-5 обеспечивает независимую абсорбцию фруктозы посредством облегченной диффузии. Возможно участие других транспортеров, однако ряд из них (GLUT-7) имеют дистальное расположение в подвздошной кишке [17], что уменьшает их значимость, либо функциональная активность не изучена (GLUT-8) [18].

Наиболее часто синдром мальабсорбции фруктозы выявляется у детей младше 10 лет (максимально часто в возрасте 2–4 года), что связано с возраст-зависимой, эволюционно обусловленной регуляцией экспрессии GLUT-5 (основного транспортера, обеспечивающего абсорбцию фруктозы). Было показано, что после введения фруктозы в количестве 1 г/кг детям в возрасте от 1 года до

3 лет положительный дыхательный водородный тест был получен в 69,5% случаев, тогда как у детей 4–6 лет при аналогичной нагрузке фруктозой только в 26,8% случаев [19]. В последующем при обследовании 1093 детей и взрослых была показана следующая возрастная динамика абсорбции фруктозы: до 10 лет способность к поглощению фруктозы увеличивалась, в дальнейшем, в возрастном промежутке от 10 до 79 лет, способность к поглощению фруктозы не изменялась [17].

Последующие исследования позволили установить оптимальное количество фруктозы, которое может абсорбироваться в тонкой кишке без развития гастроинтестинальных симптомов: доза ≤25 г для взрослых или ≤1 г/кг для детей представляется оптимальной для употребления для здоровых лиц и для диагностики синдрома мальабсорбции фруктозы [20–22].

Непереносимость трегалозы

Трегалоза — дисахарид, состоящий из двух молекул глюкозы, который содержится в грибах и водорослях [23]. Кишечная трегалаза, фермент щеточной каймы, представляет собой бета-галактозидазу, катализирующую гидролиз трегалозы, присутствует на протяжении всей тонкой кишки с максимальной активностью в проксимальных отделах тощей кишки [23].

Изолированный дефицит трегалозы представляет собой аутосомно-доминантное заболевание, описано у 8% населения Гренландии [24], тогда как в других странах зарегистрированы единичные случаи. Отсутствие данных по распространенности непереносимости трегалозы связано с трудностями в диагностике данного состояния [24]. В то же время исследователями поддерживается мнение, что мальабсорбция трегалозы вследствие дефицита трегалазы представляет собой редкое состояние, не имеющее существенного значения для клинической практики.

Непереносимость сорбитола

Сорбитол — углевод, который естественным образом присутствует во фруктах и соках. Он также используется в ряде коммерческих продуктов: лекарственных препаратах, сладостях, диетических продуктах в качестве заменителя сахарозы и в жевательной резинке [25]. Абсорбция сорбитола в тонкой кишке является дозозависимой, и при повышении дозы или концентрации могут возникнуть гастроинтестинальные симптомы [26].

Непереносимость FODMAPs

Акроним FODMAPs объединяет ферментируемые углеводы с короткой цепью (фруктозу, лактозу, фрукто- и галактоолигосахариды — фруктаны и галактаны) и сахарные спирты (полиолы — сорбит, маннит, ксилит и мальтит) [25]. О том, что ряд углеводов может вызывать гастроинтестинальные симптомы по отдельности [26–28] или в комбинации, например, фруктоза + сорбит [29–31], было известно давно, но только недавно они были объединены в отдельную группу — FODMAPs. Хотя существуют различия FODMAPs в возможности поступления в нижние отделы ЖКТ, в совокупности они объясняют усиление функциональных желудочно-кишечных симптомов у восприимчивых людей (например, при СРК) и их исключение из диеты в целом как группы, имеет бóльшее значение для уменьшения симптомов, чем исключение каждого продукта по отдельности.

Все вышеперечисленные углеводы имеют следующие общие функциональные свойства.

1) Плохо всасываются в тонкой кишке: плохое всасывание вызвано медленными трансмембранными транспортерами (фруктоза), пониженной активностью гидролаз щеточной каймы (лактоза), недостатком гидролаз (фруктаны, галактаны) или слишком большим размером молекулы для простой диффузии (полиолы).

2) Представляют собой небольшие и, следовательно, осмотически активные молекулы, которые вызывают диарею, увеличивая объем и разжижая внутрикишечное содержимое и, таким образом, влияя на моторику кишечника [32].

3) Быстро ферментируются бактериями. Скорость ферментации бактериями определяется длиной цепи углевода. Ферментация ди- и олигосахаридов происходит намного быстрее по сравнению с полисахаридами.

Кроме того, появляются данные о непосредственном влиянии FODMAPs на моторику желудочно-кишечного тракта. Так, по данным двойного слепого перекрестного исследования с участием 11 здоровых добровольцев с использованием сцинтиграфии для измерения времени транзита было показано, что смесь 25 г фруктозы и 5 г сорбита усиливает моторику желудочно-кишечного тракта, тогда как применение 30 г глюкозы не оказывает подобного эффекта. Применение сцинтиграфии с ^{99m}Tc подтвердило, что это различие связано с сокращением времени транзита по тонкой кишке [30].

В настоящее время существует достаточно доказательств того, что отдельные FODMAPs вызывают абдоминальные симптомы (вздутие живота, боли, тошнота и нарушения стула — диарея и/или запор), подтвержденных острыми провокационными тестами с лактозой [33], фруктозой [33, 34], фруктоолигосахаридами (ФОС) [25, 35] и сорбитом [33, 36].

FODMAPs содержатся в большом количестве пищевых продуктов, включая пшеницу, рожь, овощи, фрукты и бобовые [29, 37]. Несмотря на то что все

Таблица 3. Пищевые источники FODMAPs (FODMAPs может провоцировать симптомы в зависимости от стандартного размера порции) и альтернативные продукты [25]

FODMAPs	Повышенное содержание фруктозы	Лактоза	Олигосахариды (фруктаны и галактаны)	Полиолы
Продукты с высоким содержанием FODMAP	**Фрукты:** яблоки, груши, персики, манго, арбуз, китайская груша (Наши), консервированные фрукты в натуральном соке Мед **Подсластители:** фруктоза, кукурузный сироп с высоким содержанием фруктозы **Большая общая доза фруктозы:** консервированные фрукты; большие порции фруктов, сухофрукты, фруктовые соки	**Молоко:** коровье, козье и овечье (обычное и нежирное), мороженое **Йогурт** (обычный и нежирный) **Сыры:** мягкие и свежие (например, рикотта, коттедж)	**Овощи:** артишоки, спаржа, свекла, брюссельская капуста, брокколи, капуста, укроп, чеснок, лук-порей, окра, лук, горох, лук-шалот **Зерновые:** пшеница и рожь в больших количествах (например, хлеб, макароны, кускус, крекеры, печенье) **Бобовые:** нут, чечевица, красная фасоль, печеные бобы	**Фрукты:** яблоки, абрикосы, вишня, лонгон, личи, китайская груша (Наши), нектарины, груши, персики, сливы, чернослив, арбуз **Овощи:** авокадо, цветная капуста, грибы, стручковый горох **Подсластители:** сорбит (420), маннит (421), ксилит (967), мальтит (965), изомальт (953) и другие, заканчивающиеся на «-ол»
Альтернативные продукты (с низким содержанием FODMAP)	**Фрукты:** банан, черника, дуриан, грейпфрут, виноград, киви, лимон, лайм, мандарин, маракуйя, лапа-лапа, малина, арбуз, клубника, танжело **Заменители меда:** кленовый сироп, золотой сироп (светлая патока) **Подсластители:** любые, кроме полиолов	**Молоко:** без лактозы, рисовое молоко **Сыр:** «твердые» сыры, включая бри, камамбер **Йогурт:** без лактозы **Заменители мороженого:** джелато, сорбет Масло	**Овощи:** побеги бамбука, бок чой (китайская листовая капуста), морковь, сельдерей, стручковый перец, кукуруза, баклажаны, зеленая фасоль, салат, зеленый лук, пастернак, тыква, серебряная свекла, зеленый лук, помидоры **Лук/чеснок заменители:** масло с чесноком Безглютеновые зерновые продукты	**Фрукты:** банан, черника, дуриан, грейпфрут, виноград, киви, лимон, лайм, мандарин, маракуйя, лапа-лапа, малина, арбуз **Подсластители:** сахар (сахароза), глюкоза, другие искусственные подсластители, не заканчивающиеся на «-ол»

продукты, содержащие FODMAPs, потенциально могут привести к возникновению симптомов (сводные данные о пищевых источниках FODMAPs приведены в таблице 3), относительный вклад различных подгрупп FODMAPs варьирует в зависимости от этнической принадлежности пациента, от количества FODMAPs в рационе.

Характеристика основных FODMAPs

Фруктаны. Фруктаны представляют собой короткоцепочечные углеводы на основе линейных или разветвленных полимеров фруктозы, включают инулин (степень полимеризации (DP) до 60), олигофруктозу (DP 2–8), фруктоолигосахариды (DP <10) [37] и являются естественными запасными углеводами различных овощей (например, лук, чеснок, артишоки), фруктов (бананы) и зерновых [38, 39]. Среди зерновых пшеница является основным источником фруктанов в рационе, их количество в твердом веществе составляет 1–4% [37, 40–42]. Инулин и фруктоолигосахариды (ФОС) часто используются в пищевой промышленности, в том числе и для продуктов детского питания, в качестве добавок с учетом их пребиотических свойств.

Всасывание у людей составляет менее 5% из-за отсутствия в тонкой кишке гидролаз, способных разрушать фруктозо-фруктозные связи. Поскольку фруктаны в интактном виде не могут транспортироваться через эпителий, то они не абсорбируются в тонкой кишке, подвергаясь микробной деградации в подвздошной и толстой кишке [43]. Это подтвердило исследование на пациентах с илеостомой,

Таблица 4. Распространенность непереносимости FODMAPs

FODMAPs	Распространенность	Примеры
Фруктоза (при избытке глютена)	30–40% людей в популяции	• Мед. • Яблоки. • Абрикосы. • Авокадо
Лактоза	30–70% в зависимости от этнической принадлежности	• Молочные продукты. • Молочные десерты. • Йогурты. • Заварной крем
Фруктоолигосахариды (фруктоза/ФОС)	Практически у всего населения	Пшеница и ее производные
Галактоолигосахариды	Практически у всего населения	• Капуста. • Бобовые. • Чеснок. • Лук-порей
Полиолы (сахарные спирты)	Нарушение всасывания у 50% населения	• Груша. • Абрикосы. • Кукуруза. • Цветная капуста. • Грибы

показавшее, что 34–90% употребляемых фруктанов выделяются с содержимым из илеостомы [25, 44].

Галактоолигосахариды *(ГОС)*. ГОС — это короткоцепочечные углеводы полимеров галактозы с глюкозой в конечном положении. Они не гидролизуются в желудочно-кишечном тракте человека из-за отсутствия фермента α-галактозидазы, достигают толстой кишки в неизмененном виде, ферментируются бактериями в толстой кишке. ГОС включают рафинозу и стахиозу, содержатся в таких распространенных источниках питания, как грудное молоко, стручковые и бобы, некоторые зерновые культуры и орехи [37]. Наличие ГОС в бобовых и зернобобовых культурах объясняет повышенное газообразование и возможность развития гастроинтестинальных симптомов при их употреблении в пищу [27].

Галактаны — сложные полисахариды, относящиеся к полимерам галактозы или соединениям галактозы с другими сахарами, содержатся во многих растениях: бобовые, включая чечевицу, нут и красную фасоль, в значительных количествах присутствуют в сахарной свекле, составляют основную углеводородную часть агар-агара, растительных гумми и слизей. Много галактанов содержится в блюдах индийской и мексиканской кухни. Употребляются вегетарианцами в качестве источника белка [25].

Полиолы. Полиолы относительно мало изучены как FODMAPs, но широко распространены в пищевых продуктах (сорбит — в продуктах, богатых свободной фруктозой, маннит — в грибах), содержатся в овощах (цветная капуста), фруктах (абрикосы, персики, вишня, яблоки, груши) и используются в качестве искусственных подсластителей со следующими номерами добавок на упаковках продуктов питания: сорбит (420), ксилит (967), маннит (421), мальтит (965) и изомальт (953) [23, 26].

Полиолы не имеют активных транспортных систем в тонкой кишке и поглощаются путем пассивной диффузии. Скорость поглощения связана с тремя факторами. Во-первых, диффузия происходит через «поры» в эпителии и, следовательно, ее скорость зависит от размера молекулы. Например, эритритол — 4-углеродный полиол, хорошо абсорбируется в тощей кишке, а маннит, 6-углеродный полиол, абсорбируется значительно хуже. Во-вторых, размер пор изменяется на протяжении тонкой кишки с уменьшением в дистальном направлении. Таким образом, скорость прохождения полиолов через тощую кишку будет влиять на степень абсорбции, которая ухудшается в дистальных отделах (подвздошная кишка). И в-третьих, размер пор уменьшается при развитии воспалительного процесса в слизистой оболочке тонкой кишки при таких состояниях как целиакия, аллергические поражения пищеварительного тракта и т.д. [25, 45].

Ограниченное число исследований, касающихся изучения абсорбции сорбита и маннита, показали, что количество, доступное для ферментации, имеет значительные индивидуальные вариации и зависит от принятой дозы [46].

Суммарно распространенность непереносимости FODMAPs и типичные примеры продуктов представлены в таблице 4 [47].

Таблица 5. Пищевые продукты, содержащие химические соединения, провоцирующие развитие гастроинтестинальных симптомов, и предполагаемые механизмы

Химические соединения, содержащиеся в продуктах	Продукты	Предполагаемый механизм провокации желудочно-кишечных симптомов
Салицилаты	Кофе, чай, зеленые яблоки, банан, лимон, нектарин, сливы, виноград, грейпфрут, помидор, морковь, огурец, горох, зелень и специи [48]	Стимуляция тучных клеток с избыточной продукцией метаболитов лейкотриенов [49] с развитием провоспалительных реакций и сокращением гладких мышц [50]
Амины (например, гистамин, тирамин, серотонин и др.)	Вино, пиво, зрелые сыры, вяленые и мясные продукты, рыбные консервы [51]	Стимулируют тучные клетки с повышенным образованием метаболитов лейкотриенов [49], что может приводить к провоспалительным реакциям и стимулировать сокращение гладких мышц [50]
Глутаматы (усилители вкуса)	Помидоры, сыр, бульонные кубики, дрожжевой экстракт [52]	Механизм действия точно не известен, но исключение эксайтотоксинов (включая глутамат натрия) при СРК способствовало разрешению >30% симптомов у 84% пациентов [53]
Кофеин	Кофе, чай, шоколад, напитки, содержащие колу, напитки с кофеином	Стимулирует центральную нервную систему и увеличивает секрецию желудочного сока и двигательную активность толстой кишки, возможно, за счет нейроэндокринных гормонов желудочно-кишечного тракта (например, холецистокинина, экзорфина, гастрина или мотилина). Однако этот механизм нуждается в уточнении [54]

2. ПИЩЕВАЯ НЕПЕРЕНОСИМОСТЬ, ВЫЗВАННАЯ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИМИ СОЕДИНЕНИЯМИ, СОДЕРЖАЩИМИСЯ В ПИЩЕ

В пище может присутствовать ряд химических веществ с потенциальной фармакологической активностью, которые могут быть причиной появления клинической симптоматики. К таким химическим веществам относятся салицилаты, вазоактивные амины (гистамин), глутаматы (например, глутамат натрия) и кофеин (табл. 5). К наиболее частым клиническим проявлениям относятся гастроинтестинальные симптомы, однако патогенетические механизмы, лежащие в основе их возникновения, до конца не изучены. Предполагается, что они реализуются через влияние на нейроэндокринную систему ЖКТ. К наиболее частым триггерам относятся амины, салицилаты и подсластители (аспартам).

Непереносимость гистамина

Непереносимость гистамина вызвана нарушением метаболизма гистамина, поступающего главным образом извне (продукты, богатые гистамином, и полуфабрикаты). Основной причиной является дефицит фермента диаминоксидазы (ДАО), который отвечает за внеклеточную биотрансформацию гистамина [49]. Помимо этого, может выявляться дефицит фермента гистамин-N-метилтрансферазы (ГNMT), ответственного за внутриклеточную деградацию гистамина — состояние, встречаемое крайне редко (1% из 82 млн, по данным Jarisch R., 2004) [15].

Таблица 6. Характерные симптомы, вызванные непереносимостью гистамина

Система	Симптомы
Типичные проявления	
Кожные покровы	• Эритема. • Зуд. • Приливы. • Крапивница
Желудочно-кишечный тракт	• Метеоризм. • Абдоминальный болевой синдром (колики). • Диарея
Респираторная система	• Заложенность носа. • Ринорея. • Бронхообструкция
Сердечно-сосудистая система	• ↓ АД. • ↑ АД. • Аритмия
Редко встречающиеся	
• Головная боль. • Дисменорея	

Симптомы непереносимости гистамина разнообразны и затрагивают почти все органы и системы (табл. 6).

Выраженность клинической симптоматики определяется количеством содержащегося в крови гистамина. Так, даже небольшое повышение концентрации гистамина выше нормы приводит к вазодилатации, повышенной секреции желудочного сока, продукции муцина и сокращению гладких мышц. Дальнейшее повышение концентрации приводит к тахикардии, аритмиям и типичным кожным реакциям. Может также наблюдаться гипотензия, бронхоспазм и, при быстром повышении концентрации гистамина, шок или остановка сердца [49, 50].

Повышенная секреция желудочного сока и сокращение гладкой мускулатуры, которые выявляются даже при небольшом повышении уровня гистамина, объясняют появление неспецифических гастроинтестинальных симптомов, таких как диспепсия, ощущение вздутия живота и болевой абдоминальный синдром.

Непереносимость салицилатов

Частота выявления непереносимости салицилатов в России не изучалась, в Европе составляет в среднем 2,5% [3, 4]. Классическими симптомами непереносимости салицилатов являются симптомы со стороны респираторного тракта: заложенность носа или ринорея, признаки синусита, может выявляться полипоз носа, бронхиальная астма. Помимо этого, могут возникать гастроинтестинальные симптомы: метеоризм, вздутие живота, диарея и, в редких случаях, проявления колита с развитием язвенных дефектов и последующим формированием стриктур.

Патогенез непереносимости салицилатов, как и других нестероидных противовоспалительных препаратов, основан на ингибировании активности циклооксигеназы-1 с последующим снижением синтеза простагландинов и повышенной продукцией лейкотриенов (ЛТ) — ЛТВ4 и/или ЛТС4-Е4 [4]. Подобные патогенетические изменения могут возникнуть не только при употреблении продуктов, содержащих салицилаты, но и другие кислоты (например, бензойную кислоту или красители) [4].

Чувствительность к глютену, не связанная с целиакией

Чувствительность к глютену, не связанная с целиакией, — это относительно новое определение для описания желудочно-кишечных симптомов, возникающих в ответ на глютен, содержащийся в рационе, при отсутствии диагностических признаков целиакии или аллергии на пшеницу [55, 56, 57, 58]. Механизмы, с помощью которых глютен вызывает симптомы, продолжают активно исследоваться.

ПИЩЕВАЯ АЛЛЕРГИЯ

В отличие от ПН, ПА объединяет широкий спектр иммуноопосредованных заболеваний, которые в зависимости от механизмов развития подразделяются на IgE-опосредованные, не IgE-опосредованные, смешанного характера, вызванные поступлением в организм пищевых антигенов. Общими патологическими механизмами для ПА являются: 1) нарушение иммунологической толерантности; 2) смещение иммунного ответа в сторону Th2-типа; 3) нарушение целостности кишечного барьера [59, 60–62]. Предрасполагающие факторы развития ПА представлены в таблице 7.

Таблица 7. Предрасполагающие факторы развития пищевой аллергии [63–67]

Предрасполагающие факторы
• Характер вскармливания после рождения (грудное вскармливание, искусственное вскармливание). • Перенесенные кишечные инфекции в раннем возрасте. • Количество курсов антибактериальных препаратов. • Состояние микробиома кишечника. • Генетические и эпигенетические факторы

Потеря иммунологической толерантности происходит вследствие нарушения межклеточного взаимодействия между клетками, участвующими в формировании протективного иммунитета (тучные клетки, базофилы, эозинофилы, лимфоциты и конститутивные тканевые клетки — эпителиальные клетки и антигенпрезентирующие М-клетки) → изменения со стороны системы иммунного надзора → нарушение регуляции процессинга антигена и изменение функции Treg → возникновение иммунной гиперчувствительности к безвредным пищевым антигенам, неспособность ограничить и прекратить данную реакцию → развитие хронизации воспалительного процесса [63, 68].

Смещение иммунного ответа в сторону Th2-типа не только инициирует заболевание, но и играет ведущую роль в поддержании клинических проявлений → повышенная продукция цитокинов Th2 при относительном снижении уровня цитокинов других типов Т-клеток (Treg, Th1, Th17) → увеличение синтеза и активации IgE и тучных клеток, базофилов и эозинофилов → развитие воспалительной реакции в органах-мишенях [63, 68].

Нарушение целостности кишечного барьера приводит к его повышенной проницаемости и возможности свободного проникновения антигена (АГ) во внутреннюю среду организма с последующим взаимодействием с клетками иммунной системы → нарушение иммунной толерантности, активация врожденного иммунитета → дополнительная стимуляция Th2 [69].

ISSN 2221-2582

Таблица 8. Классификация аллергических заболеваний желудочно-кишечного тракта и их возможные механизмы [1, 60, 63, 70, 73–76]

Варианты иммунопатологических реакций	Заболевание	Антиген	Механизмы
IgE-опосредованная пищевая аллергия	Пищевая анафилаксия	Молоко, яйца, пшеница, рыба и морепродукты, арахис и лесные орехи, говядина, соя, курица	• Повышенная дифференцировка Th2-клеток и снижение количества Treg. • При контакте с АГ происходит повышенная секреция цитокинов Th2 (IL-4, IL-5, IL-9 и IL-13). • Стимуляция В-клеток с повышенным синтезом IgE. • IgE связывается с рецептором FcεRI на тучных клетках. • Пищевые антигены вызывают перекрестное сшивание молекул IgE, связанных с тучными клетками. • Дегрануляция тучных клеток с высвобождением гистамина и медиаторов воспаления, включая протеазы, выработка *de novo* липидных метаболитов арахидоновой кислоты и выработка *de novo* цитокинов (IL-4, IL-13)
	Оральный аллергический синдром	Эпитопы, полученные из пыльцы	Перекрестная реакция с эпитопами белков фруктов или овощей
	Аллергия на красное мясо	Углеводный эпитоп α-галактозы, обнаруженный в красном мясе	Реакция с АГ, передающимися со слюной клещей, питавшихся млекопитающими
IgE-опосредованные и не IgE-опосредованная (смешанная) пищевая аллергия	Эзофагогастроинтестинальные заболевания (например, эозинофильный эзофагит)	Молоко, яйцо, пшеница, рыба / моллюски, арахис / лесные орехи, соя	• Повышение времени контакта аллергена с антигенпрезентирующими клетками с последующим нарушением иммунной толерантности. • Активация врожденного иммунитета с выработкой эпителиальными клетками IL-1, IL-25, ГЦ-КСФ, IL-33 и ТСЛП, которые способствуют привлечению и активации клеток Th2. • Увеличение продукции IL-13. • IL-13 способствует выработке эотаксина-3 эпителиальными клетками с привлечением эозинофилов. • IL-13 способствует экспрессии CAPN14, приводя к нарушению эпителиального барьера пищевода, наряду со снижением экспрессии SPINK7. • Эозинофилия с повреждением тканей
Не IgE-опосредованная аллергия	Синдром энтероколита, вызванного пищевыми белками	Молоко, соя, рис, овес, яйцо	Получены данные об участии нейтрофилов, NK-клеток, моноцитов и эозинофилов, нет данных об участии IgG4 и повышенной кишечной проницаемости в развитии болезни
	Проктоколит, индуцированный пищевыми белками	Молоко, соя, рис, овес, яйцо	Эозинофильное воспаление
	Энтеропатия, вызванная пищевым белком	Молоко, соя, рис, овес, яйцо	Предварительные доказательства участия аллерген-специфических супрессоров CD8 + Т-клеток

Примечание: ГЦ-КСФ — гранулоцитарный колониестимулирующий фактор; ТСЛП — тимический стромальный лимфопротеин; CAPN14 — цистеиновая протеаза кальпаин-14; SPINK7 — ингибитор сериновой протеазы.

Таблица 9. Сравнение основных характеристик пищевой непереносимости и пищевой аллергии

Характеристики	Пищевая аллергия	Пищевая непереносимость
Распространенность	2–5% — взрослые, 6–15% — дети	До 45% (выявляется в 20 раз чаще)
Причина возникновения	Развитие иммунопатологических реакций (IgE-опосредованных, не IgE-опосредованных, смешанных)	Неиммунные изменения в организме: 1) дефицит ферментов или транспортеров и/или перегрузка транспортеров, расположенных на щеточной кайме эпителия тонкой кишки; 2) индивидуальная чувствительность организма к фармакологически активным веществам, содержащимся в пищевых продуктах
Взаимосвязь клинических проявлений и времени приема пищи	Развивается чаще по немедленному типу — в течение двух часов. Возможно развитие жизнеугрожающих состояний	Чаще отсроченные реакции, до 72 часов после приема пищи
Продукты, на которые наиболее часто развивается реакция	• Белок коровьего молока • Арахис • Яйца • Морепродукты • Лесные орехи • Пшеница	• Пшеница • Глютен • Молоко • Фрукты и овощи
Количество продуктов, на которые может развиваться реакция	На 1–2 продукта	Как на отдельные виды продуктов, так и на большое количество продуктов
Взаимосвязь патологических реакций с приемом триггерных продуктов	Появление патологических реакций не зависит от количества съеденного триггерного продукта	Дозозависимый эффект с хорошей переносимостью небольшого количества триггерных продуктов без патологических последствий
Продолжительность соблюдения элиминационной диеты	4–6 месяцев	3–4 недели, с последующим введением в рацион триггерного продукта в количествах, обеспечивающих его переносимость (уточнение порога толерантности)

Сводная информация об иммунологической основе подтипов гастроинтестинальных проявлений пищевой аллергии представлена в таблице 8.

Сравнительные характеристики ПН и ПА представлены в таблице 9.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, пищевые продукты являются триггерным фактором развития таких состояний, как пищевая непереносимость и пищевая аллергия, представляющих актуальную проблему в педиатрической практике, характеризующихся сходными клиническими проявлениями (чаще со стороны желудочно-кишечного тракта). В то же время эти состояния имеют различные патогенетические механизмы (иммунные и неиммунные), обусловливающие различные особенности течения и подходы к терапии. Тщательная оценка пищевого анамнеза (выявление взаимосвязи клинических симптомов с употреблением определенного пищевого продукта, характер триггерных продуктов, временно́й отрезок между приемом продукта и появлением симптоматики), динамики развития клинических проявлений помогают выстроить тактику обследования для проведения дифференциальной диагностики данных состояний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Проблемы пищевой аллергии у детей: механизмы развития, особенности течения, клинические варианты, подходы к лечению, диетотерапия. Под ред. Т.В. Косенковой, В.П. Новиковой, М.М. Гуровой. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2022.
2. Лусс Л.В. Пищевая аллергия и пищевая непереносимость: подходы к диагностике, терапии и профилактике. Аллергология и иммунология. 2012; 2: 48–56.
3. Zar S., Kumar D., Benson M.J. Food hypersensitivity and irritable bowel syndrome. Aliment Pharmacol Ther. 2001; 15: 439–49.
4. Zopf Y., Baenkler H.W., Silbermann A. et al. The differential diagnosis of food intolerance. Dtsch Arztebl Int. 2009; 106: 359–69.
5. Canani R.B., Pezzella V., Amoroso A. et al. Diagnosis and treatment intolerance to carbohydrates

in children. Nutrients. 2016; 8(157). DOI: 10.3390/nu8030157.
6. Young E., Stoneham M.D., Petruckevitch A. et al. A population study of food intolerance. Lancet. 1994; 343: 1127–30.
7. Hayes P.A., Fraher M.H., Quigley E.M. Irritable bowel syndrome: the role of food in pathogenesis and management. Gastroenterol Hepatol. 2014; 10: 164–74.
8. Бельмер С.В., Волынец Г.В., Горелов А.В. и др. Функциональные расстройства органов пищеварения у детей. Рекомендации Общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов. М.; 2021.
9. Malik V.S., Schulze M.B., Hu F.B. Intake of sugar sweetened beverages and weight gain. A systematic review. Am. J. Clin. Nutr. 2006; 84: 274–88.
10. Иванов Д.О., Новикова В.П., Петренко Ю.В. Мальабсорбция лактозы. В книге: Руководство по перинатологии. В двух томах. СПб.; 2019: 911–9.
11. Itan Y., Powell A., Beaumont M.A. et al. The origins of lactase persistence in Europe. PLoS Comput Biol. 2009; 5: e1000491.
12. Богданова Н.М. Лактазная недостаточность и непереносимость лактозы: основные факторы развития и принципы диетотерапии. Медицина: теория и практика. 2020; 5(1): 62–70.
13. Itan Y., Jones B.L., Ingram C.J. et al. A worldwide correlation of lactase persistence phenotype and genotypes. BMC Evol Biol. 2010; 10: 36.
14. Swallow D.M. Genetics of lactase persistence and lactose intolerance. Annu Rev Genet 2003; 37: 197–219.
15. Lomer M.C., Parkes G.C., Sanderson J.D. Review article: lactose intolerance in clinical practice-myths and realities. Aliment Pharmacol Ther. 2008; 27: 93–103.
16. Гурова М.М., Хавкин А.И. Синдром мальабсорбции фруктозы. Вопросы детской диетологии. 2021; 19(2): 23–32.
17. Jones H.F., Butler R.N., Brooks D.A. Intestinal fructose transport and malabsorption in humans. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2011; 300: G202–6.
18. DeBosch B.J., Chi M., Moley K.H. Glucose transporter 8 (GLUT8) regulates enterocyte fructose transport and global mammalian fructose utilization. Endocrinology. 2012; 153: 4181–91.
19. Hoekstra J.H., van Kempen A.A., Bijl S.B., Kneepkens C.M. Fructose breath hydrogen tests. Arch Dis Child. 1993; 68: 136–8.
20. Frieling T., Kuhlbusch-Zicklam R., Kalde S. et al. Fructose malabsorption: how much fructose can a healthy subject tolerate? Digestion. 2011; 84: 269–72.
21. Rumessen J.J., Gudmand-Hoyer E. Absorption capacity of fructose in healthy adults. Comparison with sucrose and its constituent monosaccharides. Gut. 1986; 27: 1161–8.
22. Kim Y., Park S.C., Wolf B.W., Hertzler S.R. Combination of erythritol and fructose increases gastrointestinal symptoms in healthy adults. Nutr Res. 2011; 31: 836–41.
23. Lomer M.C. Review article: the aetiology, diagnosis, mechanisms and clinical evidence for food intolerance. Aliment Pharmacol Ther. 2015; 41: 262–75.
24. Montalto M., Gallo A., Ojetti V., Gasbarrini A. Fructose, trehalose and sorbitol malabsorption. Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. 2013; 17: 26–9.
25. Gibson P.R., Shepherd S.J. Evidence-based dietary management of functional gastrointestinal symptoms: The FODMAP approach. Journal of Gastroenterology and Hepatology. 2010; 25: 252–8.
26. Jain N.K., Rosenberg D.B., Ulahannan M.J. et al. Sorbitol intolerance in adults. Am J Gastroenterol. 1985; 80: 678–81.
27. Calloway D.H., Murphy E.L. The use of expired air to measure intestinal gas formation. Ann N Y Acad Sci. 1968; 150: 82–95.
28. Ripoll C., Flourie B., Megnien S. et al. Gastrointestinal tolerance to an inulinrich soluble roasted chicory extract after consumption in healthy subjects. Nutrition. 2010; 26: 799–803.
29. Shepherd S.J., Lomer M.C., Gibson P.R. Short-chain carbohydrates and functional gastrointestinal disorders. Am J Gastroenterol. 2013; 108: 707–17.
30. Madsen J.L., Linnet J., Rumessen J.J. Effect of nonabsorbed amounts of a fructose-sorbitol mixture on small intestinal transit in healthy volunteers. Dig Dis-Sci. 2006; 51: 147–53.
31. El-Salhy M., Gandersen D. Diet in irritable bowel syndrome. Nutrition Journal. 2015: 14: 36.
32. Clausen M.R., Jorgensen J., Mortensen P.B. Comparison of diarrhea induced by ingestion of fructooligosaccharide Idolax and disaccharide lactulose: role of osmolarity versus fermentation of malabsorbed carbohydrate. Dig. Dis. Sci. 1998; 43: 2696–707.
33. Ladas S.D., Grammenos I., Tassios P.S., Raptis S.A. Coincidental malabsorption of lactose, fructose, and sorbitol ingested at low doses is not common in normal adults. Dig. Dis. Sci. 2000; 45: 2357–62.
34. Ravich W.J., Bayless T.M. Carbohydrate absorption and malabsorption. Clin. Gastroenterol. 1983; 12: 335–56.
35. Davidson M.H., Maki K.C. Effects of dietary inulin on serum lipids. J. Nutr. 1999; 129: 1474S–14747S.
36. Goldstein R., Braverman D., Stankiewicz H. Carbohydrate malabsorption and the effect of dietary restriction on symptoms of irritable bowel syndrome and functional bowel complaints. Isr. Med. Assoc. J. 2000; 2: 583–7.
37. Biesiekierski J.R., Rosella O., Rose R. et al. Quantification of fructans, galacto-oligosacharides and other shortchain carbohydrates in processed grains and cereals. J Hum Nutr Diet. 2011; 24: 154–76.

38. Roberfroid M.B. Inulin-type fructans: functional food ingredients. J Nutr. 2007; 137(11 Suppl.): 2493S–502S.
39. Muir J.G., Rose R., Rosella O. et al. Measurement of short-chain carbohydrates (FODMAPs) in common Australian vegetables and fruit by high performance liquid chromatography (HPLC) with evaporative light-scattering detection (ELSD). J. Agric. Food Chem. 2009; 57: 554–65.
40. Nilsson U., Dahlqvist A. Cereal fructosans: Part 2 — Characterization and structure of wheat fructosans. Food Chem. 1986; 22: 95–106.
41. Whelan K., Abrahmsohn O., David G.J. et al. Fructan content of commonly consumed wheat, rye and gluten-free breads. Int J Food Sci Nutr. 2011; 62: 498–503.
42. Dunn S., Datta A., Kallis S. et al. Validation of a food frequency questionnaire to measure intakes of inulin and oligofructose. Eur J Clin Nutr. 2011; 65: 402–8.
43. Bach Knudsen K.E., Hessov I. Recovery of inulin from Jerusalem artichoke (Helianthus tuberosus L.) in the small intestine of man. Br J Nutr. 1995; 74: 101–13.
44. Barrett J.S., Gearry R.B., Muir J.G. et al. Dietary poorly absorbed, short-chain carbohydrates increase delivery of water and fermentable substrates to the proximal colon. Aliment Pharmacol Ther. 2010; 31: 874–82.
45. Yao C.K., Tan H.L., van Langenberg D.R. et al. Dietary sorbitol and mannitol: food content and distinct absorption patterns between healthy individuals and patients with irritable bowel syndrome. J Hum Nutr Diet. 2014; 27 (Suppl. 2): 263–75.
46. Langkilde A.M., Andersson H., Schweizer T.F., Wursch P. Digestion and absorption of sorbitol, maltitol and isomalt from the small bowel. A study in ileostomy subjects. Eur J Clin Nutr. 1994; 48: 768–75.
47. Shepherd S.J., Parker F.C., Muir J.G., Gibson P.R. Dietary triggers of abdominal symptoms in patients with irritable bowel syndrome: randomized placebo-controlled evidence. Clin Gastroenterol Hepatol. 2008; 6: 765–71.
48. Scotter M.J., Roberts DPT., Wilson L.A. et al. Free salicylic acid and acetyl salicylic acid content of foods using gas chromatography-mass spectrometry. Food Chem. 2007; 105: 273–9.
49. Raithel M., Baenkler H.W., Naegel A. et al. Significance of salicylate intolerance in diseases of the lower gastrointestinal tract. J Physiol Pharmacol. 2005; 56(Suppl. 5): 89–102.
50. Нестеренко З.В., Хавкин А.И. Псевдоаллергическая пищевая непереносимость или нежелательная реакция на пищевой гистамин? Диагностические и коррекционные проблемы. Вопросы диетологии. 2021; 11(2): 42–7.
51. Ferreira IMPLVO, Pinho O. Biogenic amines in Portuguese traditional foods and wines. J Food Prot. 2006; 69: 2293–303.
52. Gibson P.R. Food intolerance in functional bowel disorders. J Gastroenterol Hepatol. 2011; 26(Suppl. 3): 128–31.
53. Holton K.F., Taren D.L., Thomson C.A. et al. The effect of dietary glutamate on fibromyalgia and irritable bowel symptoms. Clin Exp Rheumatol. 2012; 30(6 Suppl. 74): 10–7.
54. Rao S.S., Welcher K., Zimmerman B., Stumbo P. Is coffee a colonic stimulant? Eur J Gastroenterol Hepatol. 1998; 10: 113–8.
55. Al-Toma1 A., Volta U., Auricchio R. et al. European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders. United European Gastroenterology Journal. 2019; 7(5): 583–613.
56. Гурова М.М., Хавкин А.И., Новикова В.П. Эволюция представлений о глютен-ассоциированных заболеваниях у детей: от понимания к действию. Фарматека. 2021; 28(9): 8–16.
57. Гурова М.М. Аллергия к белку пшеницы и непереносимость глютена (обзор литературы). Медицина: теория и практика. 2020; 5(1): 27–39.
58. Гурова М.М., Романова Т.А., Попова В.С. Целиакия и синдром непереносимости пшеницы. Современные взгляды на проблему. В сборнике: Пищевая непереносимость у детей. Современные аспекты диагностики, лечения, профилактики и диетотерапии. Сборник трудов. 2018: 14–31.
59. Järvinen K.M., Konstantinou G.N., Pilapil M. et al. Intestinal permeability in children with food allergy on specific elimination diets. Pediatr Allergy Immunol. 2013; 24: 589–95.
60. Azouz N.P., Rothenberg M.E. Mechanisms of gastrointestinal allergic disorders. Clin Invest. 2019; 129(4): 1419–30.
61. Гурина О.П., Блинов А.Е., Варламова О.Н. и др. Иммунитет и атопия. Особенности у детей. Медицина: теория и практика. 2019; 4(1): 233–40.
62. Гурина О.П., Дементьева Е.А., Блинов А.Е. и др. Особенности иммунного реагирования при атопии у детей. Педиатр. 2014; 5(4): 95–103.
63. Renz H. et al. Food allergy. Nat Rev Dis Primers. 2018; 4: 17098.
64. Хавкин А.И., Косенкова Т.В., Бойцова Е.А. и др. Микробиота кишечника как эпигенетический фактор формирования пищевой аллергии. В книге: Кишечная микробиота у детей: норма, нарушения, коррекция. М.; 2020: 324–37.
65. Бойцова Е.А., Косенкова Т.В., Новикова В.П. и др. К вопросу о профилактике формирования атопического фенотипа у детей, рожденных от матерей с бронхиальной астмой. Лечащий врач. 2020; 1: 17–21.
66. Косенкова Т.В., Новикова В.П., Бойцова Е.А. и др. Влияние характера течения беременности на ва-

гинальный микробиоценоз и реализацию атопии у детей, рожденных от матерей с бронхиальной астмой. Вопросы диетологии. 2020; 10(4): 15–23.
67. Бойцова Е.А., Косенкова Т.В., Новикова В.П. и др. Бронхиальная астма у матерей — риск ранней манифестации атопического фенотипа у детей. Медицина: теория и практика. 2020; 5(1): 121–33.
68. Yu W., Freeland DMH., Nadeau K.C. Food allergy: immune mechanisms, diagnosis and immunotherapy. Nat Rev Immunol. 2016; 16(12): 751–65.
69. Hammad H., Lambrecht B.N. Barrier epithelial cells and the control of type 2 immunity. Immunity. 2015; 43(1): 29–40.
70. Гурина О.П., Дементьева Е.А., Блинов А.Е. и др. Гуморальный иммунный ответ при атопическом дерматите у детей. Медицина: теория и практика. 2019; 4(3): 177–82.
71. Дементьева Е.А., Гурина О.П., Блинов А.Е. и др. Цитометрический анализ показателей клеточной дисфункции при атопическом дерматите у детей. Медицина: теория и практика. 2019; 4(3): 168–76.
72. Гурина О.П., Дементьева Е.А., Блинов А.Е., Варламова О.Н. Сенсибилизация к пищевым и ингаляционным аллергенам у детей с атопическими заболеваниями. В сборнике: Пищевая непереносимость у детей. Современные аспекты диагностики, лечения, профилактики и диетотерапии. Сборник трудов. 2018: 202–10.
73. Маталыгина О.А. Пищевая толерантность и проблемы её восстановления при непереносимости белков коровьего молока. Медицина: теория и практика. 2019; 4(1): 281–6.
74. Новикова В.П., Похлебкина А.А. Энтероколитический синдром, индуцированный пищевыми белками, в практике педиатра. Педиатр. 2019; 10(2): 69–74.
75. Замятина Ю.Е. Современные представления о эозинофильном эзофагите. В сборнике: пищевая непереносимость у детей. Современные аспекты диагностики, лечения, профилактики и диетотерапии. Сборник трудов II Всероссийской научно-практической конференции. Под редакцией Новиковой В.П., Косенковой Т.В. 2017: 25–41.
76. Юдинцева О.С., Пеньков Д.Г., Ульяничева Е.С. Оральный аллергический синдром. Медицина: теория и практика. 2020; 5(1): 87–94.

REFERENCES

1. Problemy pishchevoy allergii u detey: mekhanizmy razvitiya, osobennosti techeniya, klinicheskiye varianty, podkhody k lecheniyu, diyetoterapiya. [Problems of food allergy in children: mechanisms of development, features of the course, clinical variants, approaches to treatment, diet therapy]. Pod red. T.V. Kosenkovoy, V.P. Novikovoy, M.M. Gurovoy. Moskva: GEOTAR-Media Publ.; 2022. (In Russian)
2. Luss L.V. Pishchevaya allergiya i pishchevaya neperenosimost': podkhody k diagnostike, terapii i profilaktike. [Food allergy and food intolerance: approaches to diagnosis, therapy and prevention]. Allergologiya i immunologiya. 2012; 2: 48–56. (in Russian)
3. Zar S., Kumar D., Benson M.J. Food hypersensitivity and irritable bowel syndrome. Aliment Pharmacol Ther. 2001; 15: 439–49.
4. Zopf Y., Baenkler H.W., Silbermann A. et al. The differential diagnosis of food intolerance. Dtsch Arztebl Int. 2009; 106: 359–69.
5. Canani R.B., Pezzella V., Amoroso A. et al. Diagnosis and treatment intolerance to carbohydrates in children. Nutrients. 2016; 8(157). DOI: 10.3390/nu8030157.
6. Young E., Stoneham M.D., Petruckevitch A. et al. A population study of food intolerance. Lancet. 1994; 343: 1127–30.
7. Hayes P.A., Fraher M.H., Quigley E.M. Irritable bowel syndrome: the role of food in pathogenesis and management. Gastroenterol Hepatol. 2014; 10: 164–74.
8. Bel'mer S.V., Volynets G.V., Gorelov A.V. i dr. Funktsional'nyye rasstroystva organov pishchevareniya u detey. [Functional disorders of the digestive system in children]. Rekomendatsii Obshchestva detskikh gastroenterologov, gepatologov i nutritsiologov. Moskva; 2021. (in Russian)
9. Malik V.S., Schulze M.B., Hu F.B. Intake of sugar sweetened beverages and weight gain. A systematic review. Am. J. Clin. Nutr. 2006; 84: 274–88.
10. Ivanov D.O., Novikova V.P., Petrenko Yu.V. Mal'absorbtsiya laktozy. [Malabsorption of lactose]. V knige: Rukovodstvo po perinatologii. V dvukh tomakh. Sankt-Peterburg; 2019: 911–9. (in Russian)
11. Itan Y., Powell A., Beaumont M.A. et al. The origins of lactase persistence in Europe. PLoS Comput Biol. 2009; 5: e1000491.
12. Bogdanova N.M. Laktaznaya nedostatochnost' i neperenosimost' laktozy: osnovnyye faktory razvitiya i printsipy diyetoterapii. [Lactase deficiency and lactose intolerance: the main factors of development and principles of diet therapy]. Meditsina: teoriya i praktika. 2020; 5(1): 62–70. (in Russian)
13. Itan Y., Jones B.L., Ingram C.J. et al. A worldwide correlation of lactase persistence phenotype and genotypes. BMC Evol Biol. 2010; 10: 36.
14. Swallow D.M. Genetics of lactase persistence and lactose intolerance. Annu Rev Genet 2003; 37: 197–219.
15. Lomer M.C., Parkes G.C., Sanderson J.D. Review article: lactose intolerance in clinical practice-myths and realities. Aliment Pharmacol Ther. 2008; 27: 93–103.

16. Gurova M.M., Khavkin A.I. Sindrom mal'absorbtsii fruktozy. [Fructose malabsorption syndrome]. Voprosy detskoy diyetologii. 2021; 19(2): 23–32. (in Russian)
17. Jones H.F., Butler R.N., Brooks D.A. Intestinal fructose transport and malabsorption in humans. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2011; 300: G202–6.
18. DeBosch B.J., Chi M., Moley K.H. Glucose transporter 8 (GLUT8) regulates enterocyte fructose transport and global mammalian fructose utilization. Endocrinology. 2012; 153: 4181–91.
19. Hoekstra J.H., van Kempen A.A., Bijl S.B., Kneepkens C.M. Fructose breath hydrogen tests. Arch Dis Child. 1993; 68: 136–8.
20. Frieling T., Kuhlbusch-Zicklam R., Kalde S. et al. Fructose malabsorption: how much fructose can a healthy subject tolerate? Digestion. 2011; 84: 269–72.
21. Rumessen J.J., Gudmand-Hoyer E. Absorption capacity of fructose in healthy adults. Comparison with sucrose and its constituent monosaccharides. Gut. 1986; 27: 1161–8.
22. Kim Y., Park S.C., Wolf B.W., Hertzler S.R. Combination of erythritol and fructose increases gastrointestinal symptoms in healthy adults. Nutr Res. 2011; 31: 836–41.
23. Lomer M.C. Review article: the aetiology, diagnosis, mechanisms and clinical evidence for food intolerance. Aliment Pharmacol Ther. 2015; 41: 262–75.
24. Montalto M., Gallo A., Ojetti V., Gasbarrini A. Fructose, trehalose and sorbitol malabsorption. Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. 2013; 17: 26–9.
25. Gibson P.R., Shepherd S.J. Evidence-based dietary management of functional gastrointestinal symptoms: The FODMAP approach. Journal of Gastroenterology and Hepatology. 2010; 25: 252–8.
26. Jain N.K., Rosenberg D.B., Ulahannan M.J. et al. Sorbitol intolerance in adults. Am J Gastroenterol. 1985; 80: 678–81.
27. Calloway D.H., Murphy E.L. The use of expired air to measure intestinal gas formation. Ann N Y Acad Sci. 1968; 150: 82–95.
28. Ripoll C., Flourie B., Megnien S. et al. Gastrointestinal tolerance to an inulinrich soluble roasted chicory extract after consumption in healthy subjects. Nutrition. 2010; 26: 799–803.
29. Shepherd S.J., Lomer M.C., Gibson P.R. Short-chain carbohydrates and functional gastrointestinal disorders. Am J Gastroenterol. 2013; 108: 707–17.
30. Madsen J.L., Linnet J., Rumessen J.J. Effect of nonabsorbed amounts of a fructose-sorbitol mixture on small intestinal transit in healthy volunteers. Dig Dis-Sci. 2006; 51: 147–53.
31. El-Salhy M., Gandersen D. Diet in irritable bowel syndrome. Nutrition Journal. 2015: 14: 36.
32. Clausen M.R., Jorgensen J., Mortensen P.B. Comparison of diarrhea induced by ingestion of fructooligosaccharide Idolax and disaccharide lactulose: role of osmolarity versus fermentation of malabsorbed carbohydrate. Dig. Dis. Sci. 1998; 43: 2696–707.
33. Ladas S.D., Grammenos I., Tassios P.S., Raptis S.A. Coincidental malabsorption of lactose, fructose, and sorbitol ingested at low doses is not common in normal adults. Dig. Dis. Sci. 2000; 45: 2357–62.
34. Ravich W.J., Bayless T.M. Carbohydrate absorption and malabsorption. Clin. Gastroenterol. 1983; 12: 335–56.
35. Davidson M.H., Maki K.C. Effects of dietary inulin on serum lipids. J. Nutr. 1999; 129: 1474S–14747S.
36. Goldstein R., Braverman D., Stankiewicz H. Carbohydrate malabsorption and the effect of dietary restriction on symptoms of irritable bowel syndrome and functional bowel complaints. Isr. Med. Assoc. J. 2000; 2: 583–7.
37. Biesiekierski J.R., Rosella O., Rose R. et al. Quantification of fructans, galacto-oligosacharides and other shortchain carbohydrates in processed grains and cereals. J Hum Nutr Diet. 2011; 24: 154–76.
38. Roberfroid M.B. Inulin-type fructans: functional food ingredients. J Nutr. 2007; 137(11 Suppl.): 2493S–502S.
39. Muir J.G., Rose R., Rosella O. et al. Measurement of short-chain carbohydrates (FODMAPs) in common Australian vegetables and fruit by high performance liquid chromatography (HPLC) with evaporative light-scattering detection (ELSD). J. Agric. Food Chem. 2009; 57: 554–65.
40. Nilsson U., Dahlqvist A. Cereal fructosans: Part 2 — characterization and structure of wheat fructosans. Food Chem. 1986; 22: 95–106.
41. Whelan K., Abrahmsohn O., David G.J. et al. Fructan content of commonly consumed wheat, rye and gluten-free breads. Int J Food Sci Nutr. 2011; 62: 498–503.
42. Dunn S., Datta A., Kallis S. et al. Validation of a food frequency questionnaire to measure intakes of inulin and oligofructose. Eur J Clin Nutr. 2011; 65: 402–8.
43. Bach Knudsen K.E., Hessov I. Recovery of inulin from Jerusalem artichoke (Helianthus tuberosus L.) in the small intestine of man. Br J Nutr. 1995; 74: 101–13.
44. Barrett J.S., Gearry R.B., Muir J.G. et al. Dietary poorly absorbed, short-chain carbohydrates increase delivery of water and fermentable substrates to the proximal colon. Aliment Pharmacol Ther. 2010; 31: 874–82.
45. Yao C.K., Tan H.L., van Langenberg D.R. et al. Dietary sorbitol and mannitol: food content and distinct absorption patterns between healthy individuals and patients with irritable bowel syndrome. J Hum Nutr Diet. 2014; 27 (Suppl. 2): 263–75.
46. Langkilde A.M., Andersson H., Schweizer T.F., Wursch P. Digestion and absorption of sorbitol,

maltitol and isomalt from the small bowel. A study in ileostomy subjects. Eur J Clin Nutr. 1994; 48: 768–75.
47. Shepherd S.J., Parker F.C., Muir J.G., Gibson P.R. Dietary triggers of abdominal symptoms in patients with irritable bowel syndrome: randomized placebo-controlled evidence. Clin Gastroenterol Hepatol. 2008; 6: 765–71.
48. Scotter M.J., Roberts DPT., Wilson L.A. et al. Free salicylic acid and acetyl salicylic acid content of foods using gas chromatography-mass spectrometry. Food Chem. 2007; 105: 273–9.
49. Raithel M., Baenkler H.W., Naegel A. et al. Significance of salicylate intolerance in diseases of the lower gastrointestinal tract. J Physiol Pharmacol. 2005; 56(Suppl. 5): 89–102.
50. Nesterenko Z.V., Khavkin A.I. Psevdoallergicheskaya pishchevaya neperenosimost' ili nezhelatel'naya reaktsiya na pishchevoy gistamin? [Pseudo-allergic food intolerance or adverse reaction to food histamine?] Diagnosticheskiye i korrektsionnyye problemy. Voprosy diyetologii.2021; 11(2): 42–7. (In Russian)
51. Ferreira IMPLVO, Pinho O. Biogenic amines in Portuguese traditional foods and wines. J Food Prot. 2006; 69: 2293–303.
52. Gibson P.R. Food intolerance in functional bowel disorders. J Gastroenterol Hepatol. 2011; 26(Suppl.3): 128–31.
53. Holton K.F., Taren D.L., Thomson C.A. et al. The effect of dietary glutamate on fibromyalgia and irritable bowel symptoms. Clin Exp Rheumatol. 2012; 30(6 Suppl. 74): 10–7.
54. Rao S.S., Welcher K., Zimmerman B., Stumbo P. Is coffee a colonic stimulant? Eur J Gastroenterol Hepatol. 1998; 10: 113–8.
55. Al-Toma1 A., Volta U., Auricchio R. et al. European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders. United European Gastroenterology Journal. 2019; 7(5): 583–613.
56. Gurova M.M., Khavkin A.I., Novikova V.P. Evolyutsiya predstavleniy o glyuten-assotsiirovannykh zabolevaniyakh u detey: ot ponimaniya k deystviyu. [The evolution of ideas about gluten-associated diseases in children: from understanding to action]. Farmateka. 2021; 28(9): 8–16. (in Russian)
57. Gurova M.M. Allergiya k belku pshenitsy i neperenosimost' glyutena (obzor literatury). [Wheat protein allergy and gluten intolerance (literature review)]. Meditsina: teoriya i praktika. 2020; 5(1): 27–39. (in Russian)
58. Gurova M.M., Romanova T.A., Popova V.S. Tseliakiya i sindrom neperenosimosti pshenitsy. Sovremennyye vzglyady na problemu. [Celiac disease and wheat intolerance syndrome. Modern views on the problem]. V sbornike: Pishchevaya neperenosimost' u detey. Sovremennyye aspekty diagnostiki, lecheniya, profilaktiki i diyetoterapii. Sbornik trudov. 2018: 14–31. (in Russian)
59. Järvinen K.M., Konstantinou G.N., Pilapil M. et al. Intestinal permeability in children with food allergy on specific elimination diets. Pediatr Allergy Immunol. 2013; 24: 589–95.
60. Azouz N.P., Rothenberg M.E. Mechanisms of gastrointestinal allergic disorders. Clin Invest. 2019; 129(4): 1419–30.
61. Gurina O.P., Blinov A.Ye., Varlamova O.N. i dr. Immunitet i atopiya. Osobennosti u detey. [Immunity and atopy. Features in children]. Meditsina: teoriya i praktika. 2019; 4(1): 233–40. (in Russian)
62. Gurina O.P., Dement'yeva Ye.A., Blinov A.Ye. i dr. Osobennosti immunnogo reagirovaniya pri atopii u detey. [Features of the immune response in atopy in children]. Pediatr. 2014; 5(4): 95–103. (in Russian)
63. Renz H. et al. Food allergy. Nat Rev Dis Primers. 2018; 4: 17098.
64. Khavkin A.I., Kosenkova T.V., Boytsova Ye.A. i dr. Mikrobiota kishechnika kak epigeneticheskiy faktor formirovaniya pishchevoy allergii. [Gut microbiota as an epigenetic factor in the formation of food allergy]. V knige: Kishechnaya mikrobiota u detey: norma, narusheniya, korrektsiya. Moskva; 2020: 324–37. (in Russian)
65. Boytsova Ye.A., Kosenkova T.V., Novikova V.P. i dr. K Voprosu o profilaktike formirovaniya atopicheskogo fenotipa u detey, rozhdennykh ot materey s bronkhial'noy astmoy. [On the issue of preventing the formation of an atopic phenotype in children born to mothers with bronchial asthma]. Lechashchiy vrach. 2020; 1: 17–21. (in Russian)
66. Kosenkova T.V., Novikova V.P., Boytsova Ye.A. i dr. Vliyaniye kharaktera techeniya beremennosti na vaginal'nyy mikrobiotsenoz i realizatsiyu atopii u detey, rozhdennykh ot materey s bronkhial'noy astmoy. [Influence of the nature of the course of pregnancy on vaginal microbiocenosis and the implementation of atopy in children born to mothers with bronchial asthma]. Voprosy diyetologii. 2020; 10(4): 15–23. (in Russian)
67. Boytsova Ye.A., Kosenkova T.V., Novikova V.P. i dr. Bronkhial'naya astma u materey — risk ranney manifestatsii atopicheskogo fenotipa u detey. [Maternal asthma — the risk of early onset of the atopic phenotype in children]. Meditsina: teoriya i praktika. 2020; 5(1): 121–33. (in Russian)
68. Yu W., Freeland DMH., Nadeau K.C. Food allergy: immune mechanisms, diagnosis and immunotherapy. Nat Rev Immunol. 2016; 16(12): 751–65.
69. Hammad H., Lambrecht B.N. Barrier epithelial cells and the control of type 2 immunity. Immunity. 2015; 43(1): 29–40.

70. Gurina O.P., Dement'yeva Ye.A., Blinov A.Ye. i dr. Gumoral'nyy immunnyy otvet pri atopicheskom dermatite u detey. [Humoral immune response in atopic dermatitis in children]. Meditsina: teoriya i praktika. 2019; 4(3): 177–82. (in Russian)
71. Dement'yeva Ye.A., Gurina O.P., Blinov A.Ye. i dr. Tsitometricheskiy analiz pokazateley kletochnoy disfunktsii pri atopicheskom dermatite u detey. [Cytometric analysis of indicators of cellular dysfunction in atopic dermatitis in children]. Meditsina: teoriya i praktika. 2019; 4(3): 168–76. (in Russian)
72. Gurina O.P., Dement'yeva Ye.A., Blinov A.Ye., Varlamova O.N. Sensibilizatsiya k pishchevym i ingalyatsionnym allergenam u detey s atopicheskimi zabolevaniyami. [Sensitization to food and inhalant allergens in children with atopic diseases]. V sbornike: Pishchevaya neperenosimost' u detey. Sovremennyye aspekty diagnostiki, lecheniya, profilaktiki i diyetoterapii. Sbornik trudov. 2018: 202–10. (in Russian)
73. Matalygina O.A. Pishchevaya tolerantnost' i problemy yeyo vosstanovleniya pri neperenosimosti belkov korov'yego moloka. [Food tolerance and problems of its recovery in case of intolerance to cow's milk proteins]. Meditsina: teoriya i praktika. 2019; 4(1): 281–6. (in Russian)
74. Novikova V.P., Pokhlebkina A.A. Enterokoliticheskiy sindrom, indutsirovannyy pishchevymi belkami, v praktike pediatra. [Enterocolitis syndrome induced by food proteins in pediatric practice]. Pediatr. 2019; 10(2): 69–74. (in Russian)
75. Zamyatina Yu.Ye. Sovremennyye predstavleniya o eozinofil'nom ezofagite. V sbornike: pishchevaya neperenosimost' u detey. [Modern concepts of eosinophilic esophagitis. In the collection: food intolerance in children]. Sovremennyye aspekty diagnostiki, lecheniya, profilaktiki i diyetoterapii. Sbornik trudov II Vserossiyskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii. Pod redaktsiyey Novikovoy V.P., Kosenkovoy T.V. 2017: 25–41. (in Russian)
76. Yudintseva O.S., Pen'kov D.G., Ul'yanicheva Ye.S. Oral'nyy allergicheskiy sindrom. [Oral Allergy Syndrome]. Meditsina: teoriya i praktika. 2020; 5(1): 87–94. (in Russian)