УДК [616.329+616.33+616.34]-022.8+637.144.5+577.1
DOI: 10.56871/CmN-W.2023.55.28.006

ОСОБЕННОСТИ ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ, ИНДУЦИРОВАННОЙ АЛЛЕРГИЕЙ К БЕЛКУ КОРОВЬЕГО МОЛОКА, В ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

© Анна Юрьевна Трапезникова[1], Анастасия Григорьевна Васильева[1, 2]

[1] Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2
[2] Детская клиническая больница. 191009, г. Санкт-Петербург, ул. Комсомола, 6

Контактная информация:
Анна Юрьевна Трапезникова — к.м.н., доцент кафедры пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми. E-mail: anka.solomaha@yandex.ru ORCID ID: 0000-0003-4461-4322 SPIN: 5409-3164

Для цитирования: Трапезникова А.Ю., Васильева А.Г. Особенности гастроинтестинальной патологии, индуцированной аллергией к белку коровьего молока, в педиатрической практике (обзор литературы) // Children's medicine of the North-West. 2023. Т. 11. № 4. С. 57–64. DOI: https://doi.org/10.56871/CmN-W.2023.55.28.006

Поступила: 21.09.2023 **Одобрена: 21.10.2023** **Принята к печати: 11.12.2023**

Резюме. По статистике из всех видов атопий у детей первое место по распространенности занимает пищевая аллергия. В свою очередь коровье молоко — продукт питания, который чаще всего выступает аллергеном. Нередко одним из проявлений аллергии к белку коровьего молока становятся гастроинтестинальные заболевания. В настоящее время принято выделять следующие клинические формы гастроинтестинальной патологии, индуцированной аллергией к белку коровьего молока (БКМ): специфические IgE-опосредованные реакции и не-IgE-опосредованные, а также их сочетание — реакции смешанного типа. Однако в рутинной педиатрической практике не-IgE-опосредованные формы по-прежнему остаются плохо распознаваемыми. Это обусловлено многими факторами: разнообразие клинических проявлений, отсутствие достоверных методов лабораторной диагностики, неочевидная ассоциация со временем и причинно-следственной связью с аллергеном. В статье отражены современные взгляды на особенности клинического течения и диагностики гастроинтестинальной патологии, индуцированной аллергией к белку коровьего молока.

Ключевые слова: *дети; эзофагит; гастрит; энтероколит; проктоколит; аллергия к белку коровьего молока.*

FEATURES OF GASTROINTESTINAL PATHOLOGY INDUCED BY ALLERGY TO COW'S MILK PROTEIN IN PEDIATRIC PRACTICE (LITERATURE REVIEW)

© Anna Yu. Trapeznikova[1], Anastasia G. Vasilyeva[1, 2]

[1] Saint Petersburg State Pediatric Medical University. Lithuania 2, Saint Petersburg, Russian Federation, 194100
[2] Children's Clinical Hospital. Komsomol st., 6, Saint Petersburg, Russian Federation, 191009

Contact information:
Anna Yu. Trapeznikova — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Propedeutics of Childhood Diseases with a course of general childcare. E-mail: anka.solomaha@yandex.ru ORCID ID: 0000-0003-4461-4322 SPIN: 5409-3164

For citation: Trapeznikova AYu, Vasilyeva AG. Features of gastrointestinal pathology induced by allergy to cow's milk protein in pediatric practice (literature review). Children's medicine of the North-West (St. Petersburg). 2023;11(4):57-64. DOI: https://doi.org/10.56871/CmN-W.2023.55.28.006

Received: 21.09.2023 **Revised: 21.10.2023** **Accepted: 11.12.2023**

Abstract. According to statistics from all types of atopy in children, food allergies occupy the first place in terms of prevalence. In turn, cow's milk is a food product that most often acts as an allergen. Not rarely, gastrointestinal diseases become one of the manifestations of allergy to cow's milk protein. Currently, it is customary to distinguish the following clinical forms of gastrointestinal pathology induced by allergy to cow's milk protein: specific IgE-mediated reactions and non-IgE-mediated reactions, as well as their combination — mixed-type reactions. In routine pediatric practice, however, non-IgE-mediated forms still remain poorly recognized. This is due to

a variety of factors: a variety of clinical manifestations, the lack of reliable methods of laboratory diagnostics, a non-obvious association with time and a causal relationship with an allergen. The article reflects modern views on the features of the clinical course and diagnosis of gastrointestinal pathology induced by allergy to cow's milk protein.

Key words: *children; esophagitis; gastritis; enterocolitis; proctocolitis; allergy to cow's milk protein.*

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы в мире отмечается рост гастроинтестинальных заболеваний, индуцированных аллергией к белку коровьего молока (АБКМ), в связи с увеличением распространенности данной патологии [1, 2]. По данным Всемирной аллергологической организации (WAO), белки коровьего молока (БКМ) вместе с белками куриных яиц являются важнейшим триггером пищевой аллергии у детей грудного и раннего возраста [3]. Применение молочных формул для кормления детей играет важное значение в формировании АБМК. Однако у детей, находящихся исключительно на грудном вскармливании, также могут развиться клинические проявления аллергии к БКМ за счет проникновения белков, находящихся в продуктах питания матери, в грудное молоко. БКМ могут быть обнаружены не только в молочных продуктах, производимых из коровьего молока, но и в некоторых пробиотиках, оральной полиомиелитной вакцине, вакцине против дифтерии–коклюша–столбняка и некоторых ингаляторах, применяемых при лечении бронхиальной астмы, таких как Fluticasone/Salmeterol или Lanimavir [4].

Возраст появления клинических признаков АБКМ варьирует от 10 дней до 10 месяцев жизни, в среднем составляет 3,5 месяца. Как правило, симптомы появляются в течение первой недели после введения продуктов, содержащих БКМ (95% случаев). Доказано, что применение молочных формул, содержащих БКМ, во время искусственного вскармливания может способствовать появлению первых симптомов у 60% пациентов. В 32–60% случаев у детей появляются различные формы гастроинтестинальной патологии, кожные проявления встречаются у 5–90% детей [5], анафилактическая реакция может развиться в 0,8–9% случаев [6, 7].

В настоящее время принято выделять следующие варианты АБКМ [8]:

1) специфические IgE-опосредованные:
   - немедленная гастроинтестинальная гиперчувствительность;
   - оральный аллергический синдром;

2) эозинофильные заболевания (смешанные IgE и не-IgE-зависимые):
   - эозинофильный эзофагит;
   - эозинофильный гастрит;
   - эозинофильный гастроэнтерит;
   - эозинофильный энтероколит;

3) не-IgE-опосредованные реакции:
   - индуцированный пищевыми белками синдром энтероколита;
   - проктоколит, индуцированный пищевыми белками;
   - протеин-индуцированная белокотеряющая энтеропатия.

Особенностью гастроинтестинальной формы проявления АБКМ является разнообразие клинической картины вследствие возможного вовлечения в патологический процесс любого отдела желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [9]. Одними из первых проявлений при IgE-опосредованном варианте АБКМ могут выступать гастроэзофагеальный рефлюкс (ГЭР), тошнота, рвота, диарея, стул с кровью, колющие боли в области живота. Специфическая клиническая картина и связь с аллергеном позволяют быстро дифференцировать данную патологию [10]. Однако не-IgE-опосредованная реакция также является распространенной патологией и может составлять до 50% всех случаев проявления АБКМ в педиатрической практике. Клиническая картина при данной форме патологии разнообразна, симптомы, как правило, нарастают медленно, что может затруднять постановку диагноза. Для нее также характерно снижение аппетита, бледность кожных покровов, появление младенческих колик, возможное развитие кровотечения из верхних отделов ЖКТ, гастроэзофагеального рефлюкса (ГЭР), развитие хронической диареи или запора, появление крови и/или слизи в кале [11]. В настоящей статье будут рассмотрены распространенные варианты IgE и не-IgE-опосредованных реакций гастроинтестинальной патологии, индуцированной АБКМ.

ПОРАЖЕНИЕ ПИЩЕВОДА

Гастроэзофагеальный рефлюкс. АБКМ (часто не-IgE-опосредованный вариант) может проявляться симптомами ГЭР, такими как плач, признаки регургитации, появление рвоты и нарушение сна. Отмечается, что постоянная регургитация является распространенным неспецифическим симптомом АБКМ у детей. По данным литературы, у 50% детей с постоянным ГЭР была задокументирована АБКМ. Возможными проявлениями АБКМ служат снижение темпов физического развития, появление диареи или ректального кровотечения на фоне любых симптомов атопии [12]. Диагностика

данной патологии в педиатрической практике затруднена, поскольку требует выполнения суточной импеданс-pH-метрии пищевода и эндоскопии верхних отделов ЖКТ [13]. С целью устранения данных симптомов рекомендуется применение молочных формул на основе белкового гидролизата или аминокислот для детей или устранение продуктов, содержащих БКМ, в рационе кормящей матери в течение 2–4 недель [14].

Эозинофильный эзофагит (ЭоЭ) представляет собой хроническое, медленно прогрессирующее иммуноопосредованное заболевание пищевода, характеризующееся выраженным эозинофильным воспалением слизистой оболочки пищевода, развитием подслизистого фиброза, клинически проявляющееся нарушением глотания (дисфагия, обтурация пищевода пищевым комком, рвота проглоченной пищей и др.) [15]. С патофизиологической точки зрения ЭоЭ — это хроническое Th_2-ассоциированное заболевание пищевода, характеризующееся развитием выраженного эозинофильного воспаления (более 15 эозинофилов в поле зрения микроскопа высокого разрешения с увеличением ×400) в слизистой оболочке пищевода и подслизистого фиброза, клинически проявляющееся дисфункцией пищевода (затруднения при приеме пищи у детей (рвота, поперхивание, отказ от еды) и дисфагия у подростков и взрослых).

Характер и выраженность жалоб могут отличаться в зависимости от возраста пациента и длительности анамнеза заболевания ввиду того, что ЭоЭ является медленно прогрессирующим заболеванием [16, 17]. У детей первых лет жизни симптомы заболевания неспецифичны и включают срыгивания, тошноту и рвоту, возникающие во время еды, затруднения при проглатывании определенной пищи (морепродукты, яйца, орехи и др.), боли в животе, редко может встречаться отставание в физическом развитии. Для детей подросткового возраста характерны жалобы, схожие с ГЭР: изжога, боли за грудиной, необходимость длительно пережевывать пищу и запивать ее водой. При проведении эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) у больных с ЭоЭ обнаруживаются неспецифические признаки активного воспалительного процесса на всем протяжении пищевода: отек и контактная ранимость слизистой оболочки пищевода, белесый экссудат (эозинофильные микроабсцессы), линейные продольные борозды. У пациентов подросткового возраста и взрослых в дополнение к вышеперечисленным признакам нередко обнаруживаются изменения, отражающие развитие подслизистого фиброза: множественные концентрические кольца («трахеевидный» или «кошачий» пищевод), стриктуры и сужения пищевода [18].

Гистологическое исследование включает осмотр биоптатов с использованием микроскопа высокого разрешения (×400), окраска гематоксилином и эозином. Для получения корректных гистологических результатов необходимо производить биопсию не менее чем в 6–8 участках из дистального и среднего/проксимального отделов пищевода. Биоптат должен включать эпителий на всю его глубину и собственную пластинку слизистой оболочки. Данные рекомендации обусловлены тем, что воспалительные изменения при ЭоЭ носят фокальный характер и захватывают в равной степени как дистальный, так и проксимальный участки пищевода [19].

ПОРАЖЕНИЕ ЖЕЛУДКА

Изолированное поражение желудка при АБКМ встречается редко, однако в некоторых случаях появление длительной рвоты может способствовать развитию геморрагического гастрита у пациента. Эндоскопическое исследование верхних отделов ЖКТ с взятием биоптатов слизистой оболочки желудка является необходимым инструментом подтверждения диагноза. Показано, что при исследовании таких биоптатов может отмечаться эозинофильная инфильтрация слизистой оболочки. Этиологический диагноз ставится в соответствии с клиническими рекомендациями по диагностике АБКМ. Назначение элиминационной диеты, как правило, дает положительный результат с полным спонтанным разрешением симптомов в течение одной недели после назначения диеты [20].

Надо отметить, что коровье молоко долгое время использовалось для облегчения клинических симптомов при наличии язвенной болезни желудка или ГЭРБ благодаря своим кислотно-нейтрализующим свойствам. Однако высокое содержание кальция и белка значительно увеличивает выработку соляной кислоты париетальными клетками желудка. Как подтверждает эндоскопическое исследование [21], у пациентов с язвенной болезнью, которые придерживались безмолочной диеты, результаты рубцевания язвы были лучше, чем у тех, кто употреблял молоко.

ПОРАЖЕНИЕ ТОНКОЙ И ТОЛСТОЙ КИШКИ

Экссудативная или протеин-индуцированная белокотеряющая энтеропатия представляет собой редкий клинический синдром, при котором происходит потеря сывороточных белков через ЖКТ [22]. В младенческом возрасте данная патология представляет собой смешанную IgE и не-IgE-иммуноопосредованную пищевую аллергию, характеризующуюся виллезной атрофией, которая приводит к энтеральной потере белков, вызывая гипопротеинемию/гипоальбуминемию,

диарею, периферические и полостные отеки, а также появление симптомов мальабсорбции. При лабораторной диагностике возможно появление признаков анемического синдрома, эозинофилии, гипоальбуминемии, повышение фекального α_1-антитрипсина (α1АТ), повышение специфического IgE, также отмечается положительная реакция при проведении прик-теста [23]. В патогенезе заболевания лежит неспособность слизистых оболочек ЖКТ (не только кишечника, но и пищевода, желудка) удерживать тканевой белок. Уровень белка в сыворотке отражает баланс между синтезом, метаболизмом и его потерями. Экссудативная энтеропатия характеризуется повышенными потерями белка через ЖКТ по сравнению с синтезом. Поскольку альбумин отличается длительным периодом полураспада (20 дней), именно гипоальбуминемия является отражением гипопротеинемии. Лабораторно повышение фекального α1АТ является маркером потери белка через пищеварительную систему [24]. Постановка диагноза основывается на ответе при назначении элиминационной диеты, причем клиническое улучшение обычно происходит в течение 3–4 дней от момента начала диеты, но для полного устранения симптомов может потребоваться несколько недель [25, 26].

Индуцированный пищевыми белками синдром энтероколита (Food Protein Induced Enterocolitis Syndrome (FPIES)) является не-IgE-опосредованным заболеванием. Проявляется в младенчестве в возрасте 1–4 недель, начинается с повторяющейся затяжной рвоты, которая возникает приблизительно через 1–4 ч после приема пищи. Рвота часто сопровождается бледностью, диареей и вялостью. Замедление острого начала и отсутствие кожных и респираторных симптомов указывают на системную реакцию организма, отличающуюся от анафилактической реакции [18]. Чаще всего причиной данной патологии становятся коровье молоко (КМ), соя и зерновые. Выраженная потеря массы тела и снижение темпов физического развития происходят при длительном хроническом течении заболевания. Зачастую FPIES неверно диагностируется как острый вирусный гастроэнтерит, сепсис или острая хирургическая патология, что приводит к неверной терапевтической тактике.

В диагностике FPIES особую роль отводят тщательно собранному анамнезу. У подавляющего большинства пациентов с острым FPIES одного эпизода достаточно, чтобы поставить диагноз и определить обусловливающие синдром продукты. Если диагноз неясен после тщательного изучения анамнеза, то для его уточнения в качестве «золотого стандарта» следует использовать оральный провокационный тест.

Существуют большой и малые диагностические критерии, на основе которых возможно заподозрить данное заболевание [28]. Большой критерий: рвота в течение 1–4 ч после приема пищи и отсутствие классических IgE-опосредованных аллергических кожных или респираторных симптомов. Малые критерии: 1) второй (или более) эпизод повторяющейся рвоты после употребления той же пищи; 2) повторяющаяся эпизодическая рвота через 1–4 ч после приема пищи; 3) вялость с любой реакцией; 4) бледность с любой реакцией; 5) необходимость госпитализации в отделение неотложной помощи при любой реакции; 6) необходимость внутривенного введения жидкости с любой реакцией; 7) диарея через 24 ч (обычно 5–10 ч); 8) гипотония; 9) гипотермия.

Для постановки диагноза FPIES необходимо, чтобы у пациента присутствовали большой критерий и не менее трех малых. Если отмечен только один эпизод FPIES, следует настоятельно рекомендовать диагностический оральный провокационный тест для подтверждения диагноза, так как в этой возрастной группе часто встречается вирусный гастроэнтерит [29].

Проктоколит, индуцированный пищевыми белками (эозинофильный проктоколит, аллергический проктоколит), — преходящее и доброкачественное проявление не-IgE-индуцированного поражения ЖКТ. Распространенность его остается неизвестной, но предполагается, что среди всех ректальных кровотечений у младенцев на долю проктоколита, индуцированного пищевыми белками, приходится от 0,16 до 64% [30]. Чаще встречается у детей, находящихся на грудном вскармливании (60%), и разрешается, когда мать исключает из своего рациона БКМ и соевые белки [31].

Патогенез проктоколита, индуцированного пищевыми белками, остается окончательно не выясненным. Основным патофизиологическим механизмом является эозинофильное воспаление: в биоптатах слизистой оболочки толстой кишки обнаруживают не менее 10 эозинофилов в поле зрения. В то же время, по данным C. De Brosse и соавт. [32], эозинофилы (в среднем 16–20 клеток в поле зрения) определяются и у здоровых детей контрольной группы в ЖКТ, особенно в толстой кишке.

Наличие диареи с примесью крови в кале, а иногда с наличием слизи является основным клиническим симптомом заболевания. При объективном осмотре пациента обращает внимание отсутствие гиперемии и трещин в перианальной области. У некоторых детей отмечаются коликоподобные боли в животе, повышенное газообразование и болезненные дефекации. Объем каловых масс, как правило, небольшой, в связи с чем дегидратация не разви-

вается. При данной патологии общее состояние и развитие детей не нарушаются [32]. Перечисленные симптомы могут появляться через 12 ч после употребления причинно-значимого аллергена и в дальнейшем нарастать, если аллерген будет присутствовать в пище. Соблюдение элиминационной диеты позволяет купировать диарею и гематохезии в течение 2–3 дней.

До настоящего времени общепризнанных стандартных клинических критериев постановки диагноза энтероколита, индуцированного пищевыми белками, нет. В клинической практике диагноз основывается на таких данных, как разрешение симптомов на фоне элиминационной диеты и их возврат после повторного введения продукта-триггера. Эозинофилия в периферической крови встречается у 44% пациентов. В редких случаях в лабораторных анализах может наблюдаться гипохромная анемия и незначительный тромбоцитоз [32].

Проведение эндоскопического исследования верхних отделов ЖКТ и гистологическая диагностика материала биопсии необходимы для дифференциальной диагностики с другими состояниями, вызывающими ректальные кровотечения. Гистологическая картина характеризуется явлениями колита с инфильтрацией эозинофилами собственной пластинки и мышечного слоя слизистой оболочки толстой кишки (более 6 эозинофилов в поле зрения) с формированием эозинофильных крипт-абсцессов и эрозий [32].

Пероральная провокационная проба является «золотым стандартом» диагностики проктоколита, индуцированного пищевыми белками. Повторное введение подозреваемого продукта после 4–8 нед элиминации возможно в домашних условиях и документируется при помощи дневника симптомов, в котором отмечается появление видимой крови в кале. В ее отсутствие рекомендуется проведение анализа кала на скрытую кровь [33].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Гастроинтестинальная патология, индуцированная аллергией к белку коровьего молока, является распространенной в педиатрической практике. Ввиду разнообразия клинических форм и проявлений зачастую диагностический поиск затруднен и должен основываться в первую очередь на тщательном сборе анамнеза жизни и заболевания пациента. Исчезновение симптомов заболевания и появление при проведении провокационного орального теста также должны насторожить врача. Вследствие трудности диагностики требуется согласованный подход аллергологов, гастроэнтерологов и диетологов, медсестер и лиц, обеспечивающих уход. Также с целью улучшения ухода за пациентами необходимо проведение исследований по распространенности, патофизиологии, диагностическим маркерам и лечению данной патологии.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

ЛИТЕРАТУРА

1. Косенкова Т.В., Новикова В.П., Бойцова Е.А. Введение. Эпидемиология пищевой аллергии. Факторы, влияющие на ее формирование. В книге: Проблемы пищевой аллергии у детей: механизмы развития, особенности течения, клинические варианты, подходы к лечению, диетотерапия. М.; 2022: 13–23.
2. Косенкова Т.В., Новикова В.П., Бойцова Е.А. Основные патогенетические механизмы формирования пищевой аллергии. В книге: Проблемы пищевой аллергии у детей: механизмы развития, особенности течения, клинические варианты, подходы к лечению, диетотерапия. М.; 2022: 23–7.
3. Fiocchi A., Bognanni A., Brożek J. et al. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines update - I - Plan and definitions. Allergy Organ J. 2022; 15(1): 100609. DOI: 10.1016/j.waojou.2021.100609.
4. Mastrorilli C., Santoro A., Caffarelli C. Primary Prevention of Allergic Diseases: The Role of Early Exposure to Cow's Milk Formula. Front Pediatr. 2020; 8: 420. DOI: 10.3389/fped.2020.00420
5. Баринова А.Н., Гележе К.А., Замятина Ю.Е. Атопический дерматит. Междисциплинарный подход к диагностике и лечению. Руководство для врачей. М.; 2023.

6. Новикова В.П. Диагностика аллергических заболеваний ЖКТ в педиатрической практике. В сборнике: Избранные труды Общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов «Детская гастроэнтерология 2019». Под общей редакцией А.И. Хавкина, В.П. Новиковой, Г.В. Волынец. М.-СПб.; 2019: 6–32.
7. Косенкова Т.В., Новикова В.П., Гурова М.М. Проблемы пищевой аллергии у детей: механизмы развития, особенности течения, клинические варианты, подходы к лечению, диетотерапия. М.; 2022.
8. Новик Г.А., Ткаченко М.А. Гастроинтестинальные проявления пищевой аллергии у детей. Лечащий врач. 2012; 1: 16–25.
9. Гурова М.М. Пищевая аллергия и пищевая непереносимость. Children's Medicine of the North-West. 2022; 10(2): 5–21.
10. Гайдук И.М., Колтунцева И.В., Новикова В.П. и др. Гастроинтестинальные проявления пищевой аллергии у детей: оральный аллергический синдром. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022; 1(197): 120–9. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-197-1-120-129.
11. Walsh J., Meyer R., Shah N. et al. Differentiating milk allergy (IgE and non-IgE mediated) from lactose intolerance: understanding the underlying mechanisms and presentations. Br. J. Gen. Pract. 2016; 66: e609–11. DOI: 10.3399/bjgp16X686521.
12. Salvatore S., Agosti M., Baldassarre M.E. et al. Cow's milk allergy or gastroesophageal reflux disease-can we solve the dilemma in infants? Nutrients. 2021; 13. DOI: 10.3390/nu13020297.
13. Rosen R., Vandenplas Y., Singendonk M. et al. Pediatric gastroesophageal reflux clinical practice guidelines: joint recommendations of the North American society for pediatric gastroenterology, hepatology, and nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. J. Pediatr. Gastroenterol Nutr. 2018; 66: 516–54.
14. Martin C.R., Ling P.R., Blackburn G.L. Review of infant feeding: key features of breast milk and infant formula. Nutrients. 2016; 8. DOI: 10.3390/nu8050279.
15. Lucendo A.J., Molina-Infante J., Arias Á. et al. Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults. United European Gastroenterol J. 2017; 5(3): 335–58. DOI: 10.1177/2050640616689525.
16. Steinbach E.C., Hernandez M., Dellon E.S. Eosinophilic esophagitis and the eosinophilic gastrointestinal diseases: approach to diagnosis and management. J.Allergy Clin. Immunol. Pract. 2018; 6(5):1483–95. DOI: 10.1016/j.jaip.2018.06.012.
17. 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 ред. В.П. Новиковой, Т.В. Косенковой. 2017: 25–41.
18. Hirano I., Moy N., Heckman M.G. et al. Endoscopic assessment of the oesophageal features of eosinophilic oesophagitis: validation of a novel classification and grading system. Gut. 2013; 62: 489–95. DOI: 10.1136/gutjnl-2011-301817.
19. Straumann A., Katzka D.A. Diagnosis and treatment of eosinophilic esophagitis. Gastroenterology. 2018; 154(2): 346–59. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.05.066.
20. Suzuki S., Homma T., Kurokawa M. et al. Eosinophilic gastroenteritis due to cow's milk allergy presenting with acute pancreatitis. Int. Arch. Allergy Immunol. 2012; 158(1): 75–82. DOI: 10.1159/000337782.
21. Kumar N., Kumar A., Broor S.L. et al. Effect of milk on patients with duodenal ulcers. Br Med J (Clin Res Ed). 1986; 293: 666. DOI: 10.1136/bmj.293.6548.666.
22. Braamskamp M.J., Dolman K.M., Tabbers M.M. Clinical Practice Protein-losing enteropathy in children. Eur J Pediatr. 2010; 169: 1179–85. DOI: 10.1007/s00431-010-1235-2.
23. Feketea G., Popp A., Ionescu D.M. et al. Case Report: Food Protein-Induced Protein Losing Enteropathy (FPIPLE) in infancy. Front. Nutr. 2022; 9: 810409. DOI: 10.3389/fnut.2022.810409.
24. Umar S.B., DiBaise J.K. Protein-losing enteropathy: case illustrations and clinical review. Am. J. Gastroenterol. 2010; 105: 43–9. DOI: 10.1038/ajg.2009.561.
25. Григорьева К.М., Синюгина А.И., Новикова В.П. Нутритивный статус детей, страдающих аллергической энтеропатией. University Therapeutic Journal. 2023; 5(1): 122–9. DOI: 10.56871/UTJ.2023.38.66.010.
26. Feuille E., Nowak-Węgrzyn A. Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome, Allergic Proctocolitis, and Enteropathy. Curr Allergy Asthma Rep. 2015; 15.
27. Jarvinen K.M., Nowak-Wegrzyn A. Food protein-induced enterocolitis syndrome (FPIES): current management strategies and review of the literature. J. Allergy Clin. Immunol. Pract. 2013; 1(4): 317–22. DOI: 10.1016/j.jaip.2013.04.004.
28. Sicherer S.H. Food protein-induced enterocolitis syndrome: case presentations and management lessons. J. Allergy Clin. Immunol. 2005; 115(1): 149–56. DOI: 10.1016/j.jaci.2004.09.033.
29. Новикова В.П., Похлебкина А.А. Энтероколитический синдром, индуцированный пищевыми белками, в практике педиатра. Педиатр. 2019; 10(2): 69–74. DOI: 10.17816/PED10269-74.

30. Leonard S. Non-IgE-mediated Adverse Food Reactions. Curr. Allergy Asthma Rep 2017; 17: 84. DOI: 10.1007/s11882-017-0744-8.
31. Vassilopoulou E., Feketea G., Konstantinou G.N. et al. Food protein-induced allergic proctocolitis: the effect of maternal diet during pregnancy and breastfeeding in a mediterranean population. Front Nutr. 2022; 9: 843437. DOI: 10.3389/fnut.2022.843437.
32. De Brosse C.W., Case J.W., Putnam P.E. et al. Quantity and distribution of eosinophils in the gastrointestinal tract of children. Pediatr Dev Pathol 2006; 9: 210–8. DOI: 10.2350/11-05-0130.1.
33. Caubet J.C., Szajewska H., Shamir R., Nowak-Wegrzyn A. Non-IgE-mediated gastrointestinal food allergies in children. Pediatr Allergy Immunol. 2017; 28: 6–17. DOI: 10.1111/pai.12659.

REFERENCES

1. Kosenkova T.V., Novikova V.P., Boytsova E.A. Vvedenie. Epidemiologiya pishchevoy allergii. Faktory, vliyayushchie na ee formirovanie. [Introduction. Epidemiology of food allergies. Factors influencing its formation]. V knige: Problemy pishchevoy allergii u detey: mekhanizmy razvitiya, osobennosti techeniya, klinicheskie varianty, podkhody k lecheniyu, dietoterapiya. Moskva; 2022: 13–23. (In Russian).
2. Kosenkova T.V., Novikova V.P., Boytsova E.A. Osnovnye patogeneticheskie mekhanizmy formirovaniya pishchevoy allergii. [The main pathogenetic mechanisms of food allergy formation]. V knige: Problemy pishchevoy allergii u detey: mekhanizmy razvitiya, osobennosti techeniya, klinicheskie varianty, podkhody k lecheniyu, dietoterapiya. Moskva; 2022: 23–7. (In Russian).
3. Fiocchi A., Bognanni A., Brożek J. et al. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines update - I - Plan and definitions. Allergy Organ J. 2022; 15(1): 100609. DOI: 10.1016/j.waojou.2021.100609.
4. Mastrorilli C., Santoro A., Caffarelli C. Primary Prevention of Allergic Diseases: The Role of Early Exposure to Cow's Milk Formula. Front Pediatr. 2020; 8: 420. DOI: 10.3389/fped.2020.00420.
5. Barinova A.N., Gelezhe K.A., Zamyatina Yu.E. Atopicheskiy dermatit. mezhdistsiplinarnyy podkhod k diagnostike i lecheniyu. [Atopic dermatitis. a multidisciplinary approach to diagnosis and treatment]. Rukovodstvo dlya vrachey. Moskva; 2023. (In Russian).
6. Novikova V.P. Diagnostika allergicheskikh zabolevaniy zhkt v pediatricheskoy praktike. [Diagnosis of allergic diseases of the gastrointestinal tract in pediatric practice]. V sbornike: Izbrannye trudy Obshchestva detskikh gastroenterologov, gepatologov i nutritsiologov «Detskaya gastroenterologiya 2019». Pod obshchey redaktsiey A.I. Khavkina, V.P. Novikovoy, G.V. Volynets. Moskva-Sankt-Peterburg; 2019: 6–32. (In Russian).
7. Kosenkova T.V., Novikova V.P., Gurova M.M. Problemy pishchevoy allergii u detey: mekhanizmy razvitiya, osobennosti techeniya, klinicheskie varianty, podkhody k lecheniyu, dietoterapiya. [Problems of food allergy in children: developmental mechanisms, features of the course, clinical options, treatment approaches, dietary therapy]. Moskva; 2022. (In Russian).
8. Novik G.A., Tkachenko M.A. Gastrointestinal'nye proyavleniya pishchevoy allergii u detey. [Gastrointestinal manifestations of food allergies in children]. Lechashchiy vrach. 2012; 1: 16–25 (In Russian).
9. Gurova M.M. Pishchevaya allergiya i pishchevaya neperenosimost'. [Food allergies and food intolerance]. Children's Medicine of the North-West. 2022; 10(2): 5–21. (In Russian).
10. Gayduk I.M., Koltuntseva I.V., Novikova V.P. i dr. Gastrointestinal'nye proyavleniya pishchevoy allergii u detey: oral'nyy allergicheskiy sindrom. [Gastrointestinal manifestations of food allergy in children: oral allergic syndrome]. Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya. 2022; 1(197): 120–9. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-197-1-120-129. (In Russian).
11. Walsh J., Meyer R., Shah N. et al. Differentiating milk allergy (IgE and non-IgE mediated) from lactose intolerance: understanding the underlying mechanisms and presentations. Br. J. Gen. Pract. 2016; 66: e609–11. DOI: 10.3399/bjgp16X686521.
12. Salvatore S., Agosti M., Baldassarre M.E. et al. Cow's milk allergy or gastroesophageal reflux disease-can we solve the dilemma in infants? Nutrients. 2021; 13. DOI: 10.3390/nu13020297.
13. Rosen R., Vandenplas Y., Singendonk M. et al. Pediatric gastroesophageal reflux clinical practice guidelines: joint recommendations of the North American society for pediatric gastroenterology, hepatology, and nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. J. Pediatr. Gastroenterol Nutr. 2018; 66: 516–54.
14. Martin C.R., Ling P.R., Blackburn G.L. Review of infant feeding: key features of breast milk and infant formula. Nutrients. 2016; 8. DOI: 10.3390/nu8050279.
15. Lucendo A.J., Molina-Infante J., Arias Á. et al. Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults. United European Gastroenterol J. 2017; 5(3): 335–58. DOI: 10.1177/2050640616689525.
16. Steinbach E.C., Hernandez M., Dellon E.S. Eosinophilic esophagitis and the eosinophilic gas-

trointestinal diseases: approach to diagnosis and management. J.Allergy Clin. Immunol. Pract. 2018; 6(5):1483–95. DOI: 10.1016/j.jaip.2018.06.012.
17. Zamyatina Yu.E. Sovremennye predstavleniya o eozinofil'nom ezofagite. [Modern notions of eosinophilic esophagitis]. V sbornike: Pishchevaya neperenosimost' u detey. Sovremennye aspekty diagnostiki, lecheniya, profilaktiki i dietoterapii. Sbornik trudov II Vserossiyskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii. Pod red. V.P. Novikovoy, T.V. Kosenkovoy. 2017: 25–41. (In Russian).
18. Hirano I., Moy N., Heckman M.G. et al. Endoscopic assessment of the oesophageal features of eosinophilic oesophagitis: validation of a novel classification and grading system. Gut. 2013; 62: 489–95. DOI: 10.1136/gutjnl-2011-301817.
19. Straumann A., Katzka D.A. Diagnosis and treatment of eosinophilic esophagitis. Gastroenterology. 2018; 154(2): 346–59. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.05.066.
20. Suzuki S., Homma T., Kurokawa M. et al. Eosinophilic gastroenteritis due to cow's milk allergy presenting with acute pancreatitis. Int. Arch. Allergy Immunol. 2012; 158(1): 75–82. DOI: 10.1159/000337782.
21. Kumar N., Kumar A., Broor S.L. et al. Effect of milk on patients with duodenal ulcers. Br Med J (Clin Res Ed). 1986; 293: 666. DOI: 10.1136/bmj.293.6548.666.
22. Braamskamp M.J., Dolman K.M., Tabbers M.M. Clinical Practice Protein-losing enteropathy in children. Eur J Pediatr. 2010; 169: 1179–85. DOI: 10.1007/s00431-010-1235-2.
23. Feketea G., Popp A., Ionescu D.M. et al. Case Report: Food Protein-Induced Protein Losing Enteropathy (FPIPLE) in infancy. Front. Nutr. 2022; 9: 810409. DOI: 10.3389/fnut.2022.810409.
24. Umar S.B., DiBaise J.K. Protein-losing enteropathy: case illustrations and clinical review. Am. J. Gastroenterol. 2010; 105: 43–9. DOI: 10.1038/ajg.2009.561.
25. Grigor'eva K.M., Sinyugina A.I., Novikova V.P. Nutritivnyy status detey, stradayushchikh allergicheskoy enteropatiey. [Nutritional status of children suffering from allergic enteropathy]. University Therapeutic Journal. 2023; 5(1): 122–9. DOI: 10.56871/UTJ.2023.38.66.010. (In Russian).
26. Feuille E., Nowak-Węgrzyn A. Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome, Allergic Proctocolitis, and Enteropathy. Curr Allergy Asthma Rep. 2015; 15.
27. Jarvinen K.M., Nowak-Wegrzyn A. Food protein-induced enterocolitis syndrome (FPIES): current management strategies and review of the literature. J. Allergy Clin. Immunol. Pract. 2013; 1(4): 317–22. DOI: 10.1016/j.jaip.2013.04.004.
28. Sicherer S.H. Food protein-induced enterocolitis syndrome: case presentations and management lessons. J. Allergy Clin. Immunol. 2005; 115(1): 149–56. DOI: 10.1016/j.jaci.2004.09.033.
29. Novikova V.P., Pokhlebkina A.A. Enterokoliticheskiy sindrom, indutsirovannyy pishchevymi belkami, v praktike pediatra. [Enterocolytic syndrome induced by dietary proteins in pediatrician practice]. Pediatr. 2019; 10(2): 69–74. DOI: 10.17816/PED10269-74. (In Russian).
30. Leonard S. Non-IgE-mediated Adverse Food Reactions. Curr. Allergy Asthma Rep 2017; 17: 84. DOI: 10.1007/s11882-017-0744-8.
31. Vassilopoulou E., Feketea G., Konstantinou G.N. et al. Food protein-induced allergic proctocolitis: the effect of maternal diet during pregnancy and breastfeeding in a mediterranean population. Front Nutr. 2022; 9: 843437. DOI: 10.3389/fnut.2022.843437.
32. De Brosse C.W., Case J.W., Putnam P.E. et al. Quantity and distribution of eosinophils in the gastrointestinal tract of children. Pediatr Dev Pathol 2006; 9: 210–8. DOI: 10.2350/11-05-0130.1.
33. Caubet J.C., Szajewska H., Shamir R., Nowak-Wegrzyn A. Non-IgE-mediated gastrointestinal food allergies in children. Pediatr Allergy Immunol. 2017; 28: 6–17. DOI: 10.1111/pai.12659.