

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН  
ТАШКЕНТСКИЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

*На правах рукописи*

*УДК 616-056.43:615.849.19:616.33/34:612.017.1-07*

НУРМАТОВА НАДИРА САНДЖАРОВНА

**Клинико-иммунологические особенности гастроинтестинальной формы  
пищевой аллергии на фоне лактазной недостаточности**

5A510201-Педиатрия

ДИССЕРТАЦИЯ НАПИСАНА НА ПОЛУЧЕНИЕ АКАДЕМИЧЕСКОЙ  
СТЕПЕНИ МАГИСТРА

Научный руководитель:  
д.м.н. Умарназарова З.Е.

Ташкент-2018 год

## АННОТАЦИЯ

Гастроинтестинальная пищевая аллергия является важной медико-социальной проблемой. Клинические проявления гастроинтестинальных форм пищевой аллергии имеют различные формы манифестации, сложны в диагностике, что увеличивает процент осложнений в отсутствие патогенетического лечения. Требуется уточнение клинико-иммунологических критериев, определяющих длительность элиминации различных продуктов и сроков их включения в рацион ребенка при расширении питания, особенно у больных, длительно получающих элиминационную диету.

Целью нашего исследования явилось изучение особенностей клинического течения гастроинтестинальной формы пищевой аллергии у детей на фоне лактазной недостаточности. Было обследовано 98 детей в возрасте от 3 месяцев до 3 лет, 64 из них с гастроинтестинальными проявлениями пищевой аллергии, у 34 из них гастроинтестинальная пищевая аллергия на фоне лактазной недостаточности. Установлены клинические особенности различных вариантов гастроинтестинальной формы пищевой аллергии с лактазной недостаточности и без лактазной недостаточности у детей раннего возраста. Выявлена диагностическая значимость определения общего Ig E и специфических Ig E к пищевым аллергенам при различных клинических вариантах гастроинтестинальной пищевой аллергии у детей раннего возраста. Усовершенствован метод диагностики не Ig E - ассоциированных форм гастроинтестинальных вариантов пищевой аллергии на основании измерения уровня рецепторной направленности T-лимфоцитов к триггерам пищевой аллергии.

## АННОТАЦИЯ

Гастроинтестинал овқат аллергияси муҳим тиббий ижтимоий муаммо ҳисобланади. Овқат аллергиясининг гастроинтестинал намоён бўлиши турли хил бошланади, ташхислаш қийинлиги сабабли патогенетик давонинг йўқлиги асоратлар фозини оширади. Турли хил махсулотлар элиминациясини ва айниқса элиминацион давони қабул қилаётган болаларда пархезни кенгайтираётганда уларнинг рационга киритиш даврини аниқловчи клинко-иммунологик меъзонларини аниқлаштириш талаб этилади.

Тадқиқотнинг мақсади бўлиб эрта ёшдаги болаларда овқат аллергиясининг гастроинтестинал шаклининг лактоза етишмовчилиги фонида клиник кечуви хусусиятларини ўрганиш. Овқат аллергиясининг гастроинтестинал кўринишли 3 ойдан 3 ёшгача бўлган 98 та бола текширилди, улардан 64 тасида хар хил кўринишдаги гастринтестинал овқат аллергияси, 34 тасида гастроинтестинал шаклдаги аллергия лактоза етишмовчилиги фонида кечган. Эрта ёшдаги болаларда овқат аллергиясининг гастроинтестинал шаклини турли вариантларининг клиник хусусиятлари аниқланди. Эрта ёшдаги болаларда гастроинтестинал овқат аллергиясида турли клиник вариантларида овқат аллергенларига специфик ва умумий Ig E аниқланди. Овқат аллергияси триггерларига T лимфоцитлар рецептор йўналиши миқдорини ўлчаш асосида овқат аллергиясининг Ig E – ассоцирланмаган гастроинтестинал шакли ташхис усули аниқлаштирилди.

## ABSTRACT

Gastrointestinal food allergy is an important medical and social problem. Clinical manifestations of gastrointestinal forms of food allergy have different forms of manifestation, complex diagnosis, which increases the rate of complications in the absence of pathogenetic therapy. Clarification is required of clinical and immunological criteria that determine the duration of elimination of different foods and timing of their inclusion in the diet of the child during the expansion of supply, especially in patients receiving long-term elimination diet.

The aim of our research was to study peculiarities of clinical course of gastrointestinal form of food allergy in children on the background of lactase deficiency. Were examined in 98 children aged from 3 month to 3 years, 64 of them with gastrointestinal manifestations of food allergies, 34 of them of gastrointestinal food allergy in the background of lactase deficiency. The clinical features of different variants of gastrointestinal form of food allergy is lactase deficiency with and without lactase insufficiency in children of early age. Revealed the diagnostic value of determination of total immunoglobulin E and specific Ig E to food allergens with different clinical variants of gastrointestinal food allergy in infants. An improved method of diagnosis is not Ig E - associated forms of gastrointestinal food allergy options on the basis of a level measurement orientation of the receptor of T-lymphocytes to the triggers of food allergy.

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ</b> .....	4
<b>ВВЕДЕНИЕ</b> .....	5
<b>ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ</b> .....	8
1.1. Реформы и будущие перспективы здравоохранения Республики Узбекистан .....	8
1.2. Проблемы диагностики в свете современной концепции иммунопатогенеза пищевой аллергии у детей раннего возраста.....	11
1.3. Причины развития пищевой аллергии у детей.....	12
1.4. Клинические особенности гастроинтерстициальной формы пищевой аллергии в зависимости от возраста детей .....	17
1.5. Понятие лактазной недостаточности, виды, причины и клиника.....	22
1.6. Диагностика пищевой аллергии на фоне лактазной недостаточности.....	27
<b>Выводы к главе I</b> .....	32
<b>ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ</b> .....	33
2.1. Материалы исследования.....	33
2.2. Методы исследования .....	35
2.3. Статистическая обработка данных.....	40
<b>Выводы к главе II</b> .....	42
<b>ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ</b> .....	43
3.1. Анамнестическая и клиническая характеристика детей с гастроинтестинальными формами пищевой аллергии с лактазной недостаточностью .....	47

3.2. Анамнестическая и клиническая характеристика детей с гастроинтестинальными формами пищевой аллергии без лактазной недостаточностью .....	52
3.3. Сравнительная характеристика клинико-лабораторных проявлений гастроинтестинальных форм пищевой аллергии с лактазной недостаточностью и без лактазной недостаточности.....	57
3.4. Специфическая, иммунологическая характеристика при гастроинтестинальных вариантах пищевой аллергии с лактазной недостаточностью и без лактазной недостаточности.....	63
3.5. Алгоритм диагностики гастроинтестинальных вариантов пищевой аллергии с лактазной недостаточностью и без лактазной недостаточности.....	69
<b>Выводы к главе III .....</b>	<b>68</b>
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....</b>	<b>73</b>
<b>ВЫВОДЫ.....</b>	<b>81</b>
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....</b>	<b>83</b>
<b>СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ.....</b>	<b>84</b>
<b>СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ.....</b>	<b>85</b>

## СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

ПА – пищевая аллергия

ЛН – лактазная недостаточность

ГИПА – гастроинтестинальная пищевая аллергия

СЭИБП – синдром энтероколита, индуцированного белками пищи

АЭ – аллергическая энтеропатия

ПИБП – проктоколит, индуцированный белками пищи

МРИ- масса-ростовой индекс

ИФА – иммуноферментный анализ

IgA – иммуноглобулин А

IgE – иммуноглобулин Е

УТЕ – Условные Токсические Единицы

МЕ – международные единицы

АБКМ- Аллергия к белкам коровьего молока

ЖКТ – Желудочно-кишечный тракт

РГЧ-реакции гиперчувствительности

ФН –Ферментная недостаточность

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность проблемы.** Проблема пищевой аллергии является одной из острых состояний, которая часто встречается у детей. Пищевая аллергия во многих случаях сопровождает и осложняет такие тяжелые болезни, как атопический дерматит, бронхиальная астма и др. Пищевая аллергия – наиболее распространенная причина анафилаксии и летальных исходов [71, 130].

По данным Всемирной организации здравоохранения около 40% населения Земного шара страдает различными аллергическими заболеваниями. Кроме того, по прогнозу ВОЗ, в XXI веке аллергические болезни будут занимать лидирующую позицию в структуре общей заболеваемости. Самую первую и наиболее значительную антигенную нагрузку организм человека получает в виде пищевых продуктов. Поэтому, пищевая аллергия является одной из самых частых и ранних причин формирования аллергических болезней [70,123].

В педиатрической практике из энзимопатий тонкой кишки чаще встречаются нарушения ассимиляции углеводов в тонкой кишке: лактазная недостаточность и непереносимость других дисахаридов. Однако, ориентация в диагностике лактазной недостаточности преимущественно на клинику приводят к немалому числу ошибок из-за похожих на лактазную недостаточность заболеваний: простая бродильная диспепсия, дисбактериоз кишечника, аллергия к белкам коровьего молока. Поэтому формирование порочного круга, обуславливающего развитие прогрессирующего течения сочетанной пищевой аллергии с лактазной недостаточностью, свидетельствует о необходимости изучения клинической особенности гастроинтестинальной формы пищевой аллергии на фоне лактазной недостаточности [26,55,112].

**Цель исследования:** Изучение влияния лактазной недостаточности на

клинико-иммунологические показатели гастроинтестинальной формы пищевой аллергии у детей.

#### **Задачи исследования:**

1. Изучить клинические особенности течения гастроинтестинальной формы пищевой аллергии у детей в зависимости от возраста на фоне лактазной недостаточности.

2. Изучить особенности иммунологического состояния гастроинтестинальной формы пищевой аллергии у детей на фоне лактазной недостаточности.

3. Разработать дифференциально-диагностические критерии алгоритма ранней диагностики гастроинтестинальной формы пищевой аллергии и лактазной недостаточности.

4. Выявить взаимосвязь между иммунной системой, клинической картиной, состоянием пищеварения и всасывания у детей гастроинтестинальной формой пищевой аллергии.

#### **Материалы исследования.**

Для выполнения поставленных задач обследовано 98 детей в возрасте от 3 месяцев до 3 лет, находящихся на лечении в отделении гастроэнтерологии клиники ТашПМИ и РСНПМЦП МЗРУз.

Основную группу будут составлять 34 детей с гастроинтестинальной формой пищевой аллергии на фоне лактазной недостаточности. Группу сравнения будут составлять 64 детей с гастроинтестинальной формой пищевой аллергии без лактазной недостаточности.

**Методы исследования.** Для выполнения поставленных задач были использованы: сбор анамнестических данных (семейный анамнез, аллергоанамнез); клинико-лабораторные исследования (общий анализ крови, определение общего белка в сыворотке крови, копрология, общеклинический анализ кала, определение процентного количества редуцированных углеводов в кале методом «Бенедикта»); иммунологические методы (IgE общий и специфический к пищевым антигенам методом ИФА, определение

лимфокин-продуцирующей способности Т-лимфоцитов к аллергенам)

### **Научная новизна.**

Была разработана дифференциально-диагностические критерии алгоритма ранней диагностики гастроинтестинальной формы пищевой аллергии и лактазной недостаточности на основании изучения и выявления клинико-иммунологических особенностей гастроинтестинальной формы пищевой аллергии у детей на фоне лактазной недостаточности.

Выявлена взаимосвязь между иммунной системой, клинической картиной, состоянием пищеварения и всасывания у детей с гастроинтестинальной формой пищевой аллергии на фоне лактазной недостаточности предотвращает переход в тяжелые, осложнённые формы данной патологии.

### **Практические рекомендации.**

Созданный алгоритм дифференциальной диагностики гастроинтестинальной формы пищевой аллергии, протекающей на фоне лактазной недостаточности облегчает процесс ориентации в вопросах дифференциального диагноза при этих клинически схожих заболеваниях у детей, позволяя свести к минимуму количество методов обследования больного. Использование дифференциально - диагностической таблицы, полезно, прежде всего, в условиях поликлиники, где врач располагает минимальной информацией о больном (данные анамнеза и объективного осмотра). Применение алгоритма в условиях стационара поможет определить необходимое количество целенаправленных исследований для подтверждения предполагаемого диагноза.

**Структура и объем магистерской диссертации.** Диссертация изложена на 97 страницах компьютерного набора. Состоит из введения, обзора литературы, раздела «Материалы и методы исследования», 98 результатов собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций. Библиографический указатель включает 136 источников, в

том числе 81 русскоязычных и 55 иностранных авторов. Работа иллюстрирована 12 таблицами, 9 рисунками.

## **ГЛАВА I ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ**

### **1.1. Реформы и будущие перспективы здравоохранения Республики Узбекистан**

Обеспечение здоровой и плодотворной жизни каждого гражданина при стабильном росте и духовном возрождении населения является неотъемлемым принципом внутренней политики в нашей многонациональной Республике.

С первых лет независимости в нашей стране проводилась целенаправленная работа по укреплению репродуктивного здоровья населения, воспитанию физически и духовно развитого молодого поколения. Наглядным примером тому являлась реализация постановления Первого Президента нашей страны "О Государственной программе по дальнейшему укреплению репродуктивного здоровья населения, охране здоровья матерей, детей и подростков в Узбекистане на период 2014-2018 годы".

За предыдущие годы все усилия были направлены на создание условий для рождения и воспитания здорового поколения с целью достижения долгосрочного эффекта-сохранение и улучшение генофонда нации, повышение продолжительности и качества жизни населения.

В период независимости нашего государства в качестве своей важнейшей, приоритетной задачей было формирование здорового и гармонично развитого поколения, охрану семьи, материнства и детства

Как известно, в нашем государстве вся первичная медицинская помощь для населения является бесплатной. К ним можно отнести оказываемую экстренную медицинскую и педиатрическую помощь, родовспоможение и услуги по лечению целого ряда социально значимых заболеваний-онкологических, инфекционных и других.

Сегодня в Республике функционируют более десятка специализированных научно-практических медицинских центров на базе признанных школ по таким важным направлениям, кардиология и кардиохирургия, травматология и ортопедия, акушерство и гинекология, урология, эндокринология и другие, где сосредоточены высококвалифицированные, профессионально подготовленные кадры, которые оказывают высокотехнологические медицинские услуги на современном оборудовании.

Совершенствование качества медицинских услуг стало одним из приоритетных направлений деятельности Президента Шавката Мирзиёева. С начала года глава государства провел две встречи с медиками, на которых обсуждались актуальные вопросы развития здравоохранения. Большое внимание их решению было уделено и на расширенном заседании Кабинета Министров, посвященном итогам социально-экономического развития страны в 2016 году и важнейшим приоритетным направлениям экономической программы на 2017 год, а также при посещении регионов для ознакомления с ходом созидательной работы. Здравоохранение в республике постоянно в центре внимания. Как результат, на сегодняшний день начались преобразования практически во всех сферах здравоохранения.

Президент Узбекистана своим указом от 7 февраля 2017 года утвердил Стратегию действий по пяти приоритетным направлениям развития страны в 2017—2021 годах.

Стратегия действий будет реализована в пять этапов, каждый из которых предусматривает утверждение отдельной ежегодной государственной программы по ее реализации в соответствии с объявляемым наименованием года (*2017 год — Год диалога с народом и интересов человека*).

I. Приоритетные направления совершенствования системы государственного и общественного строительства

II. Приоритетные направления обеспечения верховенства закона и дальнейшего реформирования судебной-правовой системы

III. Приоритетные направления развития и либерализации экономики

IV. Приоритетные направления развития социальной сферы

V. Приоритетные направления в сфере обеспечения безопасности, межнационального согласия и религиозной толерантности, а также осуществления взвешенной, взаимовыгодной и конструктивной внешней политики

Государственным органам и организациям, ответственным за реализацию мероприятий, предусмотренных Государственной программой 2017 года, поручено обратить особое внимание на «коренное совершенствование системы работы с обращениями физических и юридических лиц, внедрение новых эффективных механизмов и методов налаживания открытого диалога с населением, введение в практику системы отчетности должностных лиц перед населением, укрепление на этой основе доверия народа к государственной власти».

В результате коренного реформирования здравоохранения в Узбекистане была сформирована совершенно новая служба экстренной медицинской помощи. С созданием Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи с филиалами во всех регионах республики, оснащенного самым современным оборудованием, значительно расширился доступ населения к медицинской помощи и повысилось ее качество. Указ Президента «О мерах по дальнейшему совершенствованию системы экстренной медицинской помощи» от 16 марта 2017 года открывает новый этап в развитии службы в Узбекистане. Он нацелен на формирование в стране современной высокотехнологичной и эффективной системы скорой медицинской помощи, всестороннее развитие научного, методологического и образовательного потенциала, широкое применение в системе современного медицинского оборудования, внедрение эффективных механизмов оперативного взаимодействия служб.

Медицинские учреждения продолжают оснащать самым современным оборудованием, особое внимание уделяют приобретению высокотехнологичного. В перечень учреждений, получающих в этом году оборудование, вошли городские, районные медицинские объединения и семейные поликлиники, республиканские специализированные научно-практические медицинские центры, центры государственного санитарно-эпидемиологического надзора, клиники при медицинских вузах, республиканские больницы.

Сегодня в лечебных учреждениях страны используются аппараты ультразвукового исследования, компьютерная томография, эндоскопия. С техникой нового поколения успешно работают невропатологи, кардиологи, хирурги, офтальмологи и другие специалисты.

## **1.2. Проблемы диагностики в свете современной концепции иммунопатогенеза пищевой аллергии у детей раннего возраста**

Аллергическая патология (АП) в настоящее время занимает первое место среди самых распространенных хронических заболеваний в детском возрасте. Распространенность пищевой аллергии (ПА) в популяции составляет 1-2,5%, наибольшая частота данной патологии отмечается среди детей первых 2-х лет - 6-8%, в старших возрастных группах ее распространенность уменьшается и у взрослых составляет около 2% [111].

Аллергия – это состояние повышенной чувствительности организма к определенному веществу или веществам (аллергенам). На сегодняшний день Международным союзом иммунологических обществ (IUIS) зарегистрировано более 170 аллергенов [2,3,4,112].

По данным ВОЗ около 30% населения земного шара имеет те или иные аллергические реакции или заболевания.

Аллергические реакции, связанные с приемом пищевых продуктов, могут проявляться множеством симптомов с вовлечением в патологический

процесс различных органов и систем. Для детей раннего и дошкольного возраста наиболее характерными являются кожные проявления аллергии и различные гастроинтестинальные нарушения. Однако если аллергодерматозы достаточно хорошо диагностируются, то различные дисфункции со стороны органов пищеварения далеко не всегда связывают с воздействием пищевого аллергена. Важно подчеркнуть, что не существует специфических клинических симптомов при поражении органов пищеварения, характерных исключительно для аллергической природы заболевания. Отчасти именно это лежит в основе многочисленных диагностических ошибок, в результате которых больные в течение длительного времени получают лечение по поводу кишечных инфекций, дисбиоза кишечника, хронического гастродуоденита, рефлюксной болезни, а в отдельных случаях подвергаются необоснованному оперативному вмешательству.

Термин «пищевая аллергия» рекомендован Всемирной аллергологической организацией к использованию в тех ситуациях гиперчувствительности к пищевым продуктам, когда подтверждены иммунологические механизмы развития болезни. В противном случае используется термин «неаллергическая гиперчувствительность к пище» [6, 113].

Пищевая аллергия-непереносимость доброкачественных пищевых продуктов, не связанная с нарушением обмена веществ, обусловленная иммунологическими реакциями [7,8]. Сегодня пищевую аллергию рассматривают как реакцию повышенной чувствительности организма к пищевым продуктам, которая имеет в своей основе иммунный механизм.

### **1.3. Причины развития пищевой аллергии у детей**

В зависимости от происхождения аллергены относятся к разным типам: лекарственные (7%), пищевые (80%), пыльцевые (пыльца растений,

домашняя пыль и т.д.) 9%, бытовые (моющие средства, бытовая химия, косметика и т.д.) [9,114].

Одной из важнейших причин роста заболеваемости аллергическими болезнями населения является урбанизация. С каждым годом увеличивается удельный вес больших городов. Быстрыми темпами растет урбанизация и в странах СНГ. В этом отношении Узбекистан не является исключением [10]. Как правило, аллергические болезни среди детей, проживающих в условиях городов, встречаются часто и в зависимости от степени загрязненности воздушного пространства, развития промышленных производств, количества автотранспорта и др., частота аллергических болезней находится в широких пределах: от 35 до 395 и более на 1000 детского городского населения.

В развитии аллергических заболеваний у детей участвуют как генетические, так и внешнесредовые факторы [11]. Влияние генетических факторов весьма значительно и риск её возникновения у детей тем выше, чем выраженные наследственная отягощенность [115,116]. К развитию аллергических реакций и болезней наиболее предрасположены дети раннего возраста из семей, где оба родителя и поколения родственников имеют atopическое заболевание [117, 118].

Пищевая аллергия, является одним из видов пищевой непереносимости. Она возникает в результате специфического иммунного ответа, который наблюдается и воспроизводится на воздействие принятого пищевого продукта, остающийся до конца не расшифрованными.

Пищевая аллергия-состояние, вызванная повышенной чувствительностью к белкам пищевых продуктов (аллергенам) обусловленной иммунными механизмами, в основе которых лежат иммунные механизмы, включая IgE-опосредованные, не-IgE-опосредованные аллергические реакции [12,13]. Следует отметить, что практически любой пищевой продукт, имеющий в своём составе белки, даже самый простой может быть аллергеном.

Внешние факторы, ведущие к увеличению частоты пищевой аллергии (ПА), включают изменение рациона питания в экономически развитых странах за последнее десятилетие, а также изменения окружающей среды. Предполагается, что влияние среды, в том числе и микробного окружения, особенно в критические периоды жизни могут прямо изменять тип иммунного ответа хозяина. Поэтому ПА рассматривается, сегодня как многофакторная патология, в возникновении и развитии которой играет роль целый ряд патогенетических механизмов, как генетических, так и средовых. Все это приводит к многообразию клинических форм пищевой аллергии, обуславливает особенности течения заболевания в каждом конкретном случае и приводит к необходимости строго индивидуального подхода в лечении, в том числе и в диетотерапии [27].

В большинстве случаев ПА является стартовой сенсibilизацией, на фоне которой происходит формирование гиперчувствительности к другим видам аллергенов и развитие различной хронической аллергической и гастроэнтерологической патологии. При этом с возрастом меняется и спектр непереносимых продуктов - если начальная сенсibilизация наиболее часто обусловлена белками коровьего молока (БКМ), то в дальнейшем, у детей старшего возраста, более распространена аллергия к таким продуктам, как рыба, мед, орехи, цитрусовые и др. [15].

В связи с многообразием причин развития реакций повышенной чувствительности к пище важно установить точный диагноз и отличить пищевую аллергию (ПА) от пищевой непереносимости (ПН), поскольку тактика их лечения, профилактики и прогнозы различны. Несмотря на кажущуюся простоту, разграничить реакции пищевой аллергии и пищевой непереносимости бывает очень сложно, поскольку в том и другом случае отмечается связь с приемом пищи, причиной реакции может быть любой пищевой продукт, а клинические симптомы одинаковы [12]. При пищевой непереносимости иммунная система функционирует нормально, а непереносимость пищевых продуктов обусловлена другими причинами

(сопутствующие заболевания ЖКТ, нейроэндокринной и других систем), приводящих к нарушению процесса переваривания. При этом реакции исчезают сразу после лечения сопутствующих заболеваний, ставших ее причиной.

Камилова А.Т. соавт. [16] описывают пищевую аллергию, как непереносимость доброкачественных пищевых продуктов, не связанная с нарушением обмена веществ, обусловленная иммунологическими реакциями. Клинические проявления ПА разнообразны по форме, локализации, степени тяжести и прогнозу, ни один из симптомов не является специфическим. У детей первого года жизни в патологический процесс вовлекаются кожные покровы, ЖКТ, слизистые оболочки половых органов, редко наблюдаются поражение респираторного тракта [17,18].

Среди детей первого года жизни аллергические реакции на молоко (88,2 %) и куриное яйцо (83 %) находятся на первом месте в ряду причин пищевой непереносимости [19,6,20,21,22].

В настоящее время общепризнанным является факт связи между поражениями желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и аллергическими болезнями. Эпидемиологическими исследованиями показана высокая частота их сочетания, в значительной мере расшифрованы механизмы формирования аллергии при гастроэнтерологической патологии, так, например, показана роль нарушений пищеварения в сенсibilизации и развитии аллергии [23,24].

С другой стороны, известно и действие биологически активных веществ, способствующих развитию аллергического воспаления слизистых оболочек ЖКТ [25,26].

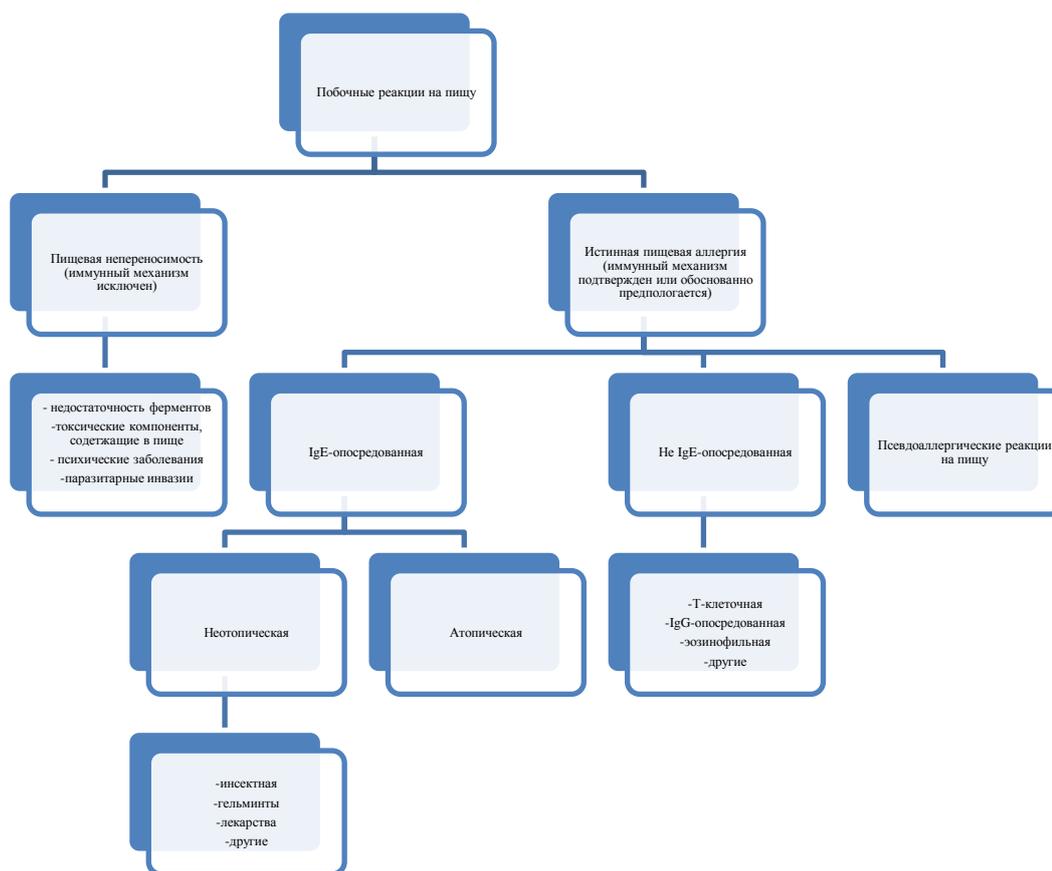
Пищевая сенсibilизация — это результат работы иммунных механизмов, также реализации таких факторов как генетическая предрасположенность, доза антигена и частота его введения, состояние барьерной функции ЖКТ, рацион питания женщины.

Взаимодействие антигена с клетками иммунной системы запускают механизм формирования пищевой сенсibilизации. Пищевая аллергия развивается из-за утраты пищевой толерантности. Растворимые белки вызывают толерантность, а глобулярные наиболее аллергенны. Чем меньше размер белка, тем они менее иммуногенны.

Возросшая антигенная нагрузка на детский организм, приводит к изменению иммунологической реактивности [21] и делает его более чувствительным к антигенным воздействиям. Это в свою очередь способствует увеличению сенсibilизации и приводит к росту аллергических болезней [93]. Возникнув в детском возрасте, пищевая аллергия отягощает течение и развитие многих патологических состояний, усугубляет течение сопутствующей патологии, приводя к хронизации воспалительного процесса. Это в свою очередь нарушает социальную адаптацию ребенка и снижает качество жизни [91].

В основе неблагоприятных реакций на пищу лежат разные механизмы. Выделяют следующие их типы (рис. 1.3.1):

- 1) Иммуноопосредованные (**IgE**-опосредованные, не-**IgE**-опосредованные, смешанные **IgE**- и не-**IgE**-опосредованные, клеточно-опосредованные);
- 2) Неиммуноопосредованные (метаболические, фармакологические, токсические, другие/идиопатические, недифференцированные).



**Рис 1.3.1. Классификация побочных реакций на пищу (адоптировано согласно рекомендациям Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии, 2006)**

Согласно современным представлениям, непосредственно ПА представлена IgE-опосредованными и не-IgE-опосредованными иммунологическими реакциями [133]. В зависимости от времени появления клинических симптомов после употребления пищевого продукта выделяют раннюю и позднюю фазу ПА. Ранняя фаза развивается в течении 2 часов после употребления продукта-триггера и опосредована каскадом реакций с участием специфического IgE. Поздняя фаза ПА клинические проявления проявляются через 2-12 часов [135]. Клинические симптомы ранних и поздних фаз ПА различаются по тяжести и органам-мишеням. Так, типичные симптомы гиперчувствительности немедленного типа представлены в виде орально-аллергического синдрома, а также кожным синдромом в виде эритематозных и уртикарных элементов. Поздние фаза ПА в основном

протекают более тяжело в виде отека Квинке, бронхо-обструктивного синдрома и отека гортани [29,30].

#### **1.4. Клинические особенности гастроинтестинальной формы пищевой аллергии в зависимости от возраста детей**

Гастроинтестинальная аллергия-это поражение желудочно-кишечного тракта аллергической природы, которое занимает второе место среди патологии, связанной с пищевой аллергией. IgE-опосредованная гастроинтестинальная ПА включает реакцию гиперчувствительности немедленного типа и оральный аллергический синдром. Аллергическая реакция немедленного типа со стороны ЖКТ возникает в течении первых 2-х часов после приема пищи в виде тошноты, рвоты, боли в животе, диареи (реже). Возможны кожные и респираторные проявления. Положительные результаты специфических IgE-антител к пищевым аллергенам по данным кожных проб или лабораторного анализа [6, 68, 101, 116].

Особенностям гастроинтестинальных форм пищевой аллергии у детей посвящены научные работы Камиловой А.Т. и Умарназаровой З.Е.[41].Обследовав детей в возрасте от 4 месяцев до 5 лет, ими установлено, что частота встречаемости и характер клинических симптомов гастроинтестинальной пищевой аллергии зависит от возраста ребенка: так у детей до 6-ти месячного возраста симптомы поражения ЖКТ были представлены чаще острыми реакциями на аллерген, которые клинически проявлялись срыгиванием после кормления более 5 раз и кишечными коликами. Кроме того, в ходе обследования авторами было выявлено, что синдром мальабсорбции, проявляющийся стеатореей, снижением аппетита, гипотрофией также является следствием аллергии, чаще всего к белкам коровьего молока и злаков.

Одним из проявлений гастроинтестинальной пищевой аллергии у детей является эозинофильный эзофагит(гастроэнтерит) который относится к IgE и

клеточно-опосредованный тип [68,69,96,]. Это редкое заболевание, при котором в биоптатах слизистой оболочки пищевода и кишечника обнаруживают инфильтрацию эозинофилов [131].

Считается общепризнанным, что чаще всего пищевая аллергия поражает гастроинтестинальный тракт, кожу и респираторный тракт. Эти проявления принято относить к явным признакам пищевой аллергии. К другим проявлениям аллергии относятся нарушения со стороны других органов и систем: сердечно-сосудистой, нервной, кроветворной, мочевыделительной, суставной. Нетипичные проявления пищевой аллергии рассматривать как «малые» клинические симптомы и синдромы. Все это создает большие сложности терминологического плана, так как в настоящее время в аллергологии отсутствуют общепринятые термины для обозначения полиорганный характера поражения. Таким образом, клинические проявления пищевой аллергии характеризуются неспецифическими симптомами, в связи с этим процент диагностических ошибок среди этой группы больных до сих пор остается высоким [120,136].

Wesley Burks A. и со авторы представили классификацию клинических форм ПА (табл.1.4.1).

**Таблица 1.4.1**

**Классификация клинических форм ПА (2012 г)**

<b>Орган-мишень</b>	<b>IgE-опосредованный тип</b>	<b>IgE и клеточно-опосредованный тип</b>	<b>Не IgE-опосредованный тип</b>
ЖКТ	Немедленная гастроинтестинальная гиперчувствительность, оральная аллергия синдром	Аллергический эозинофильный гастроэнтероколит	Энтероколит, проктоколит и энтеропатия, индуцированные белками пищи, целиакия
Кожа	Крапивница, отёк Квинке	Атопический дерматит	Дерматит гипертрофический

Респираторный тракт	Аллергический ринит	Бронхиальная астма	Гемосидероз, индуцированный пищей (Синдром Гейнера)
Системные реакции	Анафилаксия	-	-

Наиболее частыми симптомами гастроинтестинальной пищевой аллергии у детей раннего возраста являются обильные рвоты и срыгивания, метеоризм, боли в животе, колики, диарея или запоры, с возрастом появляются отрыжка и изжога. Чувство дискомфорта и беспокойство после еды, отказ ребенка от приема определенного продукта питания также могут свидетельствовать о непереносимости пищи [58].

В основе развития гастроинтестинальной пищевой аллергии лежит:

- снижение оральной толерантности к пищевым аллергенам;
- аллергическая реакция в желудочно-кишечном тракте;
- развитие аллергического воспаления в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта.

Причины снижения оральной толерантности к пищевым аллергенам у детей раннего возраста:

- функциональная незрелость, в том числе ферментативная недостаточность;
- недостаточность секреторного IgA;
- иммуносупрессивное воздействие перенесенных вирусных инфекций.

В зависимости от уровня сенсibilизации Меланичева Т.Г. с соавт. [66] выделили следующие формы гастроинтестинальной аллергии:

***Оральный аллергический синдром:***

- признаки хейлита, гингивита, глоссита: отечность губ, слизистой оболочки полости рта, языка;
- рецидивирующего афтозного стоматита;

- напоминает клинику пилороспазма: рвота в течение одного часа после кормления;

- выраженный болевой синдром во время приема пищи.

При аллергическом гастрите через несколько минут после приема аллергена:

- схваткообразные боли в эпигастрии;

- рецидивирующая диарея, возникающая после приема пищевого аллергена.

***Кишечная колика:***

- начало приступа после кормления пищевым аллергеном;

- громкий пронзительный крик;

- покраснение лица, бледность носогубного треугольника;

- живот вздут и напряжен, ноги подтянуты к животу, стопы холодные;

- руки прижаты к туловищу;

- боли в животе через 12-36 ч после приема пищи;

- наличие в стуле стекловидной слизи;

- ректальное кровотечение-гемоколит.

К тяжелым формам гастроинтестинальной аллергии относят аллергический гастроэнтероколит с такими клиническими симптомами, как:

- многократная рвота;

- частый жидкий стул;

- большое количество слизи и крови.

Неблагоприятные реакции на пищу, которые не опосредованы IgE, не считаются ПА. Примером могут служить метаболические (непереносимость лактозы, недостаток ферментов в результате нарушений функционирования поджелудочной железы или печени); токсические реакции (например, бактериальное пищевое отравление) или реакции, вызванные фармакологическим действием ряда активных веществ пищевых продуктов (например, гистамина в вине, тирамина в сыре, или кофеина и теобромона в

кофе и чае). К неблагоприятным реакциям на пищу относят также недавно описанное отравление синуатеротоксином тропических рыб [116,119,137].

Симптомы гастроинтестинальной пищевой аллергии могут появляться через 15–20 мин, спустя несколько часов или дней после приема причинно-значимого продукта, что в определенной мере затрудняет диагностику. Частота и выраженность клинических симптомов гастроинтестинальной пищевой аллергии во многом зависят от возраста пациентов. Для детей младшего возраста наиболее характерными симптомами являются беспокойство после еды, срыгивание, метеоризм, диспепсические расстройства.

У детей раннего возраста могут наблюдаться кишечные колики как проявление ПА. Приступ развивается остро. Характерен громкий пронзительный крик, ребенок морщится, кричит, лицо краснеет. Живот напряжён, ноги подтянуты к животу. Приступ возникает вскоре после кормления. Симптомы исчезают при назначении гипоаллергенной диеты.

При не-IgE-опосредованных энтеропатиях через 1-3 часа после употребления пищи, содержащей причиннозначимые аллергены, отмечается повторная рвота, диарея, в последующем при сохраняющемся поступлении аллергена с пищей, формируется синдром мальабсорбции, у 15% детей вследствие гиповолемии наблюдается гипотензия, выявляется в периферической крови эозинофилия, отмечается увеличение секреции TNF [56,85].

Истинную пищевую аллергию, имеющую в своей основе иммунный механизм развития, следует дифференцировать от пищевых реакций не иммунных (псевдоаллергических), которые сходны по клиническим проявлениям с истинной пищевой аллергией, но не имеют иммунного механизма развития [61].

ПА возникает преимущественно в первые годы жизни ребенка, когда развитие реакции гиперчувствительности (РГЧ) не всегда опосредуется через выработку специфических IgE. В связи с этим интерпретация результатов

постановки кожных проб и данных определения специфических IgE в сыворотке крови у младенцев с ПА сопряжена высоким риском получения ложноотрицательных результатов [103].

### **1.5. Понятие лактазной недостаточности, виды, причины и клиника**

Лактазная недостаточность (ЛН) – врождённое или приобретённое состояние, характеризующееся снижением активности фермента лактозы.

Непереносимость лактозы-это клинически проявляющаяся врождённая или приобретённая неспособность его расщеплять. Эквивалентом термина «непереносимость лактозы» является «и толерантность к лактозе». Такая ферментная недостаточность является широко распространённым состоянием.

Не иммунологическая пищевая непереносимость нетоксического характера может быть обусловлена наличием врожденных и приобретенных энзимопатий (например, непереносимость коровьего молока вследствие лактазной недостаточности), наличия в пищевых продуктах фармакологических и других примесей. Вторичная лактазная недостаточность возникает главным образом у взрослых, тогда как большинство других энзимных дефицитов являются редкими врожденными нарушениями метаболизма.

Ферментопатии являются одной из важнейших причин непереносимости пищи, которые приводят к нарушениям обмена и всасывания (углеводов, белков и жиров) клинически проявляющимся различными патологическими симптомами.

Лактазная недостаточность бывает первичной (наследственной) и вторичной (на фоне общей ферментативной незрелости) [22,51].

По мнению Денисова М.Ю. [28] внутриутробная гипоксия плода приводит к нарушению дифференцировки клеток слизистой оболочки тонкой

кишки, в частности энтероцитов, что повлекло за собой нарушение синтеза лактазы и, как следствие, возникновение транзиторной непереносимости лактозы.

Лактаза является ферментом, продуцируемым высокодифференцированными энтероцитами, расположенными на вершине ворсинок слизистой оболочки. Ее активность меняется в процессе онтогенеза, следовательно, все факторы, влияющие на процессы дифференцировки энтероцитов, скорость их обновления, могут оказывать влияние на активность фермента. Некоторые патологические состояния, возникающие в анте- и интранатальный периоды, способствуют недостаточному снабжению плода кислородом для удовлетворения потребностей метаболизма. К таким состояниям отнесли анемию беременных, фетоплацентарную недостаточность, родоразрешение путем кесарева сечения, асфиксию плода в период родовой деятельности [28].

Исследованиями доказано, что значительную долю лактазы (до 80%) вырабатывают бактерии нормальной кишечной микрофлоры (бифидо- и лактобактерии, кишечная палочка с нормальной ферментативной активностью). Известно также, что микробная пленка, покрывающая кишечную стенку изнутри, формируется в первые 2 месяца жизни ребенка, а затем еще 8–10 месяцев идет процесс ее стабилизации. Поэтому дети первого года жизни склонны к развитию дисбактериоза кишечника и вторичной лактазной недостаточности [8,9].

Лактазная недостаточность (ЛН) играет одну из главных ролей в генезе ФН ЖКТ, так как является наиболее часто встречающимся вариантом синдрома мальабсорбции у детей [48,49,50].

Первичная лактазная недостаточность – врожденный дефицит фермента лактазы, расщепляющий лактозу. Встречается у 6-10% населения Земли. Обычно при первичной лактазной недостаточности отмечается непереносимость молочных продуктов у кого-то из взрослых родственников ребенка (родителей, бабушки, дедушки, старших братьев или сестер).

Вторичная лактазная недостаточность особенно распространена среди детей первого года жизни и часто является следствием дисбактериоза кишечника и незрелости поджелудочной железы. Вторичная лактазная недостаточность проходит после коррекции дисбактериоза или по мере развития ребенка, и в более старшем возрасте молочные продукты нормально усваиваются [10,73].

Первичная лактазная недостаточность является достаточно редкой патологией и характеризуется резким вздутием живота, жидким частым и обильным стулом, срыгиванием, рвотой и отсутствием прибавки массы тела [71,72,90].

Транзиторная лактазная недостаточность-довольно частое состояние. Транзиторная ЛН недоношенных связана с морфологической и функциональной незрелостью тонкой кишки детей, родившихся ранее 34–36 недель гестации [37]. Однако в грудном молоке всегда имеется и лактоза и лактаза, что позволяет хорошо усваивать грудное молоко именно в период созревания ферментной системы у ребенка. Известно, что снижение уровня лактазы характерно для многих людей, которые плохо переносят молоко, испытывая дискомфорт и вздутие живота после потребления животного молока. Есть целые когорты людей, у которых в норме имеется недостаточность лактазы, например, люди желтой расы, северные народы, которые не переносят коровье молоко и никогда не употребляют его в пищу. Однако их дети прекрасно вскармливаются грудным молоком. Таким образом, даже если на фоне вскармливания грудным молоком отмечается недостаточное переваривание углеводов, что определяется их повышенным уровнем в кале, это еще не означает, что целесообразно переводить ребенка на специализированную низко- или безлактозную смесь, ограничивая грудное молоко. Напротив, необходимо лишь ограничить мать в потреблении коровьего молока, но сохранить грудное вскармливание в полном объеме. Эффективность применения препаратов лактазы с учетом сложности ее дозирования и возможным перевариванием препарата в желудке пока еще на

доказана. Важно помнить, что для нормального развития мозговой ткани лактоза необходима и полностью исключать ее из питания можно лишь в случае доказанной первичной недостаточности [53,57].

Клинически дебют транзиторной ЛН приходится на возраст от 1 до 3 месяцев жизни, впервые недели лактации в молоке матери содержится незначительное количество лактозы. Ребенка беспокоят колики, что проявляется криками, плачем, нарушением сна. Отмечается вздутие живота из-за выраженного метеоризма, частый (до 10–15 раз в сутки) и водянистый стул пенистого характера, с примесью фрагментов слизи.

Большинство матерей уже на первом приеме указывают, что кал имеет выраженный кислый запах, «пахнет уксусом». У некоторых детей кислая среда калового химуса, гиперперистальтика на фоне дисфункции мышц анального жома приводят к появлению так называемого «диарейного запора». При этом опорожнение кишечника происходит нерегулярно, с большими трудностями, порой только после стимуляции ануса, с плачем. Но все равно кал жидкий и водянистый. При осмотре больного младенца выявляются признаки беспокойства, визуально живот увеличен в размерах, отмечаются дистанционные звуки бурления. Пальпируются вздутые петли кишечника с отчетливо слышимым шумом плеска. Анальная область раздражена вследствие отхождения кислого кишечного содержимого: выявляется гиперемия и мацерация кожи вокруг ануса диаметром не менее 3–5 см, иногда даже с переходом на копчиковую часть.

Крик и плач может продолжаться длительное время. Нередко ребенок после прикладывания к груди практически сразу бросает сосание, начинает беспокоиться, а мать отмечает начало процесса бурления в животе. Даже если накормить ребенка удастся, то после еды ребенок длительное время не может заснуть, наблюдаются срыгивания из-за метеоризма (наполненные газом кишки подпирают желудок, происходит сброс пищевого химуса). К сожалению, аналогичная клиническая картина наблюдается и при гастроинтестинальной форме пищевой аллергии [28].

Лактоза является незаменимым нутриентом нормального детского питания. Она участвует в созревании дисахаридаз энтероцитов и обеспечивает полноценное переваривание пищи ребенком. Помимо этого, лактоза является составной компонентой церебролактозидов, отвечающих за нормальное созревание центральной нервной системы [15].

У здоровых детей в возрасте до 3-5 лет наблюдается высокая активность лактазы. В условиях дефицита фермента происходит накопление лактозы в просвете тонкой кишки, что создает повышенное осмотическое давление, приводящее к избыточному поступлению воды в ее просвет. В норме незначительные количества лактозы утилизируются микрофлорой толстой кишки с образованием органических кислот и углекислого газа. Накопление нерасщепленной лактозы в просвете кишечника сопровождается повышенным ростом условно-патогенных микроорганизмов, развитием метаболического дисбаланса микрофлоры толстой кишки с образованием большого количества органических кислот [17,19,25].

В настоящее время для педиатров очень распространенным стал диагноз: лактазная недостаточность, поставленный лишь на основании повышения углеводов кала. Однако, эти изменения указывают лишь на недостаточность переваривания углеводов в кишечнике. В настоящее время принято считать за норму количество углеводов менее 0,25%. Если этот показатель выше, считается, что у ребенка лактазная недостаточность, на основании чего назначаются коррекция питания, лечение и существенное ограничение рациона питания кормящей матери. Это не всегда верно [90].

В педиатрической практике часто встречаются практически здоровые дети, у которых показатель углеводов значительно выше. В анамнезе, показатели углеводов приходят в норму к 6–8 месяцам жизни без каких-либо корректирующих мероприятий. В связи с этим, приоритетным фактором, определяющим тактику ведения таких детей, следует считать клиническую картину и состояние ребенка (прежде всего, физическое развитие, синдром диареи и болевой абдоминальный синдром). В подавляющем большинстве

случаев, лактазная недостаточность у детей первых лет жизни является не самостоятельным заболеванием, а лишь следствием других болезней [52,71,73].

### **1.6. Диагностика пищевой аллергии на фоне лактазной недостаточности**

Одним из диагностических признаков пищевой аллергии можно считать купирование симптомов на фоне элиминационной диеты и приема антигистаминных препаратов.

Пищевая аллергия-диагноз прежде всего клинический. Поэтому крайне важно выявить причинно-следственную связь появления тех или иных симптомов с приемом пищевых продуктов. В частности, диетотерапия при пищевой аллергии зависит от точности постановки диагноза и в первую очередь выявления причинно-значимых аллергенов [43, 50, 88].

Несмотря на возможности современных методов лабораторной диагностики ПА, у детей раннего возраста эти исследования часто оказываются или малоинформативными, или вообще бесполезными [83]. Тщательный и аккуратный сбор анамнестических данных имеет решающее значение в диагностике. Это касается вопроса как дифференциальной диагностики с другими заболеваниями, имеющими схожие клинические проявления, так и определения вероятного причинно-значимого аллергена. Отсутствие четкого, структурированного подхода при опросе родителей ведет к назначению лишних диагностических исследований, что часто оборачивается неправильной интерпретацией полученных данных.

Обычно только длительное наблюдение, обследование больного с привлечением современных методов аллергологической и инструментальной диагностики позволяют установить точный генез вышеперечисленных симптомов. Окончательный диагноз ставят на основании тщательного собранного анамнеза болезни и данных аллергологического обследования

пациента [41]. Вовлечение многих органов и систем указывает на актуальность правильно проведённой дифференциальной диагностики предполагаемой пищевой аллергии с заболеваниями со схожей клинической симптоматикой.

Используемые методы диагностики должны соответствовать патогенезу изучаемых реакций, т. е. быть патогенетически адекватными. Поэтому проведение алергодиагностики должно сочетать специфические и неспецифические методы. Как и при использовании любых лабораторных методов, необходимы стандартизация методик и контроль качества лабораторных исследований [36]. Алгоритм комплексного лабораторного обследования при диагностике аллергических заболеваний должны входить:

- установление наличия сенсibilизации к аллергенам (специфическая алергодиагностика);

- определение типа (типов) аллергической реакции (специфическая алергодиагностика);

- выявление характера и степени иммунных нарушений (иммунодиагностика);

- характеристика патогенетических изменений, типичных для конкретного аллергического заболевания (клиническая лабораторная диагностика).

Таким образом, можно говорить о том, что "стандартного" метода диагностики аллергии (так называемого "золотого стандарта") на сегодняшний день не существует. Диагностическую ценность имеет комбинация разных методов и комплексная интерпретация их результатов.

К основным методам лабораторной диагностики пищевой аллергии относятся кожные прик-тесты и/или определение IgE методом ImmunoCAP, являющиеся золотым стандартом для лабораторной диагностики IgE-опосредованных аллергических реакций. Однако известно, что существуют как IgE-опосредованные, так и не-IgE- опосредованные формы ПА.

Циркулирующие в кровотоке свободные IgE имеют период полураспада всего 2,5 дня. Скорость синтеза IgE составляет около 0,016 мг/кг в день. Поэтому в норме относительное содержание IgE в крови незначительно. Нормальный уровень общего IgE в сыворотке крови не исключает наличия сенсibilизации. Примерно у трети больных с atopическими заболеваниями уровень общего IgE может находиться в пределах нормы. Концентрация общего IgE в сыворотке крови может быть в пределах нормы при некоторых состояниях неиммунной природы (хронической рецидивирующей крапивнице и ангионевротическом отеке).

Шуматова Т.А. и соавторы [105] с целью выявления особенностей метаболизма эндогенных пептидов у детей с гастроинтестинальной формой пищевой аллергии обследовала 30 детей в возрасте от 6 до 12 мес. с аллергией к белкам коровьего молока (АБКМ). Всем детям в копрофильтратах определяли кальпротектин, зонулин,  $\beta$ -дефензин 2, транстиретин, эозинофильный катионный протеин, в сыворотке крови определяли белки, связывающие жирные кислоты, печеночную и кишечную формы, а также бактерицидный белок, повышающий проницаемость мембран клеток и зотаксин. Использование в клинической практике данных биомаркеров позволяет улучшить диагностику гастроинтестинальной формы пищевой аллергии у детей.

В лабораторной диагностике лактазной недостаточности применяют прямые и косвенные методы. К числу первых относятся гистохимическое определение активности лактазы в биоптате. Однако несмотря на достоверность и информативность в виду своей травматизмы, этот метод широкого применения в педиатрии, особенно грудного возраста не нашел. В связи с этим педиатры прибегают к косвенным методам - таким как лактазотолерантный тест (ЛТТ), сущность которого состоит в исследовании прироста гликемии после стандартной пероральной нагрузки лактозой в дозе 1-2 г на 1 кг массы тела ребенка [47,49]. Несмотря на широкое применение ЛТТ имеет ряд недостатков, такие как на результат влияют не только

ферментативная активность лактазы, но и состояние абсорбционной функции кишечника, кроме того, необходимо учитывать различие внутрикишечного метаболизма лактозы молока и ее водных растворов, оказывающих большое осмотическое действие. Для повышения диагностической ценности ЛТТ автор рекомендует определение и фекальной экскреции углеводов и молочной кислоты накануне и после пероральной нагрузки лактозой.

Другим современным методом исследования является генетическое исследование. Для первичной лактазной недостаточности взрослого типа характерно наличие генов С/Т -13910 и С/Т -22018, расположенных на хромосоме 2q21 [8,59, 99].

В настоящее время в педиатрической практике очень распространенным стал диагноз лактазная недостаточность, поставленный лишь на основании повышения углеводов кала [2]. Однако эти изменения указывают лишь на недостаточность переваривания углеводов в кишечнике. В настоящее время принято считать за норму количество углеводов менее 0,25%. Если этот показатель выше, считается, что у ребенка лактазная недостаточность, на основании чего назначаются коррекция питания, лечение и существенное ограничение рациона питания кормящей матери. Самым нежелательным в этой ситуации является перевод ребенка с естественного вскармливания на искусственное (назначаются лечебные безлактозные смеси). Между тем в педиатрической практике часто встречаются практически здоровые дети, у которых показатель углеводов значительно выше. В связи с этим приоритетным фактором, определяющим тактику ведения детей первого года жизни, многие авторы следуют считать клиническую картину и состояние ребенка (прежде всего физическое развитие, синдром диареи и болевой абдоминальный синдром), а не анализ кала на углеводы [14,72,73,90].

Изучение процессов всасывания углеводов в тонкой кишке у детей с ПА с помощью теста с Д-ксилозой как наиболее простого и точного проводили Эшмурадов У.Н. с соавт. [108]. Обследовав более 30 детей с

различными ПА, авторы пришли к выводу, что усиление всасывания углеводов особенно не полностью гидролизированных пищевых продуктов может стать существенной причиной тяжелого течения заболевания.

## Выводы к главе I

Проведенный анализ отечественной и зарубежной литературы позволило нам сделать нижеследующие выводы:

1. Эпидемиологическими исследованиями показана высокая частота их сочетания ПА и ЛН, в значительной мере расшифрованы механизмы формирования аллергии при гастроэнтерологической патологии, так, например, показана роль нарушений пищеварения в сенсibilизации и развитии аллергии.

2. Несмотря на множество источников, посвященных ПА мы не нашли четкой связи с другими клиническими проявлениями неаллергического характера.

3. В литературе мы не нашли публикаций, посвященной клиническим особенностям, иммунологического состояния и дифференциально-диагностический критерий диагностики гастроинтестинальных форм ПА на фоне лактазной недостаточности.

4. Не все общепризнанные методы исследования (выявление специфических IgE к пищевым антигенам путем постановки кожных проб и в сыворотке крови) возможны для определения ПА, особенно у детей младенческого возраста, когда развитие РГЧ не всегда опосредуется через выработку специфических IgE. Это дает повод для поиска и разработки новых методов диагностики ПА у детей раннего возраста.

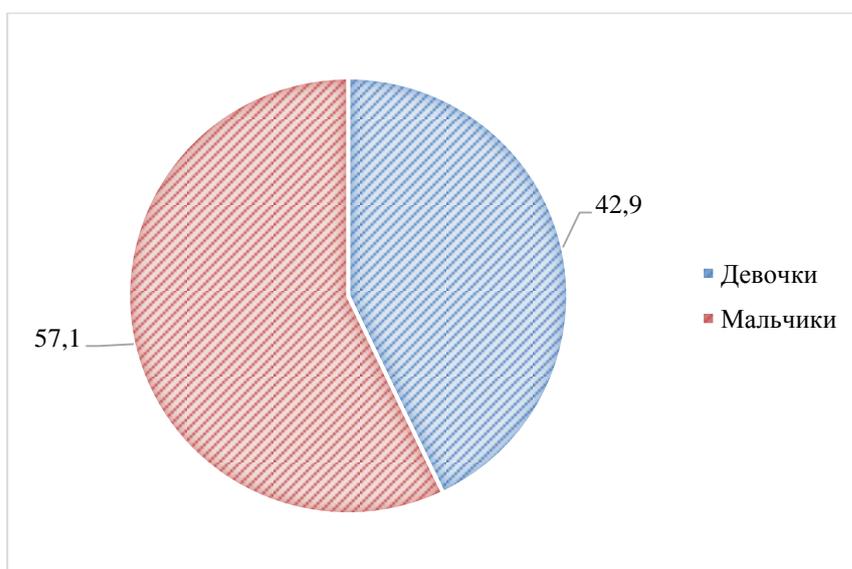
## **ГЛАВА II**

### **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

#### **2.1. Общая характеристика обследованных детей**

Работа была выполнена на базе отделения гастроэнтерологии Республиканского Специализированного Научно-Практического Медицинского Центра Педиатрии с 2015 года под руководством д.м.н., Умарназаровой З. Е.

Для определения удельного веса больных с гастроинтестинальными формами пищевой аллергии нами были проработаны журналы регистрации консультативной поликлиники и отделения гастроэнтерологии РСНПМЦ Педиатрии за период с 2015 по 2018 год. Кроме того, была разработана формализованная история болезни, которая включала все аспекты проведённого исследования. Нами обследовано 98 детей в возрасте от 3 месяцев до 3 лет с гастроинтестинальными формами пищевой аллергии, находящихся на стационарном лечении в отделении гастроэнтерологии. Средний возраст пациентов составил  $12 \pm 1,1$  месяцев. Распределение больных по полу, представленное на рисунке 2.1.1, имело следующий вид: девочки 42 (42,9%) и мальчики 56 (57,1%).



**Рис.2.1.1. Распределение обследованных больных по полу**

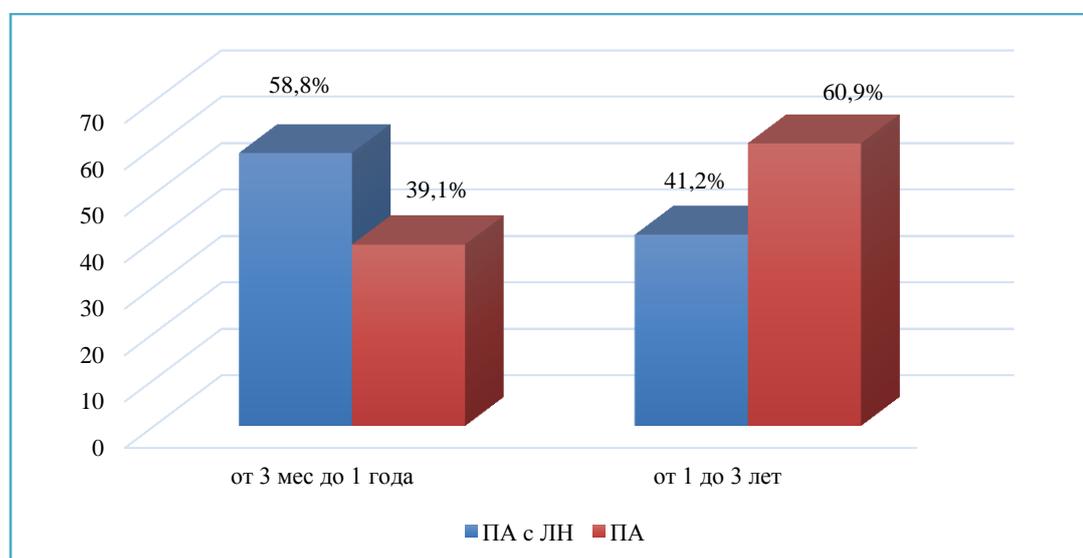
В соответствии с клиническими проявлениями заболевания и данных лабораторных исследований все пациенты были разделены на две группы:

**Первая группа** – в которую вошли 34 (34,7%) детей с пищевой аллергией на фоне лактазной недостаточности.

**Вторая группа**, 64 (65,3%) детей с пищевой аллергией без лактазной недостаточностью.

Обследованные дети были распределены на следующие возрастные группы: от 3 мес. до 1 года – 45 детей (45,9%), от 1 года до 3 лет – 53 (54,1%).

Возрастная структура детей в зависимости от нозологической единицы представлена на рис. 2.1.2:



### **Рис.2.1.2. Распределение обследованных детей по нозологии и возрасту**

Как видно из рисунка, дети первой группы наблюдались преимущественно до 1 года 20 (58,8%) из 34. От 1 года до 3 лет 14 (41,2%). Дети с второй группы преимущественно поступали в возрасте старше 1 года 39 (60,9%) из 64. Остальные дети были от 3 мес. до 1 года 25 (39,1%).

Критериями установления диагноза пищевая аллергия являлись:

- наличие положительного аллергологического и пищевого анамнеза.
- наличие общего и специфического IgE к пищевым аллергенам в сыворотке крови ИФА-методом.
- повышение уровня лимфотоксина к пищевым антигенам.
- положительный результат на нагрузочные тесты с лактозой – лактозотолерантный тест (ЛТТ).
- положительный ответ при исследовании кала на пробе Бенедикта.

При постановке диагноза «синдром энтероколита, индуцированного белками пищи» принимались во внимание и следующие критерии, разработанные Sicherer и др. [134]:

- 1) повторное воздействие виновного продукта питания вызывало рвоту, и/или диарею в течение последующих 24 часов, без наличия других для этого причин;
- 2) симптомы ограничены только желудочно-кишечным трактом;
- 3) исключение причиннозначимого продукта из рациона вызывает разрешение клинической симптоматики в течение 24 часов.
- 4) плохая прибавка в росте и весе
- 5) клинические проявления со стороны ЖКТ сопровождаются общесистемной реакцией: бледность, гипотония, вялость, гипо/гипертермия.

## 2.2. Методы исследования

Общеклиническое обследование пациентов включало в себя сбор предъявляемых жалоб, анамнеза, особенности вскармливания, объективный осмотр, инструментально-лабораторные методы исследования.

При сборе семейного анамнеза обращалось внимание на состояние здоровья родителей и ближайших родственников: наличие аллергического фона, хронических и наследственных заболеваний, вредные привычки.

Объективное обследование проводилось по стандартной схеме. При этом обращалось внимание на общее состояние, наличие специфических жалоб, учитывалось время появления симптомов заболевания, состояние внутренних органов и систем, изменения характера стула.

Для установления диагноза были использованы клиничко-анамнестические, параклинические (общий анализ крови, копрология, кал на скрытое кровотечение, общий белок), и иммунологические (IgE общий и специфический к пищевым антигенам методом ИФА, определение лимфокин-продуцирующей способности Т-лимфоцитов к аллергенам) исследования. Также пациенты были проконсультированы узкими специалистами по мере необходимости (аллерголог, пульмонолог, невролог и т.д.). Инструментальная диагностика включала в себя проведение ультразвукового исследования внутренних органов (печень, желчный пузырь, поджелудочная железа, кишечник, селезенка, почки).

**Аллергологическое обследование.** Данный раздел включал в себя сбор аллергологического анамнеза и определение общего и специфического IgE к пищевым антигенам, исследование лимфокин-продуцирующей способности Т-лимфоцитов к аллергенам.

При сборе анамнеза учитывалось наличие аллергического фона у пациентов (лекарственная, пищевая аллергия у родителей и ближайших родственников), переносимость родственниками определенных продуктов питания (коровье молоко и молочные продукты, яйца, цитрусовые, хлеб).

Кроме того, особое внимание уделялось особенностям питания матери во время беременности и лактации, типу вскармливания ребенка (вид смеси при искусственном или смешанном вскармливании), срокам и последовательности введения прикорма, наличию негативной реакции на новые продукты. Так же тщательно выяснялось время появления, характер течения, продолжительность развивающихся симптомов и количество пищи, вызывающее их появление.

Определение уровня общего IgE проводилось в клинике Guncha-Med с использованием набора «ИФА-общий IgE» в сыворотке крови человека производства компании Алкор-Био (Россия). Метод-твердофазный иммуноферментный анализ (одностадийный «сэндвич» - вариант). Молекула иммуноглобулина E связывается вначале с анти-IgE-антителами, иммобилизованными на твердой фазе, а затем к данному комплексу присоединяются антитела, конъюгированные с ферментом.

Для определения специфического IgE к пищевым антигенам нами был выбран набор «АллергоИФА-специфические IgE с жидкими биотинилированными аллергенами» для количественного определения специфических IgE в сыворотке крови человека (Алкор Био, Россия). Для данного анализа использован «capture» - вариант иммуноферментного анализа, в котором используются твердая фаза с адсорбированными специфичными к IgE антителами и жидкие биотинилированные аллергены. Этот метод позволяет исключить перекрестные неспецифические реакции с иммуноглобулинами других классов: A, G, M и D, что положительно влияет на специфичность. Использование биотин-стрептавидинового комплекса дополнительно усиливает сигнал, что значительно повышает чувствительность теста. Для выявления аллергенспецифических IgE используется двухстадийная последовательность их связывания. На первой стадии исследуемые образцы, содержащие аллергенспецифические IgE, в лунках микропланшета инкубируют с растворами биотинилированных аллергенов, поверхность лунок покрыта мышиными моноклональными

антителами к IgE человека. Если в пробе имеется IgE, специфичный к конкретному биотинилированному аллергену, то происходит одновременное связывание IgE с аллергеном и с моноклональными антителами к IgE человека. После удаления не связавшегося материала в лунки планшета добавляется конъюгат стрептавидина с пероксидазой хрена. Во время второй инкубации конъюгат стрептавидин-пероксидаза связывается с биотинилированным аллергеном. При удалении содержимого из лунок и промывке происходит удаление избытка конъюгата стрептавидин-пероксидаза. Во время инкубации с раствором хромогена (тетраметилбензидин, ТМБ) в субстратном буфере происходит окрашивание раствора в лунках. Интенсивность окраски прямо пропорциональна количеству связанного аллерген-специфического IgE. Измерение оптической плотности производится на спектрофотометре при длине волны 450 нм и 405 нм. Для количественного выражения концентрации специфического IgE на тот же микропланшет наносятся калибровочные пробы с известными концентрациями общего IgE, которые инкубируются с конъюгатом анти-IgE-биотин. Вторая инкубация с конъюгатом стрептавидин-пероксидаза проводится одинаково для образцов и калибровочных проб. После измерения оптической плотности раствора в лунках на основании калибровочного графика рассчитывается концентрация специфического IgE, выражающаяся в Международных Единицах (МЕ). При использовании жидких биотинилированных аллергенов нет ограничений в виде «фиксированной» пищевой панели, каждому пациенту можно подобрать свои аллергены. Так, нами с учетом возраста больных и специфики их питания были подобраны следующие аллергены: *молоко коровье, яичный белок, рис, кукуруза, овес, соевые бобы, говядина, глютен, куриное мясо, банан, мясо кролика.*

С учетом того, что зачастую в основе гастроинтестинальных форм пищевой аллергии лежат не IgE-ассоциированные патогенетические механизмы, нами был использован еще один метод диагностики: определение лимфокин-продуцирующей способности Т-лимфоцитов [48].

Данный анализ проводился в отделе иммунопрофилактики РСНПМЦ Педиатрии. Сущность теста заключается в обнаружении и определении концентрации лимфотоксина в надосадочной жидкости культур Т-лимфоцитов, полученной после стимуляции клеток пищевыми антигенами. Для проведения анализа требуется 3-4 мл гепаринизированной крови. Выделение лимфоцитов проводится на градиенте фикол-верографина плотностью 1,077 г/мл при ускорении 1500 об/мин в течение 30-35 минут. Собирается кольцо моноклеарных клеток на интерфазе плазмы и градиента, дважды отмывается в растворе 199 в течение 10 минут при 1000 об/мин., и концентрация лимфоцитов доводится до  $1 \cdot 10^6$  клеток в 1 мл. Затем взвесь лимфоцитов разливается по 0,1 мл в 3 пробирки: в первую пробирку добавляется 0,1 мл аллергена – опытная проба, во вторую пробирку к лимфоцитам добавляется 0,1 мл среды- контрольная проба, в третью – 0,1 мл физиологического раствора – стандартный контроль (спонтанный растворимый фактор). Обе пробирки инкубируют при 37<sup>0</sup>С - 18 часов, периодически встряхивая их. После инкубации в контрольную пробирку добавляют 0,1 мл аллергена, а в опытную – 0,1 мл среды. Пробирки встряхивают, центрифугируют (1500 об/мин – 10 об/мин). Надосадочную жидкость тестируют на токсичность. Подсчет лимфотоксина проводят, разводя надосадочную жидкость раствором буфера в 3 раза. Подсчет ведется на спектрофотометре при длине волны 450 нм в инфракрасном диапазоне. Количество токсического фактора в пробе вычисляется по формуле:

$$T = \frac{t_1 - t_2 \cdot 100}{t_{0\text{сп}}}$$

где T – токсичность испытуемого раствора (оптические единицы – о.е.),  $t_1$ - опытная проба, инкубируемая в присутствии аллергена;  $t_2$  - не инкубированная контрольная проба,  $t_{0\text{сп}}$  – стандартный контроль.

Кровь тестировалась по следующим аллергенам: белок куриного яйца, белок коровьего молока, цитрусовые, мясо говядины и курицы, глютен, мясо рыбы.

С использованием специальных методов исследования определяли:

- Лактозотолерантный тест (ЛТТ). Для нагрузки была использована доза лактозы 2 г/кг массы тела, как наиболее физиологичная. Повышение глюкозы в крови через 30 или 60 минут менее, чем на 1,39 ммоль/л и определяли лактозу;

Тест заключается в приеме испытуемым водного раствора лактозы перорально натощак, детям в дозе 0,6- 1,3 г/к. Перед приемом раствора сахара определяют содержание глюкозы в крови натощак. Затем отбирают пробы капиллярной крови через 30, 60, 90 и 120 мин. и определяют концентрацию глюкозы в крови.

Нормальные величины:

Изменение уровня глюкозы по сравнению с таковым натощак более 1,67 ммоль/л.

Клинико-диагностическое значение:

Тест применяется для диагностики нарушений всасывания, обусловленных дефицитом специфических или общих дисахаридаз. Результат считается сомнительным при сдвиге концентрации глюкозы в диапазоне 1,11-1,67 ммоль/л, положительным-менее 1,11 ммоль/л.

- суммарное количество углеводов в кале методом Бенедикта [93]. Метод отражает общую способность усвоения углеводов. В основе теста лежит реакция, позволяющая выявлять присутствие сахаров (глюкоза, галактоза, лактоза, фруктоза, мальтоза), обладающих редуцирующей активностью (способностью восстанавливать медь из состояния  $\text{Cu}^{2+}$  в  $\text{Cu}^{+}$ ). Сахароза методом Бенедикта не определяется (не восстанавливает медь). У детей старше года результат теста является положительным при любом количестве обнаруженного сахара (т.е. в норме-0%). У детей первого года жизни учитывали следующие отклонения от нормы:

-незначительные 0,3-0,5%; средние 0,6-1,0%; существенные более 1% (условно тест считается положительным при результате > 0,25%);

- исследование кала с помощью реактива Бенедикта проводилось следующим образом: к 10 каплям суперната добавляли 2,5 мл реактива Бенедикта и нагревали пробирку 10 мин. в кипящей водяной бане. При этом цвет реактива меняется в зависимости от содержания сахара в фекалиях. Пробирку охлаждали и проводили полуколичественную оценку результата исследования по цветной шкале;

- рН фекалий с помощью тест-полосок.

### **2.3. Статистическая обработка данных.**

Полученные данные подвергали статистической обработке на персональном компьютере по программам, разработанным в пакете Excel 2007 (Microsoft Inc., 2007), Statistic for Windows. 5.0 с использованием библиотеки статистических функций с вычислением среднеарифметической (M), среднего квадратичного отклонения ( $\sigma$ ), стандартной ошибки (m), относительных величин (частота, %), критерий Стьюдента (t) с вычислением вероятности ошибки (P).

Различия средних величин считали достоверными при уровне значимости  $P < 0.05$ . При этом придерживались существующих указаний по статистической обработке данных клинических и лабораторных исследований.

## **Выводы к главе II**

В ходе работы было обследовано 98 детей в возрасте от 3 месяцев до 3 лет с гастроинтестинальными формами пищевой аллергии. Все пациенты были поделены на 2 группы согласно нозологической характеристике заболевания:

**Первая группа**, в которую вошли 34 (34,7%) детей с пищевой аллергией на фоне лактазной недостаточности.

**Вторую группу** составили 64 (65,3%) детей с пищевой аллергией без лактазной недостаточностью.

В обеих группах дети с пищевой аллергией в зависимости от диагноза были разделены на следующие группы как: синдром энтероколита, индуцированного белками пищи, аллергическая энтеропатия, проктоколит.

У всех больных осуществлялся сбор анамнестических данных: семейный анамнез, особенности питания матери во время беременности и лактации, алергоанамнез, проводились клиничко-лабораторные исследования (осмотр, оценка данных лабораторных обследований: общий анализ крови, общий анализ кала, рН кала, определение не перевариваемых элементов: креаторея, стеаторея, амилорея, определение процентного количества редуцированных углеводов в кале методом «Бенедикта», лактозотолерантный тест крови); инструментальные исследования (УЗИ органов брюшной полости).

В ходе работы использовались специфические иммунологические тесты (определение общего и специфического IgE, определение лимфокин-продуцирующей способности Т-лимфоцитов к пищевым аллергенам).

## ГЛАВА III

### РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе исследования нами был проработан журнал регистрации больных консультативной поликлиники и отделения гастроэнтерологии РСНПМЦ Педиатрии за период с 2015 по 2017 год.

Нами были обследованы 98 детей от 3 месяцев до 3 лет с диагнозом «Пищевая аллергия». Из них у 34 (34,7%) был диагностирован ПА на фоне ЛН, у 64 (65,3%) ПА без ЛН.

Из 98 детей у 35 (35,7%) детям был поставлен диагноз «синдром энтероколита, индуцированного белками пищи», 50 (51,0%) пациентам диагноз «аллергическая энтеропатия» и 13(13,3%) детям-«проктоколит, индуцированный белками пищи». В первой группе синдром энтероколита, индуцированного белками пищи наблюдался в 1,4 раза чаще, чем у детей второй группы 15(44,1%) и 20(31,3%) соответственно, проктоколит в первой группе регистрирован у 6 (17,7 %) во второй группе в 1,6 раза реже 7 (10,9%).

При поступлении детей в стационар проводился сбор анамнестических данных для выявления факторов риска возникновения заболевания.

При анализе данных выявлено, что из 20 у 8 (40%) детей в возрасте от 3 месяцев до 1 года и у 9 из 14 (64,3%) старше 1 года первой группы больных, наследственность была отягощена по алергоанамнезу. У 10из 34(29,4%) в наследстве наблюдалась пищевая аллергия, у 4 (11,8%) близкие родственники страдали лекарственной аллергией и в 1 случае (2,9%) отмечалась аллергия на укусы насекомых. У родственников детей с ПА без ЛН аллергический анамнез регистрирован в два раза реже.

Таблица 3.1.

## Распределение больных детей в зависимости от возраста и пола

Показатели	ПА на фоне ЛН (n=34)	ПА без ЛН (n=64)	Всего (n=98)
<b>Пол:</b>			
- мальчики	22 (64,7%)	34 (53,1%)	56 (57,1%)
- девочки	12 (35,3%)	30 (46,9%)	42 (42,9%)
<b>Возраст:</b>			
- от 3 мес. до 1года	20 (58,8%)	25 (39,1%)	45 (45,9%)
- от 1 до 3 лет	14 (41,2%)	39 (60,9%)	53 (54,1%)

По ходе сбора анамнеза у детей с клиникой ПА мы изучали еще один важнейший фактор, который может непосредственно влияет развитию ПА, это тип вскармливания. Во всех двух группах превалировало грудное молоко 15 из 34 (44,1%), 49 из 64 (76,6%) соответственно, однако процент детей с синдромом энтероколита, индуцированного белками пищи, аллергической энтеропатией и проктоколитом, находившихся на искусственном вскармливании, достаточно высок – 11 из 34 (32,4%), 29 из 64 (45,3%) соответственно. Доля смешанного типа вскармливания не была столь значимой – 6 из 34 (17,7%) и 9 из 64 (14,1%) соответственно.

Смена питания, а именно, введение в пищу, белка коровьего молока в виде молочных смесей, провоцировала дебют заболевания. Вместе с тем, у детей, находящихся исключительно на грудном вскармливании, клиника развивалась после использования в качестве прикорма каш на основе коровьего молока. Около 10% детей с гастроинтестинальной пищевой аллергией начали получать в пищу чистое коровье молоко в возрасте до 5 месяцев. В ходе оценки типа вскармливания здоровых детей было установлено, что 75% детей получали молоко матери, оставшаяся четверть находилась на искусственном вскармливании. В качестве прикорма в данной

группе использовались молочные каши, которые хорошо переносились детьми.

Нами была проанализирована сопутствующая патология у обследованных детей в обеих группах. На представленной таблице 3.2. видно, что наибольшее число детей в качестве сопутствующей патологии имеет диагноз «последствие перинатального поражения нервной системы». Данным состоянием сопровождалось 50,0 % случаев ПА на фоне ЛН, 43,8% ПА без ЛН.

Рахит наблюдался примерно с одинаковой частотой у обеих групп – 23,5% и 23,4% соответственно. Кроме того, длительность заболевания не могла не отложить отпечаток и на состояние нервной системы детей, так, 11,8% и 10,9% больным из первой и второй группы, соответственно, был выставлен диагноз «астенизация нервной системы».

**Таблица 3.2.**

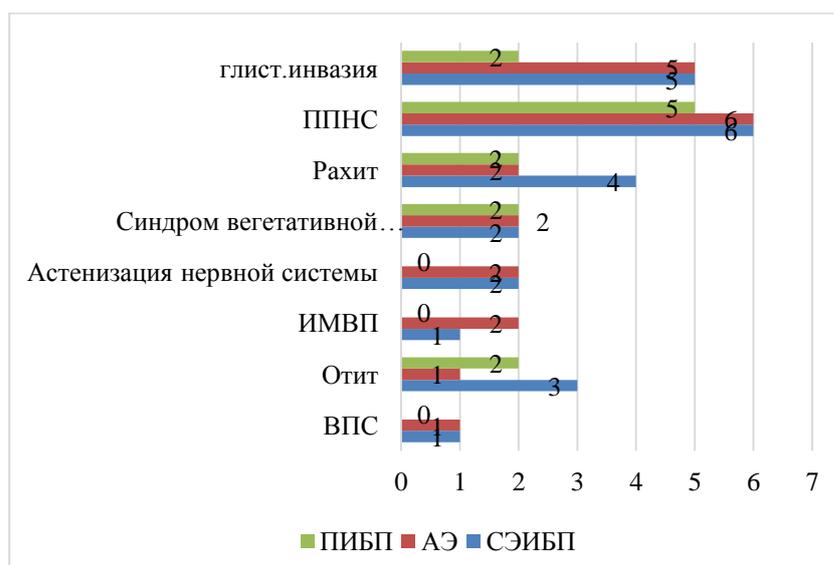
**Частота сопутствующих заболеваний у детей с гастроинтестинальными вариантами пищевой аллергии на фоне ЛН и без**

Сопутствующие заболевания	Дети с ПА на фоне ЛН (n=34)		Дети с ПА (n=64)	
	abs	%	abs	%
Врожденный порок сердца (ВПС)	2	5,9	2	3,1
Отит	6	17,7	8	12,5
Инфекция мочевыводящих путей (МВП)	3	8,8	7	10,9
Астенизация нервной системы	4	11,8	8	10,9
Синдром	6	17,7	9	14,1

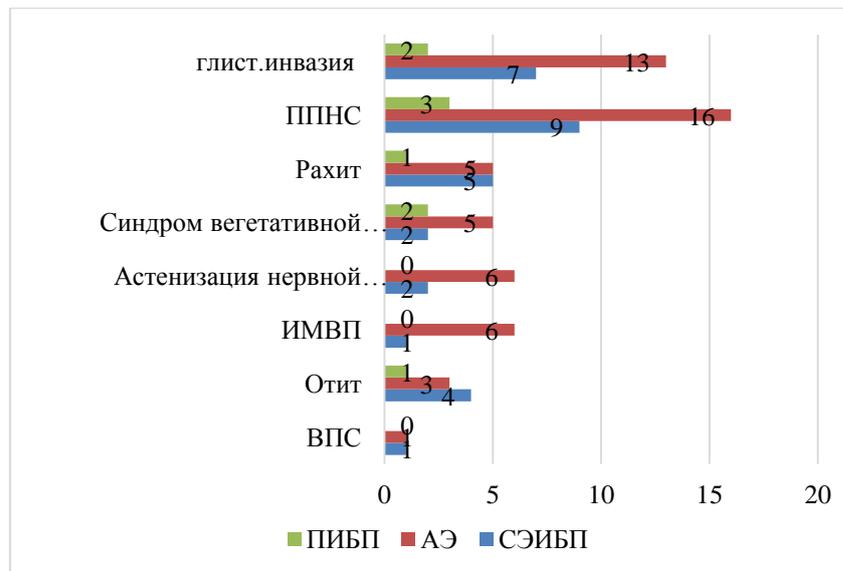
вегетативной дисфункции				
Рахит	8	23,5	15	23,4
ППНС	17	50,0	28	43,8
Глистная инвазия	12	35,3	22	34,4

У небольшого процента детей отмечался и «синдром вегетативной дисфункции» - во второй группе детей 14,1%, у детей первой группы чуть выше – 17,7 соответственно.

Среди других проявлений аллергии отмечались следующие нозологии – ВПС, отит, инфекция МВП. Так, у каждого четвертого ребенка из первой группы основное заболевание сопровождалось наличием кожных проявлений аллергии, а дыхательная система была вовлечена в процесс меньше (Инфекция МВП – 8,8%, ВПС – 5,9%). У пациентов второй группы от отита страдало 12,5% детей, других вариантов аллергии выявлено не было.



**Рис 3.1. Частота сопутствующих заболеваний у детей с гастроинтестинальными вариантами пищевой аллергии на фоне ЛН по нозологии**

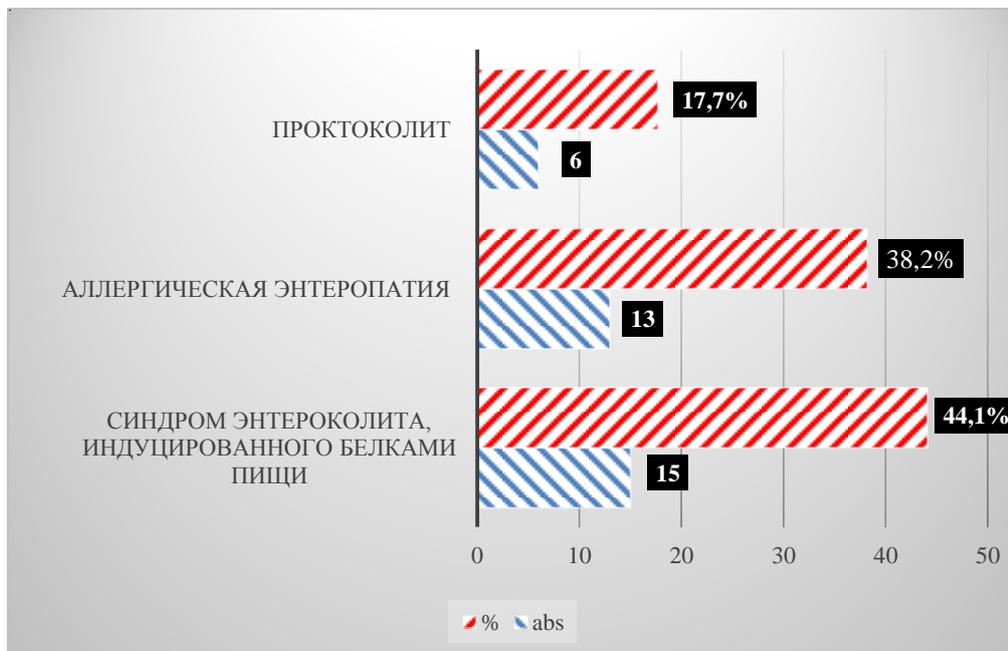


**Рис 3.2. Частота сопутствующих заболеваний у детей с гастроинтестинальными вариантами пищевой аллергии без ЛН по нозологии**

### **3.1. Анамнестическая и клиническая характеристика детей с гастроинтестинальными формами пищевой аллергии с лактазной недостаточностью**

Возраст установления диагноза в группе детей с ПА на фоне ЛН в возрасте до 1 года  $9,4 \pm 0,8$  месяцев и старше 1 года был  $14,7 \pm 1,2$  соответственно.

Из 34 детей первой группы у 15 (44,1%) детям был поставлен диагноз «синдром энтероколита, индуцированного белками пищи», 13 (38,2%) пациентам диагноз «аллергическая энтеропатия» и 6 (17,7%) детям – «проктоколит, индуцированный белками пищи» (рис.3.1.1.).



**Рисунок 3.1.1. Основные диагнозы детей с ПА на фоне ЛН**

У детей данной группы появление диспепсических симптомов у 25 (73,5 %) детей наблюдалось в течение первых 2 часов после приема причинной пищи. При анализе количества пищи, вызывающего развития симптомов установлено, что у 23 (67,7%) случаев развитие клинической картины наблюдалось после употребления 10-50 мл пищи.

Было установлено, что частота встречаемости и характер клинических проявлений симптомов гастроинтестинальной ПА зависит от возраста ребенка. Наиболее характерными клиническими проявлениями для детей до 6 месячного возраста являлись срыгивания после кормления более пяти раз у 23 (67,7%). Также необходимо отметить, что для этой группы детей было характерно срыгивание обильным количеством пищи более чем 15 мл. Кишечные колики наблюдались у детей до 1 года 100%, у детей до 3 лет 92,9% (таблица 3.1.1.).

Таблица 3.1.1.

**Клинические признаки гастроинтестинальных форм пищевой аллергии у детей на фоне лактазной недостаточности в зависимости от возраста (n=34)**

<b>Признаки</b>	<b>3 мес.-1 год (n=20)</b>	<b>1-3 года (n=14)</b>
Возраст появления первых симптомов	4,8±0,6 мес.	4,2±0,6 мес.
Возраст установления диагноза	9,4±0,8 мес.	14,7±1,2 мес.
Тошнота	7 (35,0%)	13 (92,9%)
Рвота:	20 (100,0%)	14 (100%)
-<3 р	10 (50,0%)	10 (50,0%)
-> 3 р	10 (50,0%)	7 (50,0%)
Диарея:	20 (100%)	12 (85,7%)
-<5 р	5 (25%)	7 (58,3%)
-> 5 р	15 (75%)	5 (41,6)
Запоры	0	1 (7,1%)
Кишечная колика	20 (100%)	13 (92,9%)
Вздутие живота:	20 (100%)	12 (85,7%)
- умеренное	7 (35,0%)	4 (33,3%)
- выраженное	13 (65,0%)	8 (66,7%)
Отсутствие аппетита	18 (90,0%)	10 (71,4%)
Раздражительность	20 (100%)	14 (100%)
Бледность	16 (80,0%)	10 (71,4%)
Гипотония	12 (60,0%)	10 (71,4%)
Другие проявления аллергии	8 (40,0%)	6 (42,9%)

Дефицит массы:	18 (90,0%)	13 (92,9%)
- до 10%	10 (55,6%)	8 (61,5%)
-10-20%	6 (33,3%)	4 (30,8%)
-30% и более	2 (11,1%)	1 (7,7%)

Наличие тошноты у детей первой группы до 1 года наблюдалась у 7 (35,0%) детей из 20. Для детей старше 1 года наблюдалась у 13 (92,9%) из 14. Данный симптом в сочетании с позывами к рвоте был характерен для всех детей 34 (100%). Рвота является одним из основных клинических симптомов гастроинтестинальных форм пищевой аллергии. У детей первой группы у всех детей (100%) от 3 мес. до 1 года и с 1 года до 3 лет соответственно заболевание сопровождалось рвотой. Кратностью более чем 5 раз у 10 (50,0%) из 20 детей до 1 года, у 7 (50,0%) из 14 до 3 лет. 11 (32,4%) из 34 пациентов рвота появлялось в течении 1,5-2 часов после еды, у оставшейся части в течение 10-20 минут. В данной группе детей у 5 (14,7%) из 34 детей рвота принимала упорный характер, которая имитировала ацетонемическую.

Снижение аппетита у детей с ЛН не зависимо от возраста встречалось с одинаковой частотой у большинства детей и составило 18 (90,0%) до 1 года, 10 (71,4%) у детей с 1 до 3 лет соответственно.

Среди симптомов поражения желудочно-кишечного тракта на первый план выступали боли в животе, которые наблюдались у 100% детей данной группы.

Одним из основных клинических симптомов и для пищевой аллергии и для лактазной недостаточности является диарея, которая возникла в среднем через 4-6 часов после употребления предполагаемого аллергена и сопровождалась беспокойством, сменяющимся слабостью. У детей данной группы частота стула колебалась от 6 до 12 раз в сутки, в среднем  $8,4 \pm 1,1$  раз. Стул более 5 раз в сутки был характерен 15 (75,0 %) из 20 детей до 1 года, у 5 (35,7%) из 14 у детей до 3 лет данной группы. У детей с ЛН 19

(55,9%) отмечалось умеренное обезвоживание, которое оценивалось по критериям ВОЗ. У детей от 3 месяцев до 1 года из 20 у 3 (15,0%) случаев диарея сопровождалась с развитием тяжелого обезвоживания. У всех детей старше 1 года данной группы тяжелое обезвоживание нами не было зарегистрировано. Кишечная колика наблюдалась у 20 (100%) в возрасте до 1 года, старше 1 года у 13 (92,9%) детей.

Метеоризм является чувствительным, характерным и наиболее значимым признаком недостаточности полостного пищеварения у детей с ЛН. Выраженное вздутие живота почти 2,0 раза чаще наблюдалась у детей с ПА на фоне ЛН 21 (61,8%). Умеренное вздутие живота был характерным для 11 (32,4%) из 34 детей.

Другие проявления аллергии, такие как кожные, респираторные у детей первой группы встречались одинаковой частотой в обеих возрастных группах.

Снижение массы тела ребенка - чувствительный параметр, позволяющий оценить тяжесть нутритивных нарушений. Из общесистемной реакции гипотония в данной группе детей до 1 года выявлено у каждого второго ребенка. Выраженный дефицит массы тела был зарегистрирован у 3 (8,8%) детей. У 10 (29,4%) детей первой группы отмечался умеренный дефицит массы тела от 10 до 20%.

**Таблица 3.1.2.**

**Показатели дефицита массы тела в зависимости от варианта  
гастроинтестинальной формы пищевой аллергии на фоне лактазной  
недостаточности (n=34)**

Показатели	СЭИБП n=15	АЭ n=13	Проктоколит n=6
Норма	-	-	3 (50%)
До 10%	9 (60,0%)	7 (53,9%)	3 (50%)
10 - 30%	4 (26,7%)	5 (38,4%)	-
30% и более	2 (13,3%)	1 (7,7%)	-

Норма	-	-	5 (83,3%)
МРИ $\leq$ 3 СО	2 (13,3%)	-	-
МРИ $\leq$ 2 СО	5 (33,3%)	5 (38,5%)	-
МРИ $\leq$ 1 СО	8 (53,4%)	8 (61,5%)	1 (16,7%)

Снижение массы тела ребенка – чувствительный параметр, позволяющий оценить тяжесть алиментарных, пищевых и нутритивных нарушений. Как видно из таблицы 3.1.2., выраженный дефицит массы тела был зарегистрирован у 2 (13,3%) в группе детей с синдромом энтероколита индуцированного белками пищи, масса-ростовой индекс (МРИ) у 13,3% в данной группе был  $\leq$ 3 СО.

В группе детей с аллергической энтеропатией у 1 (7,7%) отмечалось выраженный дефицит массы тела, а масса-ростовой индекс у 5 (38,5%) составил  $\leq$ 2 СО. У детей с проктоколитом умеренный дефицит наблюдался лишь у пациентов (50%), масса-ростовой индекс при этом у 16,7 % был  $\leq$ 1 СО.

### **3.2. Анамнестическая и клиническая характеристика детей с гастроинтестинальными формами пищевой аллергии без лактазной недостаточностью**

Возраст установления диагноза в группе детей с ПА без ЛН в возрасте до 1 года  $11,7\pm 1,2$  месяцев и старше 1 года был  $13,6\pm 1,2$  соответственно.

Из 64 детей у 20 (31,2%) детям был поставлен диагноз «синдром энтероколита, индуцированного белками пищи», 37 (57,8%) пациентам диагноз «аллергическая энтеропатия» и 7 (10,9%) детям-«проктоколит, индуцированный белками пищи» (рис.3.2.1.).



**Рисунок 3.2.1. Основные диагнозы детей с ПА без ЛН**

До установления диагноза, 28 (43,8%) детей с гастроинтестинальной формой пищевой аллергии неоднократно получали лечения в инфекционных больницах с диагнозом острая кишечная инфекция или получали различные антибактериальные препараты в амбулаторных условиях.

Появление диспепсических симптомов после приема причинной пищи в течение первых 2 часов наблюдалось у 23 (35,9%) из 64 детей. При анализе количества пищи, вызывающего развития симптомов установлено, что развитие клинической картины после употребления пищи в объеме более 50 мл привело к появлению симптомов, наблюдалось у 21 (32,8%) из 64 детей.

Было установлено, что частота встречаемости и характер клинических проявлений симптомов гастроинтестинальной ПА зависит от возраста ребенка. Наиболее характерными клиническими проявлениями для детей до 6 месячного возраста являлись срыгивания после кормления более пяти раз у 29 (45,3%) из 64 детей. Кишечные колики наблюдались у 100% детей (таблица 3.2.1.).

Таблица 3.2.1.

**Клинические признаки гастроинтестинальных форм пищевой аллергии у детей без лактазной недостаточности в зависимости от возраста (n=64)**

<b>Признаки</b>	<b>3 мес.-1 год (n=25)</b>	<b>1-3 года (n=39)</b>
Возраст появления первых симптомов	5,9±0,7 мес.	5,8±0,6 мес.
Возраст установления диагноза	11,7±1,2 мес.	13,6±1,2 мес.
Тошнота	2 (8, 0%)	17 (43,6%)
Рвота:	11 (44,0%)	30 (76,9%)
-<3 р	4 (36, 4%)	25 (83,3%)
-> 3 р	7 (63,6%)	5 (16,7%)
Диарея:	21 (84,0%)	33 (84,6%)
-<5 р	15 (71,4%)	27 (81,8%)
-> 5 р	6 (28,6%)	6 (18,2%)
Запоры	0	3 (7,7%)
Кишечная колика	23 (92,0%)	34 (87,2%)
Вздутие живота:	24 (96,0%)	35 (89,7%)
- умеренное	19 (79,2%)	28 (80,0%)
- выраженное	5 (20,8%)	7 (20%)
Отсутствие аппетита	14 (56,0%)	22 (56,4%)
Раздражительность	23 (92,0%)	26 (66,7%)
Бледность	9 (36,0%)	16 (41,0%)
Гипотония	6 (24,0%)	11 (28,2%)
Другие проявления аллергии	5 (20,0%)	8 (20,5%)
Дефицит массы:	22 (88,0%)	24 (61,5%)

- до 10%	16 (72,7%)	17 (70,8%)
-10-20%	5 (22,7%)	7 (29,2%)
-30% и более	1 (4,6%)	0

Тошнота у детей данной группы до 1 года наблюдалась 3,2 реже, чем у детей с ПА на фоне ЛН. У детей старше 1 года тошнота наблюдалось 1,3 раза реже, чем у детей первой. Данный симптом в сочетании с позывами к рвоте был характерен для всех детей.

Рвота не более 3-4 раза у детей второй группы до 1 года было зарегистрирована у 4 (16,0%) из 25, у детей до 3 лет 25 (64,1%) из 39 детей. Рвота появлялась в течение 1,5-2 часов после еды, у оставшейся части в течении 10-20 минут. Упорная рвота у детей данной группы наблюдалась в 1,7 раза реже 2 (3,1%) чем у детей первой группы.

Признак снижение аппетита у детей второй группы до 1 года встречалось 1,3 раза реже, чем у детей первой группы до 1 года. У детей старше 1 года снижение аппетита наблюдалось у 22 детей, что более 1,3 раза, чем у детей с ЛН на данной возрастной группе.

Одним из основных клинических симптомов и для пищевой аллергии и для лактазной недостаточности является диарея, которая возникла в среднем через 4-6 часов после употребления предполагаемого аллергена и сопровождалась беспокойством, сменяющимся слабостью. У детей данной группы частота стула колебалась от 4 до 8 раз в сутки, в среднем  $5,8 \pm 0,9$  раз. Стул более 5 раз в сутки во второй группе у детей по сравнению с первой зарегистрирован 2,5 раза реже 6 (28,6%). В данной группе больных детей у 29 (45,3%) отмечалось умеренное обезвоживание, которое оценивалось по критериям ВОЗ. В возрасте от 3 месяцев до 1 года и старше 1 года тяжелое обезвоживание нами не зарегистрировано. Кишечная колика наблюдалось у 23 (92,0%) в возрасте до 1 года, старше 1 года у 34 (87,2%) детей. Выраженное вздутие живота по сравнению с первой группой 1,75 раза меньше 12 (18,8%) Умеренное вздутие было, характерным для 47 (73,4%) детей.

Среды симптомов поражения желудочно-кишечного тракта на первый план выступали боли в животе, которые наблюдались у 100% детей у детей с ПА без ЛН.

Другие проявления аллергии, такие как кожные, респираторные у детей встречалось одинаковой частотой в обеих возрастных группах.

Снижение массы тела ребенка-чувствительный параметр, позволяющий оценить тяжесть непротивных нарушений. Из общесистемной реакции гипотония в группе детей с ПА без ЛН наблюдалось 1,1 раза больше. Выраженный дефицит массы тела был зарегистрирован 4,7 раза реже, чем у детей первой группы. Умеренный дефицит у детей с ПА без ЛН наблюдался у каждого третьего пациента.

**Таблица 3.2.2.**

**Показатели дефицита массы тела в зависимости от варианта гастроинтестинальной формы пищевой аллергии без ЛН(n=64)**

Показатели	СЭИБП n=20	АЭ n=37	Проктоколит n=7
Норма	4 (20%)	12 (32,4%)	2 (28, 6%)
До 10%	10 (50,0%)	18 (48,7%)	5 (71,4%)
10 - 30%	5 (25,0%)	7 (14,6%)	-
30% и более	1 (5,0%)	-	-
Норма	5 (25%)	18 (48,7%)	4 (57,1%)
МРИ <sub>≤</sub> 3 СО	1 (5,0%)	-	-
МРИ <sub>≤</sub> 2 СО	4 (20,0%)	5 (13,5%)	-
МРИ <sub>≤</sub> 1 СО	10 (50,0%)	14 (37,8%)	3 (42,9%)

Снижение массы тела ребенка – чувствительный параметр, позволяющий оценить тяжесть алиментарных, пищевых и непротивных нарушений. Как видно из таблицы 3.2.2., выраженный дефицит массы тела был зарегистрирован у 1 (5,0%) в группе детей с синдромом энтероколита

индуцированного белками пищи, масса-ростовой индекс (МРИ) у 5,0 % в данной группе был  $\leq 3$  СО.

В группе детей с аллергической энтеропатией столь явного дефицита не наблюдалось. У многих детей с аллергической энтеропатией—7 (14,6%) - отмечался умеренный дефицит массы тела от 10 до 30%, а масса-ростовой индекс у 14 (37,8%) составил  $\leq 1$  СО. У детей с проктоколитом умеренный дефицит наблюдался лишь у пациентов (71,4 %), масса-ростовой индекс при этом у 42,9% был  $\leq 1$  СО.

Как видно из таблицы 3.1.2 и 3.2.2. снижение массы тело у детей первой группы была более выраженной, так у групп детей с СЭИБП  $\leq 3$  СО была выше на 2,0 раза, чем у детей второй группы.

**Сравнительные клинические признаки гастроинтестинальных форм пищевой аллергии у детей с ЛН и без  
в зависимости от возраста (n=98)**

**Таблица 3.2.3.**

Признаки	3 мес.-1 год (n=20) ПА с ЛН	3 мес.-1 год (n=25) ПА без ЛН	P1	1-3 года (n=14) ПА с ЛН	1-3 года (n=39) ПА без ЛН	P2
Возраст появления первых симптомов	4,8±0,6 мес	5,9±0,7 мес.		4,2±0,6 мес	5,8±0,6 мес.	
Возраст установления диагноза	9,4±0,8 мес.	11,7±1,2 мес.		14,7±1,2 мес.	13,6±1,2 мес.	
Тошнота	7 (35,0%)	2 (8,0%)	<0,05	13 (92,9%)	17 (43,6%)	<0,001
Рвота:	20 (100,0%)	11 (44,0%)	<0,001	14 (100,0%)	30 (84,0%)	>0,05
-<3 р	10 (50,0%)	4 (36,4%)	<0,05	7 (50,0%)	25 (83,3%)	>0,05
-> 3 р	10 (50,0%)	7 (63,6%)	>0,05	7 (50,0%)	5 (16,7%)	0,004
Диарея:	20 (100%)	21 (84,0%)	>0,05	12 (85,7%)	33 (84,6%)	>0,05
-<5 р	5 (25%)	15 (71,4%)	<0,05	7 (58,3%)	27 (81,8%)	>0,05
-> 5 р	15 (75%)	6 (28,6%)	<0,001	5 (35,7%)	6 (18,2%)	>0,05
Запоры	0	0		1 (7,1%)	3 (7,7%)	>0,05
Кишечная колика	20 (100%)	23 (92,0%)	>0,05	13 (92,9%)	34 (87,2%)	>0,05
Вздутие живота:	20 (100%)	24 (96,0%)	>0,05	12 (85,7%)	35 (89,7%)	>0,05
- умеренное	7 (35,0%)	19 (76,0%)	<0,05	4 (33,3%)	28 (80,0%)	<0,05
- выраженное	13 (65,0%)	5 (25,0%)	<0,05	8 (66,7%)	7 (20%)	<0,05
Отсутствие аппетита	18 (90,0%)	14 (56,0%)	<0,05	10 (71,4%)	22 (56,4%)	>0,05
Раздражительность	20 (100%)	23 (92,0%)	>0,05	14 (100%)	26 (66,67%)	<0,05
Бледность	16 (80,0%)	9 (36,0%)	<0,05	10 (71,4%)	16 (41,0%)	<0,05
Гипотония	12 (60,0%)	6 (24,0%)	<0,001	10 (71,4%)	11 (28,2%)	<0,05
Другие проявления аллергии	8 (40,0%)	5 (20,0%)	>0,05	6 (42,9%)	8 (20,5%)	>0,05
Дефицит массы:	18 (90,0%)	22 (88,0%)	>0,05	13 (92,9%)	24 (61,5%)	<0,05
- до 10%	10 (55,6%)	16 (72,7%)	<0,05	8 (61,5%)	17 (70,8%)	>0,05
-10-20%	6 (33,3%)	5 (22,7%)	>0,05	4 (30,8%)	7 (29,2%)	>0,05
-30% и более	2 (11,1%)	1 (4,6%)	<0,05	1 (7,7%)	0	

\*P1-P2- достоверность различий между ПА на фоне ЛН и без ЛН

### **3.3. Сравнительная характеристика клинико-лабораторных показателей гастроинтестинальных форм пищевой аллергии с лактазной и без лактазной недостаточности**

Данные лабораторных исследований свидетельствовали о снижении уровня гемоглобина в обеих группах детей. Средний уровень гемоглобина у детей первой группы составил  $98,0 \pm 1,3$  г/л\*; у детей второй группы  $102,0 \pm 1,6$  г/л\* соответственно для каждой группы (\*-относительно контроля  $p < 0.001$ ).

У большинства детей с энтероколитом и энтеропатией в обеих группах детей наблюдалось анемия легкой степени, у 5 (14,7%) из 34 детей первой группы и у 13 (20,3%) из второй группы были дети со средней степенью анемии.

Снижение уровня общего белка крови было более выраженным. Так, у каждого третьего из первой группы отмечалась гипопроотеинемия, среднее значение данного биохимического показателя составило  $60,4 \pm 1,5$  г/л ( $p < 0.001$  относительно контроля), а у 5 пациентов опустилось до отметки ниже 55 г/л.

Снижение уровня гемоглобина и общего белка можно объяснить нарушением процессов всасывания в кишечнике у пациентов с синдромом энтероколита, индуцированного белками пищи и аллергической энтеропатией. Следующие изменения коснулись лейкоцитоза и эозинофилии в большом количестве у детей первой группы. (таблица 3.3.1).

Снижение содержания глюкозы в крови менее 3,0 ммоль/л выявлено у 10 (29,4%) с лактазной недостаточностью. Клинически гипогликемия проявлялась сонливостью, адинамией, обильным потоотделением, тахикардией и была связана с голоданием ребенка из-за рвоты.

Таблица 3.3.1.

**Сравнительная характеристика некоторых лабораторных показателей гастроинтестинальной формы ПА на фоне и без ЛН (n=98)**

	СЭИБ П n=20	СЭИБ П на фоне ЛНn=1 5	АЭ n=37	АЭ на фоне ЛН n=13	ПИБП n=7	ПИБП на фоне ЛН n=6	Контроль
<b>Нб, г/л</b>	102,0± 1,6	<b>98,3±1, 3*</b>	101,2± 1,8	<b>96,5±1,6 **</b>	93,3± 1,5	<b>91,4±1,9* **</b>	118 ± 0,5
<b>Лейк о циты , 10<sup>9</sup></b>	6,1±2,3	<b>13,2± 5,6*</b>	5,7±2,2	<b>13,2 ±3,5 **</b>	7,5±3, 2	<b>14,1±2,5 ***</b>	6,2±2,5
<b>СОЭ мм/ч</b>	4,94±1, 5	<b>12,8±2, 1*</b>	5,0±2,8	<b>10,6±1,7* *</b>	5,1±2, 3	<b>11,6±2,1 ***</b>	3,5±1,3
<b>Эози но филы %</b>	2,4±0,2	<b>10,5±0, 6*</b>	2,6±0,2	<b>8,6±0,7**</b>	2,8±0, 1	<b>9,2±0,3 ***</b>	1,8±0,1
<b>Общ ий белок г/л</b>	60,4±1, 2	<b>58,5±2, 1*</b>	68,4±2, 4	<b>60,9±1,3* *</b>	65,2± 2,3	<b>57,5±2,7 ***</b>	78,2±0,8
*p <0.001 относит контроля **p <0.002 относит контроля ***p <0.002 относит контроля							

Анализ гликемических кривых показал, что степень снижения всасывательной функции кишечника зависит от формы и от сочетания пищевой аллергии с лактазной недостаточности. Низкие цифры прироста гликемии после нагрузки лактозой, являющиеся показателем степени всасывания в тонкой кишке, имели место у всех больных с пищевой аллергией на фоне лактазной недостаточности. Наиболее плоские гликемические кривые регистрировались у детей с СЭИБП. Выявлена также

достоверная разница между гликемическими кривыми при проктоколите ( $P < 0,001$ ).

**Таблица 3.3.2.**

**Показатели прироста гликемии у детей с пищевой аллергией с лактазной и без лактазной недостаточностью**

<b>Биохимический показатель, ммоль/л</b>	<b>глюкоза</b>	<b>лактоза</b>	<b><math>P_1</math></b>	<b>Контрольная группа</b>
<b>ПА с ЛН n=10</b>	$0,5 \pm 0,01^{**}$	$0,45 \pm 0,03^{**}$	$<0,001$	$1,64 \pm 0,15$

Примечание.  $P_1$  – достоверность различий между данными больных с ПА с ЛН и ПА без ЛН;  $**P < 0,001$  - достоверность различий по сравнению с контрольной группой.

Таким образом, показатели мембранного пищеварения и всасывания в тонком кишечнике зависели от тяжести патологического процесса в кишечнике. Наиболее выраженное снижение прироста гликемии было зарегистрировано при СЭИБП и проктоколите. По-видимому, дегенеративно-дистрофические изменения слизистой оболочки тонкой кишки, свойственные СЭИБП на фоне лактазной недостаточности, усугубляют тяжесть патологического процесса и, тем самым, ухудшают всасываемость в тонкой кишке.

Проведен комплексный анализ кала у 83 (84,7%) ребенка от 3 месяцев до 3 лет из 98 (100%). Комплексный анализ кала включал: копрологический анализ; определение процента остаточных простых углеводов в кале по методу Бенедикта.

В общем анализе кала отмечались следующие патологические признаки: у большинства детей из первой группы наблюдалась легкая и умеренная стеаторея 2 типа, однако в анализах значительного числа пациентов с

энтероколитом присутствовала и выраженная стеаторея 1 типа. При энтеропатии показатели были немного лучше: выраженная стеаторея 1 типа встречалась в два реже, по сравнению с пациентами, страдающими энтероколитом. Копрограмма данных больных характеризовалась присутствием незначительного количества нейтрального жира и жирных кислот.

**Таблица 3.3.3.**

**Данные копрограммы пациентов с гастроинтестинальными вариантами пищевой аллергии (n=98)**

	ПА на фоне ЛН (n=34)		ПА без ЛН (n=64)		P
	abs	%	abs	%	
Стеаторея I типа					
- легкая	11	32,4%	18	28,1%	<0,05
- умеренная	9	26,5%	6	9,4%	<0,05
-выраженная	3	8,8%	6	9,4%	<0,05
Стеаторея II типа					
- легкая	5	14,7%	15	23,4%	>0,05
- умеренная	4	11,8%	3	4,7%	>0,05
-выраженная	2	5,9%	3	4,7%	>0,05
Амилорея					
- легкая	15	44,1%	31	48,4%	>0,05
- умеренная	6	17,7%	15	23,4%	>0,05
-выраженная	4	11,8%	-	-	
Лейкоциты > 10 в поле зрения	19	55,9%	11	17,2%	<0,001
Скрытое кровотечение	3	8,8%	4	6,3%	>0,05

\*P- достоверность различий между ПА на фоне ЛН и без ЛН

Умеренная амилорея наблюдалась в обеих группах детей. С целью уточнения диагноза было проведено исследование кала на скрытое

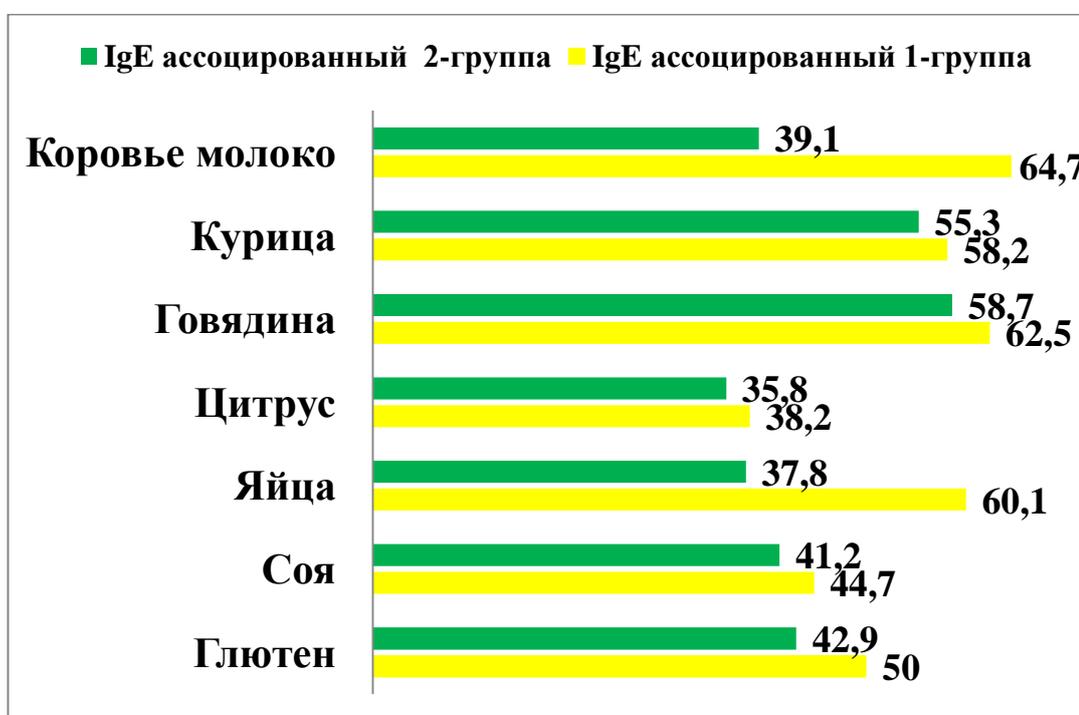
кровотечение, результаты данного анализа были положительными у половины детей с проктоколитом, индуцированным белками пищи и примерно у каждого третьего с энтероколитом. В связи с тем, что до установления основного диагноза половина детей неоднократно получала лечение различными антибактериальными препаратами амбулаторно или в инфекционных больницах с диагнозом острая кишечная инфекция, в копрограмме у 6 (17,7%) детей из первой группы были обнаружены дрожжевые грибы. У больных с аллергическим энтероколитом и энтеропатией в 4 (30,4%) и в 8 (16,0%) случаях соответственно были выявлены кристаллы билирубина. Данные показатели являются свидетельством вовлечения в аллергический процесс не только кишечника, но и других органов пищеварения. Йодофильная флора была зарегистрирована у каждого четвертого пациента из первой группы и в 2,1 раза реже во второй группе.

### **3.4. Специфическая иммунологическая характеристика гастроинтестинальных вариантов пищевой аллергии с лактазной и без лактазной недостаточностью**

Для выяснения патогенетических механизмов развития аллергии у пациентов, был определен уровень общего и специфических IgE к коровьему молоку и глютену у 15 (44,1%) из 34 отмечалось повышенный уровень общего IgE, достигалось до  $69,8 \pm 5,3$  МЕ/мл, при норме от 0 до 20 МЕ/мл. У остальных пациентов 19 (55,9%) уровень IgE не превышал возрастной нормы, что подтверждает клеточно-опосредованный путь развития ПА. В группе у детей с ПА на фоне ЛН у больных значения специфических IgE к коровьему молоку и глютену были отрицательными, однако это не исключает возможности участия в патогенезе заболевания IgE-зависимого механизма, так как местный синтез IgE и сенсибилизация тучных клеток могут происходить и в отсутствие специфического IgE в кровотоке.

Анализ пищевого дневника для каждого пациента позволил нам определить список продуктов, к которым мы проводили исследования специфических IgE: коровье молоко, куриное яйцо, цитрусовые, говядина и мясо курицы. По результатам исследования повышенный уровень специфического IgE к коровьему молоку наблюдался у детей первой группы 42 (65,6%) детей, у детей второй группы этот показатель был меньше 13 (38,2%).

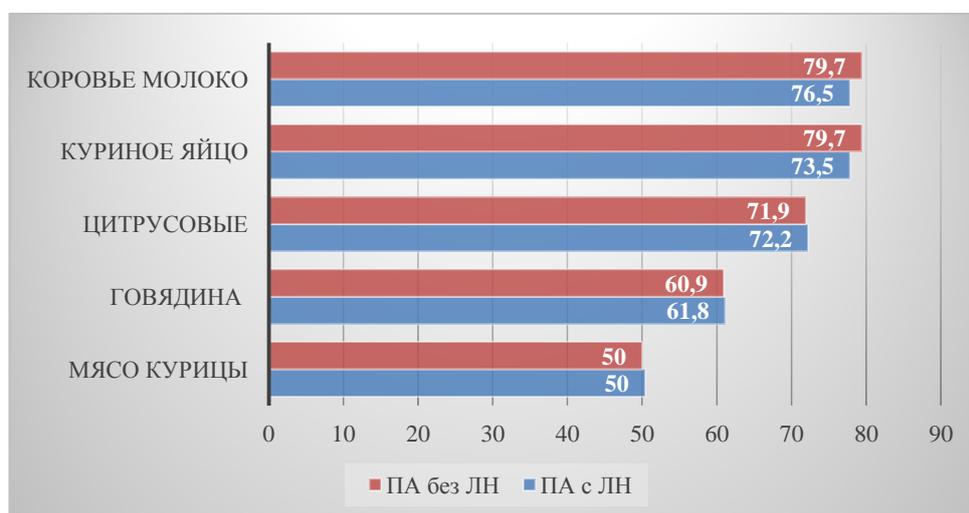
У детей второй группы повышенный уровень общего IgE регистрировался у 25 (39,1%), достигающий значения  $56,8 \pm 4,2$  МЕ/мл.



**Рис.3.4.1. Показатели IgE ассоциированных у детей с ПА на фоне ЛН и без в зависимости от диагноза (n=98)**

Для подтверждения диагноза нами использовался специфический метод диагностики: лимфокин-продуцирующей способности Т-лимфоцитов к пищевым аллергенам. Результаты исследования показали, что у детей второй группы чаще всего наблюдалась сенсibilизация к белку куриного яйца и коровьему молоку у 51 (79,7%), цитрусовым 46 (71,9%), говядине 39 (60,9%),

мясу курицы 32 (50,0%). У детей с ЛН большинства 30 (88,2%) детей была сенсibilизация к белку куриного яйца, остальные показатели почти не отличались, от результатов группы детей второй группы (рис.3.4.1). Среднее значение лимфотоксина по куриному яйцу и коровьему молоку в обеих группах пациентов имело одинаковый уровень, достоверной разницы между ними не было и составляло  $(41,3 \pm 2,3 - 42,0 \pm 15,66)$  и  $(21,8 \pm 1,6 - 20,1 \pm 1,8)$  соответственно. В первой группе детей среднее значение лимфотоксина по цитрусовым равнялось  $35,7 \pm 3,2$ , мясо говядины  $32,9 \pm 2,8$  УТЕ, мясо курицы  $27,8 \pm 1,9$ , что было достоверно выше, чем во второй группе детей  $26,7 \pm 2,2$ ,  $13,9 \pm 0,8$ ,  $17,3 \pm 2,4$  соответственно.



**Рис.3.4.2. Частота встречаемости сенсibilизации к пищевым аллергенам согласно лимфокин-продуцирующей способности Т-лимфоцитов к пищевым аллергенам**

При протоколите, индуцированном белками пищи, была зарегистрирована гиперсенситивность только к 2 пищевым продуктам: коровье молоко (76%) и куриное яйцо (48%). Среднее значение: коровье молоко –  $26,3 \pm 9,8^*$ , куриное яйцо –  $54,5 \pm 32,5^*$ . (\* -  $p < 0,10$ , \*\* -  $p < 0,02$ ).

У большинства больных до года таковым являлось коровье молоко, причем наибольший «пик» приходился на возраст 7-12 месяцев при синдроме

энтероколита, индуцированного белками пищи, и аллергической энтеропатии – 30 (85,7%) из 35 и 42 (84%) из 50 пациентов соответственно. При проктоколите коровье молоко играло ведущую роль в сенсibilизации у детей младше 6 месяцев 7 (53,8%). В более старшем возрасте роль молока постепенно уменьшалась при всех вариантах гастроинтестинальной пищевой аллергии, уступая место продуктам прикорма - куриному яйцу, говядине и курятине, цитрусовым. Однако в некоторых случаях присутствовала чувствительность к данным продуктам и у детей младше 6 месяцев, что связано с передачей информации от матери. Среди пациентов возраста от 1 года до 3 лет отмечалось наличие сенсibilизации к говядине, наибольший процент зарегистрирован среди детей с аллергической энтеропатией 38 (76,0%). В среднем 65,5% больных с энтеропатией имело стабильно высокий показатель лимфокин-продуцирующей способности Т-лимфоцитов к белку куриного яйца, независимо от возрастной группы. При энтероколите и проктоколите чувствительность к данному продукту наоборот изменялась с возрастом, достигая максимума в промежутке от 12 месяцев и старше.

Прослеживалась определенная взаимосвязь между пониженным соотношением манит-лактоза и клинической картиной. Так, при проктоколите, индуцированном белками пищи, в 7 (53,9%) случаях макроскопически визуализировалась кровь в кале, большое количество слизи, а также наличие признаков атопического дерматита. У 13 пациентов с аллергической энтеропатией (26%) с резко повышенной проницаемостью кишечной стенки отмечалось наличие выраженной диареи (4-8 раз), обильная слизь и кожные проявления аллергии. Несмотря на то, что показатель соотношения манит-лактоза при синдроме энтероколита, индуцированного белками пищи, имел более высокое значение, у 14 (40%) детей присутствовала рвота больше 5 раз в сутки, частый до 10 раз стул с кровью, выраженный дефицит веса (<2 СО), сочетание гастроинтестинальных проявлений с системной реакцией организма (мраморность кожи,

похолодание конечностей). Все эти показатели были более выражены у детей с ПА на фоне ЛН.

pH фекалий с помощью тест-полосок у детей с интерстициальной формой ПА на фоне ЛН и без ЛН. На таблице 3.5.3 представлено результаты pH метрии у детей обеих групп.

**Таблица 3.4.1.**

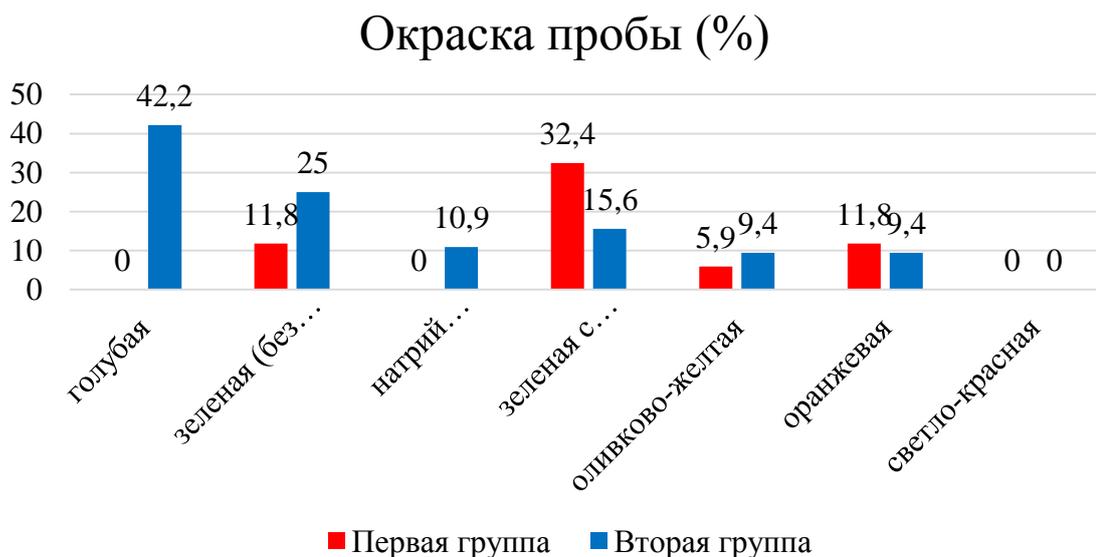
**Сравнительный анализ pH метрии кала с помощью тест - полосок**

Показатель кислотности кала (pH)	Дети с ПА на фоне ЛН (n=34)		Дети с ПА без ЛН (n=64)		P
	abs	%	abs	%	
Кислая(4,8-5,8)	28	82,3	3	4,6	<0,001
Слабокислая (6,8-7,5)	6	17,6	30	46,9	<0,004
Нейтральная(7,0-7,5)	-	-	28	43,8	-
Слабощелочная (7,8-8,0)	-	-	3	4,7	-
Щелочная (8,0-8,5)	-	-	-	-	-

Как видно в таблице у детей первой группы кислотность кала из 34 вышла кислая среда у 28 (82,3%), а у 6 (17,6%) слабокислая. Средний показатель у детей данной группы pH метрия кала  $5,7 \pm 1,2$ .

У детей второй группы pH метрия кала показала следующие показатели: у 3 (4,6%) детей pH метрия вышла кислая среда. У этих детей клинически наблюдались длительная и продолжительная диарея. У 30(46,9%) слабокислая среда. У 28(43,8%) нейтральная среда и у 3 (4,7%) слабощелочная.

Исследования кала по методу Бенедикта на наличие сахара в фекалиях показана на рисунке 3.4.3.



**Рис.3.4.3. Наличие сахара в фекалиях по методу Бенедикта**

У детей первой группы всем 34 (100%) детям проводилось данное исследования, а у детей второй группы 60 (93,8%).

Окраска пробы не изменилось у 27 (42,2%) детей второй группы. У детей первой группы данный показатель не отмечалось. Окраска пробы зеленого цвета у детей первой группы определилось у 4 (11,8%), у детей второй группы 16 (25,0%). Окраска пробы натрий хлористый у детей первой группы не отмечалось, а во второй группе у 7 (10,9%) детей. Окраска пробы зеленая с осадком у детей первой группы 11 (32,4%), а у детей второй группы 10 (15,6%). Окраска пробы оливково-желтая у детей первой группы 2 (5,9%), а у детей второй группы 6 (9,4%). Окраска пробы оранжевая у детей первой группы 4 (11,8%), а у детей второй группы 6 (9,4%). Окраска пробы на светло-красная не определялось.



### Выводы к главе III

В ходе наших исследований было установлено, что число больных с гастроинтестинальными вариантами пищевой аллергии увеличивается каждым годом. В основе развития гастроинтестинальных признаков лежат в основном IgE-зависимые клеточно-опосредованные или смешанные патогенетические механизмы. Аллергологическое обследование включало в себе тщательного сбора аллергологического анамнеза и определение общего и специфического IgE к пищевым антигенам, исследование лимфокин-продуцирующей способности Т-лимфоцитов к аллергенам. Необходимо тщательно выяснять аллергический анамнез, время появления, характер течения, продолжительность развивающихся симптомов и количество пищи, вызывающее их появление. В педиатрической практике чаще встречаются нарушения ассимиляции углеводов в тонкой кишке: лактазная недостаточность и непереносимость других дисахаридов. Однако ориентация в диагностике лактазной недостаточности преимущественно на клинику приводят к немалому числу ошибок из-за похожих на лактазную недостаточность заболеваний: простая бродильная диспепсия, дисбактериоз кишечника, острая кишечная инфекция, аллергия к белкам коровьего молока. Поэтому дети пищевой аллергией, а также с лактазной недостаточностью неоднократно получали лечения в инфекционных больницах с диагнозом острая кишечная инфекция, мы предполагаем, что это связано с трудностями диагностики, поскольку клинические проявления пищевой аллергии и лактазной недостаточности напоминают, кишечную инфекцию, сепсис.

Ведущей причиной развития аллергии у наблюдаемых детей были белки коровьего молока (100%). При этом моновалентная аллергия чаще наблюдалась у больных с повышенными значениями IgE. При поливалентной аллергии причинами аллергии к пище чаще всего служили говядина, яйца, мясо курицы, реже встречались глютен, соя и цитрусовые. Динамика прогрессирования пищевой аллергии зависит от своевременности

диагностики, сопутствующих заболеваний, таких как лактазная недостаточность, верификации и элиминации причиннозначимых пищевых аллергенов.

В основе развития гастроинтестинальных признаков лежат в основном IgE-зависимые, клеточно-опосредованные или смешанные патогенетические механизмы. Следует учитывать, что дети с диагностированной IgE-опосредованной пищевой аллергией представляют группу риска по прогрессированию пищевой сенсibilизации и формированию гиперчувствительности к аэроаллергенам.

Результаты нашего исследования показали, что в первой группе чаще всего наблюдалась сенсibilизация к белку куриного яйца и коровьему молоку у 26 (76,5%), цитрусовым 25 (73,5%), говядине 21 (61,8%), мясу курицы 17 (50,0%). Во второй группе у большинства 51 (79,7%) детей была сенсibilизация к белку куриного яйца и коровье молоко, остальные показатели почти не отличались, от результатов первой группы.

Установлено, зависимость частоты клинической картины гастроинтестинальной формы пищевой аллергии от возраста ребенка. Так, у детей до 6 месячного возраста симптомы поражения желудочно-кишечного тракта были представлены чаще острыми реакциями на аллерген. Если у детей до 6 месячного возраста чаще наблюдалось срыгивание, повторяющаяся изнуряющая рвота и диарея, которые возникают через 1-3 часов после употребления причиннозначимой пищи. То у детей первой группы старше 1 года рвота принимала упорный характер, и обычно сопровождалась бледностью, гипотонией и летаргией, которая имитировала ацетонемическую. Тяжелое обезвоживание было характерно для детей первой группы в возрасте от 3 месяцев до 1 года, которое наблюдалась у 12,5% случаев [9]. До сих пор точно не известны патофизиологические механизмы развития пищевой аллергии, не разработаны однозначные стандарты диагностики и лечения. Может показаться, что не такой уж и большое количество детей страдает этим заболеванием, всего 0,3%

младенцев, согласно исследованиям израильских ученых [6,9,11], но как показывает статистика, пищевая аллергия является важной причиной развития острых состояний у детей раннего возраста особенно на фоне лактазной недостаточности.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Тенденцией последнего столетия стал рост аллергических заболеваний среди детей, причем в каждом третьем случае (34,2%) они проявляются, только гастроинтестинальными симптомами [125]. Особенно актуальна данная проблема в педиатрической практике. В современных позициях пищевая аллергия (ПА) представляет собой результат иммунологического ответа на пищевые белки [115].

Патофизиологические механизмы развития ПА включают главным образом гастроинтестинальную сенсibilизацию к пищевым аллергенам после их поступления в желудочно-кишечный тракт (ЖКТ). Как правило, сенсibilизация к основным пищевым аллергенам развивается в течение первых лет в жизни ребенка, тогда как к ингаляционным аллергенам-позже.

Высокую распространенность ПА в детском возрасте связывают с функциональной незрелостью иммунной системы и органов пищеварения [115]. В частности, в ЖКТ новорожденных провоцирует меньшее количество IgA, CD8, Т-клеток, а локальный гуморальный иммунитет компенсируется за счет секретного IgA грудного молока [116]. Прием пищи приводит к повышению продукции местного IgA, который в самом ЖКТ образуется в основном в виде димера (секреторная форма IgA) и способен связывать белки с образованием комплексов, что приводит к снижению всасывания пищевых антигенов. Чрезвычайно важное значение мукозального иммунитета подтверждает тот факт, что у детей с дефицитом IgA намного чаще встречается ПА [116]. Кроме того, в желудке ребенка по сравнению с взрослыми вырабатывается меньше желудочного сока и соляной кислоты, ниже активность пищеварительных ферментов и продукция слизи, липопротеиды которой отличаются по химическому составу и физическим свойствам [117-118]. При гастроинтестинальной сенсibilизации ПА

формируется в младенческом возрасте, имеет выраженные начальные реакции, однако в большинстве случаев они исчезают по мере взросления.

Гастроинтестинальные формы пищевой аллергии могут проявляться в виде синдрома энтероколита, индуцированного белками пищи, аллергической энтеропатии, проктоколита, индуцированного белками пищи. В основе этих поражений лежат как IgE – зависимые, так и не зависимые механизмы.

Многообразие клинических проявлений, сложности в диагностике, а также недостаток знаний о патогенезе заболеваний и структуре аллергенов зачастую приводят к неадекватной терапии гастроинтестинальной пищевой аллергии, что, в свою очередь, может вести к развитию осложнений и, в тяжелых случаях, инвалидности.

Целью нашего исследования являлось изучение влияния лактазной недостаточности на клиничко-иммунологические показатели гастроинтестинальной формы пищевой аллергии у детей.

Для осуществления поставленной цели перед нами стояли следующие задачи: изучить клинические особенности течения гастроинтестинальной формы пищевой аллергии у детей в зависимости от возраста на фоне лактазной недостаточности; изучить особенности иммунологического состояния гастроинтестинальной формы пищевой аллергии у детей на фоне лактазной недостаточности; разработать дифференциально-диагностические критерии алгоритма ранней диагностики гастроинтестинальной формы пищевой аллергии и лактазной недостаточности; выявить взаимосвязи между иммунной системой, клинической картиной, состоянием пищеварения и всасывания у детей гастроинтестинальной формой пищевой аллергии.

В процессе работы проведен анализ данных клинических-анамнестических исследований, лабораторных исследований, которые включали в себя: общеклинических анализ крови (гемоглобин, лейкоциты, эритроциты, лейкоформула), общеклинических анализ кала (рН кала, определение не перевариваемых элементов: креаторея, стеаторея, амилорея),

определение процентного количества редуцированных углеводов в кале методом «Бенедикта». А также при биохимических исследованиях: определяли общего белка в сыворотке крови, для изучения состояния пищеварения и всасывания дисахаридов использовали нагрузочные тесты с лактозой – лактозотолерантный тест (ЛТТ). Иммунологические исследования включали в себя: определение IgE общего и специфического, к пищевым антигенам методом ИФА, а также лимфокин-продуцирующей способности Т-лимфоцитов к аллергенам.

Для решения поставленных задач нами было обследовано 98 детей в возрасте от 3 месяцев до 3 лет. Из них 34 (34,7 %) детей составили группу с ПА на фоне ЛН (первая группа): из них с СЭИБП 15 (44,1%), 13 (38,2%) с АЭ, 6 (17,7%) с ПИБП.

64 (65,3%) детей составили группу ПА без ЛН (вторая группа): из них с СЭИБП 20 (31,3%), 37 (57,8%) с АЭ, 7 (10,9%) с ПИБП.

Среди обследованных число мальчиков 56 (57,1%) и девочек 42 (42,9%). Большинство детей первой группы поступало в возрасте до 1 года 20 (58,8%). А у детей второй группы также как в 1 группе большинство детей поступало в возрасте старше 1 года 39 (60,9%).

Было установлено, что частота встречаемости и характер клинических симптомов гастроинтестинальной пищевой аллергии на фоне лактазной недостаточности и без ЛН зависит от возраста ребенка. Так, у детей до 6 месячного возраста симптомы поражения желудочно-кишечного тракта были представлены чаще острыми реакциями на аллерген.

Рвота является одним из основных клинических проявлений гастроинтестинальных форм пищевой аллергии. Особенно у детей с гастроинтестинальной формы ПА на фоне ЛН. В первой группе детей в возрасте до 6 месяцев в 10 (29,4%) случаях заболевание сопровождалось рвотой кратностью более чем 5 раз. Во второй группе рвота регистрировалась в 1,5 раза чаще, но с частотой не более 3-4 раз. У детей более старшего возраста рвота носила затяжной характер.

Диарея возникала, у детей первой группы частота стула колебалась от 6 до 12 раз в сутки, в среднем  $8,4 \pm 1,1$  раз. Стул более 5 раз в сутки был, характерен для детей первой группы наблюдался, у 20 (58,8%). В данной группе больных детей у 12 (35,3%) отмечалось умеренное обезвоживание, которое оценивалось по критериям ВОЗ. У детей первой группы в возрасте от 3 месяцев до 1 года у 3 (15,0%) из 20 случаев диарея сопровождалось с развитием тяжелого обезвоживания. У всех детей старше 1 года данной группы тяжелое обезвоживание нами не зарегистрировано. У детей второй группы частота стула колебалась от 4 до 8 раз в сутки, в среднем  $5,8 \pm 0,9$  раз. Стул более 5 раз в сутки во второй группе зарегистрирован 2,5 раза реже 6 (28,1%). В данной группе больных детей у 29 (45,3%) отмечалось умеренное обезвоживание, которое оценивалось по критериям ВОЗ. У детей второй группы в возрасте от 3 месяцев до 1 года и старше 1 года тяжелое обезвоживание нами не зарегистрировано.

Выраженный дефицит массы тела (30% и более) был, зарегистрирован у детей первой группы до 1 года наблюдалось у 9 (45,0%), у детей от 1 до 3 лет также у 5 (35,7%). Данный показатель во второй группе до 1 года наблюдалось у 3 (12,0%), у детей от 1 до 3 лет не наблюдалось.

Данные лабораторных исследований свидетельствовали о снижении уровня гемоглобина в обеих группах детей. Средний уровень гемоглобина у детей первой группы составил  $98,0 \pm 1,3$  г/л\*; у детей второй группы  $102,0 \pm 1,6$  г/л. У детей первой группы 23(67,7%), у детей второй группы 29 (45,3%) свидетельствовали о наличии анемии.

Снижение уровня общего белка крови было более выраженным. Так, у каждого третьего из первой группы отмечалась гипопроотеинемия, среднее значение данного биохимического показателя составило  $60,4 \pm 1,5$  г/л. Среди больных с энтеропатией снижение уровня общего белка крови наблюдалось у четверти детей, но оно не было столь выраженным. Дети с проктоколитом и из контрольной группы не имели отклонений от нормы по данному показателю.

Анализ кала на скрытое кровотечение был положительным у 4 (11,8%) детей первой группы, а у детей второй группы 8 (12,5%) детей.

У детей второй группы повышенный уровень общего IgE регистрировался у 25 (39,1%), достигающий значения  $56,8 \pm 4,2$  МЕ/мл. Для подтверждения диагноза нами использовался специфический метод диагностики: лимфокин-продуцирующей способности Т-лимфоцитов к пищевым аллергенам. Результаты исследования показали, что в первой группе чаще всего наблюдалась сенсibilизация к белку куриного яйца и коровьему молоку у 26 (76,5%), цитрусовым 25 (73,5%), говядине 21 (61,8%), мясу курицы 17 (50,0%). Во второй группе у большинства 51 (79,7%) детей была сенсibilизация к белку куриного яйца, остальные показатели почти не отличались, от результатов первой группы. Среднее значение лимфотоксина по куриному яйцу и коровьему молоку в обеих группах пациентов имело одинаковый уровень, достоверной разницы между ними не было и составляло ( $41,3 \pm 2,3$  -  $42,0 \pm 15,66$ ) и ( $21,8 \pm 1,6$  -  $20,1 \pm 1,8$ ) соответственно. В первой группе детей среднее значение лимфотоксина по цитрусовым равнялось  $35,7 \pm 3,2$ , мясо говядины  $32,9 \pm 2,8$  УТЕ, мясо курицы  $27,8 \pm 1,9$ , что было достоверно выше, чем во второй группе детей  $26,7 \pm 2,2$ ,  $13,9 \pm 0,8$ ,  $17,3 \pm 2,4$  соответственно.

При проктоколите, индуцированном белками пищи, была зарегистрирована гиперсенситивность только к 2 пищевым продуктам: коровье молоко 10 (76,9%) и куриное яйцо 6 (46,2%). Среднее значение: коровье молоко –  $26,3 \pm 9,8^*$ , куриное яйцо –  $54,5 \pm 3,5^*$ . (\* -  $p < 0,10$ , \*\* -  $p < 0,02$ ).

В ходе исследования было выявлено, что пациенты с повышенным уровнем IgE во всех трех группах имели более «яркую» клиническую картину. Так, развитие симптомов после употребления причиннозначимой пищи происходило в короткие сроки: от 5 до 10 минут. Рвота - фонтаном, носила неукротимый характер, кратностью превышая 6 - 10 раз. Частота стула достигала 15 раз в сутки, отмечалось сочетание осмотической диареи с

секреторной. В каловых массах наблюдалось присутствие большого количества слизи. Из признаков общесистемной реакции присутствовали – мраморность кожных покровов, похолодание конечностей.

Была выявлена зависимость между значениями сенсibilизированных лимфоцитов к различным пищевым аллергенам и возрастом детей. У большинства больных до года таковым являлось коровье молоко, причем наибольший «пик» приходился на возраст 7-12 месяцев при синдроме энтероколита, индуцированного белками пищи, и аллергической энтеропатии – 29 (82,9%) и 42 (84,0%) пациентов соответственно. При проктоколите коровье молоко играло ведущую роль в сенсibilизации у детей младше 6 месяцев 58%. В более старшем возрасте роль молока постепенно уменьшалась при всех вариантах гастроинтестинальной пищевой аллергии, уступая место продуктам прикорма - куриному яйцу, говядине и курятине, цитрусовым. Однако в некоторых случаях присутствовала чувствительность к данным продуктам и у детей младше 6 месяцев, что связано с передачей информации от матери. Среди пациентов возраста от 1 года до 3 лет отмечалось наличие сенсibilизации к говядине, наибольший процент зарегистрирован среди детей с аллергической энтеропатией 38 (76,0%). Достаточно большое количество больных с энтеропатией имело стабильно высокий показатель лимфокин-продуцирующей способности Т-лимфоцитов к белку куриного яйца, независимо от возрастной группы у 35 (70,0%) детей. При энтероколите и проктоколите чувствительность к данному продукту наоборот изменялась с возрастом, достигая максимума в промежутке от 12 месяцев и старше.

Анализ гликемических кривых показал, что степень снижения всасывательной функции кишечника зависит от формы и от сочетания пищевой аллергии с лактазной недостаточности. Низкие цифры прироста гликемии после нагрузки лактозой, являющиеся показателем степени всасывания в тонкой кишке, имели место у всех больных с пищевой аллергией на фоне лактазной недостаточности. Наиболее плоские

гликемические кривые регистрировались у детей с СЭИБП. Выявлена также достоверная разница между гликемическими кривыми при проктоколите ( $P < 0,001$ ).

У первой группы детей биохимический показатель глюкозы показала среднем  $0,5 \pm 0,01^{**}$ , лактоза  $0,45 \pm 0,03^{**}$  (\*\*-относительно контроля  $p < 0,001$ ). У детей второй группы показатель глюкозы в среднем составил  $0,7 \pm 0,03^{**}$ , лактозы  $0,6 \pm 0,04^{**}$  (\*\*-относительно контроля  $p < 0,001$ ).

Таким образом, показатели мембранного пищеварения и всасывания в тонком кишечнике зависели от тяжести патологического процесса в кишечнике. Наиболее выраженное снижение прироста гликемии было зарегистрировано при СЭИБП и проктоколите. По-видимому, дегенеративно-дистрофические изменения слизистой оболочки тонкой кишки, свойственные СЭИБП на фоне лактазной недостаточности, усугубляют тяжесть патологического процесса и, тем самым, ухудшают всасываемость в тонкой кишке.

Биохимические показатели кала у этих детей независимо от наличия или отсутствия клинической реакции являются диагностически-значимыми при наличии непереносимости лактозы.

Наш анализ позволяет считать, что рН-метрия кала и определение в нем содержания общих сахаров с помощью пробы Бенедикта являются довольно чувствительными методами для выявления нарушений процессов гидролиза и всасывание углеводов. Комплексное применение неинвазивных методов диагностики для определения углеводов превосходит инвазивный метод ЛТТ.

Таким образом, симптоматика неблагоприятных реакций на пищу весьма разнообразна. Окончательный диагноз ставят на основании анамнеза болезни, и данных аллергологического обследования пациента. При постановке диагноза следует исходить из современной классификации пищевой аллергии. Вовлечение многих органов и систем указывает на актуальность правильно проведенной дифференциальной диагностики

предполагаемой пищевой аллергией с заболеваниями со схожей клинической симптоматикой. Лактазная недостаточность является одним из основных патогенетических моментов диарейного синдрома у детей грудного возраста. Поэтому единственно возможным методом терапии при лактазной недостаточности является лечебное питание, направленное на "обход" существующего метаболического блока.

Была выявлена взаимосвязь между иммунной системой, клинической картиной, состоянием пищеварения и всасывания у детей с ПА на фоне лактазной недостаточности. У детей с лактазной недостаточностью клиническая картина заболевания ПА протекала тяжелее. Основные клинические симптомы, как диарея, рвота, дефицит массы тела имело большие значения. Значения сенсibilизированных лимфоцитов к различным пищевым аллергенам имело взаимосвязь с возрастом детей.

## ВЫВОДЫ

1. Анализ клинической симптоматики позволил выявить отличительные признаки для каждой нозологии. Для пациентов с ПА на фоне ЛН было характерно более тяжелое течение многократная упорная рвота (85,3%-71%), вялость (41,1%- 26,6%), бледность (76,5%-39,1%), выраженная диарея с обильным количеством слизи (61,8%-18,8%) и примесью крови (5,9%-7,8%), явный дефицит веса (41,2%-4,7%) по сравнению с детьми без лактазной недостаточностью соответственно.

2. Установлено зависимость частоты встречаемости и характер клинических симптомов гастроинтестинальной пищевой аллергии от возраста ребенка. Так, у детей до 6 месячного возраста симптомы поражения желудочно-кишечного тракта были представлены чаще острыми реакциями на аллерген. Наиболее характерными клиническими проявлениями для данной группы детей являлись: рвота, диарея более 5 раз, выраженный дефицит массы тела, которые наблюдались 3,4-3,1-8,8 раза чаще по сравнению с детьми без лактазной недостаточностью соответственно.

3. Дети с диагностированной IgE-опосредованной пищевой аллергией представляют группу риска по прогрессированию пищевой сенсibilизации и формированию гиперчувствительности к аэроаллергенам.

4. Уровень общего IgE с ПА на фоне ЛН индуцированного белками пищи наблюдался 2,1 раза чаще по сравнению с ПА без ЛН. Была установлена взаимосвязь между повышенным содержанием общего и специфических IgE в сыворотке крови и клинической симптоматикой, характеризующейся манифестным течением.

5. Для диагностики, не IgE- ассоциированной гастроинтестинальной пищевой аллергии у детей эффективно зарекомендовал себя метод «определения лимфокин-продуцирующей способности Т- лимфоцитов». Была прослежена зависимость между значениями сенсibilизированных

лимфоцитов к различным пищевым аллергенам и возрастом детей: до года - коровье молоко 38 (84,4%), с 6 месяцев до 1 года: куриное яйцо 30 (66,7%), от 1 года до 3 лет: говядина 38 (71,7%) и курятина 41 (77,4%), цитрусовым 42 (79,2%).

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С целью дифференциальной диагностики гастроинтестинальной формы ПА и манифестации гастроинтестинальной пищевой аллергии у детей целесообразно учитывать: анамнестические данные - обострение кожных проявлений аллергии, предшествующее появлению диспепсической симптоматики, клинические данные - постепенное начало заболевания, преобладание энтеритического и энтероколитического вариантов диарейного синдрома, умеренно выраженные симптомы интоксикации.

2. Предлагаются информативные клинические признаки, гастроинтестинальных форм пищевой аллергии на фоне лактазной недостаточности рвота, и/или диарея при повторном воздействии виновного продукта в течение последующих 24 часов, без наличия других для этого причин, исключение причинно-значимого продукта из рациона вызывает разрешение клинической симптоматики в течение 24 часов. На основании клинико-иммунологических исследований предложены индивидуальные алгоритмы диагностики гастроинтестинальных форм пищевой аллергии и лактазной недостаточности.

3. Необходимо обращать на ряд условно-специфических высокоинформативных симптомов для гастроинтестинальной формы пищевой аллергии у детей таких как: наличие плохой прибавки в росте и весе, бледность, гипотония, летаргия, вялость, гипо/гипертермия, появление диспепсических симптомов в течение первых 2 часов после приема причинной пищи (рвота, диарея), срыгивания после кормления более пяти раз до 6 месяцев, боли в животе, отхождение стекловидной слизи, атопия, скрытая кровь в кале.

На основании клинико-иммунологических исследований предложены индивидуальные алгоритмы диагностики гастроинтестинальных форм пищевой аллергии и ЛН.

## СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ

№	Наименование трудов	Рукописи или печатные	Наименование издательства или журнал (год, №)	Фамилии соавторов
1	2	3	4	5
1.	Клинико-лабораторные особенности гастроинтестинальных форм пищевой аллергии у детей на фоне лактазной недостаточности.	Статья	«Педиатрия» Научно-практический журнал, № 4 / 2017. С. 89-93.	Умарназаров а З.Е., Нурматова Н.С.,
2.	Некоторые клинико-иммунологические показатели пищевой аллергии у детей.	Тезис	Республика илмий-амалиянжуман «Педиатрия сохасида ёш олимлар ютуклари» Ташкент, 14 апреля 2016.-С.238-239.	Умарназаров а З.Е., Нурматова Н.С.,
3.	Клинико-возрастные особенности пищевой аллергии у детей.	Тезис	Республика илмий-амалиянжуман «Педиатрия сохасида ёш олимлар ютуклари» Ташкент, 14 апреля 2016.-С.213-214.	Умарназаров а З.Е., Нурматова Н.С.,

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

### **1. Произведения Президента Республики Узбекистан Ш.М.Мирзиёева**

1. Выступление на торжественной церемонии вступительная в должность Президента Республики Узбекистан на совместном заседании палат Олий Мажлиса/ Ш.М.Мирзиёев- Ташкент: Узбекистан, 2016. С-56.
2. Доклад на расширенном заседании Кабинета Министров. Посвященном итогам социально-экономического развития страны в 2016 году и важнейшем приоритетном направлении экономической программы на 2017 год. / Ш.М.Мирзиёев – Ташкент: Узбекистан, 2017. С-104.
3. Ш.М.Мирзиёев «Мы все вместе построим свободное, демократическое и процветающее государство Узбекистан». «Узбекистан», 2016.
4. Ш.М.Мирзиёев «Обеспечение верховенства закона и интересов человека-гарантия развития страны и благополучия народа». «Узбекистан», 2017. С-48.

### **2. ОСНОВНАЯ ЛИТЕРАТУРА**

5. Аршба С.К. Функциональные нарушения ЖКТ у детей. Современные методы коррекции//«Практика педиатра», сентябрь 2011, с. 18-20.
6. Булатова Е.М соавт. Распространенность пищевой непереносимости и пищевой аллергии у детей Санкт-Петербурга// Педиатрия 2014.-N 3.-С.14-20;
7. Евдокимова Т.А. Характеристика ранней и поздней фаз IgE-опосредованной пищевой аллергии у детей: результаты исследования europrevall// Иммунология, 2013 т.34, №6 стр.335-

338).

8. Бабаян М.Л. Лактазная недостаточность: современные методы диагностики и лечения// "Медицинский совет" №1, 2013 Часть 3 ).
9. Балаболкин И.И. с соавт. Пищевая аллергия у детей// Пособие для врачей, М., 2006. — 53 с.;
10. Харитонов В.Д. с соавт к вопросу о перспективных направлениях борьбы с аллергией// Техника и технология пищевых производств. 2012. № 4;
11. Балаболкин И.И. Пищевая аллергия у детей: современные аспекты патогенеза и подходы к терапии и профилактике//Аллергология №3, стр. 36-46;
12. Балаболкин И.И. Пищевая аллергия у детей / М., 2006;
13. Булатова Е.М., Бойцова Е.А., Шабалов А.М. Распространенность пищевой непереносимости и пищевой аллергии у детей. // Россия, Педиатрия, 2014. Том 93. №3.- С.14-19.

### **3. ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ЛИТЕРАТУРА**

14. Баранов А.А., с соавт. Гастроинтестинальная пищевая аллергия у детей.- М.: Династия, 2002.180с.;
15. Пампура А.Н., Хавкин А.И. Классификация и клинические проявления пищевой аллергии// Детская гастроэнтерология и нутрициология. — 2005. — №20. — С.1126 — 1129.
16. Бельмер С.В. с соавт. Непереносимость лактозы у детей и взрослых//Лечащий врач,2005,№1,стр 34-38;
17. Симоненко, С.В. с соавт Научно-практические аспекты в детском питании // Пищевая промышленность. – 2010. – № 2. – С. 8–9;
18. Юлдашев Ю.Р соавт. Особенности распространения аллергии микрочлещевой этиологии у детей, проживающих в условиях города Ташкента//Педиатрия/2009/Том 87/№2.
19. Бельмер С.В. Современный взгляд на непереносимость лактозы //

- Consilium medicum/ Педиатрия, 2012, № 4.стр.7-10.
20. Перевощикова Н.К., Гладков С.Ф. Возможности первичной профилактики аллергических заболеваний у детей раннего возраста// Мать и дитя Кузбасса, №3(54) 2013,стр 4-11.
  21. Беляева И.А. соавт. Комплексные подходы к реабилитации детей с дисфункциями желудочно-кишечного тракта // Вопр. совр. пед., 2006; 5 (3): 109-113.
  22. Беляева И.А. соавт. Дисфункции пищеварения у недоношенных детей// Вопросы современной педиатрии, 2012, № 6.-С.75-79.
  23. Бердникова Е.К., Кешишян Е.С. Применение лекарственного препарата Плантекс при функциональных нарушениях желудочно-кишечного тракта у детей раннего возраста. РМЖ. 2007;15(1):1–4.
  24. Бердникова Е.К. Функциональные кишечные колики и их коррекция у детей первых месяцев жизни // Автореф. дисс. к.м.н. М., 2011.
  25. Бердникова Е.К, Афанасьева Н.В. Функциональные кишечные колики у детей раннего возраста /Фарматека,2016, №1.
  26. Боровик Т. Э. Профилактика пищевой аллергии у детей // Рос. пед. журн. 2004.№ 2. С. 61–63.
  27. Боровик Т.Э., ссоавт. Диетотерапия при пищевой аллергии у детей раннего возраста. Российский аллергологический журнал. 2004; № 4.
  28. Боровик Т.Э. Пищевая аллергия у детей. М., 2006.
  29. Боровик Т.Э. с соавт. Механизмы развития пищевой аллергии//Педиатрия 2007,т.86,№4 стр128-134.
  30. Боровик Т.Э. соавт. Национальная стратегия вскармливания детей первого года жизни //Лечебное питание при непереносимости углеводов и целиакии //Практика педиатра», февраль 2009, стр. 10-16.

31. Ботвиньева В.В. с соавт. Роль атопии в генезе гастродуоденитов и дуоденитов у детей.// Материалы VII конгресса педиатров России «Детская гастроэнтерология: настоящее и будущее» М. 2002г. Стр. 42-43.
32. Гамалева А.В «Эффективность диеты в профилактике пищевой аллергии при высоком риске развития атопии у детей», 2006, дисс.к.м.н. 130 стр.
33. Горелов А.В., Усенко Д.В Лактазная недостаточность у детей// Consilium medicum/Педиатрия, 2009.№1.-Стр.33-36.
34. Горячева О.А. Коррекция функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта у детей первого года жизни// Практика педиатра; ноябрь-декабрь; 2015; стр. 59-65.
35. Григорьев К.И. с соавт. Пищевая аллергия у детей// Медицинская сестра,2008,№8, стр.22-27.
36. Денисова М.Ю. Дифференцированный подход к терапии младенцев с транзиторной непереносимостью лактозы//Практика педиатра сентябрь 2013, С. 64-69.
37. Евдокимова Т.А. с соавт. Клинические проявления IgE-опосредованной пищевой аллергии у детей// Педиатрия 2014.-N 3 стр.20-24.
38. Жерносек В.Ф. Актуальные проблемы диагностики и лечения соматических болезней у детей// Видаль специалист Беларусь. Справочник «Педиатрия». – М.: ЮБМ Медика Рус, 2012. С. 411-491.
39. Зайцева С.В. Дифференцированный подход к ведению различных клинических форм пищевой аллергии у детей по данным современных рекомендаций//Вопросы практической педиатрии. 2014.-N 5.-С.41-51.
40. Захарова И.Н. Срыгивание и рвота у детей: что делать? // Consilium

- Medicum. Педиатрия. 2009, № 3, с. 16-20.
41. Иванова А.В. Лактазная недостаточность в патогенезе функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта у детей грудного возраста // Вестник молодого ученого, 2015, №3, стр 27-32.
  42. Ивашкина С.Г. Лабораторные методы в алгоритме диагностики аллергических заболеваний // Справочник заведующего клинико-диагностической лабораторией. 2010, №10.
  43. Ипатова М.Г. соавт. Первичная и вторичная лактазная недостаточность // Фарматека, 2013, №11.
  44. Ишкова Н.С. Пищевая аллергия у детей: современный взгляд на проблему // Вестник НГУ. Серия: Биология, клиническая медицина. 2014. Том 12, выпуск 1.
  45. Казначеева Л.Ф. Современные технологии реабилитации детей с аллергодерматозами / Новосибирск, 2000.
  46. Камилова А.Т. соавт. Гастроинтестинальные манифестации аллергических заболеваний у детей // Педиатрия. 2014, №3-4, стр.103-105.
  47. Камиловой А.Т. и Умарназаровой З.Е. Клинические особенности гастроинтестинальных форм пищевой аллергии у детей // Педиатрия, 2015, №3, стр106-110.
  48. Кешишян Е.С. Кишечные колики и коррекция микробной колонизации у детей первых месяцев жизни: Клиника. Дифференциальная диагностика. Подходы к терапии. Лекция для врачей. М., 2007.
  49. Кешишян Е.С. Проблемы диагностики и коррекции функциональных кишечных коликов у детей первого года жизни: Пособие для практикующих врачей. М., 2010.
  50. Кешишян Е.С. с соавт. Функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта у детей раннего возраста // Практика педиатра»,

сентябрь 2012, с. 12-16.

51. Кешишян Е.С. Крик и беспокойство ребенка в первые месяцы жизни. Кишечные колики у младенцев - подходы к терапии//Практика педиатра, сентябрь 2014, с. 30-34.
52. Кешишян Е.С. Комплексная коррекция функциональных нарушений ЖКТ у детей раннего возраста //Практика педиатра, №2, 2014, стр.26-30.
53. Климов Л.Я. О генезе ложноотрицательных результатов ЛТТ у детей грудного возраста // Клиническая лабораторная диагностика.2000,№7, сир 15-17.
54. Климов, Л. Я. с соавт. Лабораторная диагностика и принципы диетической коррекции непереносимости лактозы у детей грудного возраста // Вопр. совр. педиатр. – 2004. – Т. 3, № 5. – С. 105-108.
55. Климов, Л. Я. Эффективность энзимотерапии лактазной недостаточности у детей грудного возраста // Мед. вестник Северного Кавказа. – 2010. – Т. 19, № 3. – С. 32-33.
56. Конь И.Я., Абрамова Т.В., Терапия лактазной недостаточности у детей первых месяцев жизни// Лечащий врач 2009.-N 1.-С.68-72.
57. Копанев Ю.А. Лактазная недостаточность/ /Практика педиатра 2007, №1 С.48-49.
58. Корниенко Е. А. с соавт. Лактазная недостаточность у детей раннего возраста. Вопросы современной педиатрии. 2006, №5, - с. 82 - 86.
59. Коровина Н.А. с соавт. Лактазная недостаточность у детей. // Вопросы современной педиатрии. 2002;1(4):57–61.
60. Лаврова Т.Е., Ревякина В.А. Гастроинтестинальные проявления пищевой аллергии. В кн. Пищевая аллергия у детей / Под ред. И.И. Балаболкин, В.А. Ревякиной. М. Изд. Династия 2010: 61-70.
61. Ладодо К.С. Рациональное питание детей раннего возраста// М.,

2009. С. 265–72.
62. Лишке Д.В. Гастроинтестинальная пищевая аллергия у детей дошкольного возраста: совершенствование методов диагностики и профилактики» 2009, дисс.к.м.н, Пермь, 179 с.
  63. Лузина Е.В. соавт. //Пищевая аллергия. Терапевтический архив,2011,№11,стр.62-68.
  64. Лусс Л.В. Пищевая аллергия и пищевая непереносимость: терминология, классификация, проблемы диагностики и терапия. Учебное пособие. М.: Фармарус Принт, 2005: С. 60.
  65. Лусс Л.В. соавт Пищевая аллергия и пищевая непереносимость: принципы диагностики и терапии//Аллергология №4,2007.
  66. Лусс Л.В. Пищевая аллергия и пищевая непереносимость: Возможного эффективного лечения и профилактики у детей и взрослых //Рос.аллерг. журнал 2007; приложение 46 с.
  67. Макарова С.Г. Обоснование и оценка эффективности диетотерапии при пищевой аллергии у детей в различные возрастные периоды, дисс. д.м.н. 2008, Москва, 300 стр.
  68. Макарова С.Г. с соавт. Гастроинтестинальные проявления аллергии на БКМ у детей//Медицинский совет 2014,№1,стр.28-34.
  69. Маланичева Т.Г. соавт. Гастроинтестинальная аллергия у детей//Лечащий врач 2014, №8 стр. 57-60.
  70. Марушко Ю. В., Иовица Т. В. ( Подходы к терапии транзиторной лактазной недостаточности у детей грудного возраста //Современная педитрия.2016, №2 (74), стр26-30.
  71. Мачарадзе Д.Ш. Клинические особенности ПА у детей //Педиатрия. 2013,т 92,№3,стр.111-121.
  72. Мухина Ю.Г. с соавт. Современные аспекты проблемы лактазной недостаточности у детей раннего возраста // Вопросы детской диетологии. 2003;2(1):50.

73. Мухина Ю.Г. с соавт. Современные подходы к диагностике и терапии дисахаридазной недостаточности у детей // Трудный пациент (Педиатрия) 2006. № 4(9). С. 12–6.
74. Мухина Ю.Г. Вторичная лактазная недостаточность// Consilium medicum/ Педиатрия, 2012 № 4.-С.45-48.
75. Нагорная Н.В. с соавт. Лактазная недостаточность у детей// Здоровье ребенка» 7 (42) 2012.
76. Намазова-Баранова Л.С. Аллергия у детей: от теории к практике. М: Союз педиатров России.2011. С.-668.
77. Намазова-Баранова Л.С. с соавт. Аллергия на БКМ: тактика ведения больных на разных этапах диетотерапии// Педиатрия 2013, т92, №6, стр.68-77.
78. Новик Г.А. Пищевая аллергия у детей раннего возраста// Лечащий врач, 2011, №4 стр. 55-61.
79. Новик Г. А., Ткаченко М. А. Гастроинтестинальные проявления пищевой аллергии у детей // Лечащий Врач. 2012, № 1, с. 16–25.
80. Новик Г.А. Формирование пищевой толерантности у детей к БКМ. // Лечащий врач, 2014, №6 стр55-60.
81. Пампура А.Н. соавт Перспективы профилактики пищевой аллергии// РМЖ,2004, т 12, №16; Достижения и проблемы диагностики пищевой аллергии у детей // Трудный пациент,2007, №10.
82. Пампура А.Н. , Хавкин А.И., Классификация и клинические проявления пищевой аллергии//Медицина и здоровье, №7, 2013.
83. Петровская М.И., Макарова С.Г. Часто совершаемые ошибки в диагностике и лечении пищевой аллергии у детей раннего возраста//Практика педиатра, Февраль, 2015, с. 4-11.
84. Приложение: Национальная программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации.

- Утверждена на XVI Съезде педиатров России. Москва. Союз педиатров России. 2011 г. 68.
85. Ревякина В.А. пищевая аллергия, гастроинтестинальные проявления //Лечащий врач, 2013,№4 стр13-16.
  86. Самсыгина Г.А. Диетотерапия при дисфункциях желудочно-кишечного тракта у детей раннего возраста // Лечащий доктор, № 2, 2001, с. 54.
  87. Сахарова Е.С. с соавт Применение пробиотика Биогая - помощь в становлении правильного баланса микрофлоры кишечника у детей. Подход к решению проблемы младенческих колик //Практика педиатра»; ноябрь-декабрь; 2015; стр. 49-53.
  88. Соколов А.Л., Копанев Ю.А. Лактазная недостаточность: новый взгляд на проблему. Вопросы детской диетологии. 2004;2(3):77.
  89. Суржик А.В. Непереносимость белка коровьего молока у ребенка первого года жизни. клинический случай.// Практика педиатра Октябрь, 2014.
  90. Урсова Н. И. Дисбактериозы кишечника в детском возрасте: инновации в диагностике, коррекции и профилактике. Рук-во для врачей. М., 2013. 328 с.
  91. Феденко Е.С. Факторы риска развития атопического дерматита. //Лечащий врач №4. 2002. стр. 20-23.
  92. Федорова О.С. Клинико-эпидемиологическая характеристика пищевой аллергии у детей в мировом очаге описторхоза. 2010, дисс. д.м.н. Томск, 264 стр.
  93. Филатова Т.А. Пищевая аллергия у детей: практические аспекты недостаточности эффективности диетотерапии//Педиатрия.2011; 6(90); стр. 64-70.
  94. Филатова Т.А., Лаврова Т.Е. Многообразие клинических проявлений аллергии к БКМ у детей раннего возраста и

- современные возможности диетотерапии //Российский вестник перинатологии и педиатрии, 2011,№3,стр. 88-92.
95. Функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта у детей грудного возраста и их диетологическая коррекция. В кн.: Национальная программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации. Союз педиатров России. М., 2010:39-42.
96. Хавкин А.И. Функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта у детей раннего возраста. Пособие для врачей. М., 2001. С. 16–7.
97. Хавкин А.И. Жихарева Н.С. Современный взгляд на функциональные нарушения кишечника у детей раннего возраста // Русский медицинский журнал, 2009, №1, стр.50-52.
98. Шакина Л.Д. с соавт. Патогенетические аспекты дифференциальной диагностики заболеваний нижних отделов ЖКТ при ПА у детей раннего возраста//Педиатрия. 2009, т.87, №3 стр.117-121.
99. Шишацкая С.Н. соавт. Клиническое значение состояния слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта у детей с лактазной недостаточностью // Тихоокеанский медицинский журнал 2009. № 4. - Стр.14-16.
100. Шуматова Т.А. соавт Особенности метаболизма эндогенных пептидов у детей с гастроинтестинальной формой пищевой аллергии // Вопросы детской диетологии. 2016; 14(2): 13–17.
101. Шумилов П.В. с соавт. Поражения желудочно-кишечного тракта у детей с пищевой аллергией/ Трудный пациент №10-2007.
102. Чаплыгина С.И. «Особенности диагностики и лечения синдрома диспепсии у детей с атопическим дерматитом».2011,Самара, С.107.
103. Эшмурадов У.Н. с соавт. Состояние процессов всасывания

- углеводов у детей с ПА//Вестник экстренной медицины, 2014, №2, стр. 210-211.
104. Young E., Stoneham M.D., Petruckevitch A. et al. A population study of food intolerance// Lancet -1994. v.343- P.1 127-30.
  105. Wang J. Sampson H.A. Food allergy.J.Clin.Invest.2011 121(3) 827-35.
  106. Johansson S, Hourihane JO'B et al. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from EAACI nomenclature task force. Allergy. 2010; 56: 813–824.
  107. Balabolkin I.I., Tyutyuntseva E.S. The influence of genetic factors on the development of atopic dermatitis in children. Pediatriya. 2009; 2: 125-129.
  108. Allergen standardization and skin tests. Position paper. European Academy of Allergology and Clinical Immunology. Allergy. - 1993. - Vol. 48, Suppl. 14. - P. 48-82.
  109. Boyce J.et al. “Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: report of the NIAID-sponsored expert panel.” Allergol. Int. 126 (6 Suppl): S1– S58, 2010.
  110. American College of Allergy, Asthma Immunology. Food allergy: a practice parameter. Ann. Allergy Asthma Immunol. 2006, 96(Suppl 2): S1-S68.
  111. Betty van Esch Cow's milk allergy. Avoidance versus tolerance: new concepts for allergy management.2011, Utrecht, the Netherlands.
  112. Freydin M.B. et al. Genetics of Asthma. M.: Atmosfera, 2010; 78.
  113. Kaznacheevoy L.F Prevention of allergic diseases in children at risk: (metodicheskoe posobie dlya pediatrov, organizatorov zdravoohraneniya, akusherov ginekologov, dermatologov)/. Novosibirsk, 2012; 32.
  114. Brandizaeg P. (Update on mucosal immunoglobulin A in gastrointestinal disease // Curr Opin Gastroenterol. 2010. Nov 26(6):

115. D'Netto M. Allergic gastroenteropathy in preterm infants /M.D'Netto, V.Herson, N.Hussain et al. // J Pediatr. – 2000. – V. 137 (4). – № 10. – P. 480-486.
116. Diagnostic approach and management of cow's-milk protein allergy in infants and children: ESPGHAN GI committee practical guidelines. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. 2012.
117. Ellman LK, et al. Food hypersensitivity in two groups of children and young adults with atopic dermatitis a decade apart. Pediatr. Allergy Immunol. 2002; 13:295-298.
118. Ewing W.M. Allen P.J. The diagnosis and management of cow milk protein intolerance in the primary care setting// Pediatr.Nurs 2005.Vol. 31 P. 486-493.
119. Fiocchi A, Brozek J, Schunemann H, et al. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines. WAO Journal. 2010; 3 (4): 57–161.
120. Garsen J. Et all. Depletion of CD4(+) CD25(+) T cell switches the whey allergic response from immunoglobulin E-to immunoglobulin free light chain-dependent// Allergy and Clinical immunogy.2010.40(9) 1414-1421.
121. Guidelines for the Diagnosis and Management of Food Allergy in the United States: Report of the NIAID-Sponsored Expert Panel//J Allergy ClinImmunol. 2010: V. 126, № 6.
122. Kull I., et al. Breast feeding and allergic diseases in infants-a prospective birth cohort study. Arch Dis Child. 2002 Dec; 87 (6): 478–81.
123. Leung A.K., Lemau J.F. Infantile colic: a review. J. R. Soc. Health, 2004, Jul; 124 (4): 162.
124. Liacouras C. Et all. Eosinophilic esophagitis updated consensus

- recommendations for children and adults. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011; 128: 3-20.
125. Morita H, Nomura I, Matsuda A, Saito H, Matsumoto K. Gastrointestinal food allergy in infants. *Allergol Int* 2013; 62: 297–307
126. Perry T.T. Pesek R.D. Clinical manifestations of food allergy. *Pediatr. Ann.* 2013; 42(6): 96-101.
127. Roberts G., Lack G. Diagnosing peanut allergy with skin prick and specific IgE testing // *J Allergy Clin Immunol.* 2005; 115: 1291–1296.
128. Sampson H.A. Update on food allergy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2004; 113(5): 805-19.
129. Scurlock A. Food allergy in children / A.Scurlock, L.Lee, A.Burks // *Immunol. Allergy Clin. North Am.* – 2005. –V. 25 (2). – № 5, – P. 369-388.
130. Urisu A., Ebisawa M., Mukoyama T. et al. “Japanese guideline for food allergy.” *Allergol. Int.* 60: 221–236, 2011.
131. Wesley Burks A. et al. ICON: Food allergy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2012; 129(4): 906-920.
132. World Allergy Organization. Diagnosis and rationale for action against cow’s milk allergy (Dracma) guidelines. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2010; 21 (suppl.21): 1-125.
133. Werfel T., Kapp A. The role of environmental factors in the provocation of atopic dermatitis // *Allergy Clin. Immunol.* 2009. V. 11. P. 49-54.
134. Y Katz, MR Goldberg, N Rajuan, A Cohen, M Leshno. *J Allergy Clin Immunol.* 2011; 127(3):647–653 The Prevalence and Natural Course of Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome to Cow's Milk: A Large-Scale, Prospective Population-Based Study.
135. Yunginger J.W. Classical food allergens. II *Allergy Proc.* - 2010. - V. 11.-P. 7-9.247.
136. Zeiger R.S. Challenges in the prevention of allergic disease in infancy.

II Clin. Rev. Allergy. - 1998. - V. 5. - P. 349-373.248.