

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
СОЮЗ ПЕДИАТРОВ РОССИИ  
РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ АЛЛЕРГОЛОГОВ И КЛИНИЧЕСКИХ  
ИММУНОЛОГОВ**

**ФЕДЕРАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ОКАЗАНИЮ  
МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ  
ДЕТЯМ С ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИЕЙ**

**Главный внештатный  
специалист педиатр  
Минздрава России  
Академик РАН  
А.А. Баранов**

**Главный внештатный  
детский специалист  
аллерголог-иммунолог  
Минздрава России  
Член-корреспондент РАН  
Л.С. Намазова-Баранова**

**2015 г.**

## **Оглавление**

МЕТОДОЛОГИЯ .....	3
ОПРЕДЕЛЕНИЕ .....	4
КОД МКБ-10.....	5
ЭПИДЕМИОЛОГИЯ .....	5
ЭТИОПАТОГЕНЕЗ.....	5
КЛАССИФИКАЦИЯ .....	9
ДИАГНОСТИКА.....	9
ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА.....	12
ПРИМЕРЫ ДИАГНОЗОВ .....	13
ЛЕЧЕНИЕ .....	13
ФАРМАКОТЕРАПИЯ .....	23
ПРОФИЛАКТИКА.....	25
ИСХОДЫ И ПРОГНОЗ .....	25
НАБЛЮДЕНИЕ РЕБЕНКА С ПА .....	25
ЛИТЕРАТУРА.....	26

## ФЕДЕРАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ОКАЗАНИЮ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ДЕТЯМ С ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИЕЙ

Данные клинические рекомендации подготовлены совместно с Российской ассоциацией аллергологов и клинических иммунологов, рассмотрены и утверждены на заседании Исполкома профессиональной ассоциации детских врачей Союза педиатров России на XVII Конгрессе педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии» 15 февраля 2014г., актуализированы. Утверждены на XVIII Конгрессе педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии» 14 февраля 2015г.

Состав рабочей группы: акад. РАН Баранов А.А., чл-корр. РАН Намазова-Баранова Л.С., акад. РАН Хаитов Р.М., проф., д.м.н. Ильина Н.И., проф., д.м.н. Курбачева О.М., проф., д.м.н. Новик Г.А., проф., д.м.н. Петровский Ф.И., проф., д.м.н. Макарова С.Г., к.м.н. Вишнева Е.А., к.м.н. Селимзянова Л.Р., к.м.н. Алексеева А.А.

Авторы подтверждают отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов, который необходимо обнародовать.

### МЕТОДОЛОГИЯ

При разработке КР соблюдались принципы, являющиеся залогом высококачественных и надежных клинических рекомендаций.

#### Методы, использованные для сбора/селекции доказательств

Поиск в электронных базах данных.

#### Описание методов, использованных для сбора/селекции доказательств

Доказательной базой для публикации являются публикации, вошедшие в Кокрановскую библиотеку, базы данных EMBASE и MEDLINE. Глубина поиска составляла 5 лет.

#### Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств

Консенсус экспертов.

Оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой.

Проведен анализ достоверности данных, сила и качество рекомендаций в соответствии с проведенной оценкой (табл. 1,2) приведены в тексте.

Таблица 1.  
Уровни достоверности

Уровень	Тип данных
I	Мета-анализ рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), систематические обзоры РКИ
II	Два вида нерандомизированных клинических исследований (когортное, исследование случай-контроль)
III	Нерандомизированное клиническое исследование (простое наблюдательное исследование)
IV	Описательное исследование, включающее анализ результатов (описание случая и серии случаев)
V	Экспертное консенсусное мнение либо клинический опыт признанного авторитета

Таблица 2.  
Градация качества (силы) рекомендации

	Уровень доказательности	Основание рекомендаций
A	Высокий	Большие двойные слепые плацебоконтролируемые исследования, а также данные, полученные при мета-анализе нескольких РКИ (данные I уровня достоверности)
B	Умеренный	Небольшие рандомизированные и контролируемые исследования, при которых статистические данные построены на небольшом числе больных (уровень достоверности I, II).
C	Низкий	Нерандомизированные клинические исследования на ограниченном количестве пациентов (уровень достоверности IV или экстраполяция данных исследований II и III уровней)
D	Очень низкий	Выработка группой экспертов консенсуса по определённой проблеме

	(доказательства V уровня достоверности, либо несогласованные или с неопределенным результатом исследования любого уровня)
--	---

#### **Методы, использованные для анализа доказательств:**

- Обзоры опубликованных мета-анализов;
- Систематические обзоры с таблицами доказательств.

#### **Описание методов, использованных для анализа доказательств**

С целью исключения влияния субъективного фактора и минимизации потенциальных ошибок каждое исследование оценивалось независимо, по меньшей мере, двумя независимыми членами рабочей группы. Какие-либо различия в оценках обсуждались всей группой в полном составе. При невозможности достижения консенсуса привлекался независимый эксперт.

#### **Методы, использованные для формулирования рекомендаций**

Консенсус экспертов.

#### **Метод валидации рекомендаций**

- Внешняя экспертная оценка
- Внутренняя экспертная оценка

#### **Описание метода валидации рекомендаций**

Представленные рекомендации в предварительной версии были рецензированы независимыми экспертами, установившими, что доказательства, лежащие в основе настоящих рекомендаций, доступны для понимания.

С настоящими рекомендациями ознакомились педиатры, которые указали на доходчивость изложения и их важность, как рабочего инструмента повседневной практики.

Все комментарии, полученные от экспертов, тщательно систематизировались и обсуждались председателем и членами рабочей группы и, в случае необходимости, вносились поправки в клинические рекомендации.

#### **Экономический анализ**

Анализ стоимости не проводился и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

#### **Консультация и экспертная оценка**

Последние изменения в настоящих рекомендациях были представлены для обсуждения в предварительной версии на совещании рабочей группы, Исполкома СПР и членов профильной комиссии в феврале 2015 года.

Проект рекомендаций был рецензирован также независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать доходчивость и точность интерпретации доказательной базы, лежащей в основе рекомендаций.

#### **Рабочая группа**

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации были повторно проанализированы членами рабочей группы, которые пришли к заключению, что все замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематической ошибки при разработке рекомендаций сведен к минимуму.

## **ОПРЕДЕЛЕНИЕ**

**Пищевая аллергия (ПА)** — это вызванная приемом пищевого продукта патологическая реакция, в основе которой лежат иммунные механизмы (специфические IgE-опосредованные реакции, клеточный иммунный ответ (не IgE-опосредованные) или их сочетание - реакции смешанного типа). Термин «пищевая гиперчувствительность» не отражает патогенетических механизмов ПА, поэтому его применение в отношении иммунологически обусловленных реакций на пищу в настоящее время нецелесообразно.

## КОД МКБ-10

Пищевая аллергия представляет собой патогенетический механизм формирования определенных заболеваний и/или симптомокомплексов, и соответственно, не является нозологическим диагнозом. Тем не менее, наличие пищевой аллергии целесообразно включать в полный клинический диагноз после обозначения основной нозологической формы. При наличии атопического дерматита согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) выставляется основной диагноз L20.8, а далее может быть указана сенсibilизация. При аллергической крапивнице, обусловленной пищевой сенсibilизацией, диагноз будет звучать как: «Аллергическая крапивница (L50.0), пищевая аллергия». В тех случаях, когда характер проявлений не соответствует типичной картине хронического воспаления, имеющегося при атопическом дерматите или типичным проявлениям крапивницы, для обозначения диагноза пищевой аллергии могут быть использованы другие коды (L27.2; L23.6), при гастроинтестинальных проявлениях - K52.2. (Аллергический и алиментарный гастроэнтерит и колит).

L20 - Атопический дерматит;

L20.8 – Другие атопические дерматиты;

L27.2 - Дерматит, вызванный съеденной пищей;

L23.6 - Аллергический контактный дерматит, вызванный пищевыми продуктами при их контакте с кожей;

L50.0 - Аллергическая крапивница;

K52.2 - Аллергический и алиментарный гастроэнтерит и колит;

T78.1 – Другие проявления патологической реакции на пищу;

T78.4 – Аллергия неуточненная;

T78.8 – Другие неблагоприятные реакции, не классифицированные в других рубриках.

## ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Данные о частоте ПА значительно варьируют. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), проявления пищевой аллергии встречаются в среднем у 2,5% населения. При этом, безусловно, проблема наиболее актуальна в младенческом и раннем детском возрасте. Симптомы ПА в анамнезе отмечаются у 17,3% детей. Однако, распространенность доказанной ПА в развитых странах среди детей раннего возраста составляет 6–8%, в подростковом возрасте — 2–4% и у взрослых — 2%. Среди детей, страдающих атопическим дерматитом, частота ПА превышает 30%.

## ЭТИОПАТОГЕНЕЗ

В подавляющем большинстве случаев причинно-значимыми аллергенами при ПА являются белки пищевых продуктов, как простые, так и сложные (гликопротеины), реже – полипептиды, гаптены, которые соединяются с белками пищи. Молекулярная масса большинства пищевых аллергенов составляет 10000-70000 Da.

Способность пищевого белка выступать в роли аллергенов у генетически предрасположенных индивидуумов зависит от наличия в его составе структур - «эпитопов», способных вызывать активацию Th2 и выработку IgE-антител.

Также имеет значение количество поступивших во внутреннюю среду организма белковых молекул. Так, несостоятельность барьерной функции желудочно-кишечного тракта приводит к избыточному контакту иммунокомпетентных клеток с белковыми антигенами и сенсibilизации.

**Пищевые аллергены** - любые вещества, чаще всего белковой природы, стимулирующие выработку IgE или клеточный иммунный ответ.

В так называемую «большую восьмерку» продуктов, наиболее часто вызывающих аллергические реакции, входят: коровье молоко, куриное яйцо, соя, арахис, орехи, пшеница, морепродукты и рыба.

Пищевые аллергены могут изменять антигенные свойства в процессе кулинарной обработки продуктов. Так, денатурация белка при нагревании продукта приводит к тому, что одни продукты теряют аллергенность, а другие, напротив, становятся более аллергенными.

**Белок коровьего молока (БКМ)** – ведущий по клинической значимости аллерген раннего детского возраста. Пик заболеваемости истинной аллергией к БКМ приходится на первый год жизни, составляя 2-3% среди грудных детей (ESPGHAN Guidelines, 2012). В дальнейшем – к 5 годам – примерно у 80% больных развивается толерантность: соответственно, к возрасту 6 лет заболеваемость снижается до показателя менее 1%.

Практически любой белковый компонент молока способен вызвать сенсибилизацию, но наиболее часто это:  *$\beta$ -лактоглобулин,  $\alpha$ -лактальбумин, бычий сывороточный альбумин и  $\gamma$ -глобулин*, а также  *$\alpha$ - и  $\beta$ -казеины*.

Аллергенными свойствами обладает и молоко других млекопитающих, в том числе козье. При этом козье молоко может выступать как перекрестный аллерген, вызывая перекрестно-аллергические реакции у больных с аллергией к БКМ, так и являться самостоятельным аллергеном, вызывая тяжелые реакции у пациентов, толерантных к коровьему молоку.

Основные аллергены молока практически не теряют свою биологическую активность после кипячения молока, пастеризации, ультравысокой температурной обработки (УНТ) или сушки.

Большое значение в патогенезе аллергии к белкам коровьего молока (БКМ) у детей раннего возраста имеет вскарммливание молочными смесями, приводящее к чрезмерному поступлению чужеродного белка, что на фоне незрелости кишечного барьера и иммунного ответа приводит к ранней сенсибилизации к БКМ. Однако, и у детей на грудном вскармливании также может развиваться клинически значимая аллергия к БКМ за счет проникновения пищевых белков в грудное молоко.

В **курином яйце** определяется 13 белковых аллергенов, среди которых наиболее значимыми являются *овомукоид, овальбумин, кональбумин, лизоцим, овоглобулин*, а также *леветин* желтка. Термолабильность некоторых из них определяет тот факт, что около половины пациентов с аллергией к куриному яйцу способны переносить небольшие количества яичных белков в интенсивно термически обработанных продуктах.

Дети с аллергией к белкам куриного яйца к 4 годам развивают толерантность в 4 %, а к 6 годам - в 12% случаев. Однако, при исходной IgE-опосредованной реакции на овомукоид толерантность с возрастом не достигается.

**Соя.** Нередко причиной возникновения аллергических реакций может явиться соя или продукты, в состав которых входит соевый белок. Наиболее выраженной аллергенной активностью обладают: *глицинин – 11S глобулин, 7S глобулин и конглицин ( $\beta$  и  $\gamma$ -фракции)*, особенно его  *$\beta$ -фракция*.

**Арахис**, также как горох, бобы и соя, относится к семейству бобовых. Белки арахиса содержат широкий спектр аллергенов: *вицилин, профилин, конглоутин, глицинин* и др. Арахис широко применяется в пищевой промышленности и часто становится так называемым «скрытым аллергеном». После обжаривания и варки его аллергенные свойства усиливаются. Аллергия на арахис широко распространена, характеризуется тяжелыми реакциями, в том числе анафилаксией; лишь у 20% детей с сенсибилизацией, появившейся в первые 2 года жизни, в дальнейшем развивается толерантность.

В группу **орехов** входят грецкие орехи, орех-пекан, фисташки, кешью, бразильские орехи, орехи букового дерева, каштаны, фундук, миндаль, орех макадамия и др. В орехах – кешью, фундуке, грецких орехах, миндале и др. содержатся *запасные белки 7S и 11S глобулины*, обладающие выраженными аллергенными свойствами и приводящие к перекрестной реакции.

**Белки злаков.** Достаточно часто отмечаются аллергические реакции на злаковые продукты, в первую очередь на *глиадин* пшеницы, *глютен* ржи, ячменя и овса, реже – белки кукурузы, риса, гречихи. Сенсибилизация к злакам обычно развивается не ранее второго полугодия жизни на фоне введения прикорма. К 4 годам более чем у 50% детей развивается толерантность к глиадину.

**Рыба и морепродукты.** Наиболее аллергенными свойствами обладает *саркоплазматический белок* из группы *парвальбуминов*, отличающийся выраженной термостабильностью и практически не разрушающийся при кулинарной обработке. Так, термостабильный белок саркоплазмы - *М-протеин трески*, при кипячении переходит в паровой дистиллят, имеет специфический запах и становится ингаляционным аллергеном для сенсibilизированных лиц. *Парвальбумины* различных видов рыб имеют фактически гомологичную структуру, что объясняет широкий спектр перекрестной сенсibilизации на все виды рыбы у большинства больных. Аллергия на рыбу с возрастом не имеет тенденции к уменьшению, сохраняясь у подростков и взрослых. Кроме того, аллергены рыбы и морепродуктов способны вызывать тяжелые системные реакции при попадании даже крайне малого количества аллергена в организм.

К **морепродуктам**, обладающим выраженными аллергенными свойствами, относятся ракообразные (креветки, крабы, раки, лобстеры) и моллюски (мидии, гребешки, устрицы, кальмар, осьминог и др.). Аллергия на моллюски может быть тяжелой, вплоть до анафилаксии, и, как правило, наблюдается всю жизнь.

Установлено, что с возрастом частота аллергии к различным продуктам меняется. Возможно развитие толерантности к таким продуктам, как коровье молоко, куриное яйцо, пшеница и другие злаковые.

Такие продукты как кофе, какао и шоколад, цитрусовые, клубника, земляника, мед могут являться причиной аллергических реакций, а также усиливать имеющиеся проявления ПА за счет реакций не иммунного характера. В патогенезе таких реакций лежит неспецифическое высвобождение медиаторов (в основном гистамина) из клеток-мишеней аллергии. Наиболее часто не иммунные реакции развиваются после употребления продуктов, богатых гистамином, тирамином, гистаминолибераторами.

**Перекрестные аллергические реакции.** Важное практическое значение имеют перекрестные аллергические реакции на различные пищевые продукты, а также иные аллергены (в основном – пыльцевые и эпидермальные), которые обусловлены наличием сходных по структуре белков в их составе (табл. 3).

Таблица 3.

Перекрестные реакции между основными не пищевыми аллергенами и пищевыми продуктами.

Аллергены не пищевого происхождения	Пищевые продукты, вызывающие перекрестные аллергические реакции
Пыльца березы	Яблоко, груша, морковь, вишня, слива, персики, укроп, грецкие орехи, миндаль, картофель, шпинат, арахис, сельдерей, киви, анис, фенхель, кориандр, тмин
Пыльца полыни	Сельдерей, картофель, морковь, фенхель, укроп, красный перец, кориандр, тмин, ромашка, анис
Пыльца подсолнечника	Подсолнечное масло, халва, майонез, горчица
Пыльца лебеды	Банан, дыня, персик (редко: нектарин, спаржа, киви, картофель, маслины, лук)
Латекс	Ананас, авокадо, банан, каштан, папайя, инжир, шпинат, картофель, помидоры
Пыльца сорных, Луговых трав	Мед
Пыльца сложноцветных	Подсолнечное масло, семечки, халва, арбуз, дыня, артишоки, цикорий, эстрагон, мед и продукты пчеловодства.
Пыльца амброзии	Дыня, банан, мед, семена подсолнечника, халва
Пух, перо	Мясо и яйца птиц
Шерсть кошки	Мясо кролика
Шерсть овцы	Баранина, овечий сыр
Шерсть лошади	Конина

Дафния	Рыба и морепродукты
Грибковые аллергены	Кефир, плесневые сорта сыров, изделия из дрожжевого теста, квас
Инсектные аллергены	Продукты пчеловодства
Аспирин, амидопирин	Персики, абрикосы, слива, клубника, малина, вишня, виноград, картофель

Перекрестные аллергические реакции на растения различных ботанических групп обусловлены широким распространением в природе нескольких видов белков, к которым относятся: *PR* белки защиты – патогенетические белки (например, хитиназы); запасные белки (белки резерва); *2S* альбумины; тиловые протеазы; ингибиторы протеаз. Аллергенные белки, вызывающие перекрестную реакцию по отношению к широкому спектру пищевых продуктов, часто называют «паналлергенами». Из растительных аллергенов к ним можно отнести *Bet v 1*-гомологи, профилины, белки неспецифические переносчики липидов – липид-трансфер факторные (табл. 4).

Примерами так называемых «паналлергенов» животного происхождения являются тропомиозин моллюсков и членистоногих, парвальбумин, обуславливающий перекрестные реакции на все виды рыбы, бычий сывороточный альбумин, липидтранспортующий протеин и другие. Тропомиозин обуславливает перекрестные аллергические реакции на ингаляционные аллергены - клещей домашней пыли, таракана - и пищевые продукты - моллюски, креветки, раки.  $\alpha$  – парвальбумины обнаружены в мышцах и других тканях рыб, земноводных, пресмыкающихся, а также в белом мясе птицы, в связи с чем обсуждается их возможная роль в перекрестных реакциях на рыбу и птицу (табл. 4).

Установлено, что более, чем у 90% детей с аллергией к БКМ развиваются перекрестные аллергические реакции к козьему и овечьему молоку. Известно, что  $\alpha$ -лактальбумин имеет перекрестно-связывающие детерминанты с овальбумином куриного яйца, а бычий сывороточный альбумин является причиной перекрестных реакций на говядину и телятину у больных с аллергией к БКМ.

Таблица 4.  
Белки, обуславливающие наличие перекрестной сенсibilизации к аллергенам различного происхождения.

Белки	Продукты и непищевые антигены, дающие перекрестные аллергические реакции
Тропомиозин	Ракообразные (креветки, лобстеры, крабы, раки) Паукообразные (клещи домашней пыли) Насекомые (таракан) Моллюски (кальмар, устрицы)
Парвальбумин	Рыба (все виды), мясо земноводных, белое мясо птицы (редко)
Бычий сывороточный альбумин	Молоко Говядина, баранина, оленина.
Липидтранспортующий белок	Персики, абрикосы, сливы, яблоки, злаки, арахис, грецкий орех, миндаль, фисташки, брокколи, морковь, сельдерей, томаты, дыня, киви
Профилины	Персик, вишня (черешня), слива, сельдерей, пыльца березы, цуккини, латекс
Хитиназа I	Латекс, банан, авокадо, киви, каштан, папайя, томаты, черешня, маракуйя, манго, пшеница
Фенилкумаринбензилэфир-редуктаза Изофлаваноидредуктаза	Пыльца березы, яблоко, персик, апельсин, личи, клубника, хурма, цукини, морковь.



## КЛАССИФИКАЦИЯ

В настоящий момент общепринятой классификации ПА нет.

Наиболее широкое распространение получила классификация клинических проявлений ПА по патогенетическому принципу (EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines, 2014).

Таблица 5.  
Классификация проявлений ПА (EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines, 2014)

Патология	Особенности развития клинических проявлений	Возраст	Прогноз
<b>IgE-опосредованные реакции</b>			
Оральный аллергический синдром (пищевая аллергия, обусловленная сенсibilизацией к пыльце)	Зуд, легкий отек ограничивается полостью рта	Начало проявлений после установления поллиноза (у детей реже, чем у взрослых)	Возможно как персистирование, так и зависимость от сезона
Крапивница/ангиоотек	При приеме внутрь или при контакте	Дети страдают чаще	Зависит от причинно-значимого аллергена
Риноконъюнктивит/астма	Может сопровождать проявления ПА (редко). Проявления возможны при вдыхании аэрозоля аллергена	У младенцев и детей чаще, чем у взрослых (исключение – профессиональные заболевания)	Зависит от причинно-значимого аллергена
Гастроинтестинальные симптомы	Тошнота, рвота, боли в животе и диарея, вызванные приемом пищи	Любой	Зависит от причинно-значимого аллергена
Анафилаксия	Быстрая прогрессирующая мультисистемная реакция	Любой	Зависит от причинно-значимого аллергена
Анафилаксия при пищевой аллергии, индуцированная физической нагрузкой	Пища провоцирует анафилаксию только в случае дальнейшей физической нагрузки	Дети, подростки	Персистирует
<b>Смешанные IgE-опосредованные и клеточные реакции</b>			
Атопический дерматит	Ассоциируется с пищевой аллергией у 30-40% детей со среднетяжелым и тяжелым АтД	У детей младшего возраста чаще	Обычно разрешается к более старшему возрасту
Эозинофильная гастроинтестинальная патология	Симптоматика зависит от уровня ЖКТ, вовлеченного в процесс и степени эозинофильного воспаления	Любой	Чаще персистирует
<b>Проявления, опосредованные клеточными реакциями</b>			
Индукцированный пищей проктит, проктоколит, энтероколит	Слизь и кровь в стуле	Преимущественно младенцы	Обычно разрешается к более старшему возрасту
Индукцированная пищей энтеропатия	Хронические проявления: рвота, диарея, отставание в росте, вялость. При повторных воздействиях после ограничения: рвота, диарея, гипотензия в течение 2 ч после приема	Преимущественно младенцы	Обычно разрешается к более старшему возрасту

## ДИАГНОСТИКА

В настоящее время единого общепризнанного диагностического теста, на основании которого может быть выставлен диагноз ПА, не существует. Диагноз устанавливается на основании данных анамнеза (IV, D), клинической картины заболевания (IV, C), результатов специфического аллергологического обследования с пищевыми аллергенами (III, C), а также на основании полного исчезновения симптомов после назначения элиминационной диеты (V, D) (табл. 6). При этом решающее значение придается анамнезу и провокационным тестам.

При наличии четких анамнестических данных о развитии острых симптомов, жизнеугрожающей реакции, связанных с приемом определенных продуктов, диагноз ПА может быть выставлен до получения результатов обследования.

Таблица 6.  
Диагностика ПА

<b>1. Анамнез</b>
Детальный анамнез – основная составляющая диагностики ПА. Должны быть оценены:
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Причинно-значимые аллергены;</li> <li>- Характер реакции (немедленного или замедленного типа);</li> <li>- Характер клинических симптомов и их тяжесть;</li> <li>- Воспроизводимость реакции;</li> <li>- Наличие ко-факторов;</li> <li>- Семейный анамнез;</li> <li>- Сопутствующая патология, включая аллергические заболевания.</li> </ul>
<b>2. Определение сенсибилизации к пище</b> (используются стандартизованные методы)
IgE-сенсибилизация не всегда сопровождается клинической картиной ПА, соответственно, результаты обследования должны рассматриваться в контексте анамнестических данных
Кожное тестирование и оценка уровня специфических IgE могут быть методами выбора в зависимости от наличия или отсутствия противопоказаний к скарификационным пробам.
IgE-сенсибилизация к аэроаллергенам, определенная при кожном тестировании и по уровню специфических IgE, используется как дополнительная информация.
В случае анамнестических данных в пользу ПА и отрицательных результатов кожного тестирования, а также низких уровней специфических IgE, дается заключение о не IgE-опосредованной ПА.
<b>3. Диагностическая элиминационная диета</b>
Продукты, исключаемые из рациона, выбираются на основании данных анамнеза, клинических симптомов и аллергологического обследования (уровень специфических IgE и/или результаты кожного тестирования).
Оценка эффективности диагностической элиминационной диеты проводится в течение 2-4 недель.

### **Определение уровня специфических антител класса IgE (sIgE) и кожное тестирование**

**Определение уровня специфических IgE** является методом диагностики IgE-опосредованной ПА (**I-III, A-C**).

В клинической практике в настоящее время используются следующие тест-системы:

- колориметрический метод с использованием бумажных дисков в качестве твердой подложки, (анализатор НУТЕС-288);
- флуориметрический метод с использованием целлюлозной губки в качестве твердо-фазовой матрицы (анализатор – ImmunoCAP);
- хемилюминесцентный метод, использующий биотинилированные аллергены и твердую фазу с частицами авидина (анализатор Immulite);

Наиболее признанной аналитической тест-системой в области лабораторной диагностики аллергии в настоящее время является UniCAP Systems, который реализуется на базе анализаторов ImmunoCAP. Данный метод обладает высокой чувствительностью, специфичностью и воспроизводимостью. Граница обнаружения sIgE является более низкой по сравнению с границей обнаружения молекул общего IgE. В большинстве лабораторий для sIgE: от 0,01 до 0,35 кЕ/л (для общего IgE - 2-5 кЕ/л).

Потенциальный риск развития клинических проявлений при наличии сенсибилизации обуславливает не только уровень sIgE, но и тип аллергена. В то же время, высоко позитивные результаты тестов не обязательно предполагают усиление тяжести клинических симптомов и развитие, например, анафилактического шока.

Для педиатрической практики оптимальным является определение сенсибилизации по уровню sIgE к определенным пищевым аллергенам с помощью тест-системы ImmunoCAP, в которой имеются фиксированные пороговые границы уровней sIgE, определяющие риск развития клинических симптомов, а также обозначена их корреляция с возрастом (известны

для белков коровьего молока, куриного яйца). Однако для взрослых пациентов и для плохо исследованных аллергенов подобных границ не разработано.

Положительные результаты тестирования свидетельствуют только о наличии сенсibilизации. И, напротив, отсутствие специфических IgE не исключает диагноза ПА. Все полученные результаты должны интерпретироваться только в контексте анамнестических данных.

**Кожное тестирование** (кожные скарификационные пробы, прик-тесты) позволяет подтвердить наличие сенсibilизации и эффективно в диагностике IgE-опосредованной ПА (**IV, C**). Чувствительность и специфичность метода имеют зависимость от вида аллергена.

Кожное тестирование должно выполняться квалифицированным персоналом с использованием стандартных аллергенов.

Противопоказаниями к кожному тестированию являются наличие в анамнезе анафилактических реакций, прием  $\beta$ -блокаторов, выраженное обострение аллергического заболевания, дерматографическая крапивница, возраст до 2 лет. Также нужно помнить, что применение некоторых лекарственных средств может привести к получению ложных результатов (антигистаминные препараты, антидепрессанты, системные и местные глюкокортикостероиды и др.).

Как и результаты определения специфических IgE, данные кожного тестирования интерпретируются в соответствии с анамнезом и эффектами элиминационной диеты.

#### **Диагностическая элиминационная диета (IV, D)**

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

При наличии клинически значимых симптомов и высокой вероятности аллергии к определенному белку, назначается диагностическая элиминационная диета с исключением продуктов, содержащих данный белок (при грудном вскармливании такие продукты исключаются из рациона матери). Срок диагностической диеты зависит от клинической картины и должен быть достаточно длительным, чтобы оценить уменьшение / исчезновение клинических симптомов. Продолжительность может колебаться от 3-5 дней у детей с реакциями немедленного типа (например, ангионевротический отек, рвота, возникновение кожных проявлений в течение 2 часов) до 1-2 недель и более у детей с отсроченными и хроническими реакциями (например, атопический дерматит). У пациентов с желудочно-кишечными симптомами (например, энтероколит) для оценки ответа на элиминационную диету может потребоваться до 4 недель.

При вероятности множественной ПА на диагностический период назначается гипоаллергенная диета (можно порекомендовать за основу стол № 5), при которой из рациона исключаются все подозреваемые продукты. В периоде ремиссии продукты - поочередно, в постепенно возрастающих количествах, вводятся в рацион с обязательной регистрацией всех симптомов. Целесообразно ведение пищевого дневника.

#### **Провокационные пробы (IV, D)**

Открытые и «слепые» провокационные пробы с пищевыми продуктами, в том числе - двойная-слепая плацебо контролируемая проба, являющаяся «золотым стандартом» диагностики ПА, во всем мире проводятся достаточно редко, поскольку связаны с высоким риском для пациента. **Провокационные пробы на территории Российской Федерации не сертифицированы**, решающая роль в диагностике отводится методам диетодиагностики.

#### **Дополнительные методы исследования**

**Эндоскопическое исследование** - используется как метод дифференциальной диагностики с другими (не иммунными) формами пищевой непереносимости (целиакция) и заболеваниями ЖКТ (**IV, D**).

Пациентам с выраженными и стойкими жалобами со стороны желудочно-кишечного тракта, задержкой развития или железодефицитной анемией, которые не удается объяснить другими причинами, показано эндоскопическое исследование верхних и нижних отделов ЖКТ с морфологическим исследованием биоптатов. Полученные результаты должны оцениваться в контексте данных анамнеза и результатов диагностической диеты.

**Определение уровня антител классов IgG и IgA к глиадину и тканевой трансглутаминазе**, а также методы **HLA типирования (DQ2/DQ8)** используются с целью дифференциальной диагностики аллергии к глютену и целиакии.

**Клеточные тесты** – тесты активации базофилов различных модификаций (**FLOW-CAST, ЕК-CAST, CAST-COMBI**), позволяют установить неспецифическое высвобождение медиаторов из базофилов в присутствии аллергена и без связи с молекулой IgE. Имеют ограниченное применение вследствие высокой стоимости.

**Определение в крови и моче медиаторов эффекторных клеток и метаболитов медиаторов** – применяется преимущественно для диагностики анафилактических реакций.

**Консультации специалистов** (аллерголога-иммунолога, диетолога, гастроэнтеролога, дерматолога) проводятся по показаниям в целях установки диагноза, при проведении обследования и дифференциальной диагностики, для подбора терапии и коррекции рациона.

## ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Проводится в первую очередь с другими (не иммунными) формами пищевой непереносимости и реакциями на пищу:

- **Заболевания другой этиологии, сопровождающиеся кожными проявлениями;**
- **Непереносимость пищи ферментная и/или метаболическая:**
  - непереносимость лактозы,
  - мальабсорбция углеводов,
  - целиакия.
- **Токсические реакции на пищу:**
  - бактериальной, вирусной или иной этиологии;
  - фармакологические.
- **Реакции на пищевые добавки и контаминанты;**
- **Реакции, не всегда связанные с приемом пищи;**
  - синдром раздраженной толстой кишки;
  - воспалительные заболевания кишечника.

Реакции на пищу **не иммунного характера** могут клинически не отличаться от проявлений ПА и могут сочетаться у одного и того же больного с аллергическими реакциями. Так, непереносимость лактозы может встречаться как самостоятельное нарушение, но в ряде случаев вторичная лактазная недостаточность сопровождается аллергией к БКМ и является проявлением аллергического поражения кишечника.

В отличие от истинной ПА, в патогенезе не иммунных реакций на пищевые продукты не принимают участие специфические иммунные механизмы, в основе их развития лежит неспецифическое высвобождение медиаторов (в основном гистамина) из клеток-мишеней аллергии. Наиболее часто не иммунные реакции развиваются после употребления продуктов, богатых гистамином, тирамином, гистаминолибераторами, таких, как ферментированные сыры, квашеная капуста, вяленая ветчина и говяжьи сосиски, свиная печень, консервированный тунец, филе сельди, консервированная копченая селедочная икра, маринованная сельдь, шпинат, томаты, сыры - рокфор, камамбер, бри, чеддер, шоколад, бобы какао и др.

Примером не иммунных реакций является употребление рыбы с красным мясом, которое при приготовлении становится коричневым (семейство *Scombridae* – тунец, скумбрия,

макрель) и содержит в мышечной ткани большое количество гистидина. При нарушении технологии хранения, охлаждения или замораживания рыбы гистидин под влиянием бактериальной гистидиндекарбоксилазы переходит в гистамин, который и обуславливает клиническую реакцию, вплоть до «гистаминового шока». В шоколаде, в продуктах, подвергаемых ферментированию, например, сырах, ферментированных бобах, какао, содержится вазоактивный амин – β-фенилэтиламин. Такие продукты вызывают у больных симптомы, подобные аллергическим реакциям.

Причиной развития не иммунных реакций на пищевые продукты нередко является не сам продукт, а различные пищевые добавки, вносимые для улучшения вкуса, запаха, цвета, обеспечивающие длительность хранения. К наиболее распространенным пищевым добавкам, нередко приводящим к развитию аллергических и псевдоаллергических реакций, относятся красители (Е 102, Е 104, Е 120, Е 122, Е 124, Е 132, Е 133, Е 155 и др.), соединения серы (Е220-227), нитриты (Е 249, 250, 252), глутаматы (Е 621 – Е 625).

Возможны также реакции, связанные с присутствием в пище таких контаминантов, как пестициды, фторсодержащие, хлорорганические соединения, сернистые соединения, антибиотики, продукты микробного метаболизма, грибки и т.д.

## **ПРИМЕРЫ ДИАГНОЗОВ**

- 1. Атопический дерматит, распространенная форма, среднетяжелое течение, обострение. Пищевая аллергия (аллергия на белок коровьего молока, белок пшеницы) (L20.8)*
- 2. Аллергическая крапивница. Пищевая аллергия (L50.0)*
- 3. Дерматит, вызванный съеденной пищей. Пищевая аллергия (L27.2)*
- 4. Аллергический и алиментарный гастроэнтерит и колит. Пищевая аллергия (K52.2)*

## **ЛЕЧЕНИЕ**

**Этиологическим лечением** является исключение из питания причинно-значимых продуктов (**IV, D**). В случаях легких проявлений ПА и ограниченного количества причинно-значимых белков **элиминационная диета** может применяться в качестве монотерапии.

Соблюдение элиминационной диеты должно сопровождаться мониторингом показателей физического развития ребенка.

### **Диетотерапия детей с ПА**

Диетотерапия ПА носит поэтапный характер:

1. этап - диагностический.
2. этап – лечебная элиминационная диета
3. этап - расширение рациона.

Общая тактика диетотерапии представлена на рисунках 1 и 2.

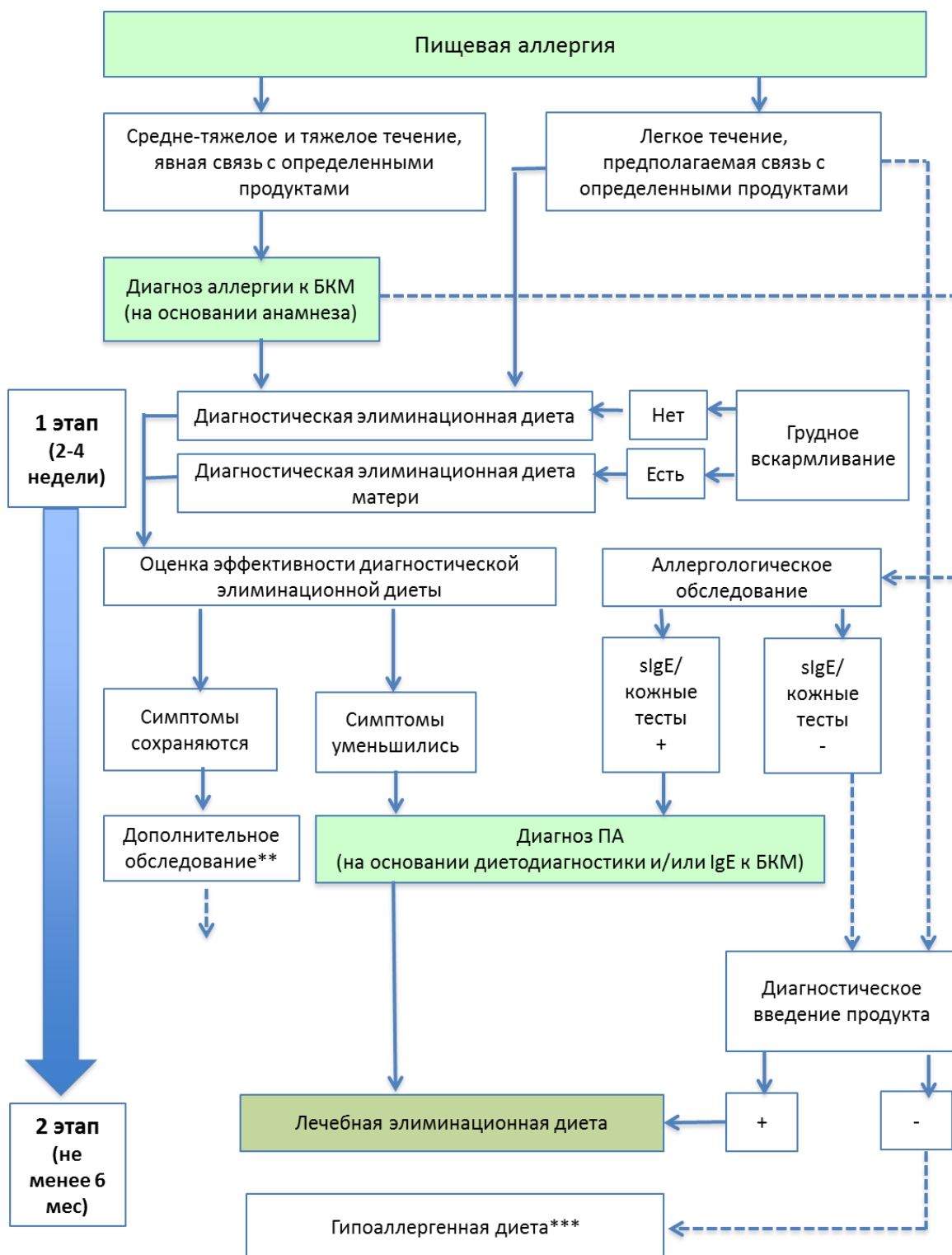


Рис. 1. Диагностика и ведение пациентов с аллергией к БКМ.

*Примечание.* \* — при наличии клинических реакций отсутствие специфических IgE не исключает аллергии на пищевой белок, \*\* — при наличии тяжелых реакций в анамнезе и высоких уровней специфических IgE от диагностического введения продукта рекомендуется воздержаться; \*\*\* — молочные продукты (как высокоаллергенные, особенно для детей первого года жизни) даются в ограниченном объеме даже при отсутствии подтвержденной аллергии к БКМ..

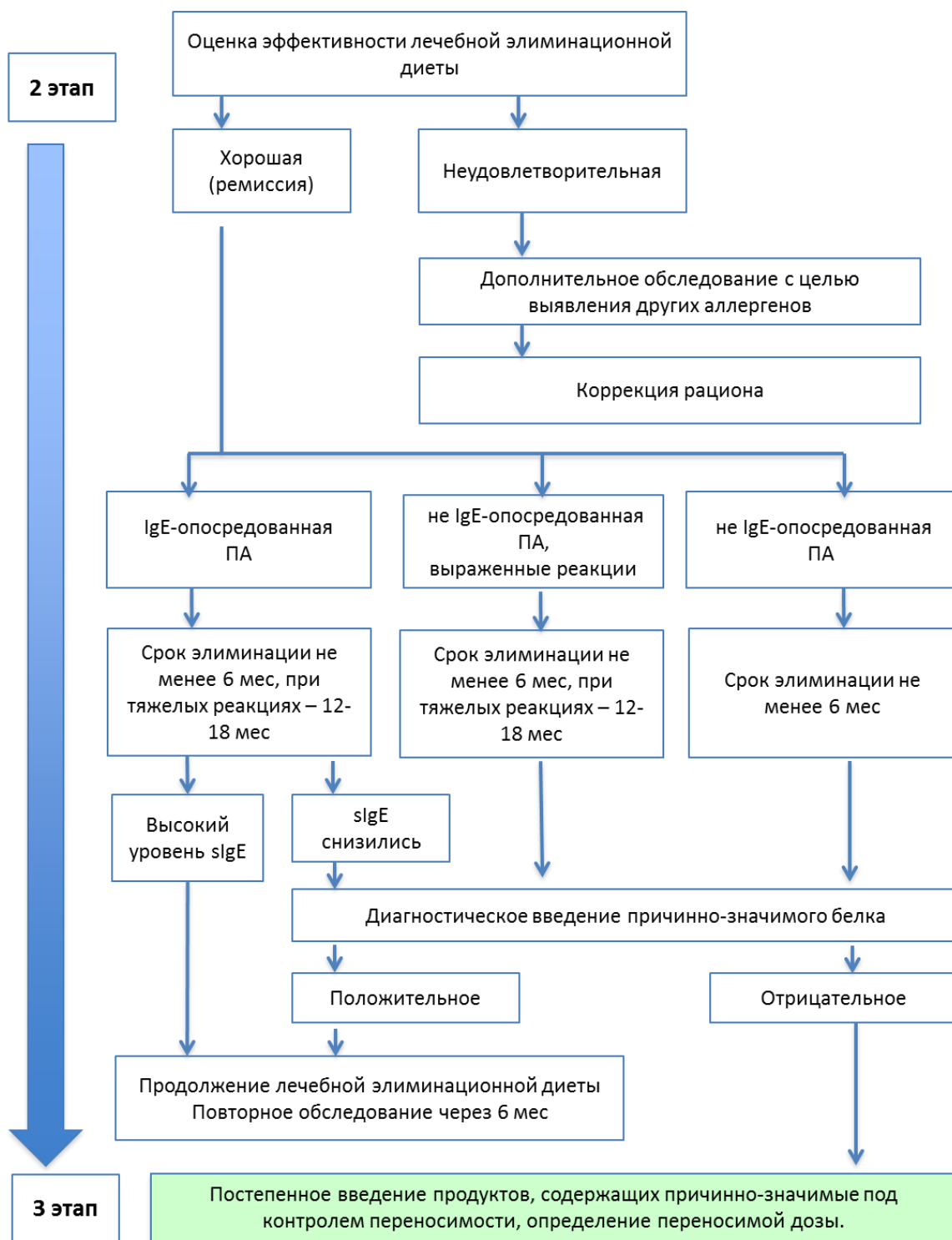


Рис. 2. Тактика ведения детей с ПА 2 и 3 этапе диетотерапии. Диетотерапия при ПА у детей раннего возраста, находящихся на грудном вскармливании

## Диетотерапия при ПА у детей раннего возраста, находящихся на грудном вскармливании

При ПА у детей, находящихся на естественном вскармливании, тактикой педиатра является *сохранение грудного молока в питании ребенка в максимальном объеме. При аллергии на белки коровьего молока* из питания матери полностью исключаются все продукты, содержащие БКМ, говядина (а также телятина).

Учитывая тот факт, что ПА часто носит множественный характер, а также возможное влияние триггерных факторов питания на состояние ребенка, кормящей женщине на первом этапе назначают *гипоаллергенную диету*. При этом степень ограничений и набор продуктов в ней индивидуальны и зависят в первую очередь от тяжести клинических проявлений аллергии у ребенка и наличия аллергической патологии у матери. Из питания исключаются продукты, обладающие высокой сенсибилизирующей активностью, гистаминолибераторы, а также продукты с высоким содержанием экстрактивных веществ, биогенных аминов и пуриновых оснований, содержащих искусственные пищевые добавки и вещества, раздражающие ЖКТ (табл. 7).

Таблица 7.

Рекомендации по питанию кормящей матери при аллергии к БКМ у ребенка.

### ***Исключаются из питания:***

- все продукты, содержащие белок коровьего молока и молока других млекопитающих, говядина;
- высокоаллергенные продукты - яйца, арахис, орехи, рыба, морепродукты, соя;
- продукты, часто вызывающие как аллергические, так и не иммунные («ложноаллергические») реакции (икра, грибы, мед, шоколад, кофе, какао, цитрусовые, киви, ананасы, авокадо);
- бульоны, маринады, соленые и острые блюда, консервы, мясные и рыбные копчености, пряности;
- продукты, содержащие искусственные красители, ароматизаторы, консерванты;
- газированные напитки, квас;
- продукты, содержащие гистаминолибераторы и гистамин – квашеная капуста, редька, редис, ферментированные сыры, ветчина, сосиски, копчености, соленья, маринады;
- продукты, раздражающие ЖКТ и меняющие вкус молока – лук, чеснок, редька, редис.

### ***Разрешаются с учетом переносимости:***

- овощи и фрукты (преимущественно зеленой, белой окраски);
- супы – вегетарианские;
- мясо – нежирная свинина, филе индейки, кролика в отварном, тушеном виде, а также в виде паровых котлет;
- крупы (гречневая, кукурузная, рисовая, овсяная, пшенная, перловая и др.);
- макаронные изделия;
- хлеб – пшеничный 2 сорта, пшенично – ржаной;
- напитки - чай, компоты, морсы из неярко окрашенных фруктов

Для сохранения лактации матери должен быть составлен полноценный рацион и назначены препараты кальция (например, 1000 мг/сут в несколько приемов). С целью коррекции белковой части рациона и витаминно-минеральной обеспеченности матери могут быть использованы лечебные смеси на основе аминокислот.

После купирования острых симптомов аллергии у ребенка питание матери может постепенно расширяться под контролем переносимости.

Детям на грудном вскармливании с тяжелыми проявлениями ПА (например, тяжелый атопический дерматит или аллергический энтероколит, осложненные задержкой роста и/или гипопроотеинемией и/или выраженной анемией) с лечебно-диагностической целью возможно временное исключение из питания грудного молока и назначение лечебной – аминокислотной – смеси на период от нескольких дней до 2 недель.



## Выбор лечебной смеси при аллергии к БКМ (при смешанном или искусственном вскармливании)

Необходимо исключить смеси на основе коровьего молока и прикорм, содержащий БКМ или другие, не модифицированные, молочные животные белки (например, козье, овечье молоко). При необходимости докорма используется смесь на основе **высокогидролизованного белка** или смесь на основе **аминокислот (I, A)**.

Если при приеме смеси на основе **высокогидролизованного белка** состояние не улучшается в течение 2 недель, рекомендуется перевод на питание на основе **аминокислот**.

Элиминационная диета с использованием лечебной смеси назначается на 6 мес. и/или до достижения возраста 9-12 мес. Дети, у которых в анамнезе были тяжелые IgE-опосредованные реакции немедленного типа, могут оставаться на элиминационной диете до 12-18 мес., затем, после повторного определения титра специфических IgE, пробуют ввести продукт, содержащий белок коровьего молока (обычно кисло-молочный - нежирный йогурт или кефир).

## Специализированные смеси для детей с аллергией к БКМ

Согласно современным требованиям, критерием эффективности лечебной смеси, являются результаты клинических исследований, в которых продемонстрировано отсутствие аллергических реакций на нее у 90% детей с подтвержденным диагнозом аллергии на БКМ. Все лечебные смеси обогащены комплексом витаминов, макро- и микроэлементов и соответствуют требованиям ВОЗ по ингредиентному составу, биологической пищевой ценности, влиянию на физическое и психомоторное развитие детей первого года жизни (табл. 8).

Таблица 8.  
Химический состав и энергетическая ценность лечебных смесей на основе аминокислот и на основе высокогидролизированных молочных белков\*\*

Название	Компания – производитель, страна	на 100 мл готовой смеси			
		Пептиды (аминокислоты), г	жиры, г	угле- воды, г	энергети- ческая ценность, ккал
<b>Смеси на основе аминокислот</b>					
Алфаре Аминокислоты <sup>1,2</sup>	Нестле, Швейцария	1,9	3,4	7,9	70
Неокейт LCP <sup>1,2</sup>	Нутриция Эдванс, Великобритания	1,8	3,4	7,2	67
Неокейт Эдванс <sup>*1,2</sup>	Нутриция Эдванс, Великобритания	2,5	3,5	14,6	100
Нутрилон аминокислоты <sup>1,2</sup>	Нутриция, Нидерланды	1,8	3,4	7,2	67
<b>Высокогидролизированные смеси на основе казеина</b>					
Фрисопеп AC <sup>2</sup>	Фризленд Кампина, Нидерланды	1,6	3,5	7,2	66
<b>Высокогидролизированные смеси на основе белков молочной сыворотки</b>					
Алфаре <sup>1,2,3</sup>	Нестле, Швейцария	2,1	3,56	7,52	70
Алфаре Аллерджи <sup>2</sup>	Нестле, Швейцария	1,65	3,43	7,33	67
Нутрилак Пептиды СЦТ <sup>1</sup>	Инфаприм, Россия	1,9	3,5	6,7	66
Нутрилон Пепти Аллергия <sup>2,3,4</sup>	Нутриция, Нидерланды	1,6	3,5	7,1	66
Нутрилон Пепти Гастро <sup>1,2,3</sup>	Нутриция, Нидерланды	1,8	3,5	6,8	66
Пептамен Юниор <sup>*1</sup>	Нестле, Швейцария	3,0	3,8	13,8	100
Пептикейт <sup>1,2,3</sup>	Нутриция Эдванс, Нидерланды	1,8	3,5	6,8	66
Фрисопеп <sup>3,4</sup>	Фризленд Кампина,	1,6	3,5	7,0	66

	Нидерланды			
--	------------	--	--	--

Примечания:  
 содержат: <sup>1</sup> – среднецепочечные триглицериды; <sup>2</sup> – длинноцепочечные полиненасыщенные жирные кислоты; <sup>3</sup> – нуклеотиды. <sup>4</sup> – пребиотики  
 \* смеси для детей старше 1 года  
 \*\* представленный в таблице состав актуален на 2015 год, поскольку композиция смесей периодически меняется фирмами-производителями.

Для детей с гастроинтестинальными проявлениями ПА и синдромом мальабсорбции, обусловленными аллергией к БКМ, предпочтение следует отдавать специализированным смесям «Алфаре», «Нутрилак пептиды СЦТ», «Нутрилон Пепти Гастро», «Пептамен Юниор», «Прегестимил LPII». В состав данных продуктов введены среднецепочечные триглицериды, которые легко проникают в систему воротной вены, минуя лимфатические сосуды, не требуя эмульгирования и участия панкреатической липазы. Учитывая особенности липидного состава перечисленных смесей, они назначаются и в случаях выраженного нарушения нутритивного статуса у больных с ПА. Указанные лечебные смеси также являются безлактозными, поэтому применяются при пищевой аллергии в сочетании с лактазной недостаточностью.

Смесь на основе высокогидролизованного казеина «Фрисопеп АС» показала высокую эффективность у детей со средне-тяжелыми и тяжелыми проявлениям аллергии к БКМ. При изолированных, нетяжелых кожных проявлениях атопии могут быть использованы смеси на основе высокогидролизованных сывороточных белков, содержащих в составе углеводного компонента пребиотики и имеющие в своем составе лактозу - «Нутрилон Пепти Аллергия», «Фрисопеп».

Алгоритм выбора лечебной смеси для детей с аллергией к БКМ представлен на рисунке 3.

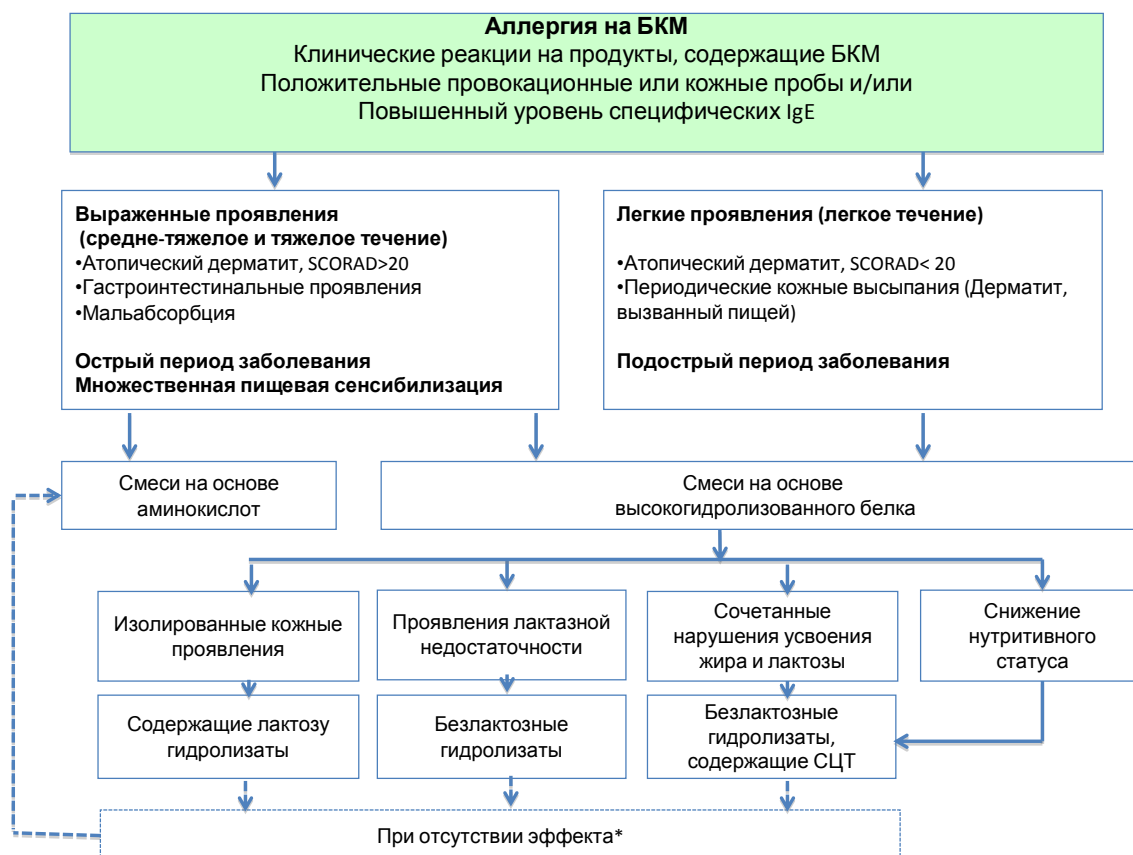


Рис. 3. Алгоритм выбора лечебной смеси при аллергии к БКМ.

Примечание. \* - реакция на гидролизат или отсутствие положительной динамики на фоне приема гидролизата в течение нескольких недель, SCORAD (см. клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с атопическим дерматитом); СЦТ — среднецепочечные триглицериды.

## **Аминокислотные смеси**

Смеси, содержащие свободные аминокислоты как единственный источник азота, являются оптимальным выбором для детей, реагирующих на смеси на основе высокогидролизованного белка. Риск подобной реакции составляет менее 10% для всех грудных детей, страдающих аллергией к БКМ, однако он может быть выше при наличии тяжелой энтеропатии, сопровождающейся гипопроотеинемией и задержкой роста. Для данной категории больных аминокислотные смеси являются продуктами первого выбора. Все аминокислотные смеси (табл. 8) имеют сбалансированный жировой и углеводный составы, обогащены необходимыми для детей витаминами и микроэлементами, однако имеют определенные вкусовые характеристики, иногда затрудняющие как ввод в питание такой формулы у детей более старшего возраста, так и ее длительное применение.

Аминокислотные смеси могут быть использованы как на короткий период для диагностики аллергии к молочным белкам, так и в качестве основы рациона для длительного применения у больных с ПА.

## **Смеси на основе изолята соевого белка**

Смеси на основе изолята белка сои не являются продуктами первого выбора в остром периоде ПА. Применение их в настоящее время ограничено и допускается лишь у детей в возрасте старше 6 месяцев, при нетяжелых проявлениях аллергии к БКМ и отсутствии гастро-интестинальных нарушений и сенсибилизации к белку сои. Применение соевых смесей («Беллакт Соя», «Нутрилак соя», «Симилак-Изомил», «Фрисосой», «Хумана СЛ») возможно с целью коррекции белковой части гипоаллергенного рациона в периоде ремиссии при необходимости длительного соблюдения безмолочной диеты у больных с аллергией к БКМ.

## **Смеси на основе гидролизованного белка риса**

Смеси на основе гидролизата рисового белка на территории Российской Федерации в настоящее время не зарегистрированы.

Формула на основе частично или глубоко гидролизованного протеина риса считается безопасной и достаточно эффективной для лечения детей с аллергией к БКМ и рассматривается в качестве метода лечения у некоторых грудных детей, которые отказываются / не переносят смеси на основе глубокого гидролиза БКМ, либо воспитываются в семьях вегетарианцев. Примером такой смеси является продукт «Пико» (Селия Лакталис, Франция).

## **Небезопасные / неадекватно восполняющие питание детей с аллергией к БКМ смеси**

### ***Смеси на основе частично (умеренно) гидролизованного белка***

Предназначены для искусственного и смешанного вскармливания детей из группы риска по развитию аллергической патологии, по своему назначению являются ***профилактическими и не могут применяться у детей с подтвержденной аллергией на БКМ.***

### *Смеси на основе козьего молока / молока других млекопитающих*

*Смеси и продукты на основе немодифицированных (негидролизированных) белков молока - козьего, овечьего, верблюжьего и других видов млекопитающих не рекомендуются детям с аллергией к БКМ.*

### *Напитки, приготовленные из сои, риса, миндаля, кокоса или каштана*

Напитки из сои, риса, миндаля, кокоса или каштана, неправомерно называют «молоком». Они не соответствуют потребностям грудных детей и не должны использоваться в их питании в качестве смеси для искусственного вскармливания (I, B).

## **Введение продуктов прикорма**

В настоящее время, в связи с наличием широкого ассортимента лечебных смесей, рекомендуемые сроки назначения продуктов и блюд прикорма больным, страдающим ПА, практически не отличаются от таковых у здоровых детей. Современные представления об оптимальном формировании пищевой толерантности требуют введения продуктов прикорма в возрасте *не ранее 4 и не позже 6 месяцев*, у детей с ПА также рекомендуется ориентироваться на эти сроки. Однако в каждом конкретном случае вопрос о времени введения прикорма решается *индивидуально* (рис. 4).



Рис. 4. Принципы введения прикорма детям первого года жизни с ПА.

В зависимости от нутритивного статуса ребенка и характера стула первым прикормом является овощное пюре или безмолочная каша. Чаще первым прикормом является монокомпонентное пюре из овощей светлой окраски: кабачков, патиссонов, цветной, белокочанной, брюссельской капусты, брокколи, светлоокрашенной тыквы.

При дефиците массы тела первым прикормом может быть безмолочная безглютеновая каша (гречневая, кукурузная, рисовая), затем вводятся овощи.

С целью коррекции белковой части рациона в питание ребенка вводят мясное пюре. Рекомендуется использовать специализированные детские мясные консервы или пюре домашнего приготовления из конины, мяса кролика, индейки, свинины.

Первым фруктовым прикормом является пюре из яблок или груш светлой окраски. Введение фруктовых соков откладывается, особенно у детей с гастроинтестинальными симптомами.

Каждый новый продукт вводят в питание ребенка постепенно, на адаптацию к нему дается 1-2 недели, другие новые продукты в этот период в питание не вводятся. Предпочтение отдается монокомпонентным продуктам. Новый продукт впервые включается в рацион ребенка в количестве не более 5 мл (г), предпочтительно в утренние кормления, чтобы иметь возможность в течение дня оценить его переносимость (появление или усиление кожных высыпаний, изменение стула и т.п.). В случае отсутствия аллергической реакции объем нового продукта ежедневно увеличивается на 10 – 30 г до достижения возрастного объема блюда в течение 5 - 7 дней.

### **Продолжительность элиминационной диеты и формирование толерантности**

При ПА вопрос о сроках соблюдения безмолочной диеты решается индивидуально. Однако минимальные сроки исключения из питания определены международными документами - не менее 6 мес, при наличии тяжелых реакций – не менее 12-18 мес (**IV, D**). Дальнейшая тактика ведения ребенка определяется характером клинических проявлений и результатами обследования и наблюдения (рис. 3, 4).

При хорошем эффекте лечения детям с IgE-опосредованной формой ПА введение ранее исключенного продукта целесообразно проводить после контроля уровня специфических IgE антител в крови не ранее, чем через 6 мес. от начала гипоаллергенной диеты. Детям с сохраняющейся IgE-сенситизацией сроки соблюдения элиминации продлеваются.

При отсутствии специфических IgE и тяжелых аллергических реакций в анамнезе проводится пробное введение продукта, на основании чего делается вывод о возможности введения в питание того или иного исключенного продукта.

Введение новых или ранее элиминированных продуктов в обязательном порядке производят постепенно, начиная с небольших количеств, под контролем индивидуальной переносимости.

#### **Диагностическое введение продукта**

Поскольку провокационные пробы в классическом варианте в РФ не сертифицированы, введение продукта по сути становится диагностическим мероприятием. В связи с этим нами ранее предложен такой термин, как «диагностическое введение продукта». Количество продукта, содержащего причинно-значимый белок, для первого пробного введения определяется исходя из данных анамнеза (количество продукта, на которое отмечалась реакция, выраженность реакции на это количество). Начинают с дозы, значительно меньшей той, которая вызвала реакцию. Срок наблюдения за реакцией после диагностического введения продукта зависит также от характера предыдущих реакций на этот продукт и составляет от 2 часов при реакциях немедленного типа до 2 суток при реакциях замедленного типа в анамнезе. Если на первое диагностическое введение продукта никаких отрицательных реакций не отмечается, продукт вводится в питание в постепенно возрастающих количествах с обязательной регистрацией всех симптомов – должны быть оценены проявления аллергии как со стороны кожи, так и гастроинтестинальные и респираторные.

На этапе расширения рациона детям с аллергией к БКМ оправдан алгоритм поэтапной смены искусственной смеси. Так, если на начальном этапе диетотерапии назначается смесь на основе аминокислот, то следующим этапом может быть смесь на основе высокогидролизованного молочного белка, а затем, после окончания элиминационного этапа диетотерапии (не менее 6 мес), этап расширения рациона можно начать с введения в питание смеси на основе умеренно гидролизованного молочного белка. При ее переносимости в питание постепенно можно вводить молочные белки в составе кисломолочных и других продуктов.

## Диетотерапия ПА у детей старше года

При составлении элиминационного рациона детям в возрасте старше одного года в качестве основы используют неспецифическую гипоаллергенную диету (на основе стола №5), что учитывает высокую частоту коморбидной патологии органов пищеварения у детей с аллергией. Из рациона исключаются продукты, обладающие повышенной сенсibilизирующей активностью, содержащие искусственные пищевые добавки (красители, консерванты, эмульгаторы), блюда со свойствами неспецифических раздражителей ЖКТ. Данная диета также предусматривает щадящую кулинарную обработку, при этом блюда готовятся на пару, отвариваются, запекаются.

Содержание основных пищевых веществ и энергетическая ценность гипоаллергенной диеты должны соответствовать физиологическим потребностям ребенка.

### Исключаются:

- бульоны, острые, соленые, жареные блюда, копчености, пряности, колбасные изделия (вареная и копченая колбасы, сосиски, сардельки, ветчина), печень, рыба, икра, морепродукты, яйца, острые и плавленые сыры, майонез, кетчуп, горчица, хрен, тугоплавкие жиры и маргарин;
- редька, редис, щавель, шпинат, томаты, болгарский перец, квашеная капуста, соленые и маринованные огурцы, а также - дыня, арбуз, грибы, орехи, фрукты и ягоды красной и оранжевой окраски (цитрусовые, земляника, клубника, малина, абрикосы, персики, гранаты, виноград, облепиха, киви, ананас);
- газированные фруктовые напитки, квас, кофе, какао, кисели, мед, шоколад, карамель, мороженое, зефир, пастила, торты, кексы, свежая выпечка, жевательная резинка.

Из питания **исключаются** также все продукты, содержащие выявленные **причинно-значимые аллергены**. Срок элиминации определяется *индивидуально* на основании результатов обследования и наблюдения (рис. 1,2).

При достижении ремиссии рацион должен постепенно расширяться за счет ранее исключенных продуктов и блюд (кроме продуктов, обладающих повышенной сенсibilизирующей активностью, содержащих искусственные пищевые добавки (красители, консерванты, эмульгаторы), неспецифических раздражителей ЖКТ).

Следует отметить, что вышеперечисленные продукты, часто вызывающие как истинные аллергические реакции, так и реакции не иммунного характера, могут являться триггерами аллергических реакций, поэтому употребление их может ограничиваться в течение продолжительного времени, при этом длительность и строгость элиминации всегда определяется индивидуально.

Дети в возрасте старше одного года с хроническим течением ПА и множественной сенсibilизацией могут нуждаться в длительном исключении широкого спектра продуктов из питания, что может приводить к развитию *дефицита* различных пищевых веществ (табл.9).

Таблица 9.

Продукты, наиболее часто исключаемые из гипоаллергенных диет больных с ПА и возникающие при этом дефициты макро- и микронутриентов

Группы продуктов	Дефицит нутриентов в рационе
Молоко, творог, кисломолочные напитки	Животный белок, кальций, витамины А, D, В <sub>2</sub>
Рыба и морепродукты	Животный белок, ω-3 жирные кислоты, йод, витамины А, D, группы В
Куриные яйца	Животный белок, жиры, фосфолипиды, витамины В <sub>1</sub> , В <sub>2</sub> , В <sub>12</sub> , С, D, Е, А
Злаки (каши, макаронные и	Растительный белок, селен, витамины группы В,

кондитерские изделия, хлеб)	токоферол
Цитрусовые, ярко окрашенные овощи и фрукты	$\beta$ -каротин, аскорбиновая кислота, пищевые волокна

Белковая часть рациона формируется в основном за счет мясных продуктов. В сложных случаях для коррекции рациона могут быть использованы специализированные продукты для детей старше года – *смеси на основе гидролизата молочного белка* или *аминокислотные смеси*, которые также позволяют частично компенсировать микронутриентный состав рациона (однако, данный подход реализовать у старших детей затруднительно вследствие вкусовых особенностей перечисленных смесей).

Наиболее сложной стороной адаптации рациона является коррекция его микронутриентного состава: содержания витаминов, минеральных веществ, незаменимых аминокислот, полиненасыщенных жирных кислот и др.

При длительном соблюдении безмолочной диеты ребенку должны дополнительно назначаться препараты кальция (кальция лактат, глюконат, глицерофосфат или др. в виде монопрепаратов либо в комбинации с витамином D<sub>3</sub>: код АТХ А12АХ, код АТХ А12АА). В тех случаях, когда из питания исключена рыба, у детей старше года для обеспечения потребности в ПНЖК класса  $\omega$ -3 используются нутрицевтики или лекарственные препараты морского или растительного происхождения (под контролем переносимости). Жировые нутрицевтики могут назначаться в подострый период заболевания, а также в период ремиссии в возрастных дозировках (0,8-1,6 г/сутки) курсами 30-40 дней.

В периоде ремиссии по показаниям проводят витаминотерапию с использованием современных поливитаминных комплексов или единичных витаминных препаратов.

## **Фармакотерапия**

В случаях среднетяжелых и тяжелых реакций на пищу, а также при хроническом течении аллергического процесса требуется комплексная фармакотерапия в соответствии с нозологической формой и особенностями клинических проявлений.

Тяжелые, а также жизнеугрожающие проявления ПА (особенно при развитии кардиоваскулярных и респираторных симптомов) купируются введением **эпинефрина**, код АТХ С01СА24 (бригадой скорой медицинской помощи, за рубежом – в условиях наличия зарегистрированного к применению у детей индивидуального автоинжектора *адреналина*, возможно введение препарата самостоятельно / родственником) (**IV, D**). После инъекции эпинефрина пациент должен быть осмотрен специалистом скорой помощи и по показаниям находиться под наблюдением как минимум несколько часов (**IV, D**).

Пациенты с сопутствующей бронхиальной астмой должны быть проинформированы о возможном риске развития респираторных проявлений после приема причинно-значимого аллергена и необходимости обязательного использования ингаляционных коротко действующих  $\beta$ 2-агонистов (**сальбутамол** – код АТХ R03AC02) для купирования развившейся бронхиальной обструкции.

Наружная терапия проводится дифференцированно с учетом патологических изменений кожи. Целью наружной терапии является не только купирование воспаления и зуда, но и восстановление водно-липидного слоя и барьерной функции кожи, а также обеспечение правильного и ежедневного ухода за кожей (см. *Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с атопическим дерматитом*).

### *Антигистаминные препараты*

Антигистаминные препараты I-го поколения (*хлоропирамин* - код АТХ R06AC03, *мебгидролин* - код АТХ R06AX, *клемастин* - код АТХ R06AA04) применять для лечения ПА не следует из-за наличия выраженных седативного и антихолинергического побочных

эффектов<sup>1</sup>. Препараты данной группы нарушают когнитивные функции: концентрацию внимания, память, у старших детей снижают способность к обучению.

Учитывая отсутствие зарегистрированных к применению антигистаминных препаратов второго поколения, детям в возрасте до 6 мес кратким курсом может быть назначен *диметинден* (режим дозирования пациентам от 1 мес. до 1 года по 3–10 капель на прием 3 раза в сутки).

Применение антигистаминных препаратов II поколения при ПА возможно для купирования нежизнеугрожающих проявлений (**III, C**). Длительный прием препаратов данной группы в профилактических целях не рекомендуется (**IV, D**).

- **Дезлоратадин** (код АТХ: R06AX27) применяют у детей с 1 года до 5 лет по 1,25 мг (2,5 мл), с 6 до 11 лет по 2,5 мг (5 мл) 1 раз в сутки в форме сиропа, старше 12 лет — 5 мг (1 таблетка или 10 мл сиропа) 1 раз в сутки.
- **Лоратадин** (код АТХ: R06AX13) применяют у детей старше 2 лет. Детям с массой тела менее 30 кг препарат назначают по 5 мг 1 раз в сутки, детям с массой тела более 30 кг — по 10 мг 1 раз в сутки.
- **Левосетиризин** (код АТХ: R06AE09) детям старше 6 лет — в суточной дозе 5 мг, детям в возрасте от 2 до 6 лет — 2,5 мг/сут в форме капель.
- **Рупатадина фумарат** (код АТХ: R06AX28) применяют у детей старше 12 лет рекомендуемая доза составляет 10 мг 1 раз/сут.
- **Фексофенадин** (код АТХ: R06AX26) применяют у детей 6–12 лет по 30 мг 1 раз в сутки, старше 12 лет — 120–180 мг 1 раз в сутки.
- **Цетиризин** (код АТХ: R06AE07) детям в возрасте от 6 до 12 мес. по 2,5 мг 1 раз в день, детям от 1 года до 6 лет назначают по 2,5 мг 2 раза в день или 5 мг 1 раз в день в виде капель, детям старше 6 лет — по 10 мг однократно или по 5 мг 2 раза в день.

У некоторых детей системные антигистаминные препараты второго поколения также могут оказывать легкий седативный эффект.

#### *Стабилизаторы мембран тучных клеток*

Не рекомендуются к использованию для профилактического лечения проявлений пищевой аллергии (**III, C**).

#### *Специфическая иммунотерапия*

В рутинной практике не используется в связи с высоким риском анафилаксии (**III, C**). Рекомендуется только для пациентов с сопутствующими респираторными симптомами и проводится **только с ингаляционными аллергенами (IV, D)**.

#### **Обучение больного и/или родителей**

Обучение родителей, членов семьи и пациентов – важная составляющая комплексной терапии ПА. Семья и пациент должны знать основные симптомы, характер возможных реакций и все возможные (известные для данного пациента) факторы, провоцирующие обострение (**IV, D**). Необходимо информировать семью и ребенка о целесообразности строгого исключения из питания продукта / продуктов, вызывающих аллергию, как основы эффективного лечения и профилактики обострений (**IV, D**). Следует обучить родителей и пациента, особенно при анафилаксии в анамнезе, ведению пищевого дневника; приучить внимательно изучать состав продукта. При наличии тяжелых реакций на минимальные количества аллергена важным является знание о наличии так называемых «скрытых аллергенов». При необходимости длительного соблюдения элиминационной диеты

---

<sup>1</sup> Учитывая отсутствие зарегистрированных к применению антигистаминных препаратов второго поколения, детям в возрасте до 6 мес кратким курсом может быть назначен *диметинден* (режим дозирования пациентам от 1 мес. до 1 года по 3–10 капель на прием 3 раза в сутки).



родителям следует контролировать адекватность рациона, поэтому обучение принципам его формирования – неотъемлемая часть достижения контроля над аллергией (IV, D).

При кофакторном сочетании пищевой анафилаксии на фоне физической нагрузки и приема нестероидных противовоспалительных препаратов, а также ингибиторов протонной помпы, рекомендуется тщательно избегать как пищевых аллергенов, так и провоцирующих факторов (IV, D).

## **ПРОФИЛАКТИКА**

Первичная профилактика ПА - профилактика раннего дебюта атопии.

Диетопрофилактика должна проводиться у детей из группы высокого риска, т.е. имеющих наследственную отягощенность по атопическим заболеваниям. Определенным превентивным эффектом обладает исключительно грудное вскармливание до возраста 4-6 мес. Убедительные доказательства профилактического эффекта строгой гипоаллергенной диеты матери в течение беременности для предупреждения развития аллергического заболевания у ребенка отсутствуют: рекомендуется, по возможности, разнообразный полноценный рацион. Индивидуальный гипоаллергенный рацион с исключением причинно-значимых аллергенов рекомендован матери в тех случаях, когда женщина сама страдает аллергическим заболеванием. В периоде кормления грудью матерям из «группы риска» целесообразно сформировать полноценный разнообразный рацион с ограниченным использованием в питании наиболее распространенных аллергенов, в том числе продуктов, содержащих БКМ.

У детей из группы риска по развитию атопии, находящихся на искусственном или смешанном вскармливании, использование частично- или высокогидролизированных смесей должно быть обязательным профилактическим мероприятием в возрасте до 6 мес.; в более позднем возрасте их эффективность не доказана. Введение продуктов прикорма в рамках «окна толерантности» - в возрасте 4-6 мес. способствует снижению риска развития атопии в последующие годы. Детям с высоким риском развития атопических заболеваний, лишенным материнского молока, рекомендуется применение смесей с *доказано* сниженными аллергенными свойствами. В РФ для профилактики ПА используются смеси на основе умеренно гидролизованного молочного белка, в названии их используется слово «гипоаллергенная» или аббревиатура «ГА» (например, «Беллакт ГА», «НАН ГА», «Нутрилак ГА», «Нутрилон Гипоаллергенный», «Селиа ГА», «Фрисолак ГА», «ХиПП ГА», «Хумана ГА»).

Ключевым правилом введения прикорма детям с высоким риском развития атопии является назначение монокомпонентных продуктов, а также соблюдение принципа постепенного расширения рациона (не более 1 продукта в неделю). Сроки введения прикорма соответствуют рекомендованным для здоровых детей.

## **ИСХОДЫ И ПРОГНОЗ**

Формирование толерантности и прогноз во многом зависят от вида аллергена и формы ПА, а также от адекватной тактики ведения ребенка на ранних этапах развития патологии.

## **НАБЛЮДЕНИЕ РЕБЕНКА С ПА**

Тактика динамического наблюдения определяется нозологической формой и тяжестью течения заболевания.

Диагностическая программа с комплексом терапии и подбором индивидуальной элиминационной диеты в стационаре / дневном стационаре может составлять в среднем около 14 дней.

Больные с легкими проявлениями ПА могут наблюдаться амбулаторно, консультации специалистов (в зависимости от характера проявления и по показаниям – аллерголога, диетолога, гастроэнтеролога, дерматолога) с частотой 1 раз в 2-6 месяцев.

При тяжелых и среднетяжелых реакциях на пищу ребенок может нуждаться в госпитализации для обследования, подбора терапии и коррекции рациона, реабилитационных мероприятий (1 раз в 3-12 мес., в зависимости от характера патологических проявлений).

## СОКРАЩЕНИЯ

ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
БКМ	Белок коровьего молока
ИФА	Иммунно-ферментный анализ
ПНЖК	Полиненасыщенные жирные кислоты
Bet v 1	Группа аллергенов пыльцы березы
Da	Дальтон – единица измерения массы пептидов или белков
ESPGHAN	Европейское общество детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов
IgE	Иммуноглобулин класса E
PR - белки	Группа экстраклеточных защитных белков растений (pathogenesis-related proteins)
Th2	T-хелперные лимфоциты 2 типа
FLOW-CAST	Проточно-цитометрический аллерген-стимулирующий тест, метод проточной цитометрии с двойной меткой
EK-CAST	Клеточный тест высвобождения сульфолейкотриенов после воздействия аллергена на клетку
CAST-COMBI	Комбинированный аллерген-стимулирующий тест

## ЛИТЕРАТУРА

1. Намазова-Баранова Л.С. Аллергия у детей: от теории к практике. М.: Союз педиатров России. 2010–2011. 668 с.
2. Организация лечебного питания детей в стационарах (пособие для врачей) / Под ред. А.А.Баранова, К.С.Ладодо. М.: «Эвита-проф». 2001. 239с.
3. Макарова С.Г., Намазова-Баранова Л.С., Новик Г.А., Вишнева Е.А., Петровская М.И., Грибакин С.Г. К вопросу о продолжительности диеты при аллергии на белки коровьего молока. Как и когда снова вводить в питание ребенка молочные продукты? Педиатрическая фармакология. 2015, т 12, №3. С. 345-353.
4. Макарова С.Г., Лаврова Т.Е., Вишнева Е.А., Турти Т.В., Акоев Ю.С., Петровская М.И. Первичная профилактика как эффективный ответ на эпидемию аллергических болезней. Педиатрическая фармакология, 2015, т. 12, №1, с 67-74.
5. Клиническая диетология детского возраста. Руководство для врачей. 2-е издание. Под редакцией Т.Э. Боровик, К.С. Ладодо. / Москва, МИА, 2015 г., 718с.
6. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Боровик Т.Э., Макарова С.Г., Яцык Г.В., Скворцова В.А., Турти Т.В., Вишнева Е.А., Алексеева А.А., Рославцева Е.А., Звонкова Н.Г., Лукоянова О.Л., Сновская М.А. Под редакцией: Баранова А.А., Намазовой-Барановой Л.С., Боровик Т.Э., Макаровой С.Г. Пищевая аллергия. М.: ПедиатрЪ, 2013. Сер. Болезни детского возраста от А до Я.
7. Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, Roberts G, Beyer K, Bindslev-Jensen C, Cardona V, Dubois A, duToit G, Eigenmann P, Fernandez Rivas M, Halken S, Hickstein L, Høst A, Knol E, Lack G, Marchisotto MJ, Niggemann B, Nwaru BI, Papadopoulos NG, Poulsen LK, Santos AF, Skypala I, Schoepfer A, Van Ree R, Venter C, Worm M, Vlieg-Boerstra B, Panesar S, de Silva D, Soares-Weiser K, Sheikh A, Ballmer-Weber BK, Nilsson C, de Jong NW, Akdis CA; EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. EAACI food allergy and

- anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy. *Allergy*. 2014 Aug;69(8):1008-25.
8. Prescott S., Allen K.J. Food allergy: riding the second wave of allergy epidemic. *Pediatr. Allergy & Immunology*. 2011; 22 (1): 156–160.
  9. Fiocchi A, Brozek J, Schünemann H, Bahna SL, von Berg A, Beyer K, Bozzola M, Bradsher J, Compalati E, Ebisawa M, Guzman MA, Li H, Heine RG, Keith P, Lack G, Landi M, Martelli A, Rancé F, Sampson H, Stein A, Terracciano L, Vieths S. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines. *World Allergy Organ J*. 2010 Apr;3(4):57-161.
  10. Koletzko S, Niggemann B, Arato A, Dias JA, Heuschkel R, Husby S, Mearin ML, Papadopoulou A, Ruemmele FM, Staiano A, Schäppi MG, Vandenplas Y. Diagnostic approach and management of cow's-milk protein allergy in infants and children: ESPGHAN GI Committee practical guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012 Aug;55(2):221-9.
  11. Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, Jones SM, Sampson HA, Wood RA, Plaut M, Cooper SF, Fenton MJ, Arshad SH, Bahna SL, Beck LA, Byrd-Bredbenner C, Camargo CA Jr, Eichenfield L, Furuta GT, Hanifin JM, Jones C, Kraft M, Levy BD, Lieberman P, Luccioli S, McCall KM, Schneider LC, Simon RA, Simons FE, Teach SJ, Yawn BP, Schwaninger JM. Guidelines for the Diagnosis and Management of Food Allergy in the United States: Report of the NIAID-Sponsored Expert Panel. *Nutr Res*. 2011 Jan;31(1):61-75.
  12. Eigenmann P.A., Atanaskovic-Markovic M., O'B Hourihane J., Lack G., Lau S., Matricardi P.M., Wahn U., Muraro A., Namazova Baranova L., Nieto A., Papadopoulos N.G., Réthy L.A., Roberts G., Rudzeviciene O., Wickman M., Høst A. Testing children for allergies: why, how, who and when: an updated statement of the European academy of allergy and clinical immunology (EAACI) section on pediatrics and the EAACI Clements von Pirquet Foundation. *Pediatr Allergy Immunol*. 2013 Mar;24(2):195-209.
  13. Soares-Weiser K, Takwoingi Y, Panesar SS, Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K et al. The diagnosis of food allergy: a systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2014;69:76–86.
  14. Боровик Т.Э., Макарова С.Г., Бушуева Т.В., Сергеева С.Н.. Оценка клинической эффективности смеси на основе высокогидролизованного казеина в диетотерапии тяжелых форм непереносимости белков коровьего молока у детей/ *Педиатрическая фармакология* 2012.-том 9.-№1. с 45-48.