

Клинические рекомендации

Пищевая аллергия

Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем: L27.2; K52.2; T78.1

Возрастная группа: **Дети, взрослые**

Год утверждения: **202_**

Разработчик клинической рекомендации:

- Союз педиатров России
- Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов

Оглавление

Ключевые слова	3
Список сокращений	4
Термины и определения	5
1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	6
1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	6
1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	11
1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем	11
1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	12
1.6. Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	13
2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики	16
2.1 Жалобы и анамнез	16
2.3 Лабораторные диагностические исследования	17
2.4 Инструментальные диагностические исследования	20
2.4. Иные диагностические исследования	20
2.6. Медико-генетическое консультирование и пренатальная диагностика	23
3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения	24
3.1 Консервативное лечение	24
3.2 Хирургическое лечение	30
4. Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации	30
5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики	30
6. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания/синдрома	33
6.1 Исходы и прогноз	33
Критерии оценки качества медицинской помощи	35
Список литературы	36
Приложение А1. Состав рабочей группы:	47
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций	50
Приложение А3. Связанные документы	54
Приложение А3.1 Примеры формулировки диагнозов	55
Приложение А3.2 Противопоказания для проведения кожного тестирования	56
Приложение А3.3. Перекрестная реактивность пищевых и непищевых источников аллергенов.	57
Приложение А3.4. Продукты, богатые гистамином и гистаминолибераторы	58
Приложение А3.6. Тактика ведения детей с ПА 2 и 3 этапе диетотерапии.	60

Приложение А3.7. Диетотерапия при ПА у детей раннего возраста, находящихся на грудном вскармливании.....	62
Приложение А3.8. Выбор лечебной смеси при аллергии к БКМ (при смешанном или искусственном вскармливании).....	63
Приложение А3.9 Алгоритм выбора лечебной смеси для детей с аллергией к БКМ.	66
Приложение А3.10. Принципы введения прикорма детям первого года жизни с ПА.....	67
Приложение А3.11. Расширение рациона детям с ПА	69
Приложение А3.12. Расшифровка примечаний	72
Приложение Б. Алгоритм диагностики и ведения пациентов с ПА	73
Приложение В. Информация для пациентов.....	76

Ключевые слова

- Аллерген
- Белки коровьего молока
- Диагностическое введение продукта
- Диагностическая элиминационная диета
- Кожное тестирование
- Перекрестные реакции
- Пищевая аллергия
- Пищевые аллергены
- Сенсibilизация
- Смешанные IgE-опосредованные и клеточные реакции
- Специфические IgE
- IgE-опосредованные (IgE-обусловленные) реакции
- Не-IgE-опосредованные (не-IgE-обусловленные) реакции

Список сокращений

АБКМ	Аллергия на белок коровьего молока
АД	Артериальное давление
АтД	Атопический дерматит
АР	Аллергический ринит
БА	Бронхиальная астма
БКМ	Белок коровьего молока
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ГА	Гипоаллергенный
ГЭРБ	Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь
ЖКТ	Желудочно-кишечный тракт
ИФА	Иммуноферментный анализ
ПА	Пищевая аллергия
ПСВ	Пиковая скорость выдоха
ПНЖК	Полиненасыщенные жирные кислоты
ЧГС	Смеси на основе частично-гидролизированных белков
Да	Дальтон – единица измерения массы пептидов или белков
ЕААСИ	Европейская Академия аллергологии и клинической иммунологии
	Клеточный тест высвобождения лейкотриенов после воздействия аллергена на клетку
ESPGHAN	Европейское общество детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов
IgE	Иммуноглобулин класса E
IgG	Иммуноглобулин класса G
LCT	Ген лактазы
LTP	белки-переносчики липидов (Lipid Transfer Proteins)
PR - белки	Группа экстраклеточных защитных белков растений (pathogenesis-related proteins)
Th2	T-хелперные лимфоциты 2 типа
УНТ	Ультравысокая температурная обработка

Термины и определения

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

Элиминационная диета – диета с исключением причинно-значимого аллергена.

Диагностическое введение продукта – диагностическое мероприятие, заключающееся в пробном введении малых количеств ранее исключенного из рациона питания продукта/ов для оценки клинической реакции.

Пищевая гиперчувствительность (непереносимость) – не связанные с иммунными механизмами реакции на пищевые продукты (реакции на пищевые продукты, не связанные с Т- и В-клетками, а также IgE).

Оральный аллергический синдром — проявления пищевой аллергии, обусловленные перекрестной сенсibilизацией к пыльцевым аллергенам, характеризующиеся зудом и/или легким отеком слизистой оболочки ротовой полости и гортани; при этом могут присутствовать острые симптомы аллергического ринита.

1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

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 [1].

1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

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 [1,2,5].

Способность пищевого белка выступать в роли аллергена у генетически предрасположенных индивидуумов зависит от наличия в его составе структур - «эпитопов», способных вызывать активацию Th2 и выработку IgE-антител [1,5].

Кроме того, имеет значение количество поступивших во внутреннюю среду организма антигенных молекул. Так, несостоятельность барьерной функции кожи и желудочно-кишечного тракта приводит к избыточному контакту антигенпрезентирующих (дендритных) клеток с различными антигенами, запуску каскада иммунных реакций и сенсibilизации [6]: выработке – специфических антител класса IgE и повышению количества высокоаффинных рецепторов к ним на поверхности иммунокомпетентных клеток.

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, арахис, орехи, рыба, морепродукты, пшеница и соя [1-4]. 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 [1, 2,5].

Белок коровьего молока (БКМ) – ведущий по клинической значимости аллерген раннего детского возраста [1,2,4,5,9]. Пик заболеваемости истинной аллергией к БКМ приходится на первый год жизни ребенка. По результатам проведенных ранее исследований частота аллергии к БКМ в Европе составляла 2-3% среди грудных детей [6, 12, 19]; тенденции последних лет, в том числе выявленные по объему назначенных высокогидролизных и

аминокислотных формул, демонстрируют признаки гипердиагностики аллергии к БКМ у младенцев [7, 12, 132, 142]. При этом, подтвержденная оральной провокацией аллергия к БКМ, зафиксирована в европейских и других исследованиях лишь у 1% младенцев, тогда как различные транзиторные состояния, возникающие в младенчестве, избыточно трактуются как аллергия у 15-20% детей [7, 132]. Общая частота случаев аллергии к БКМ, подтвержденных оральной провокацией, у детей до 2-х лет составила 0,54%, при этом распространенность колебалась от 0% до 1,3% в различных странах [7, 142]. Показано, что у 50% детей с АБКМ развилась толерантность в течение 1 года [7].

По обобщенным данным к 4, 8, 12 и 16 годам у 19%, 42%, 64% и 79% детей, соответственно, развивается толерантность к БКМ; при не-IgE-форме аллергии – раньше [4,8].

Практически любой белковый компонент молока животных способен вызвать сенсibilизацию, но наиболее часто это: β -лактоглобулин (*Bos d 5*), α -лактальбумин (*Bos d 4*), бычий сывороточный альбумин (*Bos d 6*) и γ -глобулин, а также α - и β -казеины (*Bos d 8*) [1, 2, 4]. В среднем, до 70% детей с аллергией к белкам коровьего молока имеют толерантность к кипяченому молоку [72]. α -лактальбумин, β -лактоглобулин и бычий сывороточный альбумин – это термолабильные белки, поэтому наличие сенсibilизации к ним является предиктором реакции на термически необработанное молоко [19, 131]. В отличие от вышеуказанных белков, казеин является термостабильным. Наличие такой сенсibilизации может свидетельствовать о непереносимости молока в любой форме [20, 72, 131]. Кроме того, бычий сывороточный альбумин - основной аллерген говядины, который может вызывать перекрестные реакции у 13-20% детей с аллергией к БКМ при употреблении мяса в сыром и плохо приготовленном виде, длительная термическая обработка - предотвращает развитие подобных реакций [102, 131]. Аллергенными свойствами обладает и молоко других млекопитающих, в том числе козье. При этом козье молоко может как выступать перекрестным аллергеном у больных с АБКМ с частотой - более 85%, 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, пастеризации, ультравысокой температурной обработки (УНТ) или сушки. Большое значение в патогенезе аллергии к белкам коровьего молока (БКМ) у детей раннего возраста имеет использование адаптированной молочной смеси в первые часы и недели жизни ребенка, приводящее к чрезмерному поступлению чужеродного белка, что на фоне незрелости кишечного барьера и иммунного ответа приводит к ранней сенсibilизации к БКМ [10, 104]. Однако и у детей на грудном вскармливании может развиваться клинически

значимая АБКМ за счет транскутанной сенсibilизации или проникновения пищевых белков в грудное молоко (в редких случаях) [12, 138].

В **курином яйце** определяется 13 белковых аллергенов, среди которых наиболее значимыми являются *овомукоид (Gal d 1)*, *овальбумин (Gal d 2)*, *кональбумин/овотрансферрин (Gal d 3)*, *лизоцим (Gal d 4)*, *овоглобулин*, а также *леветин (Gal d 5)* желтка. Термолабильность некоторых из них определяет тот факт, что около 60-70% пациентов с аллергией к куриному яйцу способны переносить небольшие количества яичных белков в интенсивно термически обработанных продуктах [73]. Тем не менее, высокий уровень сенсibilизации к овомукоиду является предиктором непереносимости куриного яйца независимо от формы приготовления [10,74].

По данным двух больших популяционных исследований проявления аллергии на яйца купировались у 45–47% детей - к 2 годам, у 66% - к 4 годам и у 71% детей - к возрасту 6 лет [80, 81].

Соя. Нередко причиной возникновения аллергических реакций может явиться соя или продукты, в состав которых входит соевый белок. Она является, так называемым, скрытым аллергеном, так как часто используется в пищевых продуктах в качестве текстуратора, эмульгатора и белковой добавки. В педиатрической практике сенсibilизация к сое встречается примерно в 0,4% случаев. Тем не менее, около 70% пациентов с возрастом вырабатывают толерантность [78,79].

Наиболее выраженной аллергенной активностью обладают: *глицинин – 11S глобулин (Gly m 6)*, *7S глобулин (Gly m 5)* и *конглицин (β и γ -фракции)*, особенно его β -фракция, *2S альбумин (Gly m 8)*. Выявление специфических IgE к Gly m5 и/или Gly m6, Gly m 8 определяет тяжелое течение аллергии с системными реакциями [25]. Наличие антител к Gly m4 (группа PR-10) проявляется в виде орального аллергического синдрома, но в случае сопутствующей сенсibilизации к березе, употребление необработанной сои у таких пациентов может спровоцировать развитие тяжелых реакций и анафилаксии [131]. Изолированная сенсibilизация к профилину или гликопротеинам сои сопровождается легкими симптомами орального аллергического синдрома или отсутствием клинических проявлений и указывает на толерантность к термически обработанной сое [24-27].

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. Сенсibilизация к эпитопам арахиса Ara h 1, Ara h 2, Ara h 3, Ara h 6/7 связана с тяжелыми реакциями на данный продукт [131]. 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 сенсibilизацией, появившейся в первые 2 года жизни, в дальнейшем развивается толерантность [2].

Установлено, что до 50% анафилактических реакций у детей и подростков в Европе и Америке ассоциировано с сенсibilизацией к арахису и орехам [102].

В группу **орехов** входят грецкие орехи, орех-пекан, фисташки, кешью, бразильские орехи, орехи букового дерева, каштаны, фундук, миндаль, орех макадамия и др. Проявления IgE-опосредованной аллергии на орехи могут характеризоваться как тяжелыми симптомами с первичной сенсibilизацией к данным продуктам, так и оральным аллергическим синдромом, возникающим у пациентов с сезонным аллергическим ринитом [75]. При развитии перекрестной аллергии на орехи симптомы обычно легкие и локализуются в ротоглотке (иногда совместно с острым аллергическим ринитом), а специфические IgE вырабатываются против термолабильных белков, гомологов PR-10, содержащихся в пыльце. Анафилаксия при наличии изолированной сенсibilизации к группе белков PR-10 может возникнуть, но встречается редко [75]. В орехах – кешью, фундуке, грецких орехах, миндале и др. содержатся *запасные белки 7S и 11S глобулины и 2S альбумин*, обладающие выраженными аллергенными свойствами и приводящие к перекрестной реакции между разными видами орехов. Важными белками фундука и кешью являются Cog a 14 и Ana o 3 соответственно, сенсibilизация к которым с высокой вероятностью связана с развитием ПА на них [3, 131]. До 75% детей с аллергией на орехи имеют одновременную сенсibilизацию к различным их видам, которая часто формируется уже в детском возрасте [76].

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. Сенсibilизация к злакам обычно развивается не ранее второго полугодия жизни на фоне введения прикорма. Чувствительность к ω -5-*глиадину* (*Tri a 19*) свидетельствует о высоком риске развития немедленных реакций у детей, а также тяжелых системных реакций, вызванных физическими нагрузками у подростков и взрослых. Для изолированной сенсibilизации к профилину или гликопротеинам пшеницы обычно характерны проявления орального аллергического синдрома или отсутствие клинических симптомов, а также развитие толерантности к термически обработанной пшенице. К 4 годам более чем у 50% детей развивается толерантность к глиадину [28-30].

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 - *M-протеин трески*, при кипячении переходит в

паровой дистиллят, имеет специфический запах и становится ингаляционным аллергеном для sensibilized лиц. *Парвальбумины* различных видов рыб часто имеют гомологичную структуру, что объясняет широкий спектр перекрестной sensibilization на различные виды рыбы у большинства больных. Тем не менее, его структура может варьировать. Это объясняет существование случаев моносensibilization к определенным семействам рыб. В настоящее время наиболее аллергенными считаются такие виды, как треска, лосось, минтай и сельдь [77]. Аллергены рыбы и морепродуктов способны вызывать тяжелые системные реакции при попадании даже их крайне малого количества в организм, в том числе при вдыхании паров (ингаляционное воздействие аллергена) во время кулинарной обработки рыбы. Аллергия на рыбу с возрастом редко имеет тенденцию к уменьшению, зачастую сохраняясь у подростков и взрослых. Однако, по последним данным у 45% детей аллергия на рыбу проходит к подростковому возрасту [3].

К **морепродуктам**, обладающим выраженными аллергенными свойствами, относятся ракообразные (креветки, крабы, раки, лобстеры) и моллюски (мидии, гребешки, устрицы, кальмар, осьминог и др.). Аллергия на морепродукты может быть тяжелой, вплоть до анафилаксии; как правило, наблюдается всю жизнь или может впервые возникнуть во взрослом возрасте [138]. Это связано с тем, что абсолютное большинство белков являются термостабильными. Некоторые белки, например, тропомиозин креветки (Pen m 1), имеют перекрестную реактивность с аллергенами клещей домашней пыли [77, 131].

Возрастные особенности пищевой sensibilization

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. При этом, пищевая аллергия может дебютировать как у подростков, так и во взрослом возрасте [138], что может быть обусловлено длительным исключением какого-либо продукта из рациона и утратой толерантности к нему; аллергией на красное мясо, возникшей после укуса клеща («синдром альфа-gal», связанный с sensibilization к молекуле галактозы-альфа-1,3-галактозы (gal), которая экспрессируется в большинстве тканей млекопитающих); профессиональной деятельностью или другими, неустановленными причинами [59, 60].

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 (Приложение А3.3).

Реакции неспецифической гиперчувствительности на пищевые продукты и компоненты

Некоторые дети могут быть чувствительны к продуктам, содержащим гистамин или усиливающим его высвобождение из тучных клеток. В патогенезе таких реакций лежит неспецифическое высвобождение медиаторов (в основном гистамина) из клеток-мишеней. Наиболее часто подобные реакции развиваются после употребления продуктов, богатых гистамином, тирамином, гистаминолибераторами; проявления обычно «дозозависимые» и не тяжелые (см. Приложение А3.4). Полное исключение продукта в данном случае требуется крайне редко, обычно достаточно подобрать его переносимое количество.

Реакции на пищевые добавки и другие химические вещества, содержащиеся в продуктах. Распространенность реакций на пищевые добавки в целом в популяции составляет 0,01-0,2%, в то время как у пациентов с атопией – от 2 до 7%. Анафилактические реакции могут развиваться в ответ на употребление продуктов, содержащих **добавки натурального происхождения**, которые получают из растений, насекомых или животных: аннато (E160b), кармин (E120), шафран, эритритол (ERT), гуаровую камедь (E412), каррагинан, желатин, пектин (ПВ) [22]. **Сульфиты** и их производные, **салицилаты, бензойная кислота (E 210)** и ее производные (E 211– E 219), а также **тартразин (E102)** являются добавками, наиболее часто вызывающими **обострение бронхиальной астмы** [22]. Чувствительность к сульфитам среди пациентов с бронхиальной астмой встречается в 5%. Чувствительностью **к салицилатам, в том числе, содержащимся в пищевых продуктах**, обладает около 2,5% взрослого населения Европейских стран. В целом, она выше у пациентов с сопутствующей непереносимостью ацетилсалициловой кислоты [22, 31].

1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Сведения о частоте ПА значительно варьируют [3, 12]. Проявления пищевой аллергии встречаются в среднем у 3-10% детей и до 10% взрослых [3]. Безусловно, проблема особенно актуальна в младенческом и раннем детском возрасте [1,5]: так в младенчестве по австралийским данным частота ПА достигает до 10% [3]. Среди детей, страдающих атопическим дерматитом (АтД), частота ПА достигает 30-40% [1, 2, 4, 9, 23]. Симптомы ПА в анамнезе отмечаются у 17,3% детей [2]. Согласно недавнему систематическому обзору, распространенность любой ПА в течение жизни, диагностированной врачом, составила 9,3% для детей и 5,0% для взрослых, соответственно [133].

1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

L27.2 - Дерматит, вызванный съеденной пищей;

K52.2 - Аллергический и алиментарный гастроэнтерит и колит;

T78.1 – Другие проявления патологической реакции на пищу.

Комментарии: примеры формулировок диагнозов приведены в *Приложении А3.1*. Особенности кодирования пищевой анафилаксии см. в клинических рекомендациях «Анафилактический шок». Особенности кодирования атопического дерматита, сопровождающегося пищевой аллергией, см. в клинических рекомендациях «атопический дерматит».

1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Современная классификация проявлений ПА основана на клинико-иммунологическом принципе.

IgE-опосредованные реакции (синдромы):

- Оральный аллергический синдром (перекрестная пищевая аллергия, обусловленная сенсibilизацией к пыльцевым аллергенам)
- Крапивница/ангиоотек (острая)
- Риноконъюнктивит/бронхиальная обструкция/ стридор в результате отека гортани (в том числе обострения у пациентов с бронхиальной астмой и аллергическим ринитом)
- Гастроинтестинальные нарушения (тошнота, рвота, боли в животе и диарея)
- Анафилаксия - тяжелая жизнеугрожающая реакция, в отдельных случаях индуцируется кофакторами, такими как физическая нагрузка, стресс и др.

Смешанные - IgE- и не-IgE-опосредованные реакции:

- Обострения атопического дерматита в привычных местах высыпаний
- Эозинофильная гастроинтестинальная патология (включая эозинофильный эзофагит)
- Обострения БА

Не-IgE-опосредованные проявления (в том числе клеточные реакции):

- Индуцированный пищей энтероколит, проктит, проктоколит
- Индуцированная пищей энтеропатия
- Контактный дерматит
- Синдром Гейнера

1.6. Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Клинические проявления ПА и возраст манифестации варьируют в зависимости от патогенеза реакции.

I. IgE-опосредованные реакции (возникают от нескольких минут до 2-х часов после употребления продукта, содержащего причинно-значимый аллерген [2, 3, 14]):

- **Оральный аллергический синдром** (обусловлен сенсibilизацией к пыльцевым аллергенам) – характерен зуд, легкий отек губ и/или полости рта; может сопровождаться острыми назальными симптомами (ринорея, заложенность), зудом в ушах. Проявления возникают при наличии сезонного аллергического ринита (чаще всего после дебюта респираторных симптомов). Возможно как персистирование, так и зависимость от сезона.

- **Острая крапивница** - зудящие уртикарные элементы, сохраняющиеся на коже в течение не более 24 часов. Симптомы купируются в течение 1-2 суток после прекращения употребления аллергена.

- **Ангиоотек** - аллергический ангиоотек возникает чаще всего в области мягких тканей головы, кожа над ним обычного цвета либо слегка гиперемирована. Могут быть умеренно болезненными и теплыми на ощупь, некоторые пациенты ощущают жжение. Ангионевротический отек разрешается в течение 24-48 часов, не оставляя остаточных следов на коже, за исключением случаев травмы, вызванной растиранием или расчесыванием. Данные симптомы возникают при приеме причинно-значимого продукта внутрь или при его контакте с кожей или слизистыми оболочками.

- **Риноконъюнктивит** – ринорея, зуд носа, заложенность носа, возникающие в момент употребления продукта или через несколько минут после. Персистирующие симптомы аллергического ринита не являются проявлением ПА.

- **Бронхоспазм/бронхиальная обструкция/стридор** – затрудненное свистящее дыхание, кашель, затрудненное прерывистое дыхание, осиплость голоса – являются редкими изолированными проявлениями ПА, возможны при вдыхании аэрозоля аллергена, в основном возникают в рамках анафилаксии, редко как отдельный симптом. У детей раннего возраста встречается чаще, чем у взрослых.

- **Нарушения пищеварения** - тошнота, рвота, боли в животе, колики, диарея, редко – запор с мягким стулом. Симптомы неспецифичные, у детей необходимо дифференцировать с функциональными нарушениями пищеварения.

- **Анафилаксия** - быстро прогрессирующая мультисистемная жизнеугрожающая реакция. Критерии анафилаксии [92, 136]:

1) Острое начало болезни (от нескольких минут до нескольких часов) с поражением кожи/ и или слизистых оболочек (например, генерализованная крапивница, в том числе с ангиоотеком, зуд или гиперемия, отек губ, языка, небного язычка) и, по крайней мере, один из следующих признаков:

а. Респираторные нарушения (например, одышка, бронхоспазм, стридор, снижение пиковой скорости выдоха (ПСВ) и гипоксемия)

б. Снижение артериального давления (АД) или сопутствующие симптомы дисфункции органов-мишеней (например, гипотония [коллапс], обморок, недержание мочи)

2) Два или более из следующих признаков, которые возникают быстро после контакта с вероятным аллергеном для данного пациента (от нескольких минут до нескольких часов):

а. Поражение кожи и слизистых оболочек (например, генерализованная крапивница, покраснение кожи, отек губ, языка или язычка).

б. Респираторные нарушения (например, одышка, бронхоспазм, стридор, снижение ПСВ, гипоксемия)

в. Снижение АД или сопутствующие симптомы (например, гипотония [коллапс], обморок, недержание мочи)

д. Стойкие желудочно-кишечные симптомы (например, спастическая боль в животе, рвота)

3) Снижение АД после воздействия известного для этого пациента аллергена (от минут до нескольких часов):

а. Младенцы и дети: низкое систолическое АД¹ (в зависимости от возраста) или снижение систолического АД >30%;

б. Взрослые: систолическое АД <90 мм рт. ст. или снижение > 30% от исходного уровня данного человека.

○ **Анафилаксия при пищевой аллергии, индуцированная физической нагрузкой** – отмечается преимущественно у подростков и взрослых; пища провоцирует анафилаксию только в случае последующей физической нагрузки (отсроченные реакции от 30 мин до 4 часов).

¹ Низкое систолическое артериальное давление у детей от 1 месяца до 1 года определяется как <70 мм рт.ст., от 1 до 10 лет - менее (70 мм рт.ст. + [2 × возраст]) и от 11 до 17 лет - <90 мм рт.ст.

II. Смешанные - IgE- и не-IgE-опосредованные (возникают от нескольких минут до нескольких суток после употребления причинного продукта, в том числе отсроченные реакции) [2]:

- **Обострение атопического дерматита** – покраснение в привычных местах с типичными эритематозно-сквамозными высыпаниями на коже, сопровождающимися зудом и сухостью кожи, имеющие возрастные особенности локализации. Ассоциируется с пищевой аллергией у 30-40% детей со среднетяжелым и тяжелым АтД, у детей младшего возраста – значительно чаще [2].

- **Эозинофильная гастроинтестинальная патология** - симптоматика зависит от уровня ЖКТ, вовлеченного в процесс и степени эозинофильного воспаления.

III. Не-IgE-опосредованные проявления, опосредованные клеточными реакциями (отсроченные реакции, возникающие от 1 часа до нескольких суток после употребления причинно-значимого продукта) [2]:

- **Синдром энтероколита, индуцированный пищевыми белками.** Дебют заболевания обычно происходит в возрасте до 1 года. Острые проявления характеризуются продолжительной рвотой, которая начинается примерно через 1–4 часа после приема причинного продукта (чаще всего это коровье молоко, яйцо, соя, пшеница, рис, овес, бобовые) в отсутствие классических IgE-опосредованных аллергических кожных или респираторных симптомов [100]; может сопровождаться бледностью, гипотензией, признаками обезвоживания, сонливостью [100]. Возможна диарея в течение 24 часов после употребления продукта. Острое течение энтероколита, индуцированный пищевыми белками, может имитировать инфекционный гастроэнтерит, инвагинацию кишечника, сепсис, метаболический криз или даже некротизирующий энтероколит. Отсроченное начало и отсутствие кожных и респираторных симптомов указывают на системную реакцию, отличную от анафилаксии. В тяжелых случаях может прогрессировать до гипотермии, метгемоглобинемии, ацидемии и гипотензии, имитирующей сепсис. Иногда симптомы имеют хронический характер: частые эпизоды рвоты, диареи, отставание в росте и весе, вялость [100]. Данная форма пищевой аллергии встречается редко, преимущественно у младенцев и детей раннего возраста, симптомы могут быть тяжелыми, требуют оказания неотложной помощи ребенку. Однако, обычно данное состояние разрешается к 5-7 годам или раньше.

- **Индукцированная пищей энтеропатия** – хроническая диарея и мальабсорбция со стеатореей, сопровождающиеся потерей веса и задержкой развития.

- **Индукцированный пищей проктит, проктоколит** – характеризуется наличием крови в стуле. Самая частая причина данного состояния – аллергия на белок коровьего молока,

яйца, реже – на сою и злаки [139-141]. Преимущественно встречается у младенцев и обычно разрешается к 1-2 годам.

- **Контактный дерматит** возникает при длительном прямом контакте кожи с пищевыми продуктами, в основном в результате профессиональной деятельности.

- **Синдром Гейнера** - редкая реакция гиперчувствительности на белки коровьего молока, возникающая у младенцев или детей раннего возраста. Это заболевание характеризуется задержкой развития, желудочно-кишечными симптомами (рвота, диарея), респираторными симптомами (кашель, одышка, хрипы) в результате поражения легких циркулирующими иммунными комплексами, кульминацией чего может являться гемосидероз легких.

2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики

Аллергообследование пациента с подозрением на наличие ПА включает тщательный сбор анамнеза, уточнение особенностей питания, имеющие основополагающее значение для диагностики пищевой аллергии [1, 2, 3, 15], так как могут помочь установить диагноз, предположить механизм - IgE- или не-IgE-обусловленный, определить потенциальные пищевые триггеры. Прогностическая ценность анамнеза в отношении немедленных симптомов ПА как отдельно, так и в сочетании с кожными тестами с аллергенами или определением IgE специфических антител к пищевым аллергенам в крови, достигает 100% [2, 3] (См. Приложение Б). Диагностические вмешательства в зависимости от клинической ситуации могут включать исследование уровня специфических антител класса IgE или кожное тестирование на аллергены, диагностическую элиминационную диету и пробное введение подозреваемого продукта (при условии ведения пищевого дневника), а также тест активации базофилов (при доступности данного метода). По показаниям могут быть назначены иные методы обследования при проведении дифференциально-диагностического поиска. Физикальный осмотр и наличие сопутствующих аллергических заболеваний, выявление факторов риска и отягощенной наследственности, также помогут в постановке диагноза.

2.1 Жалобы и анамнез

При сборе анамнеза и жалоб следует оценить:

- *Связь симптомов с причинно-значимым аллергеном;*
- *Характер реакции и время возникновения (немедленного или замедленного типа);*
- *Клинические симптомы и их тяжесть;*

- *Воспроизводимость реакции;*
- *Наличие сопутствующих факторов;*
- *Эффективность проводимой терапии;*
- *Семейный анамнез;*
- *Наличие сопутствующей патологии, включая аллергические заболевания*

2.2 Физикальное обследование

Следует провести стандартный клинический осмотр, обратить особое внимание на рост и массу тела, оценить состояние кожных покровов, наличие признаков атопии, других аллергических заболеваний.

2.3 Лабораторные диагностические исследования

• Рекомендуется рассмотреть проведение исследования уровня специфических антител класса IgE (sIgE) (исследование уровня антител к антигенам растительного, животного и химического происхождения в крови) пациентам с подозрением на IgE-опосредованную ПА с целью определения причинно-значимой сенсибилизации [1, 2, 3, 4, 15, 16, 38–40].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарий. *Выбор метода аллергологического обследования определяется доступностью и оснащённостью аллергологического кабинета и наличием/отсутствием противопоказаний к проведению кожных тестов с аллергенами (см. подраздел 2.4).*

Определение IgE специфических антител к пищевым аллергенам в крови является методом диагностики IgE-опосредованной ПА.

Среди преимуществ лабораторной диагностики необходимо отметить отсутствие противопоказаний к проведению диагностического исследования, возрастных ограничений и какого-либо риска развития тяжелых системных аллергических реакций, возможность одновременного определения специфических IgE к большому числу аллергенов (мультиплексные исследования с помощью алергочипа).

Определение IgE специфических антител к пищевым аллергенам в крови (sIgE) показано пациентам в следующих случаях:

- *имеются противопоказания к постановке кожных тестов с аллергенами, а выявить аллерген по данным анамнеза не удается;*
- *пациентам с распространенными заболеваниями кожи (атопический дерматит, рецидивирующая крапивница), а также при выраженном дермографизме;*
- *в случаях невозможности отмены препаратов, прием которых влияет на результаты кожного тестирования.*
- *ребенку раннего возраста.*

В клинической практике в настоящее время применяются следующие методы:

- колориметрический метод с использованием бумажных дисков в качестве твердой подложки;*
- флуориметрический метод с использованием целлюлозной губки в качестве твердофазовой матрицы;*
- хемилюминесцентный метод, использующий биотинилированные аллергены и твердую фазу с частицами авидина;*
- иммунофлюоресценция на твердой фазе (например, с использованием прибора ИттипоСАР), которая обладает высокой чувствительностью к выявлению специфических IgE в сверхнизких концентрациях и, согласно независимым исследованиям, является наиболее точной и стабильной.*

Граница обнаружения sIgE является более низкой по сравнению с границей обнаружения молекул общего Ig E. 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 сенсibilизации обуславливает не только уровень sIgE, но и тип аллергена. В то же время, высокопозитивные результаты тестов не обязательно предполагают усиление тяжести клинических симптомов и развитие, например, анафилактического шока.

Для педиатрической практики оптимальным является определение сенсibilизации по уровню sIgE к конкретным пищевым аллергенам с помощью тест-системы, в которой имеются фиксированные пороговые границы уровней sIgE, определяющие риск развития клинических симптомов, а также обозначена их корреляция с возрастом [3]. 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 симптомов и анамнестических данных.

Современный диагностический метод компонент-разделенной аллергодиагностики (молекулярная аллергодиагностика), основанный на достижениях молекулярной биологии и биотехнологии, дает возможность выявить наличие антител IgE к очищенным молекулам (отдельным компонентам аллергенов).

Молекулярная аллергодиагностика позволяет получить дополнительную информацию о характере сенсibilизации к отдельным белкам, входящим в состав продукта, и прогнозировать особенности клинических проявлений и течения ПА. Например, этот метод поможет уточнить, имеется ли сенсibilизация к термостабильным или термолабильным компонентам причинно-значимого аллергена. Кроме того, возможности молекулярной диагностики включают позволяют распознать истинную сенсibilизацию и перекрестную

реактивность; оценить риск развития острых системных или местных реакций; спрогнозировать вероятность формирования толерантности или перехода аллергии в персистирующую форму.

Возможно использование поликомпонентных чипов для молекулярной диагностики с большим набором аллергенов (например, готового аллергочипа, содержащего 112 компонентов из 51 источника аллергенов (ISAC) или аллергочипа, содержащего 120 экстрактов и 180 аллергенных молекул – ALEX2) [3, 20].

У пациентов с неясным диагнозом для подтверждения причинно-значимой сенсibilизации следует определять специфические IgE к алергокомпонентам [3]. Компонентное тестирование особенно полезно для пациентов с сенсibilизацией к пыльце: наличие специфических IgE к экстрактам аллергенов, содержащим перекрестно-реактивные молекулы, при отсутствии сенсibilизации к компонентам представляет собой ложноположительный результат и не имеет клинического значения [3].

- Рекомендовано рассмотреть проведение клеточных тестов – исследование активации базофилов методом проточной цитофлуориметрии в сомнительных случаях с диагностической целью [87-89].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств - 2)

Комментарий: позволяют установить неспецифическое высвобождение медиаторов из базофилов в присутствии аллергена и без связи с молекулой IgE. Имеют ограниченное применение вследствие высокой стоимости, низкой доступности и отсутствия единой стандартизации.

- Не рекомендовано определение уровня специфических IgG и IgG₄ к пищевым белкам для оценки сенсibilизации в связи с их неинформативностью, а также использование других альтернативных методов диагностики (биорезонанс, определение sIgE в копрофильtrate, метод дегрануляции тучных клеток) [2, 3, 15, 21].

Уровень убедительности рекомендаций - А (уровень достоверности доказательств - 3)

- Рекомендовано при необходимости проведения дифференциальной диагностики аллергии к глютену и целиакии определение уровня содержания антител класса IgA к тканевой трансглутаминазе (определение содержания антител к тканевой трансглутаминазе в крови) и уровня общего IgA (исследование уровня иммуноглобулина А в крови) в качестве инициальных тестов [84–86].

Уровень убедительности рекомендаций — В (уровень достоверности доказательств — 3)

Комментарий. При подозрении на целиакию (см. Клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи при целиакии) обследование проводится соответствующими специалистами согласно клиническим рекомендациям. В зависимости от результатов или при

клинической необходимости могут исследоваться антитела класса IgG к тканевой трансглутаминазе (определение содержания антител к тканевой трансглутаминазе в крови), антитела к эндомизию классов IgG и IgA (определение содержания антител к эндомизию в крови), применяться методы HLA-типирования (DQ2/DQ8), проводиться эзофагогастродуоденоскопия и биопсия двенадцатиперстной кишки. Серологические тесты следует проводить на фоне обычной диеты, без исключения глютена.

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств -3)

- Рекомендовано рассмотреть проведение водородного дыхательного теста с лактулозой или глюкозой и анализ полиморфизмов в гене лактазы (LCT) с целью установления диагноза и исключения/подтверждения гипо- и алактазии [82, 83, 91].

Уровень убедительности рекомендаций - С; (уровень достоверности доказательств - 4)

Комментарий – проводится с целью дифференциальной диагностики с первичной гипо- и алактазией.

2.4 Инструментальные диагностические исследования

- Рекомендовано рассмотреть проведение эзофагогастродуоденоскопии детям с кишечными проявлениями при необходимости дифференциальной диагностики с иной патологией гастроинтестинального тракта [2, 9, 43-44].

Уровень убедительности рекомендаций – В; (уровень достоверности доказательств - 3)

Комментарии: Пациентам с выраженными и стойкими жалобами со стороны желудочно-кишечного тракта, задержкой развития или железодефицитной анемией, которые не удается объяснить другими причинами (при подозрении на целиакию, эозинофильную патологию гастроинтестинального тракта разного уровня, воспалительные заболевания ЖКТ и др.), показана консультация врача-гастроэнтеролога с назначением соответствующих симптоматике исследований (например, эзофагогастродуоденоскопии и др. и проведение патолого-анатомического исследования биопсийного материала при необходимости) согласно соответствующим клиническим рекомендациям.

2.5 Иные диагностические исследования

- Рекомендовано рассмотреть проведение кожных тестов с аллергенами с целью подтверждения наличия сенсibilизации [2,3,15].

Уровень убедительности рекомендаций — А (уровень достоверности доказательств — 1)

Комментарии: данный метод эффективен в диагностике IgE-опосредованной ПА. Чувствительность и специфичность метода имеют зависимость от вида аллергена [3]. Кожные тесты признаются «золотым стандартом» в диагностике аллергических болезней для первичного подтверждения диагноза аллергии. Это быстрый, безопасный, минимально инвазивный, чувствительный метод. Предпочтительно использовать тест уколом — при-

тест – единственный тест, который может применяться широко у детей даже раннего возраста, быстро и легко выполняется, информативен для врача и родителей, дает низкий процент ложноположительных результатов, безопасен [3, 15, 95, 135]. При отсутствии стандартизованных аллергенных экстрактов в ряде случаев допускается проведение прик-прик-тестов с нативными аллергенами: некоторыми видами фруктов и овощей, не обладающих местно-раздражающим эффектом, орехами, яйцами, сырой рыбой, молоком [95, 135]. Несмотря на отсутствие возрастных ограничений для проведения прик-тестов, у детей до 2-летнего возраста их результаты должны быть интерпретированы с осторожностью [15].

Только обученные медицинские работники, способные интерпретировать результаты и купировать возможные побочные реакции, должны выполнять данное исследование!

Скарификационные тесты уступают прик-тестам – вследствие большей травматичности при данном исследовании частота ложноположительных и системных реакций выше.

Внутрикожные пробы имеют высокую степень риска развития побочных эффектов при постановке, поэтому в настоящее время для диагностики ПА не используются.

Как и результаты определения специфических IgE, данные кожного тестирования интерпретируются в соответствии с данными жалоб и анамнеза. Противопоказания к проведению кожного тестирования см. в Приложении А3.2.

- Рекомендована диагностическая элиминационная диета пациентам с подозрением на пищевую аллергию с целью уточнения диагноза и выявления причинно-значимого аллергена [2, 3, 12, 32, 34].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии. *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 7-10 дней у детей с реакциями немедленного типа (например, ангиоотек, рвота, возникновение кожных проявлений в течение 2 часов) до 2-4 недель у детей с отсроченными и длительными проявлениями (например, обострение атопического дерматита, проктоколит и др.).*

При вероятности множественной ПА на диагностический период назначается гипоаллергенная диета, при которой из рациона исключаются все подозреваемые продукты. В периоде ремиссии продукты поочередно вводятся в рацион в постепенно возрастающих количествах с обязательной регистрацией всех симптомов. Целесообразно ведение пищевого дневника. Алгоритм диагностики и ведения детей с пищевой аллергией на 1-м этапе представлен в Приложении А3.5.

- Рекомендовано диагностическое введение продукта пациентам с подозрением на пищевую аллергию (за исключением имеющих в анамнезе указания на анафилаксию и тяжелые формы энтероколита) для уточнения диагноза, а также для контроля развития толерантности к продукту [18, 33-36].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарий. *На этапе диагностики при диагностическом введении количество продукта, содержащего подозреваемый причинно-значимый аллерген, для первого пробного введения определяется на основании 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.*

Открытые и «слепые» провокационные пробы с пищевыми продуктами, в том числе - двойная-слепая плацебо контролируемая проба – являются «золотым стандартом» диагностики ПА. Провокационные пробы на территории Российской Федерации не стандартизованы, решающая роль в диагностике отводится таким методам диетодиагностики как диагностическая элиминационная диета и диагностическое введение продукта (Приложение А3.5).

- Рекомендовано рассмотреть проведение дополнительных диагностических вмешательств при наличии показаний для дифференциальной диагностики, в том числе диагностики и терапии сопутствующих заболеваний [1, 3].

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств - 5)

Комментарии: Консультация врача аллерголога-иммунолога необходима в целях установления диагноза, при проведении обследования и дифференциальной диагностики, для подбора терапии. Консультация врача-гастроэнтеролога может быть рекомендована при резистентной гастроинтестинальной симптоматике для уточнения диагноза, подбора и коррекции терапии. Консультация врача-дерматовенеролога может быть рекомендована при персистирующих кожных проявлениях атопического дерматита для подбора и коррекции терапии. Детям с поливалентной ПА рекомендована консультация врача-диетолога для составления сбалансированного рациона питания. Участие в лечебно-диагностическом процессе других специалистов и проведение иных инструментальных и лабораторных исследований — при наличии необходимости по показаниям.

2.6. Медико-генетическое консультирование и пренатальная диагностика

• С целью дифференциальной диагностики с наследственными заболеваниями и синдромами рекомендовано рассмотреть проведение консультации врача-генетика пациентам с торпидной к стандартной терапии пищевой аллергией и/или в сомнительных случаях, и/или в случае предположений о генетической природе заболевания [83, 93].

Уровень убедительности рекомендаций -С (уровень достоверности доказательств -3)

2.7 Дифференциальная диагностика.

• Рекомендовано проведение дифференциальной диагностики в первую очередь с другими (неиммунными) формами пищевой непереносимости и реакциями на пищу, имеющими сходные проявления с целью уточнения диагноза, [82-84, 86].

Уровень убедительности рекомендаций -В (уровень достоверности доказательств -3)

Комментарии:

- **Заболевания другой этиологии, сопровождающиеся кожными проявлениями;**
- **Непереносимость пищи ферментная и/или метаболическая:**
 - непереносимость лактозы,
 - галактоземия,
 - мальабсорбция углеводов, обусловленная дефицитом определенных ферментов (например, сахаразы-изомальтазы и др.),
 - непереносимость ферментируемых олигосахаридов, дисахаридов, моносахаридов и полиолов (FODMAPs).

○ **Фармакологические реакции при употреблении пищи** (воздействие кофеина, тирамина, капсаицина, имбиря, хрена, алкоголя, соланина, гистаминолибераторов, глутамата натрия и др.), см. Приложение А 3.4.

○ **Токсические реакции на пищу:**

- инфекционные гастриты/энтериты;

- интоксикация гистамином (отравление скомбротоксином при употреблении рыбы);

○ **Функциональные расстройства пищеварения у младенцев;**

○ **Иные состояния:**

- гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ)

- синдром раздраженной толстой кишки;

- воспалительные заболевания кишечника;

- вкусовой (густаторный ринит);

- инфекционная / постинфекционная крапивница;

- хронический стресс;

- психические расстройства.

○ **Целиакия.**

3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения

3.1 Консервативное лечение

• В случаях легких проявлений ПА и ограниченного количества причинно-значимых аллергенов рекомендовано рассмотреть применение элиминационной диеты в качестве монотерапии с лечебной целью [32, 33, 36].

Уровень убедительности рекомендаций – В; (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: *Этиологическим лечением является исключение из питания причинно-значимых продуктов.*

Соблюдение элиминационной диеты должно сопровождаться мониторингом показателей антропометрии и физического развития ребенка.

Диетотерапия ПА носит поэтапный характер:

1 этап – диагностический - исключение продукта для подтверждения его значимости (7 дн - 4 нед). На данном этапе возможно диагностическое, пробное, введение подозреваемого продукта для подтверждения его значимости в развитии симптомов ПА;

2 этап – лечебный - элиминационная диета для формирования толерантности к причинно-значимому продукту (6 - 18 мес.)

3 этап – расширение рациона (в том числе пробное введение продукта, вызывавшего реакцию).

См. Приложение А3.6.

Продолжительность элиминационной диеты и формирование толерантности индивидуальны. Минимальные сроки исключения из питания определены международными документами - не менее 6 мес, при наличии тяжелых реакций – не менее 12-18 мес [2, 3, 12]. Нередко, помимо причинно-значимых необходимо исключение продуктов с перекрестной реактивностью. Перекрестные реакции также возможны между не пищевыми аллергенами и пищевыми продуктами. (см. Приложение А3.3).

Учитывая высокую вероятность развития толерантности к различным продуктам у детей, возможно периодическое аллергообследование с целью мониторинга уровней sIgE к пищевым белкам в крови или проведение кожных тестов с пищевым продуктом (1 раз в 6-12-18 мес в зависимости от аллергена) [2, 3].

- Не рекомендовано назначение неспецифических гипоаллергенных диет с исключением большого количества продуктов без четко доказанной связи симптомов с употреблением данных продуктов [2, 3, 12, 15].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2)

- Рекомендовано исключить продукты, содержащие БКМ, из питания матери при подтвержденной аллергии на белки коровьего молока у ребенка в случае невозможности купирования у него реакций (например, обострения атопического дерматита при правильной и достаточной местной терапии).

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: при ПА у детей, находящихся на естественном вскармливании, тактикой педиатра является сохранение грудного молока в питании ребенка в максимальном объеме (см. Приложение А3.7). Исследования показывают, что белки основных пищевых аллергенов (молока, яйца, арахиса и пшеницы) проникают в грудное молоко в низкой концентрации, способной вызвать аллергическую реакцию лишь у 1 из 1000 детей с пищевой аллергией, находящихся на грудном вскармливании, в случае если мать употребляет соответствующие продукты питания [138]. При наличии у ребенка, находящегося исключительно на грудном вскармливании, проктоколита вопрос о необходимости назначения матери диеты до настоящего времени обсуждается [12, 140-141]. В случае редких эпизодов появления прожилок крови в стуле, при отсутствии других симптомов атопии у детей,

находящихся на исключительно грудном вскармливании, следует ограничить диетические вмешательства в течение первого месяца появления данных симптомов, так как это, как правило, доброкачественное и самокупирующееся состояние.

Диагностическая элиминационная диета с исключением БКМ должна быть рассмотрена у детей с кровью в стуле, находящихся на искусственном вскармливании, с дальнейшим диагностическим введением смеси для подтверждения возобновления симптомов [2, 12, 20].

- Детям раннего возраста с симптомами АБКМ легкого и среднетяжёлого течения рекомендовано использовать в питании специализированные смеси на основе высокогидролизованного молочного белка. В случае тяжелого течения АБКМ и/или неэффективности применения высокогидролизных смесей рекомендовано назначение смесей на основе аминокислот [1,2,12,5,9,17, 46-51]. См. Приложение А3.9.

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарии: 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 (см. Приложение А3.8).

- Детям старше 6 мес. с аллергией на белки коровьего молока в периоде ремиссии при необходимости длительного соблюдения безмолочной диеты рекомендовано рассмотреть применение соевой смеси с целью коррекции белковой части гипоаллергенного рациона.

Уровень убедительности рекомендаций -А (уровень достоверности доказательств - 1)

Комментарии. В систематических обзорах по исследованию соевых смесей показано, что соевые смеси обладают достаточной питательной ценностью, но могут хуже переноситься, чем высокогидролизованные смеси, в особенности у детей младше 6 месяцев [127-129]. Современные соевые смеси дополняются соответствующим количеством аминокислот (включая метионин, таурин, карнитин). В систематическом обзоре работ, посвященных влиянию сои на раннее половое развитие, не было получено подтверждений негативных гормональных эффектов сои [112].

Однако, в остром периоде ПА смеси на основе изолята белка сои не являются продуктами первого выбора. Применение соевых смесей возможно с целью коррекции белковой части гипоаллергенного рациона в периоде ремиссии у детей в возрасте старше 6 месяцев с нетяжелыми проявлениями АБКМ при отсутствии сенсibilизации к белкам сои: в качестве смеси второго выбора при атопическом дерматите, крапивнице и гастроинтестинальной аллергии и в качестве третьего выбора при анафилаксии [4].

- При аллергии к БКМ не рекомендовано и не обосновано назначение смесей на основе частично (умеренно) гидролизованного белка, смесей на основе козьего молока / молока других млекопитающих с лечебной целью в связи с отсутствием доказательств их эффективности [1,2,4,5,11,49,52-55].

Уровень убедительности рекомендаций - В (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарии. *Смеси на основе частично (умеренно) гидролизованного белка у детей с подтвержденной аллергией на БКМ могут быть недостаточно эффективны. Смеси и продукты на основе немодифицированных (негидролизованных) белков молока - козьего, овечьего, верблюжьего и других видов млекопитающих не рекомендуются детям с аллергией к БКМ вследствие высокой частоты перекрестных реакций.*

- Не рекомендовано использовать детям с АБКМ грудного возраста в качестве смеси для искусственного вскармливания напитки из сои, риса, миндаля, кокоса или каштана [1,2,4,5,11,49,52-55].

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии. *Напитки из сои, риса, миндаля, кокоса или каштана неправомерно называют «молоком», однако они не соответствуют потребностям грудных детей и не должны использоваться в их питании в качестве смеси для искусственного вскармливания (см. Приложение А3.8). Такие напитки могут быть рекомендованы детям в возрасте старше 1-2 лет для расширения рациона питания при наличии АБКМ (напитки из риса - с 4-летнего возраста).*

- Антигистаминные средства системного действия (I-го поколения) (хлоропирамин**, мебгидролин, клемастин) рутинно применять для лечения ПА не рекомендуется из-за наличия выраженных седативного и антихолинергического побочных эффектов [56, 92, 93, 94].

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств - 5)

Комментарии: *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 средств системного действия (неседативных, II поколения) при ПА возможно для купирования нежизнеугрожающих проявлений [57].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

- Длительный прием препаратов данной группы в профилактических целях не рекомендуется [57-58].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии:

- *Дезлоратадин* применяют у детей с 6 мес до 1 года по 1 мг (2 мл сиропа), 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.
- *Цетиризин*** 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.
- *Лоратадин*** 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.
- *Левоцетиризин* детям старше 6 лет — в суточной дозе 5 мг, детям в возрасте от 2 до 6 лет — 2,5 мг/сут в форме капель.
- *Рунатадин* применяют у детей старше 12 лет, рекомендуемая доза составляет 10 мг 1 раз/сут.
- *Фексофенадин* применяют у детей 6–12 лет по 30 мг 1 раз в сутки, старше 12 лет — 120–180 мг 1 раз в сутки.
- Детям в возрасте до 6 мес, учитывая отсутствие зарегистрированных к применению антигистаминных средств системного действия (второго поколения), кратким курсом может быть назначен *диметинден* (режим дозирования пациентам от 1 мес. до 12 лет из расчета 2 капли на 1 кг массы тела ребёнка или 0,1 мг/кг разделить на 3 приема).

На некоторых детей определенные антигистаминные средства для системного действия (III поколения) также могут оказывать легкий седативный эффект.

- Все проявления анафилаксии, а также жизнеугрожающие проявления ПА (особенно при развитии кардиоваскулярных и респираторных симптомов), рекомендовано купировать введением эпинефрина** [58,61,62, 92, 136].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств - 5).

Комментарий: препарат вводится бригадой скорой медицинской помощи, в приемном отделении или отделении неотложной помощи. После инъекции эпинефрина** пациент должен быть осмотрен специалистом скорой помощи и по показаниям находиться под наблюдением как минимум несколько часов.

См. клинические рекомендации «Анафилактический шок».

Пациентам, перенесшим анафилаксию, необходимо иметь при себе противошоковый набор, обязательно включающий р-р эпинефрина** 0,1%–1,0 мл в ампулах.

В том случае, когда крапивница и/или ангиоотек являются симптомом анафилаксии, показана соответствующая терапия (см. клинические рекомендации «Анафилактический шок»).

- Рекомендовано пациентам с острой крапивницей и/или ангиоотеком в случае отсутствия эффекта от терапии антигистаминными средствами системного действия рассмотреть применение терапии системными кортикостероидами с целью купирования острых проявлений [58,61,62, 92, 136].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств - 5).

Комментарий: препарат вводится бригадой скорой медицинской помощи, в приемном отделении или отделении неотложной помощи. См. клинические рекомендации «Крапивница».

*- для купирования симптомов (однократно, или при необходимости коротким курсом – 3-7 сут.) может использоваться преднизолон** в дозировке 1-2 мг/кг/сут. Постепенной отмены кортикостероидов для системного применения при коротком курсе терапии не требуется. Согласно инструкции – может применяться также дексаметазон***

- Пациентов с сопутствующей бронхиальной астмой рекомендовано проинформировать о возможном риске развития у них респираторных проявлений после приема причинно-значимого аллергена и необходимости обязательного использования соответствующего лекарственного препарата для купирования развившейся бронхиальной обструкции [97].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: см. клинические рекомендации «Бронхиальная астма».

- Наружную терапию при атопическом дерматите, связанном с пищевой аллергией, рекомендовано проводить дифференцированно с учетом патологических изменений кожи с целью купирования воспаления и зуда, а также восстановления водно-липидного слоя и барьерной функции кожи, обеспечения правильного и ежедневного ухода за кожей [96].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств - 5).

Комментарии: см. клинические рекомендации «Атопический дерматит».

- Кетотифен не рекомендуется к использованию для профилактического лечения проявлений пищевой аллергии в связи с отсутствием доказанной эффективности [2, 66-71].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 2)

- Специфическая иммунотерапия в рутинной практике не рекомендуется в связи с отсутствием стандартизованных схем, препаратов с доказанной эффективностью, вследствие риска анафилаксии и вероятности возобновления симптомов после проведенного лечения [63–65].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *Рекомендуется только для пациентов с подтвержденной аллергией к респираторным аллергенам, с сопутствующими респираторными симптомами и проводится соответствующими препаратами. В настоящее время клинические исследования специфической иммунотерапии с применением пищевых аллергенов, хотя и демонстрируют определенную эффективность, но не подтверждают длительно сохраняющегося эффекта, полученного в результате лечения.*

3.2 Хирургическое лечение

Не требуется

4. Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации

Не требуется

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики

Первичная профилактика ПА – профилактика раннего дебюта атопии.

Определенным превентивным эффектом обладает исключительно грудное вскармливание до возраста 4-6 мес [1, 2, 10, 37, 101], особенно в первую неделю жизни ребенка [104].

Убедительные доказательства профилактического эффекта строгой гипоаллергенной диеты матери в течение беременности и кормления грудью для предупреждения развития аллергического заболевания у ребенка отсутствуют. Напротив, рекомендуется, по возможности, разнообразный полноценный рацион [10, 37, 98, 99, 104]. Индивидуальный гипоаллергенный рацион с исключением причинно-значимых аллергенов рекомендован матери в тех случаях, когда она сама страдает пищевой аллергией.

Данные об эффективности применения частично- или высокогидролизированных смесей как метода профилактики развития ПА неоднозначны и продолжают обсуждаться [2, 37, 98, 99, 105, 106, 107,]. Такой физиологический феномен как оральная толерантность и концепция ее формирования в отношении белков коровьего молока, исследованы и описаны ранее при использовании смесей на основе частично-гидролизированных белков (ЧГС) [109, 110].

Авторы некоторых публикаций последних лет [111] считают необоснованным использование ЧГС для снижения риска формирования аллергии у детей, основываясь на результатах систематических обзоров и метаанализов исследований различных смесей, отличающихся источником белка, степенью и методикой его гидролиза, что не позволяет

сделать достоверные выводы об истинной эффективности конкретной смеси. Методологические особенности указанных метаанализов потребовали дополнительного изучения [106].

Ряд исследований, в том числе с длительным 20-летним катамнезом, тем не менее, демонстрируют некоторый профилактический эффект гипоаллергенной молочной смеси в отношении развития атопического дерматита у детей из группы риска по формированию аллергической патологии (а также у младенцев общей популяции) [114–118].

В настоящее время экспертным сообществом признано, что для подтверждения профилактической эффективности конкретной смеси необходимо проведение клинических исследований, подтверждающих снижение риска развития ПА как в краткосрочном, так и в отдаленном периодах, при применении у детей с отягощенным аллергологическим анамнезом, не получающих исключительно грудное вскармливание. Таким образом, источник белка, методика и степень его гидролиза, — не являются достаточным основанием для определения эффективности продукта в отношении снижения риска развития аллергии [113].

Существуют данные, свидетельствующие о влиянии табачного дыма на риск развития аллергических болезней у детей. Как активное курение матери во время беременности, так и пассивное - в течение первого года жизни ребенка, может быть ассоциировано с риском развития у него атопического дерматита и пищевой аллергии в дальнейшем [143, 144].

- Рекомендовано рассмотреть введение продуктов прикорма ребенку, в том числе пациенту с пищевой аллергией, в рамках «окна толерантности» - в возрасте 4-6 мес (но не ранее 4-х мес.), с целью снижения риска развития как ПА, так и других аллергических болезней в последующие годы [10,11, 37, 101, 104]. (см. Приложение А3.10).

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: ключевым правилом введения прикорма детям с высоким риском развития сенсibilизации является назначение монокомпонентных продуктов, а также соблюдение принципа постепенного расширения рациона [108]. Наличие пищевого интереса у ребенка является немаловажным условием для успешного начала ведения прикорма. Отдавать предпочтение следует локальным и сезонным продуктам, характерным для места проживания и времени года, учитывая привычный для семьи рацион питания. Традиционно, в России принято начинать введение прикорма с овощного пюре или злаковой каши, однако четких рекомендаций на этот счет не существует, родители могут выбирать другие продукты, механическая обработка и размер которых соответствуют возрасту ребенка. Оптимальный интервал между введением новых продуктов до настоящего времени точно не определен, однако исследователи отмечают необходимость обеспечения ребенка

разнообразной пищей и нежелательность излишней пролонгации при расширении рациона ребенка [106, 108].

Вторичная профилактика — профилактика обострения

Пациентам с различными клиническими проявлениями пищевой аллергии следует проводить терапию в зависимости от нозологической формы и профиля сенсibilизации, их следует проинструктировать о необходимости всегда иметь с собой препарат/препараты для купирования острых состояний, четкого плана действий в неотложной ситуации.

Пациента/законных представителей необходимо также проинструктировать о необходимости перед употреблением пищи изучить ее состав, в который могут входить причинно-значимые аллергены. При посещении заведений общественного питания также следует уточнять наличие аллергенных компонентов в блюдах [2, 3, 97, 107, 136].

- **Рекомендуется** при проведении плановой вакцинации детей с ПА придерживаться национального календаря профилактических прививок.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *Данные исследований показали отсутствие связи вакцинации и последующего развития ПА. ПА не является противопоказанием для проведения профилактических прививок. Вакцинация показана пациентам с ПА с целью предотвращения/уменьшения вероятности тяжелого (осложненного) течения вакциноуправляемых инфекций. Вакцинацию осуществляют в соответствии с Приказом МЗ РФ от 06.12.2021 №1122н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям», Методическими указаниями МУ 3.3.1.1095—02 «Медицинские противопоказания к проведению профилактических прививок препаратами национального календаря прививок».*

Пациенты, получающие лечение иммунодепрессантами, должны быть проконсультированы врачом перед вакцинацией живыми вакцинами; иммунизацию ослабленными живыми вакцинами желательно провести за 4 нед. до инициации терапии иммунодепрессантами. В случаях подтвержденной аллергии на белок куриного яйца перед вакцинацией может быть проведена консультация врача-аллерголога-иммунолога.

Диспансерное наблюдение

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 – врача-аллерголога, врача-диетолога, врача-гастроэнтеролога, врача-дерматовенеролога) с частотой 1 раз в 1-6 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).

Следует помнить о своевременном и регулярном контроле антропометрических данных (особенно если пациент длительно получает рестриктивную диету).

6. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания/синдрома

6.1 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.

Комментарии: *Продолжительность элиминационной диеты и формирование толерантности индивидуальны. Дальнейшая тактика ведения ребенка определяется характером клинических проявлений и результатами обследования и наблюдения. 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, в тяжелых случаях – через 12-18 мес. Детям с сохраняющейся IgE-сенсibilизацией 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. Есть данные об успешном применении «молочной» и «яичной» лестниц на этапе расширения рациона ребенка с не-IgE-обусловленной формой ПА с целью формирования у него толерантности [119, 120] (см. Приложение А3.11). В последние годы появились исследования, в которых состоятельность кишечного эпителиального барьера изучалась в качестве диагностического критерия контроля над течением заболевания и маркера формирования толерантности на этапах расширения рациона [121, 122]. Наибольшую информативность и клиническую значимость в качестве неинвазивных критериев оценки кишечного барьера показали фекальный кальпротектин и зонулин [123, 124]. Стойкое снижение фекального уровня зонулина менее 1,2 нг/мл и фекального кальпротектина менее 100 мкг/г в исследованиях*

свидетельствовало о восстановлении кишечного барьера и возможности формирования пищевой толерантности, что позволяло начинать мероприятия по расширению рациона. Повышение данных показателей явилось надежным предиктором обострения заболевания и развития аллергического воспаления. При этом, определение зонулина и фекального кальпротектина в динамике позволило объективизировать сроки элиминации [125, 126]. Однако до настоящего времени доступность данных методов в реальной клинической практике мала, а степень надежности при различных фенотипических проявлениях АБКМ — требует дополнительных исследований.

Критерии оценки качества медицинской помощи

Таблица 1.

Организационно-технические условия оказания медицинской помощи.

Вид медицинской помощи	специализированная медицинская помощь
Возрастная группа	дети
Условия оказания медицинской помощи	стационарно, в дневном стационаре
Форма оказания медицинской помощи	плановая, неотложная, экстренная
Фаза заболевания, другие характеристики (при наличии)	-

Таблица 2.

Критерии качества оказания медицинской помощи

№	Критерий	(уровень достоверности доказательств)	Уровень убедительности рекомендаций
1	Проведены кожные тесты с аллергенами или исследование уровня специфических антител класса IgE (исследование уровня антител к антигенам растительного, животного и химического происхождения в крови) (при отсутствии противопоказаний) (если не проводилось в период предыдущих 6 мес)	1 для IgE 1 для кожного тестирования	A
2	Назначена индивидуальная элиминационная диета (при грудном вскармливании матери назначена элиминационная диета с исключением доказанных причинно-значимых аллергенов).	2	B

Список литературы

1. Намазова-Баранова Л.С. Аллергия у детей: от теории к практике. М.: Союз педиатров России. 2010–2011. 668 с.
2. 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.
3. Santos AF, Riggioni C, Agache I, Akdis CA. et al. EAACI guidelines on the diagnosis of IgE-mediated food allergy. *Allergy*. 2023 Oct 10. doi: 10.1111/all.15902. Epub ahead of print. PMID: 37815205.
4. Jensen S.A., Fiocchi A., et al. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines update - III - Cow's milk allergens and mechanisms triggering immune activation. *World Allergy Organization Journal* (2022) 15:100668 <http://doi.org/10.1016/j.waojou.2022.100668>
5. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., и др. Пищевая аллергия. Методические рекомендации. М.: ПедиатрЪ, 2021. 158с.
6. Lack G. Epidemiologic risks for food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2008 Jun; 121(6):1331-6.
7. Schoemaker, A.A., Sprickelman, A.B., Grimshaw, K.E. et al. Incidence and natural history of challenge-proven cow's milk allergy in European children—EuroPrevall birth cohort. *Allergy* 2015, 70, 963–972.
8. Skripak, J.M.; Matsui, E.C.; Mudd, K.; Wood, R.A. The natural history of IgE-mediated cow's milk allergy. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2007, 120, 1172–1177.
9. Vandenplas Y, Broekaert I, Domellöf M. et al. An ESPGHAN position paper on the diagnosis, management and prevention of cow's milk allergy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2023 Jul 26. doi: 10.1097/MPG.0000000000003897. Epub ahead of print. PMID: 37491714.
10. Rosan Meyer R., Carina Venter C. *World Allergy Organization Journal* (2023) 16:100785 <http://doi.org/10.1016/j.waojou.2023.100785> World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guideline update – VII – Milk elimination and reintroduction in the diagnostic process of cow's milk allergy.
11. McWilliam V, Netting Meryn J., et al. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) guidelines update – X – Breastfeeding a baby with cow's milk allergy, *World Allergy Organization Journal* (2023) 16:100830 <http://doi.org/10.1016/j.waojou.2023.100830>.
12. Vandenplas Y, Broekaert I, Domellöf M, Indrio F, Lapillonne A, Pienar C, Ribes-Koninckx C, Shamir R, Szajewska H, Thapar N, Thomassen RA, Verduci E, West C. An ESPGHAN Position Paper on the Diagnosis, Management, and Prevention of Cow's Milk Allergy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2024 Feb;78(2):386-413. doi: 10.1097/MPG.0000000000003897. PMID: 38374567.
13. Salvatore S, Folegatti A, Ferrigno C, Pensabene L, Agosti M, D'Auria E. To Diet or Not to Diet This Is the Question in Food-Protein-Induced Allergic Proctocolitis (FPIAP)-A Comprehensive

- Review of Current Recommendations. *Nutrients*. 2024 Feb 21;16(5):589. doi: 10.3390/nu16050589. PMID: 38474718; PMCID: PMC10934604.
14. Boyce J.A, Assa'ad A, Burks A.W et al. 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.
 15. 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.
 16. 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.
 17. 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.
 18. Макарова С. Г., Намазова-Баранова Л. С., Вишнева Е. А., Геворкян А. К., Алексеева А. А., Петровская М. И. Актуальные вопросы диагностики пищевой аллергии в педиатрической практике. *Вестник РАМН*. 2015; 1: 41–46.
 19. Flom J.D., Sicherer S.H. Epidemiology of Cow's Milk Allergy. *Nutrients*. 2019 May 10;11(5):1051. doi: 10.3390/nu11051051.
 20. Allen HI, Pendower U, Santer M, et al. Detection and management of milk allergy: Delphi consensus study. *Clin Exp Allergy*. 2022;52:848-58. doi: 10.1111/cea.14179.
 21. Деев И.А., Петровская М.И., Намазова-Баранова Л.С., Макарова С.Г., Зубкова И.В., Маянский Н.А.. sIgG4 и другие предикторы формирования толерантности при пищевой аллергии у детей раннего возраста. *Педиатрическая фармакология*. 2015, т 12, №3. С. 283-295.
 22. Ronald A. Simon, Scott H Sicherer, Anna M Feldweg. Allergic and asthmatic reactions to food additives. www.uptodate.com. Dec 09, 2014.
 23. Venter C, Patil V, Grundy J, Glasbey G, Twiselton R, Arshad SH, Dean T. Prevalence and cumulative incidence of food hyper-sensitivity in the first 10 years of life. *Pediatr Allergy Immunol* 2016; 27: 452-458.
 24. Mittag D, Vieths S, Vogel L, Becker WM, Rihs HP, Helbling A, Wüthrich B, Ballmer-Weber BK. Soybean allergy in patients allergic to birch pollen: clinical investigation and molecular characterization of allergens. *J Allergy Clin Immunol*. 2004 Jan;113(1):148-54.
 25. Holzhauser T, Wackermann O, Ballmer-Weber BK, Bindslev-Jensen C, Scibilia J, Perono Garoffo L, Utsumi S, Poulsen LK, Vieths S. Soybean (*Glycine max*) allergy in Europe: Gly m 5 (beta-conglycinin) and Gly m 6 (glycinin) are potential diagnostic markers for severe allergic reactions to soy. *J Allergy Clin Immunol*. 2009 Feb;123(2):452-8. doi: 10.1016/j.jaci.2008.09.034.
 26. De Swert LF, Gadisseur R, Sjölander S, Raes M, Leus J, Van Hoeyveld E. Secondary soy allergy in children with birch pollen allergy may cause both chronic and acute symptoms. *Pediatr Allergy Immunol*. 2012 Mar;23(2):117-23. doi: 10.1111/j.1399-3038.2011.01218.x.
 27. Hao GD, Zheng YW, Wang ZX, Kong XA, Song ZJ, Lai XX, Spangfort MD. High correlation of specific IgE sensitization between birch pollen, soy and apple allergens indicates

- pollen-food allergy syndrome among birch pollen allergic patients in northern China. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2016 May;17(5):399-404. doi: 10.1631/jzus.B1500279.
28. Scibilia J, Rossi Carlo M, Losappio Laura M, Mirone C, Farioli L, Pravettoni V, Pastorello EA. Favorable Prognosis of Wheat Allergy in Adults. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2019 Apr;29(2):118-123. doi: 10.18176/jiaci.0296.
 29. Koike Y, Yanagida N, Sato S, Asami T, Ogura K, Ohtani K, Imai T, Ebisawa M. Predictors of Persistent Wheat Allergy in Children: A Retrospective Cohort Study. *Int Arch Allergy Immunol*. 2018;176(3-4):249-254. doi: 10.1159/000489337.
 30. Nowak-Węgrzyn A, Wood RA, Nadeau KC, Pongracic JA, Henning AK, Lindblad RW, Beyer K, Sampson HA. Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial of vital wheat gluten oral immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2019 Feb;143(2):651-661.e9. doi: 10.1016/j.jaci.2018.08.041.
 31. Esmaeilzadeh H, Esmaeilzadeh E, Faramarzi M, Nabavi M, Farhadi M. Salicylate Food Intolerance and Aspirin Hypersensitivity in Nasal Polyposis. *Iran J Immunol*. 2017 Mar;14(1):81-88.
 32. Molina-Infante J, Arias Á, Alcedo J, Garcia-Romero R, Casabona-Frances S, Prieto-Garcia A, Modolell I, Gonzalez-Cordero PL, Perez-Martinez I, Martin-Lorente JL, Guarner-Argente C, Masiques ML, Vila-Miravet V, Garcia-Puig R, Savarino E, Sanchez-Vegazo CT, Santander C, Lucendo AJ. Step-up empiric elimination diet for pediatric and adult eosinophilic esophagitis: The 2-4-6 study. *J Allergy Clin Immunol*. 2018 Apr;141(4):1365-1372. doi: 10.1016/j.jaci.2017.08.038.
 33. Lambert R, Grimshaw KEC, Ellis B, Jaitly J, Roberts G. Evidence that eating baked egg or milk influences egg or milk allergy resolution: a systematic review. *Clin Exp Allergy*. 2017 Jun;47(6):829-837. doi: 10.1111/cea.12940.
 34. Rajani PS, Martin H, Groetch M, Järvinen KM. Presentation and Management of Food Allergy in Breastfed Infants and Risks of Maternal Elimination Diets. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020 Jan;8(1):52-67. doi: 10.1016/j.jaip.2019.11.007.
 35. Nachshon L, Goldberg MR, Elizur A, Appel MY, Levy MB, Katz Y. Food allergy to previously tolerated foods: Course and patient characteristics. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018 Jul;121(1):77-81.e1. doi: 10.1016/j.anai.2018.04.012.
 36. Kagalwalla A.F., Wechsler J.B, Amsden K, Schwartz S, Makhija M, Olive A, Davis CM, Manuel-Rubio M, Marcus S, Shaykin R, Sulkowski M, Johnson K, Ross JN, Riffle ME, Groetch M, Melin-Aldana H, Schady D, Palac H, Kim KA, Wershil BK, Collins MH, Chehade M. Efficacy of a 4-Food Elimination Diet for Children With Eosinophilic Esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017 Nov;15(11):1698-1707.e7. doi: 10.1016/j.cgh.2017.05.048.
 37. Fleischer D.M, Chan E.S, Venter C, Spergel J.M, Abrams EM, Stukus D, Groetch M, Shaker M, Greenhawt M. A Consensus Approach to the Primary Prevention of Food Allergy Through Nutrition: Guidance from the American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology; American College of Allergy, Asthma, and Immunology; and the Canadian Society for Allergy and Clinical Immunology. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021 Jan;9(1):22-43.e4. doi: 10.1016/j.jaip.2020.11.002. Epub 2020 Nov 26. PMID: 33250376.
 38. Sato S, Yanagida N, Ebisawa M. How to diagnose food allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2018 Jun;18(3):214-221. doi: 10.1097/ACI.0000000000000441.
 39. Cuomo B, Indirli GC, Bianchi A, Arasi S, Caimmi D, Dondi A, La Grutta S, Panetta V, Verga MC, Calvani M. Specific IgE and skin prick tests to diagnose allergy to fresh and baked cow's milk according to age: a systematic review. *Ital J Pediatr*. 2017 Oct 12;43(1):93. doi: 10.1186/s13052-017-0410-8.

40. Tian M, Zhou Y, Zhang W, Cui Y. Der p 1 and Der p 2 specific immunoglobulin E measurement for diagnosis of *Dermatophagoides pteronyssinus* allergy: A systematic review and meta-analysis. *Allergy Asthma Proc.* 2017 Sep 1;38(5):333-342. doi: 10.2500/aap.2017.38.4073.
41. Nevis IF, Binkley K, Kabali C. Diagnostic accuracy of skin-prick testing for allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2016 Apr 27;12:20. doi: 10.1186/s13223-016-0126-0.
42. Liu Y, Peng J, Zhou Y, Cui Y. Comparison of atopy patch testing to skin prick testing for diagnosing mite-induced atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Transl Allergy.* 2017 Nov 29;7:41. doi: 10.1186/s13601-017-0178-3.
43. Hahn J, Hoess A, Friedrich DT, Mayer B, Schauf L, Hoffmann TK, Greve J. Unnecessary abdominal interventions in patients with hereditary angioedema. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2018 Dec;16(12):1443-1449. doi: 10.1111/ddg.13698.
44. Hirano I, Furuta GT. Approaches and Challenges to Management of Pediatric and Adult Patients With Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology.* 2020 Mar;158(4):840-851. doi: 10.1053/j.gastro.2019.09.052.
45. Shannahan S, Leffler DA. Diagnosis and Updates in Celiac Disease. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2017 Jan;27(1):79-92. doi: 10.1016/j.giec.2016.08.011.
46. Niggemann B, von Berg A, Bollrath C, Berdel D, Schauer U, Rieger C, Haschke-Becher E, Wahn U. Safety and efficacy of a new extensively hydrolyzed formula for infants with cow's milk protein allergy. *Pediatr Allergy Immunol.* 2008 Jun;19(4):348-54. doi: 10.1111/j.1399-3038.2007.00653.x.
47. Berni Canani R, Nocerino R, Terrin G, Frediani T, Lucarelli S, Cosenza L, Passariello A, Leone L, Granata V, Di Costanzo M, Pezzella V, Troncione R. Formula selection for management of children with cow's milk allergy influences the rate of acquisition of tolerance: a prospective multicenter study. *J Pediatr.* 2013 Sep;163(3):771-7.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2013.03.008.
48. Canani RB, Nocerino R, Frediani T, Lucarelli S, Di Scala C, Varin E, Leone L, Muraro A, Agostoni C. Amino Acid-based Formula in Cow's Milk Allergy: Long-term Effects on Body Growth and Protein Metabolism. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017 Apr;64(4):632-638. doi: 10.1097/MPG.0000000000001337.
49. Cantani A, Micera M. Immunogenicity of hydrolysate formulas in children (part 1). Analysis of 202 reactions. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2000 Sep-Oct;10(5):261-76.
50. Berni Canani R, Di Costanzo M, Bedogni G, Amoroso A, Cosenza L, Di Scala C, Granata V, Nocerino R. Extensively hydrolyzed casein formula containing *Lactobacillus rhamnosus* GG reduces the occurrence of other allergic manifestations in children with cow's milk allergy: 3-year randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2017 Jun;139(6):1906-1913.e4. doi: 10.1016/j.jaci.2016.10.050.
51. Dupont C, Bradatan E, Soullaines P, Nocerino R, Berni-Canani R. Tolerance and growth in children with cow's milk allergy fed a thickened extensively hydrolyzed casein-based formula. *BMC Pediatr.* 2016 Jul 18;16:96. doi: 10.1186/s12887-016-0637-3.
52. Chandra RK. Five-year follow-up of high-risk infants with family history of allergy who were exclusively breast-fed or fed partial whey hydrolysate, soy, and conventional cow's milk formulas. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1997 Apr;24(4):380-8. doi: 10.1097/00005176-199704000-00005.
53. Goldsmith AJ, Koplin JJ, Lowe AJ, Tang ML, Matheson MC, Robinson M, Peters R, Dharmage SC, Allen KJ. Formula and breast feeding in infant food allergy: A population-based study. *J Paediatr Child Health.* 2016 Apr;52(4):377-84. doi: 10.1111/jpc.13109.

54. Inuo C, Tanaka K, Nakajima Y, Yamawaki K, Matsubara T, Iwamoto H, Tsuge I, Urisu A, Kondo Y. Tolerability of partially and extensively hydrolysed milk formulas in children with cow's milk allergy. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2019;28(1):49-56. doi: 10.6133/apjcn.201903_28(1).0008.
55. Halcken S. Prevention of allergic disease in childhood: clinical and epidemiological aspects of primary and secondary allergy prevention. *Pediatr Allergy Immunol*. 2004 Jun;15 Suppl 16:4-5, 9-32. doi: 10.1111/j.1399-3038.2004.0148b.x.
56. Fitzsimons R, van der Poel LA, Thornhill W, du Toit G, Shah N, Brough HA. Antihistamine use in children. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2015 Jun;100(3):122-31. doi: 10.1136/archdischild-2013-304446.
57. Patriarca G, Schiavino D, Pecora V, Lombardo C, Pollastrini E, Aruanno A, Sabato V, Colagiovanni A, Rizzi A, De Pasquale T, Roncallo C, Decinti M, Musumeci S, Gasbarrini G, Buonomo A, Nucera E. Food allergy and food intolerance: diagnosis and treatment. *Intern Emerg Med*. 2009 Feb;4(1):11-24. doi: 10.1007/s11739-008-0183-6.
58. Kobernick AK, Burks AW. Active treatment for food allergy. *Allergol Int*. 2016 Oct;65(4):388-395. doi: 10.1016/j.alit.2016.08.002.
59. Berin M.C. Mechanisms that define transient versus persistent food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2019; 143:453–7.
60. Sampson HA, O'Mahony L, Burks AW, Plaut M, Lack G, Akdis CA. Mechanisms of food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2018; 141:11–9.
61. Sarinho E, Lins MDGM. Severe forms of food allergy. *J Pediatr (Rio J)*. 2017 Nov-Dec;93 Suppl 1:53-59. doi: 10.1016/j.jpmed.2017.06.021.
62. Clausen SS, Stahlman SL. Food-allergy anaphylaxis and epinephrine autoinjector prescription fills, active component service members, U.S. Armed Forces, 2007-2016. *MSMR*. 2018 Jul;25(7):23-29.
63. Lee TH, Chan JKC, Lau PC, Luk WP, Fung LH. Peanut allergy and oral immunotherapy. *Hong Kong Med J*. 2019 Jun;25(3):228-234. doi: 10.12809/hkmj187743.
64. Nurmatov U, Dhimi S, Arasi S, Pajno GB, Fernandez-Rivas M, Muraro A, Roberts G, Akdis C, Alvaro-Lozano M, Beyer K, Bindslev-Jensen C, Burks W, du Toit G, Ebisawa M, Eigenmann P, Knol E, Makela M, Nadeau KC, O'Mahony L, Papadopoulos N, Poulsen LK, Sackesen C, Sampson H, Santos AF, van Ree R, Timmermans F, Sheikh A. Allergen immunotherapy for IgE-mediated food allergy: a systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2017 Aug;72(8):1133-1147. doi: 10.1111/all.13124.
65. Wood RA. Oral Immunotherapy for Food Allergy. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2017;27(3):151-159. doi: 10.18176/jiaci.0143.
66. Businco L, Benincori N, Nini G, Businco E, Cantani A, De Angelis M. Double-blind crossover trial with oral sodium cromoglycate in children with atopic dermatitis due to food allergy. *Ann Allergy* 1986;57:433–438.
67. Zur E, Kaczmarek M et al. The effectiveness of oral sodium cromoglycate in the treatment of food allergy in children. *Przegląd Pediatryczny* 2002;32:300–307.
68. Gerrard JW. Oral cromoglycate: its value in the treatment of adverse reactions to foods. *Ann Allergy* 1979;42:135–138.
69. Spira C, André C. Food allergy. Results of a multicenter study. *Allerg Immunol* 1988;20:147–151.

70. Ortolani C, Pastorello E, Zanussi C. Prophylaxis of adverse reactions to foods. A double-blind study of oral sodium cromoglycate for the prophylaxis of adverse reactions to foods and additives. *Ann Allergy* 1983;50:105–109.
71. Ellul-Micallef R. Effect of oral sodium cromoglycate and ketotifen in fish-induced bronchial asthma. *Thorax* 1983; 38:527–530
72. Ford LS, Bloom KA, Nowak-Węgrzyn AH, Shreffler WG, Masilamani M, Sampson HA. Basophil reactivity, wheal size, and immunoglobulin levels distinguish degrees of cow's milk tolerance. *J Allergy Clin Immunol*. 2013 Jan;131(1):180-6.e1-3. doi: 10.1016/j.jaci.2012.06.003.
73. Lemon-Mulé H, Sampson HA, Sicherer SH, Shreffler WG, Noone S, Nowak-Węgrzyn A. Immunologic changes in children with egg allergy ingesting extensively heated egg. *J Allergy Clin Immunol*. 2008 Nov;122(5):977-983.e1. doi: 10.1016/j.jaci.2008.09.007.
74. Ando H, Movérare R, Kondo Y, Tsuge I, Tanaka A, Borres MP, Urisu A. Utility of ovomucoid-specific IgE concentrations in predicting symptomatic egg allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2008 Sep;122(3):583-8. doi: 10.1016/j.jaci.2008.06.016.
75. Roberts G. Nut allergy guideline. *Clin Exp Allergy*. 2017 Jun;47(6):708-709. doi: 10.1111/cea.12950. PMID: 28574656.
76. Clark AT, Ewan PW. The development and progression of allergy to multiple nuts at different ages. *Pediatr Allergy Immunol*. 2005 Sep;16(6):507-11. doi: 10.1111/j.1399-3038.2005.00310.x.
77. Davis CM, Gupta RS, Aktas ON, Diaz V, Kamath SD, Lopata AL. Clinical Management of Seafood Allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020 Jan;8(1):37-44. doi: 10.1016/j.jaip.2019.10.019.
78. Abrams EM, Sicherer SH. Diagnosis and management of food allergy. *CMAJ*. 2016 Oct 18; 188(15): 1087–1093.
79. Savage JH et al. The natural history of soy allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2010 Mar;125(3):683-6.
80. Arik Yilmaz E, Cavkaytar O, Buyuktiryaki B, Sekerel BE, Soyer O, Sackesen C. Factors associated with the course of egg allergy in children. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2015 Nov;115(5):434-438.e1.
81. Peters RL, Dharmage SC, Gurrin LC, Koplin JJ, Ponsonby AL, Lowe AJ, Tang ML, Tey D, Robinson M, Hill D, Czech H, Thiele L, Osborne NJ, Allen KJ; HealthNuts study. The natural history and clinical predictors of egg allergy in the first 2 years of life: a prospective, population-based cohort study. *J Allergy Clin Immunol*. 2014 Feb;133(2):485-91.
82. Berni Canani R, Pezzella V, Amoroso A, Cozzolino T, Di Scala C, Passariello A. Diagnosing and Treating Intolerance to Carbohydrates in Children. *Nutrients*. 2016;8(3):157. Published 2016 Mar 10. doi:10.3390/nu8030157
83. Tomczonek-Moruś J, Wojtasik A, Zeman K, Smolarz B, Bąk-Romaniszyn L. 13910C>T and 22018G>A LCT gene polymorphisms in diagnosing hypolactasia in children. *United European Gastroenterol J*. 2019;7(2):210-216. doi:10.1177/2050640618814136
84. Wieser H, Koehler P, Scherf KA. The Two Faces of Wheat. *Front Nutr*. 2020;7:517313. Published 2020 Oct 21. doi:10.3389/fnut.2020.517313
85. Vahedi K, Mascart F, Mary JY, Laberrenne JE, Bouhnik Y, Morin MC, Ocmant A, Velly C, Colombel JF, Matuchansky C. Reliability of antitransglutaminase antibodies as predictors of gluten-free diet compliance in adult celiac disease. *Am J Gastroenterol*. 2003 May;98(5):1079-87. doi: 10.1111/j.1572-0241.2003.07284.x.

86. Al-Toma A, Volta U, Auricchio R, Castillejo G, Sanders DS, Cellier C, Mulder CJ, Lundin KEA. European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders. *United European Gastroenterol J*. 2019 Jun;7(5):583-613. doi: 10.1177/2050640619844125.
87. Kim YH, Kim YS, Park Y, Kim SY, Kim KW, Kim HS, Sohn MH. Investigation of Basophil Activation Test for Diagnosing Milk and Egg Allergy in Younger Children. *J Clin Med*. 2020 Dec 5;9(12):3942. doi: 10.3390/jcm9123942.
88. Duan L, Celik A, Hoang JA, Schmidthaler K, So D, Yin X, Ditlof CM, Ponce M, Upton JEM, Lee JS, Hung L, Breiteneder H, Palladino C, Atkinson AR, Kim VHD, Berenji A, Asper M, Hummel D, Wong S, Alexanian-Farr M, Magder A, Chinthrajah SR, Mukai K, Tsai M, Nadeau K, Galli SJ, Ramani AK, Szepefalusi Z, Eiwegger T. Basophil activation test shows high accuracy in the diagnosis of peanut and tree nut allergy: The Markers of Nut Allergy Study. *Allergy*. 2020 Dec 9. doi: 10.1111/all.14695.
89. Santos AF, Bergmann M, Brough HA, Couto-Francisco N, Kwok M, Panetta V, Haddad D, Lack G, Eigenmann P, Caubet JC. Basophil Activation Test Reduces Oral Food Challenges to Nuts and Sesame. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020 Dec 29:S2213-2198(20)31403-3. doi: 10.1016/j.jaip.2020.12.039.
90. Ahmed I, Lin H, Li Z, Xu L, Qazi IM, Luo C, Gao X, Khan MU, Iqbal A, Guo Y, Pavase TR, Sun L. Tyrosinase/caffeic acid cross-linking alleviated shrimp (*Metapenaeus ensis*) tropomyosin-induced allergic responses by modulating the Th1/Th2 immunobalance. *Food Chem*. 2021 Mar 15;340:127948. doi: 10.1016/j.foodchem.2020.127948.
91. Rezaie A, Buresi M, Lembo A, Lin H, McCallum R, Rao S, Schmulson M, Valdovinos M, Zakko S, Pimentel M. Hydrogen and Methane-Based Breath Testing in Gastrointestinal Disorders: The North American Consensus. *Am J Gastroenterol*. 2017 May;112(5):775-784. doi: 10.1038/ajg.2017.46.
92. Cardona V, Ansotegui IJ, Ebisawa M, El-Gamal Y, Fernandez Rivas M, Fineman S, Geller M, Gonzalez-Estrada A, Greenberger PA, Sanchez Borges M, Senna G, Sheikh A, Tanno LK, Thong BY, Turner PJ, Worm M. World allergy organization anaphylaxis guidance 2020. *World Allergy Organ J*. 2020 Oct 30;13(10):100472. doi: 10.1016/j.waojou.2020.100472.
93. Robey RC, Wilcock A, Bonin H, Beaman G, Myers B, Grattan C, Briggs TA, Arkwright PD. Hereditary Alpha-Trypsinemia: UK Prevalence and Variability in Disease Expression. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020 Nov-Dec;8(10):3549-3556. doi: 10.1016/j.jaip.2020.05.057.
94. Verdu E, Blanc-Brisset I, Meyer G, et al. (2019): Second-generation antihistamines: a study of poisoning in children, *Clinical Toxicology*, DOI: 10.1080/15563650.2019.1634812
95. Heinzerling et al. The skin prick test – European standards. *Clinical and Translational Allergy* 2013 3:3. doi:10.1186/2045-7022-3-3.
96. Chu DK, Schneider L, Asiniwasis RN, et al. Atopic dermatitis (eczema) guidelines: 2023 American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/American College of Allergy, Asthma and Immunology Joint Task Force on Practice Parameters GRADE– and Institute of Medicine–based recommendations. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, ISSN: 1081-1206, Vol: 132, Issue: 3, Page: 274-312
97. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2023. Available online: www.ginasthma.org. Accessed on February 14, 2024.
98. Ebisawa M, Ito K, Fujisawa T et al. Japanese guidelines for food allergy 2020. *Allergol Int*. 2020;69(3):370–386. doi: 10.1016/j.alit.2020.03.004

99. Kramer MS, Kakuma R. Maternal dietary antigen avoidance during pregnancy or lactation, or both, for preventing or treating atopic disease in the child. *Evid Based Child Health*. 2014;9(2):447–483. doi: 10.1002/ebch.1972.
100. Nowak-Węgrzyn A, Chehade M, Groetch ME et al. International consensus guidelines for the diagnosis and management of food protein-induced enterocolitis syndrome: Executive summary-Workgroup Report of the Adverse Reactions to Foods Committee, American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *J Allergy Clin Immunol*. 2017 Apr; 139(4):1111-1126.e4. doi: 10.1016/j.jaci.2016.12.966.
101. de Silva D, Halken S, Singh C, Muraro A, Angier E, Arasi S, Arshad H, Beyer K, Boyle R, du Toit G, Eigenmann P, Grimshaw K, Hoest A, Jones C, Khaleva E, Lack G, Szajewska H, Venter C, Verhasselt V, Roberts G; European Academy of Allergy, Clinical Immunology Food Allergy, Anaphylaxis Guidelines Group. Preventing food allergy in infancy and childhood: Systematic review of randomised controlled trials. *Pediatr Allergy Immunol*. 2020 Oct;31(7):813-826. doi: 10.1111/pai.13273. Epub 2020 Jun 18. PMID: 32396244.
102. Martelli A, De Chiara A, Corvo M, Restani P, Fiocchi A. Beef allergy in children with cow's milk allergy; cow's milk allergy in children with beef allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2002;89(6 Suppl 1):38-43. doi:10.1016/s1081-1206(10)62121-7.
103. Tanno, LK, Clark, E, Mamodaly, M, et al. Food-induced anaphylaxis morbidity: Emergency department and hospitalization data support preventive strategies. *Pediatr Allergy Immunol*. 2021; 32: 1730– 1742.
104. Halken S, Muraro A, de Silva D, Khaleva E, Angier E, Arasi S, Arshad H, Bahnson HT, Beyer K, Boyle R, du Toit G, Ebisawa M, Eigenmann P, Grimshaw K, Hoest A, Jones C, Lack G, Nadeau K, O'Mahony L, Szajewska H, Venter C, Verhasselt V, Wong GWK, Roberts G; European Academy of Allergy and Clinical Immunology Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. EAACI guideline: Preventing the development of food allergy in infants and young children (2020 update). *Pediatr Allergy Immunol*. 2021 Jul;32(5):843-858.
105. Greer FR, Sicherer SH, Burks AW, et al. The Effects of Early Nutritional Interventions on the Development of Atopic Disease in Infants and Children: The Role of Maternal Dietary Restriction, Breastfeeding, Hydrolyzed Formulas, and Timing of Introduction of Allergenic Complementary Foods. *Pediatrics*. 2019;143(4): e20190281. doi: 10.1542/peds.2019-0281
106. Boyle RJ, Ierodiakonou D, Khan T, et al. Hydrolysed formula and risk of allergic or autoimmune disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2016;352: i974. doi: 10.1136/bmj.i974
107. Schroer B, Groetch M, Mack DP, Venter C. Practical Challenges and Considerations for Early Introduction of Potential Food Allergens for Prevention of Food Allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9(1):44–56.e1. doi: 10.1016/j.jaip.2020.10.031
108. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: A review and update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis, prevention, and management. *J Allergy Clin Immunol*. 2018 Jan;141(1):41–58. doi: 10.1016/j.jaci.2017.11.003
109. Samady W, Campbell E, Aktas ON, et al. Recommendations on Complementary Food Introduction Among Pediatric Practitioners. *JAMA Netw Open*. 2020;3(8): e2013070. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.13070
110. Pabst O, Mowat AM. Oral tolerance to food protein. *Mucosal Immunol*. 2012 May;5(3):232–239.

111. Fritsche R, Pahud JJ, Pecquet S, Pfeifer A. Induction of systemic immunologic tolerance to beta-lactoglobulin by oral administration of a whey protein hydrolysate. *J Allergy Clin Immunol.* 1997 Aug;100(2):266–73.
112. Vandenas Y, Castrellon PG, Rivas R, et al. Safety of soya-based infant formulas in children. *Br J Nutr.* 2014;111(8):1340–1360. doi: 10.1017/S0007114513003942.
113. Koletzko S. Hydrolysed formula and risk of allergic or autoimmune disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2016; 352 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.i974> (Published 08 March 2016) *BMJ* 2016;352: i974
114. EFSA NDA Panel (EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies), 2014. Scientific Opinion on the essential composition of infant and follow-on formulae. *EFSA Journal* 2014;12(7):3760, 106 pp. doi:10.2903/j.efsa.2014.3760
115. Sauser J, Nutten S, de Groot N et al. Partially Hydrolyzed Whey Infant Formula: Literature Review on Effects on Growth and the Risk of Developing Atopic Dermatitis in Infants from the General Population. *Int Arch Allergy Immunol.* 2018;177(2):123–134
116. Szajewska H, Horvath A. Meta-analysis of the evidence for a partially hydrolyzed 100% whey formula for the prevention of allergic diseases. *Curr Med Res Opin.* 2010 Feb;26(2):423–37. doi: 10.1185/03007990903510317
117. Alexander DD, Cabana MD. Partially hydrolyzed 100% whey protein infant formula and reduced risk of atopic dermatitis: a meta-analysis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010 Apr;50(4):422–30. doi: 10.1097/MPG.0b013e3181cea52b
118. Szajewska H, Horvath A. A partially hydrolyzed 100% whey formula and the risk of eczema and any allergy: an updated meta-analysis. *World Allergy Organ J.* 2017 Jul 26;10(1):27. doi: 10.1186/s40413-017-0158-z
119. Athanasopoulou P, Deligianni E, Dean T, Dewey A, Venter C. Use of baked milk challenges and milk ladders in clinical practice: a worldwide survey of healthcare professionals. *Clin Exp Allergy.* 2017 Mar;47(3):430-434.
120. Ball HB, Luyt D. Home-based cow's milk reintroduction using a milk ladder in children less than 3 years old with IgE-mediated cow's milk allergy. *Clin Exp Allergy.* 2019 Jun;49(6):911-920. doi: 10.1111/cea.13366. Epub 2019 Mar 4. PMID: 30737842.
121. Gappa M, Filipiak-Pittroff B, Libuda L, von Berg A, Koletzko S, Bauer CP, Heinrich J, Schikowski T, Berdel D, Standl M. Long-term effects of hydrolyzed formulae on atopic diseases in the GINI study. *Allergy.* 2020 Dec 15. doi: 10.1111/all.14709. Epub ahead of print.
122. Bischoff SC, Barbara G, Buurman W, Ockhuizen T, Schulzke JD, Serino M, Tilg H, Watson A, Wells JM. Intestinal permeability — a new target for disease prevention and therapy. *BMC Gastroenterol.* 2014 Nov 18;14:189. doi: 10.1186/s12876-014-0189-7
123. Carlier FM, Sibille Y, Pilette C. The epithelial barrier and immunoglobulin A system in allergy. *Clin Exp Allergy.* 2016 Nov;46(11):1372–1388. doi: 10.1111/cea.12830. Epub 2016 Oct 21.
124. Luissint A.C., Parkos C.A., Nusrat A. Inflammation and the Intestinal Barrier: Leukocyte-Epithelial Cell Interactions, Cell Junction Remodeling, and Mucosal Repair. *Gastroenterology.* 2016 Oct;151(4):616–32.
125. Приходченко Н.Г. Клинико-патогенетические механизмы формирования аллергии к белку коровьего молока у детей первого года жизни: дис. д-ра мед. наук: 14.01.08. Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, 2020.
126. Пат. RU, 2689796 RU, G 01 N33/53. Способ оценки эффективности этапной элиминационной диетотерапии гастроинтестинальной пищевой аллергии у детей

[электронный ресурс] / Шуматова Т.А., Приходченко Н.Г., Зернова Е.С., Ни А.Н., Катенкова Э.Ю.: заявитель и патентообладатель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации — № 2018115906; заявл., 26.04.2018.; опублик. 29.05.2019, БИ № 16. — URL: [https://www1.fips.ru/registers-doc-view/fips_servlet?](https://www1.fips.ru/registers-doc-view/fips_servlet?DB=RUPAT&DocNumber=2689796&TypeFile=html)

DB=RUPAT&DocNumber=2689796&TypeFile=html

127. Muraro MA, Giampietro PG, Galli E. Soy formulas and nonbovine milk. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;89: 97–101. 32.

128. Galli E, Chini L, Paone F, Moschese V, Knafelz D, Panel P et al. Clinical comparison of different replacement milk formulas in children with allergies to cow's milk proteins. 24-month follow-up study. *Minerva Pediatr* 1996;48:71–77. 33.

129. Klemola T, Vanto T, Juntunen-Backman K, Kalimo K, Korpela R, Varjonen E. Allergy to soy formula and to extensively hydrolyzed whey formula in infants with cow's milk allergy: a prospective, randomized study with a follow-up to the age of 2 years. *J Pediatr* 2002;140:219–224

130. Vandenplas Y, Al-Hussaini B, Al-Mannaie K, Al-Sunaid A, Ayesh WH, El-Degeir M, et al. Prevention of Allergic Sensitization and Treatment of Cow's Milk Protein Allergy in Early Life: The Middle-East Step-Down Consensus. *Nutrients* [Internet]. 2019 Jul 1;11(7). Available from: </pmc/articles/PMC6683055>.

131. Dramburg S, Hilger C, Santos AF et al. EAACI Molecular Allergy User's Guide 2.0. *Pediatr Allergy Immunol*. 2023 Mar; 34 Suppl 28:e13854. doi: 10.1111/pai.13854.

132. Munblit D, Perkin MR, Palmer DJ, Allen KJ, Boyle RJ. Assessment of Evidence About Common Infant Symptoms and Cow's Milk Allergy. *JAMA Pediatr*. 2020; 174(6):599–608.

133. Spolidoro GCI, Amera YT, Ali MM, Nyassi S, Lisik D, Ioannidou A, Rovner G, Khaleva E, Venter C, van Ree R, Worm M, Vlieg-Boerstra B, Sheikh A, Muraro A, Roberts G, Nwaru BI. Frequency of food allergy in Europe: An updated systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2023 Feb; 78(2):351-368. doi: 10.1111/all.15560.

134. Buzzulini F, Da Re M, Scala E, Martelli P, Conte M, Brusca I, Villalta D. Evaluation of a new multiplex assay for allergy diagnosis. *Clin Chim Acta*. 2019 Jun; 493:73-78. doi: 10.1016/j.cca.2019.02.025.

135. Henzgen M, Ballmer-Weber BK, Erdmann S. et al. Skin testing with food allergens. Guideline of the German Society of Allergy and Clinical Immunology (DGAKI), the Physicians' Association of German Allergologists (ADA) and the Society of Pediatric Allergy (GPA) together with the Swiss Society of Allergy. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2008 Nov; 6(11):983-8. English, German. doi: 10.1111/j.1610-0387.2008.06889.x.

136. Muraro A, Worm M, Alviani C. et al. European Academy of Allergy and Clinical Immunology, Food Allergy, Anaphylaxis Guidelines Group. EAACI guidelines: Anaphylaxis (2021 update). *Allergy*. 2022 Feb; 77(2):357-377. doi: 10.1111/all.15032. Epub 2021 Sep 1. PMID: 34343358.

137. Sicherer S.H, Warren CM, Dant C, Gupta RS, Nadeau KC. Food Allergy from Infancy Through Adulthood. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020 Jun;8(6):1854-1864. doi: 10.1016/j.jaip.2020.02.010. PMID: 32499034; PMCID: PMC7899184

138. Gamirova, A., Berbenyuk, A., Levina, D., Peshko, D., Simpson, M. R., Azad, M. B., Järvinen, K. M., Brough, H. A., Genuneit, J., Greenhawt, M., Verhasselt, V., Peroni, D. G., Perkin, M. R., Warner, J. O., Palmer, D. J., Boyle, R. J., & Munblit, D. (2022). Food Proteins in Human Breast Milk

and Probability of IgE-Mediated Allergic Reaction in Children During Breastfeeding: A Systematic Review. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 10(5), 1312-1324.e8. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2022.01.028>

139. Nowak-Węgrzyn A. Food protein-induced enterocolitis syndrome and allergic proctocolitis. *Allergy Asthma Proc* 2015; 36:172. doi: 10.2500/aap.2015.36.3811.

140. Sopo SM, Monaco S, Bersani G, et al. Proposal for management of the infant with suspected food protein-induced allergic proctocolitis. *Pediatr Allergy Immunol* 2018;29:215-218. doi:10.1111/pai.12844.

141. Uncuoğlu A, Aydoğan M, Şimşek IE, et al. Prospective assessment of clinical characteristics and responses to dietary elimination in food protein-induced allergic proctocolitis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2022;10:206-14.e201. doi: 10.1016/j.jaip.2021.10.048.

142. Katz Y, Rajuan N, Goldberg MR, Eisenberg E, Heyman E, Cohen A, Leshno M. Early exposure to cow's milk protein is protective against IgE-mediated cow's milk protein allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2010 Jul;126(1):77-82.e1. doi: 10.1016/j.jaci.2010.04.020. Epub 2010 Jun 11. PMID: 20541249.

143. Saulyte J, Regueira C, Montes-Martínez A, Khudyakov P, Takkouche B. Active or passive exposure to tobacco smoking and allergic rhinitis, allergic dermatitis, and food allergy in adults and children: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med*. 2014 Mar 11;11(3):e1001611. doi: 10.1371/journal.pmed.1001611.

144. Lau H.X, Lee J.W, Yap Q.V et al. Smoke exposure and childhood atopic eczema and food allergy: A systematic review and meta-analysis. *Pediatr Allergy Immunol*. 2023 Aug;34(8):e14010. doi: 10.1111/pai.14010.

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

Приложение А1. Состав рабочей группы:

Намазова-Баранова Лейла Сеймуровна	академик РАН, президент Союза педиатров России, руководитель НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», заведующая кафедрой факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, главный внештатный детский специалист по профилактической медицине Минздрава России
Баранов Александр Александрович	академик РАН, почетный президент Союза педиатров России, советник руководителя НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», главный внештатный специалист педиатр Минздрава России
Алексеева Анна Александровна	к.м.н., заведующая многопрофильным педиатрическим дневным стационаром НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», заместитель руководителя КДЦ для детей, член Союза педиатров России
Амбарчян Эдуард Тигранович	к.м.н, врач дерматовенеролог, заведующий отделом детской дерматологии НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», член Союза педиатров России.
Астафьева Наталья Григорьевна	д.м.н., профессор, заведующий кафедрой клинической иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И.Разумовского МЗ РФ.
Вахлова Ирина Вениаминовна	доктор медицинских наук, профессор, декан педиатрического факультета, заведующая кафедрой госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, член Союза педиатров России
Вишнева Елена Александровна	д.м.н., профессор РАН, пресс-секретарь Союза педиатров России, заместитель руководителя по науке НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», профессор кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России
Волков Константин Станиславович	к.м.н., ведущий научный сотрудник НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» Минобрнауки России, член Союза педиатров России
Добрынина Елена Александровна	к.м.н., врач аллерголог-иммунолог, член Союза педиатров России.
Ильина Наталья Ивановна	д.м.н., профессор, заместитель директора по клинической работе – главный врач ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, главный внештатный специалист по аллергологии и

	иммунологии ФМБА России.
Калугина Вера Геннадьевна	к.м.н., научный сотрудник отдела клинической иммунологии и аллергологии НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», ассистент кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, член Союза педиатров России.
Ковтун Ольга Петровна	д.м.н., академик РАН, вице-президент Союза педиатров России, главный педиатр Уральского федерального округа, ректор ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России,
Курбачева Оксана Михайловна	д.м.н., профессор, заведующий отделением бронхиальной астмы ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, главный внештатный специалист по аллергологии и иммунологии Центрального Федерального округа.
Левина Юлия Григорьевна	к.м.н., заведующая отделом клинической иммунологии и аллергологии НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», доцент кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, член Союза педиатров России
Макарова Светлана Геннадьевна	д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе, руководитель Центра профилактической педиатрии ФГАУ «НМИЦ Здоровья детей» Минздрава России
Мешкова Лариса Яковлевна	д.м.н., профессор, главный внештатный аллерголог-иммунолог департамента Смоленской области по здравоохранению, заведующая кафедрой клинической иммунологии и аллергологии Смоленского государственного медицинского университета
Новик Геннадий Айзикович	д.м.н., профессор, вице-президент Союза педиатров России, заведующий кафедрой педиатрии им. Профессора И. М. Воронцова ФП и ДПО ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России
Пампура Александр Николаевич	д.м.н., профессор, заведующий отделением аллергологии и клинической иммунологии НИКИ педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, главный внештатный детский специалист – аллерголог-иммунолог Департамента здравоохранения г. Москвы
Петровский Федор Игоревич	д.м.н., профессор кафедры фармакологии, педиатрии и инфекционных болезней БУ «Ханты-Мансийской государственной медицинской академии», д.м.н., член

	Союза педиатров России.
Селимзянова Лилия Робертовна	к.м.н., ведущий научный сотрудник отдела стандартизации и изучения основ доказательной медицины НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», доцент кафедры педиатрии и детской ревматологии ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, член Союза педиатров России.
Ткаченко Михаил Арнольдович	к.м.н, врач педиатр, гастроэнтеролог, член Союза педиатров России
Феденко Елена Сергеевна	д.м.н., профессор, заведующая отделением аллергии и иммунопатологии кожи ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России
Фомина Дарья Сергеевна	к.м.н., руководитель Московского городского научно-практического центра аллергологии и иммунологии ГБУЗ «Городская клиническая больница № 52 ДЗМ», доцент кафедры клинической иммунологии и аллергологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, внештатный специалист аллерголог-иммунолог Департамента здравоохранения г. Москвы
Хаитов Муса Рахимович	академик РАН, д.м.н., профессор, руководитель ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, главный внештатный специалист по аллергологии и иммунологии Минздрава России.
Чемакина Дарья Сергеевна	к.м.н., врач аллерголог-иммунолог, старший научный сотрудник НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», член Союза педиатров России.
Эфендиева Камилла Евгеньевна	к.м.н., ответственный секретарь Союза педиатров России, заместитель руководителя по международным связям и образовательной деятельности НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», доцент кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, член Союза педиатров России

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

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. Врачи-педиатры,
2. Аллергологи-иммунологи;
3. Врачи общей практики (семейные врачи);
4. Врачи общей практики
5. Врачи-терапевты
6. Врачи-дерматовенерологи
7. Гастроэнтерологи;
8. Диетологи;
9. Студенты медицинских ВУЗов;
10. Обучающиеся в ординатуре и интернатуре.

Методы, используемые для сбора/селекции доказательств: поиск в электронных базах данных.

Описание методов, использованных для оценки качества и силы доказательств: доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кохрейновскую библиотеку, базы данных EMBASE, MEDLINE и PubMed. Глубина поиска - 15 лет.

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:

- консенсус экспертов;
- оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой.

Методы, использованные для анализа доказательств:

- обзоры опубликованных мета-анализов;
- систематические обзоры с таблицами доказательств.

Описание методов, использованных для анализа доказательств

При отборе публикаций, как потенциальных источников доказательств, использованная в каждом исследовании методология изучается для того, чтобы убедиться в ее валидности. Результат изучения влияет на уровень доказательств, присваиваемый публикации, что в свою очередь, влияет на силу рекомендаций.

Для минимизации потенциальных ошибок каждое исследование оценивалось независимо. Любые различия в оценках обсуждались всей группой авторов в полном составе. При невозможности достижения консенсуса привлекался независимый эксперт.

Таблицы доказательств: заполнялись авторами клинических рекомендаций.

Методы, использованные для формулирования рекомендаций: консенсус экспертов.

Индикаторы доброкачественной практики (Good Practice Points – GPPs)

Рекомендуемая доброкачественная практика базируется на клиническом опыте авторов разработанных рекомендаций.

Экономический анализ

Анализ стоимости не проводился и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

Метод валидации рекомендаций

- Внешняя экспертная оценка.
- Внутренняя экспертная оценка.

Описание метода валидации рекомендаций

Настоящие рекомендации в предварительной версии были рецензированы независимыми экспертами, которых, прежде всего, попросили прокомментировать, насколько доступна для понимания интерпретация доказательств, лежащая в основе рекомендаций.

От врачей первичного звена получены комментарии в отношении доходчивости изложения данных рекомендаций, а также их оценка важности предлагаемых рекомендаций, как инструмента повседневной практики.

Все комментарии, полученные от экспертов, тщательно систематизировались и обсуждались членами рабочей группы (авторами рекомендаций). Каждый пункт обсуждался в отдельности.

Консультация и экспертная оценка

Проект рекомендаций был рецензирован независимыми экспертами, которых, прежде всего, 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 систематических ошибок при разработке рекомендаций сведен к минимуму.

Основные рекомендации

Сила рекомендаций (1-2) на основании соответствующих уровней доказательств (A-C) и индикаторы доброкачественной практики (табл. 1) – good practice points (GPPs) приводятся при изложении текста рекомендаций.

Таблица 3.

Шкала оценки уровней достоверности доказательств (уровень достоверности доказательств) для методов диагностики (диагностических вмешательств)

Уровень достоверности доказательств	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением мета-анализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

Таблица 4.

Шкала оценки уровней достоверности доказательств для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

Уровень достоверности доказательств	Расшифровка
1	Систематический обзор РКИ с применением мета-анализа
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением мета-анализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Таблица 5.

Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

Уровень убедительности рекомендаций	Расшифровка
--------------------------------------------	--------------------

А	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
В	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
С	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

Актуализация данных клинических рекомендаций будет проводиться не реже, чем один раз в три года. Принятие решения об обновлении будет принято на основании предложений, представленных медицинскими профессиональными некоммерческими организациями с учётом результатов комплексной оценки лекарственных препаратов, медицинских изделий, а также результатов клинической апробации.

Приложение А3. Связанные документы

Порядки оказания медицинской помощи: Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 16 апреля 2012 г. N 366н "Об утверждении Порядка оказания педиатрической помощи"

Информация о лекарственных средствах: <https://grls.rosminzdrav.ru/>

Прочие документы, с учетом которых разработаны клинические рекомендации:

1. Федеральный закон от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (Собрание законодательства Российской Федерации, 2011 г., № 48, ст. 6724);
2. Международная классификация болезней, травм и состояний, влияющих на здоровье (МКБ – 10);
3. Приказ МЗ РФ от 20 декабря 2012г. № 1183н Об утверждении номенклатуры должностей медицинских работников и фармацевтических работников.
4. Приказ МЗ РФ от 23 июля 2010 г. № 541н. «Единый квалификационный справочник должностей руководителей, специалистов и служащих, раздел Квалификационные характеристики должностей работников в сфере здравоохранения».
5. Федеральный закон от 25.12.2018 № 489 489-ФЗ «О внесении изменений в статью 40 Федерального закона «Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации» и Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации" по вопросам клинических рекомендаций».
6. Приказ Минздрава России от 28.02.2019 г. № 103н «Об утверждении порядка и сроков разработки клинических рекомендаций, их пересмотра, типовой формы клинических рекомендаций и требований к их структуре, составу и научной обоснованности включаемой в клинические рекомендации информации».
7. Приказ Минздрава России от 23.06.2020 № 617н «О внесении изменений в приложения № 1, 2 и 3 к приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации от 28 февраля 2019 г. № 103н "Об утверждении порядка и сроков разработки клинических рекомендаций, их пересмотра, типовой формы клинических рекомендаций и требований к их структуре, составу и научной обоснованности включаемой в клинические рекомендации информации»
8. Приказ Минздрава России от 13.10.2017 N 804н "Об утверждении номенклатуры медицинских услуг".
9. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 14 января 2019 г. № 4н «Об утверждении порядка назначения лекарственных препаратов, форм рецептурных бланков на лекарственные препараты, порядка оформления указанных бланков, их учета и хранения».

Приложение А3.1 Примеры формулировки диагнозов

Пищевая аллергия представляет собой патогенетический механизм формирования определенных заболеваний и/или симптомокомплексов, и соответственно, не является нозологическим диагнозом. Тем не менее, учитывая высокую этиологическую и клиническую значимость ПА в патогенезе ряда аллергических заболеваний, наличие ПА (при необходимости - с расшифровкой основных причинно-значимых аллергенов) целесообразно включать в полный клинический диагноз после обозначения основной нозологической формы.

- Атопический дерматит, распространенная форма, среднетяжелое течение, обострение. Пищевая аллергия (сенсibilизация к белку коровьего молока, белку пшеницы) (L27.2)
- Аллергическая крапивница. Пищевая аллергия (сенсibilизация к белкам куриного яйца, молока) Анафилаксия, вызванная пищевым продуктом (яйцом) (T78.1)
- Аллергический гастроэнтерит. Пищевая аллергия (K52.2).

Приложение А3.2 Противопоказания для проведения кожного тестирования

К основным противопоказаниям для проведения кожного тестирования относятся обострения основного заболевания, острые инфекционные болезни, туберкулез, невозможность кооперации с пациентом; тяжелые хронические сердечно-сосудистые болезни; беременность; ВИЧ-инфекция (вирус иммунодефицита человека), анафилаксия в течение предыдущих 30 дней. На результаты кожных тестов оказывают влияние антигистаминные препараты для системного применения, трициклические антидепрессанты (неселективные ингибиторы обратного захвата моноаминов и ряд антипсихотических препаратов).

Перед проведением кожного тестирования с аллергенами следует обязательно отменить антигистаминные препараты для системного применения на 3–7 дней в зависимости от препарата, в противном случае результаты исследования будут ложноотрицательными.

Прием трициклических антидепрессантов прекращают за 1 мес перед постановкой проб, нанесение топических стероидов на кожу внутренней поверхности предплечья — место постановки тестов — за 2 недели до тестирования, после лечения ГКС для системного применения в дозе 50 мг/сут (по преднизолону) в течение 7-10 дней – кожное тестирование следует отложить на 3-7 дней, при длительном их применении в дозе выше 10 мг/сутки – на 3 недели.

Не влияют (или оказывают крайне незначительный эффект) на результаты кожных тестов ГКС для системного применения в низких дозах (до 10 мг/сут) при непродолжительном приеме, ингаляционные ГКС, бронходилататоры, антагонисты лейкотриеновых рецепторов.

При уртикарном дермографизме и других формах хронической крапивницы возможен ложноположительный результат тестов.

Приложение А3.3. Перекрестная реактивность пищевых и непищевых источников аллергенов.

Таблица 1. 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, сырой картофель, шпинат, арахис, сельдерей, киви, анис, фенхель, кориандр, тмин, соя, хурма
Пыльца полыни	Сельдерей, картофель, морковь, фенхель, укроп, красный перец, кориандр, тмин, ромашка, анис, дыня, арбуз, семена подсолнечника, горчица, паприка
Пыльца подсолнечника	Подсолнечное масло, халва, ромашка, майонез, горчица, личи
Пыльца лебеды	Банан, дыня, персик (редко: нектарин, спаржа, киви, картофель, маслины, лук)
Латекс	Ананас, авокадо, банан, каштан, папайя, инжир, шпинат, картофель, помидоры, киви
Пыльца сорных, луговых трав	Мед и продукты пчеловодства, клубника
Пыльца сложноцветных	Подсолнечное масло, семечки, халва, арбуз, дыня, артишоки, цикорий, эстрагон, мед и продукты пчеловодства.
Пыльца амброзии	Дыня, арбуз, банан, мед, семена подсолнечника, халва
Шерсть, перхоть кошки	Свинина
Клещи домашней пыли	Ракообразные и моллюски
Грибковые аллергены	Перекрестная реактивность между альтернативой и шпинатом, маннитолом, культивируемыми грибами
Инсектные аллергены	Продукты пчеловодства

Таблица 2. Белки, обуславливающие наличие перекрестной сенсибилизации к аллергенам различного происхождения.

Аллергокомпонент	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
Бычий сывороточный альбумин	Молоко Говядина, баранина, оленина – в сыром виде.
Липидтранспортующий белок (LTP)	Персики, абрикосы, сливы, яблоки, злаки, арахис, грецкий орех, миндаль, фисташки, брокколи, морковь, сельдерей, томаты, дыня, киви Пыльца полыни, платана, конопля.
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, цуккини, морковь.

Приложение А3.4. Продукты, богатые гистамином и гистаминолибераторы

1. Пищевые продукты с высоким содержанием гистамина

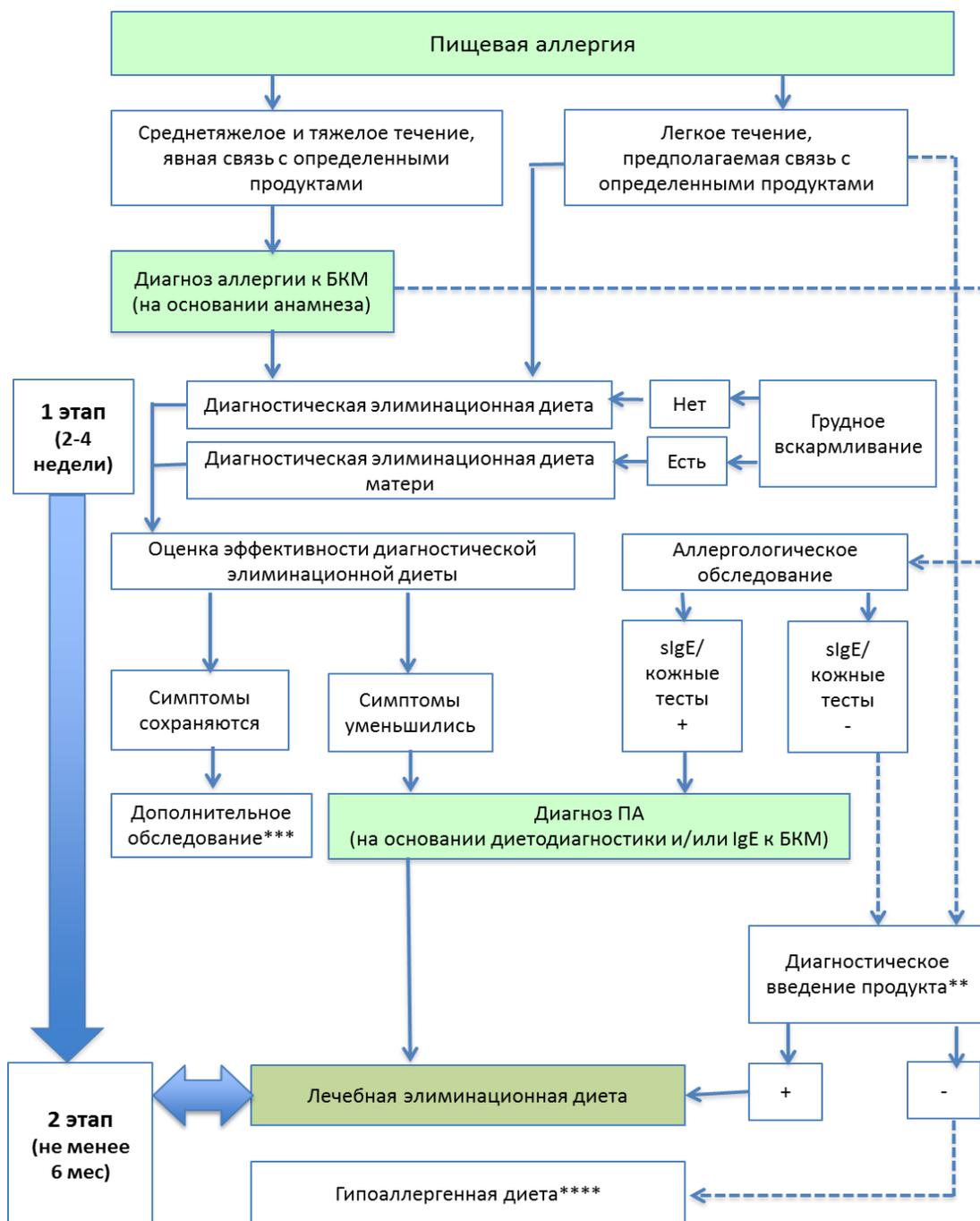
1.1. Нативные - томаты, шпинат, баклажаны; мясные субпродукты, морепродукты;

1.2. Консервированные и ферментированные мясные продукты, продукты глубокой переработки (ветчина, окорок, сосиски, колбасные изделия); ферментированные сыры; ферментированные напитки; квашеная капуста; консервированная рыба: тунец, скумбрия, анчоусы (хамса), копченая сельдь и икра;

2. Пищевые продукты – гистаминолибераторы: клубника, шоколад, яичный белок; специи; папайя, ананас; бобовые (горох, соя, чечевица, фасоль, арахис) за счет присутствующего лецитина; виноград, бананы и цитрусовые (лимоны, апельсины, мандарины), ананасы, помидоры, киви, орехи, алкогольные напитки и шоколад.

3. Пищевые добавки (E-100-E-518): аннато (E160b), кармин (E120), эритритол (ERT), гуаровая камедь (E412), каррагинан, желатин, пектин (ПВ), сульфиты и их производные, салицилаты, бензойная кислота (E 210-219) и ее производные (E 211– E 219), а также тартразин (E102), азо красители (E102-124), глутамат натрия (E621) , желирующие агенты, разрыхлители, увлажнители, эмульгаторы, усилители запахов, антиоксиданты, отделяющие субстанции, подсластители, субстанции для выпечки, усилители вкуса, модифицированные крахмалы, пеногасители, стабилизаторы, вкусовые приправы. Некоторые из них входят в состав жевательной резинки, леденцов и подобных изделий.

Приложение А3.5 Алгоритм диагностики и ведения пациентов с ПА на 1 этапе диетотерапии.



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; *** - следует оценить комплаенс (строгость соблюдения диеты), сенситизацию к более широкому кругу пищевых аллергенов, провести дифференциальную диагностику (см. выше); **** — молочные продукты на первом году жизни - в ограниченном объеме.

Приложение А3.6. Тактика ведения детей с ПА (в том числе с АБКМ) на 2 и 3 этапе диетотерапии.

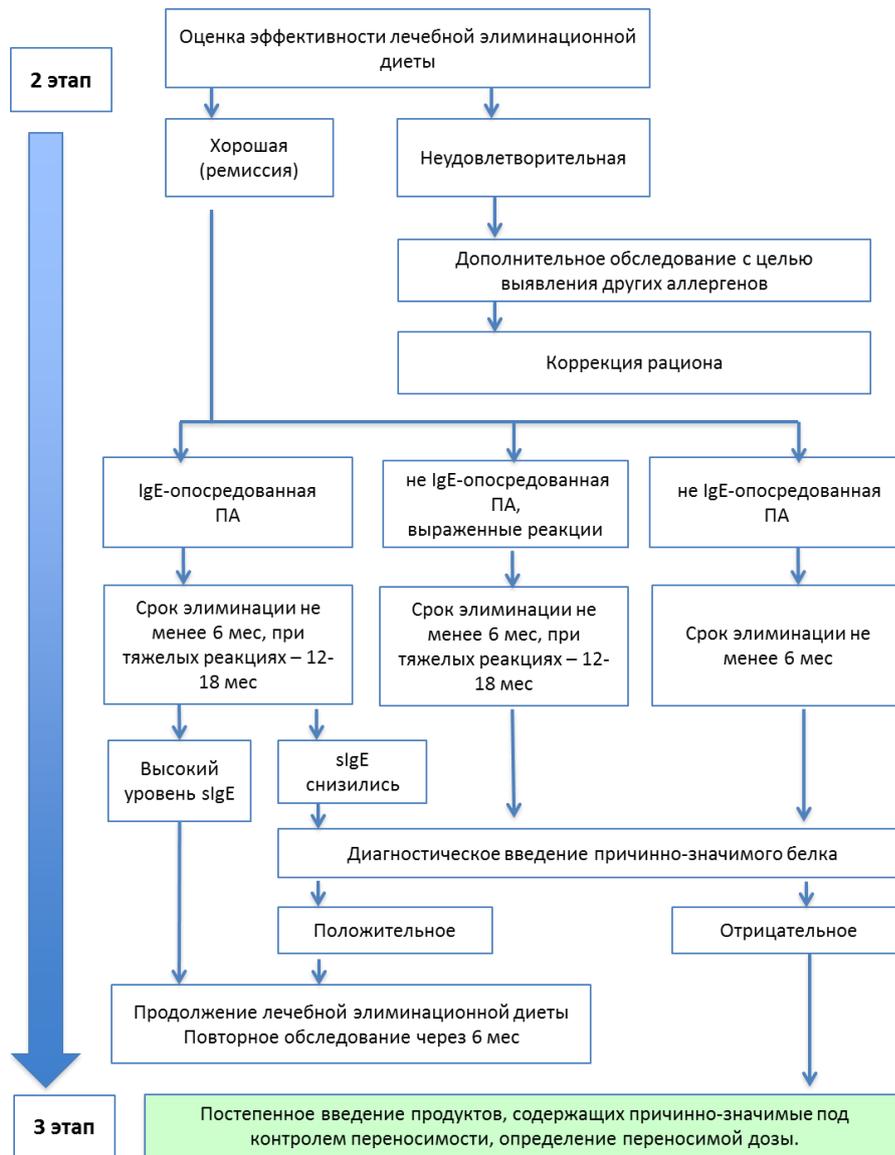


Рис. 1. Тактика ведения детей с ПА на 2 и 3 этапе диетотерапии.



Рис. 2. Тактика ведения детей с АБКМ на 2 и 3 этапе диетотерапии [145].

Аллергическая энтеропатия	Аллергический энтероколит	Инфекционные болезни <ul style="list-style-type: none"> • вирусный гастроэнтерит, • гастроэнтерит бактериальной (Salmonella, Shigella, Campylobacter, Yersinia) этиологии, • зоонозы. 	Другие проявления гастроинтестинальной ПА <ul style="list-style-type: none"> • другие формы не-IgE-опосредованной ПА (энтеропатия, индуцированная пищевыми белками), • гастроинтестинальная патология, • IgE-опосредованная гастроинтестинальная ПА (анафилаксия). 	Другие проявления гастроинтестинальной ПА <ul style="list-style-type: none"> • ГЭРБ • Болезнь Гиршпрунга, • Инвагинация, • Кишечная непроходимость, • Пилоростеноз, • Целиакия, • Дивертикул Меккеля, • Некротизирующий энтероколит 	Другие болезни <ul style="list-style-type: none"> • Неврологические (эпилепсия, энцефалопатия), • сердечно-сосудистые (врождённые пороки сердца, кардиомиопатия, нарушения ритма), интоксикации, • врождённые метаболические нарушения.
		Мальабсорбция при иммунных нарушениях <ul style="list-style-type: none"> • аутоиммунная энтеропатия • первичный иммунодефицит 	Мальабсорбция при заболеваниях ЖКТ <ul style="list-style-type: none"> • протеин-теряющая энтеропатия • панкреатическая недостаточность 	Мальабсорбция при врожденных аномалиях <ul style="list-style-type: none"> • лимфангиоэктазия кишечника • патология эпителия (напр., болезнь цитоплазматических включений микроворсинок) 	
	Аллергический проктоколит	Воспалительные заболевания кишечника <ul style="list-style-type: none"> • Болезнь Гиршпрунга • Болезнь Крона • Язвенный колит 			

Рис.3. Дифференциальная диагностика при неIgE-обусловленных проявлениях ПА [145].

Приложение А3.7. 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.*

Степень ограничений и набор продуктов рациона матери должны быть индивидуальны и зависят в первую очередь от тяжести клинических проявлений аллергии у ребенка и аллергической патологии у матери. Коррекция рациона возможна и при подозрении на реакции неспецифической гиперчувствительности.

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.

Детям на грудном вскармливании с тяжелыми проявлениями ПА, которые невозможно купировать диетой матери (например, в сочетании с тяжелым атопическим дерматитом, 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 4 недель.

Приложение А3.8. Выбор лечебной смеси при аллергии к БКМ (при смешанном или искусственном вскармливании)

В настоящее время элиминационная диетотерапия — наиболее эффективная стратегия ведения детей с аллергией к белкам коровьего молока.

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**.

Если при приеме смеси на основе **высокогидролизованного белка** состояние не улучшается в течение 2 - 4 недель, рекомендуется перевод на питание на основе **аминокислот**.

Элиминационная диета с использованием лечебной смеси назначается на срок от 6 до 12 мес. индивидуально. 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 и его нормальном значении, пробуют ввести продукт, содержащий белок коровьего молока.

Специализированные смеси для детей с аллергией к БКМ

Все лечебные смеси обогащены комплексом витаминов, макро- и микроэлементов и соответствуют требованиям по ингредиентному составу, биологической пищевой ценности, влиянию на физическое и психомоторное развитие детей.

Состав специализированных формул может отличаться; следует выбирать смеси с преобладанием пептидов размером менее 1200 Да, обогащенные дополнительными (функциональными) компонентами. Важно обращать внимание на следовые количества веществ в составе, которые могут в некоторых случаях оказаться клинически значимыми.

Важным функциональным компонентом специализированных смесей являются олигосахариды, аналогичные по структуре олигосахаридам грудного молока, например, 2'-фукозиллактоза и лакто-н-тетраоза. Олигосахариды грудного молока (ОГМ) - ключевые нутриенты, обладающие клинической эффективностью, в том числе пребиотической: защищая от воздействия патогенов, способствуют формированию иммунной системы, адекватному становлению микробиоты, развитию взаимосвязей нейроиммунного взаимодействия.

Галакто- и фруктоолигосахариды (ГОС/ФОС) также показали в исследованиях пребиотическое действие - бифидогенный эффект и положительное влияние на противоинфекционный иммунный ответ. Перспективным является применение синбиотиков (обогащение формулы одновременно пробиотиком и пребиотиками – ГОС/ФОС и ОГМ).

Содержание в смеси среднецепочечных триглицеридов существенно повышает усвояемость жирового компонента формулы, что может быть особенно актуально для пациента с гастроинтестинальными проявлениями, в том числе тяжелыми, сопровождающимися мальабсорбцией.

Наличие Омега-3 (докозагексаеновой кислоты) и Омега-6 (арахидоновой кислоты) в смеси важно для правильного развития нервной системы и формирования когнитивных функций.

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 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 и у кормящих матерей детей, имеющих ПА к БКМ.

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 возможно у детей с ПА в возрасте старше 6 месяцев с нетяжелыми проявлениями аллергии к БКМ при отсутствии гастроинтестинальных нарушений и сенсibilизации к белку сои.

Другие показания для назначения соевых смесей включают тяжелую персистирующую непереносимость лактозы, включая тяжелое поражение слизистой оболочки тонкого кишечника, редкие случаи наследственной (первичной) лактазной недостаточности и галактоземию, а также религиозные и этические ограничения для применения смесей на основе животного белка.

Применение соевых смесей 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

Формула на основе высоко гидролизованного протеина риса может быть безопасной для детей с аллергией к белкам коровьего молока.

Такая смесь может быть рассмотрена² в качестве метода лечения у некоторых грудных детей, которые отказываются / не переносят смеси на основе глубокого гидролиза БКМ, либо воспитываются в семьях вегетарианцев.

² В настоящее время смесь на основе высоко гидролизованного протеина риса не доступна на территории РФ.

Приложение А3.9 Алгоритм выбора лечебной смеси для детей с различными проявлениями аллергии к белкам коровьего молока.

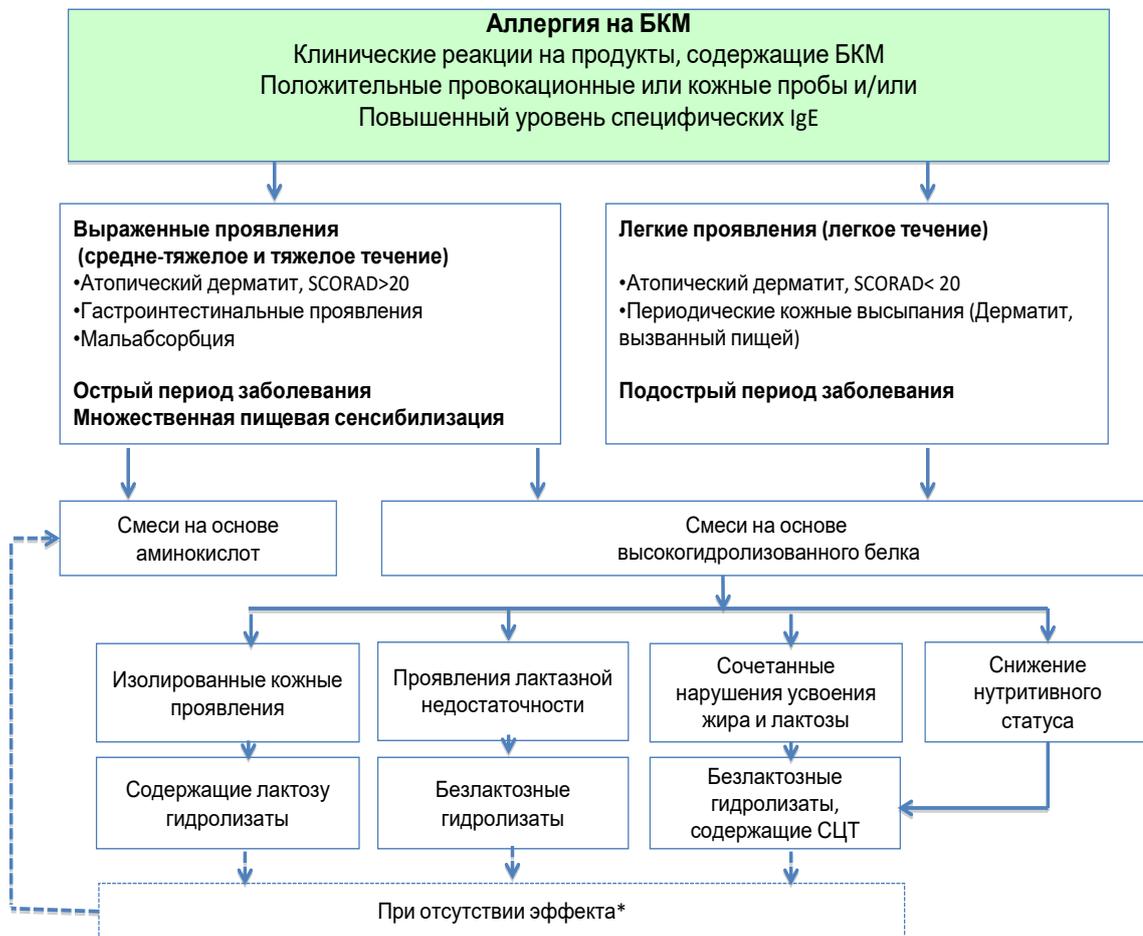


Рис. 1. Алгоритм выбора лечебной смеси у детей с аллергией к БКМ

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 — среднепочечные триглицериды.

Приложение А3.10. Принципы введения прикорма детям первого года жизни с ПА.

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, с учетом готовности ребенка и формирования у него пищевого интереса.



В зависимости от нутритивного статуса ребенка и характера стула первым прикормом может быть овощное пюре или безмолочная каша (при аллергии к БКМ). Чаще первым прикормом является монокомпонентное пюре из овощей: кабачков, патиссонов, цветной, белокочанной, брюссельской капусты, брокколи, тыквы.

При дефиците массы тела первым прикормом может быть каша, при наличии у ребенка аллергии к БКМ и пшенице – безмолочная и безглютеновая (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 любого вида мяса. Пациентам с аллергией к БКМ можно начать с мяса кролика, индейки, свинины, курицы, конины. Пациентам с аллергией на куриный желток не следует первым вводить мясо курицы.

Первым фруктовым прикормом является пюре из яблок или груш. Введение фруктовых соков, морсов и компотов желательно отложить на более поздний возраст, так как они содержат большое количество сахара.

В целом цвет овоща или фрукта не имеет значения для введения его в рацион ребенка с ПА.

Каждый новый продукт вводят в питание ребенка постепенно. 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 можно увеличить до соответствующего возрасту в течение 3-5 дней.

Приложение А3.11. Расширение рациона детям с ПА

На этапе расширения рациона детям с не-IgE-формой АБКМ, врач аллерголог-иммунолог может рекомендовать постепенное введение продуктов в рамках, так называемых «молочной» и «яичной» лестниц в домашних условиях. Суть метода заключается в пошаговом введении продуктов, начиная с их небольшого количества (размер горошинки), длительно термически обработанных, заканчивая объёмами большего размера и термически не обработанными. Интервал между ступенями составляет около 1-3 месяцев (но может быть и больше), при этом ребенок должен минимум 3 раза в неделю употреблять продукты, соответствующие определённой ступени лестницы. Если симптомы пищевой аллергии возникли на одной из ступеней лестницы, следует вернуться к предыдущей ступени и оставаться на ней минимум 1 мес.

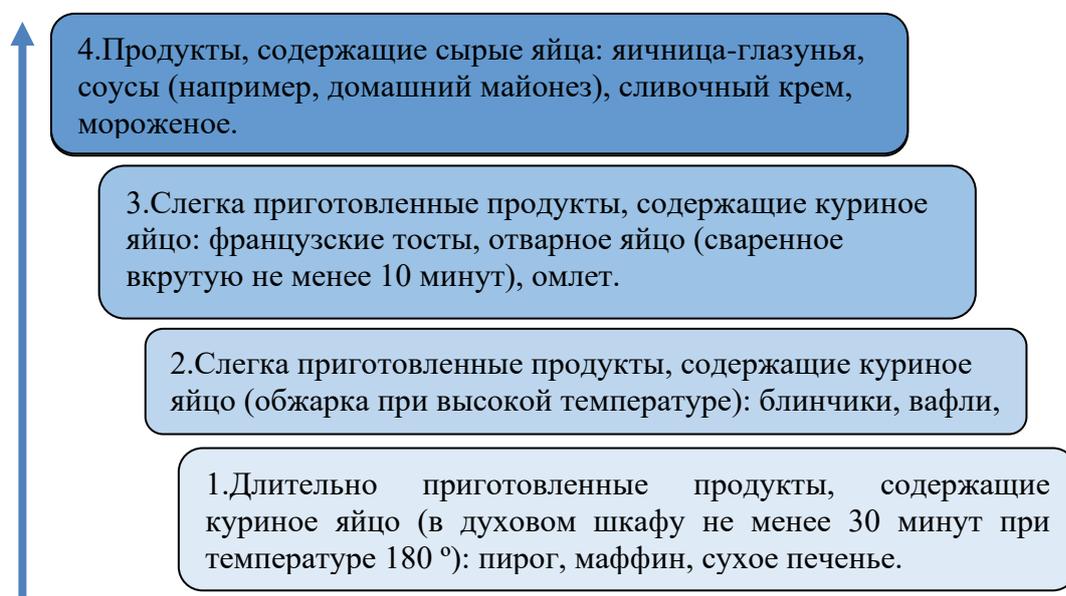


Рис.1. «Яичная лестница», ступени.

Яичная лестница представляет собой последовательное введение продуктов, содержащих белки куриного яйца (рис.1):

1. Ступень. Длительно приготовленные продукты, содержащие куриное яйцо (в духовом шкафу не менее 30 минут при температуре 180 °): пирог, маффин, сухое печенье.
2. Ступень. Слегка приготовленные продукты, содержащие куриное яйцо (обжарка при высокой температуре): блинчики, вафли, котлеты.

3. Ступень. Слегка приготовленные продукты, содержащие куриное яйцо: французские тосты, отварное яйцо (сваренное вкрутую не менее 10 минут), омлет.
4. Ступень. Продукты, содержащие сырые яйца: яичница-глазунья, соусы (например, майонез), сливочный крем, мороженое.

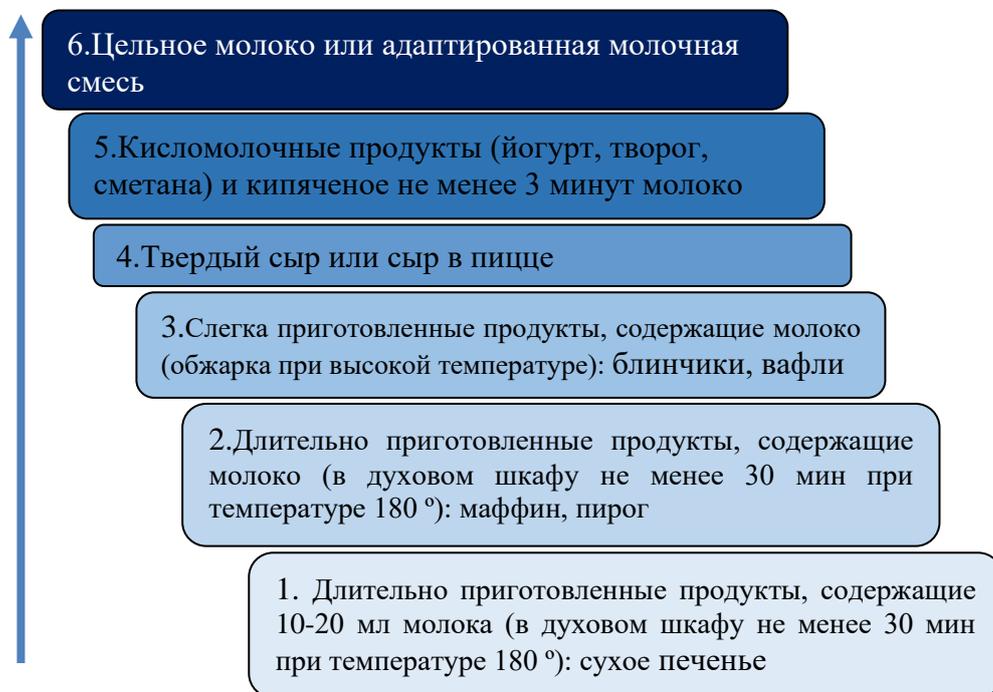


Рис. 2. Молочная лестница, ступени

Молочная лестница представляет собой последовательное введение продуктов, содержащих белки коровьего молока (рис.2):

1. Ступень. Длительно приготовленные продукты, содержащие 10-20 мл молока (в духовом шкафу не менее 30 минут при температуре 180 °): сухое печенье.
2. Ступень. Длительно приготовленные продукты, содержащие молоко (в духовом шкафу не менее 30 минут при температуре 180 °): маффин, пирог.
3. Ступень. Слегка приготовленные продукты, содержащие молоко (обжарка при высокой температуре): блинчики, вафли.
4. Ступень. Твердый сыр или сыр в пицце.
5. Ступень. Кисломолочные продукты (йогурт, творог, сметана) и кипяченое не менее 3 минут молоко..
6. Ступень. Цельное молоко или адаптированная молочная смесь.

Дети в возрасте старше одного года с длительным течением ПА могут нуждаться в длительном исключении определенного спектра продуктов из питания, что может приводить к развитию *дефицита* различных пищевых веществ.

Таблица.1.

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

Группы продуктов	Дефицит нутриентов в рационе
Молоко, творог, Кисломолочные продукты	Животный белок, кальций, витамины А, D, В ₂
Рыба и морепродукты	Животный белок, ω -3 жирные кислоты, йод, витамины А, D, группы В
Куриные яйца	Животный белок, жиры, фосфолипиды, витамины В ₁ , В ₂ , В ₁₂ , С, D, Е, А
Злаки (каши, макаронные и кондитерские изделия, хлеб)	Растительный белок, селен, витамины группы В, токоферол

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 D₃: код АТХ А12АХ, код АТХ А12АА). В тех случаях, когда из питания исключена рыба, у детей старше года для обеспечения потребности в ПНЖК класса ω -3 используются нутрицевтики или лекарственные препараты морского или растительного происхождения (под контролем переносимости). Жировые нутрицевтики могут назначаться в период ремиссии в возрастных дозировках (0,8-1,6 г/сутки) курсами 30-40 дней.

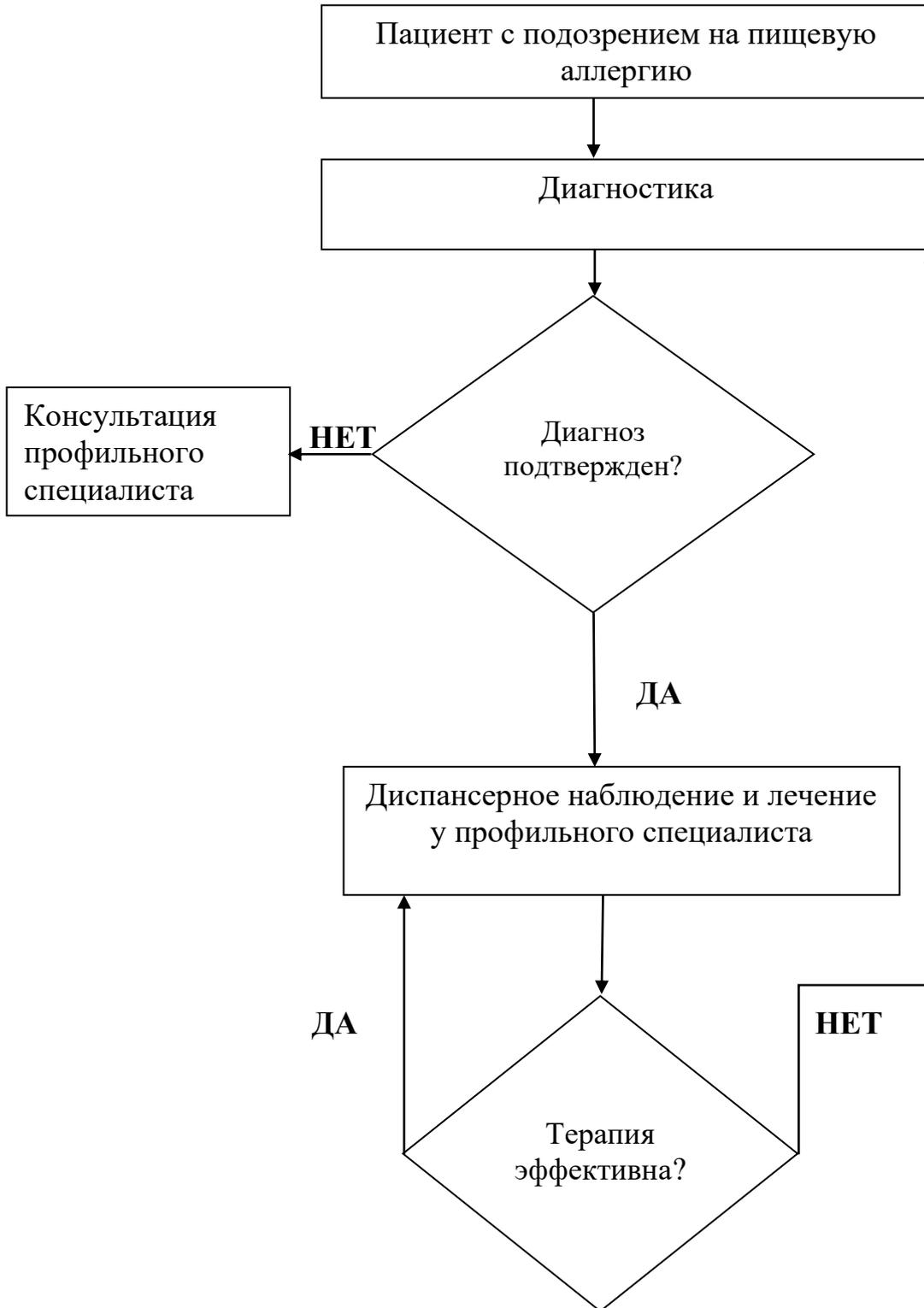
В периоде ремиссии по показаниям проводят витаминотерапию с использованием современных монопрепаратов по показаниям.

Приложение А3.12. Расшифровка примечаний

...** – препарат входит в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (Распоряжение Правительства РФ от 12.10.2019 № 2406-р «Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов на 2020 год а также перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи» (с изменениями, внесенными Распоряжением Правительства РФ от 23 ноября 2020 г. № 3073-р «О внесении изменений в распоряжение Правительства РФ от 12 октября 2019 г. № 2406-р.

#... - применение off-label – вне зарегистрированных в инструкции лекарственного средства показаний осуществляется по решению врачебной комиссии, с разрешения Локального этического комитета медицинской организации (при наличии), с условием подписанного информированного согласия родителей (законного представителя) и пациента в возрасте старше 15 лет;

Приложение Б. Алгоритм диагностики и ведения пациентов с ПА



Приложение Б1. Алгоритмы ведения детей с АБКМ и риском ее развития

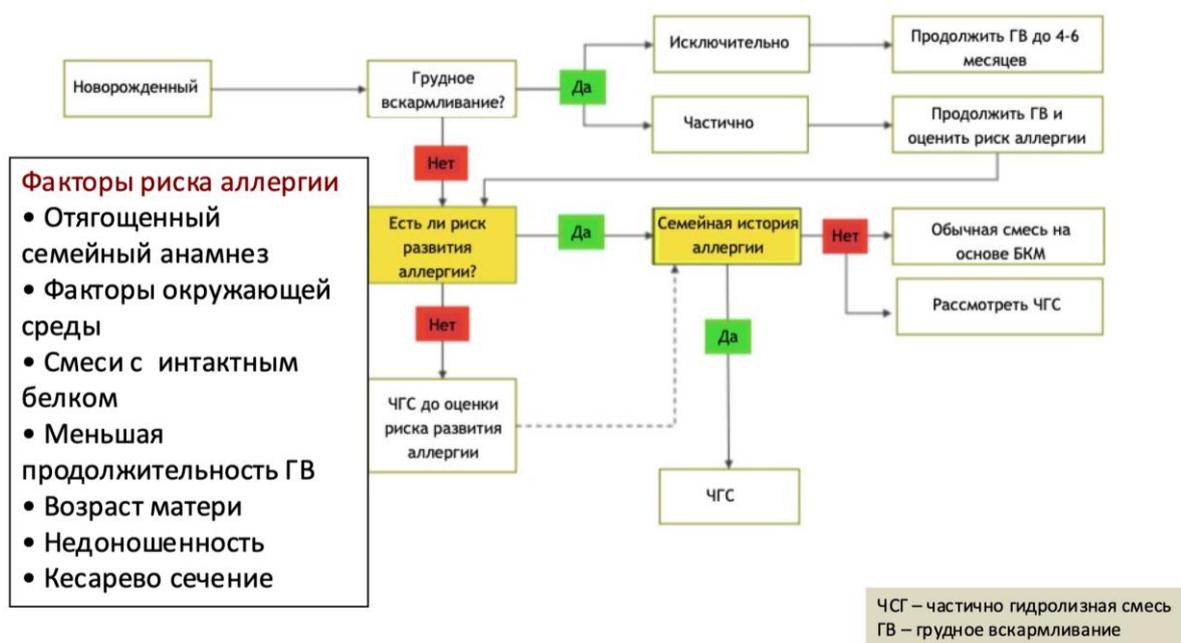


Рис. 1. Выбор смеси у детей группы риска по развитию аллергии (Адаптировано из [130])

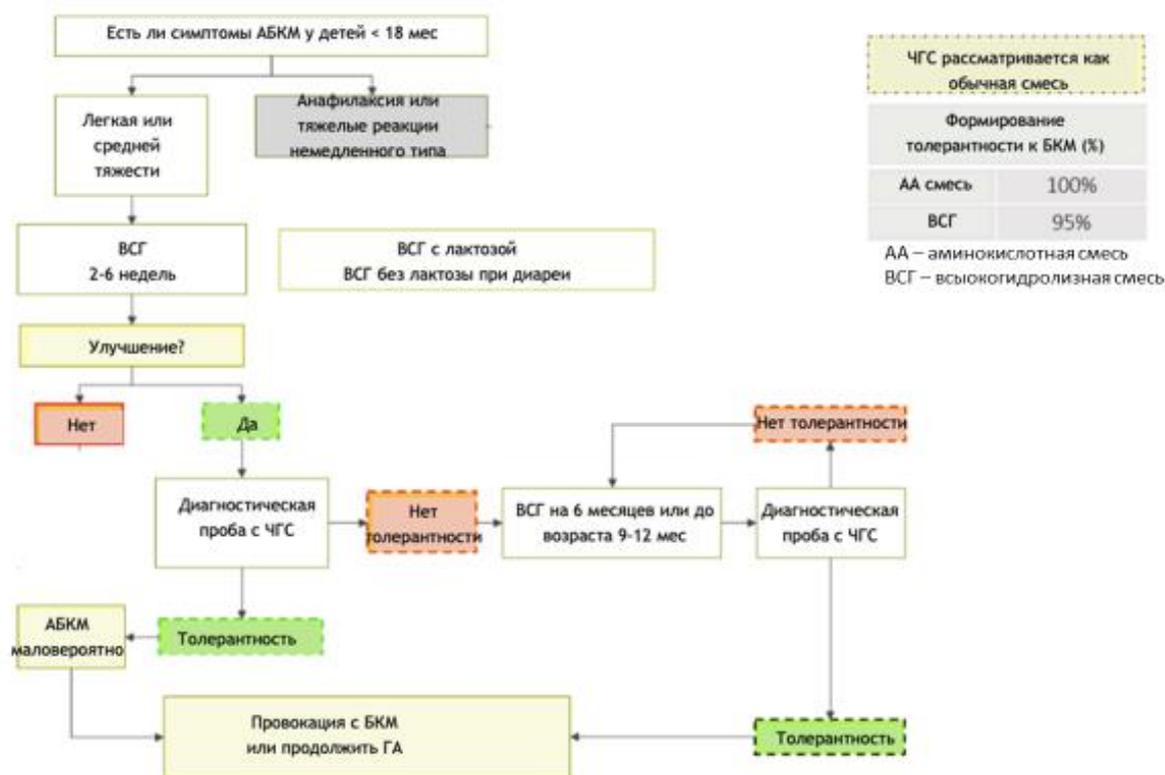


Рис. 2. Алгоритм ведения детей с АБКМ легкого и среднетяжелого течения – контроль формирования толерантности к БКМ и расширение рациона (Адаптировано из [130])

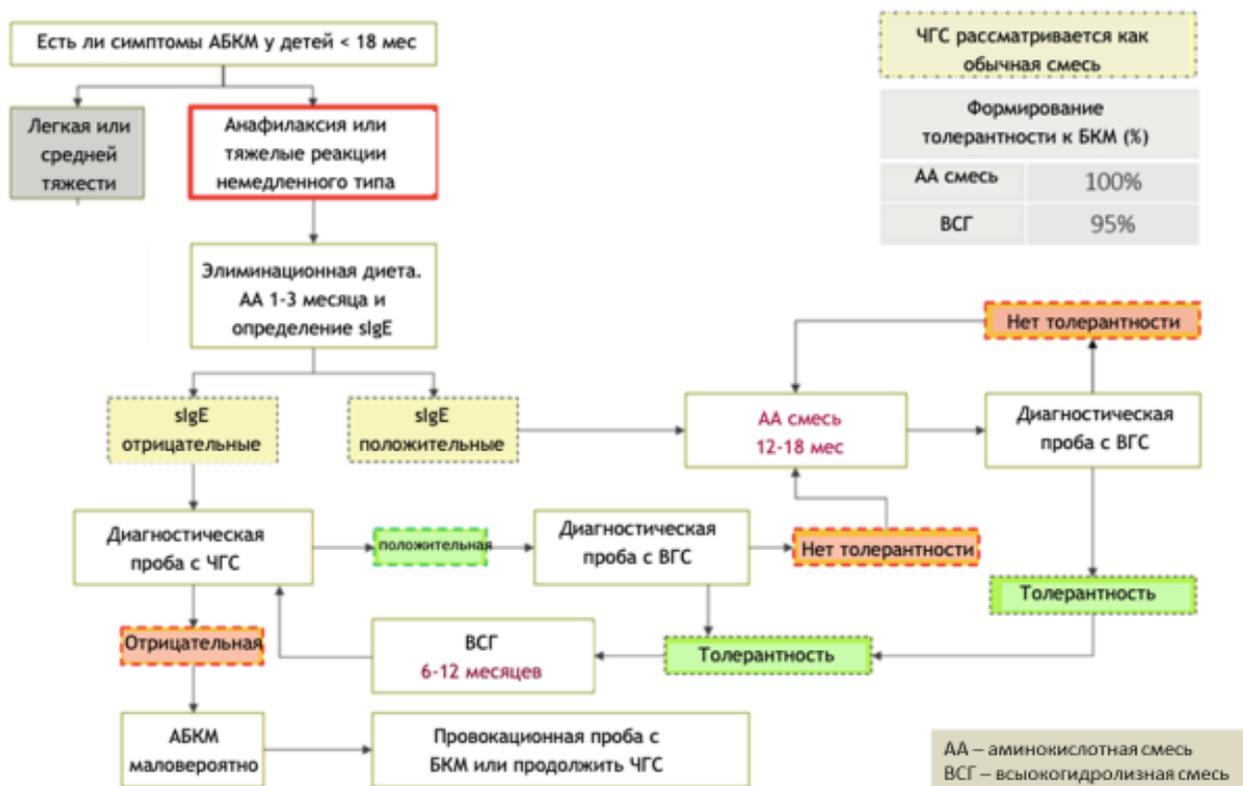


Рис. 3. Алгоритм ведения детей с АБКМ тяжелого течения – контроль формирования толерантности к БКМ и расширение рациона (Адаптировано из [130])

Приложение В. Информация для пациентов

Неблагоприятные реакции на пищу

Причины неблагоприятных реакций на пищу могут быть различны: аллергия, дефициты ферментов желудочно-кишечного тракта, токсины или бактериальное загрязнение продуктов.

Пищевая аллергия чаще встречается у детей, чем у взрослых и может проявляться самыми разнообразными симптомами: от легких до потенциально опасных для жизни. Пищевую аллергию может вызвать любой растительный или животный белок, но самой частой причиной ПА у детей являются: коровье молоко, куриное яйцо, пшеница, орехи, арахис, рыба, морепродукты, соя. При этом овощи и фрукты у детей раннего возраста являются наиболее редкой причиной ПА, но могут вызывать местные реакции на коже из-за раздражающего действия своего сока. Такие реакции зачастую неправильно интерпретируются как симптом ПА. Следует помнить, что яркоокрашенные овощи и фрукты не являются более аллергенными в сравнении с такими же, но более светлой окраски. Аллергия на косточковые фрукты и некоторые овощи возникает только у детей с перекрестной пищевой аллергией на пыльцу растений – поллинозом и сопровождается локальным зудом рта, першения в горле, легким отеком после употребления продукта. Как здоровые, так и дети, имеющие различные аллергические болезни (например, атопический дерматит или аллергический ринит и др.), могут быть чувствительны к продуктам, содержащим в большом количестве биогенные амины (гистамин, тирамин) или способствующим их бурному выбросу в коже: ферментированные продукты (например, квашения капуста), выдержанные сыры, копченые или консервированные продукты (например, рыба, мясо), цитрусовые, шоколад и др. В этом случае реакции носят дозозависимый характер, никогда не являются жизнеугрожающими и, зачастую, родители сами могут подобрать количество продукта, не вызывающего реакции у ребенка.

Пищевая аллергия вызывает широкий диапазон симптомов:

Таблица 1. Проявления ПА.

Органы и системы органов	Симптомы ПА
Кожа	- острая крапивница, ангиоотек, зуд, резкое покраснение кожи, зуд ушей и ладоней
Желудочно-кишечный тракт	- зуд рта и горла (отек слизистых), тошнота, рвота, боли в животе и диарея
Респираторный тракт	- бронхиальная обструкция (свистящее дыхание, кашель, затрудненное

	дыхание, одышка) - стридор в результате отека гортани (осиплость голоса, затрудненный вдох, цианоз) - острый ринит (ринорея, чихание, зуд, заложенность)
Глаза	- покраснение конъюнктивы зуд, слезотечение
Сердечно-сосудистая система	- потеря сознания, холодный пот, бледность, тахикардия, гипотония, шок
Нервная система	- беспокойство, «ощущение надвигающейся гибели», изменение поведения, апатия, вялость, судороги, потеря сознания

Пищеварительная система. При аллергии к пище могут присутствовать следующие симптомы:

- зуд или отек губ, языка, неба и горла, боли в животе, рвота или разжиженный стул;
- колики у младенцев (не частая причина аллергии); запоры с мягким стулом;
- плохой аппетит, хроническая диарея, рвота, отсутствие прибавки в весе и отставание в росте.

Кожа. Острая крапивница и ангиоотек – это частые симптомы пищевой аллергии, возникающие от нескольких минут до 2-х часов после приема причинно-значимого продукта. Среднетяжелый и тяжелый атопический дерматит в младенчестве может быть связан с пищевой аллергией в 30-40% случаев. Дерматит, который купируется местными противовоспалительными препаратами в период продолжения введения продукта, – не связан с ПА.

Нос, глаза и легкие. Покраснение, зуд век и слезотечение, а также затруднение носового дыхания и зуд в носу, водянистый насморк и чихание могут быть симптомами пищевой аллергии лишь в случае остро возникших симптомов и чаще всего в рамках анафилактической реакции. Длительно существующие симптомы изолированного аллергического ринита/конъюнктивита почти никогда не связаны с пищевой аллергией.

При наличии перекрестной аллергии между пылью и растительной пищей (например, фрукты, овощи, орехи) возможны острые проявления аллергического ринита и конъюнктивита в течение нескольких минут после употребления продукта (например, зуд полости рта и слизистое отделяемое из носа при употреблении яблок у детей с поллинозом).

Анафилаксия является самой серьезной аллергической реакцией, вовлекающей в процесс 2 и более системы органов (например, крапивница и удушье или отек лица в сочетании с рвотой). Наиболее тяжелым и потенциально летальным ее проявлением является анафилактический

шок, который проявляется резким снижением давления и потерей сознания. Если вовремя не начать лечение, анафилактический шок может привести к смерти. Основным средством лечения любого проявления анафилаксии, даже не тяжелого, является эпинефрин в виде инъекции.

Диагностика ПА

Диагностика пищевой аллергии проводится с использованием методов исследования, отвечающих требованиям доказательной медицины и основана прежде всего на анамнезе (истории заболевания). Прежде, чем пойти к врачу с жалобами на те или иные симптомы, необходимо подготовить четкую информацию о вероятных причинно-значимых продуктах, вызвавших аллергическую реакцию. **Тщательно подготовленный анамнез родителями/законными представителями существенно облегчит работу врачу, улучшит сотрудничество между пациентом и врачом, и, соответственно, повысит качество оказания медицинской помощи.**

- Важным методом диагностики является *диагностическая элиминационная диета* с исключением вероятного причинно-значимого продукта на срок от 2-х недель до 1 месяца и последующим его введением для уточнения возобновления симптомов (кроме случаев тяжелой ПА и анафилаксии, а также энтероколита, вызванного пищевыми белками).

- *Кожное тестирование.* Для кожного тестирования используют пищевые аллергены, представленные экстрактами пищевых продуктов, и в некоторых случаях самими продуктами.

- *Лабораторные исследования.* Для уточнения характера аллергии проводится определение в крови специфических иммуноглобулинов класса Е к пищевым антигенам. Однако, следует подчеркнуть, что отрицательные результаты данного теста не исключают ПА у пациента.

Определение специфических IgG (анализ на «пищевую непереносимость») не является методом диагностики пищевой аллергии!

В некоторых случаях при доступности метода – назначают исследование тест активации базофилов с подозреваемыми аллергенами.

Лечение пищевой аллергии

На сегодняшний день нет лекарства от ПА. У большинства детей симптомы проходят самостоятельно к школьному возрасту или ранее вследствие развития иммунной толерантности к пище.

- Диета с исключением причинно-значимого продукта (элиминационная диета) – основное средство для предотвращения симптомов ПА. В тех случаях, когда исключено несколько пищевых продуктов, необходима консультация врача-диетолога для определения сбалансированности и адекватности питания.

Важно! *Вопрос о повторном введении ранее исключенного продукта по истечении срока элиминационной диеты решается врачом-аллергологом-иммунологом строго в соответствии с жалобами, клинической картиной и результатами проведенного обследования.*

- Симптоматическая терапия. Назначается врачом на основании проявлений заболевания.