

Сложности диагностики не-IgE-зависимой пищевой аллергии у младенцев

И.В. Бережная^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-2847-6268>, berezhnaya-irina26@yandex.ru

И.Н. Захарова^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0003-4200-4598>, zakharova-rmapo@yandex.ru

Я.В. Оробинская^{1,3}, <https://orcid.org/0009-0005-2121-4010>, yanashbook@mail.ru

Д.К. Дмитриева¹, <https://orcid.org/0000-0002-1593-0732>, dmitrievadi@mail.ru

¹ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

² Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28

³ Химкинская клиническая больница, поликлиника «Мама и малыш»; 141400, Россия, Московская обл., Химки, ул. Родионова, д. 1

Резюме

Пищевая аллергия – это результат иммунных реакций, вызывающих негативный ответ организма на продукты питания. Эти реакции могут проявляться различными симптомами и расстройствами, включая острые аллергические проявления, анафилаксию, аллергический проктит, вызванный пищевыми белками, синдром энтероколита, а также синдром пыльцевой пищевой аллергии. Кроме того, пищевая аллергия способствует развитию хронических воспалительных заболеваний, таких как эозинофильный эзофагит и атопический дерматит. Пищевая аллергия – это одна из наиболее распространенных форм аллергий у младенцев, и за последние годы ее распространенность увеличилась. Ее наличие приводит к серьезным нарушениям качества жизни, как индивидуальным, так и семейным, а также создает личные и социальные издержки. Понимание диагностических особенностей этого состояния необходимо для правильного ведения пациентов, назначения элиминационной диеты, определения оптимального времени для проведения перорального провокационного теста и расширения рациона. Важность знания диагностических критериев заключается в предотвращении гипердиагностики, снижении числа ненужных ограничений, сохранении грудного вскармливания или подборе корректных заменителей грудного молока. Первым шагом в лечении пищевой аллергии является постановка точного диагноза, основанная на анализе клинической картины и исключении продукта, вызывающего реакцию, чаще всего коровьего молока. Этот процесс сопряжен с трудностями и рисками для питания, поэтому требует особого внимания. Представлен клинический случай: пациент, девочка 2 мес., с жалобами на сыпь по всему телу, склонность к запорам, отказ от груди. Подробно описаны симптомы пищевой аллергии и принципы диеты и терапии. Лечение пищевой аллергии предполагает выполнение диагностических алгоритмов, разработку индивидуального плана питания и своевременную оценку развития толерантности. Все это направлено на снижение нагрузки на организм и минимизацию рисков, связанных с питанием.

Ключевые слова: пищевая аллергия, иммуноглобулин Е, гиперчувствительность, атопический марш, микробиота кишечника, шкала CoMiSS, элиминационная диета, грудное вскармливание, высокий гидролиз белка

Для цитирования: Бережная ИВ, Захарова ИН, Оробинская ЯВ, Дмитриева ДК. Сложности диагностики не-IgE-зависимой пищевой аллергии у младенцев. *Медицинский совет*. 2025;19(19):236–246. <https://doi.org/10.21518/ms2025-371>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Challenges in diagnosing non-IgE dependent food allergy in infants

Irina V. Berezhnaya^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-2847-6268>, berezhnaya-irina26@yandex.ru

Irina N. Zakharova^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0003-4200-4598>, zakharova-rmapo@yandex.ru

Yana V. Orobinskaya^{1,3}, <https://orcid.org/0009-0005-2121-4010>, yanashbook@mail.ru

Diana K. Dmitrieva¹, <https://orcid.org/0000-0002-1593-0732>, dmitrievadi@mail.ru

¹ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

² Bashlyaeva Children's City Clinical Hospital; 28, Geroyev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia

³ Khimki Clinical Hospital, Mother and Baby Outpatient Clinic; 1, Rodionov St., Khimki, Moscow Region, 141400, Russia

Abstract

Food allergies result from immune response that causes the body to react negatively to food products. These reactions can manifest as a wide variety of symptoms and disorders, including acute allergic reactions, anaphylaxis, food protein-induced allergic proctocolitis, enterocolitis syndrome, and pollen food allergy syndrome. In addition, food allergies contribute to the development of chronic inflammatory diseases such as eosinophilic esophagitis and atopic dermatitis. Food allergies are one of the most common forms of allergy in infants, and its prevalence has increased in recent years. Both individual and family QoL is seriously threatened by the presence of food allergies, which carry personal and societal costs. Understanding the diagnostic

features of this condition is necessary for proper management of patients, prescription of an elimination diet, determining the optimal timing for an oral provocation test and expanding a diet. It is essential to know the diagnostic criteria to prevent overdiagnosis, reduce unnecessary restrictions, maintain breastfeeding or select the correct breast milk substitutes. The first step in management of food allergies is establishing an accurate diagnosis based on the clinical picture and exclusion of foods that may cause allergic reactions, most often cow's milk. This process is associated with difficulties and risks for nutrition; therefore, it requires special attention. The article presents a clinical case report of a patient (a girl aged 2 months) with complaints of a rash all over her body, predisposition to constipation, and breast refusal. The symptoms of food allergies and principles of diet and therapy are described in detail. The management of food allergies includes diagnostic algorithms in combination with the development of an individual nutrition plan and timely assessment of tolerance. All these measures are aimed at reducing the load on the body and minimizing the risks associated with nutrition.

Keywords: food allergy, immunoglobulin E (IgE), hypersensitivity, atopic march, gut microbiota, CoMiSS scale, elimination diet, breastfeeding, protein hydrolysis

For citation: Berezhnaya IV, Zakharova IN, Orobinskaya YaV, Dmitrieva DK. Challenges in diagnosing non-IgE dependent food allergy in infants. *Meditinskij Sovet*. 2025;19(19):236–246. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-371>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Пищевая аллергия (ПА) рассматривается как процесс развития неблагоприятных иммунных реакций на обычно безвредные продукты. Наиболее частыми аллергенами у детей являются белки коровьего молока, сои и куриного яйца как наиболее ранние варианты поступления через желудочно-кишечный тракт (ЖКТ). Значительный рост заболеваемости ПА отмечается в последние 20 лет – более 300%, половина из которых приходится на дебют в возрасте первого года жизни, а 85% в первые 5 лет жизни ребенка [1]. Иммуноглобулин Е (IgE)-опосредованные реакции хорошо изучены, в клинической практике рассматриваются этапами атопического марша, с определенной последовательностью. Первыми проявлениями в возрасте 0–3 мес. жизни может быть атопический дерматит (АтД), далее IgE-опосредованная пищевая аллергия, аллергический ринофарингит, бронхиальная астма (БА), аллергический ринит (АР) и поздним вариантом является эозинофильный эзофагит (ЭоЭ) [2]. Проявления ПА могут быть легкими, умеренными или тяжелыми.

КЛАССИФИКАЦИЯ РЕАКЦИЙ ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ

ПА является вариантом реакции гиперчувствительности, но у каждого пациента возможны разные механизмы ее развития. Ранее использовали классификацию реакций гиперчувствительности R. Coombs и P. Gell 1969 г.

ПА IgE-опосредованная относится к реакции гиперчувствительности I типа с быстрым началом после воздействия аллергена. Реакция гиперчувствительности II типа связана с активацией системы комплемента и опосредована IgG, IgM. III тип реакции гиперчувствительности связан с реакциями иммунных комплексов. Гиперчувствительность IV типа включает в себя отсроченные реакции, опосредованные Т-клетками (например, аллергический контактный дерматит).

В 2023 г. Европейской академией аллергии и клинической иммунологии (European Academy of Allergy and Clinical Immunology – EAACI) опубликован позиционный документ, где классификация расширена до VII типов реакций [3].

Тип I – это IgE-зависимые реакции, возникают у пациентов с аллергическим ринитом, аллергическим риноconjunctивитом (АРК), бронхиальной астмой, АтД, острой крапивницей/ангионевротическим отеком, аллергией на яды и лекарственные препараты.

Классическими аллергенами, вызывающими гиперчувствительность I типа, являются пыльца деревьев, злаков и сорняков, пылевые клещи (КПК), споры плесени, тараканы, перхоть животных, слюна и моча (например, кошек, собак, хомяков, морских свинок), яды насекомых (например, пчел, ос, муравьев), латекс (например, перчатки, воздушные шары и презервативы) и лекарственные препараты (например, пенициллин и другие бета-лактамные антибиотики, сыворотки и вакцины, инсулин, моноклональные антитела и другие белковые препараты).

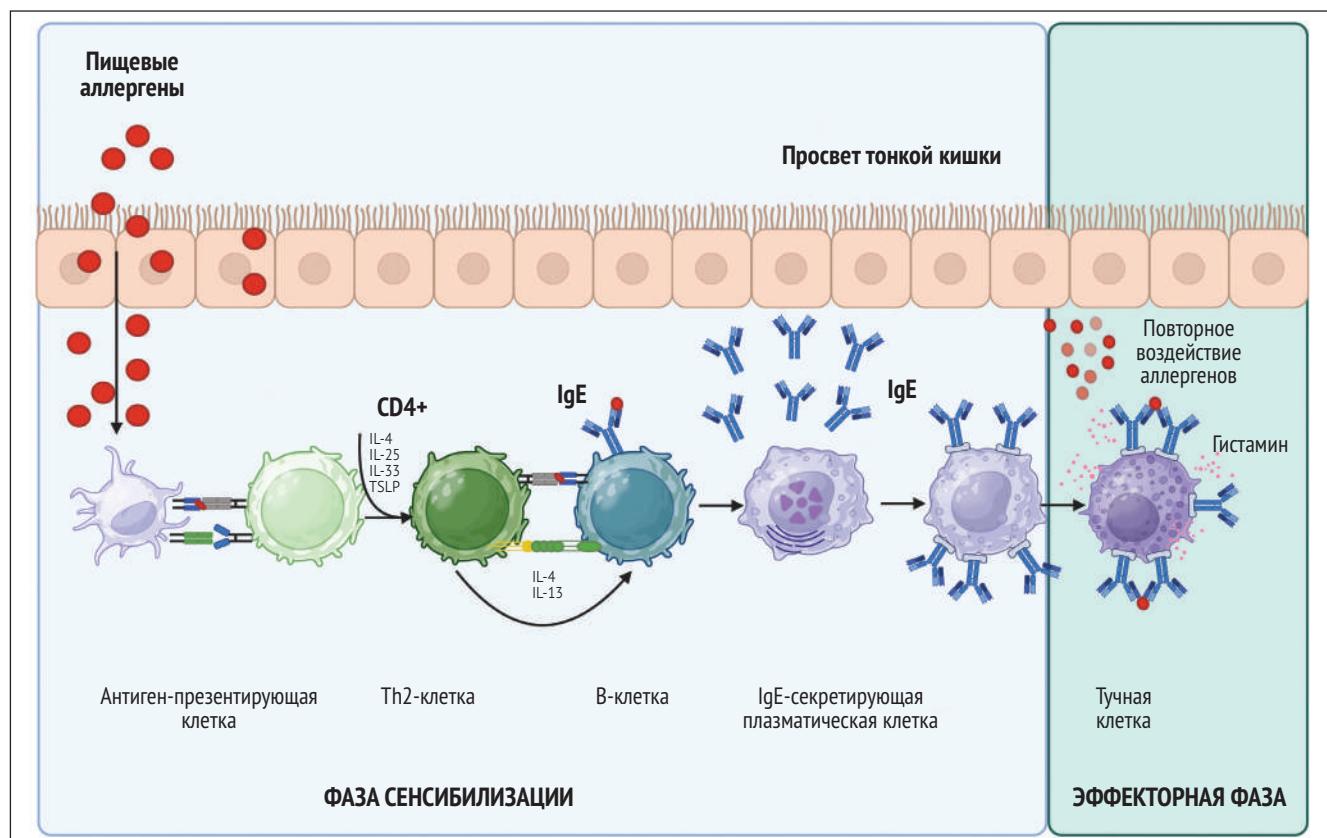
ПА IgE-опосредованная признана реакцией гиперчувствительности I типа и вызывается пищевыми продуктами, из которых основными триггерами являются арахис, орехи, молоко, яйца, рыба, моллюски, соя, пшеница, фрукты, овощи и др.

РЕАКЦИИ ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ

Реакция гиперчувствительности I типа включает две фазы: фазу сенсибилизации и эффекторную фазу (рис. 1).

Фаза сенсибилизации как стартовый механизм является самой значимой, особенно для детей раннего возраста. Фаза сенсибилизации зависит от сигналов Т2-клеток, которые регулируют выработку аллерген-специфического иммуноглобулина Е (sIgE). Механизм включает сложное взаимодействие между адаптивной и врожденной иммунной системами. При первичном контакте с аллергеном антигенпрезентирующие клетки (АПК) представляют пептиды аллергена на своей поверхности. В каскаде реакций участвуют дендритные клетки (ДК), тучные клетки и В-лимфоциты (В). Они представляют антиген (АГ) наивным Т-клеткам, через молекулы главного комплекса гистосовместимости класса II. Показано, что ДК являются сильнейшим активатором наивных Т-клеток, однако не секретируют типичные поляризующие цитокины иммунного ответа 2-го типа. Поверхностные молекулы ДК, их метаболиты и цитокины способствуют активации и дифференцировке

● Рисунок 1. Реакция гиперчувствительности I типа (адапт. по [4])
 ● Figure 1. Type I hypersensitivity reaction (adapted from [4])



наивных Т-клеток в различные субпопуляции иммунных клеток: Th1, Th2, Th17, Tc1, Tc2, Tc17 и регуляторные Т-клетки. Тучные клетки и базофилы продуцируют IL4, что при взаимодействии с ILC2 усиливает и поддерживает воспалительный ответ. Они активируются цитокинами, выделяемыми эпителиальными клетками (алармины), такими как IL-25, IL-33 и тимусный стромальный лимфопоэтин (TSLP) [5]. После активации ILC2 продуцирует большое количество цитокинов типа 2, включая IL-5, IL-9 и IL-13, поддерживая ответ Т2-клеток, привлечение эозинофилов и продукцию слизи в очаг воспаления. Такой вектор дифференцировки наивных Т-клеток в клетки Th2 и Tc2, IL-4 и IL-13 способствует переключению класса иммуноглобулинов (Ig) и, таким образом, продукции sIgE В-клетками и увеличивает миграцию клеток Th2 в ткани. Таким образом, цитокины, продуцируемые ILC2, влияют на местный воспалительный ответ тканей с ремоделированием органа, приводя к хроническому воспалению и повреждению тканей, особенно в случаях постоянного воздействия аллергена [6, 7]. У многих сенсибилизованных пациентов клинические проявления отсутствуют до момента повторной встречи с аллергеном при дефиците иммунного регуляторного ответа в клетках ILC (IL Cregs), Treg, Breg и фолликулярных регуляторных Т-клетках (Tfr) [8].

Интересно, что в обзорном анализе Rocío Zamanillo-Campos показано, что ранняя сенсибилизация возможна уже внутриутробно и первые молекулы аллергена ребенок получает через плаценту, далее при повторном контакте с материнским молоком, при условии употребления

мамой молочных продуктов, развивается яркая аллергическая реакция у младенца [9].

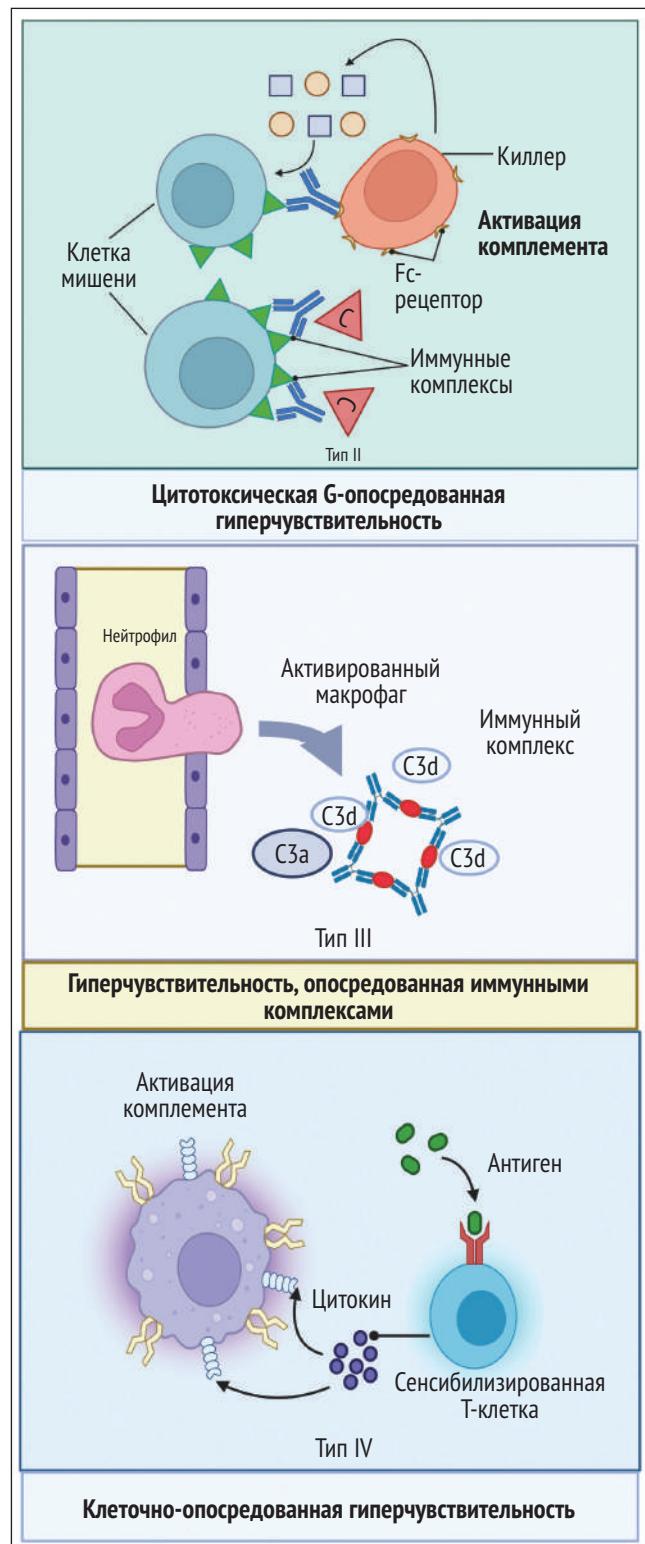
Вторая фаза реакции гиперчувствительности I типа – эффекторная фаза. Она развивается при повторном контакте с аллергеном. В развитии эффекторной фазы тучные клетки и базофилы экспрессируют высокоаффинный рецептор IgE (FcεRI) для Fc-фрагмента IgE. sIgE необратимо связывается с FcεRI на поверхности тучных клеток и базофилов, сенсибилизируя эти клетки к аллергену. Тяжесть проявления зависит от количества рецепторов на поверхности лимфоцитов, базофилов и тучных клеток. При повторной встрече с аллергеном происходит слияние рядом расположенных IgE на поверхности клетки, вызывая дегрануляцию. Массивная дегрануляция клеток с высвобождением биологически активных молекул может привести к развитию анафилаксии и даже летальному исходу [10]. IgE дополнительно повышает экспрессию FcεRI на тучных клетках, позволяя большему количеству IgE связываться с рецепторами, что усиливает высвобождение биологически активных молекул [11].

Для младенцев и детей раннего возраста ПА чаще не связана с гиперпродукцией IgE и имеет другие механизмы развития – типа IVb.

Исторически реакции IV типа назывались реакциями замедленного типа, поскольку симптомы развиваются через несколько часов или дней после воздействия аллергена. Сенсибилизованные Т-лимфоциты как клетки памяти, взаимодействуя с лейкоцитами, NK-T-клетками, эозиноfilaами и тучными клетками, запускают реакции IV типа (рис. 2).

Типичными клиническими проявлениями реакции типа IVa являются аллергический контактный дерматит, хроническая фаза гиперчувствительного пневмонита (экзогенный аллергический альвеолит) и целиакия.

Рисунок 2. Типы гиперчувствительности
Figure 2. Types of hypersensitivity



А – гиперчувствительность II типа; Б – гиперчувствительность III типа – иммунокомплексная реакция; В – гиперчувствительность IV типа – гиперчувствительность замедленного типа. Создано с помощью BioRender.com

Тип IVb – иммунный ответ Т2, наиболее характерен для ПА у детей раннего возраста, клинически проявляется классической аллергической реакцией с хроническим воспалением дыхательных путей при АР, синдроме оральной аллергии, бронхиальной астме и АтД (эндотип Т2), ПА, эозинофильном эзофагите или белково-контактном дерматите.

При развитии реакции типа IVb с участием Th2-клеток под воздействием IL-4, базофилов или NK-T-клеток синтезируется большое количество IL-4, IL-5, IL-9, IL-13, IL-31 и эотаксинов I-III. А ключевыми цитокинами являются IL-4 и IL-13 в данной реакции. Прямое воздействие IgM и косвенное IgG1 изменяют ответ в В-клетках на усиление синтеза IgE [12]. То есть возникает реакция смешанного типа.

В этом каскаде IL-13 отвечает за ремоделирование тканей, высокая продукция которого приводит к хронизации воспаления, тогда как IL-5 влияет на гиперпродукцию эозинофилов в костном мозге, удлиняет выживаемость эозинофилов в периферической крови и привлекает эозинофилы к участкам воспаления и их выживание в тканях [13,14].

Эозинофилы играют основную роль во всех иммунных реакциях типа IVb-T2 и способствуют развитию хронического аллергического воспаления. Зрелые эозинофилы циркулируют в крови и мигрируют в ткани, пораженные воспалением типа IVb. По такому же механизму протекает реакция при гельминтной инвазии [15, 16].

В некоторых случаях воспалительный процесс развивается на фоне нарушения барьерной функции как кожи, так и слизистых. Такой вариант рассматривается как реакция гиперчувствительности V типа [17]. Нарушение барьерной функции эпителия не связано с первичной дисрегуляцией иммунитета, но способствует активации иммунной системы и впоследствии приводит к хроническому воспалению. При повышенной межклеточной проницаемости, особенно слизистых оболочек ЖКТ, способствует быстрому проникновению аллергенов и активации иммунного ответа, при этом еще более усиливая нарушение межклеточного барьера [18]. Происходит высвобождение цитокинов эпителиальных клеток, в частности значимую роль играют IL-25, IL-33 и тимический стромальный лимфопоэтин (TSLP), с последующим воспалением 2-го типа. Данные нарушения клинически прослеживаются у детей после острых кишечных инфекций, антибактериальной терапии, тяжелых инфекционных процессов, стресса [19]. Локальное повреждение эпителиального барьера кожи и слизистых оболочек приводит к воспалению 2-го типа в тканях и развитию каскада атопического марша. Атопические заболевания всегда сопровождаются повреждением эпителиального барьера и всегда развиваются на фоне изменений в микробиоте [18].

В кишечнике повышенная межклеточная проницаемость и дисбаланс микробиоты связаны с развитием многих хронических аутоиммунных и метаболических заболеваний: диабета, ожирения, ревматоидного артрита, рассеянного склероза или анкилозирующего спондилита. Данные патологические состояния могут усугубляться при длительном низкоактивном воспалении, что как замкнутый круг приводит к нарушению микробиоты, нарушая ее метаболизм, хроническому воспалению и еще

большему нарушению эпителиального барьера. Кроме того, нарушение целостности эпителиального барьера связывают с нейродегенеративными и психическими заболеваниями, такими как болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, расстройства аутистического спектра и хроническая депрессия. Воздействие окружающей среды может напрямую нарушать целостность эпителиального барьера кишечника, кожи и дыхательных путей, а также изменять структуру микробиоты. Таким образом, повышенная проницаемость эпителия и нарушение иммунорегуляции в пораженных органах способствуют развитию хронического воспаления [20].

Кроме наследственного варианта иммунного ответа, влияние на риски развития атопического марша имеет окружающая среда, нарушение состава микробиоты, повышенная межклеточная проницаемость слизистых оболочек и кожи, снижение микробного разнообразия, особенно у детей в городской среде. Повышают риски аллергических заболеваний, в т. ч. и ПА, как IgE-опосредованные, так и реакции гиперчувствительности IVb, V типов и их сочетания, рождение путем кесарева сечения, раннее применение антибиотиков, снижение воздействия эндотоксинов, нарушение микробиоты и ее метаболической активности [21, 22].

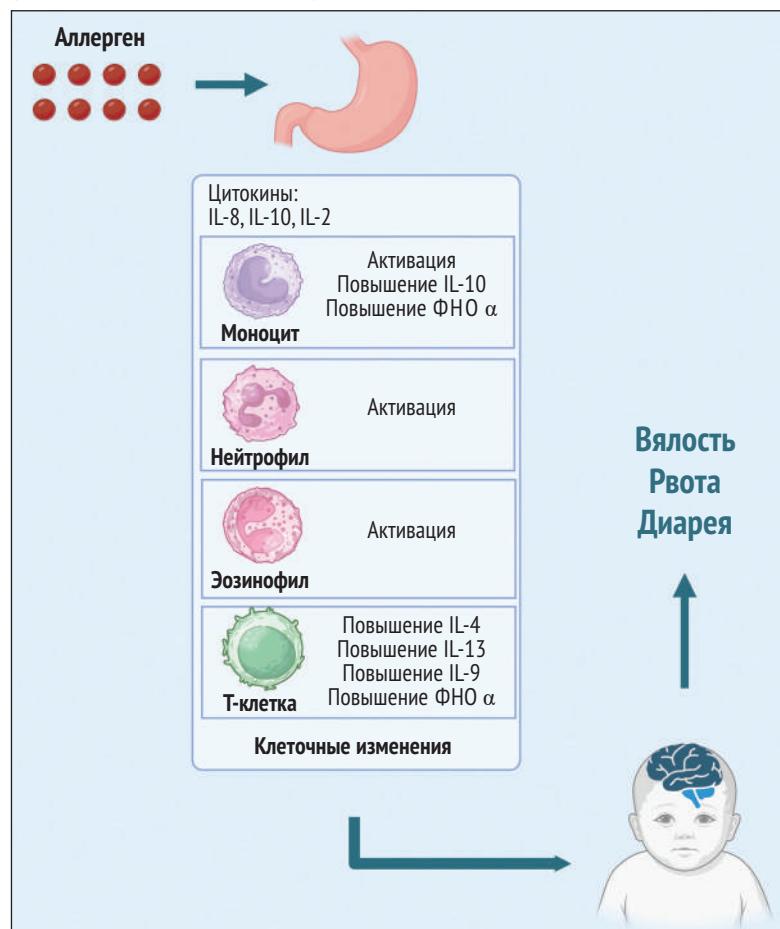
Исследования последних лет показали, что влияние микробиоты кишечника на развитие аллергических заболеваний играет ключевую роль и связано не только с изменением ее метаболической активности [23]. Оказалось, что у детей с ПА, связанной с белком коровьего молока, изменения в микробиоте кишечника не отличаются от группы IgE-опосредованной и группы не-IgE-опосредованной реакций. Также отмечено, что значимое снижение количества бифидобактерий является предиктором развития не-IgE-опосредованной аллергии у детей и может использоваться как биомаркер высокого риска [24].

Диагностика пищевой аллергии, не-IgE-опосредованной, может быть затруднена из-за отсутствия неинвазивных подтверждающих тестов или биомаркеров для большинства таких расстройств, а также из-за неспецифического характера желудочно-кишечных симптомов. Диагноз обычно ставится на основании клинической картины и совокупности типичных симптомов, которые проходят после исключения продукта, вызвавшего реакцию.

ПИЩЕВАЯ АЛЛЕРГИЯ

В литературе наиболее часто описаны некоторые варианты ПА: аллергический проктит, вызванный пищевыми белками, энтеропатия, вызванная пищевыми белками, синдром энтероколита, вызванного пищевыми белками (FPIES), как острый, так и хронический вариант (рис. 3). Иммунные характеристики реакций FPIES включают широкую системную врожденную иммунную

● **Рисунок 3.** Патогенез энтероколита, вызванного пищевыми белками (FPIES) (адапт. с помощью BioRender.com)
 ● **Figure 3.** Pathogenesis of food protein-induced enterocolitis (FPIES) (adapted from BioRender.com)



активацию моноцитов, эозинофилов, нейтрофилов и выброс цитокинов в системный кровоток. Запуск нейронных путей, обусловленный местной и/или системной активацией иммунитета, вызывает рвоту, вялость и бледность кожных покровов.

Аллергический проктит, вызванный пищевыми белками, ранее относили только к гастроинтестинальной форме пищевой аллергии к белкам коровьего молока, однако сегодня доказано, что триггерным фактором может быть любой другой продукт [25].

Появление симптомов обычно происходит в первые недели жизни младенца и до 6 мес., при этом ребенок находится на грудном вскармливании [26, 27]. Симптомы исчезают при исключении провоцирующего продукта из рациона матери или ребенка, при ИВ и возвращаются при повторном введении этого продукта в рацион.

Энтеропатия, вызванная пищевыми белками, характеризуется выраженным энтеритом с затяжной диареей, связанный с нарушением всасывания и гипопротеинемией. Она также может сопровождаться рвотой и задержкой физического развития, гемоколит бывает крайне редко [28]. Симптомы обычно проявляются в течение первых 9 мес. жизни (как правило, в течение первых 1–2 мес.) и часто возникают в течение нескольких недель после

введения молочной смеси. Как и в случае с аллергическим проктоколитом, симптомы энтеропатии, вызванной пищевыми белками, проходят после исключения из рациона триггерного продукта и возвращаются при повторном употреблении.

Синдром энтероколита, вызванного пищевыми белками (Food Protein Induced Enterocolitis Syndrome (FPIES)) – это острая пищевая непереносимость. Характеризуется обильной повторяющейся рвотой, которая обычно возникает через 1–4 ч (в диапазоне от 30 мин до 6 ч) после употребления провоцирующего продукта [29]. В клинической картине выражена многократная рвота до изнеможения, вялость, бледность, может сопровождаться интенсивной диареей с потерей электролитов. Часто такие пациенты госпитализируются в инфекционные отделения и необоснованно получают антибактериальные препараты. Важно, что данные состояния сопровождаются гипотензией и гипотермией, может развиться ацидемия и метагемоглобинемия.

Насколько видно из краткого обзора, данные состояния имеют яркую клиническую картину и чаще всего не сопровождаются кожными и/или респираторными проявлениями.

Гораздо сложнее выявить пищевую не-IgE-опосредованную аллергическую реакцию на белок у детей первых месяцев жизни, особенно когда кожные и респираторные симптомы отсутствуют. Наиболее распространенным триггером в развитии ПА у детей раннего возраста является белок коровьего молока в связи с высокой частотой его использования как в питании кормящей женщины, так и искусственных смесях для младенцев. Самые ранние, на первый взгляд безобидные, проявления в виде колик, срыгиваний, изменения характера стула могут быть проявлениями пищевой аллергии.

Для улучшения диагностики для детей от 0 до 12 мес. была предложена шкала CoMiSS, которая на протяжении нескольких последних лет успешно используется специалистами в разных странах [30].

По шкале CoMiSS оцениваются такие малоспецифичные симптомы, как плач, срыгивания/рвота, консистенция и частота стула, кожные и респираторные симптомы (табл. 1). Оценка проводится по совокупности баллов. С 2015 г., когда данная шкала была впервые предложена, исследования показали, что сумма баллов выше 12 является предиктором благоприятного ответа на диету без коровьего молока [31].

Шкала CoMiSS используется педиатрами, но может также использоваться родителями, т. к. является простой в использовании.

За последние 10 лет опубликовано более 25 исследований использования шкалы CoMiSS в практике, что показало ее эффективность. Однако эксперты сошлись во мнении, что при выявлении > 10 баллов следует проводить полное обследование пациента и 2–4-недельную элиминационную диету. При получении положительных результатов диетотерапия должна быть продолжена и диагноз считается установленным. Совокупность симптомов представлена в табл. 2.

● **Таблица 1.** Оценка на основе симптомов и CoMiSS (адапт. по [32, 33])

● **Table 1.** Symptom-based assessment and CoMiSS (adapted from [32, 33])

Симптомы	Длительность в часах	Баллы
Плач/ беспокойство	≤1 ч в день	0
	1–1,5 ч в день	1
	1,5–2 ч в день	2
	2–3 ч в день	3
	3–4 ч в день	4
	4–5 ч в день	5
	≥5 ч в день	6
Регургитация, срыгивания, рвота	0–2 эпизода в день	0
	≥3 – <5 малый объем	1
	>5 серий > 1 кофейной ложки	2
	>5 эпизодов ± половина потока за < половину потока	3
	постоянные срыгивания небольшого объема > 30 мин после каждого кормления	4
	срыгивание половины или полного объема питания, по крайней мере в половине случаев кормления	5
	срыгивание полного объема после каждого кормления	6
Кал (Бристольская шкала)	тип 1 и 2 (твердый стул)	4
	тип 3 и 4 (нормальный стул)	0
	тип 5 (мягкий стул)	2
	тип 6 (жидкий стул, если не связан с инфекцией)	4
	тип 7 (водянистый стул)	6
Кожные симптомы		от 0 до 6
Атопическая экзема	Голова, шея, туловище	Руки, кисти, ступни
Отсутствует	0	0
Легкая	1	1
Умеренная	2	2
Тяжелая	3	3
Крапивница		0 или 6 (нет 0/да 6)
Респираторные симптомы	нет респираторных симптомов	0
	незначительные симптомы	1
	легкие симптомы	2
	тяжелые симптомы	3

Примечание. Дополнительная информация для рассмотрения.

Ухудшение существующего АтД может быть признаком АБКМ. Если крапивница/ангионевротический отек могут быть напрямую связаны с коровьим молоком (например, употребление молока при отсутствии другой пищи), это с большой долей вероятности указывает на АБКМ.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент, девочка 2 мес., на приеме с мамой.

Жалобы на сыпь по всему телу, склонность к запорам, отказ от груди.

Перинатальный анамнез

Беременность вторая, протекала на фоне гестационного сахарного диабета во втором и третьем триместре. Роды самостоятельные, срочные.

Масса тела 3 850 г, длина 53 см. Шкала Апгар 8/9. К груди приложена сразу. Выписана домой своевременно.

Анамнез заболевания

Со слов мамы, исключительно грудное вскармливание «по требованию», к груди прикладывается каждые 1,5–2 ч, время активного сосания около 20 мин, но отмечает, что стул нерегулярный, 1 раз в три дня. Акт дефекации стимулируют при помощи глицеринового суппозитория. В течение последних двух недель стали замечать покраснения на щеках и спине, увлажняли эмолентами 2 раза в день без положительной динамики. За последние три дня состояние ухудшилось, ребенок стал очень беспокойным, отказывается от груди, сыпь усилилась, появился ночной зуд. Мама гипоаллергенную диету не соблюдает, связывает ухудшение состояния с тем, что два дня подряд ела молочную кашу.

Аллергоанамнез: отягощен по линии отца: атопический дерматит, поллиноз.

Объективный осмотр

Состояние удовлетворительное, на осмотр реагирует положительно. Температура тела 36,8 °C. Масса тела 5390 г, длина 58 см. Аппетит снижен. При попытке приложить к груди ребенок реагирует негативно. Кожные покровы гиперемированы. На лице кожа сухая, в кожных складках (области за ушами, шеи, сгибах локтей и коленей), сухие эритематозные пятна. На спине кожа отечна, с наличием мелких папул и участков мокнущия, границы размытые, сопровождаются отеком, шелушением и корками, сочетаются с сухостью. Сопровождаются кровоточением при расчесе (рис. 4). Слизистая полости рта чистая, язык не обложен. Дыхание в легких пурпурное, хрипов нет. ЧДД 38/мин. Тоны сердца ясные, ритмичные. ЧСС 120 /мин. Живот умерено вздут, доступен глубокой пальпации. Стула на момент осмотра нет. Были проведены лабораторные и инструментальные методы диагностики (табл. 3).

● **Рисунок 4.** Изменения кожи с нарастанием гиперемии, расчесов, зуда за последние 3 дня

● **Figure 4.** Skin changes with increasing hyperemia, scratching, and itching over the past 3 days



У ребенка с отягощенным семейным анамнезом по атопическим заболеваниям – выраженные острые проявления аллергической реакции. Обращает на себя внимание отказ от груди, снижение аппетита, прогрессирование гастроинтестинальных проявлений в виде «запорного поноса» [36]. Учитывая возраст ребенка, семейный атопический анамнез, типичные проявления изменений кожи, выраженный зуд и введение молочного белка в рацион, можно говорить о дебюте атопического дерматита и гастроинтестинальных проявлений пищевой аллергии. Повышения уровня общего

● **Таблица 2.** Признаки и симптомы, связанные с употреблением коровьего молока (адапт. по [34, 35])

● **Table 2.** Signs and symptoms associated with cow's milk consumption (adapted from [35, 36])

Симптомы и органы	Проявления клинически значимые
Общие симптомы	✓ Чрезмерный плач, раздражительность
	✓ Задержка физического развития
	✓ Железодефицитная анемия
Желудочно-кишечный тракт	✓ Дисфагия
	✓ Регургитация, рвота, ГЭР
	✓ Диарея
	✓ Запор ± перианальная сыпь
	✓ Аналитные трещины
	✓ Кровопотеря/гемотехзия
Респираторный	✓ Ринит, чихание
	✓ Кашель
	✓ Отек и покраснение глаз
	✓ Хрипы
Кожа	✓ Эритема, покраснение
	✓ Экзема (атопический дерматит)
	✓ Обострение существующей экземы
	✓ Крапивница
	✓ Ангионевротический отек

● **Таблица 3.** Методы и результаты диагностики

● **Table 3.** Diagnostic methods and findings

Лабораторная диагностика	Инструментальные методы
<ol style="list-style-type: none"> Клинический анализ крови – без выявленных изменений IgE 10 (норма до 15 МЕ/мл), специфических IgE не выявлено Общий анализ крови – без выявленных изменений Биохимический анализ крови – без выявленных изменений Копрология: слизь ++ Кальпротектин в кале: 980 мг/кг (норма 50 мг/кг) 	УЗИ органов брюшной полости: без видимых изменений

IgE и специфических пищевых аллергенов не отмечено, что нередко вводит в заблуждение педиатра. В клинической практике, даже до лабораторной диагностики, целесообразно использование шкалы CoMiSS.

Использование шкалы CoMiSS в данном клиническом случае:

Плач/беспокойство > 3–4 ч в день: 4 балла.

Регургитация, срыгивания – постоянные срыгивания небольшого объема > 30 мин после каждого кормления: 4 балла.

Кал (Бристольская шкала) – тип 6 (жидкий стул, не связанный с инфекцией): 4 балла.

Кожные симптомы – проявления АтД (голова, шея, туловище): 3 балла, конечности + еще 3 балла.

Респираторные симптомы: 0 баллов.

Итог: 18 баллов.

При количестве баллов выше 10 состояние расценивается как аллергия к белкам коровьего молока. Терапия атопического дерматита включает не только местное лечение, но самое основное – это диетическая коррекция с исключением основных триггеров. Для детей раннего возраста белки коровьего молока являются наиболее частой причиной развития аллергических реакций – 83,6%, другие белки (яйца, пшеница и орехи) составили менее 10% [37]. В последних исследованиях показано, что сенсибилизация младенца возможна уже внутриутробно и при повторном контакте развивается атопический марш [38, 39]. Элиминационная диета является первым шагом в терапии пищевой аллергии. При условии грудного вскармливания маме назначается строгая элиминационная диета с исключением продуктов «золотой восьмерки». Детям на искусственном или смешанном вскармливании необходимо использовать формулы на основе глубокого гидролиза молочного белка [40, 41].

Учитывая данные анамнеза, отмечается, что ухудшение состояния спровоцировано активным употреблением в пищу матерью молочных продуктов, а объективный осмотр и оценка состояния кожных покровов подтверждают наличие атопического дерматита с сухой, гиперемированной и эритематозной кожей с признаками мокнущия.

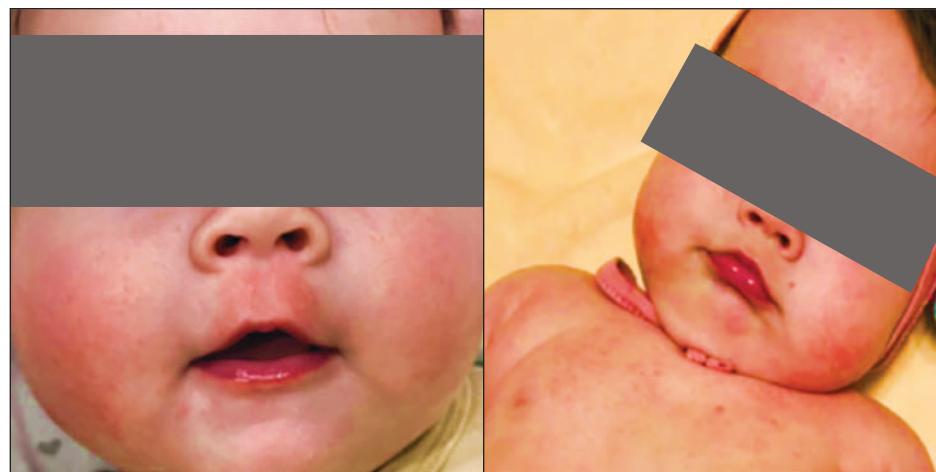
● **Рисунок 5.** Кожные покровы после проведения топической терапии

● **Figure 5.** Appearance of skin after topical therapy



● **Рисунок 6.** Кожа на щеках и передней поверхности грудной клетки

● **Figure 6.** Skin on the cheeks and the front of the chest



На основании собранных данных, а также учитывая семейный аллергологический анамнез был выставлен диагноз «L20.8. Атопический дерматит, распространенная форма, среднетяжелое течение, обострение». Пищевая аллергия (аллергия на белок коровьего молока).

Рекомендации: маме соблюдать гипоаллергенную диету с исключением «золотой восьмерки аллергенов» не менее 12 нед. с ведением дневника питания. Во время купания использовать воду температурой около 36 °C. Добавлять в воду эмоленты для купания не чаще 2–3 раз в неделю для уменьшения сухости и зуда. После купания мягко промокать кожу полотенцем, не растирая ее. Обеспечить комфортную температуру в помещении (20–22 °C) и достаточную влажность (50–60%) для предотвращения пересыхания кожи. Обрабатывать кожу ребенка эмолентами для атопической кожи сразу после купания, пока кожа еще влажная. Эмолентами следует пользоваться 2–4 раза в день. При выраженным зуде – антигистаминные препараты второго поколения.

При повторном осмотре через две недели мама стала жаловаться на гипогалактию, с ее слов, диету соблюдать она не может, самостоятельно перевела ребенка на смесь на основе частичного гидролиза белка «гипоаллергенная формула». Оценка физического развития показала, что за первые 1,5 мес. прибавка в массе и росте соответствовала физиологическим нормам. Вес 5450 г (+1600 г за 2 мес.), рост 58 см (+5 см за 2 мес.). Однако за последние 14 дней на фоне ухудшения общего состояния и отказа от груди прибавки в массе нет (+60 г).

На фоне использования местной терапии – состояние кожных покровов с незначительной положительной динамикой: границы воспаленных участков менее выраженные, сливаются с окружающей кожей, нет расчесов, уменьшилась экссудация, что свидетельствует о снижении активности воспаления. Отмечаются элементы гиперпигментации в местах ранее воспаленной кожи (рис. 5).

Новые эритематозные высыпания появились в пероральной области и на передней поверхности грудной клетки. Кожа на щеках эритематозная, сухая. Появление папул и пузырьков на передней поверхности грудной клетки (рис. 6).

- **Рисунок 7.** Кожа через 3 нед. применения лечебной смеси и эмолентов
- **Figure 7.** Skin after 3 weeks of using the medicinal mixture and emollients



Одна из самых частых ошибок – это назначение смеси ребенку с атопическим маршем на основе частично гидролиза белка. Эта линейка смесей является профилактической и не должна использоваться в терапии детей с уже состоявшимся атопическим маршем. По данным исследований, четко доказано положительное влияние использования смесей на основе частично гидролизованного белка в питании детей с высоким риском атопии, но без клинических проявлений. Снижение риска развития атопического марша в группе детей, получавших смесь, снижался на 76% как для БА, так и для АтД [42]. Для детей с проявлениями АБКМ при отсутствии грудного вскармливания необходимо в составе комплексного лечения назначать диетотерапию с использованием смеси на основе глубокого гидролиза белка или на основе аминокислот. По данным последних исследований показано, что данные варианты формул имеют пептиды с толерогенным потенциалом. Это позволяет избежать иммунного воздействия крупных молекул белка и развития хронического воспаления, при этом развивая толерантность [43]. В исследовании GINI доказано, что семейный анамнез атопии увеличивает риски развития атопического дерматита у детей в 2 раза, а при использовании смесей на основе гидролиза белка коровьего молока позволяет нивелировать риски заболеваний даже в возрасте 6 лет [44]. Десятилетний катамнез данной группы детей показал положительный эффект использования смеси на основе глубокого гидролиза молочного белка в отношении кумулятивной заболеваемости аллергическими заболеваниями, особенно атопическим дерматитом [45]. Пятнадцатилетний катамнез показал положительный эффект на сенсибилизацию и развитие атопического дерматита, бронхиальной астмы и аллергического ринита в группе детей, которые на первом году жизни получали смесь на основе глубокого гидролиза сывороточного белка. При этом физическое и психическое здоровье детей из этой группы соответствовало группе детей на грудном вскармливании [46].

Рекомендации: учитывая недостаточную прибавку в весе (60 г за 14 дней) и психологическое состояние

матери, умеренную гипогалактию и полный отказ матери кормить грудью, несмотря на повторные беседы, рекомендована диетотерапия лечебной смесью на основе высокогидролизованного белка.

Была рекомендована лечебная смесь NAN® Антиаллергия на основе высокого гидролиза белка молочной сыворотки. Также продолжить ежедневно обрабатывать кожу ребенка эмолентами 2–3 раза в день. Соблюдать оптимальный микроклимат в помещении.

NAN® Антиаллергия является лечебной формулой на основе белка молочной сыворотки с полноценным составом по аминокислотам, микроэлементам и жирам, в т. ч. полиненасыщенным жирным кислотам. Смесь содержит 99% пептидов с молекулярной массой менее 1200 Да, что выгодно отличает ее от некоторых других вариантов, представленных на рынке. При невозможности вскармливания грудью у детей с ПА использование смеси на основе высокого гидролиза сывороточного белка показывает темпы роста, прибавки массы, соответствующие детям на грудном вскармливании [47].

Через 6 нед. при контрольном осмотре баллы по шкале CoMiSS снизились до 8, что коррелирует с ранее представленными в литературе исследованиями [30].

На рис. 7 показано состояние кожи через 3 нед. использования смеси NAN® Антиаллергия и эмолентов. Первые 5 дней в терапии кожи использованы кремы, содержащие топический стероид, что позволило уменьшить воспаление и зуд кожи, улучшить самочувствие и сон. В весе за первые 3 нед. прибавка в массе 230 г. К 3 мес. прибавка в массе 820 г за 1 месяц, что соответствует физиологическим нормам.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Не-IgE-опосредованная желудочно-кишечная пищевая аллергия представляет собой гетерогенную группу заболеваний и имеет потенциально угрожающий характер. Последние годы происходит углубленное изучение иммунологических механизмов, при которых формируется

патологический ответ на пищевые антигены без ведущей роли IgE, с вовлечением, в частности, активации тучных клеток и базофилов. В связи с этим не-IgE-опосредованная пищевая аллергия у младенцев остается предметом пристального внимания: ограниченная информативность рутинных аллергологических тестов (кожные пробы, специфические IgE) диктует необходимость опоры на строго стандартизованный клинико-анамнестический подход, элиминационно-провокационные пробы и заранее определенные, воспроизводимые критерии клинического ответа. Элиминационная диета с последующей контролируемой пищевой провокацией остается «золотым стандартом» верификации диагноза, однако использование провокационного теста влечет за собой очень высокие риски анафилактической реакции и должно проводиться в специализированных

медицинских учреждениях. Принципиально важно помнить, что как для IgE-опосредованной, так и для не-IgE-опосредованной пищевой аллергии необходимо начинать терапию со строгой элиминационной диеты с исключением причинно-значимых продуктов. Для стартовой диагностики удобно использовать тест-шкалу CoMiSS, что позволяет с высокой степенью достоверности разобраться в ситуации и начать использование элиминационной диеты в качестве диагностического теста. Широкое внедрение согласованных, основанных на доказательствах протоколов способно повысить качество медицинской помощи и снизить бремя болезни для пациентов и их семей.

Поступила / Received 10.08.2025
Поступила после рецензирования / Revised 04.09.2025
Принята в печать / Accepted 18.09.2025



Список литературы / References

- Brandwein M, Enten Wissoker R, Jackson H, Rogan T, Pitcock J, Krinkin E, Venter K. Rethinking the role of nutrition in preventing food allergy in infants: a review article. *Nutrients*. 2024;16(6):838. <https://doi.org/10.3390/nu16060838>.
- Hill DA, Grundmeier RU, Ramos M, Spergel JM. Eosinophilic esophagitis: a late manifestation of the allergic march. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(5):1528–1533. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2018.05.010>.
- Jutel M, Agache I, Zemelka-Wiacek M, Akdis M, Chivato T, Del Giacco S et al. Nomenclature of allergic diseases and hypersensitivity reactions: adapted to current needs: EAACI position paper. *Allergy*. 2023;78:2851–2874. <https://doi.org/10.1111/all.127811>.
- Maryniak NZ, Sancho AI, Hansen EB, Bøgh KL. Alternatives to Cow's Milk-Based Infant Formulas in the Prevention and Management of Cow's Milk Allergy. *Foods*. 2022;11(7):926. <https://doi.org/10.3390/foods11070926>.
- Govro GM, Bergeron K, Boulet LP. Probing alarms – the role of alarms and cytokines in asthma. *Allergy*. 2023;78(2):402–417. <https://doi.org/10.1111/all.15609>.
- Han H, Krempski JW, Nadeau K. Advances and new developments in the mechanisms of allergic inflammation. *Allergy*. 2020;75(12):3100–3111. <https://doi.org/10.1111/all.14632>.
- Jin J, Sunusi S, Lu H. Innate lymphoid cells group 2 (ILC2) play an important role in typical type 2 immune-mediated diseases and are an important therapeutic target. *J Int Med Res*. 2022;50(1):3000605211053156. <https://doi.org/10.1177/0300605211053156>.
- Morita H, Kubo T, Rueckert B, Ravindran A, Soyka MB, Rinaldi AO et al. Induction of human innate regulatory lymphoid cells from group 2 innate lymphoid cells by retinoic acid. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143(6):2190–2201.e9. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.12.1018>.
- Zamanillo-Campos R, Coto Alonso L, Fuentes Martín MJ, Nevot Escusa P, Tejón Fernández M. Nutritional counseling for cow's milk protein allergy in infants from birth to 2 y of ages: Scoping review. *Nutrition*. 2022;98:111633. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2022.111633>.
- Moon TS, Befus AD, Kulka M. Mast cell mediators: their differential release and involved secretory pathways. *Front Immunol*. 2014;5:569. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00569>.
- Stone KD, Prussin K, Metcalf DD. IgE, mast cells, basophils, and eosinophils. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(2 Suppl):S73–S80. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.11.017>.
- Valente M, Dolen J, van Dinter E, Vimeux L, Fallet M, Feuillet V, Figgdr CG. Crosstalk between iNKT cells and CD8 T cells in the spleen requires the IL-4/CCL17 axis to generate short-lived effector cells. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2019;116(51):25816–25827. <https://doi.org/10.1073/pnas.1913491116>.
- Fahey JW. Type 2 inflammation in asthma – present in most, absent in many. *Nat Rev Immunol*. 2015;15(1):57–65. <https://doi.org/10.1038/nri3786>.
- Abdelaziz MH, Wang H, Cheng J, Xu H. Th2 cells as an intermediate for the differentiation of naïve T cells into Th9 cells associated with Smad3/Smad4 and IRF4 signaling pathways. *Exp Ther Med*. 2020;19(3):1947–1954. <https://doi.org/10.3892/etm.2020.8420>.
- Bochner BS. Systemic activation of basophils and eosinophils: markers and consequences. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;106(5 Suppl):S292–S302. <https://doi.org/10.1067/mai.2000.110164>.
- Valent P, Klion AD, Roufoss F, Simon D, Metzgeroth G, Leiferman KM et al. Proposed refined diagnostic criteria and classification of eosinophilic disorders and related syndromes. *Allergy*. 2023;78(1):47–59. <https://doi.org/10.1111/all.15544>.
- Equiluz-Gracia I, Tay TR, Hew M, Escribese MM, Barber D, O'Hehir RE, Torres MJ. Recent developments and highlights in biomarkers in allergic diseases and asthma. *Allergy*. 2018;73(12):2290–2305. <https://doi.org/10.1111/all.13628>.
- Akdis KA. Does the epithelial barrier hypothesis explain the rise of allergies, autoimmune diseases, and other chronic illnesses? *Nat Rev Immunol*. 2021;21(11):739–751. <https://doi.org/10.1038/s41577-021-00538-7>.
- Akdis M, Aab A, Altunbulakli S, Azkur K, Costa RA, Kramer R et al. Interleukins (IL-1 to IL-38), interferons, transforming growth factor β , and TNF- α : receptors, functions, and role in disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138(4):984–1010. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.06.033>.
- Celebi Sezener Z, Sevhertas L, Nadeau K, Akdis M, Akdis KA. Environmental factors and epithelial barrier dysfunction. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;145(6):1517–1528. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.04.024>.
- Burbank AJ, Sood AK, Kesich MJ, Peden DB, Hernandez ML. Environmental factors influencing the development of allergy and asthma in early life. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(1):1–12. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.05.010>.
- Sbihi H, Boutil R, Cutler S, Suen M, Finlay BB, Turvey SE. Looking to the future: how early life environmental exposures shape the gut microbiome and influence the development of asthma and allergic diseases. *Allergy*. 2019;74(11):2103–2115. <https://doi.org/10.1111/all.13812>.
- Berni Canani R, De Filippis F, Nocerino R, Paparo L, Di Scala C, Cosenza L et al. Gut microbiota composition and butyrate production in children with non-IgE-mediated cow's milk allergy. *Sci Rep*. 2018;8(1):12500. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-30428-3>.
- Al-Yedeh M, Sarhan L, Alshrouf MA, Said Y. Perspectives on the study of non-IgE-mediated gastrointestinal food allergy in children: a review of current evidence and recommendations. *J Asthma Allergy*. 2023;279–291. <https://doi.org/10.2147/JAA.S284825>.
- Uncoglu A, Aydogan M, Simsek IE, Cogurlu MT, Ucak K, Acar HS. Prospective evaluation of clinical characteristics and response to elimination diet in food protein-induced allergic proctocolitis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2022;10(1):206–214.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2021.10.048>.
- Ravelli A, Villanacci V, Chiappa S, Bolognini S, Manenti S, Fuoti M. Protein-induced proctocolitis in children. *Am J Gastroenterol*. 2008;103(10):2605–2612. <https://doi.org/10.1111/j.15720241.2008.02035.x>.
- Tam JS. Food protein-induced proctocolitis and enteropathy. *J Food Allergy*. 2020;2(1):55–58. <https://doi.org/10.2500/jfa.2020.2.200017>.
- Caubet JC, Szajewska H, Shamir R, Nowak-Wegrzyn A. Non-IgE-mediated gastrointestinal food allergy in children. *Pediatr Allergy Immunol*. 2017;28(1):6–17. <https://doi.org/10.1111/pai.12659>.
- Prattico K, Mule P, Ben-Shoshan M. Systematic review of food protein-induced enterocolitis syndrome. *Int Arch Allergy Immunol*. 2023;184(6):567–575. <https://doi.org/10.1159/000529138>.
- Celik MN, Keksal E, Tereje SP, Köken G, Karagöl HIE, Bakirtas A. Evaluation of the efficacy of an elimination diet in infants with CMP-induced allergic proctocolitis using CoMiSS. *Pediatr Res*. 2025. <https://doi.org/10.1038/s41390-025-04117-7>.
- Bajerova K, Salvatore S, Dupont C, Eigenmann P, Kuitunen M, Meyer R et al. The Cow's Milk-Related Symptom Score (CoMiSS™): A Useful Awareness Tool. *Nutrients*. 2022;14(10):2059. <https://doi.org/10.3390/nu14102059>.
- Vandenplas Y, Brough HA, Fiocchi A, Miqdady M, Munasir Z, Salvatore S et al. Current Guidelines and Future Strategies for the Management of Cow's Milk Allergy. *J Asthma Allergy*. 2021;14:1243–1256. <https://doi.org/10.2147/JAA.S276992>.

33. Soares-Weiser K, Takwoingi Y, Panesar SS, Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K et al.; EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. The diagnosis of food allergy: a systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2014;69(1):76–86. <https://doi.org/10.1111/all.12333>.

34. Vandenplas Y, Dupont C, Eigenmann P, Host A, Kuitunen M, Ribes-Koninckx C et al. A workshop report on the development of the Cow's Milk-related Symptom Score awareness tool for young children. *Acta Paediatr*. 2015;104(4):334–339. <https://doi.org/10.1111/apa.12902>.

35. Vandenplas Y, Bajerova K, Dupont C, Eigenmann P, Kuitunen M, Meyer R et al. The Cow's Milk Related Symptom Score: The 2022 Update. *Nutrients*. 2022;14(13):2682. <https://doi.org/10.3390/nu14132682>.

36. Miceli Sopo S, Arena R, Greco M, Bergamini M, Monaco S. Constipation and cow's milk allergy: a literature review. *Int Arch Allergy Immunol*. 2014;164(1):40–45. <https://doi.org/10.1159/000362365>.

37. Vassilopoulou E, Feketea G, Konstantinou GN, Zekakos Xyoplias D, Valianatou M, Petridimopoulou M et al. Food Protein-Induced Allergic Proctocolitis: The Effect of Maternal Diet During Pregnancy and Breastfeeding in a Mediterranean Population. *Front Nutr*. 2022;9:843437. <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.843437>.

38. Lifshitz CH, Hawkins HK, Guerra S, Bird N. Anaphylactic shock due to hypersensitivity to cow's milk proteins in breastfed infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1988;7:141–144. <https://doi.org/10.1097/00005176-198801000-00026>.

39. Koukou Z, Papadopoulou E, Panteris E, Papadopoulou S, Skordou A, Karamaliki M, Diamanti E. The Effect of Breastfeeding on Food Allergies in Newborns and Infants. *Children*. 2023;10(6):1046. <https://doi.org/10.3390/children10061046>.

40. Jankiewicz M, Ahmed F, Bajerova K, Carvajal Roca ME, Dupont C, Huysestryt K et al. Cow's Milk-related Symptom Score (CoMISS) values in presumed healthy European infants aged 6–12 months: a cross-sectional study. *Eur J Pediatr*. 2024;183(2):707–713. <https://doi.org/10.1007/s00431-023-05334-0>.

41. Fiocchi A, Bonianni A, Brozek J, Ebisawa M, Schünemann H; WAO DRACMA Guideline Development Group. The World Allergy Organization (WAO) updates the DRACMA guidelines for cow's milk allergy – I – Outline and definitions. *World Allergy Organ J*. 2022;15(1):100609. <https://doi.org/10.1016/j.waojou.2021.100609>.

42. Nicolaou N, Pancheva R, Karaglani E, Sekidou M, Marinova-Achkar M, Popova S et al. Effect of dietary intervention with a partially hydrolyzed whey formula on the risk of developing cow's milk protein allergy and atopic dermatitis in high-risk infants during the first 6 months of life: a multicenter, double-blind, randomized controlled trial, the Allergy Reduction Trial (A.R.T.). *Front Nutr*. 2022;9:863599. <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.863599>.

43. Gouw JW, Jo J, Meulenbroek LAPM, Heijer TS, Kremer E, Sandalova E et al. Identification of peptides with tolerogenic potential in hydrolyzed whey-based infant formula. *Clin Exp Allergy*. 2018;48(10):1345–1353. <https://doi.org/10.1111/cea.13223>.

44. Von Berg A, Filipiak-Pittroff B, Krämer U, Link E, Heinrich J, Koletzko S et al. The German Infant Nutritional Intervention Study (GINI) for the preventive effect of hydrolyzed infant formulas in infants at high risk for allergic diseases. Design and selected results. *Allergol Select*. 2017;1(1):28–38. <https://doi.org/10.5414/ALX01462E>.

45. Von Berg A, Filipiak-Pittroff B, Krämer U, Hoffmann B, Link E, Beckmann C et al.; GINIplus study group. Allergies in high-risk schoolchildren after early intervention with cow's milk protein hydrolysates: 10-year results from the German Infant Nutritional Intervention (GINI) study. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131(6):1565–1573. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.01.006>.

46. Von Berg A, Filipiak-Pittroff B, Schulz H, Hoffmann U, Link E, Sußmann M et al.; GINI plus study group. Allergic manifestation 15 years after early intervention with hydrolyzed formulas – the GINI Study. *Allergy*. 2016;71(2):210–219. <https://doi.org/10.1111/all.12790>.

47. Fields D, Cherkis L, Sun S, Storm H, Saavedra J, Sorensen R. A randomized controlled trial evaluating the growth of infants fed 100% hydrolyzed whey formula versus infants fed hydrolyzed casein formula. *Glob Pediatr Health*. 2016;3:2333794X16636613. <https://doi.org/10.1177/2333794X16636613>.

Вклад авторов:

Авторы внесли равный вклад на всех этапах работы и написания статьи.

Contribution of authors:

All authors contributed equally to this work and writing of the article at all stages.

Информация об авторах:

Бережная Ирина Владимировна, к.м.н., доцент кафедры педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 123242, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1; врач-педиатр, гастроэнтеролог, Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой; 125373, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28; berezhnaya-irina26@yandex.ru

Захарова Ирина Николаевна, д.м.н., профессор, заслуженный врач Российской Федерации, заведующая кафедрой педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 123242, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1; zakharova-rmapo@yandex.ru

Оробинская Яна Владимировна, ассистент кафедры педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 123242, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1; врач-педиатр, Химкинская клиническая больница, поликлиника «Мама и малыш»; 141400, Россия, Московская обл., Химки, ул. Родионова, д. 1; yanashbook@mail.ru

Дмитриева Диана Кирилловна, аспирант кафедры педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; dmitrievadi@mail.ru

Information about the authors:

Irina B. Berezhnaya, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pediatrics named after Academician G.N. Speransky, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; Pediatrician, Gastroenterologist, Bashlyeva Children's City Clinical Hospital; 28, Geroyev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia; berezhnaya-irina26@yandex.ru

Irina N. Zakharova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Honoured Doctor of the Russian Federation, Head of the Department of Pediatrics named after Academician G.N. Speransky, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; kafedra25@yandex.ru

Yana V. Orobinskaya, Assistant of the Department of Pediatrics named after Academician G.N. Speransky, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; Pediatrician, Khimki Clinical Hospital, Mother and Baby Outpatient Clinic; 1, Rodionov St., Khimki, Moscow Region, 141400, Russia; yanashbook@mail.ru

Diana K. Dmitrieva, Postgraduate Student of the Department of Pediatrics named after Acad. G.N. Speransky, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; dmitrievadi@mail.ru