



DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-163-3-4-9

Пищевая сенсibilизация при заболеваниях пищеварения

Крюкова О. А.¹, Матышева Н. Н.², Дрыгин А. Н.³, Хавкин А. И.⁴

¹ ФГБУЗ Клиническая больница № 122 им. Л. Г. Соколова, Санкт-Петербург, Россия

² СПб ГУЗ Детская городская больница № 2, Санкт-Петербург, Россия

³ ФГБОУ ВПО Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

⁴ ФГБОУ ВПО Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н. И. Пирогова, Москва, Россия

Food sensitization in patients with diseases of the digestive system

O. A. Kryukova¹, N. N. Matysheva², A. N. Drygin³, A. I. Khavkin⁴

¹ Clinical Hospital № 122 them L. G. Sokolova, St. Petersburg, Russia

² SPb St. Mary Magdalene Children's City Hospital № 2, St. Petersburg, Russia

³ St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg, Russia

⁴ Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Для цитирования: Крюкова О. А., Матышева Н. Н., Дрыгин А. Н., Хавкин А. И. Пищевая сенсibilизация при заболеваниях пищеварения. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2019;163(3): 4–9. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-163-3-4-9

For citation: Kryukova O. A., Matysheva N. N., Drygin A. N., Khavkin A. I. Food sensitization in patients with diseases of the digestive system. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019;163(3): 4–9. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-163-3-4-9

✉ **Corresponding author:**

Хавкин Анатолий Ильич

Anatoly I. Khavkin

ORCID iD —

0000-0001-7308-7280

gastropedclin@gmail.ru

Крюкова Ольга Анатольевна, врач-терапевт, иммунолог, заведующая дневным стационаром

Матышева Нина Николаевна, врач-иммунолог

Дрыгин Алексей Никонорович, д.м.н., профессор, заведующий научно-исследовательским центром

Хавкин Анатолий Ильич, д.м.н., профессор, руководитель отдела гастроэнтерологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии имени академика Ю. Е. Вельтищева; ORCID iD: 0000-0001-7308-7280

Olga A. Kryukova, physician, immunologist, Department Head day hospital

Nina N. Matysheva, immunologist

Alexey N. Drygin, MD, PhD, Dr Med Sci, Professor

Anatoly I. Khavkin, MD, PhD, Dr. Sci, Professor, Head of the Department of Gastroenterology of the Veltischev;

ORCID iD — 0000-0001-7308-7280

Резюме

Аллергические реакции на пищевые антигены могут протекать по любому из 4 основных типов иммунопатологических реакций. Наиболее характерно сочетание нескольких типов реакций у одного больного. Изучен спектр пищевой сенсibilизации у пациентов с болезнями органов пищеварения (БОП) для коррективы их диетической терапии. Проведено клинко-лабораторное обследование и лечение 205 пациентов: 180 пациентов с БОП (гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, хронический гастродуоденит, дискинезия желчевыводящих путей, синдромом раздраженного кишечника, воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), язвенный колит (ЯК), болезнь Крона) и 25 здоровых взрослых. Для выявления реакций I, III и IV типа с пищевыми аллергенами использовали комплекс методов — ИФА (IgE специфические) и РТМЛ в модификации Н. Н. Матышевой и Л. С. Косицкой. Продукты, реализующие положительные реакции, исключали из диет пациентов. У 100% пациентов выявлены специфические реакции I, III и IV типа на пищевые аллергены, количество реакций возрастало пропорционально тяжести болезни, наибольшее у больных ВЗК, наименьшее — у здоровых лиц. Исключение из рациона питания выявленных аллергенов, а также непищевых аллергенов, поступающих с продуктами питания, способствовало значительному клиническому

улучшению, а у больных ЯК наступлению стойкой клинической и эндоскопической ремиссии. Для определения наиболее полного спектра пищевой сенсibilизации у пациентов с БОП необходимо использовать методы оценки клеточного и гуморального типов сенсibilизации совместно. Диета исключения из рациона питания пищевых аллергенов у пациентов с БОП приводит к стойкому клиническому улучшению и длительному поддержанию ремиссии, особенно, у больных ЯК.

Ключевые слова: пищевая гиперчувствительность, диета, индивидуальная диета, профилактика обострений язвенного колита, язвенный колит, воспалительные заболевания кишечника, диета у пациентов язвенным колитом.

Summary

Allergic reactions to foods can occur in any one of four major types of reactions [P. Gell, R. Coombs]. The most typical combination of several types of reactions, one patient. Food antigens can modify cellular and humoral immune response by influencing the emergence of new and for chronic diseases. Objective: to study the spectrum of food sensitization in patients with diseases of the digestive system (DDS) to adjust their dietary therapy. The laboratory examination and treatment of 210 patient: 185 patients with DDS (gastroesophageal reflux disease, chronic gastroduodenitis, biliary dyskinesia, irritable bowel syndrome, IBD (ulcerative colitis (UC) and Crohn's disease) and 25 healthy adults. To identify the reactions I, III and IV-type food allergens used a range of methods — ELISA (IgE-specific) and the reaction of inhibition of migration of leukocytes (RIML), modification NN Matyshevoy and LS Kositsky. Products that implement positive reactions, patients were excluded from the diet. 100% of patients identified specific reactions I, III and IV-type food allergy, the number of responses increased in proportion to the severity of the disease, most patients with IBD, the smallest — in healthy individuals. Exclusion from the diet of the identified potential allergens contributed to a significant clinical improvement, and in patients with UC onset of persistent clinical and endoscopic remission.

Conclusion: to determine the most complete range of food sensitization in patients with DDS is necessary to use methods for assessing cellular and humoral sensitization types together. Diet exclusion of food allergens from the diet of patients with DDS leads to persistent clinical improvement and long-term maintenance of remission, especially in patients with UC.

Keywords: food hypersensitivity, diet, an individual diet, ulcerative colitis, inflammatory bowel disease, the methods of selection of the diet for ulcerative colitis, prevention of exacerbations of ulcerative colitis

Введение

Пищевая аллергия является наиболее ранней манифестацией «аллергического марша», она тесно связана с иммунной системы у детей и взрослых [1].

Помимо генетических факторов, важнейшим условием ее развития является нарушение пищеварительного барьера (изменение полостного, мембранного и внутриклеточного пищеварения, скопление большого количества негидролизированных пищевых субстанций, повреждение слизистой оболочки кишечника, угнетение синтеза IgA и повышение проницаемости кишечного эпителия), приводящее к проникновению аллергенов в кровь и сенсibilизации организма [1–5].

Иммуногенность пищевых аллергенов, являющихся крупными молекулами с молекулярной массой более 10000 дальтон, возрастает вместе с ростом их молекулярной массы [6]. В крови эти белки, нуклеопротеины, крупные полисахариды или гликопротеины, липопротеины или гаптены могут изменять как клеточный, так и гуморальный иммунный ответ, влияя на возникновение новых и течение хронических заболеваний.

Диагностика пищевой аллергии чаще всего основана на клинике, результатах иммунологических тестов и кожных проб, выявляющих преимущественно один тип аллергической реакции [7].

Сложность клинической диагностики связана с полиэтиологичностью аллергических реакций. Представляет интерес теория Rinkel

и соавт., [2]. При постоянной сенсibilизации прием аллергенной пищи всегда ведет к возникновению клинических симптомов из-за наличия высокой концентрации циркулирующих в крови или фиксированных в тканях антител к антигенам пищевых продуктов. При циклической сенсibilизации больные периодически хорошо переносят аллергенные продукты. В подобных случаях установить связь развития симптомов с приемом определенных продуктов практически невозможно. Девять стадий циклической формы пищевой аллергии отражают состояние алергизации, в зависимости от того, принимал ли больной пищу, содержащую аллергенные продукты. Продолжительность фаз и их последовательность могут колебаться в широких пределах (от замаскированной, латентной сенсibilизации до сверхвыраженной сенсibilизации). Прослеживается различная переносимость аллергенной пищи в разные дни, что значительно усложняет клиническую диагностику аллергических реакций и возможность контроля за состоянием самим пациентом».

Описывается также эффект суммации, когда при сенсibilизации к нескольким пищевым продуктам каждый из них в небольших дозах может не давать реакции, а при одновременном приеме 2–3 видов аллергенной пищи появляются клинические симптомы [8].

У больных со стертой реакцией на пищевой аллерген, как правило, недооцениваемой клиницистами, в случаях его неоднократного приема могут сформироваться патологические изменения в ЖКТ [9].

Преимущественное поражение органов пищеварения связано с особенностями иммунного ответа слизистых ЖКТ [1, 3, 10]. В последнее время уделяется большое внимание не-IgE-опосредованные пищевые индуцированные аллергические реакции на пищевые белки. Проктит, индуцированный пищевыми белками (ПИПБ), энтеропатия, индуцированная пищевыми белками (ЭИПБ), и др. у детей первых 6 месяцев жизни имеет схожую симптоматику с клиническими и эндоскопическими признаками, встречающимися при язвенном колите у детей и взрослых [11]. Устранение коровьего молока из питания младенцев, использование глубоко

гидролизированных или аминокислотных смесей ведут к полному устранению всех симптомов [11, 12, 13]. В то же время аллергическая природа язвенного колита [14, 15, 16] и функциональных заболеваний ЖКТ в настоящее время только обсуждается [17–20].

Однако, в связи с предполагаемым активным участием аллергических механизмов в патогенезе заболеваний ЖКТ, использование элиминационных гипоаллергенных диет в лечении этих болезней является патогенетически оправданным, а вопрос объективного подхода к подбору диетического лечения может иметь первостепенное значение.

Цель исследования. На основании изучения спектра пищевой сенсibilизации у больных с заболеваниями ЖКТ составить пациентам персонализированную элиминационную диету и оценить ее эффективность.

Материалы и методы

Для изучения пищевой сенсibilизации у больных с заболеваниями ЖКТ (гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, хронический гастродуоденит, язвенная болезнь НР+, дискинезия желчевыводящих путей, синдромом раздраженного кишечника, ВЗК, язвенный колит и болезнь Крона) 215 пациентам (185 больных и 30 здоровых) с целью выявления клинических симптомов пищевой гиперчувствительности на продукты питания было проведено анкетирование. В дальнейшем на эти продукты были проведены лабораторные тесты. Средний возраст обследуемых (от 19 до 44) составил 27 лет, имеющиеся диагнозы были подтверждены клиническими, лабораторными и эндоскопическими методами. В ходе лабораторных исследований применяли комбинацию *in vitro* тестов для определения гиперчувствительности замедленного и немедленного типа. Были исследованы образцы крови на специфические иммунологические реакции к пищевым аллергенам всех 215 обследуемых, имеющих и не имеющих клинические проявления пищевой аллергии. Такой подход позволил определить более полный спектр пищевой сенсibilизации и обнаружить специфические антитела к пищевым антигенам.

При обследовании групп пациентов на пищевую гиперчувствительность использовали современные лабораторные технологии оценки иммунных реакций на пищевые антигены клеточного и гуморального типов. Метод реакции торможения миграции лейкоцитов (РТМЛ) в модификации Матышевой Н. Н. и Косицкой Л. С. [21] позволил не только учитывать стимуляцию миграции лейкоцитов или торможение миграции лейкоцитов (стадии клеточного иммунного ответа) на специфические пищевые аллергены, но и выявить образование циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) при исследовании преципитата в капилляре, которые состоят из антигена, иммуноглобулинов,

компонентов комплемента, и таким образом косвенно оценивать гуморальный ответ. Необходимо отметить что, эта реакция учитывает не только специфические иммуноглобулины G-класса, но и другие специфические иммуноглобулины (IgM, IgA). Таким образом, метод определения РТМЛ в описанной модификации позволяет выявлять иммунопатологические реакции III и IV типов [21]. Для оценки иммунопатологических реакций по I типу определяли специфические антитела-реагины IgE-класса методом иммуноферментного анализа (ИФА).

Таким образом, при комплексном использовании лабораторных методов можно объективно оценивать основные типы иммунопатологических реакций I, III, IV типов, развивающихся в ответ на пищевую сенсibilизацию.

Лабораторное тестирование, на предмет исключения из пищевого рациона, проводилось с применением 120 наиболее распространенных пищевых и непищевых аллергенов.

Индивидуальная специфическая элиминационная гипоаллергенная диета (ИСЭГ – диета) назначалась пациентам с хроническими заболеваниями органов пищеварения дополнительно к базовой терапии основного заболевания. ИСЭГ-диета составлялась методом исключения из рациона питания выявленных сенсibilизирующих пищевых антигенов и непищевых аллергенов, на которые были получены в ходе лабораторных исследований положительные реакции РТМЛ или ИФА.

Для каждого пациента при составлении диеты проводилось лабораторное тестирование в среднем по 55 пищевым антигенам в реакциях I, III и IV типов. Коррекция диетической терапии лабораторными методами производилась 1 раз в 3 месяца в течение одного года наблюдения. Амбулаторное обследование всех пациентов с БОП проводилось через 2, 3, 6 и 12 месяцев.

Заболевания ЖКТ	I тип,%	III тип,%	IV тип,%
ГЭРБ, n=15	15	15	20
Хр. гастродуоденит, n=25	17,5	13	19
Язвенная болезнь НР+, n=20	17	13	21
ДЖВП, n=23	13	14	13
СРК, n=25	14,5	13	12
ЯК, n=30	24	19	31
Болезнь Крона, n=5	20	18	32
Смешанная патология, n=42	21	15	24
Контроль, n=30	12	5	7

Таблица № 1

Типы иммунопатологических реакций на пищевые антигены у пациентов (%)

Примечание:

Все пациенты с заболеваниями ЖКТ в стадии обострения. Положительные пробы в% от общего числа исследуемых аллергенов.

ГЭРБ	Хронический гастродуоденит	Язвенная болезнь	ДЖВП	СРК	ЯК	Болезнь Крона	Смешанная патология	Контроль
48	42	45	37	35	60	58	53	22

Таблица 2

Количество случаев выявленной сенсibilизации на пищевые продукты, у пациентов с заболеваниями ЖКТ в%

Примечание:

% от общего количества исследуемых антигенов

Результаты

В процессе проведения контрольных амбулаторных осмотров в период динамического наблюдения выявлено, что только у 30 пациентов из 215 обследованных, получавших ИСЭГ- диету, были отмечены клинические проявления пищевой аллергии или гистаминоподобные реакции на конкретные пищевые продукты. В основном клинические проявления пищевой аллергии наблюдались у больных хроническим гастродуоденитом, язвенной болезнью НР+, ДЖВП, язвенным колитом и смешанной патологией ЖКТ.

Необходимо отметить, что в результате лабораторного тестирования на пищевую гиперчувствительность у 100% обследованных, включая здоровых лиц, были зарегистрированы иммунопатологические реакции на те или иные пищевые антигены. Однако комбинация типов реакций на пищевые антигены у пациентов, имеющих и не имеющих клинические проявления пищевой аллергии, различалась. Преобладание иммунокомплексных и клеточно-опосредованных типов аллергических реакций (реакции III и IV типов) наблюдались у пациентов без клинических проявлений пищевой аллергии. Реагиновый тип аллергических реакций (I тип) регистрировался преимущественно у пациентов с явными клиническими признаками пищевой аллергии.

Выявление спектра иммунопатологических реакций на пищевые антигены у пациентов, не имеющих классических проявлений пищевой аллергии, представляло наибольший интерес. Определение и верификация аллергена, вызывающего пищевую гиперчувствительность крайне затруднена, что препятствует своевременному началу лечения.

Результаты обследования таких пациентов представлены в таблице № 1.

Очевидно, что у обследуемых контрольной группы положительные иммунопатологические реакции на пищевые антигены (I, III и IV типы) наблюдались значительно реже, чем у пациентов с болезнями органов пищеварения. У больных с заболеваниями ЖКТ количество специфических иммунопатологических реакций I, III, IV типа регистрировалось сообразно тяжести заболевания, наибольшее их количество выявлялось у больных ВЗК.

У здоровых пациентов без желудочно-кишечных заболеваний и больных с заболеваниями ЖКТ в стадии ремиссии отмечалась тенденция к преобладанию реакций I типа. У пациентов, имеющих заболевания в стадии обострения с активностью воспалительного процесса, преобладали реакции гиперчувствительности замедленного типа (IV тип), при заболеваниях функционального характера (СРК, ДЖВП) без активного воспаления в равной мере представлены все реакции.

Установлено, что количество продуктов, требующих исключения из диет в результате выявленных положительных реакций у больных ВЗК, соизмеримо с тяжестью заболеваний (табл. 2).

Наибольшее количество реакций на пищевые антигены выявлено у пациентов с язвенным колитом и болезнью Крона. При этих заболеваниях было рекомендовано исключить из рациона питания свыше половины протестированных продуктов.

Распределить пищевые антигены, вызывающие специфические иммунопатологические реакции по частоте встречаемости не удалось. Чаще других встречались аллергены молока и яиц, остальные

пищевые аллергены давали положительные реакции с одинаковой частотой. Поэтому разрабатываемые ИСЭГ – диеты носили в основном индивидуальный характер.

В результате проведенных лабораторных тестов практически все пациенты могли составить себе диету из протестированных продуктов, обеспечивая себе полноценный рацион питания.

Следует отметить, что в процессе комплексного лечения пациентов с хроническими болезнями гастродуоденальной зоны, обусловленными НР-инфекциями, по современным стандартам клинических рекомендаций, элиминационная диета не являлась существенным фактором при достижении положительного эффекта. Однако, у больных с функциональными заболеваниями органов пищеварения (ДЖВП и СРК) со стойким и рецидивирующим характером течения болезни, использование ИСЭГ – диеты дополнительно к проводимой стандартной терапии приводило к длительным положительным клиническим результатам, отсутствию обострений заболевания в течение всего периода наблюдения.

В процессе длительного динамического наблюдения за пациентами обследуемых групп наибольший интерес представляло изучение эффективности использования индивидуальной специфической элиминационной гипоаллергенной диеты у больных язвенным колитом. Данное заболевание относится к тяжелой, инвалидизирующей патологии ЖКТ неизвестной этиологии, характерным для лиц трудоспособного возраста, плохо поддающееся стандартным методам лечения.

Группу больных язвенным колитом (65 пациентов) наблюдали в течение пяти лет. Перед началом комплексного лечения пациенты проходили стандартное клиническое, иммунологическое,

лабораторное, эндоскопическое обследование. Все пациенты получали ИСЭГ – диету в дополнение к стандартной базисной терапии. Основная группа состояла из 35 больных, из них 14 больных получали кортикостероиды, остальные больные получали препараты 5-АСК местно и внутрь (суммарно 5 г в сутки при легкой степени, до 8 г – при средней тяжести течения, в ремиссию, соответственно, 2 и 3 г). Частота лабораторного тестирования пищевых аллергенов в первый год наблюдения составляла 1 раз в 3 месяца, на второй год наблюдения – 1 раз в 6 месяцев, затем – 1 раз в год. Тридцать пациентов группы сравнения, соответствующие пациентам основной группы по протяженности и тяжести колита, получали в качестве диетотерапии стандартный стол № 4 в дополнение к установленной базисной терапии.

Использование индивидуальной диеты исключения пищевых аллергенов у пациентов с ЯК привело к стойкому клиническому улучшению, длительному поддержанию клинической ремиссии, стабилизации уровня кальпротектина в сравнении с пациентами, получающими стандартную диету, у большинства из которых (80%) наблюдались ежегодные обострения.

В результате динамического наблюдения выявлено то, что пациенты основной группы, которым была разработана ИСЭГ диета, в течение 5 лет, не прибегали к использованию кортикостероидов и иммуномодуляторов (азатиоприна), в отличие от группы сравнения. За 5 лет наблюдения только 3% больных основной группы наблюдения (один пациент) однократно получали кортикостероиды для индукции ремиссии. В группе сравнения за весь период наблюдения 23 пациента (76%) прибегали к использованию стероидов для индукции и поддержания ремиссии.

Выводы

1. В процессе длительного динамического наблюдения за пациентами с заболеваниями ЖКТ обследуемых групп установлено, что у больных и здоровых выявлены лабораторные признаки пищевой сенсибилизации, реализуемые по I, III, IV типам иммунопатологических реакций, количество которых соотносилось со степенью тяжести заболевания.
2. Выявление гиперчувствительности к пищевым аллергенам с использованием современных методов лабораторной диагностики является основой для разработки персонифицированной

- специфической элиминационной гипоаллергенной диеты больным с ВЗК.
3. Для достижения стойкой клинической ремиссии в дополнение к базовой терапии необходимо разрабатывать и назначать больным с ВЗК персонифицированную специфическую элиминационную гипоаллергенную диету.
4. Персонифицированная специфическая элиминационная гипоаллергенная диета эффективна у всех больных ВЗК, а у больных ЯК приводила к стойкой клинической и эндоскопической ремиссии.

Литература | References

1. Beyer K, Niggemann B. Food allergy in childhood. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz. 2016, Jun; 59 (6): 732–736.
2. Lin CH. Food allergy: what it is and what it is not? Curr Opin Gastroenterol. 2018 Dec 17. DOI: 10.1097/MOG.0000000000000506.
3. Гурина О.П., Дементьева Е.А., Блинов А.Е., Варламова О.Н., Тимохина В.И. Особенности иммунного

реагирования при хронических заболеваниях ЖКТ у детей. Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. 2014. № 3–4. С. М3–М4.

Gurina O. P., Dement'eva E. A., Blinov A. E., Varlamova O. N., Timohina V. I. Features of the immune response in chronic gastrointestinal diseases in children., 2014, 3–4: M3–M4. (In Russ.)

4. Бельмер С.В., Разумовский А. Ю., Хавкин А. И., Алхасов А. Б., Бехтерева М. К., Волюнец Г. В., и др. Болезни кишечника у детей. Том 2, Москва: МЕДПРАКТИКА-М, 2018; 2: 496
Bel'mer S.V., Razumovskij A.YU., Havkin A. I., Alhasov A. B., Bekhtereva M. K., Volynec G. V., et al. Bowel disease in children. Moscow: MEDPRAKTIKA-M, 2018; 2: 496. (In Russ.).
5. Pearlman M, Akpotaire O. Diet and the Role of Food in Common Gastrointestinal Diseases. *Med Clin North Am.* 2019 Jan; 103, (1):101–110. DOI: 10.1016/j.mcna.2018.08.008. Review.
6. Митин Ю. А. Лабораторная диагностика аллергических заболеваний. Методические рекомендации. Санкт-Петербург: 2010, 144
Mitin YA. Laboratory diagnosis of allergic diseases. Guidelines. Saint Petersburg; 2010: 144 p. (In Russ.)
7. DeGeeter C, Guandalini S. Food Sensitivities: Fact Versus Fiction. *Gastroenterol Clin North Am.* 2018 Dec; 47(4): 895–908. DOI: 10.1016/j.gtc.2018.07.012. Epub 2018 Oct 5. Review.
8. Крюкова О.А., Матышева Н. Н., Дрыгин А. Н. Пищевая сенсibilизация у пациентов с болезнями органов пищеварения. *Педиатр.* 2018; 9 (5): 27–35. DOI: 10.17816/PED9527–35.
Kryukova O. A., Matysheva N. N., Drygin A. N. Food sensitization in patients with diseases of the digestive system. *Pediatr.* 2018; 9 (5): 27–35 (In Russ.)
9. Guidelines for the Diagnosis and Management of Food Allergy in the United States: Report of the NIAID-Sponsored Expert Panel // *J Allergy Clin Immunol.* 2010; V. 126, № 6.
10. Ардатская М.Д., Бельмер С. В., Добрица В. П., Захаренко С. М., Лазебник Л. Б., Минушкин О. Н., и др. Дисбиоз (дисбактериоз) кишечника: современное состояние проблемы, комплексная диагностика и лечебная коррекция. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2015; № 5 (117): 13–50.
Ardatskaya M. D., Bel'mer S.V., Dobrica V. P., Zaharenko S. M., et al. Colon dysbacteriosis (dysbiosis): modern state of the problem, comprehensive diagnosis and treatment correction. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2015;5(117):13–50. (In Russ.)
11. Новик Г.А., Ткаченко М. А. Гастроинтестинальные проявления пищевой аллергии у детей. *Лечащий врач.* 2012. № 1: 16–25.
Novik G. A., Tkachenko M. A. Gastrointestinal manifestations of food allergies in children. *Practitioner.* 2012; (1): 16–25. (In Russ.)
12. Новикова В.П., Богданова Н. М. Пробиотики в терапии заболеваний кишечника у детей. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2016; № 12, (136): 78–83.
Novikova V. P., Bogdanova N. M. Probiotics in children intestinal diseases therapy. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2016;12 (136):78–83. (In Russ.)
13. Заславский Д.В., Новикова В. П., Чупров И. Н., Сыди-ков А. А., Хведелидзе М. Г., Татарская О. Б. Пробиотики в профилактике и терапии atopического дерматита у детей. *Вопросы практической педиатрии.* 2016; Т. 11. № 2: 51–57.
Zaslavskij D. V., Novikova V. P., CHuprov I. N., Sydikov A. A., et al. Probiotics in the prevention and treatment of atopical dermatitis in children. *Voprosy prakticheskoy pediatrii* 2016, Vol. 11, no. 2, pp. 51–57. (In Russ.)
14. Reddavid R, Rotolo O, Caruso MG, Stasi E, Notarnicola M, Miraglia C, Nouvenne A, Meschi T, De' Angelis GL, Di Mario F, Leandro G. The role of diet in the prevention and treatment of Inflammatory Bowel Diseases. *Acta Biomed.* 2018 Dec 17;89(9-S):60–75. DOI: 10.23750/abm.v89i9-S.7952.
15. Aleksandrova K, Romero-Mosquera B, Hernandez V. Diet, Gut Microbiome and Epigenetics: Emerging Links with Inflammatory Bowel Diseases and Prospects for Management and Prevention. *Nutrients.* 2017 Aug 30;9(9). pii: E962. DOI: 10.3390/nu9090962. Review.
16. Гурина О.П., Деметьева Е. А., Блинов А. Е., Варламова О. Н., Блинов Г. А. Иммунологический профиль у детей с болезнью Крона. *Медицинская иммунология.* 2017. Т. 19. № S:159.
Gurina O. P., Dement'eva E. A., Blinov A. E., Varlamova O. N., Blinov G. A. Immunological profile in children with Crohn's disease. *Medicinskaya immunologiya.* 2017, Vol. 19, no. S, p. 159. (In Russ.)
17. Хавкин А.И., Комарова О. Н. Функциональные расстройства органов пищеварения у детей и микробиота. *Вопросы практической педиатрии.* 2017. Т. 12. № 3. С. 54–62.
Havkin A. I., Komarova O. N. Functional disorders of the digestive system in children and microbiota. *Voprosy prakticheskoy pediatrii.* 2017, Vol. 12, no 3, pp. 54–62. (In Russ.)
18. Новикова В.П., Ревнова М. О., Листопадова А. П. Синдром раздраженной кишки и пищевая аллергия у детей. *Педиатр.* 2018; Т. 9. № 2: 71–77.
Novikova V. P., Revnova M. O., Listopadova A. P. Irritable bowel syndrome and food allergies in children. *Pediatr.* 2018, Vol. 9, no. 2, pp. 71–77. (In Russ.)
19. Grace S, Barnes L, Reilly W, Vlass A, de Permentier P. An integrative review of dietetic and naturopathic approaches to functional bowel disorders. *Complement Ther Med.* 2018 Dec;41:67–80. DOI: 10.1016/j.ctim.2018.09.004. Epub 2018 Sep 7. Review.
20. Федорович С.В., Жарин В. А. Пищевая аллергия. Минск: Харвест, 2007. 203; 352.
Fedorovich S. V., ZHarin V. A. Food allergy. Minsk: Harvest. 2007; 203; 352. (In Russ.)
21. Матышева Н. Н. Новый способ определения специфической сенсibilизации организма к пищевым аллергенам / Н. Н. Матышева. *Медицинская иммунология* 2000, (2), № 2: 113–252.
Matysheva NN. A new way to determine the specific sensitization of the body to food allergens. *Meditsinskaya immunologiya.* 2000; 2 (2): 113–252. (In Russ.)