

Персистирующая диарея как проявление гастроинтестинальной пищевой аллергии у детей раннего возраста: возможности диагностики

А.М. Коновалова¹, Д.В. Печкуров¹, А.А. Тяжева¹, О.Н. Зайнуллина²

¹ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара, Россия;

²ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Россия

Persistent diarrhea as manifestation of gastrointestinal food allergy in young children: diagnostic possibilities

A.M. Konovalova¹, D.V. Pechkurov¹, A.A. Tyazheva¹, O.N. Zainullina²

¹Samara State Medical University, Samara, Russia;

²Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

Персистирующая диарея может быть признаком ряда заболеваний, в том числе гастроинтестинальной формы пищевой аллергии. Диагностика в детском возрасте малоинформативна, поскольку аллергические заболевания в этом возрасте нередко имеют не IgE-зависимый механизм развития.

Цель исследования. Изучить диагностическую ценность теста на эозинофильный нейротоксин кала для диагностики гастроинтестинальной пищевой аллергии у детей раннего возраста с персистирующей диареей.

Характеристика детей и методы исследования. Обследованы 70 детей в возрасте от 1 мес до 3 лет с персистирующей диареей и 20 условно здоровых детей без отягощенного аллергологического фона. У всех детей определяли уровни эозинофильного нейротоксина в кале. По результатам этого обследования были выделены 2 группы с нормальным и повышенным уровнями нейротоксина.

Результаты. Физическое развитие детей с персистирующей диареей при высоком уровне эозинофильного нейротоксина чаще оценивалось как низкое и очень низкое. При персистирующей диарее кровь и слизь в стуле достоверно чаще обнаруживалась у детей с высоким уровнем эозинофильного нейротоксина. Персистирующая диарея, протекающая с повышенным уровнем эозинофильного нейротоксина, достоверно чаще сочеталась с атопическим дерматитом, что отражает ее аллергическую природу.

Тест на уровень общего IgE оказался высокоспецифичным маркером аллергической природы персистирующей диареи, однако он обладает низкой чувствительностью и был положительным только у 26,3% детей с повышенным эозинофильным нейротоксином. Это подтверждает представления о том, что среди механизмов гастроинтестинальной аллергии преобладают не-IgE зависимые.

Заключение. Показана высокая дифференциально-диагностическая ценность теста на эозинофильный нейротоксин в кале у детей при персистирующей диарее. Выявлена статистически значимая связь высокого уровня эозинофильного нейротоксина с другими маркерами аллергии. Полученные результаты обосновывают целесообразность использования теста на эозинофильный нейротоксин как неинвазивного метода в диагностике гастроинтестинальной формы пищевой аллергии.

Ключевые слова: дети, персистирующая диарея, эозинофильный нейротоксин, гастроинтестинальная аллергия, физическое развитие.

Для цитирования: Коновалова А.М., Печкуров Д.В., Тяжева А.А., Зайнуллина О.Н. Персистирующая диарея как проявление гастроинтестинальной пищевой аллергии у детей раннего возраста: возможности диагностики. Рос вестн перинатол и педиатр 2021; 66:(2): 62–68. DOI: 10.21508/1027–4065–2021–66–2–62–68

Persistent diarrhea can be a sign of a number of medical conditions, including a gastrointestinal food allergy. Diagnosis in childhood is not very informative, since allergic diseases at this age often have a non-IgE-dependent mechanism of development.

Objective. To study the diagnostic value of the fecal eosinophilic neurotoxin test for the diagnosis of gastrointestinal food allergy in young children with persistent diarrhea.

Material and methods. The authors examined 70 young children (from 1 month to 3 years) with persistent diarrhea and 20 conditionally healthy children of the same age without burdened allergic background. They determined fecal eosinophilic neurotoxin levels in all children. The children were divided into 2 groups according to the results of this examination: Group with normal level of neurotoxin and Group with increased level of neurotoxin.

Results. The physical development of children with persistent diarrhea with high levels of eosinophilic neurotoxin is often assessed as low or very low. With persistent diarrhea, blood and mucus in the stool was significantly more often detected in children with a high level of eosinophilic neurotoxin. Persistent diarrhea with an increased level of eosinophilic neurotoxin, was significantly more often combined with atopic dermatitis reflecting its allergic nature.

The total IgE test turned out to be a highly specific marker of the allergic nature of persistent diarrhea, however, it has a low sensitivity and it is positive only in 26.3% of children with an increased eosinophilic neurotoxin. This fact confirms the non-IgE dependent pathogenetic mechanisms of gastrointestinal allergy.

Conclusion: The study demonstrated a high differential diagnostic value of the eosinophilic neurotoxin test in the feces of children with persistent diarrhea. The authors revealed a statistical interconnection of a high level of eosinophilic neurotoxin and other markers of allergy. The results obtained substantiate the advisability of the eosinophilic neurotoxin test as a non-invasive method in the diagnosis of gastrointestinal food allergy.

Key words: children, persistent diarrhea, eosinophilic neurotoxin, gastrointestinal allergy, physical development.

For citation: Konovalova A.M., Pechkurov D.V., Tyazheva A.A., Zainullina O.N. Persistent diarrhea as manifestation of gastrointestinal food allergy in young children: diagnostic possibilities. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2021; 66:(2): 62–68 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2021–66–2–62–68

Персистирующая диарея может быть проявлением более сотни заболеваний, при этом она гетерогенна по патогенезу и клинической картине. Особую тревогу представляет диарея в раннем детском возрасте, поскольку она ассоциируется с синдромом нарушенного кишечного всасывания основных нутриентов, в связи с чем у детей могут наблюдаться нарушения роста и развития, трофические изменения кожи и ее придатков, полигиповитаминоз, остеопороз, снижение резистентности, полигландулярная недостаточность [1].

В структуре персистирующей диареи у детей раннего возраста, по разным данным, 18–36% занимают диареи, связанные с пищевой аллергией [2, 3]. Пищевая аллергия может протекать по различным механизмам: IgE- и не IgE-опосредованным, иммунокомплексным реакциям и гиперчувствительности замедленного типа. Тем не менее считается, что патогенетическую основу пищевой аллергии в большинстве случаев составляет сочетание различных типов иммунологических реакций [4, 5].

Персистирующая диарея у детей раннего возраста, особенно с наличием крови и слизи в кале, может служить симптомом аллергического колита. При этом в крови может быть повышен IgE, в части случаев аллергический колит протекает по клеточному механизму сенсибилизации [6].

Лабораторная диагностика истинной пищевой аллергии направлена на установление причинно-значимых аллергенов, специфических аллергических антител или продуктов специфического взаимодействия антител с антигенами, а также на выявление реакций на пищевые продукты, протекающих по механизму гиперчувствительности замедленного типа [7]. Полученные данные должны быть интерпретированы в комплексе с клинической картиной и результатами диетодиагностики с учетом возможности ложноположительных и ложноотрицательных результатов. В частности, дети с гастроинтестинальными проявлениями часто имеют нормальный уровень IgE, что не исключает наличия у них пищевой аллергии [4, 5, 8].

© Коллектив авторов, 2021

Адрес для корреспонденции: Коновалова Анна Михайловна – асп. кафедры детских болезней Самарского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-2585-8068

e-mail: kdbsamgmu@yandex.ru

Печуров Дмитрий Владимирович – д.м.н., проф., зав. кафедрой детских болезней Самарского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-5869-2893

Тяжева Алена Александровна – к.м.н., доц. кафедры детских болезней Самарского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0001-8552-1662

443099 Самара, ул. Чапаевская, д. 89

Зайнуллина Олеся Николаевна – к.м.н., асс. кафедры дерматовенерологии Института дополнительного профессионального образования Башкирского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-6366-3595

450000 Уфа, ул. Ленина, д. 3

В настоящее время встает вопрос о маркерах пищевой аллергии, обладающих большей чувствительностью и специфичностью [9]. Привлекает внимание эозинофильный нейротоксин, или эозинофильный протеин X – один из протеинов эозинофилов, высвобождающийся из гранул в ответ на стимуляцию аллергеном [10]. Повышение его концентрации в копрофильtrate отражает участие желудочно-кишечного тракта в аллергическом процессе [11, 12].

Цель исследования: изучить диагностическую ценность теста на эозинофильный нейротоксин кала для диагностики гастроинтестинальной пищевой аллергии у детей раннего возраста с персистирующей диареей.

Характеристика детей и методы исследования

Дизайн исследования соответствует проспективному когортному исследованию случай–контроль. В исследование были включены 70 детей раннего возраста (от 1 мес до 3 лет) с персистирующей диареей (основная группа), обратившихся на амбулаторный прием к гастроэнтерологу или аллергологу консультативной поликлиники ГБУЗ СОКБ им. В.Д. Середавина г. Самары, и 20 детей того же возраста из I–II групп здоровья (контрольная группа), не имеющих отягощенного аллергологического анамнеза и клинических проявлений аллергических заболеваний. Критериями исключения были наличие инфекционных и паразитарных заболеваний кишечника и установленный диагноз гастроэнтерологической патологии, протекающей с синдромом мальабсорбции.

У всех детей определяли уровень эозинофильного нейротоксина в кале, для чего был использован количественный метод, основанный на иммуноферментном анализе по методу «сэндвич» [13]. С помощью набора Immundiagnostik END ELISA Kit стандарты, контроль и предварительно разведенные образцы вносят в лунки микропланшета, покрытые высокоаффинными моноклональными антителами к эозинофильному нейротоксину человека; нейротоксин связывается с антителами, иммобилизованными в лунках. Затем во все лунки вносят поликлональные антитела к эозинофильному нейротоксину, конъюгированные с пероксидазой. В качестве субстрата пероксидазы используют тетраметилбензидин. Для остановки цветной реакции в лунки вносят кислый стоп-раствор. Окрашивание меняется с голубого на желтое. Интенсивность желтого окрашивания прямо пропорциональна концентрации эозинофильного нейротоксина в кале.

По результатам обследования на эозинофильный нейротоксин дети основной группы были разделены на 2 подгруппы: с нормальным (соответствующим значениям контрольной группы) и повышенным уровнем данного белка в кале (рис. 1). Затем было проведено сравнение клинико-anamnestических и лабораторных

данных в обеих подгруппах. Анализ количественных данных выполнен с использованием пакета статистических программ Statistica v.12.5 (StatSoft Inc., США). Для оценки различий категориальных переменных применяли критерий Пирсона χ^2 .

Результаты и обсуждение

Мы проанализировали антропометрические показатели детей с персистирующей диареей с помощью программы Всемирной организации здравоохранения Anthro по показателям Z-score роста, массы тела и индекса массы тела относительно возраста, а также Z-score массы тела относительно роста. Было выявлено, что дети с персистирующей диареей имели диапазон массы тела в пределах от 4,51 до 19 кг, рост – 56–104 см. Z-score роста относительно возраста составил 0,37 [–1,69; 4,29]; Z-score массы тела относительно возраста составил 0,33 [–2,62; 3,52]; Z-score массы тела относительно роста достигал –0,15 [–2,69; 2,64]; Z-score индекса массы тела относительно возраста был –0,28 [–2,96; 2,52].

При сравнении показателей физического развития в группах детей с нормальным и высоким уровнем эозинофильного нейротоксина установлено, что при высоком уровне чаще встречаются низкие

и очень низкие показатели роста относительно возраста и массы тела относительно роста, однако подсчет критерия Фишера выявил, что эта закономерность имеет слабую зависимость (табл. 1). По-видимому, это указывает на то, что ведущую роль в задержке физического развития играет наличие персистирующей диареи, а не ее этиология.

Согласно мнению ряда авторитетных исследователей помимо диарейного синдрома гастроинтестинальная пищевая аллергия у детей может проявляться коликами, срыгиваниями и расстройствами дефекации [9, 14, 15]. Однако мы в ходе выполнения данной работы не нашли статистически значимого различия между группами с повышенным и нормальным уровнями эозинофильного нейротоксина по частоте срыгиваний и запоров, а частота возникновения кишечной колики у детей с повышенным уровнем эозинофильного нейротоксина оказалась достоверно выше ($p < 0,05$; рис. 2).

Нами была изучена частота ряда общепризнанных факторов риска развития пищевой аллергии в группах сравнения: питание беременной и младенца, отягощенность антенатального анамнеза, наследственная отягощенность, применение антибиотиков в неонатальном периоде и др. Выявлено,

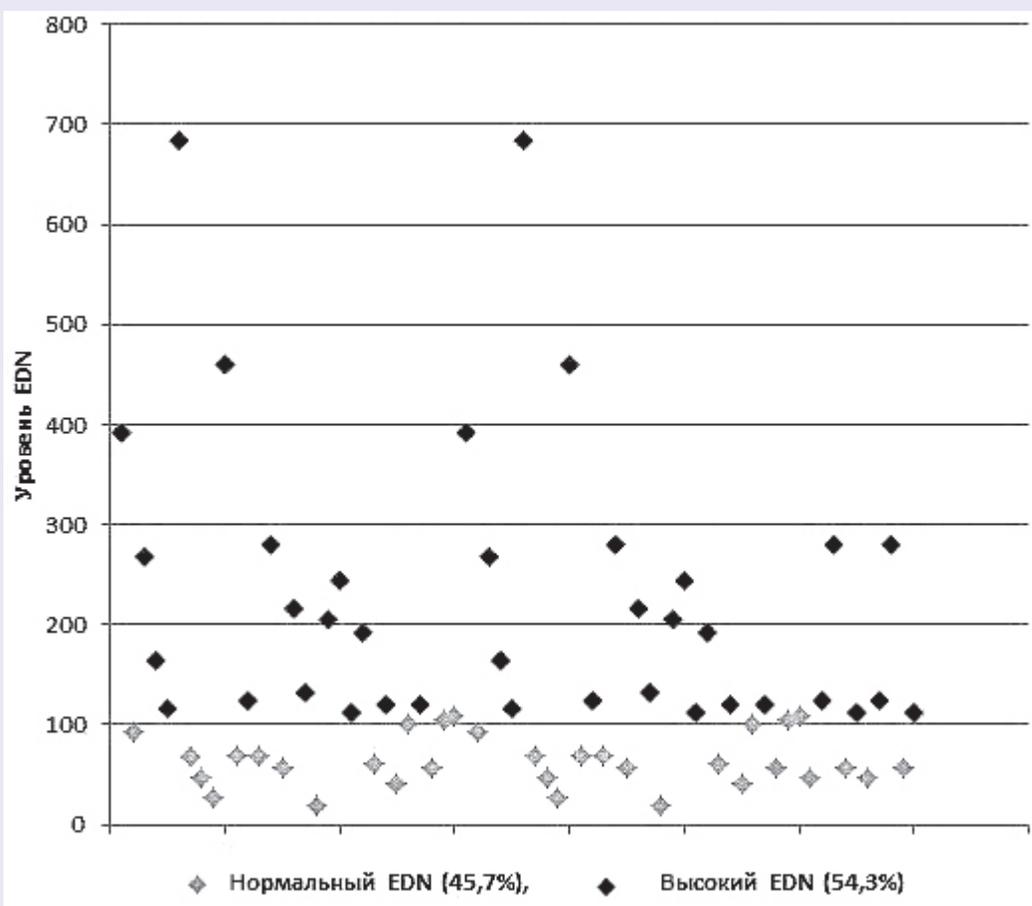


Рис. 1. Распределение уровня эозинофильного нейротоксина (EDN) у детей основной группы.
Fig. 1. Distribution of EDN level in children of the main group

что у детей с высоким уровнем эозинофильного нейротоксина достоверно выше отягощенность наследственности по аллергическим заболеваниям ($p < 0,05$). По-видимому этим объясняется и то, что женщины, имеющие аллергическую патологию, чаще придерживались гипоаллергенной диеты ($p < 0,05$). Диагностическую ценность теста на эозинофильный нейротоксин как маркера аллергической природы персистирующей диареи подтверждает и то, что нами получены достоверные различия в группах сравнения по частоте раннего (до 3 мес) искусственного вскармливания и нерационального прикорма – раннее (до 4 мес), позднее (после 6 мес) введение либо неправильный выбор продуктов прикорма (табл. 2).

Характерным признаком диарейного синдрома при аллергии служит наличие крови и большого количества слизи в стуле как проявление одной из форм поражения желудочно-кишечного тракта – аллергического проктоколита/проктосигмоидита [9]. Нами установлено, что указанный симптом достоверно чаще обнаруживается у детей с высоким уровнем эозинофильного нейротоксина. Кроме того, по нашим данным, персистирующая диарея, протекающая с повышенным уровнем эозинофильного нейротоксина, достоверно чаще сочетается с атопическим дерматитом и геморрагическим проктоколитом, что отражает ее аллергическую природу (табл. 3).

Таблица 1. Частота снижения параметров физического развития у детей с персистирующей диареей
Table 1. Frequency of decrease in physical development parameters in children with persistent diarrhea

Показатель	Дети с высоким уровнем EDN в кале (n=38)	Дети с нормальным уровнем EDN в кале (n=32)	Точный критерий Фишера (двусторонний)
Рост/возраст	8 (21,1%)	3 (9,4%)	C=0,18 (при C _{max} =0,7)
Масса тела/возраст	4 (10,5%)	6 (18,8%)	C=0,10 (при C _{max} =0,7)
Масса тела/рост	10 (26,3%)	3 (9,4%)	C=0,21 (при C _{max} =0,7)
ИМТ/возраст	7 (18,4%)	7 (21,9%)	C=0,04 (при C _{max} =0,7)

Примечание. EDN – эозинофильный нейротоксин; ИМТ – индекс массы тела.

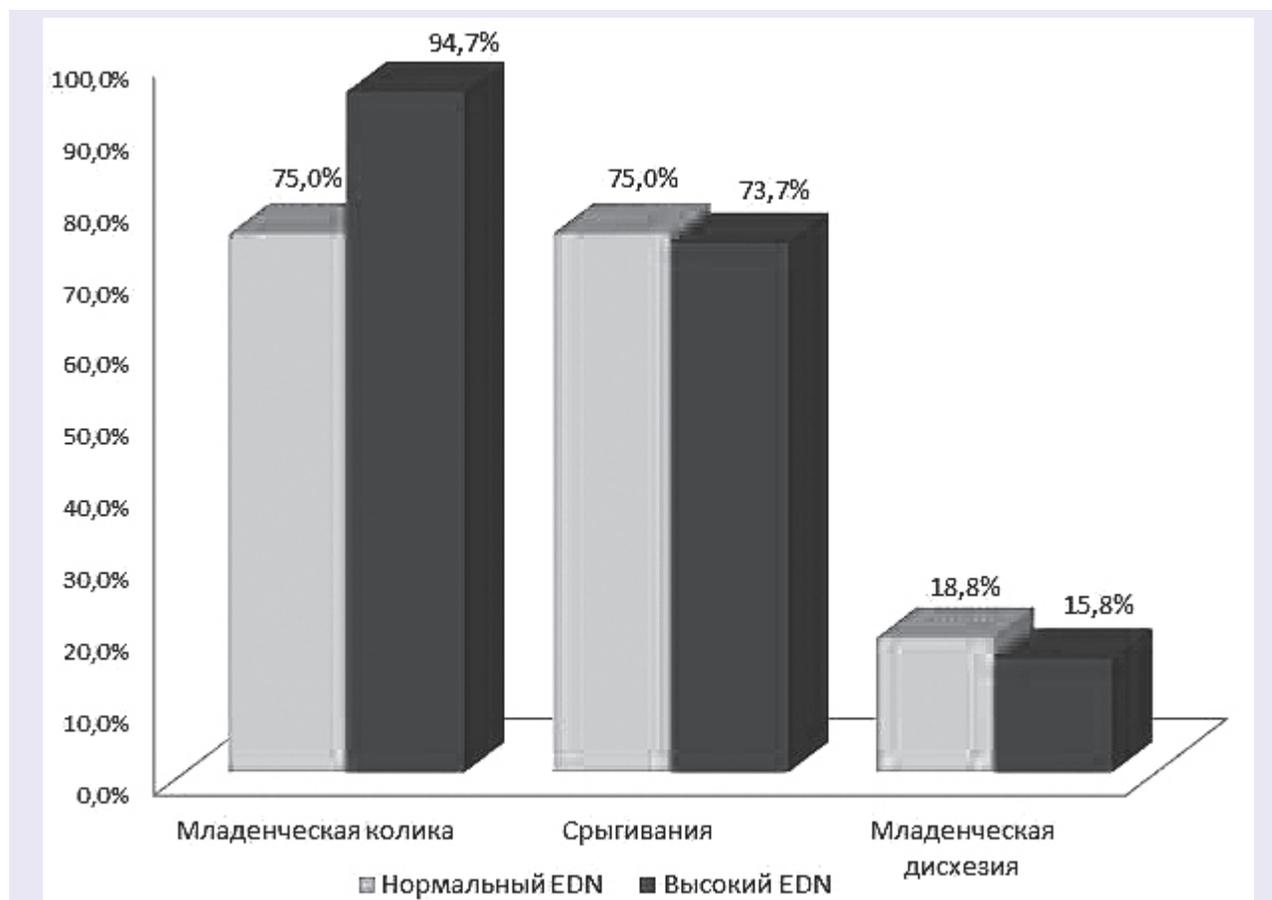


Рис. 2. Частота колик, срыгиваний и дисchezии у детей в зависимости от уровня эозинофильного нейротоксина (EDN).
Fig. 2. Frequency of colic, regurgitation and dyschezia in young children depending on the level of eosinophil-derived neurotoxin.

Копрологическое исследование — доступный, но недостаточно специфический метод дифференциальной диагностики персистирующей диареи. Копрологическим признаком воспалительного процесса, в том числе и аллергического, в нижних отделах толстой кишки служит колидистальный синдром (эритроциты, лейкоциты, слизь, йодофильная флора), надежными маркерами atopического процесса в организме считается повышение общего IgE в крови, эозинофилы крови.

Нами проанализированы специфичность и чувствительность этих тестов для диагностики аллергической этиологии персистирующей диареи; в качестве стандарта диагностики гастроинтестинальной аллергии рассматривался эозинофильный нейротоксин кала. Выявлено, что перечисленные тесты обладают низкой чувствительностью, но достаточно высокой специфичностью, за исключением лейкоцитов в кале, так как этот копрологический признак характерен для колидистального синдрома любой этиологии (табл. 4).

Тест на уровень общего IgE в крови оказался высокоспецифичным маркером аллергической природы персистирующей диареи, однако из полученных результатов следует, что он положителен только у 26,3% детей с повышенным уровнем эозинофильного нейротоксина. Это, на наш взгляд, подтверждает представления о том, что среди патофизиологических механизмов гастроинтестинальной аллергии преобладало не IgE-зависимые. Указанный факт доказывает актуальность поиска более чувствительных маркеров аллергии, одним из кандидатов на эту роль представляется эозинофильный нейротоксин кала.

Заключение

В ходе исследования проведена оценка теста на эозинофильный нейротоксин в кале у детей с персистирующей диареей для диагностики гастроинтестинальной аллергии. Дана сравнительная оценка физического развития детей, распространенности

Таблица 2. Частота выявления факторов риска развития пищевой аллергии в анамнезе детей раннего возраста с персистирующей диареей при нормальном и высоком уровне эозинофильного нейротоксина (EDN)

Table 2. Frequency of risk factors for food allergy in the history of young children with persistent diarrhea with normal and high EDN

Фактор риска	Дети с высоким уровнем EDN в кале (n=38)	Дети с нормальным уровнем EDN в кале (n=32)	p	Относительный риск (ДИ)
	абс. (%)	абс. (%)		
Отягощенный семейный алергоанамнез	30 (78,9)	14 (43,8)	0,003	1,8 (1,17–2,76)
Соблюдение матерью гипоаллергенной диеты в антенатальном периоде	17 (44,7)	2 (6,25)	0,0003	7,15 (1,78–28,7)
Роды путем кесарева сечения	14 (36,8)	18 (56,3)	0,103	0,6 (0,39–1,1)
Прием антибиотиков матерью во время кормления грудью	10 (26,3)	4 (12,5)	0,140	2,1 (0,72–6,1)
Прием антибиотиков ребенком в неонатальном периоде	4 (10,5)	2 (6,3)	0,680	1,68 (0,32–8,6)
Ранний перевод на искусственное вскармливание	32 (84,2)	16 (50,0)	0,003	1,68 (1,16–2,44)
Нерациональный прикорм	20 (52,6)	8 (25,0)	0,016	2,1 (1,07–4,12)

Примечание. ДИ — доверительный интервал.

Таблица 3. Частота выявления отдельных клинических признаков аллергии у детей с персистирующей диареей

Table 3. Frequency of individual clinical manifestations of allergy in children with persistent diarrhea

Клиническое проявление	Дети с высоким уровнем EDN в кале (n=38)	Дети с нормальным уровнем EDN в кале (n=32)	Критерий сопряженности (χ^2)
Затяжные младенческие колики	6	2	$\chi^2=1,56$ (при $p<0,05$ критическое значение $\chi^2=3,8$)
Проявления atopического дерматита	22	4	$\chi^2=15,3$ (при $p<0,05$ критическое значение $\chi^2=3,8$)
Кровь и слизь в стуле	12	3	$\chi^2=3,9$ (при $p<0,05$ критическое значение $\chi^2=3,8$)
Сочетание проявлений АтД и наличие крови и слизи в стуле	14	0	$\chi^2=14,7$ (при $p<0,05$ критическое значение $\chi^2=3,8$)

Примечание. EDN — эозинофильный нейротоксин; АтД — atopический дерматит.

Таблица 4. Чувствительность и специфичность некоторых лабораторных маркеров для диагностики гастроинтестинальной аллергии при персистирующей диарее

Table 4. Sensitivity and specificity of some laboratory markers for the diagnosis of gastrointestinal allergy in persistent diarrhea

Критерии	Дети с высоким уровнем EDN в кале (n=38)	Дети с нормальным уровнем EDN в кале (n=32)	Чувствительность теста, %	Специфичность теста, %
Эритроциты в копрограмме	13 (34,2%)	4 (12,5%)	34,2	87,5
Лейкоциты в копрограмме	16 (42,1%)	10 (31,3%)	42,1	68,7
Повышение уровня общего IgE в крови	10 (26,3%)	2 (6,3%)	26,3	93,8
Эозинофилия в ОАК	8 (21,1%)	2 (6,3%)	21,1	93,8

Примечание. ОАК – общий анализ крови.

клинико-анамнестических и лабораторных маркеров аллергии при нормальном и высоком уровне эозинофильного нейротоксина. Нами выявлено, что при персистирующей диарее с высоким уровнем эозинофильного нейротоксина имеется тенденция к низким и очень низким показателям физического развития детей.

Показана высокая дифференциально-диагностическая ценность теста на эозинофильный нейротоксин в кале у детей при персистирующей диарее. Выявлена статистически значимая связь между высо-

ким уровнем эозинофильного нейротоксина и другими маркерами аллергии. По нашим данным, тест на общий IgE в крови при высокой специфичности в диагностике обладает чувствительностью 26,3%; это указывает на то, что среди патофизиологических механизмов гастроинтестинальной аллергии преобладают не IgE-зависимые. В целом полученные результаты обосновывают целесообразность использования теста на эозинофильный нейротоксин в кале как неинвазивный метод диагностики гастроинтестинальных форм пищевой аллергии у детей.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Мухина Ю.Г., Шумилов П.В., Дубровская М.И., Ипатов М.Г. Синдром персистирующих диарей у детей. Эффективная фармакотерапия 2011; 8: 28–37. [Mukhina Yu.G., Shumilov P.V., Dubrovskaya M.I., Ipatova M.G. Persistent diarrhea syndrome in children. Effektivnaya farmakoterapiya 2011; 8: 28–37. (In Russ.)]
2. Шадрин О.Г., Задорожная Т.Д., Березенко В.С., Басараба Н.М., Радушинская Т.Ю., Гайдучик Г.А. и др. Особенности течения и дифференциальная диагностика хронической диареи у детей раннего возраста. Перинатология и педиатрия 2018; 1: 105–110. [Shadrin O.G., Zadorozhnaya T.D., Berezenko V.S., Basaraba N.M., Radushinskaya T.Yu., Gajduchik G.A. et al. Features of the course and differential diagnosis in infants with chronic diarrhea. Perinatologiya i pediatriya 2018; 1: 105–110. (In Russ.)] DOI: 10.15574/PP.2018.73.105
3. Бельмер С.В., Гасилина Т.В. Дифференциальная диагностика и общие принципы терапии хронической диареи у детей. Фарматека 2011; 1: 54–58. [Bel'mer S.V., Gasilina T.V. Differential diagnosis and general principles for the treatment of chronic diarrhea in children. Farmateka 2011; 1: 54–58. (In Russ.)]
4. Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines. EAACI [Internet], 2014. Available from: <https://medialibrary.eaaci.org/media-theque/media.aspx?mediaId=60224&channel=8518>. Ссылка активна на 17.02.2021
5. Muraro A., Halken S., Arshad S. H., Beyer K., Dubois A. E. J., Du Toit G. et al. EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines. Primary prevention of food allergy. Allergy 2014; 69: 590–601. DOI: 10.1111/all.12398
6. Бельмер С.В., Корниенко Е.А. Аллергия и органы пищеварения у детей. Вопросы детской диетологии 2017; 15(3): 24–31. [Bel'mer S.V., Kornienko E.A. Allergy and the digestive system in children. Voprosy detskoy dietologii 2017; 15(3): 24–31. (In Russ.)] DOI: 10.20953/1727-5784-2017-3-24-31
7. Баранов А.А. Протокол ведения детей с пищевой аллергией. Клинические рекомендации Союза педиатров России. М.: ПедиатрЪ, 2016; 52. [Baranov A.A. Guideline for the management of children with food allergies. Clinical guidelines of the Union of Pediatricians of Russia. Moscow: Pediatr, 2016; 52. (in Russ.)]
8. Макарова С.Г., Намазова-Баранова Л.С., Вишнева Е.А., Еreshko О.А., Гордеева И.Г. Гастроинтестинальная пищевая аллергия у детей. Вопросы современной педиатрии 2017; 16(3): 202–212. [Makarova S.G., Namazova-Baranova L.S., Vishnjova E.A., Ereshko O.A., Gordееva I.G. Gastrointestinal food allergy in children. Voprosy sovremennoy pediatrii (Current Pediatrics) 2017; 16(3): 202–212. (In Russ.)] DOI: 10.15690/vsp.v16i3.1730
9. Печкуров Д.В., Тяжева А.А., Коновалова А.М., Лунатова Е.С. Маски пищевой аллергии. Практическая медицина 2018; 2(113): 5–10. [Pechkurov D.V., Tjazheva A.A., Konovalova A.M., Lipatova E.S. Food allergy masks. Prakticheskaya meditsina 2018; 2(113): 5–10. (In Russ.)]
10. Kalach N., Kapel N., Waligora-Dupriet A.-J., Castelain M., Cousin M.O., Sauvage C. et al. Intestinal permeability and fecal eosinophil-derived neurotoxin are the best diagnosis tools for digestive non-IgE-mediated cow's milk allergy in toddlers. Clin Chem Lab Med 2013; 51(2): 351–361. DOI: 10.1515/cclm-2012-0083
11. Nomura I., Ito N., Kondo M., Fukuie T., Ohya Y., Terada A. et al. Elevation of Fecal Eosinophil-Derived Neurotoxin in Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome. J Allergy Clin Immunol 2010; 125(2): S1-AB89. DOI: 10.1016/j.jaci.2009.12.351
12. Wada T., Toma T., Muraoka M., Matsuda Y., Yachi A. Increased levels of neurotoxin derived from fecal eosinophils in infants with dietary protein-induced enterocolitis syndrome. Pediatr Allergy Immunol 2014; 25(6): 617–619. DOI: 10.1111 / pai.12254

13. Инструкция к диагностическому набору EDN. Электронный ресурс. Режим доступа: http://www.immundiagnostik.com/fileadmin/pdf/EDN_K6811.pdf [Instructions for the diagnostic set EDN. Electronic resource. Available from: http://www.immundiagnostik.com/fileadmin/pdf/EDN_K6811.pdf. (In Russ.)] Ссылка активна на 17.02.2021
14. Корниенко Е.А., Моисеенкова Ю.А., Волкова Н.Л., Лобода Т.Б. Эозинофильные поражения желудка и кишечника: клиника, диагностика, лечение. Альманах клинической медицины 2018; 46(5): 482–496. [Kornienko E.A., Moiseenkova Yu.A., Volkova N.L., Loboda T.B. Eosinophilic lesions of the stomach and intestines: clinical picture, diagnosis, treatment. Al'manakh klinicheskoi meditsiny 2018; 46(5): 482–496. (In Russ.)] DOI: 10.18786/2072-0505-2018-46-5-482-496
15. Muraro A., Werfel T., Hoffmann-Sommergruber K., Roberts G., Beyer K., Bindslev-Jensen C. et al. EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. EAACI food Allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food Allergy. Allergy 2014; 69(8): 1008–1025. DOI: 10.1111/all.12429
16. Лазарева Т.С., Жвания Ф.Ф. Факторы риска и особенности питания детей раннего возраста с хронической диареей. Вопросы современной педиатрии 2008; 7(6):150–155. [Lazareva T.S., Zhvaniya F.F. Risk factors and peculiarities of nutrition of infants with chronic diarrhea. Voprosy sovremennoi pediatrii (Current Pediatrics) 2008; 7(6): 150–155. (In Russ.)]

Поступила: 16.10.20

Received on: 2020.10.16

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.