



СИНДРОМ РАЗДРАЖЕННОЙ КИШКИ И ПИЩЕВАЯ АЛЛЕРГИЯ У ДЕТЕЙ

© В.П. Новикова, М.О. Ревна, А.П. Листопадова

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России

Для цитирования: Новикова В.П., Ревна М.О., Листопадова А.П. Синдром раздраженной кишки и пищевая аллергия у детей // Педиатр. – 2018. – Т. 9. – № 2. – С. 71–77. doi: 10.17816/PED9271-77

Поступила в редакцию: 05.03.2018

Принята к печати: 16.04.2018

Рассмотрена проблема взаимосвязи пищевой аллергии (ПА) и синдрома раздраженной кишки (СРК) у детей. Отмечено увеличение частоты СРК у детей с ПА. У больных с ПА и СРК выявлено увеличение уровня IgE в сыворотке крови, а также повышение плотности IgE-продуцирующих клеток в биоптатах слизистой оболочки кишечника. Предполагается наличие IgE-опосредованной реакции в патогенезе СРК при ПА и наличие локализованных только в слизистой оболочке кишечника IgE-опосредованных реакций. Об этом свидетельствуют положительные результаты теста COLAP у детей с СРК, а идентификация кожным прик-тестом и определение уровня специфических IgE в сыворотке крови менее информативны. Однако сегодня нет убедительных доказательств роли IgE-опосредованного аллергического ответа при СРК у детей с атопией. Установлена роль тучных клеток в патофизиологии СРК. Продемонстрировано увеличение числа тучных клеток в желудочно-кишечном тракте при всех подтипах СРК. Поверхностные рецепторы, присутствующие на тучных клетках, связываются IgE. При связывании с антигеном происходит дегрануляция тучных клеток, которая способствует последовательному высвобождению медиаторов воспаления. Медиаторы воспаления оказывают влияние на нервные рецепторы, функцию гладких мышц, повышение проницаемости кишечной стенки. Целый ряд исследований посвящен аллергическим реакциям, не связанным с IgE и СРК. Существует мнение, что уровни сывороточных IgG и IgG4 выше у пациентов с СРК и пищевой аллергией и могут коррелировать с избирательной проницаемостью кишечника к пищевым аллергенам. Обсуждается патогенез увеличения уровня специфических IgG и IgG4 при СРК и аллергии: это специфическая реакция или неспецифический ответ на повышение проницаемости слизистой кишечника. Взаимосвязь пищевой аллергии и синдрома раздраженной кишки требует дальнейшего изучения.

Ключевые слова: синдром раздраженной кишки; пищевая аллергия; дети.

IRRITABLE BOWEL SYNDROME AND FOOD ALLERGY IN CHILDREN

© V.P. Novikova, M.O. Revnova, A.P. Listopadova

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

For citation: Novikova VP, Revnova MO, Listopadova AP. Irritable bowel syndrome and food allergy in children. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2018;9(2):71-77. doi: 10.17816/PED9271-77

Received: 05.03.2018

Accepted: 16.04.2018

The article reviews the relationship between the food allergy and irritable bowel syndrome (IBS) in children and shows the increase in the incidence of the IBS in children with food allergy. The increased level of serum IgE is observed in patients with food allergies and IBS as well as increased density of IgE-producing cells in the intestinal mucosa biopsy. Thus, the common features of IgE-mediated response in the IBS and food allergies pathogenesis are traced. Presumably IgE-mediated reactions are localized only in the intestinal mucosa with positive results of the COLAP test in children with IBS, and the skin prick-test and determination of the level of specific IgE in serum being less informative. Nevertheless, there is little evidence of the role of IgE-mediated allergic response in IBS in atopic children. The role of the mast cells was recently shown in the pathogenesis of IBS with the increase of the number of the mast cells in the gastrointestinal tract in all subtypes of IBS. When binding to an antigen, surface receptors presented on mast cells are bound to IgE

leading to degranulation, thus involving progressive release of the inflammatory mediators. Mediators of inflammation affect the nerve receptors, the function of the smooth muscles, increasing the permeability of the intestinal wall. On the contrary many studies present non IgE reactions in IBS. It is believed that serum levels of IgG and IgG4 are higher in patients with both IBS and food allergy and may be related to the selective permeability of the intestine for food allergens. The question is whether this is a specific reaction or a nonspecific response to an increase in the permeability of the intestinal mucosa. The relationship between food allergy and irritable bowel syndrome requires further study.

Keywords: irritable bowel syndrome; food allergy; children.

Проблема взаимосвязи системных аллергических расстройств и синдрома раздраженной кишки (СРК) активно обсуждается в современной литературе [3]. Ряд исследований демонстрируют при СРК большую частоту бронхиальной астмы и показателей бронхообструктивного синдрома у пациентов без астмы [53]; значительное число наблюдений описывают увеличение частоты СРК у пациентов с бронхиальной астмой и другими атопическими заболеваниями [6, 18, 24, 41–43, 51]. Согласно мнению М.С. Tobin et al. (2008) [51], даже существует особая подгруппа пациентов («атопический СРК»), у которых типичные симптомы СРК сочетаются с атопическими проявлениями. Интересные данные были получены О. Olén et al. (2014) при когортном исследовании 4089 детей. Исследователи изучали взаимосвязь между атопическими заболеваниями и/или пищевой сенсibilизацией и абдоминальной болью у 12-летних подростков [40]. Частота абдоминальной боли у обследованных детей в 12 лет составила 9%. Авторы продемонстрировали, что у детей с бронхиальной астмой, аллергическим ринитом, экземой и пищевой сенсibilизацией более высок риск абдоминальной боли, возрастающий по мере увеличения количества аллергических заболеваний у пациента. Астма в первые два года жизни и пищевая сенсibilизация в 8 лет являлись самыми значимыми факторами риска абдоминальной боли в возрасте 12 лет [40]. Схожая частота абдоминальных болей у детей школьного возраста (9,87%) выявлена при анкетировании 2463 их родителей, проведенном в Санкт-Петербурге [5]; в этом же исследовании 28,8% (720) респондентов указывали на различные проявления пищевой интолерантности.

Исследования взрослых пациентов с пищевой аллергией демонстрируют как высокую частоту СРК (93%), так и высокую распространенность атопических заболеваний (около 60%) [36]. К. Lillestol et al. в 2010 г. оценивали симптомы, кожный прик-тест, сывороточные маркеры аллергии (общий и специфический IgE, триптазу и эозинофильный катионный белок), кишечную проницаемость, IgE- и триптазоположительные клетки и эозинофилы в биоптатах двенадцатиперстной кишки при пище-

вой аллергии. У больных с атопическими заболеваниями, в сравнении с неатопами, была увеличена плотность IgE-продуцирующих клеток и проницаемость кишечника, однако гастроинтестинальные симптомы в обеих группах не различались. Кроме того, было обнаружено повышение уровней IgE в сыворотке пациентов с СРК по сравнению с контрольной группой [36]. Эти наблюдения дают возможность предположить, что у некоторых пациентов с пищевой непереносимостью и атопией может наблюдаться IgE-опосредованный и связанный с тучными клетками компонент СРК.

В последние годы установлена роль тучных клеток в патофизиологии СРК [18, 51]. Поверхностные рецепторы, присутствующие на тучных клетках, позволяют связывать IgE. Связывание с антигеном способствует дегрануляции тучных клеток, что приводит к последовательному высвобождению медиаторов воспаления. К ним относятся гистамин, серотонин, провоспалительные цитокины и др. Освобождение этих медиаторов вызывает гиперреактивность, которая обуславливает клинические проявления, связанные с атопией, и также влияет на нервные рецепторы и функции гладких мышц, повышение проницаемости кишечной стенки, что тесно связано с патогенезом СРК [1, 2, 4, 17, 33, 51]. Многочисленные исследования демонстрируют увеличение числа тучных клеток по всему желудочно-кишечному тракту при всех подтипах СРК [22, 32, 33, 37]. Показано, что висцеральная гиперчувствительность положительно коррелирует с количеством тучных клеток [13]. Кроме того, при СРК меняется статус активации тучных клеток и их взаимодействие с нервными рецепторами [14]. Установлено, что введение стабилизатора тучных клеток кетотифена снижает висцеральное ощущение боли у пациентов с СРК по сравнению с плацебо [30]. Это увеличивает количество доказательств роли тучных клеток в патогенезе СРК, что создает потенциал для поисков новых фармакологических воздействий при лечении этого заболевания.

Единичные исследования показывают, что кроме тучных клеток в патогенезе атопических заболеваний и СРК принимают участие базофилы [47].

Известно, что IgE играет центральную роль в патофизиологии реакций гиперчувствительности I типа. После первоначального контакта с аллергеном дендритные клетки представляют аллерген антигенспецифическим T-клеткам. У некоторых людей T-клетки реагируют высвобождением разнообразных цитокинов, стимулируя развитие В-клеток, которые могут продуцировать IgE. Циркулирующий IgE связывается с рецепторами на поверхности как тучных клеток, так и базофилов. Последующее воздействие аллергена приводит к сшивке молекул IgE на тучных клетках и их дегрануляции [25]. На сегодня не существует убедительных доказательств роли IgE-опосредованного аллергического ответа при СРК, особенно у пациентов с сопутствующей атопией. Известные исследования малочисленны, разрозненны и противоречивы; методы, примененные авторами, чрезвычайно вариabельны [8, 38, 44]. Так, 24 пациентам с СРК (12 — с атопией и 12 — без) была проведена слепая диетическая провокация после трехнедельной гипоаллергенной диеты. У 14 пациентов один или несколько пищевых продуктов и пищевых добавок вызывали типичные симптомы СРК. Девять из них (все из группы атопии) имели повышенный уровень общего сывороточного IgE [44]. В исследовании кишечной проницаемости у 17 детей с СРК в состоянии голодания, а затем после специфического приема пищи ее постпрандиальные изменения обнаружены у 9 детей. Все они имели отягощенный аллергологический анамнез и/или высокий уровень общего IgE и ответили на исключение пищи [44]. Повышенный IgE-фрагмент, кристаллизующийся (Fc) в фекальных экстрактах, обнаруживали у 73 % пациентов с пищевой аллергией, подтвержденной прик-тестами и РАСТ (радиоаллергосорбентными тестами). Напротив, у всех здоровых лиц не выявлен фекальный IgE Fc. В подгрупповом анализе пациентов с СРК у 22 из 32 (68,8 %) было выявлено наличие IgE Fc в фекалиях. Одновременное измерение альфа-1-антитрипсина в сыворотке крови и фекалиях исключало возможность экстравазации белков плазмы (в том числе IgE) как причины этих результатов [8]. В другом исследовании частота повышения общего IgE при СРК составила 34,5 % [38].

Роль аллергии в патогенезе СРК изучали также с помощью анамнеза, прик-тестов, определения уровня общего IgE, специфических IgE против пищевых аллергенов, эозинофилии, кишечной провокации с пищевыми аллергенами при колоноскопии. При иммунологической частоте пищевой аллергии, равной 14,4 %, по эндоскопической провокации диагноз был подтвержден в 3,2 %

случаев [16]. Интересные данные были получены при обследовании 20 пациентов с СРК, имевших гастроинтестинальные симптомы после употребления пшеницы, которые исчезли на элиминационной диете и появились вновь после провокации. Несмотря на то что только 50 % из них были серопозитивными по специфическим для пшеницы IgE, иммуноблоттинговый анализ показал, что все имели связывание IgE с растворимыми и нерастворимыми белками пшеницы [48]. Авторы пришли к выводу, что традиционные методы, применяемые для диагностики IgE-опосредованной гиперчувствительности, неадекватны для аллергологического скрининга подгруппы пациентов с СРК. Для объяснения полученных результатов были предложены две гипотезы: 1) низкий уровень IgE в сыворотке; 2) неадекватные реактивы, используемые в настоящее время для диагностики пищевой аллергии на пшеницу. Гипотезы объясняют, почему энтеропатия, обусловленная специфическими IgE к пшенице, редко диагностируется.

Многие исследователи сообщают о несоответствии анамнестических данных по реакциям на продукты питания и результатов иммунологических тестов [28, 49, 52]. Так, например, пациенты заявляли о непереносимости молочных продуктов, сырых продуктов, острой пищи, кофе и алкоголя, тогда как тесты указывали на непереносимость рыбы, риса, пшеницы, батата, сельдерея, лука, то есть не было обнаружено корреляции между аллергией пациента и результатами тестов [28]. Высказывается предположение о том, что IgE-опосредованные реакции могут быть локализованы непосредственно в слизистой оболочке кишечника. Так, провокацию аллергенами при колоноскопии (тест COLAP: colonoscopic allergen provocation) у 70 больных с СРК и клиникой пищевой аллергии (аллергены подбирали индивидуально, с учетом анамнеза и наличием специфического IgE в сыворотке крови), а также у 5 здоровых добровольцев (использовали стандартный набор из трех аллергенов: молоко, пшеница, фундук) оценивали через 20 мин после впрыскивания трех аллергенов в слизистую оболочку слепой кишки. Оценку осуществляли полуколичественным методом; определяли наличие гиперемии и волдырей с использованием шкалы 0–4. Положительной считали реакцию ≥ 2 . У 74 % пациентов с СРК тест COLAP был положительным в ответ по меньшей мере на один пищевой аллерген. В отличие от этого у здоровых добровольцев вообще никакой реакции обнаружено не было [16]. Биопсия, взятая из участков с положительной реакцией, показала увеличение тучноклеточной и эозинофильной инфильтрации.

Проведенная в дальнейшем трехмесячная элиминационная диета у COLAP-положительных пациентов оказалась эффективной в 89 % случаев. Поскольку результаты COLAP сильно коррелировали с клиническими данными и плохо коррелировали с кожным прик-тестом и с уровнем специфических IgE в сыворотке крови, идентификация локального IgE-опосредованного механизма возможна при помощи именно этого теста [16, 31]. Использование COLAP с белком коровьего молока в качестве аллергена подтвердило связь СРК и аллергии к белку коровьего молока, не связанную с сывороточным специфическим IgE или IgG/IgA [34].

Ответ на полостное введение антигенов доказан визуализацией с помощью эндосонографии, трансабдоминальной ультрасонографии, магнитно-резонансной томографии и конфокальной лазерной эндомикроскопии [7, 10, 11, 21]. Наблюдали утолщение стенок кишечника, усиление перистальтики и приток большого количества жидкости в просвет, что типично для IgE-опосредованных реакций пищевой аллергии вследствие дегрануляции и высвобождения медиаторов из тучных клеток слизистой оболочки [36, 46].

Успешное лечение пациентов с СРК путем введения моноклональных антител против IgE свидетельствует о том, что этот иммуноглобулин играет роль в патогенезе СРК по крайней мере у части пациентов [36, 46].

Целый ряд исследований посвящен не-IgE-аллергическим реакциям и СРК. Так, известно, что IgG4-подкласс, который синтезируется под влиянием T2-цитокинов, может вызвать высвобождение гистамина, так же как IgE-антитела [15, 29]. Сообщалось, что уровень сывороточного IgG и IgG4 выше у пациентов с СРК и пищевой аллергией, что может быть связано с избирательной проницаемостью кишечника к пищевым аллергенам. Обсуждается патогенез увеличения уровня специфических IgG и IgG4 при СРК и аллергии: это специфическая реакция или неспецифический ответ на повышение проницаемости слизистой кишечника [9, 12, 19, 23, 39, 45, 54]. Хотя некоторые исследователи установили, что повышение уровня IgG и производство IgG4 может быть частью нормального иммунного ответа на пищевые антигены [20, 27, 50], большинство ученых свидетельствует о том, что сочетание специфических IgG4- и IgE-антител к пищевым аллергенам может быть полезным при оценке пищевой аллергии у больных с СРК [45]. Так, элиминационная диета, подобранная на основании выявления специфических IgG4, в целом ряде исследований демонстрировала высокий клинический эффект [9, 12, 19, 23, 39, 54]. Система-

тический обзор 7 клинических испытаний показал, что эффективность подобранной таким образом диеты составила от 15 до 71 %; при этом наиболее часто исключаемыми продуктами были молоко, пшеница, яйца, картофель и сельдерей [39]. Тем не менее методика этих исследований не всегда адекватна, что ограничивает ценность полученных результатов, тем более что некоторые авторы не обнаружили никакой корреляции между уровнем антител IgG4 и наличием симптомов [35, 55].

Таким образом, на сегодняшний день взаимосвязь пищевой аллергии и СРК очевидна, однако детали этого взаимоотношения требуют дальнейшего изучения. Неясно, что первично — СРК или пищевая аллергия; не определено: кишечная симптоматика у больных с аллергическими заболеваниями это проявление системного аллергического страдания или СРК? Ответы на эти вопросы открывают новые перспективы использования элиминационной диеты для лечения пациентов с СРК.

ЛИТЕРАТУРА

1. Барановский А.Ю., Кондрашина Э.А. Дисбактериоз и дисбиоз кишечника. – СПб., 2000. [Baranovskij AYu, Kondrashina EA. Disbakterioz i disbioz kishechnika. Saint Petersburg; 2000. (In Russ.)]
2. Барановский А.Ю., Кондрашина Э.А. Дисбактериоз и дисбиоз кишечника. Сер. «Краткое руководство» (2-е изд., исправл.). – СПб., 2002. [Baranovskij AYu, Kondrashina EA. Disbakterioz i disbioz kishechnika. Ser. "Kratkoe rukovodstvo" (2nd edition). Saint Petersburg; 2002. (In Russ.)]
3. Бельмер С.В., Хавкин А.И., Печкуров Д.В. Функциональные расстройства органов пищеварения у детей (в свете Римских критериев IV). – М.: Ремдер, 2016. [Bel'mer SV, Khavkin AI, Pechkurov DV. Functional disorders of the digestive system in children (in light of the Rome criteria IV). Moscow: Remder; 2016. (In Russ.)]
4. Васильев Б.Я., Васильева Р.И., Лобзин Ю.В. Острые кишечные заболевания: ротавирусы и ротавирусная инфекция. – СПб., 2000. [Vasilev BYa, Vasileva RI, Lobzin YuV. Ostrye kishechnye zabolovaniya: rotavirusy i rotavirusnaya infekciya. Saint Petersburg; 2000. (In Russ.)]
5. Гурина О.П., Дементьева Е.А., Блинов А.Е., и др. Особенности иммунного реагирования при атопии у детей // Педиатр. – 2014. – Т. 5. – № 4. – С. 95–103. Gurina OP, Dement'yeva EA, Blinov AE, et al. Characteristics of the immune response in children with atopic disorders. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2014;5(4):95-103. (In Russ.)]
6. Намазова-Баранова Л.С., Алексеева А.А., Алтунин В.В., и др. Аллергия у детей: от теории – к практике. – М., 2011. [Namazova-Baranova LS,

- Alekseeva AA, Altunin VV, et al. Allergiya u detej: ot teorii – k praktike. Moscow; 2011. (In Russ.)]
7. Саблин О.А., Гриневич В.Б., Успенский Ю.П., Ратников В.А. Функциональная диагностика в гастроэнтерологии: Учебно-методическое пособие. – СПб., 2002. [Sablin OA, Grinevich VB, Uspenskij YuP, Ratnikov VA. Funkcionalnaya diagnostika v gastroenterologii. Uchebno-metodicheskoe posobie. Saint Petersburg; 2002. (In Russ.)]
 8. André F, André C, Colin L, Cavagna S. IgE in stools as indicator of food sensitization. *Allergy*. 1995;50(4):328-33. doi: 10.1111/j.1398-9995.1995.tb01156.x.
 9. Aydinlar EI, Dikmen PY, Tiftikci A, et al. IgG-based elimination diet in migraine plus irritable bowel syndrome. *Headache*. 2013;53(3):514-525. doi: 10.1111/j.1526-4610.2012.02296.x.
 10. Arslan G, Gilja OH, Lind R, et al. Response to intestinal provocation monitored by transabdominal ultrasound in patients with food hypersensitivity. *Scand J Gastroenterol*. 2009;40(4):386-394. doi: 10.1080/00365520510012163.
 11. Arslan G, Lillestol K, Mulahasanovic A, et al. Food hypersensitivity reactions visualised by ultrasonography and magnetic resonance imaging in a patient lacking systemic food-specific IgE. *Digestion*. 2006;73(2-3):111-115. doi: 10.1159/000094042.
 12. Atkinson W, Sheldon TA, Shaath N, Whorwell PJ. Food elimination based on IgG antibodies in irritable bowel syndrome: a randomised controlled trial. *Gut*. 2004;53(10):1459-1464. doi: 10.1136/gut.2003.037697.
 13. Barbara G, Stanghellini V, De Giorgio R, et al. Activated mast cells in proximity to colonic nerves correlate with abdominal pain in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2004;126(3):693-702. doi: 10.1053/j.gastro.2003.11.055.
 14. Braak B, Klooker TK, Wouters MM, et al. Mucosal immune cell numbers and visceral sensitivity in patients with irritable bowel syndrome: is there any relationship? *Am J Gastroenterol*. 2012;107(5):715-26. doi: 10.1038/ajg.2012.54.
 15. Brito-Zeron P, Ramos-Casals M, Bosch X, Stone JH. The clinical spectrum of IgG4-related disease. *Autoimmun Rev*. 2014;13(12):1203-1210. doi: 10.1016/j.autrev.2014.08.013.
 16. Bischoff SC, Herrmann A, Manns MP. Prevalence of adverse reactions to food in patients with gastrointestinal disease. *Allergy*. 1996;51(11):811-818. doi: 10.1111/j.1398-9995.1996.tb04471.x.
 17. Bousquet J, Cabrera P, Berkman N, et al. The effect of treatment with omalizumab, an anti-IgE antibody, on asthma exacerbations and emergency medical visits in patients with severe persistent asthma. *Allergy*. 2005;60(3):302-308. doi: 10.1111/j.1398-9995.2004.00770.x.
 18. Cole JA, Rothman KJ, Cabral HJ, et al. Incidence of IBS in a cohort of people with asthma. *Dig Dis Sci*. 2007;52(2):329-335. doi: 10.1007/s10620-006-9530-5.
 19. Drisko J, Bischoff B, Hall M, McCallum R. Treating Irritable Bowel Syndrome with a Food Elimination Diet Followed by Food Challenge and Probiotics. *J Am Coll Nutr*. 2006;25(6):514-522. doi: 10.1080/07315724.2006.10719567.
 20. Fälth-Magnusson K, Kjellman NIM, Magnusson KE. Antibodies IgG, IgA, and IgM to food antigens during the first 18 months of life in relation to feeding and development of atopic disease. *J Allergy Clin Immunol*. 1988;81(4):743-749. doi: 10.1016/0091-6749(88)91048-2.
 21. Fritscher-Ravens A, Schuppan D, Ellrichmann M, et al. Confocal endomicroscopy shows food-associated changes in the intestinal mucosa of patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2014;147(5):1012-1020 e1014. doi: 10.1053/j.gastro.2014.07.046.
 22. Guilarte M, Santos J, de Torres I, et al. Diarrhoea-predominant IBS patients show mast cell activation and hyperplasia in the jejunum. *Gut*. 2007;56(2):203-9. doi: 10.1136/gut.2006.100594.
 23. Guo H, Jiang T, Wang J, et al. The value of eliminating foods according to food-specific immunoglobulin G antibodies in irritable bowel syndrome with diarrhoea. *J Int Med Res*. 2012;40(1):204-210. doi: 10.1177/147323001204000121.
 24. Hunskar GS, Langeland N, Wensaas KA, et al. The impact of atopic disease on the risk of post-infectious fatigue and irritable bowel syndrome 3 years after *Giardia* infection. A historic cohort study. *Scand J Gastroenterol*. 2012;47(8-9):956-961. doi: 10.3109/00365521.2012.696681.
 25. Pearson JS, Niven RM, Meng J, et al. Immunoglobulin E in irritable bowel syndrome: another target for treatment? A case report and literature review. *Therap Adv Gastroenterol*. 2015;8(5):270-277. doi: 10.1177/1756283X15588875.
 26. Jones MP, Walker MM, Ford AC, Talley NJ. The overlap of atopy and functional gastrointestinal disorders among 23,471 patients in primary care. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;40(4):382-391. doi: 10.1111/apt.12846.
 27. Johansson SG, Dannaeus A, Lilja G. The relevance of anti-food antibodies for the diagnosis of food allergy. *Ann Allergy*. 1984;53(6 Pt 2):665-672.
 28. Jun D-W. Food intolerance and skin prick test in treated and untreated irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol*. 2006;12(15):2382. doi: 10.3748/wjg.v12.i15.2382.
 29. Kamisawa T, Zen Y, Pillai S, Stone JH. IgG4-related disease. *Lancet*. 2015;385(9976):1460-1471. doi: 10.1016/s0140-6736(14)60720-0.

30. Klooker TK, Braak B, Koopman KE, et al. The mast cell stabiliser ketotifen decreases visceral hypersensitivity and improves intestinal symptoms in patients with irritable bowel syndrome. *Gut*. 2010;59(9):1213-1221. doi: 10.1136/gut.2010.213108.
31. Kristjansson G, Serra J, Loof L, et al. Kinetics of mucosal granulocyte activation after gluten challenge in coeliac disease. *Scand J Gastroenterol*. 2005;40(6):662-669. doi: 10.1080/00365520510015566.
32. Laukoetter MG, Nava P, Nusrat A. Role of the intestinal barrier in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2008;14(3):401. doi: 10.3748/wjg.14.401.
33. Lee H, Park JH, Park DI, et al. Mucosal mast cell count is associated with intestinal permeability in patients with diarrhea predominant irritable bowel syndrome. *J Neurogastroenterol Motil*. 2013;19(2):244-250. doi: 10.5056/jnm.2013.19.2.244.
34. Liden M, Kristjansson G, Valtysdottir S, et al. Cow's milk protein sensitivity assessed by the mucosal patch technique is related to irritable bowel syndrome in patients with primary Sjogren's syndrome. *Clin Exp Allergy*. 2008;38(6):929-935. doi: 10.1111/j.1365-2222.2008.02983.x.
35. Ligaarden SC, Lydersen S, Farup PG. IgG and IgG4 antibodies in subjects with irritable bowel syndrome: a case control study in the general population. *BMC Gastroenterol*. 2012;12:166. doi: 10.1186/1471-230X-12-166.
36. Lillestol K, Helgeland L, Arslan Lied G, et al. Indications of 'atopic bowel' in patients with self-reported food hypersensitivity. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;31(10):1112-1122. doi: 10.1111/j.1365-2036.2010.04261.x.
37. Macsharry J, O'Mahony L, Fanning A, et al. Mucosal cytokine imbalance in irritable bowel syndrome. *Scand J Gastroenterol*. 2008;43(12):1467-1476. doi: 10.1080/00365520802276127.
38. Mekkel G, Barta Z, Röss Z, et al. Increased IgE-type antibody response to food allergens in irritable bowel syndrome and inflammatory bowel diseases. *Orv Hetil*. 2005;146(17):797-802.
39. Niec A. Are adverse food reactions linked to irritable bowel syndrome? *Am J Gastroenterol*. 1998;93(11):2184-2190. doi: 10.1111/j.1572-0241.1998.00531.x.
40. Olen O, Neuman A, Koopmann B, et al. Allergy-related diseases and recurrent abdominal pain during childhood – a birth cohort study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;40(11-12):1349-1358. doi: 10.1111/apt.12965.
41. Ozol D, Uz E, Bozalan R, et al. Relationship between asthma and irritable bowel syndrome: role of food allergy. *J Asthma*. 2006;43(10):773-775. doi: 10.1080/02770900601031789.
42. Panicker R, Arifhodzic N, Al Ahmad M, Ali SA. Association and symptom characteristics of irritable bowel syndrome among bronchial asthma patients in Kuwait. *Ann Thorac Med*. 2010;5(1):37-42. doi: 10.4103/1817-1737.58958.
43. Powell N, Huntley B, Beech T, et al. Increased prevalence of gastrointestinal symptoms in patients with allergic disease. *Postgrad Med J*. 2007;83(977):182-186. doi: 10.1136/pgmj.2006.049585.
44. Petitpierre M, Gumowski P, Girard JP. Irritable bowel syndrome and hypersensitivity to food. *Ann Allergy*. 1985;54(6):538-540.
45. el Rafei A, Peters SM, Harris N, Bellanti JA. Diagnostic value of IgG4 measurements in patients with food allergy. *Ann Allergy*. 1989;62(2):94-99.
46. Santos J, Bayarri C, Saperas E, et al. Characterisation of immune mediator release during the immediate response to segmental mucosal challenge in the jejunum of patients with food allergy. *Gut*. 1999;45(4):553-558. doi: 10.1136/gut.45.4.553.
47. Savage JH, Courneya JP, Sterba PM, et al. Kinetics of mast cell, basophil, and oral food challenge responses in omalizumab-treated adults with peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130(5):1123-1129 e1122. doi: 10.1016/j.jaci.2012.05.039.
48. Simonato B, De Lazzari F, Pasini G, et al. IgE binding to soluble and insoluble wheat flour proteins in atopic and non-atopic patients suffering from gastrointestinal symptoms after wheat ingestion. *Clin Exp Allergy*. 2001;31(11):1771-1778. doi: 10.1046/j.1365-2222.2001.01200.x.
49. Soares RLS, Figueiredo HN, Maneschy CP, et al. Correlation between symptoms of the irritable bowel syndrome and the response to the food extract skin prick test. *Braz J Med Biol Res*. 2004;37(5):659-662. doi: 10.1590/s0100-879x2004000500005.
50. Shanahan F, Whorwell PJ. IgG-mediated food intolerance in irritable bowel syndrome: a real phenomenon or an epiphenomenon? *Am J Gastroenterol*. 2005;100(7):1558-9. doi: 10.1111/j.1572-0241.2005.50009.x.
51. Tobin MC, Moparty B, Farhadi A, et al. Atopic irritable bowel syndrome: a novel subgroup of irritable bowel syndrome with allergic manifestations. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2008;100(1):49-53. doi: 10.1016/s1081-1206(10)60404-8.
52. Uz E, Turkay C, Aytac S, Bavbek N. Risk factors for irritable bowel syndrome in Turkish population: role of food allergy. *J Clin Gastroenterol*. 2007;41(4):380-3. doi: 10.1097/O1.mcg.0000225589.70706.24.
53. White AM, Stevens WH, Upton AR, et al. Airway responsiveness to inhaled methacholine in patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 1991;100(1):68-74. doi: 10.1016/0016-5085(91)90584-8.

54. Zar S, Mincher L, Benson MJ, Kumar D. Food-specific IgG4 antibody-guided exclusion diet improves symptoms and rectal compliance in irritable bowel syndrome. *Scand J Gastroenterol.* 2005;40(7):800-807. doi: 10.1080/00365520510015593.
55. Zuo XL, Li YQ, Li WJ, et al. Alterations of food antigen-specific serum immunoglobulins G and E antibodies in patients with irritable bowel syndrome and functional dyspepsia. *Clin Exp Allergy.* 2007;37(6): 823-830. doi: 10.1111/j.1365-2222.2007.02727.x.

◆ Информация об авторах

Валерия Павловна Новикова — д-р мед. наук, профессор, заведующая лабораторией медико-социальных проблем в педиатрии, НИЦ. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: novikova-vp@mail.ru.

Мария Олеговна Ревнова — д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой поликлинической педиатрии им. А. Ф. Тура. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: revnoff@mail.ru.

Анастасия Павловна Листопадова — канд. мед. наук, старший научный сотрудник, лаборатория медико-социальных проблем в педиатрии, НИЦ. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: a.listopadova@mail.ru.

◆ Information about the authors

Valeria P. Novikova — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head, Laboratory of Medical and Social Problems in Pediatrics, Research Center. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: novikova-vp@mail.ru.

Maria O. Revnova — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head, Department of Outpatient Pediatrics n.a. A.F. Tour. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: revnoff@mail.ru.

Anastasia P. Listopadova — MD, PhD, Senior Researcher, Laboratory of Medical and Social Problems in Pediatrics, Research Center. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: a.listopadova@mail.ru.