Федеральное государственное автономное учреждение
“Национальный научно-практический центр здоровья детей”
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Петровская Мария Игоревна

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ПРЕДИКТОРЫ ФОРМИРОВАНИЯ ТОЛЕРАНТНОСТИ К БЕЛКАМ КОРОВЬЕГО МОЛОКА ПРИ ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИИ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

14.01.08 – Педиатрия

14.03.09 - Клиническая иммунология, аллергология

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научные руководители

д.м.н., заведующая отделом профилактической педиатрии ФГАУ «ННПЦЗД» Минздрава России
Макарова Светлана Геннадиевна
д.м.н., профессор, академик РАН, директор НИИ Педиатрии ФГАУ «ННПЦЗД» Минздрава России
Намазова-Баранова Лейла Сеймуровна

Москва – 2017

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений	5
ВВЕДЕНИЕ	7
ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	12
1.1 Современные взгляды на патогенез, диагностику и тактику ведения детей с ПА	12
1.1.1 Клинические проявления ПА	12
1.1.2 Диагностика ПА	15
1.2 Тактика ведения детей с ПА с позиции доказательной медицины	21
1.2.1 Механизмы формирования пищевой толерантности	23
ГЛАВА II. КЛИНИЧЕСКИЕ ГРУППЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	37
2.1 Характеристика клинических групп	37
2.2 Дизайн исследования	39
2.3 Методы исследования	42
2.3.1 Клинические методы исследования	43
2.3.1.1 Изучение анамнеза	43
2.3.1.2 Методы оценки клинических проявлений	45
2.3.1.3 Оценка физического развития	47
2.3.2 Иммунологические и аллергологические методы обследования	47
2.3.3 Методы диетодиагностики	49
2.3.4 Разработка русскоязычной версии валидизированного вопросника «FLIP» по оценке качества жизни членов семьи ребенка с ПА	50
2.4 Методы статистической обработки	51
ГЛАВА III. КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГРУППЫ СРАВНЕНИЯ (ДЕТЕЙ БЕЗ ПРОЯВЛЕНИЙ АЛЛЕРГИИ И ОТЯГОЩЕННОГО АЛЛЕРГОЛОГИЧЕСКОГО АНАМНЕЗА)	53

3.1 Клиническая характеристика группы сравнения	53
3.2 Анализ уровней sIgG4 к пищевым белкам у детей группы сравнения	55
ГЛАВА IV. КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГРУППЫ ДЕТЕЙ С ПА	62
4.1 Клиническая характеристика группы детей с ПА	62
4.2 Этиологическая структура ПА у детей раннего возраста	68
4.3 Результаты динамического наблюдения группы детей с ПА	71
4.4 Формирование толерантности к БКМ и его фракциям у детей раннего возраста с ПА и ее клинические предикторы	77
4.5 Пищевая аллергия к другим пищевым белкам, результаты динамического наблюдения	80
4.6 Динамика уровней sIgE к БКМ в зависимости от формирования пищевой толерантности	82
ГЛАВА V. АНАЛИЗ УРОВНЕЙ sIgG4 К ПИЩЕВЫМ БЕЛКАМ В ГРУППЕ ДЕТЕЙ С ПА НА РАЗЛИЧНЫХ ЭТАПАХ ИССЛЕДОВАНИЯ. ОЦЕНКА sIgG4 КАК ПРЕДИКТОРОВ ФОРМИРОВАНИЯ ТОЛЕРАНТНОСТИ ПРИ ПА У ДЕТЕЙ	85
5.1 Анализ уровней sIgG4 к пищевым белкам в группе детей раннего возраста с ПА до элиминационной диеты	85
5.2 Анализ уровней sIgG4 к пищевым белкам в группе детей раннего возраста с ПА среди детей, сформировавших и не сформировавших толерантность в динамике	94
5.3 Анализ соотношения sIgG4/sIgE к БКМ в группе детей с пищевой аллергией на различных этапах исследования	99
ГЛАВА VI. РАЗРАБОТКА РУССКОЯЗЫЧНОЙ ВЕРСИИ ВАЛИДИЗИРОВАННОГО ВОПРОСНИКА ПО ОЦЕНКЕ КАЧЕСТВА	

ЖИЗНИ ЧЛЕНОВ СЕМЬИ РЕБЕНКА С ПА «FLIP»	102
ГЛАВА VII. ОБСУЖДЕНИЕ	110
ВЫВОДЫ	125
Практические рекомендации	128
Приложение 1	129
Приложение 2	131
Список опубликованных работ	134
Список использованной литературы	136

Список сокращений

"FLIP"	The Food hypersensitivity family ImPact questionnaire
AAAAI	The American Academy of Allergy, Asthma and Immunology
CD	Рецептор лимфоцита
CoMiSS	Cow’s Milk related Symptom Score
EAACI	The European Academy of Allergology and Clinical Immunology
ESPGHAN	The European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition
Foxp3+	Транскрипционный фактор, регулирующий транскрипцию генов, ответственных за дифференцировку Т-клеток и экспрессию цитокинов и других факторов, участвующих в супрессии иммунного ответа
HLA	Главный комплекс гистосовместимости человека
IgA	Иммуноглобулин А
IgE	Иммуноглобулие Е
IgG	Иммуноглобулин G
IL-10	Интерлейкин-10
IL-4	Интерлейкин-4
PRACTALL	The Practical Allergy consensus report
rs	Коэффициент корреляции Спирмена
SCORAD	Severity scoring of atopic dermatitis
sIgE	Специфический иммуноглобулин Е
sIgG4	Специфический иммуноглобулин G4
Th	Т-хелпер
Treg	Регуляторные Т-клетки
АГ	Антигистаминный препарат

АК	Аминокислота
АтД	Атопический дерматит
БКМ	Белок коровьего молока
βЛГ	β-лактоглобулин
БСА	Бычий сывороточный альбумин
ГА	Гипоаллергенный
ГИ-симптомы	Гастроинтестинальные симптомы
ДК	Дендритная клетка
ЖКТ	Желудочно-кишечный тракт
ЛН	Лактазная недостаточность
МКБ-10	Международная классификация болезней 10-го пересмотра
ПА	Пищевая аллергия
ТГКС	Топические глюкокортикостероиды
ТФР	Трансформирующий фактор роста

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы диссертации

Несмотря на значительные достижения в аллергологии, фармакологии и производстве лекарственных средств, а также развитие лабораторных методов диагностики аллергических болезней, пищевая аллергия (ПА) по-прежнему представляет значительную проблему для здравоохранения. По данным EAACI, в среднем в Европейских странах 17,3% населения отмечает какие-либо проявления ПА на протяжении жизни (life-time prevalence of self-reported food allergy), при этом наблюдается неуклонный рост распространенности ПА, особенно у детей (Gupta et al., 2003, 2004, 2007; Venter et al., 2010). В роли пищевых аллергенов могут выступать любые вещества белковой природы, входящие в состав пищевых продуктов, а также содержащиеся в продуктах гаптены. Выделяют так называемую «большую восьмерку» продуктов, наиболее часто вызывающих аллергические реакции, в которую входят коровье молоко, куриное яйцо, арахис, орехи, рыба, морепродукты, пшеница и соя (EAACI Guidelines, 2014). Исследования, проведенные в различных странах мира, показали, что независимо от места проживания, 1 и 2-е место в качестве причинно-значимых продуктов при ПА у детей раннего возраста занимают коровье молоко и куриное яйцо (DRACMA Guidelines, 2010). По данным ESPGHAN, частота аллергии к белкам коровьего молока (БКМ) у детей грудного возраста составляет 2-3% (ESPGHAN Guidelines, 2012).

Существующие в настоящее время методы лабораторной диагностики ПА в большинстве своем основаны на определении специфических IgE (sIgE) к пищевым белкам и не всегда позволяют определить причинно-значимый аллерген. Это связано и с различными механизмами развития аллергической реакции, и с возрастом ребенка: чем младше ребенок, тем закономерно ниже уровень IgE сыворотки крови и, соответственно, уровень sIgE (Новик Г.А., 2004; Сновская М.А. и соавт., 2016 г.).

Поэтому до сих пор на первый план в диагностике ПА выходит диетодиагностика, позволяющая подтвердить причинно-значимый аллерген и сформировать элиминационную диету для ребенка и/или матери. Минимальная продолжительность лечебной элиминационной диеты определена последними международными (DRACMA Guidelines, 2010; ESPGHAN Guidelines, 2012; EAACI Guidelines, 2014) и отечественными согласительными документами (Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с пищевой аллергией, 2015) и составляет 6 месяцев (или 12 месяцев при тяжелых клинических проявлениях). Однако вопрос о продлении элиминационной диеты определяется индивидуально, и критерии прогноза формирования толерантности не определены ни в одном из существующих регламентирующих документов.

В связи с этим актуальным является разработка предикторов формирования пищевой толерантности у детей раннего возраста (Макарова С.Г. и соавт., 2015), что существенно облегчит ведение пациентов с пищевой аллергией и позволит своевременно определить возможность расширения рациона ребенка и/или матери, и тем самым снизит затраты на диагностические и лечебно-профилактические мероприятия, а также значимо повысит уровень качества жизни пациентов с ПА и членов его семьи.

Цель исследования: оптимизировать тактику диетотерапии у детей раннего возраста с пищевой аллергией с использованием выявленных клинических и лабораторных предикторов формирования толерантности к белкам коровьего молока.

Задачи исследования:

1. Сравнить частоту выявления и уровни sIgG4 в сыворотке крови детей раннего возраста с пищевой аллергией и детей без проявлений аллергии и отягощенного аллергоанамнеза.

2. Проанализировать взаимосвязь уровней sIgE и sIgG4 сыворотки крови к пищевым аллергенам у детей раннего возраста с IgE-опосредованной и с не-IgE-опосредованной пищевой аллергией с особенностями ее клинических проявлений.
3. Определить клинико-анамнестические предикторы и сроки формирования толерантности к причинно-значимым аллергенам у детей с пищевой аллергией раннего возраста, находящихся на лечебной элиминационной диете.
4. Оценить уровни sIgE и sIgG4 сыворотки крови у детей с пищевой аллергией в динамике для использования их в качестве лабораторных маркеров формирования толерантности.
5. Разработать русскоязычную версию вопросника по оценке качества жизни семьи ребенка с пищевой аллергией «FLIP» и провести пилотное исследование по оценке его психометрических свойств.

Научная новизна

Впервые определена прогностическая значимость sIgG4 в отношении формирования пищевой толерантности у детей раннего возраста с ПА, определены клинико-лабораторные предикторы формирования толерантности у детей раннего возраста с ПА, разработаны рекомендации по ведению этих больных в зависимости от клинико-лабораторных показателей. Полученные данные позволят своевременно определять возможность расширения рациона ребенка с ПА и/или его матери и тем самым оптимизируют диетотерапию пациентов с ПА, а также позволят существенно снизить затраты на диагностические и лечебно-профилактические мероприятия. Также разработана русскоязычная версия вопросника по оценке качества жизни семьи ребенка с пищевой аллергией «FLIP», проведена оценка психометрических свойств вопросника.

Теоретическая и практическая значимость

В результате настоящего исследования обнаружено, что у детей с ПА раннего возраста частота выявления sIgG4 к пищевым аллергенам ниже, чем у детей группы сравнения без проявлений аллергии и отягощенного аллергологического анамнеза. Для детей с ПА, в дальнейшем сформировавших пищевую толерантность, характерны большая частота выявления и более высокие классы концентрации sIgG4 к основным пищевым аллергенам. Соответственно, установлено, что sIgG4 к пищевым белкам не могут быть использованы с целью диагностики ПА, однако могут применяться для оценки прогноза формирования толерантности на различных этапах лечебного процесса: до назначения элиминационной диеты и на этапе расширения рациона. Определены критерии оптимальной продолжительности элиминационной диеты, а также проведена оценка риска обострений при диагностическом введении продукта.

Апробация и внедрение результатов работы в практику

Результаты диссертационной работы были доложены и обсуждены на конкурсе молодых ученых XVIII Конгресса педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» (2015), на XIX Конгрессе педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» (2016), конгрессах EAACI 2015 и 2016 гг., 28-м международном конгрессе IPA (2016). Результаты включены в «Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с аллергией к белкам коровьего молока» (2016). Предложенные практические рекомендации по ведению детей раннего возраста с аллергией к БКМ внедрены в клиническую практику ФГАУ «НЦЗД» Минздрава России, кафедры аллергологии и иммунологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова.

Публикации: по теме диссертации опубликовано 16 работ в рецензируемых научных журналах, 12 из них – в рекомендованных ВАК Российской Федерации для

публикаций основных научных результатов диссертационных исследований; 3 - в зарубежных изданиях.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 135 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы, посвященной методам исследования и характеристике больных, четырех глав, посвященных результатам собственных исследований, обсуждения результатов, выводов и практических рекомендаций. Библиографический указатель включает 104 источника, из которых 86 – зарубежных, 16 – отечественных. Работа содержит 21 таблицу, 19 рисунков, 2 приложения.

Этическая экспертиза

Протокол данного исследования утвержден на заседании локального независимого этического комитета при ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, № 09-15 от 21.10.15, а также при ФГАУ «НЦЗД» Минздрава России, № 04-14 от 18.04.2014.

Конфликт интересов

Автор настоящей работы подтвердил отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов, который необходимо обнародовать.

ГЛАВА I

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Современные взгляды на патогенез, диагностику и тактику ведения детей с ПА

1.1.1 Клинические проявления ПА

Пищевая аллергия (ПА) — это патологическая реакция, вызванная приемом пищевого продукта, в основе которой лежат специфические IgE-опосредованные иммунные (гуморальные) реакции, клеточные (не IgE-опосредованные) иммунные реакции или их сочетание, т.е. реакции смешанного типа [43]. ПА является патогенетической основой ряда заболеваний и/или симптомокомплексов и не является нозологическим диагнозом.

В большинстве случаев причинно-значимыми аллергенами при ПА являются простые и сложные (гликопротеины) белки пищевых продуктов, реже – полипептиды, гаптены. Способность пищевого белка выступать в роли аллергена у генетически предрасположенных индивидуумов зависит от наличия в его составе структур - «эпитопов», способных вызывать активацию Th-2 и выработку IgE-антител. Также имеет значение количество поступивших во внутреннюю среду организма белковых молекул. Так, несостоятельность барьерной функции желудочно-кишечного тракта у детей раннего возраста и раннее введение чужеродного белка (например, БКМ в составе молочных смесей) приводит к избыточному контакту иммунокомпетентных клеток с белковыми антигенами и развитию сенсибилизации.

В так называемую «большую восьмерку» продуктов, наиболее часто вызывающих аллергические реакции, входят: коровье молоко, куриное яйцо, арахис, орехи, рыба и морепродукты, пшеница и соя [43]. При этом ведущим по клинической значимости аллергеном раннего детского возраста является белок коровьего молока (БКМ) [38, 43, 44, 50, 102]. При этом пик заболеваемости аллергии на БКМ приходится на первый год жизни, составляя 2-3% среди грудных детей [92].

Практически любой белковый компонент молока способен вызвать ПА, но наиболее значимыми являются β-лактоглобулин, α-лактальбумин, бычий сывороточный альбумин и γ-глобулин, а также α- и β-казеины. Основные аллергены молока практически не теряют свою биологическую активность после кипячения молока, пастеризации, ультравысокой температурной обработки или сушки [43].

Клинические проявления ПА включают большой спектр симптомов, затрагивающих различные органы и системы. Характер клинических проявлений ПА обусловлен лежащими в основе ПА патогенетическими механизмами, которые определяют не только возраст возникновения симптомов, но и прогноз и особенности течения ПА [45]. Общепринятой классификации ПА не существует. Ниже приведена наиболее удобная для клинического применения классификация, приведенная в последнем руководстве EAACI [43] (табл. 1).

Таблица 1. Классификация проявлений ПА

Патология	Особенности развития клинических проявлений	Возраст	Прогноз
IgE-опосредованные реакции			
Оральный аллергический синдром (пищевая аллергия, обусловленная сенсибилизацией к пыльце)	Зуд, легкий отек ограничивается полостью рта	Начало проявлений после установления поллиноза (у детей реже, чем у взрослых)	Возможно как персистирование, так и зависимость от сезона
Крапивница/ ангиоотек	При приеме внутрь или при контакте	Дети страдают чаще	Зависит от причинно-значимого аллергена
Риноконъюнктивит/ астма	Может сопровождать проявления ПА (редко). Проявления возможны при вдыхании аэрозоля аллергена	У младенцев и детей чаще, чем у взрослых (исключение – профессиональные заболевания)	Зависит от причинно-значимого аллергена
Гастроинтестинальные симптомы	Тошнота, рвота, боли в животе и диарея, вызванные приемом пищи	Любой	Зависит от причинно-значимого аллергена
Анафилаксия	Быстрая прогрессирующая мультисистемная реакция	Любой	Зависит от причинно-значимого аллергена
Анафилаксия при пищевой аллергии, индуцированная физической нагрузкой	Пища провоцирует анафилаксию только в случае дальнейшей физической нагрузки	Дети, подростки	Персистирует
Смешанные IgE-опосредованные и клеточные реакции			
Атопический дерматит	Ассоциируется с пищевой аллергией у 30-40% детей со среднетяжелым и тяжелым АтД	У детей младшего возраста чаще	Обычно разрешается к более старшему возрасту
Эозинофильная гастроинтестинальная патология	Симптоматика зависит от уровня ЖКТ, вовлеченного в процесс и степени эозинофильного воспаления	Любой	Чаще персистирует

Проявления, опосредованные клеточными реакциями			
Индуцированный пищей проктит, проктоколит, энтероколит	Слизь и кровь в стуле	Преимущественно младенцы	Обычно разрешается к более старшему возрасту
Индуцированная пищей энтеропатия	Хронические проявления: рвота, диарея, отставание в росте, вялость. При повторных воздействиях после ограничения: рвота, диарея, гипотензия в течение 1-2 часов приема	Преимущественно младенцы	Обычно разрешается к более старшему возрасту

1.1.2 Диагностика

В настоящее время признается, что не существует единого общепризнанного диагностического теста, на основании которого может быть установлена ПА [43]. ПА диагностировалась на основании аллергологического анамнеза, данных клинической картины заболевания, результатов специфического аллергологического обследования, а также при положительном эффекте от элиминационной диеты (рис.1) [96]. При этом главная роль отводится анамнезу и диагностической диете.

Анамнез

До настоящего момента одним из важнейших инструментов диагностики ПА является тщательно собранный не только аллергологический, но и диетологический анамнез. Анамнез должен собираться целенаправленно с задачей определить круг причинно-значимых аллергенов и триггерных факторов. В последних руководствах, а в частности, руководстве EAACI, приведены специализированные вопросники для выявления ПА [12, 18, 43].

При отсутствии четкой анамнестической причинно-следственной связи с употреблением продукта следует рекомендовать ведение пищевого дневника. При наличии четких анамнестических данных о развитии острых симптомов, жизнеугрожающих реакций, связанных с приемом определенных продуктов, диагноз ПА может быть поставлен до получения окончательных результатов обследования [43].

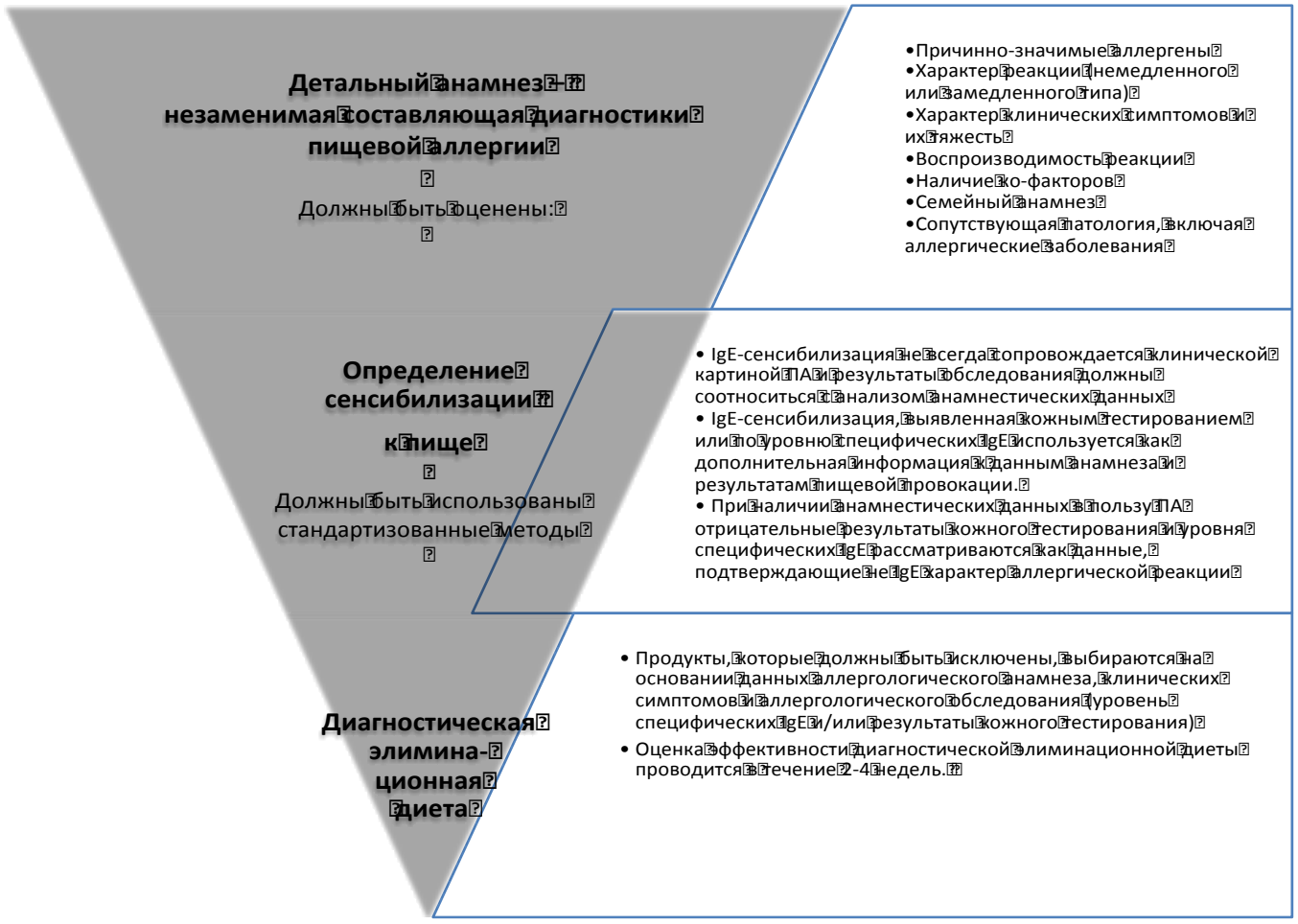


Рисунок 1. Комплексный подход при диагностике ПА **[97]**

Определение концентрации специфических IgE

Определение содержания специфических иммуноглобулинов класса Е (sIgE) является методом диагностики IgE-опосредованной ПА.

Для педиатрической практики «золотым стандартом» является определение сенсибилизации по наличию и уровню sIgE к предположительным причинно-значимым пищевым аллергенам с помощью тест-системы ImmunoCAP, в которой имеются фиксированные пороговые границы уровней sIgE, определяющие риск развития аллергии, а также обозначена их корреляция с возрастом. Как правило, для детей раннего возраста клинически значимыми являются более низкие концентрации sIgE. Так, у детей в возрасте до 2 лет обнаружение sIgE к молоку >5 кЕ/л и куриному яйцу >2 кЕ/л с 95% вероятностью указывает на значимость этих аллергенов в развитии аллергической реакции [43]. Однако для детей старшего возраста, подростков и взрослых пациентов, а также для недостаточно изученных аллергенов подобных границ не определено.

Согласно всем международным и отечественным согласительным документам [12, 18, 43] положительные результаты тестирования свидетельствуют только о наличии сенсибилизации. И, напротив, отсутствие sIgE не исключает диагноза ПА. Все полученные результаты должны интерпретироваться только в контексте анамнестических данных.

Кожное тестирование

Кожные скарификационные пробы (не сертифицированный метод), прик-тесты («золотой стандарт диагностики in vivo) позволяют подтвердить наличие сенсибилизации и эффективны в диагностике IgE-опосредованной ПА. Чувствительность и специфичность метода зависят от вида аллергена.

Кожные прик-тесты можно проводить пациентам любого возраста, но обязательна правильная оценка/интерпретация результатов, поскольку кожная реактивность

может быть ниже у детей младенческого возраста и, возможно, у детей более старшего возраста, по сравнению со взрослыми.

Как и результаты определения концентрации sIgE, данные кожного тестирования интерпретируют в соответствии с анамнезом (табл. 2) и эффективностью элиминационной диеты [43].

Патч-тесты были разработаны для диагностики ПА у пациентов с атопическим дерматитом или эозинофильным эзофагитом. Однако в настоящее время накоплено недлостаточно недостаточно доказательных данных, показывающих преимущества данного метода по сравнению с кожными прик-тестами или определением sIgE. Поэтому патч-тесты по-прежнему не рекомендуется для рутинной диагностики ПА [43].

Таблица 2. Вероятность наличия ПА по результатам лабораторных и кожных тестов с учетом анамнестических данных

На основании анамнестических данных	По результатам лабораторных и кожных тестов*		
	Низкая	Средняя	Высокая
Высокая (2 эпизода крапивницы или свистящих хрипов в ответ на контакт с причинно-значимым аллергеном)	Пищевая аллергия вероятна	Пищевая аллергия очень вероятна	Пищевая аллергия
Умеренная (однократный эпизод крапивницы в ответ на контакт с причинно-значимым аллергеном)	Пищевая аллергия вероятна	Пищевая аллергия вероятна	Пищевая аллергия очень вероятна
Низкая (не-IgE-опосредованные симптомы)	Не пищевая аллергия	Пищевая аллергия вероятна	Пищевая аллергия вероятна

Примечание. * — низкая вероятность при sIgE <0,35 кЕ/л или прик-тест <3 мм; средняя — sIgE — 0,35–15 кЕ/л или прик-тест 3–8 мм; высокая — sIgE ≥15 кЕ/л или прик-тест ≥8 мм.

Диагностическая элиминационная диета

Диагностическая элиминационная диета является универсальным методом, позволяющим подтвердить диагноз при любом виде ПА [12, 18, 43].

В случае, если имеются клинически значимые симптомы и вероятна аллергия к определенному пищевому белку, назначают диагностическую элиминационную диету ребенку и/или матери (в случае грудного вскармливания) с исключением продуктов, содержащих предполагаемый причинно-значимый аллерген. При искусственном вскармливании в качестве элиминационной диагностической диеты назначают смеси на основе высокогидролизованного белка или аминокислотные смеси. Продолжительность элиминационной диеты может колебаться от 3–5 дней у детей с клиническими реакциями немедленного типа (например, ангионевротический отек, рвота, возникновение экземы в течение 2 ч) до 1–4 недель и более у детей с отсроченными и хроническими реакциями (например, атопический дерматит). У пациентов с желудочно-кишечными симптомами (к примеру, хронической диареей, задержкой роста) для оценки ответа на элиминационную диету может потребоваться до 4 нед.

При подозрении на множественную ПА на диагностический период назначают гипоаллергенную диету (диета № 5 ГА) [92], из которой могут быть исключены также все подозреваемые продукты. Целесообразно ведение пищевого дневника.

После периода исключения продукта должен следовать пищевой провокационный тест, когда вводится исключенный ранее продукт под наблюдением врача. Оценка индивидуального риска по клинико-анамнестическим данным и результатам аллергологического обследования может также позволить повторное введение пищевых продуктов в рацион в домашних условиях, при условии, если нет риска тяжелых реакций; и если результат повторного пищевого провокационного теста зафиксирован врачом. Если сохраняются реакции немедленного типа, или эффект от ограничения пищевых продуктов незначителен, диета должна быть пересмотрена.

Существуют открытая простая элиминационно-провокационная проба и двойная слепая плацебо-контролируемая проба с пищевыми продуктами, являющаяся «золотым стандартом» диагностики ПА [43]. Противопоказанием для проведения открытой пероральной пробы являются взаимосвязь анафилаксии или тяжелых системных реакций в анамнезе с употреблением продуктов, обострением аллергического заболевания, высокой (95%) вероятностю положительной провокационной пробы (по данным кожного тестирования и/или уровню специфических IgE).

Поскольку провокационные пробы в классическом варианте в РФ не сертифицированы, предложен такой метод, как **«диагностическое введение продукта» (Макарова С.Г., Намазова-Баранова Л.С., 2015)** [96]. Количество продукта, содержащего БКМ, для первого пробного введения определяется, исходя из данных анамнеза (количество продукта, на которое отмечалась реакция, выраженность реакции на это количество). Начинают с дозы, значительно меньшей той, которая ранее вызвала реакцию. Срок наблюдения за реакцией после диагностического введения продукта зависит также от характера предыдущих реакций на этот продукт и составляет от 2 часов при реакциях немедленного типа до 2 суток при реакциях замедленного типа в анамнезе. Если на первое диагностическое введение продукта никаких отрицательных реакций не отмечается, то продукт вводится в питание в постепенно возрастающих количествах с обязательной регистрацией всех симптомов – должны быть оценены проявления аллергии как со стороны кожи, так и гастроинтестинальные и респираторные [96]. При замедленном характере реакции особенно целесообразно на протяжении некоторого времени ведение пищевого дневника.

Эндоскопическое исследование используют для дифференциальной диагностики ПА с другими (неиммунными) формами пищевой непереносимости (целиакия) и заболеваниями желудочно-кишечного тракта. Для некоторых

клинических форм ПА и в частности — индуцированных пищевыми продуктами энтеропатий, необходимо проведение эндоскопического исследования со взятием материала на биопсию [43].

Определение концентрации IgG и IgA к глиадину и тканевой трансглутаминазе, а также методы HLA-типирования (DQ2 / DQ8) применяют с целью дифференциальной диагностики аллергии к глютену и целиакии [43].

1.2 Тактика ведения детей с ПА с позиции доказательной медицины

Элиминационная диета

Этиологическим лечением ПА является исключение из питания причинно-значимых продуктов. В случаях легких проявлений ПА и ограниченного числа причинно-значимых белков элиминационная диета может применяться в качестве монотерапии [16, 43, 88]. При этом из питания исключают все продукты, содержащие выявленные причинно-значимые аллергены.

Соблюдение элиминационной диеты должно сопровождаться мониторингом показателей физического развития ребенка [102]. По достижении ремиссии рацион следует постепенно расширять за счет ранее исключенных продуктов и блюд (кроме продуктов, обладающих повышенной сенсибилизирующей активностью, содержащих искусственные пищевые добавки — красители, консерванты, эмульгаторы, обладающих свойствами неспецифических раздражителей желудочно-кишечного тракта).

Вышеперечисленные продукты, часто вызывающие как истинные аллергические реакции, так и реакции неиммунного характера, могут стать триггерами аллергических реакций, поэтому их употребление может ограничиваться в течение продолжительного времени, при этом длительность и строгость элиминации всегда определяют индивидуально [17, 54, 61, 102].

Аллергия к БКМ является наиболее значимой среди детей раннего возраста. Согласно современным рекомендациям [35, 43], если диагноз аллергии к БКМ подтвержден, то ребенок первого года жизни должен оставаться на безмолочной диете как минимум 6 месяцев или минимум до 12 – месячного возраста. При наличии грудного молока должно сохраняться естественное вскармливание при соблюдении матерью безмолочной гипоаллергенной диеты (важно исключить все продукты, содержащие молочные белки, в том числе говядину, телятину, сыр и т.д.). При отсутствии грудного молока для питания ребенка рекомендовано использовать лечебную смесь на основе высокогидролизованного молочного белка или аминокислот [35, 43].

При положительном эффекте от проводимого лечения детям с IgE – опосредованной формой ПА введение ранее исключенного продукта целесообразно проводить после контроля уровня специфических IgE антител в крови не ранее, чем через 6 месяцев от начала элиминационной диеты. Дети раннего возраста с тяжелыми и немедленными IgE-опосредованными реакциями могут оставаться на элиминационной диете до 12 - 18 месяцев, после чего проводят повторное определение специфических IgE [35, 43, 93].

Поскольку неоправданная по длительности элиминационная диета считается также нежелательной для ребенка [35, 43], максимальная продолжительность элиминационной диеты без повторного обследования не должна превышать 12 месяцев даже у детей с выраженной симптоматикой аллергии и высоким уровнем IgE к БКМ (или 18 мес – при очень тяжелых и анафилактических реакциях). После чего следует провести повторное обследование во избежание необоснованного продолжения ограничивающей диеты. Детям с сохраняющейся IgE-сенсибилизацией сроки соблюдения элиминационной диеты продлеваются.

Детям с не IgE – опосредованной аллергией к БКМ при отсутствии тяжелых аллергических реакций в анамнезе может быть проведена провокационная проба или

диагностическое введение продукта, на основании которых делается вывод о возможности введения в питание продуктов, содержащих БКМ [58, 85].

У детей с аллергией к БКМ на искусственном или смешанном вскармливании исключают смеси на основе коровьего молока и прикорм, содержащий белки коровьего молока, или другие немодифицированные молочные животные белки (например, козье, овечье молоко), что указано во всех международных [18, 35, 43] и национальных [88, 93] согласительных документах, а также в многочисленных исследованиях [86, 91].

Согласно современным требованиям, критерием эффективности лечебной смеси на основе ВГС или АК являются результаты клинических исследований, в которых продемонстрировано отсутствие аллергических реакций на нее у 90% детей с подтвержденным диагнозом аллергии к белкам коровьего молока [2]. Все лечебные смеси обогащены комплексом витаминов, макро- и микроэлементов и соответствуют требованиям экспертов Всемирной организации здравоохранения по ингредиентному составу, биологической пищевой ценности, влиянию на физическое и психомоторное развитие детей первого года жизни.

1.2.1 Механизмы формирования пищевой толерантности

Иммунологическая толерантность (immunological tolerance, лат. immunis — свободный, избавленный от чего-либо и греч. logos — слово, учение; лат. tolerantia — терпение) - состояние иммунной системы организма, при котором отсутствует иммунный ответ на антиген или имеет место его резкая ослабленность; может быть индуцирована на различных (чаще ранних) этапах онтогенеза.

Понятие «толерантности» к пищевым белкам может быть рассмотрено в двух аспектах:

1. Формирование переносимости пищевых белков в процессе становления иммунологического феномена «оральной толерантности», когда иммунная система внутриутробно, а затем у родившегося младенца «обучается» не реагировать активно на широкий спектр белков, поступающих энтерально. Процесс этот начинается внутриутробно, активно продолжается в первые месяцы жизни и в раннем детстве. Возможность влияния на механизмы формирования такой «первичной» толерантности являются основой современных подходов к профилактике ПА [98].

2. У детей, страдающих аллергией к пищевым белкам, толерантность к этим белкам может сформироваться со временем. Для разных белков частота формирования такой «вторичной» толерантности различна – наиболее высока она у белков коровьего молока и куриного яйца. Значительно реже формирование толерантности встречается при аллергии к арахису, рыбе и другим аллергенам.

Формирование пищевой толерантности в первую очередь зависит от генетической предрасположенности к развитию аллергических болезней [22, 48]. Также большое значение имеет длительность грудного вскармливания и, в случае отсутствия грудного молока, выбор смеси (смени на основе частичного и высокого гидролиза БКМ, аминокислотные смеси), сроки введения прикормов, выбор продуктов для введения, состояние желудочно-кишечного тракта и состав микрофлоры кишечника, состояние врожденного и гуморального иммунитета. Безусловно, дети из группы риска по формированию аллергических болезней (наличие аллергических заболеваний у родителей или братьев/сестер) имеют большую вероятность их развития. Так, в случае наличия аллергического заболевания у одного из родителей риск развития какого-либо аллергического заболевания превышает популяционный на 30-40%, а при наличии аллергии у обоих родителей - на 50-80% [48, 93]. По некоторым данным, в связи с наличием

отягощенной наследственности по аллергическим болезням высокий риск их развития имеют до 30% новорожденных [15].

Во время беременности в соотношении Т клеток-хелперов (Th1/Th2) у матери вне зависимости от наличия или отсутствия аллергического заболевания доминируют Th2 [47]. Этот физиологический механизм снижает риск Т-ассоциированного отторжения плаценты. Иммунная система сохраняет доминанту Th2 типа и поддерживает продукцию иммуноглобулина (Ig) E у ребенка на протяжении внутриутробного периода, а после рождения под воздействием определенных факторов (вакцинация, контакт с биологическими агентами и т.п.) происходит переключение Th2-типа иммунного ответа на Th1-тип иммунного ответа. Под воздействием генетических и внешних факторов у некоторых детей нарушается баланс между Th1/Th2, что может привести к существенному дисбалансу иммунного ответа и повышению продукции IgE на первом году жизни ребенка [61]. По мнению большинства исследователей, раннее поступление чужеродного антигена и состояние собственной микробиоты кишечника влияют на равновесие Th1/Th2 посредством особых механизмов врожденного и приобретенного иммунитета [26, 27, 42]. При этом, существуют убедительные доказательства того, что строгая элиминация аллергенов может непреднамеренно способствовать повышению риска развития аллергических заболеваний, в том числе в связи с отсутствием возможности формирования толерантности к этим аллергенам [63, 82]. Это справедливо как для пищевых, так и для ингаляционных аллергенов [82].

В связи с отсутствием убедительных данных в пользу эффективности строгих элиминационных мероприятий во время беременности предыдущие рекомендации отложить прикорм до шестимесячного возраста и проводить жесткие элиминационные мероприятия в отношении аллергенных продуктов во время беременности отклонены. Также не рекомендуется избегать вероятных ингаляционных аллергенов во время беременности и в период новорожденности [10, 39, 60].

Влияние вскармливания на развитие пищевой толерантности

Экспериментальные исследования на животных подтверждают гипотезу о толерогенных свойствах материнского молока [46, 74]. Это опосредуется через толерогенные цитокины, такие как трансформирующий фактор роста (TGF) [46], которые способствуют регулированию соотношения Т-клеточных популяций в кишечнике новорожденного [73].

Аллергия к белкам коровьего молока редко развивается у детей на исключительно грудном вскармливании. Проспективное исследование детей, с рождения вскармливаемых стандартной смесью на основе коровьего молока в течение первых дней жизни, показало ассоциацию с увеличенным риском развития аллергии к белкам коровьего молока, в особенности у детей с наследственной предрасположенностью к аллергии [24].

Введение в кормление детей в родильных домах стандартных смесей на основе коровьего молока увеличивает риск развития аллергии по сравнению с детьми, получающими грудное молоко или смеси на основе гидролизованных белков. Однако, и только грудное вскармливание также не исключает риска возможного развития аллергии к белкам коровьего молока [50].

Основываясь на этом, многие эксперты строго рекомендуют сохранять грудное вскармливание как можно дольше, но если необходима смесь, то для детей с генетической предрасположенностью к аллергии лучше использовать стандартную молочную смесь [5, 21]. В крупное мультицентровое рандомизированное исследование, проведенное von Berg A. и соавт. были включены 2252 новорожденных группы риска, получавших смесь на основе умеренно гидролизованного сывороточного белка или смесь на основе высокогидролизованного сывороточного белка и высокогидролизованного казеина [78]. Из анализа были исключены новорожденные, находившиеся на грудном вскармливании (N = 945). По результатам исследования выяснилось, что произошло значительное снижение частоты формирования синдрома атопического

дерматита/экземы в 1, 3, 6 и 10 лет у детей, получавших именно гидролизованные смеси [75-77].

Иммунологические механизмы оральной толерантности

Ключевую роль в формировании либо аллергической реакции на пищевые аллергены, либо оральной толерантности в настоящее время отводят дендритным клеткам (ДК). Существует несколько подклассов ДК с регуляторными функциями, которые присутствуют в кишечнике и поэтому являются потенциально важными для формирования оральной толерантности. Обычные миелоидные ДК и плазмоцитоидные ДК пейеровых бляшек обладают уникальными регуляторными функциями и могут способствовать формированию оральной толерантности [28, 30]. ДК обладают способностью подавлять иммунный ответ, наиболее вероятно за счет индуцирования дифференциации наивных Т-клеток в регуляторные Т-клетки (Treg). CD103 + ДК, расположенные преимущественно в собственной пластинке слизистой оболочки, захватывают антиген и мигрируют к мезентериальным лимфоузлам, где запускают образование регуляторных Т-клеток. Показано, что захват ангигенов в М-клетках пейеровых бляшек также участвует в индукции оральной толерантности, хотя похоже, что мезентериальные лимфатические узлы являются основной зоной распознавания Т-клеток. В целом, когда компоненты принятой «безвредной» еды захватываются ДК слизистой оболочки кишечника, образуются регуляторные Т-клетки, которые поддерживают индуцирование оральной толерантности. Эти клетки окружают естественные или индуцированные CD 4+CD25+Foxp3+, TGF-β-продуцирующие Th3 и IL-10-продуцирующие Treg1 клетки [66]. В экспериментальных исследованиях на мышах показано, что CD103+ДК вызывают дифференциацию Foxp3+ - регуляторных Т-клеток за счет механизмов с участием TGF-β и ретиноевой кислоты (РК), поступающей с пищей [4].

Оральная толерантность, вызванная частичной гидролизованной смесью на основе сывороточных белков коровьего молока, приводит к индукции регуляторных

Treg или Th1, снижению относительного числа Th2 в мезентериальных лимфатических узлах. Treg и Т-эффекторы скапливаются в собственной пластинке слизистой оболочки, где они могут участвовать в эффективном иммунном ответе, направленном против специфичных антигенов. В экспериментальных работах толерантность, вызванная частичной гидролизованной смесью на основе сывороточных белков коровьего молока, была связана с увеличением процентной доли Foxp3+ Treg и CD103+ДК в мезентериальных лимфатических узлах [42, 69]. Ранее проведенные исследования показали, что детские молочные смеси с добавлением неперевариваемых олигосахаридов, содержащие нейтральные короткие галактоолигосахариды и фруктоолигосахариды с длинными цепями в соотношении 9:1, вызывают функциональную супрессию с участием регуляторных Treg. Смеси, содержащие нейтральные короткие галактоолигосахариды и фруктоолигосахариды с длинными цепями в сочетании с пектиновыми кислыми олигосахаридами в соотношении 9:1:1, поддерживают развитие популяции толерогенных ДК и регуляторных Т клеток [57, 67].

Медиаторы эпителия, такие как РК и TGF-β, могут косвенно способствовать такому эффекту, поскольку они индуцируют CD103+ ДК. В случае аллергической сенсибилизации плазмоциты продуцируют специфические IgE, которые устремляются к мембране тучных клеток с последующей их дегрануляцией при повторном контакте с аллергеном [27, 28].

Сроки формирования толерантности у детей с аллергией к БКМ

Сроки формирования толерантности у этих пациентов с ПА и, соответственно, сроки элиминационных мероприятий при аллергии к БКМ индивидуальны.

Частота формирования толерантности к молочным белкам у детей, имевших аллергию к БКМ на первом году жизни при не IgE – опосредованной форме аллергии к БКМ может достигать 100% к 5 годам [54], тогда как при IgE-опосредованной форме эти цифры значительно ниже. Так, по данным Saarinen KM. с соавторами [51],

при IgE-опосредованной аллергии толерантность к БКМ развивается у 74% детей к 5 годам и у 85% - к 8-9 годам. По данным Elizur A. с соавторами [17], это происходит у 41% детей к 2 годам и у 57% детей – к 4-летнему возрасту. Наименее оптимистичный прогноз формирования толерантности к БКМ при IgE-опосредованной форме, дает J.M. Skripak [61], проанализировавший с соавторами наибольшее число клинических наблюдений (807 пациентов) – 19% к 4 годам, 64% к 12-летнему и 79% – к 16-летнему возрасту. Это означает, что каждый пятый ребенок с IgE-опосредованной аллергией к БКМ, начавшейся в раннем возрасте, не переносит молоко даже к 16 годам.

Факторы, влияющие на сроки формирования толерантности к БКМ и продолжительность элиминационной диеты

В норме прайминг лимфоцитами БКМ начинается пренатально [31]. В дальнейшем, выраженный иммунный ответ на БКМ и другие пищевые белки отмечается в первые месяцы жизни. Повышение уровня IgG, в том числе подкласса IgG1, является физиологической реакцией на введение чужеродного белка [33, 65]. Уровень специфических IgG антител повышается в течение нескольких недель после введения в питание молочных смесей и достигает пика через 3-4 месяца [32, 65]. Специфические IgE в небольшом количестве также являются частью физиологической реакции на чужеродные белки коровьего молока [23]. Однако, значительная продукция специфических IgE к БКМ в сочетании с клиническими проявлениями является диагностическим критерием IgE-опосредованной формы ПА на молочные белки [35, 43, 93], а также является предиктором ее персистирования [19, 51, 61]. При этом периодическое обследование с оценкой уровня специфических IgE позволяет прогнозировать развитие толерантности [43, 56, 59].

Помимо формы аллергии (IgE-опосредованной или не IgE-опосредованной), формирование толерантности у детей, страдающих аллергией к БКМ, зависит от целого ряда до конца не раскрытых факторов. Например, есть данные о том, что для

развития толерантности имеет значение профиль эпитопов БКМ, с которыми связываются специфические IgE. Так, для персистирующих форм аллергии к БКМ характерно образование IgE к более широкому спектру эпитопов [59, 74, 79], а также более высокая авидность антител [79].

Специфический IgG4 ответ на пищевые белки в настоящее время рассматривается как физиологический [62], при этом показано, что он более выражен при раннем введении молочного белка [30, 32]. В дальнейшем специфические IgG4, по всей видимости, вовлекаются в формирование толерантности к пищевым белкам [37]. Так, при обследовании детей 8-9 лет, у которых в раннем возрасте отмечалась аллергия на БКМ, было показано, что дети, имевшие на первом году жизни аллергию к БКМ, а в дальнейшем «переросшие» ее, имели более высокий уровень специфических IgG4 к этому белку [55, 56]. Интересно, что IgG4 антитела в сыворотках крови детей, развивших толерантность к БКМ, обладали более высокой связывающей способностью к более широкому спектру эпитопов, чем у детей с персистирующей аллергией к БКМ [55, 79]. Показано также, что дети с аллергией к БКМ, имеющие более низкий уровень IgG4 к β-лактоглобулину нуждаются в более пролонгированной элиминационной диете [64].

Вероятно, для развития толерантности имеет значение баланс IgE и IgG4 к БКМ. Предполагается, что соотношение уровня антител класса IgE и IgG4 является отражением цитокинового статуса и баланса подклассов Т-клеток. В частности, IL-4 индуцирует выработку В-клетками как IgE, так и IgG4, в то время как IL-10 способствует выработке IgG4 и ингибирует продукцию IgE [42, 53].

Выявлено влияние на развитие толерантности к БКМ полиморфизма гена rs324015, ответственного за выработку фактора транскрипции STAT6, участвующего в дифференциации Th2 [81].

На практике предикторами толерантности могут служить результаты провокационных тестов и кожных проб. Показано, что реакция на минимальные

количества коровьего молока (10 мл и менее) при провокационной пробе, а также большой размер папулы при прик-тесте являются предикторами персистирования аллергии к БКМ [17], так же как и тяжелого течения атопического дерматита [85]. А маленький размер папулы и низкий уровень специфических IgE к БКМ позволяют прогнозировать достаточно быстрое развитие толерантности [51, 69].

В ходе мультицентрового исследования было показано влияние выбора лечебной смеси на выработку толерантности к БКМ у детей с аллергией на молочный белок [6]. Результаты провокационной пробы, проведенной после 12 месяцев элиминационной диеты, показали, что использование казеиновых гидролизатов дает более высокий процент развития толерантности к БКМ, по сравнению с использованием аминокислотной смеси, соевой смеси или рисового гидролизата. При этом обогащение продукта лактобациллами усиливает толерогенный эффект смеси.

На фоне адекватной элиминационной диеты при аллергии к БКМ обычно наступает ремиссия в большей или меньшей степени параллельно с изменениями результатов лабораторных тестов, и для решения вопроса о расширении рациона должна быть проведена провокационная проба. Для того чтобы избежать неоправданного преждевременного тестирования и снизить частоту нежелательных реакций при провокационной пробе, разрабатываются предиктивные критерии положительной и отрицательной провокационной пробы. Эти же критерии могут являться предикторами положительных или отрицательных результатов диагностического введения БКМ.

Так, при IgE-опосредованном характере аллергии с определенной долей вероятности можно прогнозировать реакцию на введение молочного белка, опираясь на уровень специфических IgE к БКМ и/или результаты прик-тестов. Предикторами положительной реакции при провокационной пробе являются уровень специфических IgE к молоку выше 5 kU/l у детей до 2-х лет и 15 kU/l у детей любого

возраста [13]. По данным Yavuz и соавт., при анализе 94 провокационных проб с БКМ был установлен прогностический порог отрицательной провокационной пробы - уровень sIgE <2,8 kU/l у детей до 1 года, <11,1 kU/l у детей до 2х лет, <11,7 kU/l у детей до 4х лет и <13,7 kU/l для детей до 6ти лет [75, 85]. Для кожных прик-тестов предиктивными значениями оказались размеры папулы более 6 и 8 мм соответственно.

Vassilopoulou и соавт. [70] при анализе 116 провокационных проб на БКМ был определен отрицательный прогностический порог: sIgE <3,94 kU/l и размер папулы при прик-тестах менее 4 мм. Напротив, папула более 7,5 мм и/или уровень sIgE>25,4kU/l являются предикторами положительного результата провокационной пробы. Соответственно, в этих случаях провокационную пробу (или введение продукта) рекомендуется отложить.

Для не-IgE-опосредованной аллергии к БКМ лабораторных предикторов не разработано и врач может ориентироваться только на данные анамнеза и результаты провокационной пробы (например, диагностического введения продукта) [58, 72].

Современные подходы к тактике ведения больного с ПА к БКМ на этапе расширения рациона

При отсутствии каких-либо негативных симптомов после диагностического введения молочного белка следуют рекомендации по расширению рациона. Однако, показано, что даже при отсутствии реакции на однократную пробу, длительная переносимость молочных продуктов может отсутствовать, что связано, по всей видимости, с наличием реакций замедленного типа [9]. Кроме того, у ряда пациентов формируется только частичная переносимость молочных продуктов. Так, может переноситься определенное небольшое количество молочного белка [9], или отмечаться переносимость только термически обработанных молочных продуктов, например, сухого молока в составе выпечки [14, 34].

Если ребенок не переносит значительные количества БКМ, но переносит небольшие дозы, многие специалисты рекомендуют использовать в его питании переносимые количества молока или молочных продуктов. Целью таких рекомендаций является с одной стороны, облегчение приготовления пищи в семье, с другой стороны – попытка естественном путем индуцировать толерантность, что показало свою клиническую эффективность [70]. Таким образом, если раньше при ПА вопрос исключения продукта решался по принципу «да или нет», то с современных позиций при формировании рациона на этапе его расширения, ставится вопрос **«сколько переносится»** [11, 14].

В связи со всем вышесказанным, абсолютно оправданным является разработанный С.Г. Макаровой и соавторами алгоритм поэтапной диетотерапии детей раннего возраста с аллергией к БКМ, когда на этапе расширения рациона ребенок сначала под контролем переносимости переводится с высокогидролизованной смеси на питание гипоаллергенной смесью на основе частично гидролизованного молочного белка, и только затем, после диагностического введения продукта и под контролем переносимости – на продукт, содержащий нерасщепленные молочные белки [90] .

При изучении формирования толерантности к БКМ по мере роста ребенка показано, что многие дети с аллергией к молоку со временем могут переносить молоко, подвергшееся высокотемпературной обработке [9, 34, 45]. Так, показано, что 75% детей с аллергией к БКМ с возрастом начинают переносить кипяченое или обработанное другим образом термически коровье молоко, в том числе в составе выпечки [45]. Изучение особенностей иммунного ответа у пациентов, которые со временем начинают переносить кипяченое молоко, но сохраняют реакции на сырое молоко, показало, что для них характерен более высокий уровень IgG4 к казеину, по сравнению с детьми, реагирующими на все молочные продукты [57]. А у детей, которые не переносят и сырое, и термически обработанное молоко, выше уровень

sIgE к БКМ и казеину, а также выше показатель реактивности базофилов и больше размер волдыря при кожном тестировании [20].

Формирование такой переносимости зависит от характера эпитопов антигена, к которым сформированы антитела. Поскольку высокая температура в значительной степени разрушает конформационные эпитопы, дети с IgE к этим эпитопам могут переносить кипяченое молоко. В тех случаях, когда IgE связывают неконформационные эпитопы, толерантности к кипяченому молоку не формируется [92].

В исследовании Devenney I. [11], детям с аллергией к БКМ, которые тем не менее переносили термически обработанное молоко, оно было введено в питание в переносимых дозах (в составе выпечки). После 3-х месячного наблюдения, было обнаружено, что у этой группы статистически значимо уменьшился средний размер папулы при кожном тестировании, и повысился уровень IgG4 к казеину по сравнению с исходным уровнем.

В исследовании, проведенном в Италии, было показано, что 58% детей с аллергией к БКМ (было обследовано 70 детей в возрасте от 6 месяцев до 16 лет, средний возраст 3 года) переносят зрелый сыр (в исследовании использовался Пармезан), при этом переносимость отмечалась у детей с отсутствием IgE к β-лактоглобулину [1]. Есть данные, что 86% детей с положительными провокационными пробами на молоко (использовалось 25 мл кипяченого молока) не дают реакции на сливочное масло (10 г сливочного масла, что в пересчете на белки соответствует 2,9 мл молока) [83]. В цитируемом исследовании предиктивным уровнем отрицательного провокационного теста с маслом был уровень специфических IgE к БКМ ниже 17,8 kUA/L [83].

В тех случаях, когда отмечаются реакции на диагностическое введение даже минимального количества молочного белка и расширить рацион за счет молочных продуктов не удается, согласно современным рекомендациям [45],

пациенту следует продолжать использование лечебной смеси (на основе высокогидролизованного молочного белка или аминокислот), на фоне чего постепенно расширяется набор продуктов прикорма. У детей старше 6 месяцев в периоде ремиссии симптомов аллергии гидролизат (под контролем переносимости) может быть заменен на соевую смесь.

Напитки на основе сои, риса, миндаля, кокоса или каштана, не восполняют потребность детей раннего возраста и не могут служить заменой адаптированной смеси [45]. Однако их можно рекомендовать детям более старшего возраста, если у них сохраняется аллергия на продукты, содержащие молочный белок.

Козье и овечье молоко, ферментированное или нет, а также сыры, могут быть дополнительным источником нутриентов, в том числе кальция, у детей старше года. Однако использование их полностью исключено на элиминационном этапе диетотерапии детей с аллергией к БКМ. На этапе расширения рациона использование их также крайне ограничено из-за высокой частоты перекрестных аллергических реакций [7, 12, 43].

Таким образом, вопрос о продолжительности диеты является ключевой и до конца еще не решенной проблемой в тактике ведения детей с ПА. По мнению специалистов, в отсутствии четких предикторов сроков формирования толерантности у детей с ПА, а в частности – у детей с аллергией к БКМ, особенно гастроинтестинальной и не IgE-опосредованной формой, возможно введение молочных продуктов детям в возрасте около 9 мес. Напротив, заболевания с более поздним началом симптомов, кожными проявлениями, а также IgE-опосредованные формы склонны к персистированию и требуют повторной оценки уровня специфических IgE в возрасте около 1 года [14]. В то же время тяжелые случаи аллергии к БКМ, как IgE-зависимые, так и не IgE-зависимые, могут персистировать и дети могут никогда их не «перерасти» [14, 81]. В целом исследования показывают, что персистирующая аллергия к БКМ характеризуется значительно отягощенным

семейным анамнезом по атопическим болезням. Также для персистирующих форм более характерна сенсибилизация к казеину, а не к белкам сывороточной фракции молока; наличие реакций на низкие дозы молочного белка; перекрестные реакции на говядину; наличие сопутствующей сенсибилизации к аэрооаллергенам [19].

С возрастом возможно развитие частичной переносимости БКМ, когда молочные продукты могут употребляться в ограниченном количестве. В таких случаях специалисты рекомендуют сохранять диагноз аллергии к БКМ, но постепенно вводить в питание молочные белки в переносимых дозах (в основном в составе других продуктов), что, как показано, может способствовать формированию толерантности [14, 20, 38].

До недавнего времени считалось, что 80-90% детей с аллергией к БКМ формируют толерантность в первые 3-5 лет жизни [12, 71, 81]. Однако, по последним данным формирование толерантности происходит в более поздние сроки [51, 85]. Тем не менее, значение молочной аллергии в старшем возрасте может недооцениваться. Так, аллергия к БКМ может не очевидно персистировать в школьном возрасте и ассоциироваться с такими проявлениями аллергии, как риноконьюнктивит, атопический дерматит или бронхиальная астма [69], а также являться причиной повторяющихся эпизодов абдоминальной боли [52]. Соответственно, истинная частота формирования толерантности у детей с аллергией к БКМ может быть еще ниже, чем представляется в настоящее время [49, 71].

Соответственно, необходимы исследования, которые позволят более четко определить предикторы формирования толерантности к БКМ, маркеры толерантности и критерии переносимой дозы молочного белка на этапе расширения рациона.

ГЛАВА II

КЛИНИЧЕСКИЕ ГРУППЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В соответствии с задачами, поставленными в работе, проведено 2 исследования: проспективное наблюдательное клинико-иммунологическое исследование детей с ПА и пилотное исследование по разработке русскоязычной версии специализированного вопросника «FLIP» по оценке качества жизни членов семьи пациентов с ПА с оценкой его психометрических свойств.

2.1 Характеристика клинических групп

В исследование был включено 283 ребенка: 165 пациентов с подозрением на ПА в возрасте от 1 до 18 месяцев (средний возраст 9±7,8 месяцев) и 118 детей группы сравнения в возрасте от 1 до 36 месяцев без проявлений аллергии и отягощенного аллергологического анамнеза. Исследование проводилось в период с октября 2012 года по февраль 2015 года на кафедре аллергологии и клинической иммунологии Первого МГМУ имени И.М. Сеченова и в НИИ педиатрии ФГАУ «НЦЗД» Минздрава России.

Группа 1 – дети с подозрением на ПА в возрасте от 1 до 18 месяцев (N= 165, средний возраст 9±7,8 месяцев)

Критерии включения в группу 1:

- амбулаторные и стационарные пациенты в возрасте от 1 до 18 месяцев с подозрением на ПА.

Критерии исключения и условия выхода пациента из исследования на любом из этапов

Пациента исключали из исследования в следующих случаях:

- отказ родителей/опекунов пациента от участия в исследовании;
- опровержение наличия у ребенка ПА.

Критерии невключения:

- несоответствие критерием включения;
- анафилактические реакции на пищевые продукты у ребенка в анамнезе.

В ходе настоящего исследования из Группы 1 было исключено 12 детей по причине выявления критериев исключения. Среди исключенных пациентов были дети с лактазной недостаточностью (N = 5), лекарственной аллергией (N = 1), дети с гастроэзофагеальным рефлюксом (N = 3), пациенты с острой кишечной инфекцией (N = 2), контактным дерматитом (N = 1); у которых в ходе исследования не был подтвержден диагноз пищевой аллергии.

Группа 2 – группа сравнения (N= 118, от 1 до 36 месяцев):

- дети, обратившиеся в консультативно-диагностический центр (КДЦ) НИИ педиатрии ФГАУ «НЦЗД» Минздрава России для диспансерного наблюдения с необходимостью забора крови из вены в плановом порядке;
- дети, обратившиеся в КДЦ НИИ педиатрии ФГАУ «НЦЗД» Минздрава России за амбулаторной помощью с необходимостью забора крови из вены по заболеванию;

- дети, находящиеся на стационарном лечении в НИИ педиатрии ФГАУ «НЦЗД» Минздрава России по поводу острых инфекционных заболеваний, а также по поводу планового хирургического вмешательства, которым был проведен плановый забор крови из вены.

Критерии включения в Группу 2:

- возраст пациентов от 1 до 36 месяцев;
- отсутствие любых подозрений на какое-либо аллергическое заболевание на момент включения;
- отсутствие отягощенных аллергологического анамнеза и наследственности по аллергическим болезням.

Дети с опровергнутым диагнозом ПА, не соответствующие критериям включения в Группу 2, были исключены из дальнейшего исследования.

2.2 Дизайн исследования

Исследование включало в себя 5 обязательных визитов для детей с подтвержденной в ходе исследования ПА, составивших Группу 1 (рис. 2). Также были допущены промежуточные визиты и телефонное мониторирование для контроля состояния ребенка, не являющиеся обязательными согласно протоколу. Клиническое обследование проводилось на каждом из визитов. На 1-м визите назначалась диагностическая элиминационная диета, по результатам которой на 2-м визите из исследования было исключено 12 детей по причине опровержения диагноза ПА. Таким образом, выборка детей Группы 1 составила 153 ребенка, которым была назначена элиминационная диета сроком на 6-12 месяцев, после чего проводилось

диагностическое введение продукта (визит 3), и далее – оценка формирования толерантности. Детям Группы 1 на 1-м и 5-м визитах (т.е. до элиминационной диеты и на этапе расширения рациона) проводилось иммунологическое обследование, включавшее определение уровней общего IgE, sIgE и sIgG4 к пищевым антигенам. Для разработки русскоязычной версии специализированного вопросника по оценке качества жизни членов семьи ребенка с ПА «FLIP» на 4-м визите проведено анкетирование членов семей обследуемых детей. В зависимости от результатов лечебно-диагностических мероприятий Группа 1 была разделена на Группу 1А и Группу 1В – детей, соответственно сформировавших и не сформировавших пищевую толерантность через 6-12 месяцев наблюдения. У детей группы сравнения (Группа 2) однократно определяли sIgG4 к исследуемым пищевым антигенам. В этой группе был проведен сравнительный анализ sIgG4-ответа в зависимости от возраста. Для сравнения с детьми с ПА соответствующего возраста в Группе 2 выделили 2 возрастные категории: 1-18 месяцев (N = 77) и 19-36 месяцев (N=41). Содержание визитов представлено в таблице 3.

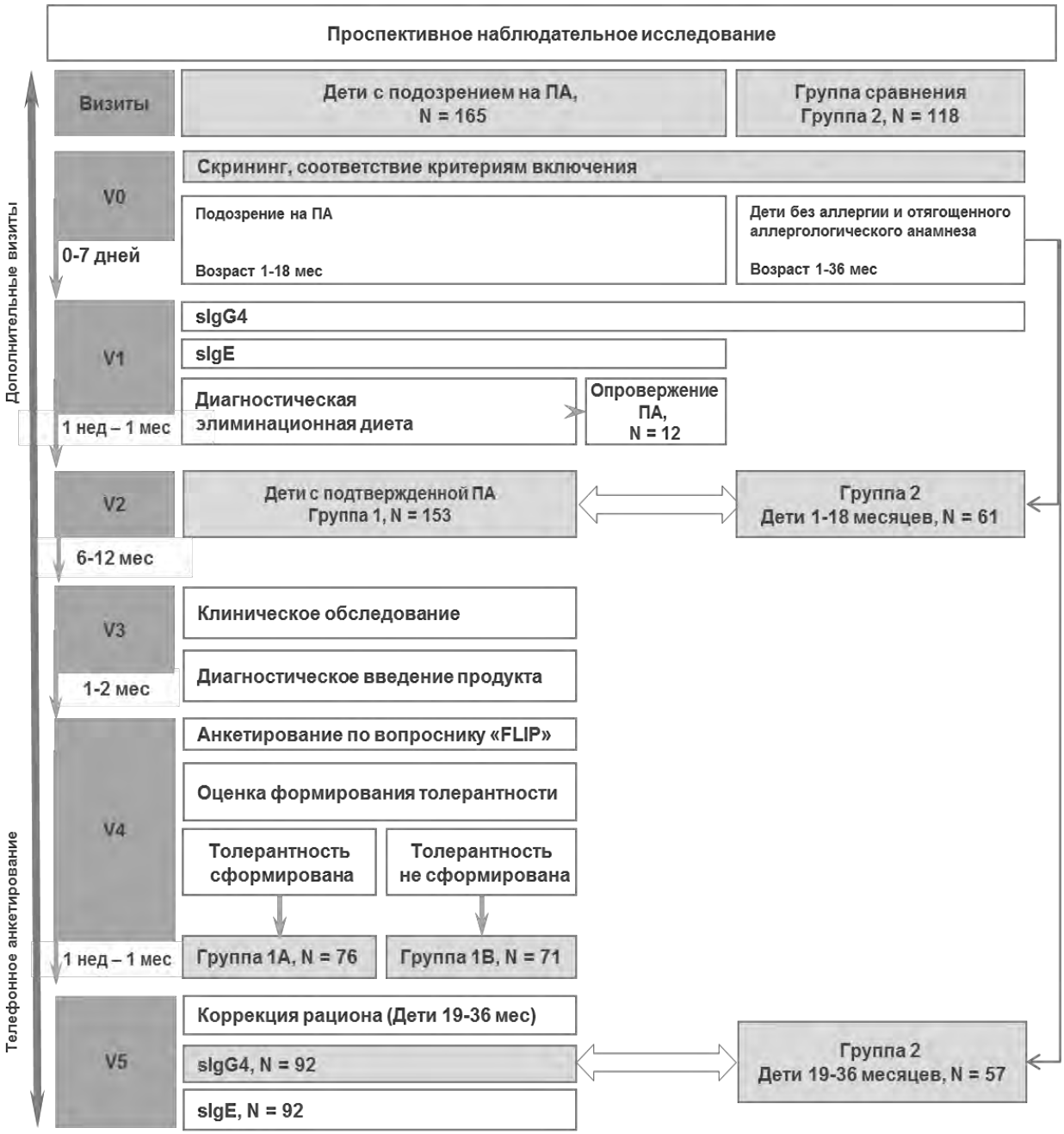


Рисунок 2. Дизайн исследования

Таблица 3. Содержание визитов

Запланированные лечебно-диагностические мероприятия	V0	V1 (V0+0-7д)	V2 (V1 + 7д)	V3 (V2 + 6-12 м)	V4 (V3 + 1-2 м)	V5 (V4 +1нед-1м)
Включение/не включение Подписание информированного согласия	X					
Клиническое обследование		X	X	X	X	X
Взятие венозной крови для определения sIgE и sIgG4		X				X
Диагностическая элиминационная диета		X				
Коррекция рациона			X	X	X	X
Диагностическое введение продукта				X	X	X
Оценка формирования толерантности					X	X
Анкетирование по вопроснику «FLIP»					X	

2.3 Методы исследования

В работе использовали общепринятый комплекс обследования детей, страдающих ПА: анализ анамнестических данных, клиническое, аллергологическое обследование, диетодиагностика и лабораторные методы исследования, а также

социологические методы, включающие оценку психометрических свойств опросника по качеству жизни.

2.3.1 Клинические методы исследования

2.3.1.1 Изучение анамнеза

С целью оценки анамнеза проводили анализ медицинской документации по данным выписок из историй болезни, Ф112/у, врачебных заключений, а также интервьюирование родителей/законных представителей пациента.

В anamnesis morbi оценивались информация о течении заболевания, включая частоту симптомов, ранее проводимой терапии и ее эффективности, наличии сопутствующей патологии, связи клинических симптомов с употреблением определенных продуктов ребенком и/или матерью.

Помимо общих сведений в anamnesis vitae оценивались наследственность по аллергическим болезням, аллерго-диетологический анамнез, включающий в себя информацию о видах вскармливания, сроках введения продуктов и блюд прикорма и реакции на эти продукты, особенностях питания матери во время беременности и лактации, особенностях рациона питания ребенка.

Для более эффективного сбора анамнестических данных использовался структурированный вопросник, рекомендованный EAACI для оценки анамнеза при подозрении на ПА (табл. 4).

Таблица 4. Ключевые вопросы, которые необходимо задать родителям/законным представителям пациента в случае подозрения у ребенка ПА [43]

Описание симптомов ПА, вызванных приемом продукта	Какие именно отмечались симптомы и как долго наблюдались?
	Какое лечение было назначено?
	Через какое время симптомы купировались?
Выявление пищевого аллергена	Какие продукты вызывают реакцию?
	Характерен ли предполагаемый аллерген для возраста пациента, а также типичен ли он для данной местности?
Время появления реакции после контакта с аллергеном	В течение какого времени после контакта с предполагаемым аллергеном / продуктом развилась реакция?
Повторяемость симптомов	Носят ли симптомы рецидивирующий характер?
Способ приготовления продукта	На что развилась реакция: на приготовленный продукт или продукт в сыром виде?
Способ попадания аллергена в организм	Каким образом произошло попадание аллергена в организм?
Количество аллергена	Какое количество продукта вызвало реакцию?
Сопутствующие заболевания	Есть ли у пациента сопутствующие заболевания, включая атопические болезни?
Реактивность в отношении родственных продуктов и перекрестная реактивность	Наблюдается ли реакция к родственным продуктам или пациент к ним толерантен?
Реактивность в отношении родственных продуктов и перекрестная реактивность на другие продукты	Отмечается ли у пациента перекрестная аллергия между ингаляционными и пищевыми аллергенами?
	Есть ли у пациента аллергия на латекс?
	Может ли пациент употреблять … (перечислить продукты)?
Другие продукты Соблюдаемая диета	Влияет ли наличие ПА на дневной рацион?
Элиминационные диеты в анамнезе	Соблюдал ли пациент элиминационные диеты ранее? Если да, то было ли это эффективно?

2.3.1.2 Методы оценки клинических проявлений

Верификация диагноза атопического дерматита проводилась в соответствии с критериями Hanifin et Rajka [8]. **Степень тяжести АД** диагностировали в соответствии со стандартной шкалой SCORAD (Severity Scoring of Atopic Dermatitis), разработанной европейскими экспертами в 1993 г. Ремиссию симптомов АД фиксировалась при индексе SCORAD≤3 за последние 2 недели лечебно-диагностического периода.

Оценка тяжести гастроинтестинальных проявлений ПА проводилась с использованием инструмента CoMiSS (The Cow's Milk-related Symptom Score) [68], предназначенного для оценки симптомов аллергии к БКМ у детей раннего возраста. Оценивались длительность плача/крика ребенка в течение суток; частота и объем срыгиваний (шкала аналогична шкале оценки интенсивности срыгиваний Vandenplas Y. et al., 1993); а также характер и частота стула (шкала Бристоля). Каждый из параметров оценивался от 0 до 6 (табл. 5), таким образом, максимальное количество баллов составляло 18. Для определения тяжести гастроинтестинальных проявлений применялись следующие критерии: количество баллов от 0 до 6 характеризовало легкие проявления, от 7 до 12 баллов – среднетяжелые проявления; от 13 - тяжелые гастроинтестинальные проявления.

Таблица 5. Балльная оценка гастроинтестинальных симптомов при ПА

Оцениваемые симптомы	Баллы	Частота и длительность клинических проявлений в сутки
Плач	0	Менее 1 часа
	1	1-1,5 часа
	2	1,5-2 часа
	3	2-3 часа
	4	3-4 часа
	5	4-5 часов
	6	Более 5 часов
Срыгивания	0	До 2-х эпизодов
	1	3-5 эпизодов срыгивания небольшим объемом
	2	Более 5 эпизодов срыгивания объемом более 1 чайной ложки
	3	Более 5 эпизодов срыгивания объемом до половины съеденного
	4	Постоянные срыгивания небольшими порциями в течение более 30 минут после каждого кормления
	5	Срыгивание более половины съеденного как минимум в половине случаев кормления
	6	Срывание полным объемом съеденного после каждого кормления
Стул (Бристольская шкала формы кала)	4	Тип 1: отдельные желтые куски, похожие на орехи, прямую кишку проходят с трудом Тип 2: колбасовидный комковатый кал (диаметр больше, чем у типа 3)
	0	Тип 3: колбасовидный кал с поверхностью, покрытой трещинами (диаметр меньше, чем у типа 2) Тип 4: колбасовидный или змеевидный кал с мягкой и гладкой поверхностью
	2	Тип 5: кал в форме мягких комочков с четкими краями, легко проходящий через прямую кишку
	4	Тип 6: пористый, рыхлый, мягкий кал в форме пушистых комочков с рваными краями
	6	Тип 7: водянистый кал, без твердых кусочков, либо полностью жидкий

2.3.1.3 Оценка физического развития

Оценка физического развития детей проводилась с помощью специализированного пакета прикладных программ ВОЗ Anthro и Anthro Plus (2009 г). Для определения соответствия массы тела, длины/роста, а также индекса массы тела к возрасту и распространенности нарушений нутритивного статуса - избыточного или недостаточного питания был использован показатель Z-score (отклонение значений индивидуального показателя (масса тела, рост) от стандартного значения для данной популяции). При этом учитывали величины Z-scores: масса тела для возраста (WAZ), длина тела (рост) для возраста (HAZ), индекс массы тела для возраста (BAZ). Для выявления отклонений величин антропометрических показателей от медианы стандартной популяции были определены отрезные точки Z-scores. Дефицит массы тела (WAZ) или недостаточная длина (HAZ) тела ребенка устанавливались при величине соответствующего Z-score<-2SD. Высокий показатель рост/длина тела характеризовался величиной HAZ>+2SD. Избыточная масса тела характеризовалась WAZ>2 SD, а также индексом массы тела для возраста BAZ>1 SD.

2.3.2 Иммунологические и аллергологические методы обследования

Иммунологические и аллергологические методы обследования включали в себя определение общей концентрации IgE сыворотки крови, sIgE сыворотки крови к аллергенам коровьего и козьего молока, сои, овса, глютена пшеницы, овальбумину, а также к фракциям белка коровьего молока (казеин, бета-лактоглобулин, бычий сывороточный альбумин). К тем же аллергенам определялись sIgG4 сыворотки крови.

Определение общей концентрации IgE в сыворотке крови проводилось с помощью метода непрямой иммунофлуоресценции на автоматическом анализаторе ImmunoCAP250 (UniCAP System, Thermo Fisher Scientific, ранее Phadia AB). Диапазоны нормальной концентрации общего IgE, предложенные в учебно-методическом пособии Г.А. Новик 2004 г., приведены в таблице 6.

Таблица 6. Содержание общего IgE в сыворотке крови у детей

Возрастные группы	IgE, kUA/l
До 1 года	0-15
1 год-6 лет	0-60

Иммунологическое исследование sIgE к пищевым белкам проводилось также методом непрямой иммунофлуоресценции на автоматическом анализаторе ImmunoCAP250. Порог чувствительности анализатора ImmunoCAP250 составляет 0,01 кЕ/л, референсное значение - граница (cut-off point) - для специфических IgE-антител является равным 0,35 kUA/l, согласно инструкции производителя тест-системы. Также в интерпретации результатов лабораторной диагностики использовалось разделение на классы сенсибилизации полученных значений концентраций sIgE-антител (табл. 7).

Таблица 7. Оценка уровня sIgE методом ИФА

Класс сенсибилизации	Оценка уровня	Концентрация sIgE, kUA/l
0	Недетектируемый	-
I	Низкий	0,35-0,7
II	Средний	0,7-3,5
III	Умеренно высокий	3,5-17,5
IV	Высокий	17,5-50
V	Очень высокий	50-100
VI	Предельно высокий	>100

Определение уровня специфических IgG4 ко всем указанным ранее аллергенам проводилось с помощью ИФА с использованием наборов «ИФА-Лакттест» [Регистрационное удостоверение ФСР 2008/03083 от 30 июля 2008 г.], оценка класса концентрации представлена в таблице 8.

Таблица 8. Оценка класса концентрации sIgG4 методом ИФА

Класс концентрации	Оценка класса концентрации	Концентрация иммуноглобулинов sIgG4, мкг/мл
0	Низкий	0-5
1	Умеренный	5-25
2	Высокий	25-100
3	Очень высокий	>100

2.3.3. Методы диетодиагностики

Диагностическая элиминационная диета назначалась с диагностической целью детям с подозрением на ПА на 1-м визите. Длительность диагностической элиминационной диеты составляла от 7 до 30 дней в зависимости от характера и тяжести клинических проявлений (7 дней – при изолированных гастроинтестинальных симптомах, 30 дней – при АД). При этом ребенку и/или матери назначали диету с исключением наиболее вероятного причинно-значимого продукта. Также пациентам назначалось симптоматическое лечение. При неясных результатах диагностический элиминационной диеты назначалось диагностическое введение продукта (визит 2). После подтверждения диагноза ПА по результатам диагностической элиминационной диеты, диагностического введения продукта и лабораторного тестирования ребенку и/или матери назначалась лечебная элиминационная диета продолжительностью 6-12 месяцев в соответствии с

международными [35, 43] и отечественными клиническими рекомендациями [102-104] по ведению детей раннего возраста с ПА.

Диагностическое введение продукта (Макарова С.Г., Намазова-Баранова Л.С., 2015) [97] проводилось по окончании минимального срока элиминационной диеты на основании клинической оценки состояния ребенка. Количество продукта, содержащего причинно-значимый аллерген, для первого диагностического введения определялось, исходя из данных анамнеза (количество продукта, на которое отмечалась реакция ранее, выраженность реакции на это количество). Введение начиналось с дозы, значительно меньшей той, которая вызвала реакцию. Срок наблюдения за реакцией после диагностического введения продукта составлял 2 суток. Если на первое диагностическое введение продукта никаких отрицательных реакций не отмечалось, то продукт вводился в питание в постепенно возрастающих количествах с обязательной регистрацией всех симптомов. При отсутствии каких-либо негативных симптомов после диагностического введения продукта было рекомендовано расширение рациона (Визит 4).

2.3.4 Разработка русскоязычной версии специализированного вопросника «FLIP» по оценке качества жизни членов семьи ребенка с ПА и оценке его психометрических свойств

Для выполнения поставленной задачи была разработана русскоязычная версия специального вопросника по качеству жизни членов семьи ребенка с ПА «The Food hypersensitivity famiLy ImPact, FLIP» [41], который состоит из 19 вопросов и рассчитан на оценку качества жизни семей детей с ПА в возрасте от 6 месяцев до 7 лет. По согласованию с Andrea Mikkelsen, автором опросника «The Food hypersensitivity famiLy ImPact, FLIP» вопросы 4, 14 были модифицированы для русскоязычной версии, вопросы 10, 13 и 15 были удалены и заменены 2-мя вопросами, более приемлемыми в отношении языковой и культуральной адаптации

опросника. Таким образом, опросник включает в себя 18 вопросов, которые, по аналогии с оригинальным опросником, разделены на 3 группы в зависимости от затрагиваемых сфер жизни:

1). Питание: вопросы 4, 12, 13;

2). Эмоции и здоровье: вопросы 6, 7, 9, 10, 11, 15, 16;

3). Повседневная жизнь: вопросы 1, 2, 3, 5, 8, 14, 17, 18.

Для оценки ответов используется шкала Ликерта, включающая следующую градацию ответов: «Постоянно» (7 баллов), «Практически всегда» (6 баллов), «Часто» (5 баллов), «Иногда» (4 балла), «Редко» (3 балла), «Практически никогда» (2 балла), «Никогда» (1 балл), «Не придавал (а) значения» (0 баллов). Для упрощения оценки данных использовалось среднее арифметическое при вычислении результатов. Таким образом, набранная сумма 7 баллов соответствовала максимальному влиянию, 0 баллов – отсутствию негативного влияния заболевания на жизнь членов семьи больного ребенка. Результаты ответов на вопрос № 16 были инвертированы. Таким образом, формат, оценка ответов и процедура перекодирования идентична вопроснику FLIP [41]. Процедура валидации русскоязычной версии вопросника «FLIP» включала его культуральную и языковую адаптацию, а также определение психометрических свойств вопросника.

2.4 Методы статистической обработки

Статистическая обработка данных проводилась с использованием общепринятых методов вариационной статистики. Значимость различия для частотных показателей анализировали с помощью таблиц сопряженности с применением точного критерия Фишера. Рассчитывали доверительные интервалы для признаков - медианы, доли. Параметры, приводимые далее в таблицах, имеют следующие обозначения: N -

объем анализируемой подгруппы, Me (Q_1; Q_3) – медиана и квартили, p – достигнутый уровень значимости. Рассчитывали коэффициенты ранговой корреляции Спирмена (rs). Значение α-коэффициент Кронбаха применяли для оценки надежности вопросника. Для изучения связи ПА с тяжестью клинических проявлений, возрастом, продолжительностью заболевания и т. д. использовали множественный регрессионный анализ (последовательный/пошаговый отбор). Разницу значений и/или сами значения считали значимыми при $p < 0,05$. Полученные данные обрабатывали с применением пакета прикладных программ Excel Microsoft и SPSS v 15.0.

ГЛАВА III

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГРУППЫ СРАВНЕНИЯ (ДЕТЕЙ БЕЗ ПРОЯВЛЕНИЙ АЛЛЕРГИИ И ОТЯГОЩЕННОГО АЛЛЕРГОЛОГИЧЕСКОГО АНАМНЕЗА)

3.1 Клиническая характеристика группы сравнения

В Группу 2 (группа сравнения) были включены дети в возрасте от 1 до 36 месяцев без проявлений аллергии и отягощенного аллергологического анамнеза, проходящие обследование и/или лечение в различных клинических отделениях ФГАУ «НЦЗД» Минздрава России. Клиническая характеристика Группы 2 представлена в таблице 9.

Среди детей первого года жизни исключительно грудное вскармливание (как минимум до 6-ти месяцев) получало 49,2% детей (N = 30); 13,9% (N = 9) находилось на смешанном вскармливании; на искусственном вскармливании находилось 36,9% детей (N = 24). В питании детей, получавших смеси, использовались адаптированные смеси на основе коровьего молока (N = 24); молочные смеси на основе козьего молока (N = 5), умеренно гидролизованного молочного белка (N = 6). Матери детей, получавших грудное вскармливание, не придерживались какой-либо специфической диеты. Продукты на основе козьего молока (сыр) во время кормления грудью периодически употребляло 5 матерей.

Несмотря на то, что Группа 2 являлась выборкой детей без каких-либо подозрений на аллергопатологию, имевшиеся у них сопутствующие заболевания и, в частности, гастроинтестинальные симптомы, были тщательно проанализированы. Так, у 12,3 % детей первого года жизни (N = 8) была выявлена транзиторная лактазная недостаточность, подтвержденная лабораторно.

Таблица 9. Клиническая характеристика группы сравнения

Характер ведущей патологии группы сравнения	Количество детей							
	Возраст						Всего	
	1-6 месяцев		7-12 месяцев		13-36 месяцев		N	%
	N = 27		N = 34		N = 57			
	м	д	м	д	м	д		
Острые респираторные заболевания	8		16		32		56	47,5
	5	3	9	7	15	17		
Заболевания нервной системы	15		14		11		40	33,9
	8	7	6	8	4	7		
Хирургическая патология	4		4		14		22	18,6
	2	2	2	2	5	9		
Всего	27		34		57		118	100,0
	15	12	17	17	24	23		
	22,9%		28,8%		48,3%			

7 детям первого года жизни для исключения гастроинтестинальной формы аллергии к БКМ была назначена диагностическая элиминационная диета, далее проведено диагностическое введение молочных продуктов, после чего диагноз ПА был исключен.

Для сравнения с детьми с ПА соответствующего возраста в Группе 2 выделили 2 возрастные категории: 1-18 месяцев (N = 77) и 18-36 месяцев (N=41).

Анализ показателей физического развития детей показал, что величина Z-score ИМТ/возраст соответствовала допустимым колебаниям (BAZ-2+1) у большинства обследованных детей Группы 2. Недостаточность питания (BAZ<-2)

диагностирована у 5 (4,2%) из всех обследованных детей. Избыточная масса тела (BAZ>1) была выявлена в 15,3 % случаев (n= 18).

3.2 Анализ уровней sIgG4 к пищевым белкам у детей группы сравнения

В настоящем исследовании был проведен анализ классов концентрации sIgG4 к основным пищевым аллергенам у детей Группы 2 для дальнейшей интерпретации данных по определению sIgG4 в Группе 1.

sIgG4 к пищевым белкам были выявлены у 88,1% детей (N=104), при этом к БКМ и его фракциям положительные титры sIgG4 выявлены у 86,4% детей Группы 2 (N = 102). Частота выявления sIgG4 к исследуемым пищевым белкам представлена на рисунке 3.

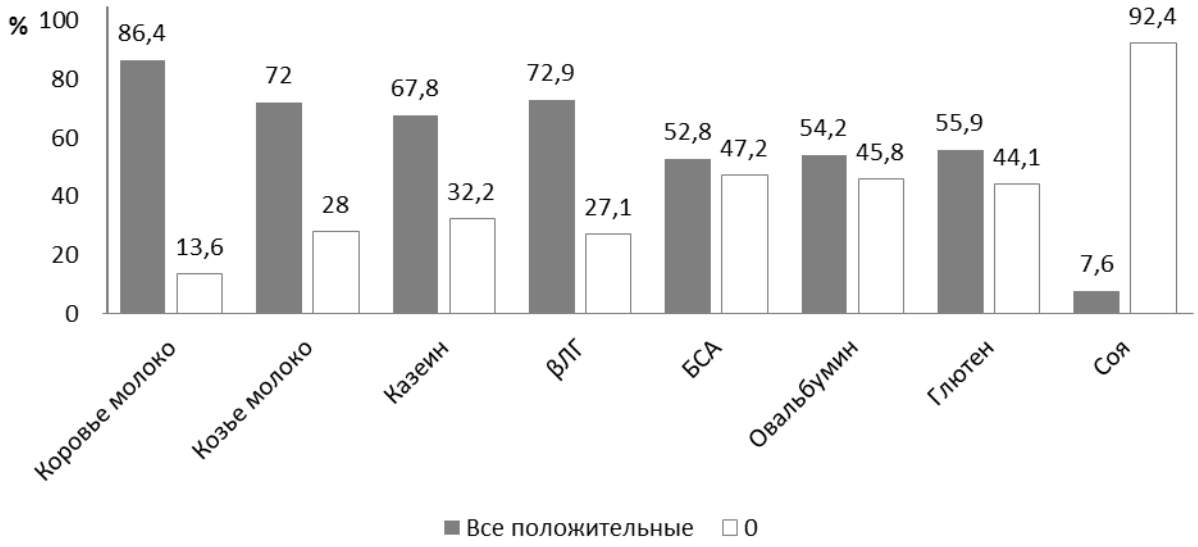


Рисунок 3. Частота выявления sIgG4 к исследуемым пищевым белкам в Группе 2

Видно, что ко всем пищевым белкам, за исключением сои, sIgG4 были выявлены у 52,8% и более обследованных детей Группы 2 (группы сравнения).

Причем выявлено преобладание sIgG4 высокого (3+) класса концентрации (определены у 55,1% детей Группы 2) к подавляющему числу пищевых белков

(БКМ, козье молоко, казеин, ВЛГ) в сравнении с sIgG4 среднего и низкого класса концентрации (суммарно 1+ и 2+) к тем же аллергенам (рис. 4).

При анализе частоты встречаемости sIgG4 к БКМ и его фракциям обнаружено, что они выявлены у 47,5% детей Группы 2. При этом sIgG4 высокого класса концентрации (3+) к коровьему молоку, козьему молоку, казеину, ВЛГ встречались более, чем в 2 раза чаще, чем sIgG4 среднего и низкого класса концентрации (суммарно 1+ и 2+) к тем же пищевым белкам.

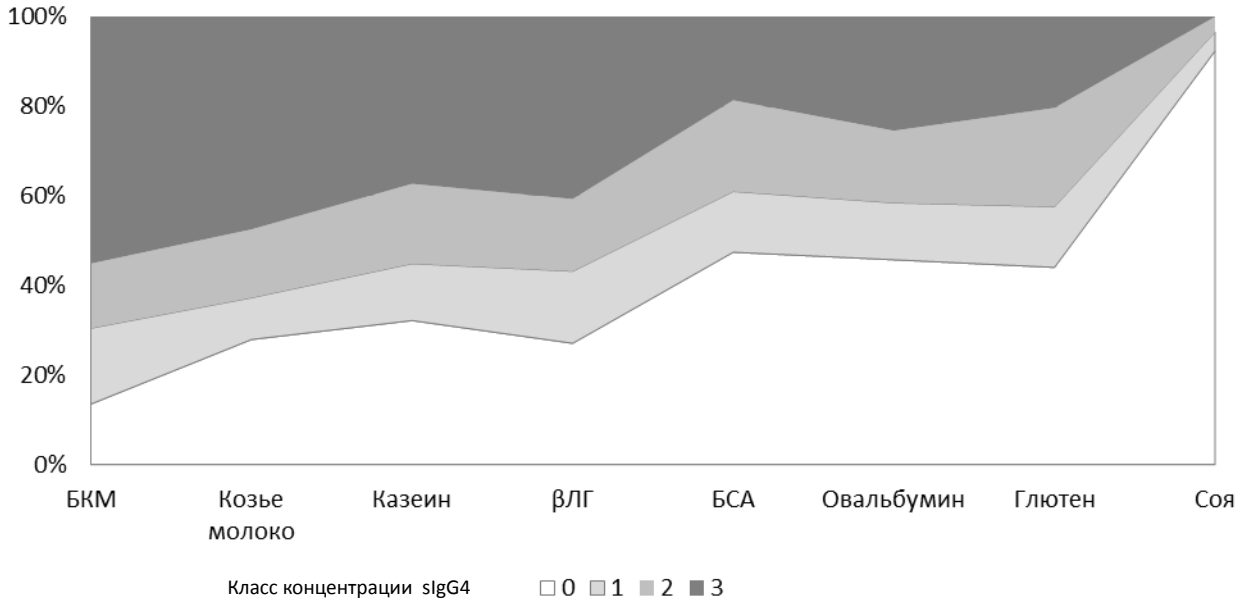


Рисунок 4. Характер распределения sIgG4 различных классов концентрации в Группе 2

Несмотря на редкое использование козьего молока и продуктов на его основе в питании детей Группы 2 и/или кормящих матерей, частота выявления sIgG4 к козьему молоку (72,0%) значимо не отличалась от частоты выявления sIgG4 к коровьему молоку (86,4%), что еще раз показывает практически полный перекрест между этими антигенами. Так, коэффициент корреляции Спирмена (rs) составил 0,89, что свидетельствует о связи высокой степени (рис. 5).

При сравнительном анализе частоты встречаемости sIgG4 в разных возрастных группах выявлено, что sIgG4 к козьему молоку, казеину, глютену и овальбумину у детей старшей возрастной группы (19-36 месяцев) определялись статистически значимо чаще, чем у детей раннего возраста (табл. 10), что, наиболее вероятно, связано с расширением рациона по мере роста детей.

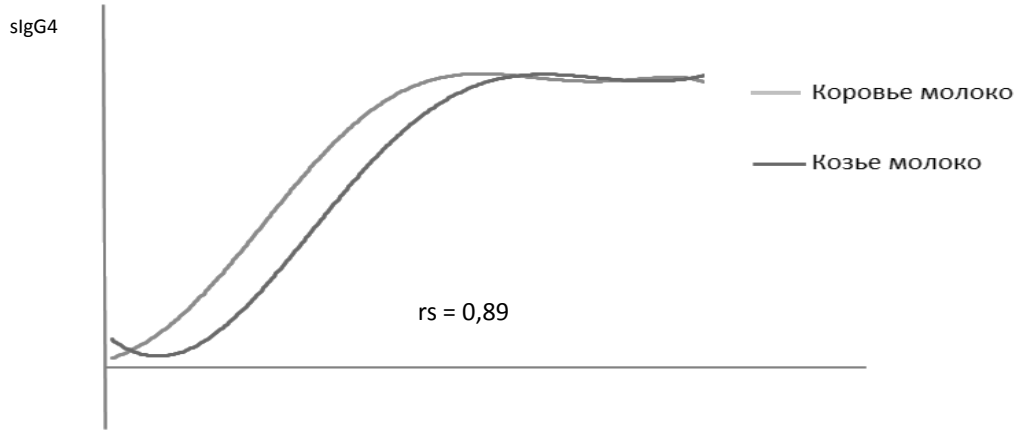


Рисунок 5. Корреляция уровней sIgG4 к БКМ и козьему молоку в Группе 2

Таблица 10. Частота выявления различных классов концентрации sIgG4 в среди детей группы сравнения в возрасте 1-18 и 19-36 месяцев

Класс концентрации IgG4	Коровье молоко		Козье молоко		БСА		Казеин		ВЛГ		Соя		Глютен		Овальбумин	
	1-18 мес., N = 61	19-36 мес., N = 57	1-18 мес., N = 61	19-36 мес., N = 57	1-18 мес., N = 61	19-36 мес., N = 57	1-18 мес., N = 61	19-36 мес., N = 57	1-18 мес., N = 61	19-36 мес., N = 57	1-18 мес., N = 61	19-36 мес., N = 57	1-18 мес., N = 61	19-36 мес., N = 57	1-18 мес., N = 61	19-36 мес., N = 57
	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%
1	14,8	15,8	4,92	14,0	14,7	12,3	19,7	5,3	9,8	22,8	1,6	7,0	14,7	12,3	13,1	12,3
2	11,5	17,5	11,5	19,3	22,9	17,5	4,9	31,6	16,3	15,7	3,3	3,5	6,5	38,6	9,8	22,8
3	50,8	59,6	44,3	50,9	19,6	17,5	34,4	40,3	39,3	42,1	0	0	13,1	28,1	21,3	29,8
1-3	77,1	92,9	**60,7**	**84,2***	57,4	47,4	**59,0**	**77,2***	65,5	80,7	4,9	10,5	**34,4**	**78,9***	**44,2**	**64,9***

*p<0,05

Возрастные отличия уровней sIgG4 к исследуемым пищевым белкам в течение первого года жизни (рис. 6). Так, сравнительный анализ частоты выявления sIgG4 к исследуемым аллергенам среди детей в возрасте 1-6 месяцев и 7-12 месяцев показал, что sIgG4 высокого (3+) и среднего (2+) класса концентрации к коровьему молоку, козьему молоку и ВЛГ среди детей 7-12 месяцев встречаются значимо чаще, чем среди детей первого полугодия ($p < 0,05$).

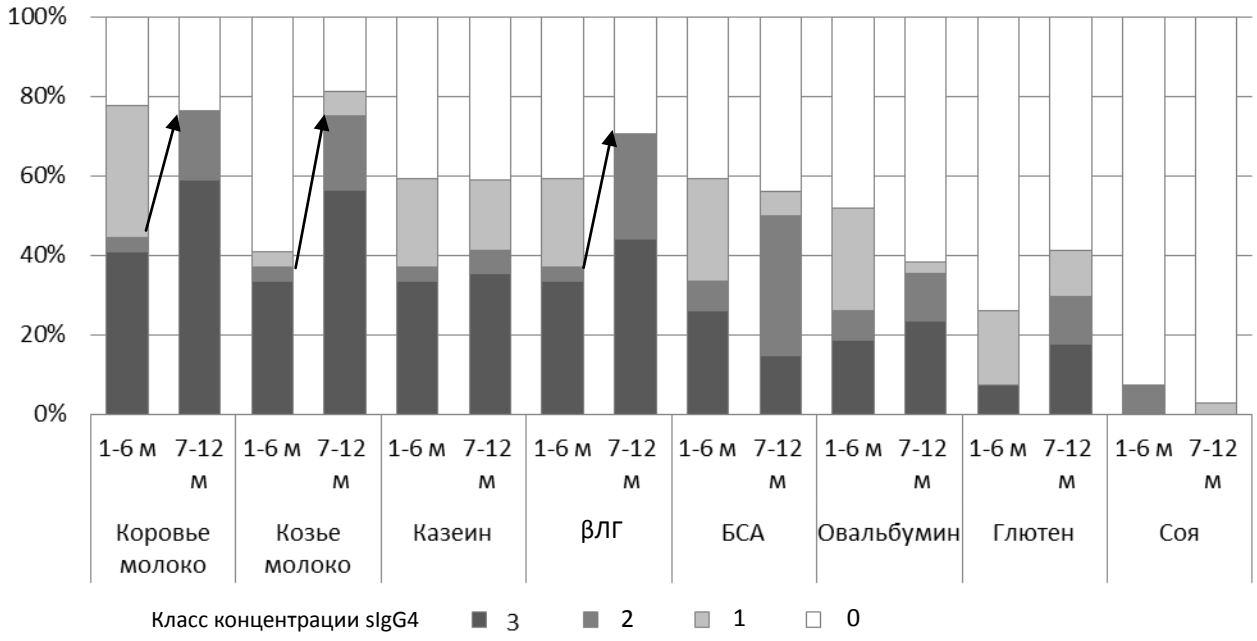


Рисунок 6. Частота выявления различных классов концентрации sIgG4 к пищевым белкам среди детей группы сравнения в возрасте 1-6 месяцев и 7-12 месяцев

Также был проведен анализ влияния характера вскармливания на класс концентрации sIgG4 к исследуемым пищевым антигенам. В целом по Группе 2 значимых различий выявлено не было.

Для более детального изучения влияния вида вскармливания проведен анализ по результатам определения sIgG4 среди детей в возрасте 1-18 месяцев. Так, среди детей первых 18 месяцев жизни исключительно на грудном вскармливании минимум

до 6-ти месяцев находилось 33 ребенка (54,1%), на смешанном и искусственном – 28 детей (45,9%). Установлено, что частота выявления sIgG4 к ВЛГ среди детей, находящихся на искусственном вскармливании составила 82,1%, в то время как у детей, находящихся на грудном вскармливании, частота выявления sIgG4 к ВЛГ составила 51,5%, $p<0,05$. По остальным аллергенам существенных различий выявлено не было.

Резюме

Таким образом в группе детей без каких-либо проявлений аллергии и отягощенного аллергологического анамнеза (Группа 2) общая частота выявления sIgG4 к исследуемым пищевым белкам составляет 88,1%.

При этом sIgG4 к БКМ и всем его фракциям выявляются у 47,5% детей этой группы.

Частота выявления sIgG4 к козьему молоку составляет 72,0% в Группе сравнения (Группа 2) и значимо не отличается от частоты выявления sIgG4 к коровьему молоку (86,4%), не зависит от наличия козьего молока в питании кормящей матери и/или ребенка.

Выявлено преобладание sIgG4 высокого (3+) класса концентрации (выявлены у 55,1% детей Группы 2) к подавляющему числу пищевых белков (коровье молоко, козье молоко, казеин, βЛГ) в сравнении с sIgG4 среднего и низкого класса концентрации (суммарно 1+ и 2+) к тем же аллергенам.

В группе детей без проявлений аллергии и отягощенного аллергологического анамнеза обнаружена зависимость частоты выявления sIgG4 от возраста: sIgG4 высокого (3+) и среднего (2+) класса концентрации к БКМ, козьему молоку и βЛГ среди детей 7-12 месяцев встречаются значимо чаще, чем среди детей в возрасте

1-6 месяцев (p < 0,05). Среди детей старше 1 года частота выявления sIgG4 к козьему молоку, казеину, глютену и овальбумину значимо выше, чем в группе детей первого года жизни (p<0,05).

В группе детей без клинических проявлений аллергии и отягощенного аллергоанамнеза, находящихся на искусственном вскармливании, частота выявления sIgG4 к βЛГ (82,1%) статистически значимо выше, чем у детей, находящихся на грудном вскармливании (51,5%), p<0,01.

ГЛАВА IV

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГРУППЫ ДЕТЕЙ С ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИЕЙ

4.1 Клиническая характеристика группы детей с ПА

В исследование было включено 165 детей с подозрением на пищевую аллергию. Размер выборки предварительно не рассчитывался. По результатам первичного обследования, включавшего диагностическую элиминационную диету и при необходимости – диагностическое введение вероятного причинно-значимого продукта в рацион ребенка и/или матери, из исследования было исключено 12 детей по причине выявления критериев исключения – отсутствия у них ПА. Среди исключенных пациентов были дети с подтвержденной лабораторно в ходе исследования лактазной недостаточностью (N = 5), лекарственной аллергией (N = 1), дети с гастроэзофагеальным рефлюксом (N = 3), пациенты с острой кишечной инфекцией (N = 2), контактным дерматитом (N = 1).

Таким образом, включенная в дальнейшее исследование выборка детей раннего возраста с ПА (Группа 1) составила 153 ребенка.

При анализе данных анамнеза выявлено, что 57,5% детей (N=88) Группы 1 имели отягощенный наследственный анамнез по аллергическим болезням (бронхиальная астма, атопический дерматит, пищевая аллергия, аллергический ринит, поллиноз, острая аллергическая крапивница и ангионевротический отек в анамнезе), чаще определяемый по материнской линии. На рисунке 7 представлена частота встречаемости отягощенного наследственного анамнеза по аллергическим

болезням у детей обследованной группы (аллергические заболевания у ближайших родственников).

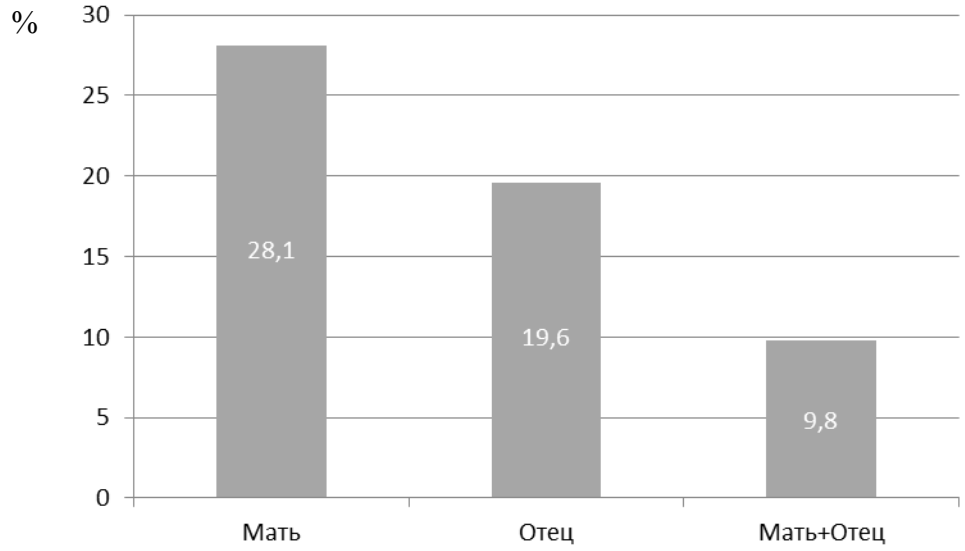


Рисунок 7. Частота (%) встречаемости отягощенного наследственного анамнеза по аллергическим болезням у детей обследованной группы

Видно, что у 28,1% детей Группы 1 какие-либо аллергические реакции/заболевания на протяжении жизни отмечались только у матерей, у 19,6% - только у отцов, а в 9,8% случаев – у обоих родителей. Среди детей Группы 1 сибсов (братьев и/или сестер) имели 79 пациентов. Аллергические заболевания у сибсов отмечались в 42 семьях (53,2% от числа пациентов с сибсами).

У большинства детей первые симптомы ПА возникали в грудном возрасте (81,6%), в половине случаев (48,3%) – в первом полугодии жизни. Первые проявления ПА чаще имели изолированный характер (65,4%) и выражались в виде кожных высыпаний (57,5%) или гастроинтестинальных симптомов (7,2%). Однако в 32,5% случаев впервые возникшие симптомы ПА носили сочетанный характер.

В Группе 1 исключительно грудное вскармливание (как минимум до 6-ти месяцев) получало 58 детей (37,9%); на смешанном вскармливании находилось 52

ребенка (34,0%); полностью на искусственном - 43 ребенка (28,1%). У 2-х из обследованных детей с ПА грудное вскармливание было отменено матерями самостоятельно. К моменту обследования адаптированные смеси на основе коровьего молока получало 5 детей (3,3%), на основе козьего – 4 (2,6%), умеренно гидролизованного молочного белка получало 8 детей (5,2%); смеси на основе высоко гидролизованного молочного белка – 74 ребенка (48,4%) ; смеси на основе соевого белка - 3 пациента (1,9%), молоко лошади получал 1 ребенок (0,1%).

Козье молоко, а также продукты на его основе (в том числе сыр) во время кормления грудью периодически употребляло 12 матерей.

Клиническая характеристика и возрастной состав Группы 1 представлены в таблице 11.

В наблюдаемой группе наиболее частым проявлением ПА, вне зависимости от возраста, являлись кожные симптомы (N=142). У 80,4% (N = 123) детей отмечался атопический дерматит. Диагноз атопического дерматита ставился на основании критериев Hanifin et Rajka [8], которые включают в себя зуд кожи, типичную для возраста морфологию высыпаний и локализацию (для детей первых лет жизни характерны эритема, папулы, микровезикулы с локализацией на лице и разгибательных поверхностях конечностей), раннюю манифестацию первых симптомов, хроническое рецидивирующее течение, наследственную отягощенность по атопии. Кроме того, учитывались дополнительные критерии, к которым относятся ксероз кожных покровов; ладонная гиперлинейность и усиление рисунка («атопические» ладони); стойкий белый дермографизм; экзема сосков; рецидивирующий конъюнктивит; продольная суборбитальная складка (линия Денни–Моргана); периорбитальная гиперпигментация.

У 13,4% детей (N=19), у которых имелись кожные легкой степени выраженности, быстро регрессировавших на фоне проводимых элиминационной

диеты и терапии, выставлялся диагноз L27.2 (Дерматит, вызванный съеденной пищей).

Таблица 11. Клиническая характеристика детей с ПА (Группа 1)

Характер клинических проявлений	Количество детей							
	Возраст						Всего	
	1-6 месяцев		7-12 месяцев		13-18 месяцев		N	%
	N = 61		N = 57		N = 35			
	м	д	м	д	м	д		
Кожные проявления	23		37		28		88	57,5
Атопический дерматит (L 20)	10	13	16	21	12	16		
Дерматит, вызванный съеденной пищей (L 27.2)								
Кожные и гастроинтестинальные проявления (L 20, L 27.2 , K 52-2)	30		17		7		54	35,3
	14	16	8	9	2	5		
Гастроинтестинальные проявления	8		3		0		11	7,2
Аллергический и алиментарный гастроэнтерит и колит (K 52.2)	5	3	2	1	0	0		
Всего	61		57		35		153	100
	29	32	26	31	14	21		
	39,9 %		37,2 %		22,9 %			

Среди детей с АтД у 57 детей течение заболевания соответствовало легкой степени тяжести (40,1% от группы детей с кожными проявлениями), среднетяжелой – у 54 детей (38,0% от группы детей с кожными проявлениями), тяжелые проявления выявлены у 12 детей (8,5% от группы детей с кожными проявлениями).

Все дети с таким диагнозом, как дерматит, вызванный съеденной пищей, имели кожные проявления легкой степени тяжести. Данные представлены в таблице 12.

Таблица 12. Степень тяжести кожных проявлений у детей с ПА

Тяжесть клинических проявлений / Клинические проявления ПА	Всего, N = 147 (100%)		Легкие проявления, N = 76		Проявления средней степени тяжести, N = 54		Тяжелые клинические проявления, N = 12	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Кожные проявления (L 20, L 27.2)	88	59,8	47	31,9	32	21,8	9	6,1
Кожные и гастроинтестинальные проявления (L 20, L 27.2 , K 52.2)	54	36,7	29	19,7	22	14,9	3	2,0

Таким образом, общая частота кожных проявлений ПА в наблюдаемой группе составила 92,8% и не имела значимых различий в зависимости от возраста больных. Гастроинтестинальные симптомы ПА отмечались у 65 детей (42,5% от всей Группы 1). Для оценки тяжести гастроинтестинальных симптомов использовался инструмент CoMiSS [68], предназначенный для оценки симптомов аллергии к БКМ у детей раннего возраста. Оценивались длительность плача/крика ребенка в течение суток; частота и объем срыгиваний (шкала аналогична шкале оценке интенсивности срыгиваний Vandenplas Y. et al., 1993); а также характер и частота стула (шкала Бристоля). Каждый из параметров оценивался от 0 до 6, таким образом, максимальное количество баллов могло составить 18. Количество баллов от 0 до 6

характеризовало легкие проявления, от 7 до 12 баллов – среднетяжелые проявления; от 13 баллов и выше - тяжелые гастроинтестинальные проявления.

По результатам оценки гастроинтестинальные симптомы легкой степени тяжести были выявлены у 31 ребенка (47,7% от группы детей с гастроинтестинальными симптомами); гастроинтестинальные симптомы средней степени тяжести - у 25 детей (38,5% от группы детей с гастроинтестинальными симптомами); тяжелые гастроинтестинальные проявления – у 9 детей (13,8% от группы детей с гастроинтестинальными симптомами). Изолированные гастроинтестинальные симптомы (N = 11) отмечались только у детей грудного возраста.

Сочетанные кожно-гастроинтестинальные проявления отмечались в 35,3% случаев (N = 54), при этом у половины детей с кожно-гастроинтестинальными проявлениями (N = 31, 57,4% от группы детей с сочетанными проявлениями ПА) симптомы были выявлены в первом полугодии жизни.

Лабораторно подтвержденная транзиторная лактазная недостаточность (наличие в кале углеводов >0,25г%) была выявлена у 27,5% детей Группы 1 (N = 42). Клиническими проявлениями лактазной недостаточности являлись частый жидкий/разжиженный пенистый стул после каждого кормления, колики, метеоризм.

Анализ показателей физического развития детей показал, что величина Z-score ИМТ/возраст соответствовала допустимым колебаниям (BAZ-2+1) у большинства обследованных детей Группы 1. Недостаточность питания (BAZ<-2) диагностирована у 9 (4,2%) из всех обследованных детей. Избыточная масса тела (BAZ>1) была выявлена в 4,6% случаев (n= 7). Данные представлены в таблице 13.

Таблица 13. Диапазон колебаний Z-scores среди детей Группы 1 при включении в исследование, N = 153

Z-scores	**<-2SD, N (%)**	**-2 -1 SD, N (%)**	**-1 +1 SD, N (%)**	**+ 1 +2 SD, N (%)**	**> +2 SD, N (%)**
WAZ (масса тела/возраст)	5 (3,3 %)	2 (1,3 %)	134 (87,6 %)	6 (3,9 %)	6 (3,9 %)
HAZ (рост/возраст)	7 (4,6 %)	2 (1,3 %)	131 (85,6 %)	6 (3,9 %)	7 (4,6 %)
BAZ (ИМТ/возраст)	6 (3,9 %)	3 (1,9 %)	132 (86,3 %)	5 (3,3%)	7 (4,6 %)

4.2 Этиологическая структура ПА у детей раннего возраста

Основной целью диагностики при ПА является выявление причинно-значимых аллергенов и триггерных факторов пищи. Несмотря на успехи лабораторной диагностики, по-прежнему важнейшее значение придается клиническим методам обследования больных, в том числе аллергологическому анамнезу (EAACI, 2014).

При тщательном анализе анамнестических данных связь первых симптомов ПА с определенным продуктом была установлена у 63,9% пациентов, при этом явная причинно-следственная связь появления кожных симптомов аллергии или гастроинтестинальных расстройств с употреблением молочных продуктов ребенком и/или матерью выявлена в 49,0% случаев. У остальных детей наличие аллергии к БКМ было подтверждено результатами диагностической безмолочной диеты, а также с помощью диагностического введения продукта и/или наличия sIgE к БКМ и его фракциям.

У всех детей обследованной группы была подтверждена аллергия к белкам коровьего молока. Аллергия на куриные яйца выявлена у 23,5% обследованной группы детей с ПА (N = 36). У трети больных (N = 52, 34,6%) отмечались реакции на 2 и более аллергена. Так, в качестве причинно-значимых пищевых продуктов выступали мясо говядины (N = 23, 15,0 %), мясо курицы и индейки (N= 10, 6,5%), глютен (N = 11, 7,2%), а также овощи и некоторые фрукты (N = 15, 9,8%).

Статистически значимых различий в этиологических факторах ПА у детей с кожными и кожно-гастроинтестинальными проявлениями выявлено не было (табл. 14). В группе больных с изолированными гастроинтестинальными симптомами отмечалась аллергия только на БКМ, что, по всей видимости, связано с ранним возрастом этой группы больных (все 11 детей в возрасте 1-го года жизни, из них 8 – в возрасте до 6-ти месяцев).

Таблица 14. Частота клинических реакций на пищу по данным диетологического анамнеза

Этиологический фактор / Клинические проявления ПА	БКМ и его фракции, N = 153 (100 %)		Яйцо, N = 36 (23,5%)		Реакции на другие продукты, N =53 (34,6%)	
	N	%	N	%	N	%
Кожные проявления (L 20, L 27.2), N = 88	88	100	25	28,4	35	39,8
Кожные и гастроинтестинальные проявления (L 20, 27.2, K 52.2), N = 54	54	100	11	20,4	18	33,3
Гастроинтестинальные проявления (K 52.2), N = 11	11	100	0	0	0	0

Анализ частоты выявления sIgE в группе детей с ПА

В Группе 1 IgE-опосредованная ПА была подтверждена у 76,5% детей (N = 117), не-IgE-опосредованная ПА – у 23,5% детей (N = 36).

Коровье молоко является основным этиологическим фактором ПА у детей, в связи с этим был проведен анализ частоты выявления sIgE различных классов не только к белку коровьего молока, но и его фракциям. Выявлено, что у большинства детей (N = 87, 56,9%) определялась сенсибилизация к БКМ, к БСА - в 44,4% случаев (N = 68). У 66 детей (43,1%) выявлена сенсибилизация к козьему молоку (табл. 15). При определении sIgE к остальным исследуемым аллергенам сенсибилизация к овальбумину была выявлена у 24,5% детей с ПА (N = 39). Частота выявления sIgE к сое и глютену была достаточно низкой: 9,7% и 9,2% соответственно (табл. 16). При этом sIgE к сое и глютену определялись только низкого или среднего уровня.

Таблица 15. Частота выявления sIgE к белку коровьего молока и его фракциям в Группе детей с ПА

Класс сенсибилизации sIgE	Коровье молоко		Казеин		βЛГ		БСА	
	N	%	N	%	N	%	N	%
1	57	37,3	23	15,0	18	17,8	40	26,1
2	14	9,5	8	5,4	16	10,9	18	12,2
≥3	16	10,9	7	4,8	5	3,4	10	6,8
Всего (1-6 классы сенсибилизации)	87	56,9	38	24,8	39	25,5	68	44,4

Таблица 16. Частота выявления sIgE к другим исследуемым аллергенам в Группе детей с ПА (N = 153)

Класс сенсибилизации sIgE	Овальбумин		Глютен		Соя	
	N	%	N	%	N	%
1	17	11,1	9	5,9	12	7,8
2	9	5,9	4	2,6	3	1,9
≥3	13	8,5	1	0,7	0	0
Всего (1-6 классы сенсибилизации)	39	24,5	14	9,2	15	9,7

4.3 Результаты динамического наблюдения

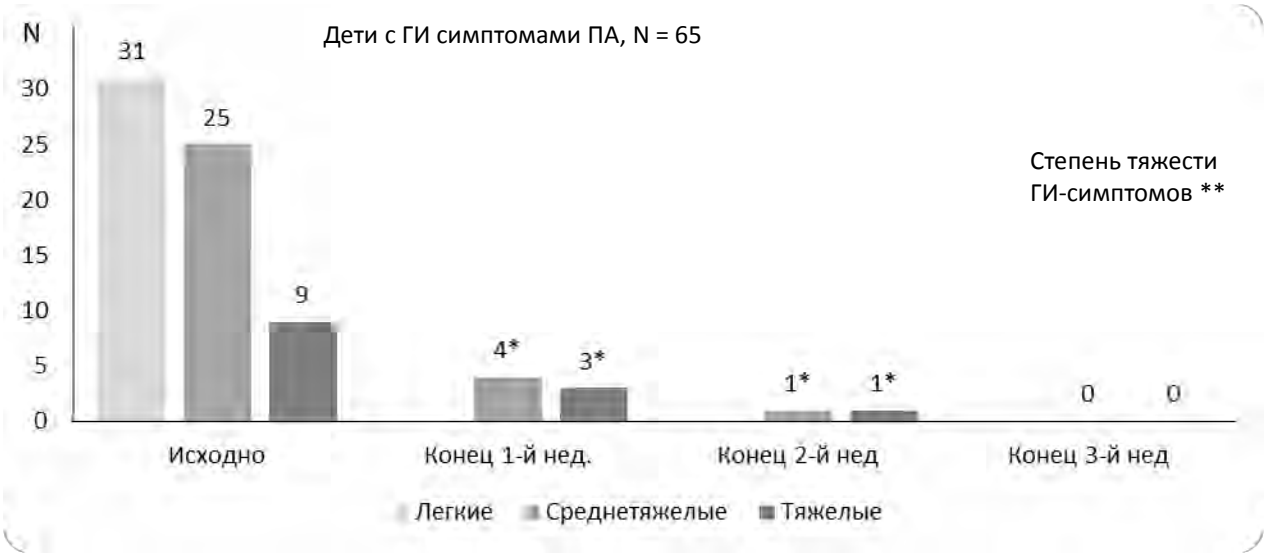
Согласно дизайну исследования, на 1-м визите была назначена диагностическая элиминационная диета, а также симптоматическая терапия проявлений ПА. Фармакотерапия атопического дерматита проводилась в соответствии с существующими регламентирующими документами («Клинические рекомендации для педиатров. Аллергология и иммунология.» под ред. А.А. Баранова и Р.М. Хаитова 2011 г. [87]) и включала в себя системные антигистаминные препараты 2 поколения, топические кортикостероиды в соответствии со степенью тяжести атопического дерматита и возрастными ограничениями, нестероидные дерматотропные средства с учетом возрастных ограничений (ингибиторы кальциневрина, цинка перитион), а также лечебные косметические средства.

В качестве симптоматической терапии гастроинтестинальных симптомов, согласно рекомендациям ESPGHAN [35], детям с гастроинтестинальными проявлениями ПА при необходимости назначались пеногасители (симетикон),

противорефлюксные мероприятия, в ряде случаев - спазмолитические препараты. Детям с подтвержденной лабораторно лактазной недостаточностью назначались препараты на основе лактазы.

Степень тяжести проявлений ПА и эффективность проводимого лечения, в том числе элиминационной диеты, регистрировались в индивидуальной регистрационной карте на всех этапах наблюдения.

В ходе настоящего исследования у всех детей с гастроинтестинальными симптомами (ГИ-симптомы) ПА, в том числе с проявлениям лактазной недостаточности, ГИ- симптомы купировались или значительно уменьшились через 1 неделю диагностической элиминационной диеты (рис. 7).



*Дети с проявлениями лактазной недостаточности

**Оценка степени тяжести гастроинтестинальных симптомов проводилась с использованием инструмента CoMiSS (The Cow's Milk-related Symptom Score) [68]

Рисунок 7. Динамика гастроинтестинальных симптомов у детей с ПА на фоне элиминационной диеты

У детей с кожными проявлениями ПА (атопический дерматит (L20.) и дерматит, вызванный съеденной пищей (L27.2)) на фоне элиминационной диеты и

фармакотерапии стойкая ремиссия была достигнута к концу 2-го месяца у 75 больных (49,7%). 51 ребенок с атопическим дерматитом и 11 детей с дерматитом, вызванным съеденной пищей, (N = 62, 40,5%) требовали периодической медикаментозной терапии проявлений ПА, что было связано с нарушением элиминационного режима (случайное упротребление в пищу или непосредственный контакт с причинно-значимым аллергеном).

У части детей (N = 14, 9,3%) проявления атопического дерматита сохранялись на протяжении всего исследования, что у 4-х детей было связано с погрешностями в соблюдении элиминационного режима, у 10-ти детей - с наличием сенсибилизации к бытовым аллергенам.

Клиническая динамика кожных проявлений ПА представлена на рисунке 8.

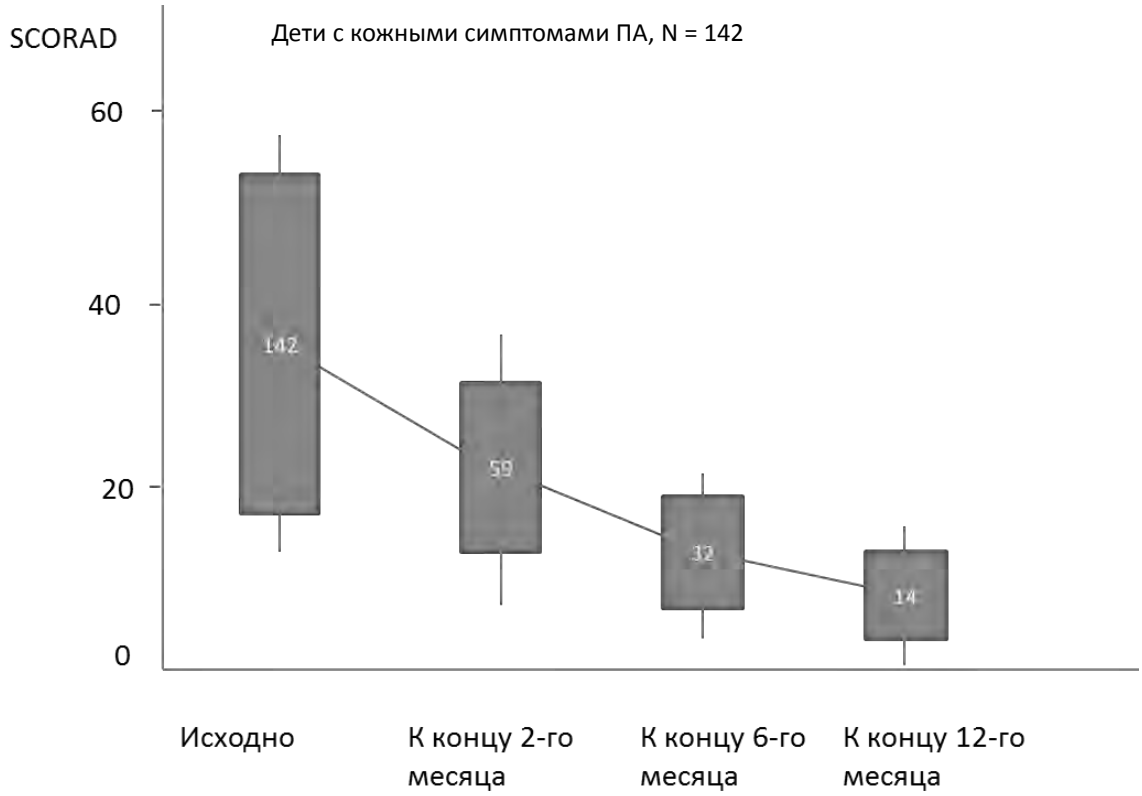


Рисунок 8. Динамика кожных проявлений у детей с ПА на фоне элиминационной диеты и проводимого лечения

Характеристика фармакотерапии в группе детей с ПА на различных этапах обследования представлена в таблице 17.

Таблица 17. Динамика фармакотерапии в группе детей с ПА на различных этапах обследования

Визит 1 - Визит 2										
Клинические проявления, код МКБ-10	Системная терапия*	Дерматотропные средства**					ГИ-симптомы, в т.ч. связанные с ЛН			Лечение ЛН, N = 42
	АГ 1 поколения	ТГКС		Негормональные дерматотропные средства		Лечебная косметика				
		ТГКС низкой и средней активности	ТГКС средней и высокой активности	Ингибиторы кальциневрина	Zn-пиритион		Симетикон	Противорефлюксные мероприятия	Спазмолитики ситуационно	Лактаза
L 20, L 27.2, N = 88	88	47	41	47	21	88	10	8	2	11
L 20, 27.2, K 52.2, N = 54	54	29	25	29	19	54	8	9	3	24
K 52.2, N = 11	0	0	0	0	0	0	11	8	3	7

Визиты 3-5										
Клинические проявления, код МКБ-10	Системная терапия*	Дерматотропные средства**					ГИ-симптомы, в т.ч. связанные с ЛН			Лечение ЛН, N = 42
	АГ 1 поколения	ТГКС		Негормональные дерматотропные средства		Лечебная косметика				
		ТГКС низкой и средней активности	ТГКС средней и высокой активности	Ингибиторы кальциневрина	Zn-пиритион		Симетикон	Противорефлюксные мероприятия	Спазмолитики ситуационно	Лактаза
L 20, L 27.2, N = 88	14	7	3	8	6	62	0	0	0	0
L 20, 27.2, K 52.2, N = 54	2	1	1	1	1	31	0	0	0	0
K 52.2, N = 11	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

*С учетом возрастных ограничений

**Лечение АтД проводилось в соответствии в соответствии со ступенчатой терапией АтД (EAACI/AAAAI/PRACTALL)

4.4 Формирование толерантности к БКМ и его фракциям у детей раннего возраста с ПА и ее клинические предикторы

Через 6-12 месяцев лечебной безмолочной элиминационной диеты, согласно дизайну исследования, детям проводилось диагностическое введение продукта, содержащего причинно-значимый аллерген. Эта диагностическая процедура не проведена 3-м пациентам, которые имели высокий уровень sIgE к БКМ и/или выраженные реакции в анамнезе или на протяжении периода наблюдения (при случайном попадании молочных продуктов в питание или при прямом контакте с молочным продуктом).

150 детям (98,0%) было проведено диагностическое введение молочного продукта ребенку и/или матери. В зависимости от возраста ребенка для первого введения использовался йогурт. По итогам диагностического введения продукта было установлено, что толерантность к БКМ и его фракциям сформировалась у 77 детей (50,3%), и, соответственно, у 76 (49,7%) сохранялись клинические реакции на продукты, содержащие БКМ. При этом среди детей с ПА толерантность к молочным белкам к концу первого года жизни сформировало 42 ребенка (27,5% от всей группы детей с ПА и 54,5% от всех сформировавших толерантность), к концу второго года жизни – 35 детей (22,8% от всей группы детей с ПА и 46,0% детей из всех сформировавших толерантность), что в целом соответствует данным литературы [63, 70, 95].

Для дальнейшего анализа дети Группы 1 были разделены на 2 подгруппы: подгруппа 1А (N = 77) – дети, сформировавшие толерантность; и подгруппа 1В (N = 76) – дети, не сформировавшие толерантность.

При анализе взаимосвязи клинических проявлений ПА с формированием толерантности к БКМ и его фракциям по данным ретроспективного анализа значимых различий между группами с кожными и кожно-гастроинтестинальными

формами ПА выявлено не было. В группе детей с изолированными гастроинтестинальными симптомами все дети сформировали толерантность к причинно-значимым аллергенам к концу первого года жизни. В силу малого количества выборки сравнительный статистический анализ этой группы не проводился.

Анализ сроков формирования пищевой толерантности в зависимости от степени тяжести клинических проявлений показал, что среди детей, сформировавших толерантность к БКМ к концу первого года жизни преобладали пациенты с легкими клиническими проявлениями ПА (N = 29, что составило 69,0% от группы детей, сформировавших толерантность к концу первого года жизни). И, напротив, среди детей, сформировавших толерантность к БКМ к концу второго года жизни преобладали пациенты со среднетяжелыми и тяжелыми клиническими проявлениями ПА (N = 21, что составило 60,0% от группы детей, сформировавших пищевую толерантность к концу второго года жизни). Разница статистически значима, $p<0,05$. Это согласуется с клиническими рекомендациями EAACI: при тяжелых клинических проявлениях ПА диагностическое введение продукта следует проводить не ранее, чем через 12 месяцев элиминационной диеты [48].

В соответствии с целями и задачами исследования была проанализирована связь отягощенного аллергоанамнеза с формированием пищевой толерантности у детей в дальнейшем. Было выявлено, что в группе детей, в дальнейшем не сформировавших пищевую толерантность, статистически значимо была выше доля детей с отягощенным аллергологическим анамнезом: 53 ребенка группы 1В имели отягощенный аллергологический анамнез (68,8% от Группы 1В), в то время как у Группы 1А отягощенный аллергологический анамнез был подтвержден у 35 детей (46,1% от Группа 1А), $p<0,05$.

Среди детей группы 1А на грудном вскармливании (как минимум до 6-ти месяцев) находилось 37 детей (48,1% от всей группы 1А), в группе 1В – 23 ребенка

(30,3% от всей группы 1В), разница статистически значима, $p<0,05$. Таким образом, настоящее наблюдение свидетельствует о том, что наличие грудного вскармливания у ребенка как минимум до 6 месяцев является благоприятным прогностическим фактором в отношении формирования пищевой толерантности, что совпадает с рекомендациями EAACI, где рекомендовано сохранение грудного вскармливания минимум до 4-6 месяцев.

В наблюдаемой группе детей с ПА строгого соблюдения диеты, назначаемой матери и/или ребенку, с абсолютным исключением молочных продуктов и продуктов на их основе, а также телятины и говядины, придерживалось 148 детей (96,7%). У 5 детей отмечались периодические погрешности в элиминационном режиме, а также случайное употребление в пищу продуктов, содержащих молочные продукты/телятину или говядину, либо попадание на слизистые/кожу, что провоцировало развитие аллергических реакций.

Помимо строгой безмолочной диеты, матери и/или ребенку также давались рекомендации по исключению триггерных факторов пищи – индивидуальная гипоаллергенная диета, строгого соблюдения которой придерживалось 29 пациентов и/или матерей (18,9%). Диету с редкими погрешностями соблюдало 96 детей и/или матерей (62,7%), не строго соблюдали диету 28 детей и/или матерей (18,4%).

Взаимосвязь соблюдения гипоаллергенной диеты с формированием пищевой толерантности к БКМ в дальнейшем не подтверждена, коэффициент корреляции Спирмена близок к нулевому значению ($r_s=-0,2$). Такие результаты статистического анализа, вероятнее всего, связаны с тем, что более строгой диеты придерживались семьи, чьи дети имели более тяжелые клинические проявления.

4.5 Пищевая аллергия к другим пищевым белкам, результаты динамического наблюдения

Как было указано ранее, в исследуемой группе у трети больных (N = 52, 34,6%) отмечались реакции на 2 и более продукта. У 23,5% (N = 36) детей отмечалась аллергия на куриные яйца; в 9,8% (N = 15) случаев отмечались аллергические реакции на овощи и фрукты, в 7,2% случаев - на глютен. В зависимости от клинической картины заболевания, а также с учетом сроков проводимого исследования, диагностическое введение второго по клинической значимости причинно-значимого аллергена проводилось не ранее, чем через 1-2 месяца после успешного диагностического введения молочных продуктов и продуктов на их основе при условии их переносимости.

Так, 17 детям с клиническими реакциями на куриные яйца в анамнезе проведено диагностическое введение содержащих указанный аллерген продуктов в виде выпечки с добавлением куриных яиц. Установлено, что у 10 детей была сформирована пищевая толерантность к куриным яйцам (у 3 детей – к концу первого года жизни, у 7-ми к концу второго года жизни).

Всем детям с проявлениями ПА на глютен (N = 11, 7,2%) также проведено диагностическое введение глютен-содержащих продуктов (хлебобулочные изделия на основе пшеничной и/или ржаной муки или глютен-содержащих каш). Выявлено, что у 7 детей пищевая толерантность к глютену была сформирована к конце 1-го года жизни, у 4-х детей – к концу второго года жизни.

Среди детей, имевших аллергическую реакцию на овощи и/или фрукты, диагностическое введение было проведено 11 детям, среди которых у 7 отмечались аллергические реакции на яблоки, груши, бананы, персики, у остальных 4-х – на цветную капусту, брокколи, картофель.

Пищевая толерантность была сформирована у 5 детей с реакциями на фрукты и у 3-х – с реакциями на овощи в анамнезе.

Резюме

Таким образом, толерантность к БКМ и его фракциям после 6-12 месяцев безмолочной диеты сформировало 50,3% наблюдаемых детей (N=77). При этом к концу 1-го года жизни в наблюдаемой группе детей с ПА толерантность к молочным белкам сформировало 42 ребенка (27,5% от всей группы детей с ПА и 54,5% от всех сформировавших толерантность), к концу 2-го года жизни – 35 детей (22,8 % от всей группы детей с ПА и 46,0% детей из всех сформировавших толерантность).

Среди детей, сформировавших толерантность к БКМ к концу первого года жизни преобладали пациенты с легкими клиническими проявлениями ПА (N = 29, что составило 69,0% от группы детей, сформировавших толерантность к концу первого года жизни). И, напротив, среди детей, сформировавших пищевую толерантность к БКМ к концу второго года жизни, преобладали пациенты со среднетяжелыми и тяжелыми клиническими проявлениями ПА (N = 21, что составило 60,0% от группы детей, сформировавших толерантность к концу второго года жизни).

Все дети из наблюдаемой группы детей с ПА с изолированными гастроинтестинальными симптомами (N = 11) сформировали пищевую толерантность к БКМ и его фракциям к концу первого года жизни.

Благоприятными прогностическими признаками в отношении формирования пищевой толерантности при аллергии к БКМ и его фракциям являлись грудное вскармливание минимум в течение 6-ти месяцев, отсутствие отягощенного наследственного аллергологического анамнеза, а также изолированные

гастроинтестинальные проявления ПА. И, соответственно, неблагоприятными клиническими прогностическими признаками в отношении формирования пищевой толерантности у детей с ПА являются искусственное вскармливание, а также отягощенный наследственный анамнез по аллергическим болезням.

У части детей (N = 39, 25,5%) было проведено диагностическое введение и других продуктов, содержащих второстепенный по клиническому значению причинно-значимый аллерген. Пищевая толерантность к другим пищевым аллергенам к концу второго года жизни была сформирована у 29 из 39 детей, которым проводилось диагностическое введение дополнительного продукта/ов.

4.6 Динамика уровней sIgE к БКМ в зависимости от формирования пищевой толерантности

Как было указано ранее, за период наблюдения пищевую толерантность в Группе 1 сформировало 77 детей (Группа 1А), не сформировало – 76 детей (Группа 1В). Частота встречаемости IgE-опосредованной и не-IgE-опосредованной форм пищевой аллергии в группах 1А и 1В была сопоставимой и статистически значимо не различалась.

При анализе характера распределения sIgE различного уровня к БКМ и его фракциям в Группах 1А и 1В до элиминационной диеты выявлено, что в группе детей, в дальнейшем сформировавших толерантность, максимальные значения sIgE составили 8,6 kUA/l. В группе детей, не сформировавших толерантность, статистически значимо преобладали дети с уровнем sIgE к БКМ ≥8,6 kUA/l, $p<0,05$.

Повторное определение уровня sIgE к пищевым белкам было проведено у 92 пациентов (42 детей группы 1А и 50 детей группы 1В). При анализе динамики sIgE-ответа к БКМ в Группе 1А выявлено статистически значимое снижение сенсибилизации с 3-го уровня на 2 уровня и более, $p<0,05$; в то время как в Группе 1В значимого снижения сенсибилизации выявлено не было (рис. 9).

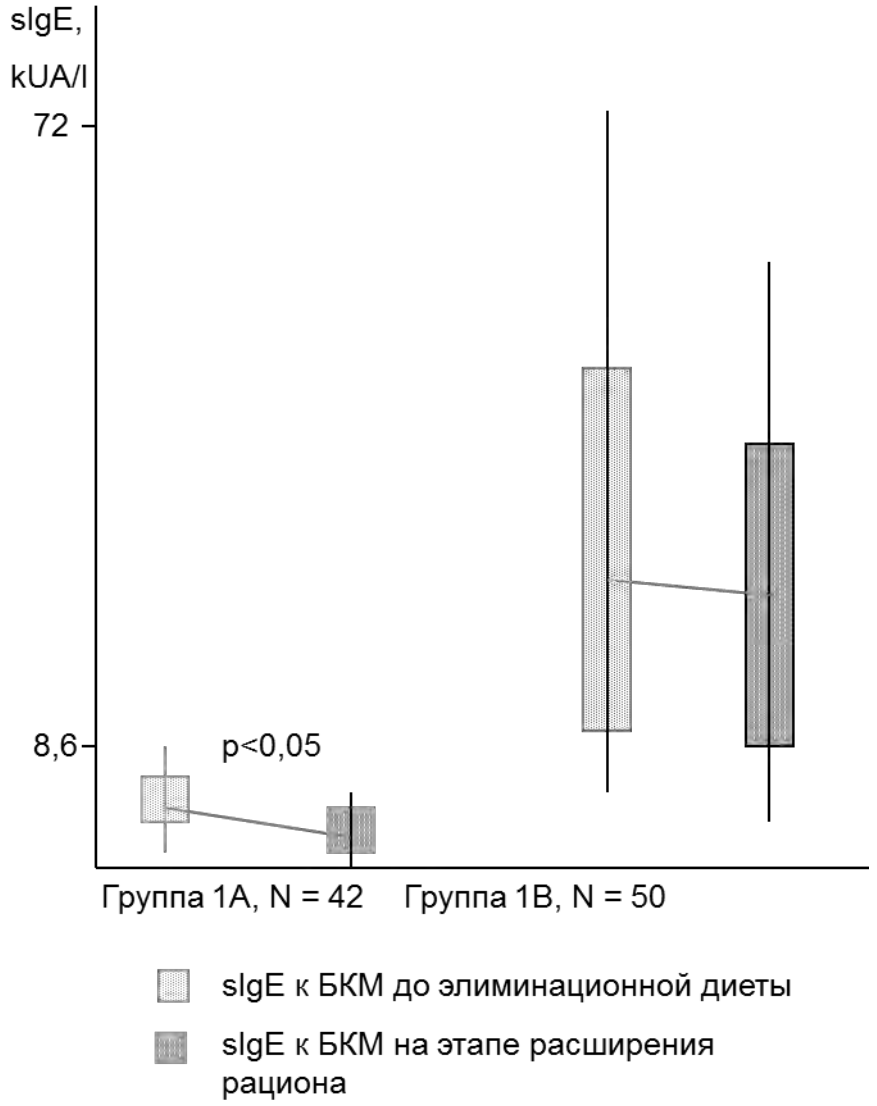


Рисунок 9. Динамика sIgE-ответа к БКМ в Группах 1А и 1В

Таким образом, для детей, в дальнейшем сформировавших толерантность, не характерны высокие стартовые уровни sIgE к БКМ. Соответственно, отсутствие высокого уровня sIgE к БКМ и/или его фракциям является положительным предиктором формирования толерантности, и снижение уровня sIgE в динамике с 3-го уровня сенсибилизации на 2 уровня и более следует также расценивать как благоприятный предиктивный признак формирования толерантности у детей раннего возраста с ПА.

Резюме

При IgE-опосредованной форме предикторами формирования пищевой толерантности при аллергии к БКМ являются исходно (до элиминационной диеты) низкие уровни sIgE к БКМ и его фракциям, а также снижение исходно высоких уровней sIgE в динамике с 3-го уровня сенсибилизации на 2 уровня и более.

ГЛАВА V

ГЛАВА V. АНАЛИЗ УРОВНЕЙ sIgG4 К ПИЩЕВЫМ БЕЛКАМ В ГРУППЕ ДЕТЕЙ С ПА НА РАЗЛИЧНЫХ ЭТАПАХ ИССЛЕДОВАНИЯ. ОЦЕНКА sIgG4 КАК ПРЕДИКТОРОВ ФОРМИРОВАНИЯ ТОЛЕРАНТНОСТИ ПРИ ПА У ДЕТЕЙ

5.1 Анализ уровней sIgG4 к пищевым белкам в группе детей раннего возраста с ПА до элиминационной диеты

Детям основной группы (Группа 1) было проведено определение sIgG4 к пищевым аллергенам: БКМ, козье молоко, ВЛГ, казеин, БСА, овальбумин, глютен, соя дважды: в начале исследования и на этапе расширения рациона. Общая частота выявления sIgG4 к исследуемым пищевым аллергенам в Группе 1 составила 64,7%. При этом она совпадала с частотой выявления sIgG4 к БКМ и его фракциям (64,7%, N = 99), данные отражены на рисунке 10.

При сравнении частоты выявления sIgG4 у детей с ПА (Группа 1) и детей без проявлений аллергии и отягощенного аллергоанамнеза соответствующей возрастной категории (1-18 месяцев) было обнаружено, что общая частота выявления sIgG4 к пищевым белкам, а также к БКМ и его фракциям в Группе 1, статистически значимо ниже, $p<0,01$.

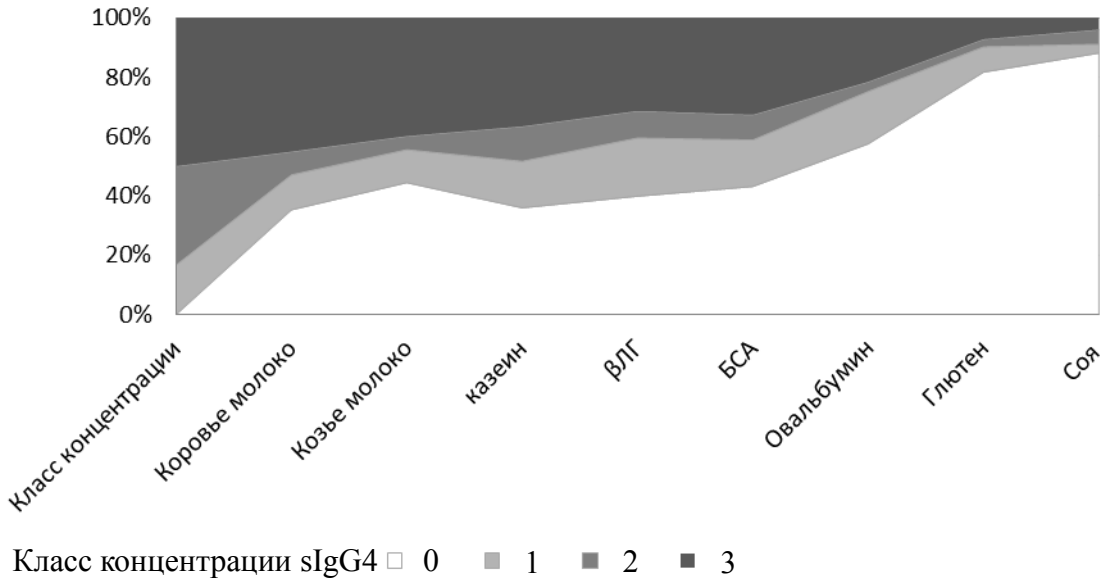


Рисунок 10. Частота выявления sIgG4 различных классов концентрации в Группе 1

В целом, характер распределения различных классов концентрации (1-3+) sIgG4 к исследуемым пищевым аллергенам в Группе 1 был аналогичен таковому среди детей группы сравнения в возрасте 1-18 месяцев .

Частота выявления sIgG4 к коровьему и козьему молоку (до элиминационной диеты) у детей с ПА так же оказалась статистически значимо ниже, чем в группе сравнения, $p<0,05$ (табл. 18).

Таблица 18. Сравнительный анализ частоты выявления различных классов концентрации sIgG4 к исследуемым пищевым аллергенам в Группе 1 и Группе 2 соответствующей возрастной категории

Класс концентрации sIgG4	Коровье молоко		Козье молоко		Казеин		βЛГ		БСА		Овальбумин		Глютен		Соя	
	Группа 1	Группа 2 (1-18 мес.)	Группа 1	Группа 2 (1-18 мес.)	Группа 1	Группа 2 (1-18 мес.)	Группа 1	Группа 2 (1-18 мес.)	Группа 1	Группа 2 (1-18 мес.)	Группа 1	Группа 2 (1-18 мес.)	Группа 1	Группа 2 (1-18 мес.)	Группа 1	Группа 2 (1-18 мес.)
	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%
1	11,8	16,9	11,1	9,3	15,7	12,7	19,6	16,1	15,7	13,6	17,6	12,7	8,5	13,6	9,8	4,2
2	7,8	14,4	4,58	15,3	11,8	17,8	9,15	16,1	8,5	20,3	**3,3**	**16,1***	2,6	22	12,4	3,4
3	45,1	55,1	39,9	47,5	36,6	37,3	31,4	40,7	32,7	18,6	21,6	25,4	7,2	20,3	19,6	0
1-3	**64,7**	**86,4***	**55,6**	**72,0***	64,1	67,8	60,1	72,9	56,9	52,5	42,5	54,2	**18,3**	**55,9***	**41,8***	**7,6**

*p<0,05

Единственным исключением среди фракций белка коровьего молока был БСА, частота выявления sIgG4 высокого класса концентрации к которому (3+) статистически значимо выше в Группе детей с ПА, $p<0,05$.

Интересно заметить, что sIgG4 среднего класса концентрации (2+) к овальбумину определялись практически в 4 раза реже в Группе 1, чем в Группе 2-1, однако суммарная частота выявления антител значимо не отличалась между группами.

Также выявлена разница в частоте выявления sIgG4 к глютену: в Группе 1 она статистически значимо ниже, $p<0,05$.

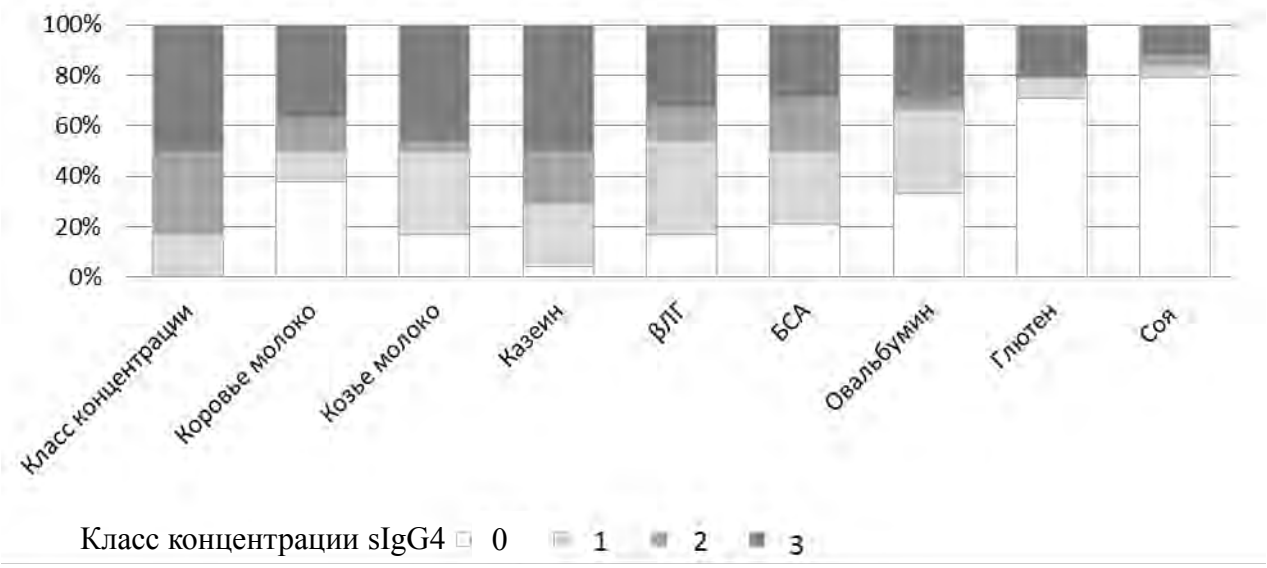
В то же время частота выявления антител sIgG4 к сое была существенно выше в группе детей с ПА (Группа 1) в отличие от группы детей без проявлений аллергии и отягощенного аллергоанамнеза (Группа 2), $p<0,05$.

Так же, как и в Группе сравнения, в основной группе был проведен анализ особенностей IgG4-ответа в различные возрастные периоды: 1-6 месяцев, 7-12 месяцев и 13-18 месяцев.

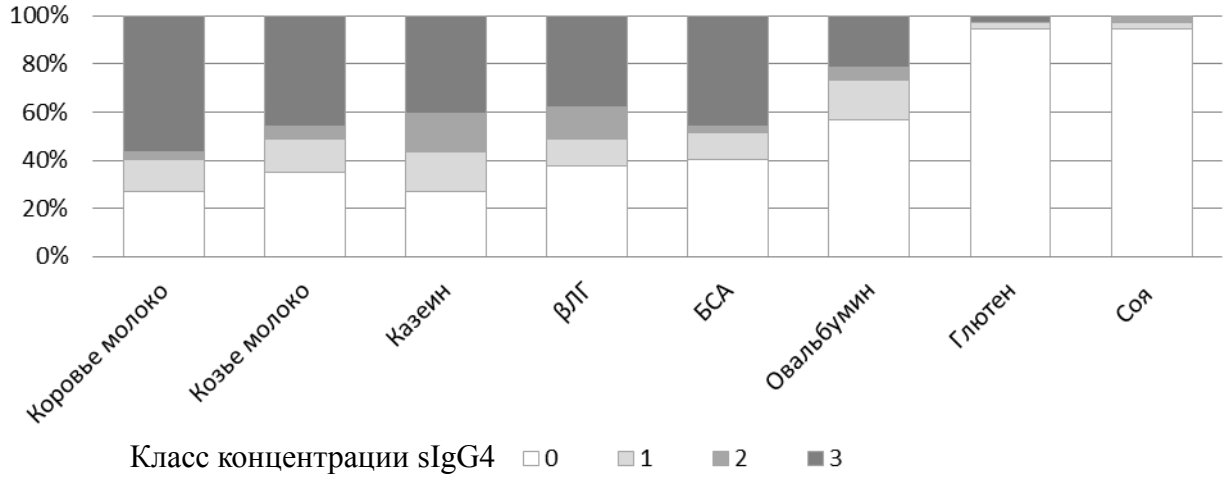
В отличие от детей группы сравнения в возрасте 1-18 месяцев статистически значимой разницы в частоте выявления sIgG4 к исследуемым аллергенам в зависимости от возраста у детей с ПА выявлено не было. Единственное исключение составил глютен, где при сравнении возрастных подгрупп 1-6 месяцев и 7-12 месяцев обнаружена значимо большая частота выявления sIgG4 у детей более старшего возраста (9,3% и 24,6% соответственно, $p<0,05$).

Представляло интерес проанализировать влияние вида вскармливания на показатели sIgG4. Так, при анализе частоты выявления sIgG4 в группе детей с ПА зависимости от вида вскармливания выявлено не было. Однако, для более детального анализа уровни sIgG4 были проанализированы среди детей с ПА разного возраста: 1-6 мес, 7-12 мес и детей старше 1 года. Было установлено, что у детей в возрасте 1-6 месяцев, находившихся на грудном вскармливании, статистически

значимо чаще выявлялись sIgG4 к казеину (95,8%) и к глютену (29,2%) в сравнении с детьми, находящихся на искусственном и смешанном вскармливании (72,9% и 2,7% соответственно), $p<0,05$. Частота выявления sIgG4 представлена на рисунках 11 А-В.



А. Частота выявления различных классов концентрации sIgG4 у детей с ПА в возрасте 1-6 месяцев, находящихся на грудном вскармливании



В. Частота встречаемости различных классов концентрации sIgG4 у детей с ПА в возрасте 1-6 месяцев, находящихся на смешанном и искусственном вскармливании

Рисунок 11. Частота выявления sIgG4 различных классов концентрации у детей в возрасте 1-6 месяцев, находящихся на грудном и искусственном вскармливании

Аналогичные различия по частоте выявления sIgG4 были выявлены среди детей в возрасте 7-12 месяцев. В группе детей старше 1 года подобной закономерности выявлено не было, что, по всей видимости, связано с расширением рациона детей.

Далее был проведен анализ частоты выявления sIgG4 к исследуемым аллергенам в Группе 1 в зависимости от степени тяжести клинических проявлений. Как среди детей с кожными проявлениями ПА (в том числе с изолированными), так и среди детей с гастроинтестинальными проявлениями ПА, зависимости от степени тяжести клинических проявлений значимых различий выявлено не было. Среди детей с изолированными гастроинтестинальными симптомами статический анализ не проводился в силу малой выборки (N = 11).

При сравнении частоты выявления sIgG4 к изучаемым аллергенам среди детей с IgE-опосредованной и не-IgE-опосредованной пищевой аллергией статистически значимых различий выявлено не было.

Резюме

Таким образом, анализ частоты встречаемости специфических IgG4 к исследуемым пищевым аллергенам показал, что общая частота выявления sIgG4 к исследуемым пищевым белкам в группе детей с ПА составила 64,75%, что статистически значимо ниже, чем в группе детей без клинических проявлений ПА, где частота выявления sIgG4 составила 88,1%, $p<0,01$. При этом в группе детей с ПА, так же , как у детей группы сравнения (Группа 2), выявлено преобладание sIgG4 высокого уровня (3+) к подавляющему числу аллергенов, за исключением сои и глютена.

Общая частота выявления sIgG4 к БКМ в группе детей с ПА статистически значимо ниже, чем в группе детей без аллергии и отягощенного аллергологического анамнеза (64,7 и 86,4% соответственно), p<0,01;

В группе детей с ПА статистически статистически значимой разницы в частоте выявления того или иного класса концентрации sIgG4 к исследуемым аллергенам в зависимости от возраста выявлено не было. Единственным исключением был глютен: частота выявления sIgG4 к глютену среди детей в возрасте 1-6 месяцев была статистически значимо ниже частоты выявления sIgG4 к глютену среди детей в возрасте 7-12 месяцев (9,3% и 24,6% соответственно), p<0,05.

Обнаружена зависимость частоты выявления sIgG4 к исследуемым аллергенам от вида вскармливания среди детей первого года жизни с ПА. У детей первого года жизни, находившихся на грудном вскармливании, статистически значимо чаще выявлялись sIgG4 к казеину и к глютену в сравнении с детьми на искусственном и смешанном вскармливании (p<0,05), что фактически говорит о том, что IgG4-ответ у детей, находящихся на грудном вскармливании, ближе к таковому у детей группы сравнения – детей без проявлений аллергии и отягощенного наследственного анамнеза.

Не выявлено значимой разницы в частоте выявления sIgG4 в зависимости от степени тяжести клинических проявлений ПА как среди детей с кожными, так и гастроинтестинальными проявлениями ПА.

Также не выявлено значимых различий при анализе частоты выявления sIgG4 к изучаемым аллергенам среди пациентов с IgE-опосредованной формой ПА и не-IgE-опосредованной формой ПА.

Анализ исходных уровней sIgG4 к пищевым белкам в группе детей раннего возраста с ПА и среди детей, в дальнейшем сформировавших и не сформировавших толерантность к БКМ

Как уже отмечалось, согласно дизайну исследования, через 6-12 месяцев соблюдения элиминационной диеты, по результатам диагностического введения продукта дети Группы 1 были разделены на 2 подгруппы: Группа 1А – дети, сформировавшие толерантность (N = 77), и группа 1В – дети, не сформировавшие толерантность (N = 76).

Частота встречаемости sIgG4 к пищевым аллергенам у детей Групп 1А и 1В до элиминационной диеты представлена на рисунке 12.

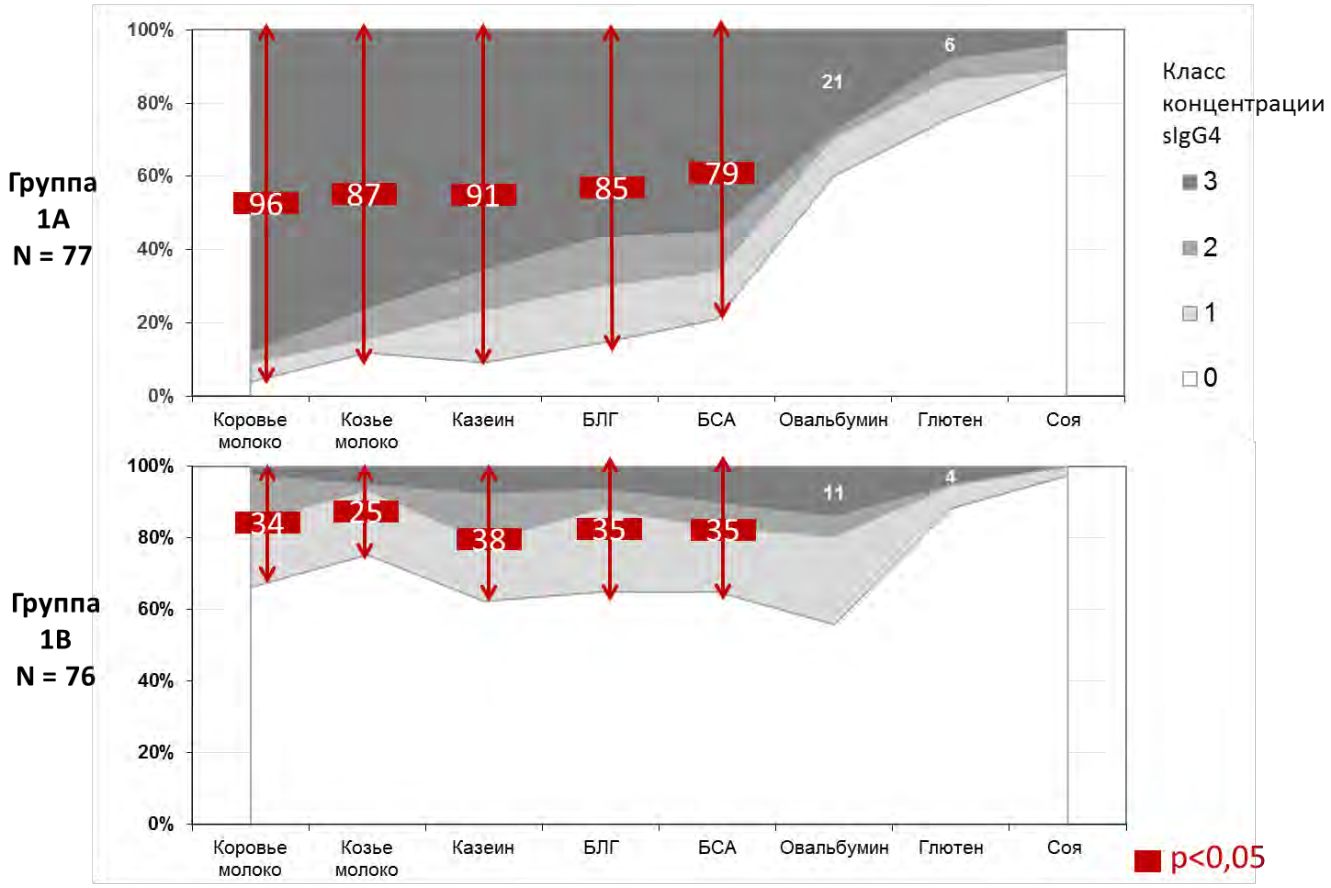


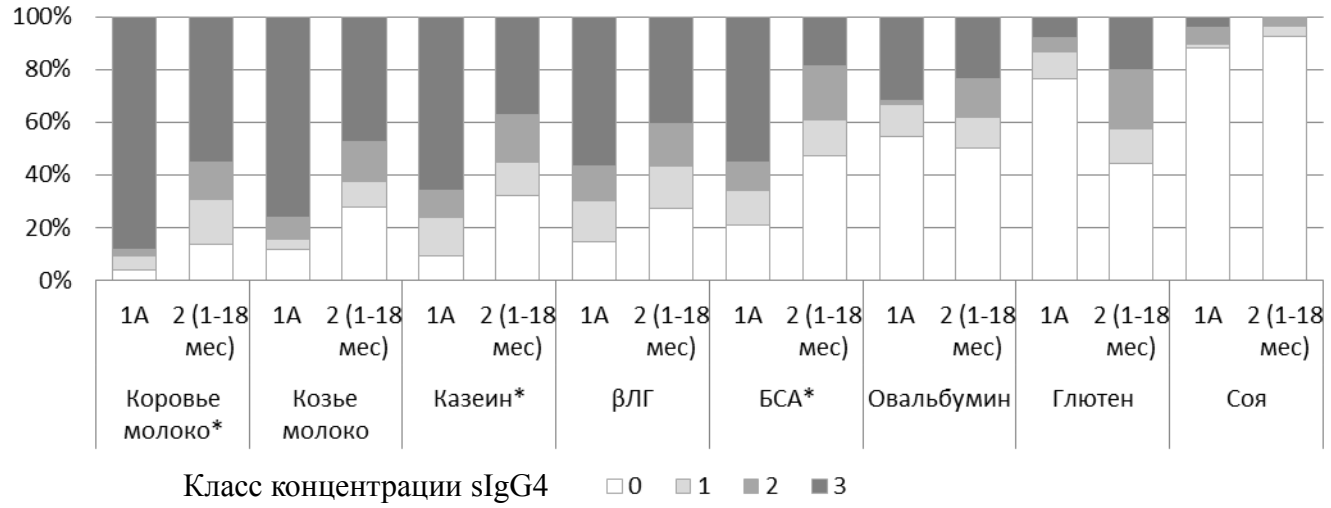
Рисунок 12. Частота выявления различных классов концентрации sIgG4 к исследуемым пищевым белкам у детей Группы 1А и 1В до элиминационной диеты

Видно, что частота выявления sIgG4 к большинству аллергенов, а именно – к БКМ и его фракциям (БСА, казеин, ВЛГ), а также к козьему молоку, в группе детей, сформировавших толерантность, изначально была значимо выше, чем в группе детей, не сформировавших в дальнейшем толерантность, $p<0,05$. Для белков глютена, овальбумина и сои подобной закономерности выявлено не было.

Отсюда следует сделать вывод о том, что отсутствие sIgG4 к причинно-значимым аллергенам является неблагоприятным прогностическим признаком в отношении формирования пищевой толерантности к этим белкам в дальнейшем.

Был проведен анализ частоты встречаемости sIgG4 к исследуемым аллергенам в Группах 1А и 1В в сравнении с детьми группы сравнения в возрасте от 1 до 18 месяцев.

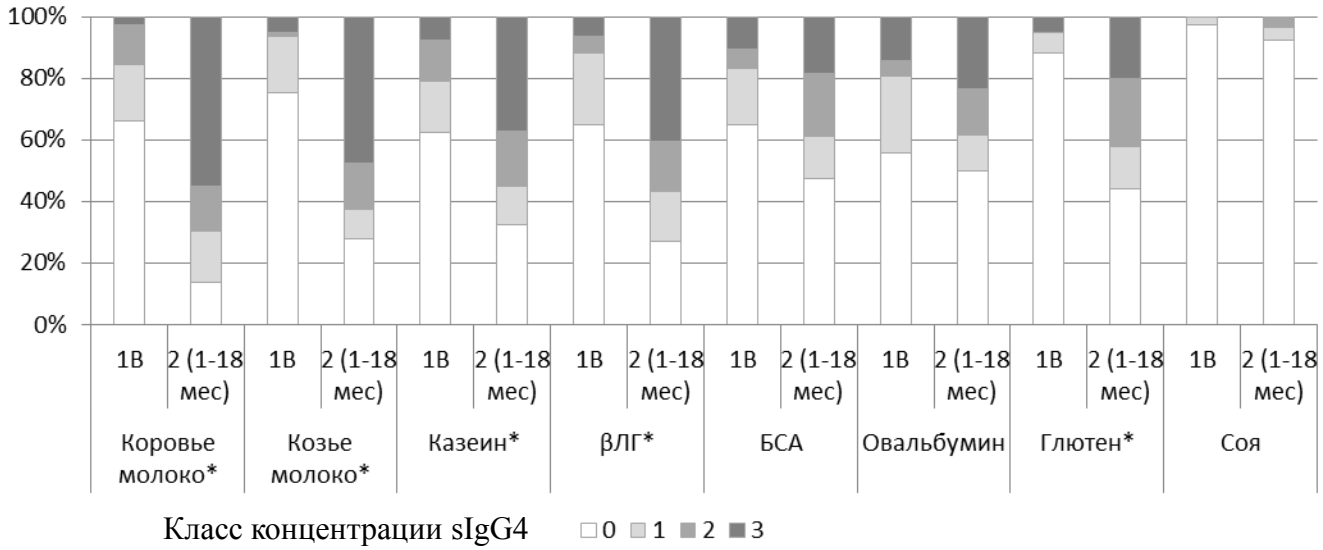
Выявлено, что в Группе 1А (группа детей, сформировавших толерантность) частота выявления высокого класса концентрации (3+) sIgG4 к коровьему молоку, казеину и БСА (рис. 13) была значимо выше, чем в среди детей группы сравнения соответствующей возрастной категории ($p<0,05$).



*p<0,05

Рисунок 13. Частота выявления различных классов концентрации sIgG4 в Группе 1А и у детей группы сравнения в возрасте 1-18 месяцев

При аналогичном анализе частоты встречаемости sIgG4 среди детей Группы 1В и детей группы сравнения соответствующей возрастной категории выявлена обратная закономерность. Так, общая частота встречаемости sIgG4 высокого (3+) и среднего (2+) класса концентрации ко всем исследуемым аллергенам, за исключением БСА, овальбумина и сои, в Группе 1В была значимо ниже (рис. 14).



*p<0,05

Рисунок 14. Частота выявления различных классов концентрации sIgG4 в Группе 1В и у детей группы сравнения в возрасте 1-18 месяцев

5.2 Анализ уровней sIgG4 к пищевым белкам в группе детей раннего возраста с ПА среди пациентов, сформировавших и не сформировавших толерантность в динамике

Изменения IgG4-ответа на фоне соблюдения элиминационной диеты и расширения рациона отмечались в обеих подгруппах: у детей, сформировавших и не сформировавших толерантность.

В Группе 1А отмечалась различная динамика IgG4-ответа к разным пищевым антигенам. Так, исходно высокие показатели sIgG4 к БКМ и его фракциям не имели

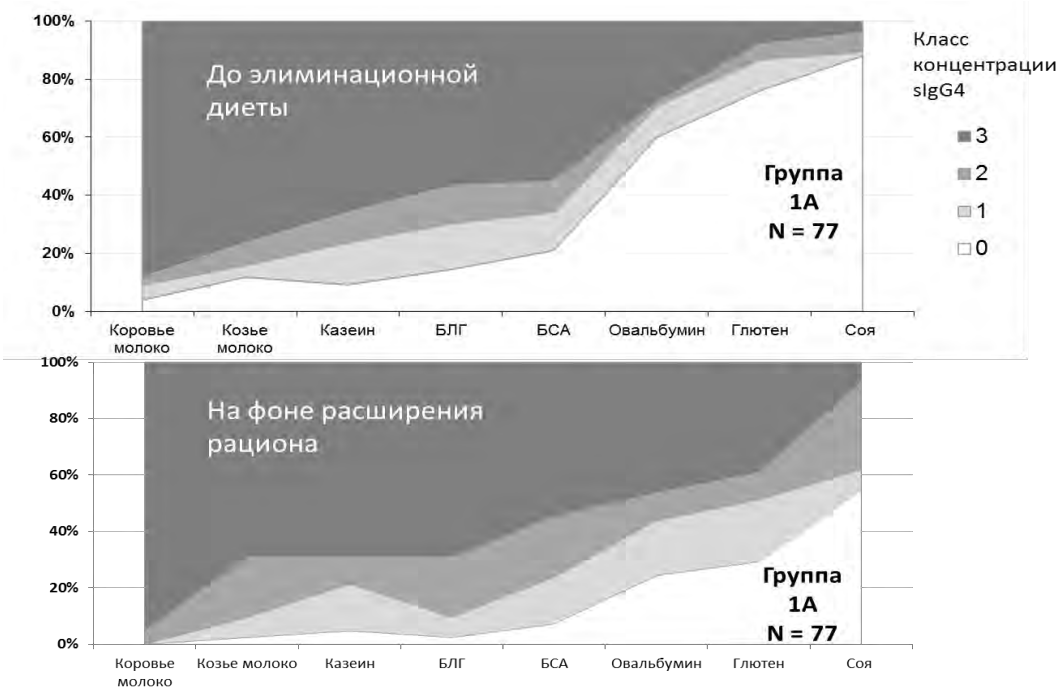
значимой динамики. При этом частота встречаемости sIgG4 высокого (3+) и среднего (2+) класса концентрации к глютену и овальбумину статистически значимо наросла (рис. 15 А), $p<0,05$.

В Группе 1В обнаружено статистически значимое увеличение частоты выявления sIgG4 (высокого, среднего и низкого классов концентрации) ко всем аллергенам по сравнению с исходными показателями (рис. 15 В). Однако, у детей, не сформировавших толерантность (Группа 1В), частота выявления sIgG4 как исходно, так и по результатам повторного исследования оказалась значимо ниже, чем в группе детей, сформировавших толерантность (Группа 1А).

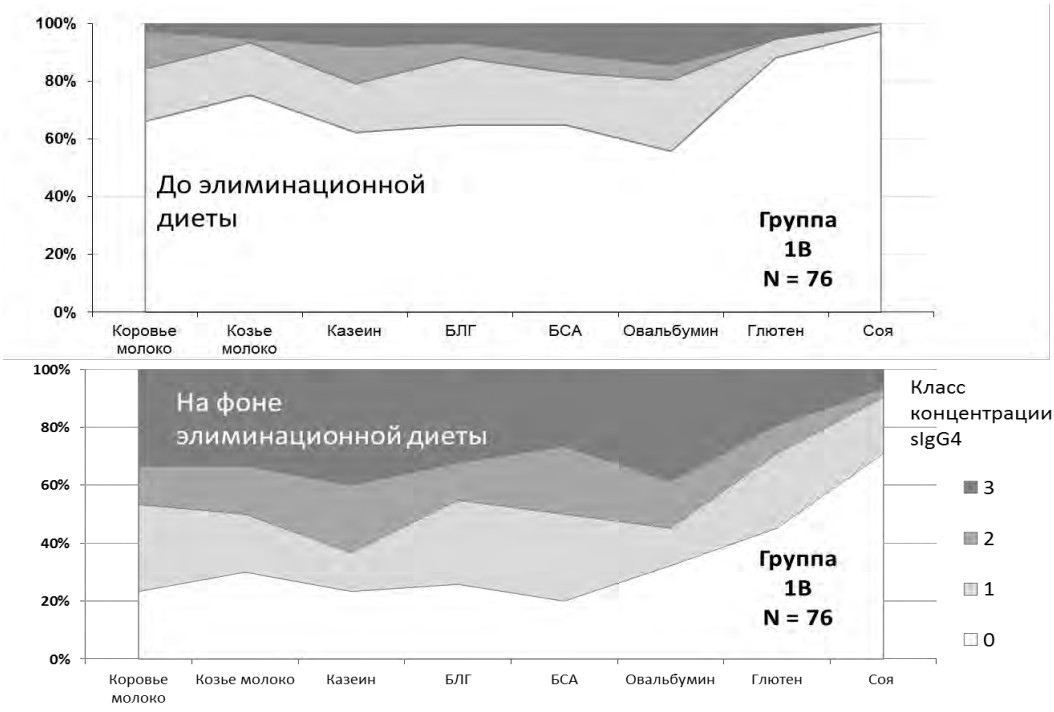
При сравнении результатов повторного исследования уровней sIgG4, т.е. после элиминационной диеты и на этапе расширения рациона в Группах 1А и 1В (рис. 16) выявлено, что в группе детей, сформировавших толерантность, статистически значимо чаще встречались sIgG4 высокого и среднего класса концентрации (суммарно) к коровьему молоку, козьему молоку, ВЛГ, а также к сое, $p<0,05$. При этом яркое отличие составляли sIgG4 высокого класса концентрации (3+) к коровьему молоку, частота выявления которых в Группе 1А более, чем в 2 раза была выше, чем в Группе 1В. Частота встречаемости sIgG4 к остальным аллергенам статистически значимо не отличалась.

Следует отметить, что уровни sIgG4 к БКМ и его фракциям, а также к сое при повторном исследовании оказались выше, чем в группе сравнения соответствующей возрастной категории (19-36 месяцев), $p<0,05$. Данные представлены на рисунке 17.

Как уже отмечалось, уровни sIgG4 к пищевым белкам в группе детей, не сформировавших толерантность (1В), наросли в динамике и приблизились к значениям группы сравнения - при сравнении с показателями детей группы сравнения 19-36 месяцев статистически значимой разницы в частоте выявления sIgG4 к пищевым аллергенам выявлено не было.

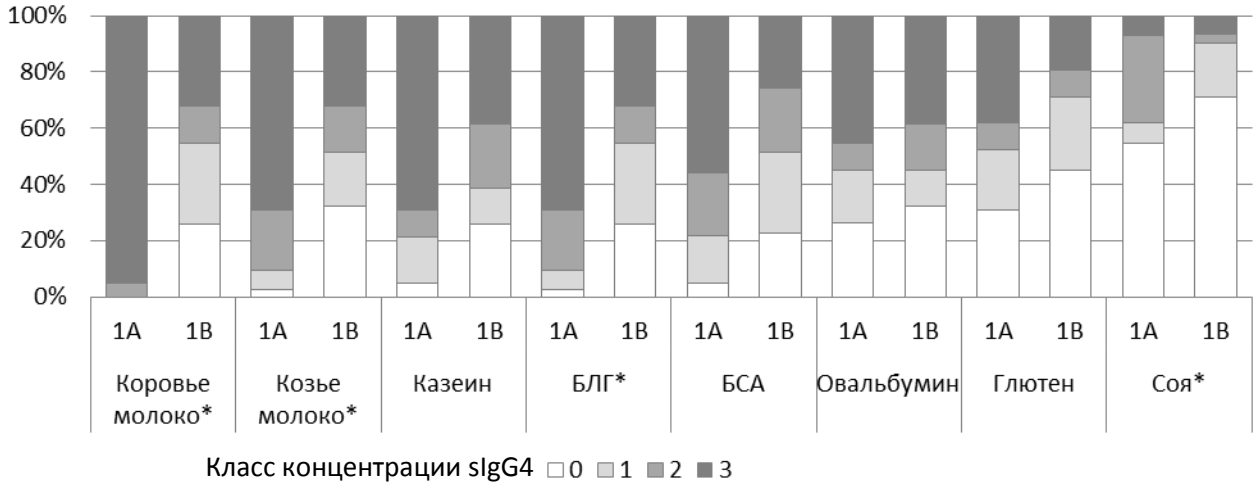


A. Динамика sIgG4-ответа в Группе 1A



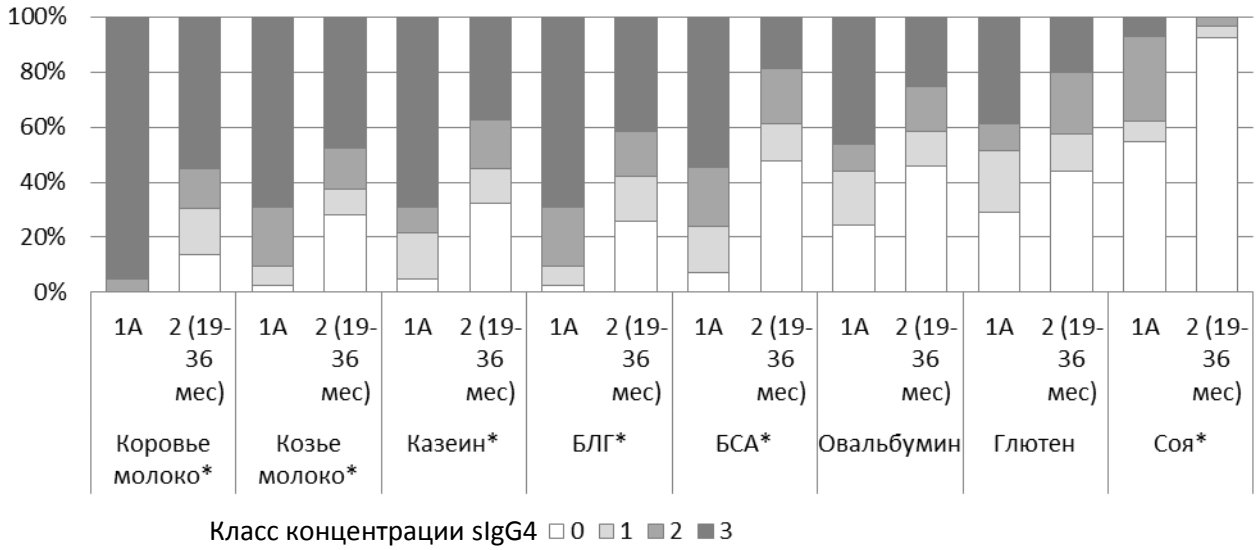
B. Динамика sIgG4-ответа в Группе 1B

Рисунок 15. Динамика уровней sIgG4 к пищевым аллергенам в группе детей раннего возраста с ПА среди пациентов, сформировавших (A) и не сформировавших (B) толерантность



*p<0,05

Рисунок 16. Частота встречаемости различных классов концентрации sIgG4 к исследуемым аллергенам в Группах 1А и 1В по данным повторного обследования



*p<0,05

Рисунок. 17. Частота встречаемости различных классов концентрации sIgG4 в Группе 1А по данным повторного обследования и у детей группы сравнения в возрасте 19-36 месяцев

Динамика sIgG4-ответа не отличалась у детей с IgE-опосредованной и не-IgE-опосредованной ПА и не зависела от степени тяжести и формы клинических проявлений ПА (кожные и гастроинтестинальные симптомы).

Резюме

Для детей, в дальнейшем сформировавших толерантность, изначально характерно преобладание sIgG4 высокого класса концентрации (3+) к БКМ и его фракциям, а также к козьему молоку. В группе детей, сформировавших толерантность, частота выявление sIgG4 ко всем аллергенам была значительно выше, чем в Группе детей, не сформировавших толерантность к этим белкам. Соответственно, отсутствие sIgG4 к вероятным причинно-значимым аллергенам до элиминационной диеты следует расценивать как неблагоприятный прогностический признак в отношении формирования толерантности при ПА у детей раннего возраста.

Вне зависимости от формирования пищевой толерантности, частота выявления sIgG4 к исследуемым пищевым аллергенам в обеих группах (Группа 1А и Группа 1В) при повторном исследовании статистически значимо выше, чем при первом (до элиминационной диеты), $p< 0,05$. В группе детей, сформировавших толерантность, при повторном исследовании статистически значимо чаще встречаются sIgG4 высокого и среднего класса концентрации (суммарно) к БКМ, козьему молоку, ВЛГ, сое по сравнению с группой сравнения соответствующей возрастной категории, $p<0,05$. В группе детей, не сформировавших пищевую толерантность, частота выявления sIgG4 при повторном исследовании сопоставима с таковой в группе сравнения соответствующей возрастной категории.

Не выявлено связи между степенью тяжести клинических проявлений (как гастроинтестинальных, так и кожных) и частотой выявления sIgG4 как внутри Групп 1А и 1В, так и при их сравнении между собой.

Динамика sIgG4-ответа не отличалась у детей с IgE-опосредованной и не-IgE-опосредованной ПА и не зависела от степени тяжести и формы клинических проявлений ПА (кожные и гастроинтестинальные симптомы).

5.3 Анализ соотношения sIgG4/sIgE к БКМ в группе детей с пищевой аллергией на различных этапах исследования

Перед анализом динамики показателей sIgE и sIgG4 к БКМ среди обследованных детей с ПА был проведен анализ корреляции уровня sIgE к БКМ и класса концентрации sIgG4 к БКМ. Коэффициент корреляции Спирмена близок к нулю (rs = -0,058), что подтверждает отсутствие корреляции между уровнем sIgE к БКМ и классом sIgG4 к БКМ. Также были проанализирована связь уровней sIgG4 и sIgE к фракциям коровьего молока и к другим аллергенам, достоверных взаимосвязей выявлено не было.

Анализ сочетания sIgE и sIgG4 к БКМ в группах детей, сформировавших и не сформировавших толерантность в динамике, показал, что сочетание низкого (0-2+) уровня sIgG4 к БКМ и sIgE к БКМ ≥ 0,7 kUA/l до назначения элиминационной диеты встречается статистически значимо чаще в Группе 1В, чем в Группе 1А ($p<0,05$), и является неблагоприятным прогностическим признаком в отношении формирования толерантности к БКМ. И, напротив, высокие уровни sIgG4 (3+) к БКМ до назначения элиминационной диеты вне зависимости от уровня sIgE к БКМ, либо нарастание sIgG4 в динамике (до 3+) при sIgE < 0,7 kUA/l встречаются статистически значимо чаще в Группе 1А ($p<0,05$), и является благоприятным прогностическим признаком в отношении формирования толерантности к БКМ.

Анализ частоты формирования толерантности в зависимости от сочетания sIgE/sIgG4 до элиминационной диеты, показал следующее: частота формирования

толерантности при сочетании sIgE≤0,7 kUA/l и sIgG4 3+ составила 97,9% (OR 53,33; RR 2,586); при сочетании sIgE>0,7 kUA/l и sIgG4 3+ частота формирования толерантности составила 90,1% (OR 30,833; RR 2,613); в случае сочетания sIgE≤0,7 kUA/l и sIgG4 0-2+ толерантность сформирована в 19,2% (OR 0,121; RR 0,29); при sIgE>0,7 kUA/l и sIgG4 0-2+ толерантность не была сформирована ни у одного из обследованных пациентов в течение 6-12 месяцев наблюдения. Данные представлены на рисунке 18.

Таким образом, определены благоприятные прогностические признаки в отношении формирования толерантности при аллергии к БКМ: исходно (до элиминационной диеты) высокие классы концентрации sIgG4 (3+) к БКМ, а также их нарастание в динамике (до высокого (3+) класса концентрации) при легкой сенсибилизации к БКМ или ее отсутствии, p<0,05. И, напротив, неблагоприятным прогностическим признаком в отношении формирования толерантности являются исходно (до элиминационной диеты) низкие классы концентрации sIgG4 (0-2+) вне зависимости от уровня sIgE, а также их снижение в динамике, p<0,05.

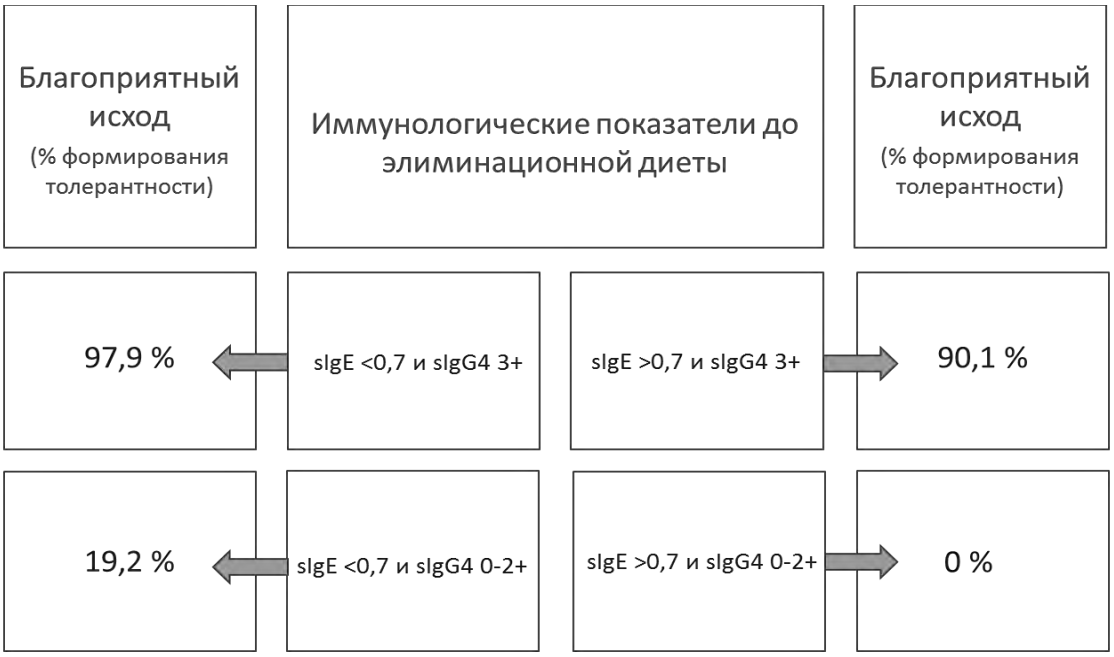


Рисунок 18. Частота формирования толерантности в Группе 1 в зависимости от sIgE/sIgG4 фенотипа (до элиминационной диеты)

Видно, что вне зависимости от уровня sIgE при исходно высоком классе концентрации sIgG4 к БКМ процент формирования толерантности в дальнейшем составляет 90,1-97,9%, что в очередной раз указывает на протективную роль sIgG4 в отношении формирования пищевой толерантности.

Резюме

Таким образом, в настоящем исследовании уровень sIgE к БКМ у детей с ПА не коррелирует с классом sIgG4 как исходно, так и при повторном исследовании.
Определены благоприятные прогностические признаки в отношении формирования толерантности при аллергии к БКМ: исходно (до элиминационной диеты) высокие классы концентрации sIgG4 (3+) к БКМ, либо их нарастание в динамике (до высокого (3+) класса концентрации) при легкой сенсибилизации к БКМ или ее отсутствии, $p<0,05$. И, напротив, неблагоприятными прогностическими признаками в отношении формирования толерантности являются исходно (до элиминационной диеты) низкие классы концентрации sIgG4 (0-2+) вне зависимости от уровня sIgE, а также их снижение в динамике, $p<0,05$.

Разработан алгоритм прогнозирования формирования толерантности к БКМ на основании клинических и исходных (до элиминационной диеты) показателей.

ГЛАВА VI
ОЦЕНКА ПСИХОМЕТРИЧЕСКИХ СВОЙСТВ РУССКОЯЗЫЧНОЙ ВЕРСИИ ВАЛИДИЗИРОВАННОГО ВОПРОСНИКА ПО ОЦЕНКЕ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ЧЛЕНОВ СЕМЬИ РЕБЕНКА С ПА «FLIP»

В соответствии с целью и задачами исследования в ходе настоящего исследования была создана русскоязычная версия валидизированного вопросника по оценке качества жизни членов семьи ребенка с пищевой аллергией, а также проведена оценка психометрических свойств опросника. Создание русскоязычной версии включало в себя несколько этапов, которые представлены ниже.

Описание вопросника

В исследовании разрабатывалась русскоязычная версия специализированного опросника «FLIP» [41]. Вопросник предназначен для оценки качества жизни семей ребенка с пищевой аллергией.

Оригинальная версия вопросника включает 19 вопросов и рассчитана на оценку качества жизни семей детей с пищевой аллергией в возрасте от 6 мес до 7 лет. По согласованию с Andrea Mikkelsen, автором опросника вопросы № 4 и 14 были модифицированы для русскоязычной версии, вопросы № 10, 13 и 15 были удалены и заменены двумя вопросами, более приемлемыми в отношении языковой и культуральной адаптации вопросника. Таким образом, русскоязычная версия вопросника включала 18 вопросов, которые, по аналогии с оригинальной версией, разделены на 3 группы в зависимости от затрагиваемых сфер жизни:

— питание (вопросы № 4, 12, 13);

— эмоции и здоровье (вопросы № 6, 7, 9-11, 15, 16);

— повседневная жизнь (вопросы № 1-3, 5, 8, 14, 17, 18).

Для оценки ответов используется шкала Ликерта, включающая следующую градацию ответов: «постоянно» (7 баллов), «практически всегда» (6 баллов), «часто» (5 баллов), «иногда» (4 балла), «редко» (3 балла), «практически никогда» (2 балла), «никогда» (1 балл), «не придавал(а) значения» (0 баллов). Для упрощения анализа данных использовалось среднее арифметическое оценок по всем трем сферам жизни. Набранная сумма 7 баллов соответствовала максимальному влиянию, 0 баллов – отсутствию негативного влияния заболевания на жизнь членов семьи больного ребенка. Результаты ответов на вопрос № 16 были инвертированы. Таким образом, формат, оценка ответов и процедура перекодирования были идентичны опроснику FLIP [41].

Русскоязычную версию вопросника заполняли родители/законные представители ребенка. Вопросник заполнялся однократно, в день амбулаторного приема.

Валидация вопросника

Процедура валидации русскоязычной версии вопросника «FLIP» включала его языковую и культуральную адаптацию, а также определение психометрических свойств: надежности и конструктивной валидности вопросника.

Языковая и культуральная адаптация

На первом этапе адаптации оригинал вопросника был переведен на русский язык двумя независимыми переводчиками (носителями русского языка). Далее (этап согласования), предварительная русскоязычная версия опросника обсуждалась экспертным комитетом в составе педиатров, специалистов лаборатории социальной педиатрии НЦЗД и переводчика, не участвовавшего в прямом переводе. С учетом предложений русскоязычная версия вопросника была откорректирована в соответствии с языковыми особенностями для лучшего понимания вопросов с полным сохранением их изначального смысла. Третий этап включал в себя обратный перевод предварительной русскоязычной версии на английский язык. Далее была

проведена повторная экспертиза соответствия англо- и русскоязычной версий вопросника. В результате, была создана тест-версия вопросника «FLIP».

Адаптация опросника проведена путем интервьюирования родителей/законных представителей 52 семей детей с пищевой аллергией в возрасте от 1 до 18 мес с целью корректировки вопросов в случае их непонимания или неправильной интерпретации. Все из респондентов являлись носителями русского языка. Заполнение вопросника проводилось респондентами самостоятельно. Все вопросы оказались понятными для респондентов и не вызывали сомнений при заполнении вопросника. По результатам интервьюирования респондентов необходимости в коррекции формулировки вопросов и предлагаемых ответов не возникло.

После адаптации русскоязычной версии опросника автору опросника был отправлен отчет на английском языке с указанием общего числа респондентов, потраченного на заполнение опросника времени (в среднем – 8 мин), возраста больных, с указанием членов семьи, с которыми проводили интервьюирование (матери – 39, матери и отцы – 12, отец – 1) . От автора опросника получена инструкция по перекодировке ответов и разрешение на использование настоящей русскоязычной версии вопросника «FLIP» (см. Приложение).

Психометрические свойства вопросника

При исследовании надежности[1] инструмента исследовалась внутренняя согласованность путем вычисления α-коэффициента Кронбаха. Уровень надежности для вопросников по качеству жизни считается удовлетворительным, если значение α-коэффициента Кронбаха $\geq 0,7$.

[1] Надежность опросника – это способность опросника давать постоянные и точные измерения.

Для определения конструктивной валидности[2] использовался метод «известных групп»[3]. Был сделан ряд предположений о зависимости показателей качества жизни от тяжести клинических проявлений пищевой аллергии, вида вскармливания, продолжительности элиминационной диеты и строгости ее соблюдения, возраста ребенка, длительности фармакотерапии пищевой аллергии, комплаентности родителей врачебным рекомендациям. Последняя оценивалась лечащим врачом по факту проведения назначенной терапии. Также учитывалось количество диагностических мероприятий, включавших консультации специалистов (диетолога, аллерголога-иммунолога, дерматолога), результаты лабораторных и инструментальных исследований.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Участники исследования

Проведено анкетирование родителей/законных представителей 131 ребенка с пищевой аллергией в возрасте от 1 до 18 мес, медиана возраста детей – 8 мес (3; 18). Опрошено матерей – 93 (71%), матерей и отцов – 36 (27,5%), отцов – 2 (1,5%). Кожные проявления аллергии были выявлены у 62 (47,3%), кожные и гастроинтестинальные – у 61 (46,7%), изолированные гастроинтестинальные – у 8 (6,1%) детей.

Среди детей с АтД более, чем у половины пациентов, отмечались проявления легкой степени тяжести (SCORAD<20, N = 67, 54,5% от группы детей с кожными проявлениями), среднетяжелой – у 46 детей (SCORAD 20-60, 37,4% от группы детей с кожными проявлениями), тяжелые проявления выявлены у 10 детей (SCORAD>60, 8,1% от группы детей с кожными проявлениями).

---

[2] Валидность опросника – способность опросника статистически значимо измерять ту основную характеристику, которая в нем заложена. Определение конструктивной валидности необходимо для исследования того, насколько структура опросника позволяет статистически значимо измерить то, что он должен измерить.

[3] При оценке конструктивной валидности методом «известных групп» «респондентов распределяют на группы в зависимости от наличия или отсутствия у них какого-либо фактора. Высказывается наиболее вероятное предположение в отношении распределения у них данного фактора и проводится анализ взаимосвязей показателей в зависимости от изучаемого фактора» .

Гастроинтестинальные симптомы легкой степени тяжести отмечались у 36 пациентов (52,2 % от группы детей с гастроинтестинальными симптомами); гастроинтестинальные симптомы средней степени тяжести выявлены у 25 детей (36,2% от группы детей с гастроинтестинальными симптомами); тяжелые клинические гастроинтестинальные проявления – у 8 детей (11,6% от группы детей с гастроинтестинальными симптомами).

Среди обследованных детей исключительно грудное вскармливание грудное вскармливание (как минимум до 6 мес) получали 70 (53,4%) детей, на смешанном вскармливании находилось 27 (20,6%) детей, полностью на искусственном вскармливании находилось 34 (26,0%) ребенка. У большинства детей – 107 (81,7%) – первые симптомы пищевой аллергии возникали в грудном возрасте (до 12 мес), в половине случаев – у 63 (48%), в первом полугодии жизни.

Анализ продолжительности фармакотерапии пищевой аллергии показал, что за последние 3 мес 42 (32%) ребенка не получали постоянную медикаментозную терапию, 69 (52,7%) детей получали лечение сроком < 1 мес, 14 (10,7%) – от 1 до 2 мес, 6 (4,6%) – получали фармакотерапию практически постоянно.

Длительность элиминационной диеты к моменту начала исследования у 5 (3,8%) пациентов не превышала 1 мес, у 4 (3%) детей – 3 мес, у 52 (39,7%) детей – 6 мес; 70 (53,4%) детей оставались на элиминационной диете > 6 мес. При этом строго соблюдали диету 39 (29,8%) детей (и/или матерей в случае грудного вскармливания); 54 (41,2%) пациента строго соблюдали диету с редкими погрешностями; частичного соблюдения диеты придерживались 34 (26%) пациента.

Анализ комплаентности родителей показал, что в 12 (9,2%) случаях врачебные назначения выполнялись полностью, назначения выполнялись с редкими нарушениями в 54 (41,2%), в полном объеме – в 65 (49,6%) случаях.

Результаты опроса

В настоящем исследовании собрана 131 анкета от респондентов из 131 семьи. Пропущенных ответов не было, что отражает уровень доступности вопросов для понимания. Усредненные показатели вопросника «FLIP» представлены в таблице 19.

Таблица 19. Результаты оценки качества жизни членов семьи детей с пищевой аллергией с помощью вопросника

Показатель	Среднее значение, баллы	Разброс оценок, min-max
Суммарная оценка вопросника «FLIP»	3,04 (1,38; 4,12)	1 – 5,52
Шкала «питание»	3,51 (1,40; 4,36)	1,25 – 5,75
Шкала «эмоции и здоровье»	2,74 (1,10; 4,01)	0,88 – 5,13
Шкала «повседневная жизнь»	3,24 (0,90; 4,47)	0,7 – 5,86

Оценка надежности и конструктивной валидности вопросника

Оценка надежности вопросника (α-коэффициент Кронбаха) при опросе родителей/законных представителей детей в возрасте до 6 мес (n=59) составила 0,72, в возрасте 7-12 мес (n=42) – 0,78; 13-18 мес (n=30) – 0,83, что указывает на удовлетворительную надежность инструмента.

При определении конструктивной валидности вопросника было выявлено, что показатели качества жизни членов семьи детей с пищевой аллергией ассоциированы с выраженностью клинических проявлений и длительностью фармакотерапии пищевой аллергии, продолжительностью и строгостью элиминационной диеты у ребенка и/или матери, длительностью грудного вскармливания, количеством продуктов, исключенных из рациона матери и/или ребенка, количеством

диагностических мероприятий в отношении пациентов, комплаентностью родителей (табл. 20).

Таблица 20. Результаты анализа взаимосвязи значений русскоязычной версии вопросника «FLIP» по исследуемым признакам

Показатель	***rs****	**p**
Возраст	-0,16	0,150
Строгость соблюдения диеты	0,47	0,033
Степень тяжести клинических проявлений пищевой аллергии	0,68	0,010
Длительность фармакотерапии	0,60	0,010
Наличие грудного вскармливания	0,51	0,033
Сроки расширения рациона	0,32	0,033
Количество исключаемых продуктов	0,57	0,010
Количество диагностических мероприятий в анамнезе	0,34	0,033
Комплаентность родителей	-0,23	0,05

Примечание. *rs – коэффициент корреляции Спирмена

Резюме

1. *В ходе языковой и культуральной адаптации, а также пилотного исследования вопросника «FLIP» создан новый инструмент – русскоязычная версия вопросника для оценки качества жизни членов семьи ребенка с ПА «FLIP» (Приложение 2).*
2. *Надежность вопросника «FLIP» составила 0,71.*
3. *Значения «FLIP» оказались зависимы от нескольких показателей, включая выраженность проявлений (объективный SCORAD), длительность фармакотерапии, а также от длительности грудного вскармливания. Чем более*

выражены клинические проявления ПА, чем больше длительность фармакотерапии, а также чем меньше длительность грудного вскармливания, тем ниже показатели качества жизни членов семьи ребенка с ПА по данным русскоязычной версии вопросника«FLIP» .

Таким образом, разработанный вопросник «FLIP» может стать полезным дополнением к существующим инструментам оценки эффективности проводимого лечения.

ГЛАВА VII
ОБСУЖДЕНИЕ

В последние десятилетия отмечается рост распространенности аллергических заболеваний среди детей, в том числе, - пищевой аллергии. У детей раннего возраста наиболее значимым аллергеном является белок коровьего молока (БКМ), частота подтвержденной аллергии к которому составляет 2-3% [37, 45]. При этом этиологическим лечением ПА является исключение из питания причинно-значимых продуктов, т.е. соблюдение элиминационной диеты.

Минимальная продолжительность элиминационной диеты определена последними международными [35, 43] и отечественными [102-104] согласительными документами и составляет 6 месяцев (или 12 месяцев при тяжелых клинических проявлениях). Однако вопрос о продлении элиминационной диеты решается индивидуально, и критерии прогноза формирования толерантности не определены ни в одном из существующих регламентирующих документов. Поэтому вопрос «когда и как вводить в питание ранее исключенный БКМ?» - один из наиболее сложных практических вопросов ведения детей с аллергией к БКМ. С одной стороны, диета должна быть достаточно продолжительной для полного купирования симптомов и формирования толерантности. С другой стороны, неоправданно длительная диета может отрицательно сказываться на нутритивном статусе, формировании пищевого поведения, а также может влиять на качество жизни ребенка и его семьи [97]. В этой связи необходимы оптимизация затрат на диагностические и лечебно-профилактические мероприятия при ведении детей с ПА и разработка четких прогностических критериев своевременного расширения рациона. Соответственно, необходимы исследования, которые более четко позволят определить предикторы формирования толерантности к БКМ, маркеры

толерантности и критерии переносимой дозы молочного белка на этапе расширения рациона.

Пищевая толерантность может быть рассмотрена в двух своих проявлениях. В тех случаях, когда говорят о профилактике ПА, подразумевают пищевую толерантность, которая наблюдается у здоровых детей и которую можно обозначить, как «первичную» толерантность – это формирование переносимости пищевых белков в процессе становления иммунологического феномена «оральной толерантности», когда иммунная система ребенка «обучается» не реагировать активно на широкий спектр белков, поступающих энтерально. О другом типе толерантности говорят у детей с уже имеющейся ПА, у которых может сформироваться толерантность к причинно-значимым аллергенам, т.е. это, условно говоря, - «вторичная» толерантность. Для разных белков частота формирования «вторичной» толерантности различна: наиболее высока она у БКМ и куриного яйца. Значительно реже формирование толерантности встречается при аллергии к таким аллергенам как: арахис, рыба т.п. В настоящее время изучается роль sIgG4 к пищевым белкам в формировании как первичной, так и вторичной пищевой толерантности. Появляется все больше исследований, показывающих, что наличие sIgG4 в сыворотке крови является прежде всего свидетельством контакта организма с причинно-значимым аллергеном/продуктом, что диктует формирование гипотезы о толерогенной функции иммуноглобулинов этого класса. И существовавшее раньше предположение о том, что повышенный уровень sIgG4 может служить маркером пищевой аллергии, признано несостоятельным [55, 62].

Ряд исследований свидетельствуют, что специфический IgG4 ответ на белки коровьего молока является физиологическим [62], при этом показано, что он более выражен при раннем введении молочного белка [30, 32]. В дальнейшем специфические IgG4, по всей видимости, вовлечены в формирование толерантности к пищевым белкам [37].

Однако, статистически значимо определить роль sIgG4 при аллергических болезнях можно только сравнив данные у здоровых детей и детей с аллергопатологией.

С этой целью в настоящем исследовании был проведен анализ уровней sIgG4 к основным пищевым белкам у 118 детей без аллергопатологии и отягощенного наследственного анамнеза по аллергическим болезням.

Установлено, что в группе сравнения общая частота выявления sIgG4 к исследуемым пищевым белкам составила 88,1%, при этом sIgG4 к БКМ и всем его фракциям выявляются у 47,5% детей этой группы.

По данным литературы обнаружено лишь 2 исследования, в которых опубликованы результаты по исследованию sIgG4 в группах детей с ПА и детей без проявлений аллергии и отягощенного аллергологического анамнеза [28, 36]. Так же, как и в настоящем исследовании, было установлено, что у детей без проявлений аллергии sIgG4 к пищевым белкам определялись значимо чаще, чем в группе детей с ПА. Также для группы сравнения в исследованиях Lee JH и соавторов [36], а также Ito K. и соавторов [28] были характерны более высокие уровни sIgG4 в отличие от детей с ПА. Полученные ранее данные в целом не противоречат данным настоящего исследования.

Важно отметить, что частота выявления sIgG4 к козьему молоку в группе сравнения составила 72,0% и значимо не отличалась от частоты выявления sIgG4 к коровьему молоку (86,4%). Интересен тот факт, что не обнаружено влияние наличия или отсутствия козьего молока в питании кормящей матери или ребенка на показатели частоты выявления sIgG4 к козьему молоку, что еще раз подтверждает общность иммунного ответа на эти пищевые белки.

Анализ классов концентрации sIgG4 у детей группы сравнения показал преобладание sIgG4 высокого (3+) класса концентрации, которые были выявлены у

55,1% детей к подавляющему числу пищевых белков (коровье молоко, козье молоко, казеин, ВЛГ) в сравнении с sIgG4 среднего и низкого класса концентрации (суммарно 1+ и 2+) к тем же аллергенам.

В ходе исследования было сделано предположение о том, что sIgG4-ответ может иметь возрастные отличия. Оказалось, что в группе детей без проявлений аллергии и отягощенного аллергологического анамнеза имеется зависимость частоты выявления sIgG4 от возраста: sIgG4 высокого (3+) и среднего (2+) класса концентрации к БКМ, козьему молоку и ВЛГ среди детей 7-12 месяцев встречаются значимо чаще, чем среди детей в возрасте 1-6 месяцев ($p < 0,05$). Среди детей старше 1 года частота выявления sIgG4 к козьему молоку, казеину, глютену и овальбумину значимо выше, чем в группе детей первого года жизни ($p<0,05$). Следует полагать, что обнаруженные возрастные отличия, во-первых, связаны с расширением рациона детей, и, судя по всему, с усилением sIgG4-ответа по мере роста ребенка. Важно отметить, что частота выявления sIgG4 по мере роста детей увеличивается преимущественно к тем пищевым белкам, которые входят в состав основных продуктов, составляющих рацион детей раннего возраста.

При исследовании влияния вида вскармливания на показатели частоты выявления специфических IgG4 в группе сравнения выявлено, что в группе детей без клинических проявлений аллергии и отягощенного аллергоанамнеза, находящихся на искусственном вскармливании, частота выявления sIgG4 к ВЛГ (82,1%) статистически значимо выше, чем у детей, находящихся на грудном вскармливании (51,5%), $p<0,01$. Несколько забегая вперед, хочется отметить результаты одного из исследований, где было выявлено, что дети с аллергией к БКМ, имеющие более низкий уровень IgG4 к ВЛГ, нуждаются в более пролонгированной элиминационной диете [64]**.** Вероятно, сниженная продукция sIgG4 к ВЛГ может влиять на формирование пищевой аллергии и ее прогноз, однако в настоящем исследовании в группе детей с ПА подтверждения этому найдено не было.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что у детей без аллергии и отягощенного наследственного анамнеза по аллергическим болезням sIgG4-ответ наблюдается практически у всех и усиливается по мере роста ребенка. Это, учитывая последние данные исследований, позволяет рассматривать иммуноглобулины класса G4 как естественный защитный фактор в отношении формирования «первичной» толерантности.

Прежде, чем переходить к анализу лабораторных маркеров формирования толерантности у детей с ПА, был проведен анализ клинических факторов, влияющих на формирование толерантности, а также были оценены сроки формирования толерантности у детей с ПА.

Очевидно, что сроки формирования толерантности у пациентов с ПА и, соответственно, сроки элиминационных мероприятий при аллергии к БКМ, индивидуальны. В настоящем исследовании получены следующие данные: пищевую толерантность к БКМ и его фракциям после 6-12 месяцев безмолочной диеты сформировало 50,3% наблюдаемых детей (N=77). При этом к концу 1-го года жизни в наблюдаемой группе детей с ПА толерантность к молочным белкам сформировало 42 ребенка (27,5% от всей группы детей с ПА и 54,5% от всех сформировавших толерантность), к концу 2-го года жизни – 35 детей (22,8 % от всей группы детей с ПА и 46,0% детей из всех сформировавших толерантность), что в целом соответствует данным литературы.

Обобщенные литературные данные и данные литературного исследования представлены в таблице 21.

Таблица 21. Частота (%) формирования толерантности у детей с аллергией к БКМ в разном возрасте в зависимости от формы аллергии

	Частота формирования толерантности к БКМ (%)									
Возраст, г	1	2	3	4	5	8	9	10	12	16
IgE и не IgE – опосредованные формы										
Host A, Halken S. 1990	56	77	87							
Saarinen KM, 2005		51								
Vanto T, 2004		44	69	77						
Garcia-Ara MC, 2004				68						
Wood RA, 2012					53					
Данные настоящего исследования	27,5	50,3								
IgE – опосредованная форма										
Elizur A, 2012		41		57						
Skripak JM, 2007				19		42		52	64	79
Saarinen KM, 2005					74		85			
Данные настоящего исследования	19,8	40,6								
Не IgE – опосредованная форма										
Saarinen KM, 2005					100					
Данные настоящего исследования	38,7	64,5								

Так, частота формирования толерантности к молочным белкам у детей, имевших аллергию к БКМ на первом году жизни, по данным Elizur A. с соавт. [17] составляет 41% детей к 2 годам и 57% – к 4-летнему возрасту. По данным Vanto T. с соавт. [69], частота формирования толерантности среди детей с аллергией к БКМ к 2-м годам составила 44%. Результаты проспективного исследования Host A., Halken S. и соавторов дали следующие цифры по формированию толерантности при аллергии к БКМ: 56% наблюдаемых детей сформировали толерантность к концу 1-го года жизни, 77% и 87% - к концу 2-го и 3-го годов жизни соответственно.

В настоящем исследовании при анализе степени тяжести клинических проявлений установлено, что среди детей, сформировавших толерантность к БКМ к концу первого года жизни преобладали пациенты с легкими клиническими проявлениями ПА (N = 29, что составило 69,0% от группы детей, сформировавших толерантность к концу первого года жизни). И, напротив, среди детей, сформировавших пищевую толерантность к БКМ к концу второго года жизни, преобладали пациенты со среднетяжелыми и тяжелыми клиническими проявлениями ПА (N = 21, что составило 60,0% от группы детей, сформировавших толерантность к концу второго года жизни). Это соответствует данным литературы: согласно EAACI и Yavuz S.T. с соавт. [43, 86] тяжелое течение атопического дерматита является клиническим предиктором персистирования аллергии к БКМ.

Интересно отметить, что все пациенты из наблюдаемой группы детей с ПА с изолированными гастроинтестинальными симптомами (N = 11) сформировали пищевую толерантность к БКМ и его фракциям к концу первого года жизни. Сравнительный статистический анализ этой подгруппы детей не проводился в силу малой выборки, однако, совершенно очевидно, что изолированные гастроинтестинальные проявления ПА следует рассматривать как благоприятный прогностический признак в отношении формирования толерантности.

При формировании пищевой толерантности большое значение имеют длительность грудного вскармливания, вида смеси в случае ее использования (частичный и высокий гидролиз смеси, аминокислотные смеси), сроки введения прикормов, выбор продуктов для введения, состояние желудочно-кишечного тракта и состав микрофлоры кишечника, состояние врожденного и гуморального иммунитета. Существующие регламентирующие документы [35, 43] настоятельно рекомендуют сохранение грудного вскармливания не менее, чем в течение 4-6 месяцев, т.к. доказан протективный эффект грудного вскармливания в отношении развития пищевой аллергии, а также в отношении формирования толерантности. Негативное влияние искусственного вскармливания также показано в ряде исследований. Так, введение в кормление детей в родильных домах стандартных смесей на основе коровьего молока увеличивает риск развития аллергии по сравнению с детьми, получающими грудное молоко или смеси на основе гидролизованных белков [24, 50]. По данным крупного мультицентрового рандомизированного исследования, в которое было включено 2252 новорожденных группы риска, получавших смесь на основе умеренно гидролизованного сывороточного белка или смесь на основе высокогидролизованного сывороточного белка и высокогидролизованного казеина [78] выявлено, что произошло значительное снижение частоты формирования синдрома атопического дерматита/экземы в 1, 3, 6 и 10 лет у детей, получавших именно гидролизованные смеси [75-77].

В настоящем исследовании благоприятными прогностическими признаками в отношении формирования пищевой толерантности при аллергии к БКМ и его фракциям определены грудное вскармливание минимум в течение 6-ти месяцев, отсутствие отягощенного наследственного аллергологического анамнеза, а также изолированные гастроинтестинальные проявления ПА. И, соответственно, неблагоприятными клиническими прогностическими признаками в отношении формирования пищевой толерантности у детей с ПА являются искусственное вскармливание, а также отягощенный наследственный анамнез по аллергическим

болезням, что в целом соответствует данным литературы и еще раз подтверждает необходимость в более тщательном выделении детей из групп риска по развитию аллергических болезней и проведению соответствующих превентивных мер.

Далее в группе детей с ПА были проанализированы лабораторные маркеры, как возможные предикторы формирования толерантности.

Прежде, чем переходить к обсуждению самих результатов лабораторных исследований, хочется подчеркнуть, что в настоящее время есть некоторые данные, позволяющие в той или иной степени предположить исход провокационной пробы. Эти же критерии могут являться предикторами положительных или отрицательных результатов диагностического введения БКМ, что в некоторой степени также может служить маркером формирования толерантности в дальнейшем. Так, например, по разным данным предикторами положительной провокационной пробы с белком коровьего молока являются уровни sIgE к молоку выше 5 kU/l у детей до 2-х лет [13]; по данным Yavuz и соавт. - уровень sIgE выше 2,8 kU/l у детей до 1 года, выше 11,1 у детей до 2х лет и выше 11,7 у детей до 4х лет [73, 85]. Vassilopoulou и соавт. [70] определен положительный прогностический порог: sIgE более 25,4 kU/l. Соответственно, в этих случаях провокационную пробу (или введение продукта) рекомендуется отложить. Для не-IgE-опосредованной аллергии к БКМ лабораторных предикторов не разработано и врач может ориентироваться только на данные анамнеза и результаты провокационной пробы (диагностического введения продукта) [85, 97].

В настоящем исследовании установлено, что при IgE-опосредованной форме предикторами формирования пищевой толерантности при аллергии к БКМ являются исходно (до элиминационной диеты) низкие уровни sIgE к БКМ и его фракциям, а также снижение исходно высоких уровней sIgE в динамике с 3-го уровня сенсибилизации на 2 уровня и более. Полученные значения существенно не отличаются от данных литературы. Диагностическое введение продукта удалось провести у 77 детей при уровне sIgE < 8,6 kUA/l.

Переходя к обсуждению данных по определению sIgG4 в группе детей с ПА, необходимо подчеркнуть, что уже достаточно давно показано участие sIgG4 в модифицированном иммунном ответе Th2-типа, характеризующегося нарастанием IgG4 и снижением IgE-ответа и представляющего важный механизм формирования толерантности к аллергенам [95]. Установлено, что выработка sIgG4 без сопутствующего IgE-ответа служит отличительным признаком как толерантности, так и иммунитета, например, к ядам насекомых, пищевым антигенам и т.п. Повышенные дозы аллергена могут индуцировать Th2-ответ, сочетающий признаки как иммунитета, так и толерантности: образуются IgG4 , но не IgE.

Так, в подтверждение тому, при введении причинно-значимых продуктов в нарастающих дозах при пищевой аллергии у детей (БКМ, куриное яйцо, арахис) показано нарастание sIgG4 к этим аллергенам [40, 55]. Аналогичный механизм показан и при проведении аллергенспецифической иммунотерапии, при которой в патогенезе значимую роль играет выработка толерогенных sIgG4 к причинно-значимым аллергенам. И, напротив, показано, что у части детей, постоянно контактирующих с кошкой, могут вырабатываться IgG4, однако аллергия при этом не развивается.

Таким образом, IgG4 возможно рассматривать как естественный защитный фактор в отношении формирования пищевой аллергии у детей раннего возраста. При этом выработка sIgG4 происходит в ответ на введение потенциально аллергенных пищевых продуктов.

По данным одного из проспективных исследований [55], при обследовании детей 8-9 лет, у которых в раннем возрасте отмечалась аллергия к БКМ, было показано, что дети, имевшие на первом году жизни аллергию к БКМ, а в дальнейшем сформировавшие толерантность, имели более высокий уровень специфических IgG4 к этому белку. Интересно, что IgG4 антитела в сыворотках крови детей, развивших толерантность к БКМ, обладали более высокой связывающей способностью к более широкому спектру эпитопов, чем у детей с персистирующей аллергией к БКМ [55,

79]. Показано также, что дети с аллергией к БКМ, имеющие более низкий уровень IgG4 к бета-лактоглобулину нуждаются в более пролонгированной элиминационной диете [64].

Данные настоящего исследования показали, что общая частота выявления sIgG4 к исследуемым пищевым белкам в группе детей с ПА составила 64,7%, что статистически значимо ниже, чем в группе детей без клинических проявлений ПА, где частота выявления sIgG4 составила 88,1%, $p<0,01$. При этом в группе детей с ПА, так же, как у детей группы сравнения, выявлено преобладание sIgG4 высокого уровня (3+) к подавляющему числу аллергенов, за исключением сои и глютена. Общая частота выявления sIgG4 к БКМ в группе детей с ПА статистически значимо ниже, чем в группе детей без отягощенного аллергологического анамнеза (64,7 и 86,4% соответственно), $p<0,01$;

В отличие от группы сравнения, в группе детей с ПА статистически значимой разницы в частоте выявления того или иного класса концентрации sIgG4 к исследуемым аллергенам в зависимости от возраста выявлено не было. Единственным исключением был глютен: частота выявления sIgG4 к глютену среди детей в возрасте 1-6 месяцев была статистически значимо ниже частоты выявления sIgG4 к глютену среди детей в возрасте 7-12 месяцев (9,3% и 24,6% соответственно), $p<0,05$. Наиболее вероятно, увеличение частоты определения IgG4 к глютену с возрастом связано с постепенным расширением рациона ребенка.

При анализе влияния вида вскармливания на показатели sIgG4 среди детей первого года жизни с ПА обнаружено, что у детей первого года жизни, находившихся на грудном вскармливании, статистически значимо чаще выявлялись sIgG4 к казеину и к глютену в сравнении с детьми на искусственном и смешанном вскармливании ($p<0,05$), что фактически говорит о том, что IgG4-ответ у детей, находящихся на грудном вскармливании, ближе к таковому у детей группы

сравнения – детей без проявлений аллергии и отягощенного наследственного анамнеза.

При анализе частоты выявления sIgG4 в группах, сформировавших (Группа 1А) и не сформировавших толерантность (Группа 1В), было установлено, что для детей, в дальнейшем сформировавших толерантность, изначально характерно преобладание sIgG4 высокого класса концентрации (3+) к БКМ и его фракциям, а также к козьему молоку. В группе детей, сформировавших толерантность, частота выявление sIgG4 ко всем аллергенам была значительно выше, чем в группе детей, не сформировавших толерантность к этим белкам. Соответственно, отсутствие sIgG4 к вероятным причинно-значимым аллергенам до элиминационной диеты следует расценивать как неблагоприятный прогностический признак в отношении формирования толерантности при ПА у детей раннего возраста.

Полученные данные подтверждают гипотезу о толерогенной роли sIgG4 не только при формировании «первичной», но и «вторичной» толерантности.

Однако, интересен тот факт, что вне зависимости от формирования пищевой толерантности, частота выявления sIgG4 к исследуемым пищевым аллергенам в обеих группах (Группа 1А и Группа 1В) при повторном исследовании статистически значимо выше, чем при первом (до элиминационной диеты), $p< 0,05$. При этом в группе детей, сформировавших толерантность, при повторном исследовании статистически значимо чаще встречаются sIgG4 высокого и среднего класса концентрации (суммарно) к БКМ, козьему молоку, ВЛГ, сое по сравнению с группой сравнения соответствующей возрастной категории, $p<0,05$. В группе детей, не сформировавших пищевую толерантность, частота выявления sIgG4 при повторном исследовании сопоставима с таковой в группе сравнения соответствующей возрастной категории.

Интересен тот факт, что в группе детей, не сформировавших в дальнейшем толерантность, у большинства детей имелась тенденция к увеличению частоты выявления sIgG4 на этапе расширения рациона, несмотря на исходно низкие показатели sIgG4 к БКМ и его фракциям. При подробном анализе имело место не строгое соблюдение элиминационного режима, что могло привести к нарастанию sIgG4 в динамике.

По данным исследования С.Г. Макаровой [99] частота выявления sIgG4 к БКМ в возрасте до 3-х лет составила менее 50%, тогда как в группе детей с ПА более старшего возраста, куда вошли дети с персистирующей формой ПА, частота выявления sIgG4 составила 41 % у детей 3-10 лет, а в возрасте 3-10 лет – 36%. Это также согласуется с данными настоящего исследования.

Следовательно, в настоящем исследовании показано, что ключевым прогностическим признаком, является исходно высокий уровень sIgG4 к причинно-значимым аллергенам. Соответственно, sIgG4 к пищевым белкам не может быть использовано с целью диагностики ПА, однако может применяться с целью оценки прогноза формирования толерантности на различных этапах лечебного процесса: до и на фоне элиминационной диеты.

В некоторых исследованиях [38, 40, 56] рассматривается прогностическое значение соотношения sIgE/sIgG4. Показано, что для детей, сформировавших толерантность к БКМ, характерно снижение уровней sIgE и повышение sIgG4 [38, 40, 55]. Прежде, чем переходить к анализу соотношения sIgE/sIgG4, в настоящем исследовании была исследована корреляция уровней этих иммуноглобулинов к БКМ у детей с ПА. Установлено, что уровни иммуноглобулинов не коррелируют друг с другом, что вполне предсказуемо, т.к., согласно Ройту и соавторам, их синтез опосредуется различными иммуно-генетическими механизмами [101].

В результате анализа динамики уровней sIgE/sIgG4 в группах детей, сформировавших и не сформировавших толерантность, были определены благоприятные прогностические признаки в отношении формирования

толерантности при аллергии к БКМ: исходно (до элиминационной диеты) высокие классы концентрации sIgG4 (3+) к БКМ, а также их нарастание в динамике (до высокого (3+) класса концентрации) при легкой сенсибилизации к БКМ или ее отсутствии, $p<0,05$. И, напротив, неблагоприятными прогностическими признаками в отношении формирования толерантности являются исходно (до элиминационной диеты) низкие классы концентрации sIgG4 (0-2+) вне зависимости от уровня sIgE, а также их снижение в динамике, $p<0,05$.

Согласно рекомендациям EAACI 2014 г. решение вопроса о введении в питание причинно-значимого белка возможно после 6-12 месяцев элиминационной диеты. На основании настоящего исследования были разработаны практические рекомендации, соблюдение которых позволяет снизить вероятность обострения при диагностическом введении продукта. Согласно этим рекомендациям детям с аллергией к БКМ, у которых до элиминационной диеты детектированы sIgG4 высокого класса концентрации (3+) к БКМ вне зависимости от уровня sIgE, диагностическое введение продукта с высокой (>90%) прогностической вероятностью отсутствия реакции и дальнейшим формированием толерантности можно проводить через 6 месяцев лечебной элиминационной диеты. Всем остальным детям диагностическое введение продукта более целесообразно проводить через 12 месяцев.

При любом аллергическом заболевании существенно страдает качество жизни как самого ребенка, так и членов его семьи. Как правило, влияние болезни заключается в тех или иных социально-экономических ограничениях, а также в изменении психоэмоционального статуса членов семьи. В одном из последних исследований по влиянию аллергических болезней на поведение ребенка (обследовали детей в возрасте 4 и 7 лет) показана ассоциация наличия аллергической патологии с такими поведенческими нарушениями, как повышенная тревожность, беспокойство и даже депрессия [44]. Так, качество жизни детей со среднетяжелыми и тяжелыми клиническими проявлениями атопического дерматита ниже, чем у детей

с сахарным диабетом, псориазом, бронхиальной астмой [3]. Дополнительным негативным фактором является необходимость соблюдения постоянной и иногда жесткой элиминационной диеты. При этом, по данным ряда исследований, качество жизни детей с пищевой аллергией к БКМ существенно ниже, чем при пищевой аллергии к другим пищевым продуктам [25, 80].

В соответствии с целями и задачами в результате настоящем исследовании была разработана русскоязычная версия специализированного вопросника по оценке качества жизни членов семьи ребенка с пищевой аллергией «FLIP». Создание русскоязычной версии опросника проводилось с общепринятой методологией, включавшей языковую и культуральную адаптацию опросника, а также оценку психометрических свойств.

Оценка надежности русскоязычной версии опросника дала удовлетворительные результаты: от 0,72 до 0,83. Значения вопроснико «FLIP» оказались зависимыми от степени выраженности клинических проявлений пищевой аллергии у ребенка, длительности фармакотерапии, элиминационной диеты и строгости ее соблюдения, числа продуктов, исключаемых из рациона питания, продолжительности грудного вскармливания.

Оригинальный вопросник «FLIP» показал более высокий уровень надежности (0,95) и значительное влияние пищевой аллергии на различные сферы жизни членов семьи ребенка с этой патологией: питание, здоровье и эмоции, ежедневная жизнь . В ходе проспективного исследования по мониторингу показателей оригинального вопросника «FLIP» в динамике у детей с аллергией к БКМ выявлена статистически значимая разница в оценке качества жизни членов семьи, чьи дети сформировали и не сформировали пищевую толерантность по итогам шестимесячного наблюдения. В нашем исследовании показана статистически значимая связь показателей вопросника «FLIP» с длительностью соблюдения элиминационной диеты, что отражает сроки формирования толерантности, т.к. необходимость в сохранении

строгой элиминационной диеты продиктована отсутствием формирования пищевой толерантности к причинно-значимым аллергенам.

Таким образом, данные по оценке психометрических свойств вопросника «FLIP» указывают на негативное влияние пищевой аллергии на качество жизни членов семьи ребенка с этим заболеванием, преимущественно за счет социально-экономических ограничений. Разработанный вариант вопросника является удобным и эффективным инструментом в оценке качества жизни членов семьи детей с ПА и целесообразно проведение дальнейших этапов его валидации.

ВЫВОДЫ

1. У детей первых 18 месяцев жизни с пищевой аллергией общая частота выявления sIgG4 к пищевым белкам (коровье молоко и его фракции, козье молоко, овальбумин, глютен, белок сои) составляет 64,7%, что статистически значимо ниже, чем в группе детей того же возраста без клинических проявлений аллергии и отягощенного аллергологического анамнеза, где частота выявления sIgG4 к тем же пищевым белкам составляет 88,1% ($p<0,01$), при этом в обеих группах преобладают высокие классы концентрации sIgG4 (3+) к подавляющему числу аллергенов. Частота выявления sIgG4 к белкам коровьего молока у детей без клинических проявлений аллергии и отягощенного аллергологического анамнеза статистически значимо выше, чем у детей раннего возраста с пищевой аллергией: 86,7% и 64,7% соответственно ($p<0,01$).

2. У детей без клинических проявлений аллергии и отягощенного аллергологического анамнеза выявлены возрастные особенности sIgG4-ответа: частота выявления sIgG4 к коровьему молоку, козьему молоку и β-лактоглобулину статистически значимо выше у детей 7-12 месяцев по сравнению с детьми 1-6 месяцев ($p <0,05$); частота выявления sIgG4 к козьему молоку, казеину, глютену и

овальбумину у детей старше 1 года статистически значимо выше, чем у детей первого года жизни ($p<0,05$). В группе детей с пищевой аллергией возрастные различия уровней sIgG4 выявлены только для глютена: в возрасте 7-12 месяцев они встречаются чаще, чем в 1-6 месяцев ($p<0,05$).

3. Частота выявления sIgG4 к козьему молоку значимо не отличается от частоты выявления sIgG4 к коровьему молоку, составляет 56% у детей с пищевой аллергией и 72% у детей группы сравнения и не зависит от наличия или отсутствия козьего молока в питании кормящей матери и/или ребенка, что подтверждает общность иммунного ответа на белки коровьего и козьего молока.

4. Не выявлено взаимосвязи между характером клинических проявлений (кожные и/или гастроинтестинальные), тяжестью клинических проявлений, формой пищевой аллергии (IgE-опосредованная или не-IgE-опосредованная) и общей частотой выявления sIgG4 к пищевым белкам. Высокие уровни sIgG4 (3+) к коровьему молоку, казеину и овальбумину чаще встречаются у детей с легкими клиническими проявлениями пищевой аллергии ($p<0,05$). Отсутствует корреляция между уровнем sIgG4 и sIgE к БКМ.

5. Клинико-анамнестическими предикторами более раннего формирования пищевой толерантности являются отсутствие отягощенного наследственного аллергологического анамнеза ($p<0,05$), легкие клинические проявления пищевой аллергии ($p<0,05$), изолированная гастроинтестинальная форма пищевой аллергии, сохранение грудного вскармливания минимум в течение 6-ти месяцев ($p <0,05$).

6. К концу первого года жизни в наблюдаемой группе детей с пищевой аллергией толерантность к белкам коровьего молока сформировало 42 ребенка (27,5% от всей группы детей с пищевой аллергией и 54,5% от всех сформировавших толерантность), к концу второго года жизни – 35 детей (22,8 % от всей группы детей с пищевой аллергией и 45,5% детей из всех сформировавших толерантность). В целом клиническую толерантность к белкам коровьего молока после 6-12 месяцев безмолочной диеты сформировали 50,3% наблюдаемых детей.

7. Лабораторными предикторами более раннего формирования толерантности при аллергии к БКМ и его фракциям являются: исходно (до элиминационной диеты) высокие (3+) уровни sIgG4 к БКМ ($p<0,05$), нарастание sIgG4 в динамике до высокого (3+) уровня при sIgE ≤0,7 kUA/l ($p<0,05$); или исходно низкие уровни sIgE к БКМ и его фракциям, а также снижение исходно высоких уровней sIgE в динамике на 1 класс и более ($p<0,05$). Ухудшают прогноз формирования толерантности: исходно низкие уровни sIgG4 к БКМ (1-2+) или их отсутствие вне зависимости от уровня sIgE ($p<0,05$).

8. Сочетание исходных показателей «sIgE ≤0,7 и sIgG4 3+» и «sIgE >0,7 и sIgG4 3+» является предиктивным критерием формирования толерантности через 6-12 месяцев элиминационной диеты с вероятностью 90,1- 97,9 %. При сочетании показателей «sIgE ≤0,7 и sIgG4 0-2+» и «sIgE >0,7 и sIgG4 0-2+» благоприятный исход формирования толерантности составляет от 0 до 19,2 %.

9. Разработанная русскоязычная версия специализированного вопросника по качеству жизни семьи ребенка с ПА продемонстрировала средний уровень внутреннего постоянства вопросника и взаимосвязь результатов вопросника с выраженностью клинических проявлений, длительностью фармакотерапии, видом вскармливания, сроками и строгостью соблюдения элиминационной диеты; что создает предпосылки для успешного проведения дальнейших этапов валидизации нового вопросника и, соответственно, его применения в педиатрической практике.

Практические рекомендации

1. Определение sIgG4 к пищевым белкам следует применять с целью оценки прогноза формирования толерантности на различных этапах лечебного процесса: до и на фоне элиминационной диеты, и не рекомендуется к использованию с целью диагностики пищевой аллергии.
2. При условии соблюдения матерью элиминационной диеты рекомендуется сохранение исключительно грудного вскармливания у детей с пищевой аллергией (как минимум до 6 мес), поскольку это улучшает прогноз формирования толерантности к белкам коровьего молока и другим пищевым аллергенам.
3. Для определения оптимальной продолжительности элиминационной диеты и снижении риска обострений при диагностическом введении продукта рекомендуется использовать разработанный алгоритм прогнозирования формирования толерантности (Приложение 1).

Приложение 1

Алгоритм прогнозирования формирования толерантности

Диагностическое введение молочных продуктов через 6 мес элиминационной диеты с высокой прогностической вероятностью отсутствия реакции можно проводить детям с изолированными гастроинтестинальными проявлениями аллергии, с легким течением заболевания, при исходно низких уровнях sIgE к БКМ и его фракциям, а также снижении исходно высоких уровней sIgE в динамике до умеренной степени сенсибилизации (2 класс) и ниже, детям с исходно высокими уровнями sIgG4 к БКМ и/или нарастанием их в динамике (рис. 19).

Высока вероятность реакции у детей с ПА при диагностическом введении БКМ через 6 мес в случае исходно высоких уровней sIgE (3 класс сенсибилизации и более) и при отсутствии их снижения в динамике на фоне элиминационной диеты, при отсутствии или исходно низких уровнях sIgG4 к БКМ (1-2+) и отсутствии их нарастания или снижении sIgG4 БКМ в динамике.

При тяжелых клинических проявлениях ПА диагностическое введение продукта следует проводить не ранее, чем через 12 месяцев после элиминационной диеты.

Прогноз	Клинико-анамнестические данные	Данные исходного иммунологического обследования	Рекомендуемые сроки диагностического введения БКМ
Улучшают прогноз	Легкие клинические проявления ПА Изолированные гастроинтестинальные симптомы Грудное вскармливание ≥ 6 мес	sIgE ≤ 0,7 kUA/l + sIgG4 3+* *Благоприятный исход формирования толерантности составляет 97,9% sIgE > 0,7 kUA/l + sIgG4 3+* *Благоприятный исход формирования толерантности составляет 90,1%	Через 6 месяцев элиминационной диеты
Ухудшают прогноз	Тяжелые клинические проявления ПА Отягощенный наследственный анамнез Искусственное вскармливание Кожные проявления ПА	sIgE ≤ 0,7 kUA/l + sIgG4 0-2+* *Благоприятный исход формирования толерантности составляет 19,2% sIgE > 0,7 kUA/l + sIgG4 0-2+* *Благоприятных исходов формирования толерантности за период наблюдения зафиксировано не было	Не ранее, чем через 12 месяцев элиминационной диеты

Рисунок 19. Алгоритм прогнозирования формирования толерантности (и отрицательных результатов диагностического введения элиминированного ранее БКМ)

Приложение 2

ВОПРОСНИК*

Пожалуйста, ответьте на каждый вопрос, отмечая верный ответ галочкой

1	Если бы Вы и Ваша семья планировали выходной или отпуск, насколько бы выбор был ограничен пищевой аллергией Вашего ребенка?							
	Резко ограничен	Очень ограничен	Умеренно ограничен	Несколько ограничен	Кое в чем ограничен	Практически не ограничен	Не ограничен	Не имеет значения
	7	6	5	4	3	2	1	0
2	**Если бы Вы и Ваша семья планировали пойти в ресторан, насколько выбор блюд был бы ограничен пищевой аллергией Вашего ребенка?**							
	Резко ограничен	Очень ограничен	Умеренно ограничен	Несколько ограничен	Кое в чем ограничен	Практически не ограничен	Не ограничен	Не имеет значения
	7	6	5	4	3	2	1	0
3	**Ограничиваете ли Вы посещение общественных мероприятий, где включено питание, в связи с пищевой аллергией Вашего ребенка?**							
	Резко ограничен	Очень ограничен	Умеренно ограничен	Несколько ограничен	Кое в чем ограничен	Практически не ограничен	Не ограничен	Не имеет значения
	7	6	5	4	3	2	1	0
4	**Как часто Вы сталкивались с трудностями при попытке объяснить членам Вашей семьи, что ребенку и/или Вам (если Вы кормите грудью) «нельзя» некоторые продукты?**							
	Постоянно	Практически всегда	Часто	Иногда	Редко	Практически никогда	Никогда	Не придавал (а) значения
	7	6	5	4	3	2	1	0
5	**В течение последнего месяца как часто Вам приходилось уделять много времени для выбора продуктов (хождение по магазинам, чтение этикеток), а также для приготовления еды?**							
	Постоянно	Практически всегда	Часто	Иногда	Редко	Практически никогда	Никогда	Не придавал (а) значения
	7	6	5	4	3	2	1	0
6	**Как часто в прошлом месяце Вы были обеспокоены тем, что Ваш ребенок будет иметь реакцию на пищевые продукты?**							
	Постоянно	Практически всегда	Часто	Иногда	Редко	Практически никогда	Никогда	Не придавал (а) значения
	7	6	5	4	3	2	1	0
7	**Как часто в течение последнего месяца Вы задумывались о том, что пищевая аллергия Вашего ребенка может не пройти с возрастом?**							
	Постоянно	Практически всегда	Часто	Иногда	Редко	Практически никогда	Никогда	Не придавал (а) значения
	7	6	5	4	3	2	1	0
8	**Как часто в течение последнего месяца Вы были обеспокоены пищевой аллергией Вашего ребенка, когда оставляли его на попечении других людей (детский сад, няня)?**							

	Постоянно	Практически всегда	Часто	Иногда	Редко	Практически никогда	Никогда	Не придавал (а) значения
	7	6	5	4	3	2	1	0
9	**Как часто в течение последнего месяца Вы сталкивались с ситуацией, когда Вам трудно объяснить людям (не членам Вашей семьи) то, что Вашему ребенку необходимо исключать определенные продукты питания?**							
	Постоянно	Практически всегда	Часто	Иногда	Редко	Практически никогда	Никогда	Не придавал (а) значения
	7	6	5	4	3	2	1	0
10	**Как часто в течение последнего месяца Вы чувствовали себя расстроенной(-ым) из-за пищевой аллергии Вашего ребенка?**							
	Постоянно	Практически всегда	Часто	Иногда	Редко	Практически никогда	Никогда	Не придавал (а) значения
	7	6	5	4	3	2	1	0
11	**В течение последнего месяца как часто Вы беспокоились по поводу того, что Ваш ребенок может не получить «нормальное» воспитание из-за пищевой аллергии?**							
	Постоянно	Практически всегда	Часто	Иногда	Редко	Практически никогда	Никогда	Не придавал (а) значения
	7	6	5	4	3	2	1	0
12	**Как часто в течение последнего месяца Вам удавалось разнообразить свой рацион (для кормящих матерей) или рацион Вашего ребенка?**							
	Постоянно	Практически всегда	Часто	Иногда	Редко	Практически никогда	Никогда	Не придавал (а) значения
	7	6	5	4	3	2	1	0
13	**В течение последнего месяца как часто Вы волновались по поводу питательной ценности рациона Вашего ребенка?**							
	Постоянно	Практически всегда	Часто	Иногда	Редко	Практически никогда	Никогда	Не придавал (а) значения
	7	6	5	4	3	2	1	0
14	**В течение последнего месяца как часто Вы испытывали беспокойство по поводу роста цен на питание для Вашего ребенка?***							
	Постоянно	Практически всегда	Часто	Иногда	Редко	Практически никогда	Никогда	Не придавал (а) значения
	7	6	5	4	3	2	1	0
15	**В течение последнего месяца как часто Вас тревожили замечания других людей по поводу пищевой аллергии Вашего ребенка?**							
	Постоянно	Практически всегда	Часто	Иногда	Редко	Практически никогда	Никогда	Не придавал (а) значения
	7	6	5	4	3	2	1	0
16	**Как часто в течение последнего месяца Вы чувствовали, что Ваш ребенок счастлив и/или доволен?**							
	Постоянно	Практически всегда	Часто	Иногда	Редко	Практически никогда	Никогда	Не придавал (а) значения
	7	6	5	4	3	2	1	0

17	**Как часто приходится ограничивать рацион остальных членов семьи из-за пищевой аллергии Вашего ребенка?**							
	Постоянно	Практически всегда	Часто	Иногда	Редко	Практически никогда	Никогда	Не придавал (а) значения
	7	6	5	4	3	2	1	0
18	**Как часто в течение последнего месяца Вы испытывали страх, что Ваш ребенок (или Вы, если кормите грудью) съест (съедите) аллергенные продукты?**							
	Постоянно	Практически всегда	Часто	Иногда	Редко	Практически никогда	Никогда	Не придавал (а) значения
	7	6	5	4	3	2	1	0

***Рекомендации по использованию вопросника**

Настоящий вопросник целесообразно использовать при наблюдении ребенка с ПА в динамике: до и после назначения элиминационной диеты, а также на этапе расширения рациона ребенка и/или матери для оценки качества жизни членов семьи ребенка с ПА, а также как дополнительный инструмент для оценки адекватности назначаемой диетотерапии.

Для оценки ответов следует использовать шкалу шкала Ликерта, включающую следующую градацию ответов: «постоянно» (7 баллов), «практически всегда» (6 баллов), «часто» (5 баллов), «иногда» (4 балла), «редко» (3 балла), «практически никогда» (2 балла), «никогда» (1 балл), «не придавал(а) значения» (0 баллов). При этом результаты ответов на вопрос № 16 должны быть инвертированы. Вопросы разделены на 3 группы в зависимости от затрагиваемых сфер жизни: питание (вопросы № 4, 12, 13); эмоции и здоровье (вопросы № 6, 7, 9-11, 15, 16); повседневная жизнь (вопросы № 1-3, 5, 8, 14, 17, 18). Для интерпретации результата следует использовать среднее арифметическое оценок по всем трем сферам жизни как вместе взятых, так и по отдельности. Набранная сумма 7 баллов соответствует максимальному влиянию, 0 баллов – отсутствию негативного влияния заболевания на жизнь членов семьи ребенка с ПА.

Список опубликованных работ

1. Макарова С.Г., Вишнёва Е.А., Лаврова Т.Е., Петровская М.И. Пищевая аллергия: стратегия и тактика ведения больных с точки зрения доказательной медицины. Вопросы современной педиатрии. 2014. Т. 13. № 6. С. 46-51.

2. Макарова С.Г., Болдырева М.Н., Лаврова Т.Е., Петровская М.И. Кишечный микробиоценоз, пищевая толерантность и пищевая аллергия. Современное состояние проблемы. Вопросы современной педиатрии. 2014. Т. 13. № 3. С. 21-29.

3. Макарова С.Г., Лаврова Т.Е., Вишнёва Е.А., Турти Т.В., Акоев Ю.С., Петровская М.И. Первичная профилактика как эффективный ответ на эпидемию аллергических болезней. Педиатрическая фармакология. 2015. Т. 12. № 1. С. 67-73.

4. Макарова С.Г., Намазова-Баранова Л.С., Вишнёва Е.А., Геворкян А.К., Алексеева А.А., Петровская М.И. Актуальные вопросы диагностики пищевой аллергии в педиатрической практике. Вестник Российской академии медицинских наук. 2015. № 1. С. 41-46.

5. Петровская М.И. Прогностическая значимость определения sIgG4 как предиктора формирования толерантности при пищевой аллергии у детей. Педиатрическая фармакология. 2015. Т. 12. № 2. С. 223.

6. Деев И.А., Петровская М.И., Намазова-Баранова Л.С., Макарова С.Г., Зубкова И.В., Маянский Н.А. sIgG4 и другие предикторы формирования толерантности при пищевой аллергии у детей раннего возраста. Педиатрическая фармакология. 2015. Т. 12. № 3. С. 283-289.

7. Макарова С.Г., Намазова-Баранова Л.С., Новик Г.А., Вишнёва Е.А., Петровская М.И., Грибакин С.Г. К вопросу о продолжительности диеты при аллергии на белки коровьего молока. Как и когда снова вводить в питание ребенка молочные продукты? Педиатрическая фармакология. 2015. Т. 12. № 3. С. 345-353.

8. Петровская М.И., Намазова-Баранова Л.С., Винярская И.В., Макарова С.Г. Лингвистическая ратификация и оценка психометрических свойств русскоязычной

версии специализированного вопросника FLIP для оценки качества жизни членов семьи ребенка с пищевой аллергией: первые результаты. Педиатрическая фармакология. 2015. Т. 12. № 6. С. 651-656.

9. Петровская М.И., Намазова-Баранова Л.С., Макарова С.Г., Зубкова И.В. Антитела IgG4 как лабораторные предикторы формирования толерантности при пищевой аллергии у детей (проспективное наблюдательное исследование). Вопросы современной педиатрии. 2015. Т. 14. № S1. С. 184.

10. Петровская М.И., Макарова С.Г. Часто совершаемые ошибки в диагностике и лечении пищевой аллергии у детей раннего возраста. Практика педиатра. 2015. № 1. С. 4.

11. M. Petrovskaya , L. Namazova-Baranova , S. Makarova. Predictive laboratory markers of tolerance to food allergens in children (a prospective observational study). Allergy; Special Issue: Abstracts from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology Congress, 2015, Volume 70, Issue Supplement S101, p 159.

12. Петровская М.И., Намазова-Баранова Л.С., Винярская И.В., Макарова С.Г., Ерешко О.А. Новый инструмент для оценки качества жизни семьи ребенка с пищевой аллергией. Вопросы питания 2016; №4 (том 85):107.

13. Petrovskaya M , Namazova-Baranova L , Makarova S, Zubkova I. Cow’s milk protein allergy: new perspective in predicting of food tolerance in early agy children. 28th International Congress of Pediatrics, Abstract book. 48.

14. Петровская М.И., Макарова С.Г., Намазова-Баранова Л.С., Зубкова И.В. sIgG4 как предикторы формирования толерантности при пищевой аллергии к белкам коровьего молока у детей раннего возраста. Сборник материалов XIX конгресса педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии» 2016. С. 107.

15. Петровская М.И., Макарова С.Г., Намазова-Баранова Л.С., Винярская И.В. Пилотное исследование по разработке русскоязычной версии опросника по качеству жизни семьи ребенка с пищевой аллергией «FLIP». Сборник материалов XIX конгресса педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии» 2016. С. 218.

16. Протокол ведения детей с аллергией к белкам коровьего молока / [А.А. Баранов и д.р.]; под ред. А.А. Баранова, Л.С. Намазовой-Барановой, С.Г. Макаровой. – М.: ПедиатрЪ, 2016. – 48 с. - (Клинические рекомендации Союза педиатров России / ФГАУ «Науч. центр здоровья детей» М-ва здравоохранения Российской Федерации, Союз педиатров России).

Список использованной литературы

1. Alessandri C, Sforza S, Palazzo P, et al. Tolerability of a fully maturated cheese in cow's milk allergic children: biochemical, immunochemical, and clinical aspects. PLoS ONE 2012: 7: e40945.43).
2. American Academy of Pediatrics. Committee on Nutrition. Hypoallergenic infant formulas. Pediatrics. 2000; 106: 346–349.
3. Beattie PE, Lewis–Jones MS. A comparative study of impairment of quality of life in children with skin disease and children with other chronic childhood diseases. Br J Dermatol. 2006;155(Suppl.1):145–151.
4. Benson M. J., Pino-Lagos K., Rosemblatt M., Noelle R. J. All-trans retinoic acid mediates enhanced T reg cell growth, differentiation, and gut homing in the face of high levels of co-stimulation. J. Exp. Med. 2007; 204: 1765–1774.
5. Boyce J. A., Assa'ad A., Burks A. W., Jones S. M., Sampson H. A., Wood R. A. et al: 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; 126: 1–58.
6. Canani B.R., Nocerino, R., Terrin, G., Frediani, T., Lucarelli, S., Cosenza, L., ... Troncone, R. (2013). Formula selection for management of children with cow's milk allergy influences the rate of acquisition of tolerance: A prospective multicenter study. Journal of Pediatrics, 163(3). DOI: 10.1016/j.jpeds.2013.03.0087.
7. Carroccio A, Cavataio F, Iacono G. Cross-reactivity between milk proteins of different animals. Clin Exp Allergy 1999: 29: 1014–6.

8. Critères de Hanifin et Rajka. Trois critères majeurs et trois critères mineurs au moins sont nécessaires au diagnostic de ... Acta Derm Venereol (Stockh) 1980.

9. Dambacher WM, de Kort EH, Blom WM,Houben GF, de Vries E. Double-blind placebo-controlled food challenges in children with alleged cow's milk allergy: prevention of unnecessary elimination diets and determination of eliciting doses. Nutr J 2013: 12:22.

10. DesRoches A., Infante-Rivard C., Paradis L., Paradis J., Haddad E. Peanut allergy: is maternal transmission of antigens during pregnancy. J. Allergy Clin. Immunol. 2010; 20: 289–294.

11. Devenney I, Norrman G, Oldaeus G,Stromberg L, Falth-Magnusson K. A new model for low-dose food challenge in children with allergy to milk or egg. Acta Paediatr 2006: 95: 1133–9.42.

12. Diagnostic approach and management of cow's milk protein allergy in infants and children: ESPGHAN GI committee practical guidelines. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 2012; 55 (2). 221-229.

13. du Toit G, Meyer R, Shah N, et al. Identifying and managing cow's milk protein allergy. Arch Dis Child Educ Pract Ed 2010: 95: 134–44.

14. Dupont C. How to reintroduce cow's milk? Pediatr Allergy Immunol 2013: 24: 627-623.

15. Dutch Nutrition Institute. Food allergy standard for infants. ACI Int. 2000; 12: 68–76.

16. Eigenmann PA, Atanaskovic-Markovic M, O'B Hourihane J, Lack G, Lau S, Matricardi PM, Muraro A, Namazova Baranova L, Nieto A, Papadopoulos NG, Réthy LA, Roberts G, Rudzeviciene O, Wahn U, Wickman M, Høst A; European Academy of Allergy and Clinical Immunology Section on Pediatrics; European Academy of Allergy and Clinical Immunology-Clemens von Pirquet Foundation. Testing children for allergies: why, how, who and when: an updated statement of the European Academy of

Allergy and Clinical Immunology (EAACI) Section on Pediatrics and the EAACI-Clemens von Pirquet Foundation. Pediatr Allergy Immunol. 2013 Mar;24(2):195-209.

17. Elizur A., Rajuan N., Goldberg M.R., Leshno M., Cohen A., Katz Y. Natural course and risk factors for persistence of IgE-mediated cow's milk allergy. J. Pediatr. 2012; Sep;161(3):482-487.

18. Fiocchi A, Brozek J, Schünemann H, Bahna SL, von Berg A, Beyer K, Bozzola M, Bradsher J, Compalati E, Ebisawa M, Guzmán MA, Li H, Heine RG, Keith P, Lack G, Landi M, Martelli A, Rancé F, Sampson H, Stein A, Terracciano L, Vieths S; World Allergy Organization (WAO) Special Committee on Food Allergy. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines. Pediatr Allergy Immunol. 2010 Jul;21 Suppl 21:1-125.

19. Fiocchi A, Terracciano L, Bouygue GR, et al. Incremental prognostic factors associated with cow's milk allergy outcomes in infant and child referrals: the Milan Cow's Milk Allergy Cohort study. Ann Allergy Asthma Immunol 2008: 101: 166–73.

20. Ford LS, Bloom KA, Nowak-Wezgrzyn AH, Shreffler WG, Masilamani M, Sampson HA. Basophil reactivity, wheal size, and immunoglobulin levels distinguish degrees of cow's milk tolerance. J Allergy Clin Immunol 2013: 131: 180–6.

21. Greer F. R., Sicherer S. H., Burks A. W. Effects of early nutritional interventions on the development of atopic disease in infants and children: the role of maternal dietary restriction, breastfeeding, timing of introduction of complementary foods, and hydrolyzed formulas. American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition, American Academy of Pediatrics Section on Allergy and Immunology. Pediatrics. 2008;121(1):183.

22. 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; 126: 6.

23. Hattevig G, Kjellman B, Bjorksten B. Appearance of IgE antibodies to ingested and inhaled allergens during the first12 years of life in atopic and non-atopic children. Pediatr Allergy Immunol 1993: 4: 182–6.

24. Host A, Husby S, Osterballe O. A prospective study of cow's milk allergy in exclusively breast-fed infants. Incidence, pathogenetic role of early inadvertent exposure to cow's milk formula, and characterization of bovine milk protein in human milk. Acta Paediatr Scand 1988; 77:663–670.

25. Howe L, Franxman T, Teich E, Greenhawt M. What affects quality of life among caregivers of food allergic children? Ann Allergy Asthma Immunol. 2014;113(2): 69–74.

26. Iliev I. D., Matteoli G., Rescigno M. The yin and yang of intestinal epithelial cells in controlling dendritic cell function. J. Exp. Med. 2007; 204: 2253–2257.

27. Iliev I. D., Spadoni I., Mileti E., Matteoli G., Sonzogni A., Sampietro G. M., Foschi D., Caprioli F., Viale G., Rescigno M. Human intestinal epithelial cells promote the differentiation of tolerogenic dendritic cells. Gut. 2009; 58: 1481–1489.

28. Ito K, Futamura M, Movérare R, Tanaka A, Kawabe T, Sakamoto T, Borres MP. The usefulness of casein-specific IgE and IgG4 antibodies in cow's milk allergic children.Clin Mol Allergy. 2012 Jan 2;10(1):1. doi: 10.1186/1476-7961-10-1.

29. Jaensson E, Uronen-Hansson H, Pabst O, Eksteen B, Tian J, Coombes JL, Berg P-L, Davidsson T, Powrie F, Johansson-Lindbom B, Agace WW: Small intestinal CD103+ dendritic cells display unique functional properties that are conserved between mice and humans. J Exp Med 2008, 205:2139-2149.

30. Jenmalm MC, Bjorksten B. Exposure to cow’s milk during the first 3 months of life is associated with increased levels of IgG subclass antibodies to beta-lactoglobulin to 8 years. J Allergy Clin Immunol 1998: 102: 671–8.

31. Johansson-Lindbom B., Svensson M., Pabst O., Palmqvist C., Marquez G., Forster R., Agace W. W. Functional specialization of gut CD103+ dendritic cells in the regulation of tissue-selective T cell homing. J Exp Med. 2005; 202: 1063–1073.

32. Juvonen P, Mansson M, Kjellman NI, Bjorksten B, Jakobsson I. Development of immunoglobulin G and immunoglobulin E antibodies to cow’s milk proteins and oval-bumin after a temporary neonatal exposure to hydrolyzed and whole cow’s milk proteins. Pediatric Allergy and Immunology (Impact Factor: 3.4). 09/1999; 10(3):191-8.

33. Kemeny DM, Price JF, Richardson V, Richards D, Lessof MH. The IgE and IgG subclass antibody response to foods in babies during the first year of life and their relationship to feeding regimen and the development of food allergy. J Allergy Clin Immunol 199.

34. Kim JS, Nowak-Wegrzyn A, Sicherer SH, Noone S, Moshier EL, Sampson HA. Dietary baked milk accelerates the resolution of cow's milk allergy in children. J Allergy Clin Immunol 2011: 128: 125–31.

35. Koletzko S., Niggemann B., Arato A., Dias J. A., Heuschkel R., Husby S., Mearin M. L., Papadopoulou A., Ruemmele F. M., Staiano A., Schappi M. G., Vandenplas Y. Diagnostic Approach and Management of Cow's-Milk Protein Allergy in Infants and Children: ESPGHAN GI Committee Practical Guidelines. JPGN. 2012; 55: 221–229. DOI: 10.1097/MPG.0b013e31825c9482.

36. Lee JH, Kim WS, Kim H, Hahn YS. Increased cow's milk protein-specific IgG4 levels after oral desensitization in 7- to 12-month-old infants.Ann Allergy Asthma Immunol. 2013 Dec;111(6):523-8. doi: 10.1016/j.anai.2013.09.001. Epub 2013 Oct 3.

37. Lemon-Mule H, Sampson HA, Sicherer SH, Shreffler WG, Noone S, Nowak-Wegrzyn A. Immunologic changes in children with egg allergy ingesting extensively heated egg. J Allergy Clin Immunol 2008: 122: 977–83.

38. Longo G, Berti I, Barbi E, et al. Diagnosed child, treated child: food challenge as the first step toward tolerance induction in cow's milk protein allergy. Eur Ann Allergy Clin Immunol 2012:44:54–60.

39. Lopez-Exposito I., Song Y., Jarvinen K. M., Srivastava K., Li X. M. Maternal peanut exposure during pregnancy and lactation reduces peanut allergy risk in offspring. J. Allergy. Clin. Immunol. 2009; 124: 1039–1046.

40. Meiler F, Klunker S, Zimmermann M, Ak- dis CA, Akdis M. Distinct regulation of IgE, IgG4 and IgA by T regulatory cells and toll-like receptors. Allergy 2008: 63: 1455–63.

41. Mikkelsen A, Borres MP, Bjorkelund C, Lissner l, Oxelmark L. The Food hypersensitivity famiLy ImPact (FLIP) questionnaire – development and first results. Pediatr Allergy Immunol 2013: 24: 574-581.

42. Mowat A. M. Anatomical basis of tolerance and immunity to intestinal antigens. Nat. Rev. Immunol. 2003; 3: 331–341.

43. Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, Roberts G, Beyer K, Bindslev-Jensen C, Cardona V, Dubois A, duToit G, Eigenmann P, Fernandez Rivas M, Halken S, Hickstein L, Høst A, Knol E, Lack G, Marchisotto MJ, Niggemann B, Nwaru BI, Papadopoulos NG, Poulsen LK, Santos AF, Skypala I, Schoepfer A, Van Ree R, Venter C, Worm M, Vlieg–Boerstra B, Panesar S, de Silva D, Soares-Weiser K, Sheikh A, Ballmer-Weber BK, Nilsson C, de Jong NW, Akdis CA on behalf of the EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines. Diagnosis and management of food allergy. Allergy 2014; 69: 1008–1025.

44. Nanda MK., LeMasters GK, Levin L, Rothenberg ME, Assa'ad AH, Newman N, Bernstein D, Khurana-Hershey G, Lockey JE, Ryan PH. Allergic Diseases and Internalizing Behaviors in Early Childhood. Pediatrics. 2016;137:1.

45. Nowak-Wegrzyn A, Bloom KA,Sicherer SH, et al. Tolerance to extensively heated milk in children with cow's milk allergy. J Allergy Clin Immunol 2008: 122: 342–739.

46. Penttila I. Effects of transforming growth factor-beta and formula feeding on systemic immune responses to dietary beta-lactoglobulin in allergy-prone rats. Pediatr. Res. 2006; 59: 650–655.

47. Prescott S. L., Macaubas C., Smallacombe T., Holt B. J., Sly P. D., Loh R., Holt P. G. Reciprocal age-related patterns of allergen-specific T-cell immunity in normal vs. atopic infants. Clin. Exp Allergy. 1998; 28 (Suppl. 5): 39–44; discussion 50–51.

48. Roduit C., Frei R., Loss G., Buchele G., Weber J., Depner M., Loeliger S., Dalphin M. L., Roponen M., Hyvarinen A., Riedler J., Dalphin J. C., Pekkanen J., von Mutius E., Braun-Fahrlander C., Lauener R. Protection Against Allergy–Study in Rural Environments study group. Development of atopic dermatitis according to age of onset

and association with early-life exposures. J Allergy Clin Immunol. 2012 Jul;130(1):130-6.

49. Rona RJ, Keil T, Summers C, Gislason D, Zuidmeer L, Sodergren E. et al. The prevalence of food allergy: a meta-analysis. J Allergy Clin Immunol. 2007;120(3):638–646.

50. Saarinen K. M., Juntunen-Backman K., Jarvenpaa A. L., Kuitunen P., Lope L., Renlund M., Siivola M., Savilahti E. Supplementary feeding in maternity hospitals and the risk of cow's milk allergy: A prospective study of 6209 infants. J Allergy Clin Immunol. 1999;104(2 Pt 1):457.

51. Saarinen KM, Pelkonen AS, Makela MJ, Savilahti E. Clinical course and prognosis of cow's milk allergy are dependent on milk- specific IgE status. J Allergy Clin Immunol 2005: 116: 869–75.

52. Saps M, Bonilla S. Early life events: infants with pyloric stenosis have a higher risk of developing chronic abdominal pain in childhood. J Pediatr. 2011;159(4):551–554.

53. Satoguina JS, Weyand E, Larbi J, Hoerauf A. T regulatory-1 cells induce IgG4 production by B cells: role of IL-10. J Immunol 2005: 174: 4718–26.

54. Savilahti E.M., Savilahti E. Development of natural tolerance and induced desensitization in cow's milk allergy. Pediatr. Allergy Immunol. 2013; 24: 114–121.

55. Savilahti EM, Rantanen V, Lin JS, et al. Early recovery from cow's milk allergy is associated with decreasing IgE and increasing IgG4 binding to cow's milk epitopes. J Allergy Clin Immunol 2010: 125: 1315–21.e9.

56. Savilahti EM, Saarinen KM, Savilahti E. Duration of clinical reactivity in cow's milk allergy is associated with levels of specific immunoglobulin G4 and immunoglobulin A antibodies to beta-lactoglobulin. Clin Exp Allergy 2010: 40: 251–6.

57. Schouten B., van Esch B. C., Hofman G. A., Boon L., Knip pels L. M., Willemsen L. E., Garssen J. Oligosaccharide-induced whey specific CD25 (+) regulatory T-cells are involved in the suppression of cow milk allergy in mice. J. Nutr. 2010; 140: 835–841.

58. Shek LP, Bardina L, Castro R, Sampson HA, Beyer K. Humoral and cellular responses to cow milk proteins in patients with milk-induced IgE-mediated and non- IgE-mediated disorders. Allergy 2005: 60: 912–9.

59. Shek LP, Soderstrom L, Ahlstedt S, Beyer K, Sampson HA. Determination of food specific IgE levels over time can predict the development of tolerance in cow's milk and hen's egg allergy. J Allergy Clin Immunol 2004: 114: 387–91.

60. Sicherer S. H., Wood R. A., Stablein D., Lindblad R., Burks A. W., Liu A. H. et al: Maternal consumption of peanut during pregnancy is associated with peanut sensitization in atopic infants. J. Allergy Clin. Immunol. 2010; 126: 1191–1197.

61. Skripak JM, Matsui EC, Mudd K, WOOD RA. The natural history of IgE-mediated cow's milk allergy. J Allergy Clin Immunol 2007: 12: 1172-7.

62. Stapel SO, Asero R, Ballmer-Weber BK, et al. Testing for IgG4 against foods is not rec- ommended as a diagnostic tool: EAACI Task Force Report. Allergy 2008: 63: 793–6.

63. Tarini B. A., Carroll A. E., Sox C. M., Christakis D. A. Systematic review of the relationship between early introduction of solid foods to infants and the development of allergic disease. Arch. Pediatr. Adolesc. Med. 2006; 160: 502–507.

64. Tomicic S, Norrman G, Falth-Magnusson K, Jenmalm MC, Devenney I, Bottcher MF. High levels of IgG(4) antibodies to foods during infancy are associated with tolerance to corresponding foods later in life. Pediatr Allergy Immunol 2009: 20: 35–41.

65. Vaarala O, Saukkonen T, Savilahti E, Klemola T, Akerblom HK. Development of immune response to cow's milk proteins in infants receiving cow's milk or hydrolyzed formula. J Allergy Clin Immunol 1995: 96: 917–23.

66. van Esch B. Cow's milk allergy. Avoidance versus tolerance: new concepts for allergy management. Utrecht, the Netherlands. 2011.

67. van't Land B., Schijf M., van Esch B. C., van Bergenhenegouwen J., Bastiaans J., Schouten B., Boon L., Garssen J. Regulatory T-cells have a prominent role in the immune modulated vaccine response by specific oligosaccharides. Vaccine. 2010; 28: 5711–5717.

68. Vandenplas , Y., Dupont, C., Eigenmann, P., Host, A., Kuitunen, M., Ribes-Koninck, C. A workshop report on the development of the Cow's Milk-related Symptom Score awareness tool for young children. Acta Paediatrica2015:104: 334-339.

69. Vanto T, Helppila S, Juntunen-Backman K, et al. Prediction of the development of tolerance to milk in children with cow's milk hypersensitivity. J Pediatr 2004: 144: 218–22.

70. Vassilopoulou E, Konstantinou G, Kassimos D, et al. Reintroduction of cow's milk in milk-allergic children: safety and risk factors. Int Arch Allergy Immunol 2008: 146: 156–61.

71. Venter C, Arshad SH. Epidemiology of food allergy. Pediatr Clin North Am. 2011;58(2):327–349.

72. Venter C, Brown T, Shah N, Walsh J, Fox AT. Diagnosis and management of non-IgE-mediated cow's milk allergy in infancy - a UK primary care practical guide. Clinical and Translational Allergy. 2013;3:23.

73. Verhasselt V., Milcent V., Cazareth J., Kanda A., Fleury S., Dombrowicz D. et al: Breast milk-mediated transfer of an antigen induces tolerance and protection from allergic asthma. Nat. Med. 2008; 14: 170–175.

74. Vila L, Beyer K, Jarvinen KM, Chatchatee P, Bardina L, Sampson HA. Role of confor- mational and linear epitopes in the achievement of tolerance in cow's milk allergy. Clin Exp Allergy 2001: 31: 1599–606.

75. von Berg A., Filipiak-Pittroff B., Kramer U., Hoffmann B., Link E., Beckmann C., Hoffmann U., Reinhardt D., Grubl A., Heinrich J., Wichmann E., Bauer C.-P., Koletzko S., Berdel D. Allergies in high-risk schoolchildren after early intervention with cow's cow's milk protein hydrolysates: 10-year results from the German Infant Nutritional Intervention (GINI) study. J Allergy Clin Immunol. 2013 Jun;131(6):1565-73. Epub 2013 Mar 16.

76. von Berg A., Filipiak-Pittroff B., Kramer U., Link E., Bollrath C., Brockow I. et al: Preventive effect of hydrolyzed infant formulas persists until age 6 years: long-term

results from the German Infant Nutritional Intervention Study (GINI). J. Allergy Clin. Immunol. 2008; 121: 1442–1447.

77. von Berg A., Koletzko S., Filipiak-Pittroff B., Laubereau B., Grubl A., Wichmann H. E. et al. Certain hydrolyzed formulas reduce the incidence of atopic dermatitis but not that of asthma: three-year results of the German Infant Nutritional Intervention Study. J. Allergy Clin. Immunol. 2007; 119: 718–725.

78. von Berg A., Koletzko S., Grubl A., Filipiak-Pittroff B., Wichmann H. E., Bauer C. P. et al: The effect of hydrolyzed cow's milk formula for allergy prevention in the first year of life: the German Infant Nutritional Intervention Study, a randomized double-blind trial. J. Allergy Clin. Immunol. 2003; 111: 533–540.

79. Wang J, Lin J, Bardina L, et al. Correlation of IgE/IgG4 milk epitopes and affinity of milk-specific IgE antibodies with different phenotypes of clinical milk allergy. J Allergy Clin Immunol 2010: 125: 695–702.

80. Warren CM, Gupta RS, Sohn MW, Oh EH, Lal N, Garfield CF, Caruso D, Wang X, Pongracic JA. Differences in empowerment and guality of life among parents of children with food allergy. Annals of allergy, asthma and immunology. 2015; 114(2): 117–125.

81. Wood RA, Sicherer SH, Vickery BP, Jones SM, Liu AH, Fleischer DM, Henning AK, Mayer L, Burks AW, Grishin A, Stablein D, Sampson HA. The natural history of milk allergy in an observational cohort. J Allergy Clin Immunol. 2013 Mar;131(3):805-12.

82. Woodcock A., Lowe L. A., Murray C. S., Simpson B. M., Pipis S. D., Kissen P. et al. Early life environmental control: effect on symptoms, sensitization, and lung function at age 3 years. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2004; 170: 433–439.

83. Yanagida N, Minoura T, Kitaoka S.Butter Tolerance in Children Allergic to Cow's Milk. Allergy Asthma Immunol Res. 2015 Mar;7(2):186-9.

84. Yavuz ST, Buyuktiryaki B, Sahiner UM, Birben E, Tuncer A, Yakarisik S, Karabulut E, Kalayci O, Sackesen C. Factors that predict the clinical reactivity and

tolerance in children with cow's milk allergy. Ann Allergy Asthma Immunol. 2013 Apr;110(4):284-9.

85. Yavuz ST, Buyuktiryaki B, Sahiner UM, Birben E, Tuncer A, Yakarisik S, Karabulut E, Kalayci O, Sackesen C. Factors that predict the clinical reactivity and tolerance in children with cow's milk allergy. Ann Allergy Asthma Immunol. 2013 Apr;110(4):284-9.

86. Yavuz ST, Buyuktiryaki B, Sahiner UM, Birben E, Tuncer A, Yakarisik S, Karabulut E, Kalayci O, Sackesen C. Factors that predict the clinical reactivity and tolerance in children with cow's milk allergy. Ann Allergy Asthma Immunol. 2013 Apr;110(4):284-9.

87. Аллергология и иммунология. Клинические рекомендации для педиатров. Под ред. А.А. Баранова и Р.М. Хаитова. М.: Союз педиатром России. 2011 г. 256 с.

88. Баранов А А , Намазова-Баранова Л С , Боровик Т Э , Макарова С Г , Яцык ГВ, Скворцова В А , Турти Т В , Вишнева Е А , Алексеева А А , Рославцева Е А , Звонкова Н Г, Лукоянова О Л , Сновская М А Под редакцией: Баранова А А , Намазовой-Барановой Л С, Боровик Т Э , Макаровой С Г Пищевая аллергия М : Педиатръ, 2013 Сер Болезни детского возраста от А до Я.

89. Боровик Т.Э., Захарова И.Н., Макарова С.Г., Рославцева Е.А., Пампура А.Н. Оправдано ли применение козьего молока у детей с пищевой аллергией к белкам коровьего молока? Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2012; 4: 137–144.

90. Боровик Т.Э., Макарова С.Г., Семенова Н.Н. , Дарчия С.Н., Шумилина Л.В., Шихов С.Н., Чеканникова А.П. Новые подходы в диагностике и диетотерапии пищевой аллергии у детей раннего возраста. Российский аллергологический журнал – 2010.-№3.-с.30-42.

91. Варламов Е.Е., Пампура А.Н., Окунева Т.С. Клинико-иммунологическая характеристика больных с поливалентной пищевой аллергией в обосновании

назначения аминокислотных смесей. Российский аллергологический журнал. 2012; 1: 84–88.

92. Грибакин С.Г. К вопросу о продолжительности диеты при аллергии на белки коровьего молока. Как и когда снова вводить в питание ребенка молочные продукты? Педиатрическая фармакология. 2015. Т. 12. № 3. С. 345-353.

93. Диагностика и лечение аллергии к белкам коровьего молока у детей грудного и раннего возраста: практические рекомендации. Под ред. А. А. Баранова и др. М.: ПедиатрЪ. 2014. 48 с.

94. Диагностика и лечение аллергии к белкам коровьего молока у детей грудного и раннего возраста: практические рекомендации. Под ред. Баранова А.А., Намазовой-Барановой Л.С., Боровик Т.Э., Макаровой С.Г. М, Педиатр, 2014, 48с.

95. Е.А. Вишнева, Л.С. Намазова-Баранова, Т.В. Турти, Р.М. Торшхоева, А.А. Алексеева, Ю.Г. Левина. Аллергия к белкам коровьего молока. Подходы и алгоритмы лечения. Научно-практический журнал «Вопросы современной педиатрии» – 2012 – Т. 11 - №3 - С. 65-69.

96. Макарова С.Г., Намазова-Баранова Л.С., Вишнева Е.А., Геворкян А.К., Алексеева А.А., Петровская М.И Актуальные вопросы диагностики пищевой аллергии в педиатрической практике. Вестник РАМН, 2015, №1, 41-46.

97. Макарова С.Г., Намазова-Баранова Л.С., Вишнёва Е.А., Геворкян А.К., Алексеева А.А., Петровская М.И. Актуальные вопросы диагностики пищевой аллергии в педиатрической практике. Вестник Российской академии медицинских наук. 2015. № 1. С. 41-46.

98. Макарова С.Г., Намазова-Баранова Л.С., Новик Г.А., Вишнева Е.А., Петровская М.И., Грибакин С.Г. К вопросу о продолжительности диеты при аллергии на белки коровьего молока. Как и когда снова вводить в питание ребенка молочные продукты? Педиатрическая фармакология. 2015. Т. 12. № 3. С. 345-353.

99. Макарова Светлана Геннадиевна. Обоснование и оценка эффективности диетотерапии при пищевой аллергии у детей в различные возрастные периоды :

диссертация ... доктора медицинских наук : 14.00.09 / Макарова Светлана Геннадиевна; [Место защиты: Научно-исследовательский институт педиатрии Научного центра здоровья детей РАМН].- Москва, 2008.- 300 с.

100. Намазова-Баранова Л. С., Алексеева А. А., Алтунин В. В Антонова Е. В., Аршба Э. А., Ахмедуллина Д. И., Бакрадзе М. Д Баранов А. А., Ботвиньева В. В., Важнова И. М., Вишнева Е. А Вознесенская Н. И., Волков К. С., Галицкая М. Г., Гайворонская А. Г Геворкян А. К., Горячкина Л. А., Деев И. А., Дворяковский И. В, Дмитриенко Е. Г. и др. Аллергия у детей: от теории — к практике. Под ред. Л. С. Намазовой-Барановой. Сер. Современная педиатрия: от теории — к практике. Москва. 2011. 668 с.

101. Ройт, А. Иммунология: пер. с англ. /А. Ройт, Дж. Бростофф, Д. Мейл. – М.: Мир, 2000. – 592 с.].

102. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с аллергией к БКМ, 2016.

103. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с пищевой аллергией, 2015.

104. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с пищевой аллергией, 2016.