

© Коллектив авторов, 2008

О.С. Федорова, Л.М. Огородова, О.В. Солодовникова, Д.С. Гонсорунова

ПИЩЕВАЯ АЛЛЕРГИЯ У ДЕТЕЙ: АСПЕКТЫ ЭПИДЕМИОЛОГИИ И ЕСТЕСТВЕННОГО ТЕЧЕНИЯ

Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Сибирский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию», г. Томск, РФ

Вопросы, связанные с диагностикой и лечением пищевой аллергии (ПА) у детей, ежедневно возникают в клинической практике врачей-педиатров. Формирование сенсibilизации в раннем возрасте может служить причиной тяжелых нежелательных реакций, связанных с употреблением незначительного количества причинно-значимого аллергена [1–3]. В большинстве случаев к пубертатному периоду данная сенсibilизация подвергается регрессии, однако аллергия на некоторые антигены пищи отличается особым упорством течения [4, 5].

Терминология. В практической медицине состояния и синдромы, связанные с употреблением продуктов питания, различные по механизмам развития, ошибочно фигурируют под диагнозом ПА. Отсутствие четкой терминологии приводит к нерациональному использованию диагностических мероприятий и несовершенству стандартов терапии.

Современное представление о распространенности и естественном течении ПА основано на результатах крупных эпидемиологических исследований, проведенных в мире. До настоящего времени в России не проводились подобные исследования, спланированные в соответствии с принципами доказательной медицины. В доступной для анализа отечественной литературе встречаются показатели распространенности, основанные лишь на данных официальной статистики [6, 7]. Некоторыми авторами приводятся данные о частоте пищевой сенсibilизации среди больных аллергическими болезнями [8, 9].

Целью настоящего обзора являлось обсуждение результатов эпидемиологических исследований, удовлетворяющих критериям медицины доказательств.

При анализе результатов исследований, посвященных распространенности ПА, следует учитывать использованные в работе критерии диагностики. В ряде исследований эпидемиологические данные базируются на информации, полученной от родителей, в других — на объективных плацебо-контролируемых провокационных тестах [10–12].

В целом нежелательные явления, ассоциированные с употреблением пищевых продуктов (гиперчувствительность к пищевым продуктам), включают реакции неаллергической пищевой гиперчувствительности (как результат нарушения толерантности) и истинную ПА, обусловленную IgE-зависимыми или IgE-независимыми иммунными механизмами (см. рисунок). Термин «пищевая аллергия» рекомендован Всемирной аллергологической организацией к использованию в тех ситуациях гиперчувствительности к пищевым продуктам, когда подтверждены иммунологические механизмы развития болезни. В противном случае используется термин «неаллергическая гиперчувствительность к пище» [13]. Стандартом диагностики ПА является проведение плацебо-контролируемых провокационных тестов, заключающихся в градуированном пероральном введении маскированного пищевого аллергена в возрастающих дозировках или плацебо [14].

Токсические реакции обусловлены содержащимися в продуктах питания химическими или

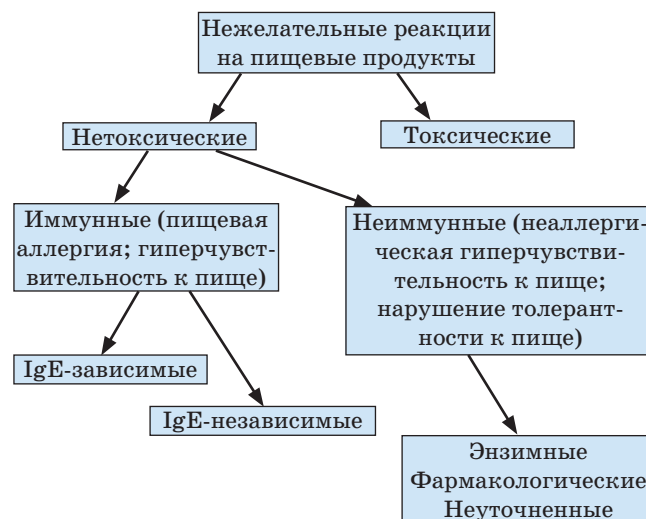


Рисунок. Классификация нежелательных реакций, ассоциированных с употреблением пищевых продуктов (ЕААСИ, 2001).

фармакологическими компонентами (гистамин, тирамин), оказывающими дозозависимый эффект у практически здоровых людей. Симптомы отвращения к пищевым продуктам могут проявляться под видом гиперчувствительности к пищевым продуктам, однако не развиваются при проведении плацебо-контролируемых провокационных тестов [13–15].

Распространенность различных клинических форм ПА. Синдром ПА охватывает широкий спектр болезней кожи, желудочно-кишечного (ЖКТ) и респираторного трактов, включая генерализованные проявления (табл. 1) [13]. Согласно данным официальной статистики, ПА является причиной 30–50% всех анафилактических состояний, требующих госпитализации в отделения неотложной терапии [16, 17]. У лиц женского пола 15–35 лет встречается фенотип анафилаксии, связанный с употреблением причинно-значимых пищевых аллергенов и последующей в течение 2–4 ч физической нагрузкой [18, 19].

Поражение кожных покровов является одним из наиболее частых проявлений ПА [9, 20, 21]. Так, у 1/3 больных атопическим дерматитом (АД) при обследовании выявляется сенсibilизация к пищевым аллергенам, а у детей грудного возраста она коррелирует с тяжестью болезни [22–24].

Патология ЖКТ, ассоциированная с гиперчувствительностью к пищевым продуктам, может манифестировать как в грудном возрасте (проктоколит, энтероколит, энтеропатия), так и у подростков (аллергический эозинофильный эзофагит, гастроэнтерит) [25]. Однако нередко в практическом здравоохранении данные проявления ПА расцениваются врачами как самостоятельная гастроинтестинальная патология, что определяет неверную тактику в отношении указанных симптомов. Перекрестная реактивность между растительными и

пищевыми аллергенами является причиной развития синдрома ПА у детей, имеющих сенсibilизацию к антигенам полыни, березы и амброзии [26].

Респираторные симптомы занимают меньший удельный вес в структуре пищевой аллергии, однако сопряжены с более тяжелыми клиническими фенотипами [27]. Так, аллергия к пищевым продуктам является важным фактором риска тяжелой жизнеугрожающей бронхиальной астмы (БА): около половины пациентов, имевших в анамнезе указания на терапию обострений с использованием искусственной вентиляции легких, имеют сенсibilизацию к пище [28]. Пищевая сенсibilизация диагностируется у 2–8% больных БА разного возраста, а также является причиной бронхообструктивного синдрома у грудных детей. При этом наиболее частыми причинно-значимыми аллергенами являются яйцо, молоко, арахис, соя, рыба и морепродукты [27, 29]. В ряде случаев респираторные симптомы могут быть индуцированы ингаляцией пищевых аллергенов: пшеничной муки, арахисовой пыли, запаха рыбы [30–32]. По данным разных исследований, сенсibilизация к пищевым антигенам может вызывать повышение гиперреактивности дыхательных путей даже в отсутствие клинически значимых респираторных симптомов [33].

Распространенность ПА у детей раннего возраста. В настоящее время опубликованы результаты двух когортных исследований распространенности ПА у детей раннего возраста. Так, проспективное наблюдение за детьми, родившимися в 2000–2001 гг., продемонстрировало наличие симптомов ПА у 14,2% обследованных в возрасте 3 мес, 9,1% — в 6 мес и 7,2% — в 12 мес (Великобритания, n=969). При этом в возрасте 1 года по результатам плацебо-контролируемых провокационных проб ПА выявлена у 3,2%, а позитивные кожные прик-тесты к пищевым аллергенам (яйцо,

Таблица 1

Клинические фенотипы пищевой аллергии*

Орган-мишень	Клинические синдромы
IgE-опосредованные	
Желудочно-кишечный тракт	Синдром оральной аллергии, гастроинтестинальная анафилаксия
Кожа	Крапивница, ангионевротический отек, кореподобная сыпь
Респираторный тракт	Острый риноконъюнктивальный синдром, бронхоспазм
Генерализованные формы	Анафилактический шок
IgE и клеточно-опосредованные	
Желудочно-кишечный тракт	Аллергический эозинофильный эзофагит и гастроэнтерит
Кожа	Атопический дерматит
Респираторный тракт	Бронхиальная астма
Клеточно-опосредованные	
Желудочно-кишечный тракт	Энтероколит, проктоколит и энтеропатия, индуцированные белками пищи, целиакия
Кожа	Контактный дерматит, герпетиформный дерматит
Респираторный тракт	Хейнера синдром (непереносимость молока, гемосидероз легких)

* по данным [10].

арахис, молоко, рыба, кунжутное семя) имели 2,2% детей [34].

В другом исследовании комплекс диагностических мероприятий, включавший кожное алерготестирование, плацебо-контролируемые провокационные тесты, оценку уровня специфического IgE, позволил выявить наличие ПА у 2,3% детей, достигших 3 лет (Дания, n=486). Наиболее частыми причинно-значимыми аллергенами для данной когорты были куриное яйцо, коровье молоко и арахис. В то же время гиперчувствительность к аллергенам рыбы, сои, фруктов и овощей, верифицированная кожными алергопробами, в большинстве случаев не подтверждалась провокационными тестами [35].

Принимая во внимание данные проведенных исследований, необходимо учитывать, что сенсibilизация к пищевым продуктам в большинстве случаев развивается до 3 лет, а наиболее распространенными причинно-значимыми аллергенами для детей этого возраста являются антигены белков коровьего молока и куриного яйца.

Распространенность ПА у детей старше 4 лет. Одномоментное изучение распространенности ПА у детей 6 лет (Великобритания, n=798) позволило оценить важность проведения алергологического тестирования у бессимптомных лиц в рамках популяционных исследований. Так, кожные прик-тесты позволили выявить сенсibilизацию к пищевым аллергенам у 2% детей, не имевших в анамнезе соответствующих симптомов. Клинические проявления ПА были отмечены у 11,8% детей, а по данным кожного алерготестирования у 3,6% из них была выявлена сенсibilизация как минимум к одному аллергену (преимущественно к белкам арахиса, рыбы, яйца) [36].

Распространенность нежелательных явлений, связанных с употреблением пищевых продуктов у детей 6 лет, по результатам одномоментного исследования в Таиланде (n=656) составила 6,3%. Кожное алерготестирование и провокационные тесты подтвердили наличие сенсibilизации к пищевым аллергенам только у 0,5% обследованных, что значительно ниже в сравнении с результатами эпидемиологических исследований, проведенных в различных европейских странах. В данном регионе актуальными причинно-значимыми аллергенами для детей раннего возраста являлись молоко и яйцо, в то время как в возрасте 3–6 лет — морепродукты [37].

Данные о распространенности ПА и особенностях ее течения у различных этнических групп, проживающих в одном географическом регионе, представлены в результатах уникального когортного исследования. Под наблюдением в течение 9 лет находились 2962 ребенка европеоидной расы и 911 детей южноазиатской этнической группы, родившихся в Великобритании. По результатам исследования, частота эпизодов бронхообструктивного синдрома, ассоциированного с приемом

каких-либо пищевых продуктов, у представителей белой расы в возрасте 4 лет составила 5,3% и снизилась до 4,7% к 9 годам. Напротив, у азиатов распространенность симптомов за указанный период увеличилась вдвое (13,1% и 22,3% соответственно). Недостатками данного исследования явились отсутствие анализа роли причинно-значимых аллергенов и использование для диагностики субъективной информации (анкетирование, интервьюирование) [38].

На распространенность ПА оказывают влияние диетические традиции и доминирующий метод приготовления пищи в регионе. Так, частота употребления в пищу арахиса равнозначна для жителей США и Китая, однако распространенность сенсibilизации к этому аллергену в Китае значительно ниже [39]. Установлено, что используемая в США промышленная обработка арахиса при температуре 180°C, увеличивает аллергенность белка [40]. В Израиле причиной высокой распространенности аллергии к арахису признано раннее введение термически необработанного арахиса и кунжута в рацион детей раннего возраста [41].

Естественное течение ПА. Вопросу естественного течения ПА в последнее десятилетие уделяется значительное внимание. С этой целью в различных странах было проведено несколько когортных исследований. В рамках одного из них (США, n=480) выявлено, что в большинстве случаев симптомы, связанные с непереносимостью продуктов питания, манифестировали в течение первого года жизни ребенка, а по достижении 3 лет 28% детей как минимум однократно имели эпизоды гиперчувствительности к пищевым аллергенам. Провокационные тесты подтвердили наличие пищевой сенсibilизации у 8% детей в возрасте 3 лет [42].

Исследование, инициированное в Финляндии, заключалось в проспективном наблюдении за детьми с рождения до 6 лет. Частота клинических симптомов ПА увеличивалась в течение первых 3 лет наблюдения с 19% до 27%, а к 6 годам составила 8% [43].

В ходе крупнейшего когортного исследования родители 35% обследуемых детей, достигших возраста 2 лет, указывали на признаки ПА у ребенка (Норвегия, n=3623). Более 2/3 всех случаев нежелательных реакций были связаны с употреблением фруктов, молока и овощей, реже симптомы ассоциировались с аллергенами яйца, рыбы, ореха и сельдерея. У большинства детей длительность реакции не превышала 6 мес с момента их манифестации, затем наблюдалось формирование толерантности. Второй этап данной программы заключался в наблюдении до 2,5 лет детей с клиническими признаками ПА к аллергену коровьего молока и/или куриного яйца, а также их обследовании с использованием кожных алергопроб и плацебо-контролируемых провокационных тестов (n=2721). Выявлено, что большинст-

Таблица 2

Исследование естественного течения ПА на аллерген коровьего молока*

Автор исследования	Число обследованных	Возраст, мес	Длительность наблюдения	Число детей, достигших толерантности, %	
				IgE-зависимый тип	IgE-независимый тип
Dannaeus [53]	47	14–20	6 мес – 4 года	29	74
Host and Halken [54]	39	0–12	3 года	76	100
Hill et al. [55]	47	3–66	6 – 39 мес	40	38
Bishop et al. [56]	100	1–98	5 лет	67	86
Hill et al. [57]	98	4–100	6 – 73 мес	22	59
James and Sampson [58]	29	3–14	3 года	38	—

* по данным [41].

во нежелательных реакций, связанных с употреблением молока, имеют IgE-независимый механизм, и только $\frac{1}{3}$ клинических случаев подтверждена результатами дополнительного обследования (1,1%). Напротив, аллергия к белку куриного яйца чаще подтверждалась провокационными тестами и имела IgE-зависимый патогенез [44, 45].

Процесс формирования толерантности к пищевым аллергенам представляет интерес для науки и практического здравоохранения. Исследования последних лет свидетельствуют о целесообразности строгой элиминационной диеты для формирования толерантности и о возможности блокирования этого процесса при ее несоблюдении [46, 47]. Установлено, что факторами, способствующими пролонгированию ПА, являются наличие АД и эпизоды анафилактических состояний в анамнезе [48]. В ряде исследований формирование толерантности подтверждено не только на клиническом уровне, но и при оценке специфического IgE в сыворотке крови, проведении аллергологического тестирования и плацебо-контролируемых провокационных тестов в динамике. Так, наблюдение за детьми в течение первых 3 лет жизни показало, что симптомы аллергии к молоку наблюдались у 6,7% детей, в то время как верифицированная методом радиоаллергосорбентного теста и провокационными пробами сенсibilизация — у 2,2% обследованных (Дания, n=1749). Следует отметить, что к 3 годам толерантность к белку молока сформировалась у всех пациентов с IgE-неопосредованной ПА и 75% детей с IgE-зависимой формой болезни. Вовлечение IgE в процесс аллергии способствовало появлению сенсibilизации к другим пищевым продуктам и аэроаллергенам в старшем возрасте [49]. Схожие результаты были получены в ходе крупного многоцентрового исследования: наличие специфического IgE к аллергену яйца в сыворотке крови у детей с отягощенным семейным атопическим анамнезом значительно увеличивало риск развития сенсibilизации к ингаляционным аллергенам в возрасте 3 лет (Германия, n=4082) [50].

В рамках изучения естественного течения ПА к антигену коровьего молока проведен ряд проспективных исследований, результаты которых

демонстрируют, что у детей с IgE-независимым типом болезни быстрее и чаще формируется толерантность (табл. 2) [46, 51, 52].

В литературе имеются данные только одного проспективного наблюдения за детьми с аллергией к белку куриного яйца, подтвержденной плацебо-контролируемыми провокационными тестами: толерантность сформировалась у 44% детей, наблюдавшихся в течение 9 лет [59]. Установлено, что сенсibilизация к аллергену яйца в раннем возрасте ассоциирована с высоким риском развития аллергических болезней дыхательных путей в будущем [60, 61].

Первые исследования по наблюдению за больными с аллергией к арахису продемонстрировали склонность к длительному сохранению сенсibilизации и отсутствие случаев формирования толерантности [62]. Впоследствии было описано снижение уровня сенсibilизации у 20% пациентов, что сделало оправданными рекомендации по повторному обследованию больных, включая определение уровня специфического IgE и провокационные тесты [63, 64]. Сохранение сенсibilизации к аллергену арахиса в подростковом возрасте оказалось прогностически неблагоприятным маркером в отношении формирования толерантности [46].

Таким образом, распространенность симптомов нежелательных реакций, связанных с употреблением пищевых продуктов, чрезвычайно высока в детском возрасте: как минимум четверть родителей указывает на наличие данных симптомов в анамнезе своего ребенка. При этом истинная пищевая аллергия подтверждается у 5–10% детей, пик заболеваемости приходится на первый год жизни, в дальнейшем формируется толерантность к аллергену. Следует учитывать, что дети с диагностированной IgE-опосредованной ПА представляют группу риска по прогрессированию пищевой сенсibilизации и формированию гиперчувствительности к аэроаллергенам. В связи с этим обосновано раннее выявление пациентов с пищевой сенсibilизацией, назначение элиминационной диеты и превентивных мероприятий по предотвращению прогрессирования ПА и снижению риска развития БА и аллергического ринита.

ЛИТЕРАТУРА

1. Björkstén B. The epidemiology of food allergy. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2001; 1 (3): 225–227.
2. Roberts G. Anaphylaxis to foods. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2007; 18 (6): 543–548.
3. van Wijk F, Knippels L. Initiating mechanisms of food allergy: Oral tolerance versus allergic sensitization. *Biomed. Pharmacother.* 2007; 61 (1): 8–20.
4. Kanny G. Food allergy. *Rev. Prat.* 2007; 57 (12): 1331–1338.
5. Bidat E. Food allergy in children. *Arch. Pediatr.* 2006; 13 (10): 1349–1353.
6. Барановский А. Ю., Назаренко Л. И., Райхельсон К. Л. Псевдоаллергическая пищевая непереносимость. Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости: Всероссийский журнал врача общей практики. 2006; 1: 22–24.
7. Лусс Л. В. Пищевая аллергия: проблемы диагностики и терапии. *Леч. врач.* 2003; 3: 12–20.
8. Воронцов И. М., Матальгина О. А. Болезни, связанные с пищевой сенсибилизацией у детей. Л.: Медицина, 1986.
9. Потемкина А. М. Диагностика и лечение аллергических заболеваний у детей. Казань: изд-во Казан. ун-та, 1990.
10. Rona RJ, Keil T, Summers C et al. The prevalence of food allergy: A meta-analysis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2007; 120 (3): 638–646.
11. Keil T. Epidemiology of food allergy: what's new? A critical appraisal of recent population-based studies. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2007; 7: 259–263.
12. Ramesh S. Food Allergy Overview in Children. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2007; 8: 23–55.
13. Johansson S, Hourihane JO'B et al. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from EAACI nomenclature task force. *Allergy.* 2001; 56: 813–824.
14. Sampson HA. Update on food allergy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2004; 114 (5): 805–819.
15. Ногаллер А. М. Пищевая аллергия и непереносимость пищевых продуктов: дифференциальная диагностика. *Тер. архив.* 2006; 78 (2): 66–71.
16. Bock SA, Munoz-Furlong A, Sampson HA. Fatalities due to anaphylactic reactions to food. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2001; 107: 191–193.
17. Mullins RJ. Anaphylaxis: risk factors for recurrence. *Clin. Exp. Allergy.* 2003; 33: 1033–1040.
18. Varjonen E, Vainio E, Kalimo K. Life-threatening, recurrent, anaphylaxis caused by allergy to gliadin and exercise. *Clin. Exp. Allergy.* 1997; 27: 162–166.
19. Noran R, Sheffer A. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Immunol. Allergy Clin. North. Am.* 1991; 11: 757–766.
20. Burks W. Skin manifestations of food allergy. *Pediatrics.* 2003; 111 (6): 1617–1624.
21. Fasano MB. Dermatologic food allergy. *Pediatr. Ann.* 2006; 35 (10): 727–731.
22. Burks AW, James JM, Hiegel A et al. Atopic dermatitis and food hypersensitivity reactions. *J. Pediatr.* 1998; 132: 132–136.
23. Guillet G, Guillet MH. Natural history of sensitizations in atopic dermatitis. A 3-year follow-up in 250 children: food allergy and high risk of respiratory symptoms. *Arch. Dermatol.* 1992; 128: 187–192.
24. Benhamou AH, Eigenmann PA. Atopic dermatitis and food allergies. *Rev. Med. Suisse.* 2007; 3 (108): 1038–1043.
25. Sampson HA, Sicherer SH, Bimbaum AH. Technical review on the evaluation of food allergy in gastrointestinal disorders. American Gastroenterological Association. *Gastroenterology.* 2001; 120: 1026–1240.
26. Breiteneder H, Ebner C. Molecular and biochemical classification of plant-derived food allergens. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2000; 106: 27–36.
27. James JM. Respiratory Manifestations of food allergy. *Pediatrics.* 2003; 111 (6): 1625–1630.
28. Roberts G, Patel N et al. Food allergy as a risk factor for life-threatening asthma in childhood: a case-controlled study. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2003; 112: 168–174.
29. Nekam KL. Nutritional triggers in asthma. *Acta Microbiol. Immunol. Hung.* 1998; 45: 113–117.
30. Baur X, Posch A. Characterized allergens causing bakers' asthma. *Allergy.* 1998; 53: 562–566.
31. Crespo JF, Pascual C, Dominguez C et al. Allergic reactions associated with airborne fish particles in IgE-mediated fish hypersensitive patients. *Allergy.* 1995; 50: 257–261.
32. Sicherer DH, Furlong TJ, DeSimone J, Sampson HA. Self-reported peanut allergic reactions on commercial airlines. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1999; 103: 186–189.
33. James JM, Eigenmann PA, Eggleston PA et al. Airway reactivity changes in asthmatic patients undergoing blinded food challenges. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 153: 597–603.
34. Venter C, Pereira B, Grundy J et al. Incidence of parentally reported and clinically diagnosed food hypersensitivity in the first year of life. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2006; 117: 1118–1124.
35. Osterballe M, Hansen TK, Mortz CG et al. The prevalence of food hypersensitivity in an unselected population of children and adults. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2005; 16: 567–573.
36. Venter C, Pereira B, Grundy J et al. Prevalence of sensitization reported and objectively assessed food hypersensitivity amongst six-year-old children: a population-based study. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2006; 17: 356–363.
37. Santadusit S, Athapaisalsarudee S, Vichyanond P. Prevalence of adverse food reactions and food allergy among Thai children. *J. Med. Assoc. Thai.* 2005; 88 (8): 27–32.
38. Kuehni CE, Strippoli MP, Silverman M. Food intolerance and wheezing in young South Asian and white children: prevalence and clinical significance. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2006; 118: 528–530.
39. Hill DJ, Hosking CS, Heine RG. Clinical spectrum of food allergy in children in Australia and South-East Asia: identification and targets for treatment. *Ann. Med.* 1999; 31: 272–281.
40. Chung SY, Butts CL et al. Linking peanut allergenicity to the processes of maturation, curing and roasting. *J. Agric. Food Chem.* 2003; 51: 4273–4277.
41. Dalai I, Binson I et al. Food allergy is a matter of geography after all: sesame as a major cause of severe IgE-mediated food allergic reactions among infants and young children in Israel. *Allergy.* 2002; 57: 362–365.
42. Bock SA. Prospective appraisal of complaints of adverse reactions to foods in children during the first 3 years of life. *Pediatrics.* 1987; 79: 683–688.
43. Kajosaari M. Food allergy in Finnish children aged 1 to 6 years. *Acta Paediatr. Scand.* 1982; 71: 815–819.
44. Eggesbo M, Botten G, Halvorsen R, Magnus P. The prevalence of CMA/CMPI in young children: the validity of parentally perceived reactions in a population-based study. *Allergy.* 2001; 56: 393–402.
45. Eggesbo M, Botten G, Halvorsen R, Magnus P. The prevalence of allergy to egg: a population-based study in young children. *Allergy.* 2001; 56: 403–411.
46. Wood RA. The natural history of food allergy. *Pediatrics.* 2003; 111 (6): 1631–1637.
47. Nowak-Wegrzyn A. Food allergy to proteins. *Nestle Nutr. Workshop Ser. Pediatr. Program.* 2007; 59: 17–31.
48. Imai T, Komata T, Ogata M et al. Prolonged type of food allergy. *Arerugi.* 2007; 56 (10): 1285–1292.
49. Host A, Halken S, Jacobsen HP et al. The natural course of cow's milk protein allergy/intolerance. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1997; 99: 490–493.
50. Kulig M, Bergmann R, Klettke U et al. Natural course of sensitization to food and inhalant allergens during the first 6 years of life. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1999; 103: 1173–1179.
51. Skripak JM, Matsui EC et al. The natural history of IgE-mediated cow's milk allergy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2007; 5: 1172–1177.
52. Crittenden RG, Bennett LE. Cow's milk allergy: a complex disorder. *J. Am. Coll. Nutr.* 2005; 24 (6): 582–591.
53. Dannaeus A, Johansson SGO. A follow-up of infants with adverse reactions to cow's milk. *Acta Paediatr. Scand.* 1979; 68: 377–382.
54. Host A, Halken S. A prospective study of cow milk allergy in Danish infants during the first 3 years of life. Clinical course in relation to clinical and immunological type of hypersensitivity

reaction. *Allergy*. 1990; 45: 587–596.

55. Hill DJ, Firer MA, Ball G, Hosking CS. Recovery from milk allergy in early childhood: antibody studies. *J. Pediatr.* 1989; 114: 761–766.

56. Bishop JM, Hill DJ, Hosking CS. Natural history of cow milk allergy: clinical outcome. *J. Pediatr.* 1990; 116: 862–867.

57. Hill DJ, Firer MA, Ball G, Hosking CS. Natural history of cows' milk allergy in children: immunological outcome over 2 years. *Clin. Exp. Allergy*. 1993; 23: 124–131.

58. James JM, Sampson HA. Immunologic changes associated with the development of tolerance in children with cow milk allergy. *J. Pediatr.* 1992; 121: 371–377.

59. Ford RPK, Taylor B. Natural history of egg hypersensitivity. *Arch. Dis. Child.* 1982; 57: 649–652.

60. Tariq SM, Matthews SM, Hakin EA, Arshad SH. Egg allergy in infancy predicts respiratory allergic disease by 4 years of age. *Pediatr. Allergy Immunol.*, 2000; 11: 162–167.

61. Rhodes HL, Sporik R, Thomas P et al. Early life risk factors for adult asthma: a birth cohort study of subjects at risk. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2001; 108: 720–725.

62. Bock SA, Atkins FM. The natural history of peanut allergy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1989; 83: 900–904.

63. Spergel JM, Beausoleil JL, Pawlowski NA. Resolution of childhood peanut allergy. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2000; 85: 473–476.

64. Skolnick HS, Conover-Walker MK, Barnes-Koerner C et al. The natural history of peanut allergy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2001; 107: 367–374.